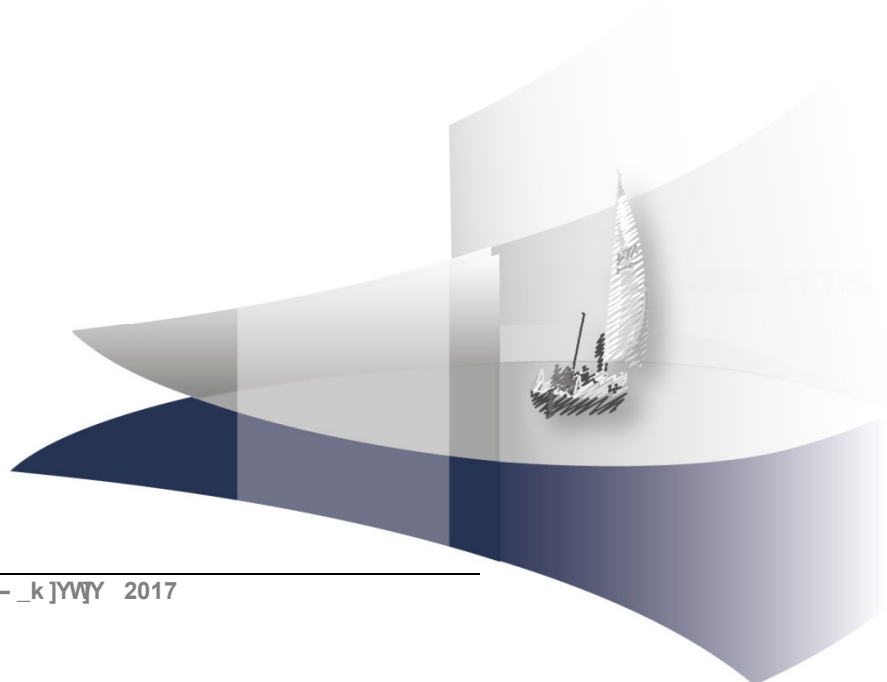


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 19.04.2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] problem zdrowotny, wytyczne praktyki klinicznej, aktualny status finansowania, formułowanie treści analizy

[REDACTED] charakterystyka interwencji

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

Zamawiającego reprezentował/a/li:

Anna Radziwiłska-Muc

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Klasyfikacja	10
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Epidemiologia.....	13
2.4.1. Cukrzyca	13
2.4.2. DME w przebiegu cukrzycy	15
2.4.3. Oszacowanie populacji docelowej	19
2.5. Czynniki ryzyka	19
2.6. Historia choroby i rokowanie	20
2.7. Rozpoznanie	22
2.7.1. Ocena ostrości wzroku	23
2.7.2. Obrazowanie	27
2.8. Leczenie	28
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	32
3.1. Wytyczne polskie	32
3.1.1. Wytyczne PTO 2014	32
3.1.2. Wytyczne PTD 2016	33
3.2. Wytyczne zagraniczne	34
4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	38
4.1. Aktualna praktyka kliniczna	38
4.2. Projekt programu lekowego	39
4.3. Rekomendacje finansowe	41
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	44
5.1. Ranibizumab (Lucentis®).....	44
5.2. Aflibercept (Eylea®)	47
5.3. Bewacyzumab (Avastin®).....	51
5.4. Fotokoagulacja laserowa	52

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	55
6.1. Populacja docelowa	55
6.2. Interwencja	55
6.3. Komparator	55
6.4. Punkty końcowe	55
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW	56
8. BIBLIOGRAFIA	58
SPIS TABEL	63
SPIS RYSUNKÓW	64
SPIS WYKRESÓW	65

INDEKS SKRÓTÓW

AAO	A amerykańska Akademia Okulistyki (<i>American Academy of Ophthalmology</i>)
ADA	A amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
AMD	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
AOA	A amerykańskie Towarzystwo Optometrii (<i>American Optometric Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRVO	Zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best corrected visual acuity</i>)
BRB	Bariera krew-siatkówka
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNV	Neowaskularyzacja naczyńkówkowa
CRT	Grubość siatkówki w centralnej części (<i>Central retinal thickness</i>)
CRVO	Zakrzep żyły środkowej siatkówki
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (<i>Clinically significant macular edema</i>)
CSR	Przewlekła forma centralnej surowiczej retinopatii
DD	Średnica tarczy nerwu wzrokowego (<i>Disc Diameter</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (<i>Diabetic macular edema</i>)
DME-TGWG	Wytyczne grupy roboczej dotyczące leczenia cukrzycowego obrzęku plamki (<i>The Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group</i>)

DR	Retinopatia cukrzycowa (<i>Diabetic Retinopathy</i>)
ETDRS	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>)
FA	Angiografia fluorescencyjna (<i>Fluorescein angiography</i>)
FAZ	Okołodołkowa strefa beznacyniowa (<i>Foveal avascular zone</i>)
GDRPG	Grupa zajmująca się Globalnym Projektem Retinopatii Cukrzycowej (<i>Global Diabetic Retinopathy Project Group</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated Hemoglobin</i>)
ICO	Międzynarodowa Rada Okulistyki (<i>International Council of Ophthalmology</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IgG1	Immunoglobulina G
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
logMAR	Minimalna rozdzielczość kątowna (<i>Minimal angle of resolution</i>)
MPLT	Laseroterapia mikropulsowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
OCT	Optyczna koherentna tomografia (<i>Optical coherence tomography</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PICO	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PRN	Dawkowanie według zapotrzebowania (<i>pro re nata</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RAN	Ranibizumab
RPE	Łzawienie z warstwy barwnikowej siatkówki
RVO	Niedrożność naczyń żylnych siatkówki
SD-OCT	Optyczna koherentna tomografia w domenie spektralnej (<i>Spectral domain optical coherence tomography</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1
T2DM	Cukrzyca typu 2
T&E	Lecz i wydłużaj odstępy między dawkami (<i>Treat and extend</i>)
WGE	Włoska Grupa Ekspertów
VA	Ostrość wzroku (<i>Visual acuity</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu Lucentis® (ranibizumab, RAN) stosowanego w monoterapii, u dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem plamki z zajęciem dołka.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego RAN oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania RAN oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. przedstawienie kosztów terapii RAN oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać RAN w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie RAN ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

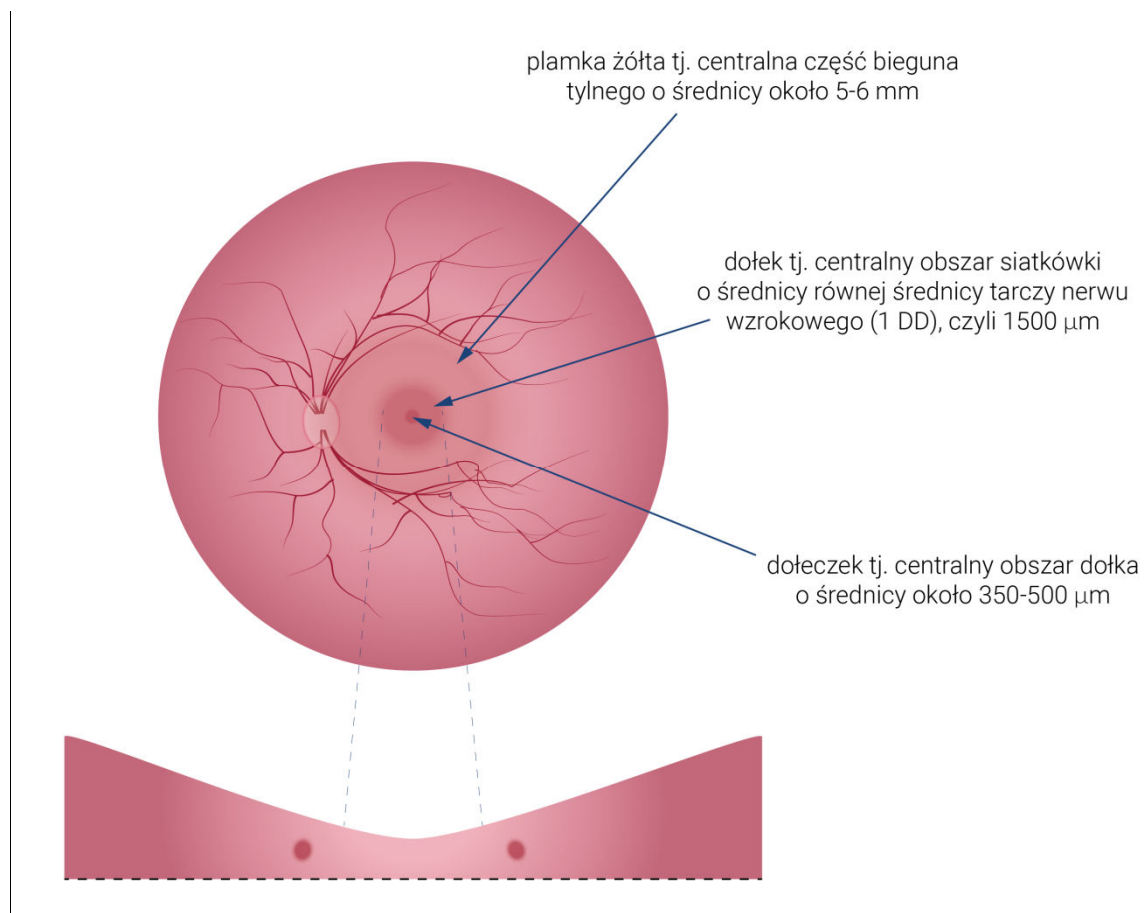
2.1. Definicja

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, ang. *Diabetic Macular Edema*) jest powikłaniem występującym w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Cechuje się nagromadzeniem płynu surowiczego i lipidów w centralnej części siatkówki, tj. plamce żółtej – odpowiedzialnej za ostre i precyzyjne widzenie – w wyniku zwiększonej przepuszczalności naczyń. [1–3]

Powszechnie przyjęta definicja DME zakłada obecność obrzęku lub wysięków twardych na obszarze około 1 DD (średnica tarczy nerwu wzrokowego) od centrum plamki, tzn. w promieniu 1500 μm od centrum dołeczka (Rysunek 1). [1–3]

DME może wystąpić na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób ICD-10 przyjmuje oznaczenie H 35.8.

Rysunek 1.
Schemat oka



Opracowanie na podstawie [4]

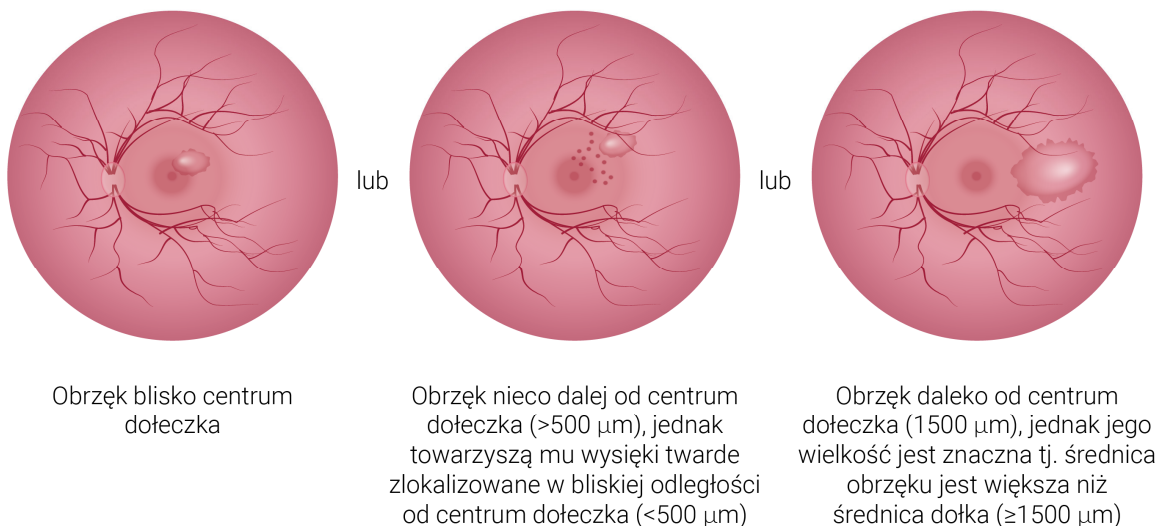
2.2. Klasyfikacja

Pierwszą metodą klasyfikacji DME były kryteria zaproponowane przez ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), które różnicują schorzenie na klinicznie istotne (CSME, *Clinically Significant Macular Edema*) lub klinicznie nieistotne. Termin CSME opracowano w celu charakterystyki stopnia zaawansowania zmian oraz ustalenia wskazań do laseroterapii. [1–3]

Zgodnie z kryteriami ETDRS **CSME** stwierdza się na podstawie poniższych kryteriów:

- obrzęku siatkówki w obszarze do 500 μm od centrum dołeczka,
- wysięków twardych w odległości $<500 \mu\text{m}$ od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, w odległości mogącej przekroczyć 500 μm od dołeczka,
- obrzęku siatkówki zajmującego obszar $\geq 1500 \mu\text{m}$ (1DD), jeśli którakolwiek jego część leży w odległości $\leq 1500 \mu\text{m}$ (1DD) od centrum dołeczka (Rysunek 2). [1–3]

Rysunek 2.
Definicja CSME wg kryteriów ETDRS



Opracowanie własne na podstawie [5]

Kolejnym standardem oceny zaawansowania DME jest Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki, opracowana przez Amerykańską Akademię Okulistyki (AAO, *American Academy of Ophthalmology*) w celu uproszczenia kryteriów ETDRS. Zgodnie z kryteriami AAO DME dzielone jest na obecne lub pozornie nieobecne. W przypadku stwierdzenia obecności obrzęku dalsza ocena zależy od jego odległości od centrum plamki (Tabela 1). [6, 7]

Tabela 1.
Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki opracowana na podstawie zaleceń AAO

Stopień nasilenia choroby	Objawy oftalmoskopowe (badanie przy szerokich źrenicach)
Brak DME	brak pogrubienia struktur siatkówki lub wysięków twardych w obszarze tylnego bieguna

Stopień nasilenia choroby	Objawy oftalmoskopowe (badanie przy szerokich źrenicach)
Obecny DME	pogrubienie struktury siatkówki lub wysięki twarde w obszarze tylnego bieguna
W przypadku stwierdzenia obecności DME:	
Łagodny	pogrubienie struktury siatkówki lub wysięki twarde w obszarze tylnego bieguna występujące poza centralnym obszarem plamki (ok. 1 mm wielkości)
Umiarkowany	pogrubienie struktury siatkówki lub wysięki twarde w centralnym obszarze plamki występujące poza dołeczkiem
Ciężki	pogrubienie struktury siatkówki lub wysięki twarde w centralnym obszarze plamki z zajęciem dołeczka

Z kolei inny system klasyfikacji DME, zaproponowany przez *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPG), ocenia ciężkość choroby w zależności od odległości pogrubienia siatkówki od dołka i/lub obecności lipidów (Tabela 2). [8]

Tabela 2.
Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki opracowana na podstawie zaleceń AAO

Stopień nasilenia DME	Objawy oftalmoskopowe (badanie przy szerokich źrenicach)
Łagodny	obecność obrzęku lub lipidu w obszarze tylnego bieguna, oddalone od środka plamki
Umiarkowany	obecność obrzęku lub lipidów zbliżających się, lecz niezajmujących centrum plamki
Ciężki	obecność obrzęku lub lipidów obejmujących centrum plamki

Dodatkowo w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) wyróżnia się obrzęk:

- **ogniskowy** – spowodowany lokalnymi nieprawidłowościami naczyńiowymi (głównie mikrołośniaki), zwykle otoczonymi wysiękami twardymi wyznaczającymi jego granice,
- **rozlany** – spowodowany uogólnionym przeciekiem z poszerzonych kapilar (mikrołośniaki i małe tętniczki) w biegunie tylnym, zwykle bez wysięków,
- **cystoidalny/ torbielowaty/ wysiękowy** – związany z rozlanym obrzękiem, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie splotowej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu,
- **niedokrwienny** – spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych, powodującą poszerzenie strefy beznacyniowej (FAZ, *foveal avascular zone*), nawet do około 0,7–1,5 mm,
- **wywołany trakcją szkliskowo-siatkówkową**,
- oraz **mieszany** – łączący cechy co najmniej dwóch wymienionych. [1, 2]

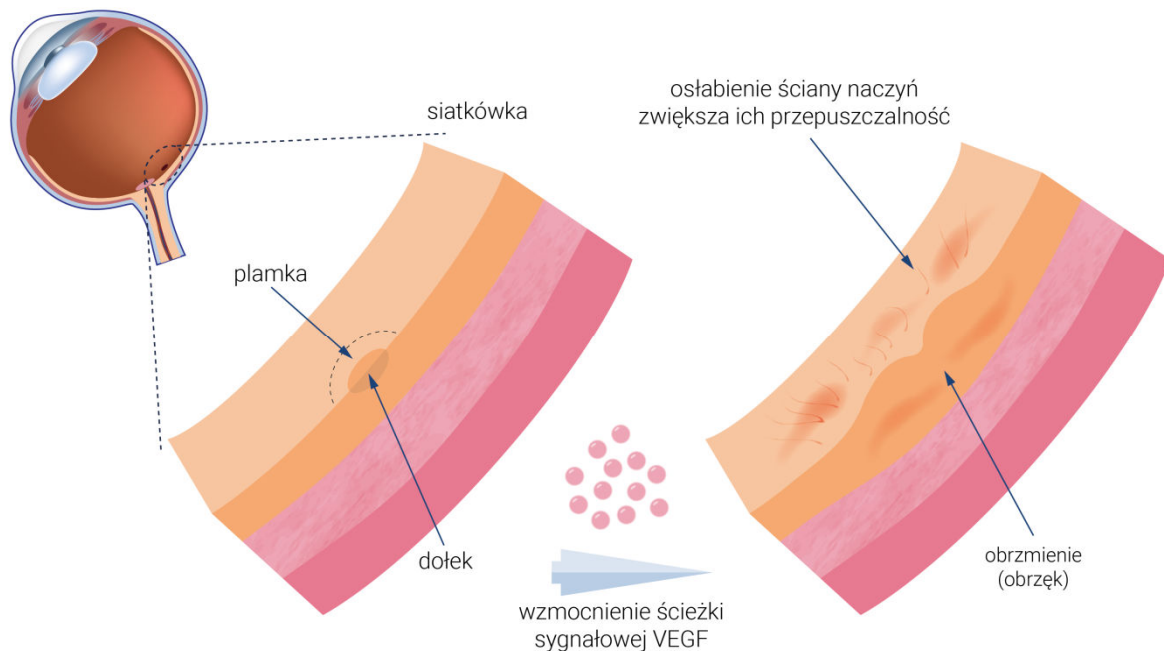
2.3. Etiologia i patogeneza

DME spowodowane jest zmianami mikrokrążenia siatkówkowego, w wyniku których dochodzi do zwiększonej przepuszczalności bariery krew-siatkówka (BRB) oraz przecieku składników osocza – tj. lipoprotein – do otaczającej siatkówki (warstwa splotowata wewnętrzna i zewnętrzna). Wskutek przecieku dochodzi do zniekształcenia centralnej części siatkówki oraz rozciągnięcia neuronów, co

z kolei prowadzi do pogorszenia widzenia centralnego. Początkowo pogorszenie wzroku ma charakter odwracalny, jednak długo utrzymujące się zmiany zwiększają ryzyko nieodwracalnej utraty widzenia, wynikające z obumierania komórek nerwowych. [9] Patomechanizm DME jest wieloczynnikowy i nie w pełni wyjaśniony. Tym niemniej uważa się, że głównym czynnikiem uczestniczącym w patogenezie DME jest naczyniowy czynnik wzrostu – **VEGF**, będący glikoproteiną wydzielaną przez perycyty oraz komórki nabłonka barwnikowego. VEGF odpowiedzialny jest m.in. za kontrolę i regulację przepuszczalności siatkówkowych komórek śródbłonka. [10] Wytwarzanie czynnika VEGF kontrolowane jest przez gen wrażliwy na niedotlenienie, wobec czego poziom VEGF ulega podwyższeniu w trakcie niedotlenienia, niedokrwienia a także hipoglikemii. [10, 11]

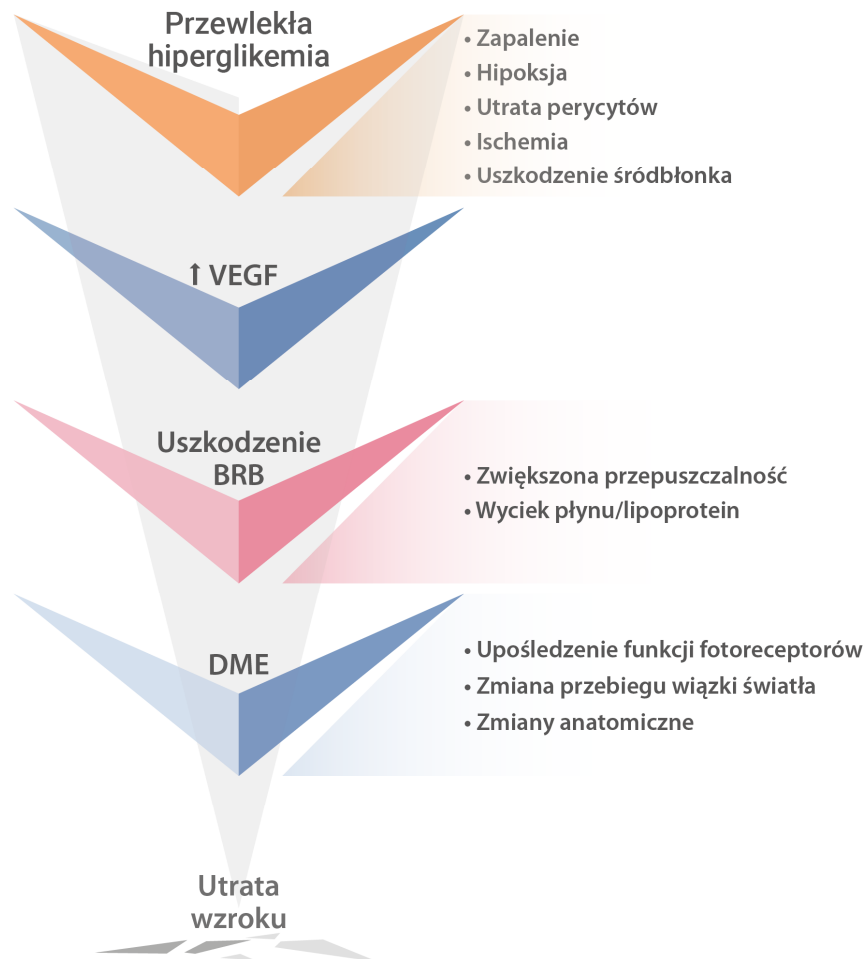
Wzrost poziomu VEGF powoduje zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń. W efekcie dochodzi do uszkodzenia wewnętrznej bariery krew-siatkówka oraz przecieku płynu i innych składników krwi, które gromadzą się w okolicy plamki, co prowadzi do jej obrzęku [11]. Obrzęk zaburza funkcjonowanie połączeń nerwowych, co skutkuje do zakłóceniem przekazywania bodźców. W konsekwencji taki stan objawia się pogorszeniem ostrości widzenia, a im większy jest obrzęk, tym większa utrata wzroku. [12]

Rysunek 3.
Schemat powstawania DME



Opracowanie własne na podstawie [13]

Rysunek 4.
Patomechanizm DME [10, 11]



2.4. Epidemiologia

2.4.1. Cukrzyca

Dane światowe

Zgodnie z najnowszymi szacunkami Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (*International Diabetes Federation, IDF*) na całym świecie na cukrzycę cierpi około 415 milionów dorosłych w wieku od 20 do 79 lat, co stanowi około 8,8% tej populacji. Ponadto, liczba chorych wciąż rośnie i według prognoz do 2040 roku może wynieść nawet 642 miliony – tj. ponad 10% światowej populacji osób w wieku 20–79 lat. [14]

Długoletni bezobjawowy przebieg choroby skutkuje niską świadomością rozwijających się powikłań cukrzycowych, prowadzących, w przypadku braku odpowiedniego leczenia, do uszkodzenia narządów wewnętrznych. Często dopiero objawy pochodzące ze strony uszkodzonych narządów prowadzą do właściwej diagnozy, którą stawia się u 50–60% chorych. [15, 16] Pozostali chorzy, tj. 40–50% ludzi z cukrzycą, nie jest świadomych swojej choroby. [14, 16]

Dane polskie

Według szacunków IDF w Polsce na cukrzycę cierpi 2,23 miliona dorosłych (7,6% dorosłych w wieku 20–79 lat), a ich liczba wciąż wzrasta. Zgodnie z prognozami do 2040 roku odsetek osób z cukrzycą wzrośnie o 22%, osiągając niemal 2,5 miliona chorych (9,3% dorosłych w wieku 20–79 lat). [14, 17] Liczba pacjentów z niezdiagnozowaną cukrzycą w Polsce wg ekspertów IDF może wynosić około 850 tysięcy osób, co stanowi około 38% ogółu chorych. [14, 17]

Na podstawie danych gromadzonych przez NFZ i wyników ogólnopolskiego badania NATPOL 2011 polscy eksperci oszacowali, iż liczba chorych na cukrzycę zarówno świadomych, jak i nieświadomych swojej choroby w 2013 roku wynosiła 2,73 miliona. Liczba pacjentów z diagnozą ICD-10 E10–E14 korzystających z porad lekarskich lub leków refundowanych wynosiła 2,17 miliona. Z kolei inne dane NFZ wskazują, iż w latach 2010–2015 u 1,92–1,96 miliona Polaków postawiono diagnozę cukrzycy (ICD-10 E10–E11) (Tabela 3),

Tabela 3.
Liczebność populacji z cukrzycą w Polsce w latach 2010–2015

Źródło danych	2010	2011	2012	2013	2014	2015
IDF (oszacowania) [17–21]	2,7 mln	3,1 mln	3,1 mln	1,9 mln	2,05 mln	2,2 mln
NFZ liczba porad i wykupionych leków (E10–E14) [22]	–	–	–	2,17 mln	–	–
NFZ – rozpoznania (E10–E11) [23]	1,92 – 1,96 mln					

Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce w latach 2002–2014 na populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wskazują, iż odsetek pacjentów z akceptowalnym poziomem wyrównania glikemicznego, definiowanym jako HbA1c \leq 8%, mieści się w zakresie od 57% do 86%. [24–28] Dodatkowo w jednym z badań (PolDiab) przeprowadzonym w 2006 roku oceniano stopień kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM). W porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 2 (T2DM) znacznie mniej pacjentów z T1DM osiągało HbA1c \leq 8% (56,8% vs 31%) (Tabela 4). [27]

Tabela 4.
Rozkład HbA1c \leq 8% u pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Rok	Typ cukrzycy	Czas trwania cukrzycy	Odsetek osób z HbA1c \leq 8%
Cukrzyca typu 1 (T1DM)				
PolDiab [27]	2006	T1DM	bd	31%

Badanie	Rok	Typ cukrzycy	Czas trwania cukrzycy	Odsetek osób z HbA1c ≤ 8%
Cukrzyca typu 2 (T2DM)				
Kudaj-Kurowska 2014 [26]	2014	T2DM	9,47 lat	74%
ARETAEUS2 ^a [24, 25]	2012	T2DM	>10 lat	69,3%
		T2DM	≤2 lata	86%
PoIDiab [27]	2006	T2DM	bd	56,8%
Sieradzki 2008 [28]	2005	≥5 lat		66,2%
	2002			64,1%

a) Wartości odczytane z wykresu i przeliczone na 1431 pacjentów z poprawną odpowiedzią w przypadku cukrzycy trwającej >10 lat i 1060 pacjentów w przypadku cukrzycy trwającej <2 lat.

2.4.2. DME w przebiegu cukrzycy

Dane światowe

Retinopatia cukrzycowa jest jednym z najczęstszych powikłań w cukrzycy, przy czym ryzyko jej rozwoju jest wysoce zróżnicowane i jest na ogół wyższe u pacjentów cierpiących na T1DM w porównaniu z chorymi, u których zdiagnozowano T2DM (Tabela 5). [29–33] Na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej może dojść do wystąpienia DME, będącego jedną z głównych przyczyn utraty ostrości widzenia centralnego. [34] Raportowane rozpowszechnienie DME wśród pacjentów z cukrzycą również wykazuje wysoki poziom zróżnicowania w zależności od źródła informacji. Odsetek pacjentów z DME w poszczególnych pracach odnalezionych w ramach dostępnych przeglądów systematycznych mieścił się w zakresie od 0,85% do 33,3%. Wyniki metaanalizy danych epidemiologicznych pochodzących z 35 badań (Yau i wsp. 2012) wskazują, iż uśredniony, standaryzowany wiekiem współczynnik rozpowszechnienia DME u chorych z cukrzycą wynosi 6,81% (7,5% uwzględniając spójną metodologię badań i definicję choroby) i jest ponad 2,5-krotnie wyższy w populacji osób z T1DM w porównaniu z chorymi na T2DM (14,3% vs. 5,6%). [30]

Rozpowszechnienie klinicznie istotnej postaci DME (CSME) w poszczególnych badaniach pierwotnych wynosiło od 0,6% do 26,1%. Różnice w poszczególnych przeglądach mogą wynikać z różnej metodologii badań włączonych do przeglądu oraz heterogenicznej populacji (Tabela 5). [29–33]

Tabela 5. Rozpowszechnienie DR, DME i CSME u pacjentów z cukrzycą na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Liczba badań	Populacja (liczba badań ocenianych DME/CSME)	DR (%)	DME (%)	CSME
Yau 2012 [30]	Metaanaliza	35	DM (bd)	35,4	7,5	
			T1DM (bd)	77,3	14,3	
			T2DM (bd)	25,2	5,6	

Badanie	Metodyka	Liczba badań	Populacja (liczba badań ocenianych DME/CSME)	DR (%)	DME (%)	CSME
Lee 2015 [29]	Przegląd systematyczny (kumulacja jakościowa)	bd	DM mieszane lub nieokreślone (8/8) ^b	18–48,8	3,2–33,3	1,4–6,0
			T1DM (1/3)	36,5–93,6	4,2	5,7–9,4
			T2DM (7/7)	7,6–47,1	1,3–7,2	1,4–12,8
Chen 2010 [31]	Przegląd systematyczny (kumulacja jakościowa)	47	DM (10)	bd	0,85–12,3	5,6–9,6 ^a
Delcourt 2009 [32]	Przegląd systematyczny (kumulacja jakościowa)	58	DM (8)	28,7 ^c [21,9–36,8]	4,8 ^c [3,0–7,6]	bd
Williams 2004 [33]	Przegląd systematyczny (kumulacja jakościowa)	153	DM mieszane lub nieokreślone (bd) ^b	12,7–75,1	bd	4,3–10,0
			T1DM (bd)	0–84,0	bd	2,3–16,0
			T2DM (bd)	4,1–65,9	bd	0,6–26,1

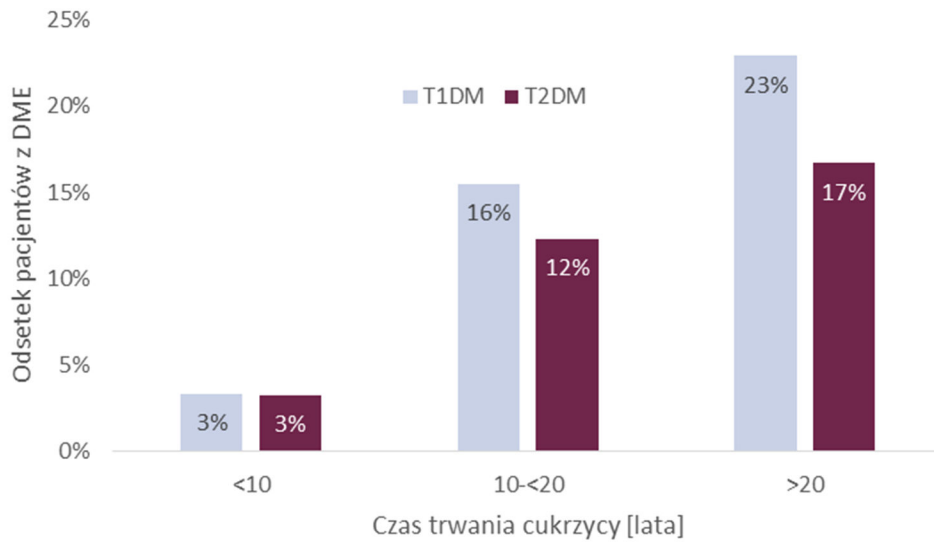
a) Wartości odczytane z wykresu.

b) Badania dotyczące populacji pacjentów z DM nie obejmują badań prezentujących dane wyłącznie z T1DM lub T2DM.

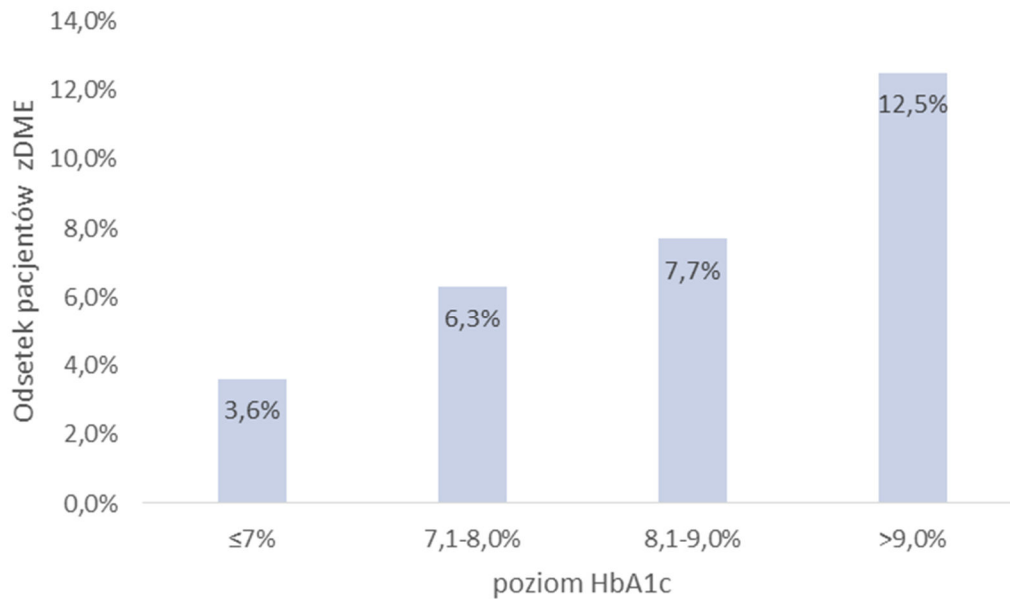
c) Średnia ważona [zakres].

Rozpowszechnienie DME uzależnione jest również od takich czynników, jak czas trwania choroby i stopień kontroli choroby. Wyniki metaanalizy wskazują, iż pacjenci z cukrzycą trwającą przez co najmniej 20 lat obarczeni są znacząco wyższym ryzykiem rozwoju DME w porównaniu z osobami z cukrzycą trwającą przez <10 lat, a zależność ta dotyczyła zarówno chorych na T1DM (RR = 4,83 [3,71; 6,30]), jak i T2DM (RR = 4,56 [3,67; 5,67]) (Wykres 1). Podobnie zaobserwowano również znacząco niższe rozpowszechnienie DME u chorych z adekwatną kontrolą choroby (HbA1c ≤7%) w porównaniu z pacjentami z wysokim niewyrównaniem glikemicznym (HbA1c >9%; 3,6 vs 12,5%) (Wykres 2). [30]

Wykres 1.
Rozpowszechnienie DME w zależności od czasu trwania cukrzycy [30]



Wykres 2.
Rozpowszechnienie DME w zależności od kontroli glikemii [30]



Dane polskie

Wraz ze wzrostem liczby osób z cukrzycą wzrasta liczba pacjentów z retinopatią cukrzycową, a w konsekwencji również chorych cierpiących na DME. [34]

Zgodnie z przeprowadzoną w 2016 roku przez Pinkas i wsp. analizą ograniczeń leczenia DME w Polsce – bazującą na publikowanych przez NFZ statystykach JGP z lat 2009–2015 – oszacowano, iż w zależności od przyjętych danych epidemiologicznych populacja pacjentów z DME w Polsce wynosi od 75 do 149 tysięcy. [35] Nieco wyższą liczbę pacjentów z DME wynoszącą 152,3 tysiąca otrzymano w oszacowaniu Instytutu Ochrony Zdrowia z 2016 roku, w którym przyjęto rozpowszechnienia DME na poziomie 6,8%, bez względu na wiek. [34]

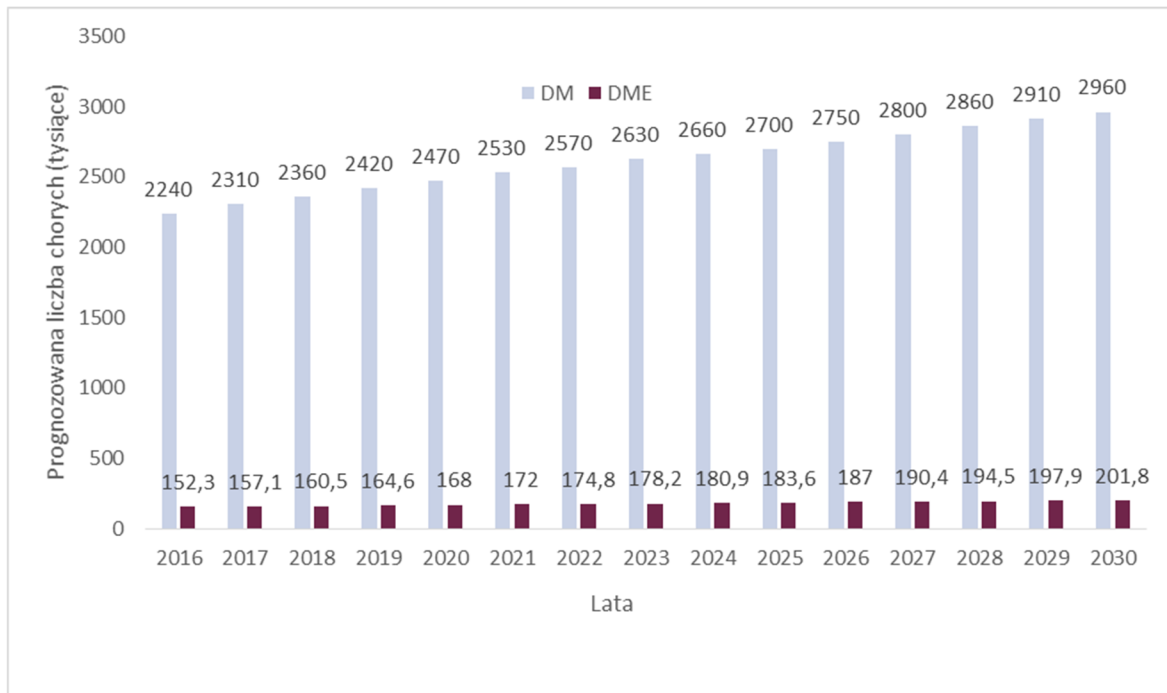
Nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia CSME. Z tego powodu oszacowanie rozpowszechnienia CSME w populacji chorych z DME dokonano w oparciu o wyniki badań epidemiologicznych, w których omawiany odsetek wahał się w zasadzie od 25,74% do 75%. Należy jednak zaznaczyć, iż najwyższa raportowana wartość charakteryzuje się niską wiarygodnością, gdyż pochodzi z badania oceniającego zaledwie 4 pacjentów. Za najwiarygodniejsze oszacowanie uznano wartości pochodzące z dużego brytyjskiego badania Minassian 2012, zgodnie z którymi odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi 38,91% (Tabela 6). Dane z odnalezionych badań są zgodne z oszacowaniami ekspertów, według których rozpowszechnienie CSME w DME wynosi 20–60%. [36]

Tabela 6.
Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME [36]

Publikacja	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
Minassian 2012 [37]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
Wong 2006 [38]	USA	2002–2004	4	3	75,00%
Lopez 2002 [39]	Hiszpania	1993–1997	202	52	25,74%
Broadbent 1999 [40]	UK	1992–1994	29	21	72,41%
Klein 1989 [41]	USA	1980–1982 i 1984–1986	84	45	53,57%

Biorąc pod uwagę prognozowany przez IDF przyrost liczby chorych na cukrzycę oraz częstość występowania DME z ogólnoświatowej metaanalizy Yau 2012 (6,8%), przy założeniu braku wpływu innych czynników, szacuje się, iż do 2030 roku liczba pacjentów z DME w Polsce wyniesie ok. 201,3 tysiąca chorych (Wykres 3). [34]

Wykres 3.
Prognozowana liczba chorych w Polsce wg oszacowań IOZ 2016 [34]



2.4.3. Oszacowanie populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki w przebiegu cukrzycy z zajęciem dołka z zaburzeniami widzenia, najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) w leczonym oku na poziomie 0,3–0,8 według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)) oraz z HbA1c \leq 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Szacunkowa wielkość tak zdefiniowanej populacji docelowej, określona w ramach analizy wpływu na budżet płatnika, wynosi około 12 442 pacjentów. [36]

Wyniki oszacowania charakteryzują się jednak ograniczoną wiarygodnością, głównie z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z pogorszeniem ostrości wzroku spowodowanego DME w populacji polskiej.

2.5. Czynniki ryzyka

DME podobnie jak retinopatia rozwija się jako powikłanie cukrzycy i posiada podobne do cukrzycy czynniki ryzyka. Do najważniejszych z nich zalicza się hiperglikemię, nadciśnienie i hiperlipidemię. [8, 29, 42–44] W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia retinopatii i/lub DME (Tabela 7). [34]

Tabela 7.
Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem występowania retinopatii i/lub DME [8, 29, 34, 42–44]

Czynniki ryzyka	Wyższe ryzyko rozwoju
Etniczne	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna (<i>non-hispanic black</i>)
Genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczny polimorfizm w genie kodującym reduktazę metylenotetrahydrofolianową u pacjentów z niewystarczającą kontrolą T2DM, • polimorfizm genów kodujących erytropoetynę, śródbłonkową syntazę tlenu azotu i VEGF-A
Nieprawidłowa funkcja, nefropatia	<ul style="list-style-type: none"> • niskie stężenie białka w surowicy
Hiperglikemia	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujące się przewlekłe wysokie poziomy cukru we krwi, • niewystarczająca kontrola glikemiczna
Nadciśnienie	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższone ciśnienie
Dyslipidemia	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowy poziom cholesterolu i trójglicerydów, • stosowanie statyn
Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższy okres trwania cukrzycy, • cukrzyca w wieku dorosłym, • stosowanie glitazonu
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość, • stan zapalny, • dojrzewanie, • ciąża, • częste spożywanie alkoholu, • siedzący tryb życia, • niedokrwistość, • bezdech senny

2.6. Historia choroby i rokowanie

Obrzęk siatkówki, dopóki nie obejmuje dołka, może przebiegać bezobjawowo, a zmiany w oku można zauważyć dopiero przy dokładniejszych badaniach. Z kolei rozprzestrzenienie zgrubienia siatkówki na dołek plamki (*fovea*) na ogół manifestuje się wystąpieniem następujących objawów DME: [8]

- pogorszenie ostrości wzroku,
- falisty obraz,
- załamanie linii prostych,
- plamy przed oczami (nieruchome podczas poruszania okiem) (Rysunek 5). [34]

Rysunek 5.
Obraz widziany przez osobę z DME



Opracowanie własne na podstawie [13]

Dodatkowo mogą wystąpić również objawy takie jak:

- zniekształcenie obrazu,
- zmętnienie ciała szklanego (męty),
- zmieniona wrażliwość na kontrast,
- podwójne widzenie,
- światłowstręt i zaburzenia widzenia barwnego. [34]

Charakterystycznymi objawami DME są trudności w czytaniu, z czasem prowadzące do całkowitej niemożności czytania, a także poszarpane, zamazane pole widzenia. [34]

Pogorszenie ostrości wzroku jest związane bezpośrednio z obrzękiem plamki i nasila się, gdy przecieki składników osocza z naczyń krwionośnych do siatkówki stają się przewlekłe. Zaobserwowano, że w ciągu dwóch lat około 50% oczu z DME z zajęciem dołka traci ≥ 2 linie w badaniu ostrości wzroku VA. Jeszcze gorsze rokowanie mają pacjenci, u których do obrzęku plamki dochodzi przerwanie kapilar w okolicach dołka, choć samo w sobie nie powoduje dużego pogorszenia ostrości wzroku. Może to powodować powstawanie depozytów lipidowych, które mimo tego, iż przeważnie przemijają, mogą być destrukcyjne dla oka. Duże złogi lipidowe zwykle wskazują na małe prawdopodobieństwo przywrócenia funkcji wzroku. [45]

Wczesne wykrycie zmian o charakterze DME i podjęcie leczenia daje szansę na zahamowanie progresji choroby i utrzymanie widzenia lub poprawę jego jakości. Zmiany ostrości widzenia mogą

ulec progresji do nieodwracalnych przy stosunkowo nielicznych objawach. [46] Znaczny postęp DME prowadzi zwykle do postępującej utraty wzroku. W badaniach wykazano, że DME stopniowo przyczynia się do utraty widzenia, gdzie 14-letnia częstość występowania zaburzeń wzroku (<20/40) i ślepoty (<20/200) osiągnęła 50% i 19% dla chorych z DME, podczas gdy odsetek ten u osób bez DME wynosił odpowiednio 16% i 4%. [47] W przypadku nieleczzonego CSDME w ciągu 3 lat u około 29% oczu dojdzie do znacznego pogorszenia widzenia. [2] Samoistne ustąpienie DME występuje bardzo rzadko i jest zwykle wtórne do poprawy czynników ryzyka, takich jak: kontrola glikemii, nadciśnienie lub hipercholesterolemia. [48]

DME wraz z obniżeniem ostrości widzenia może wpływać na obniżenie jakości życia, związanej m.in. z domenami takimi jak funkcjonowanie w społeczeństwie czy niezależność. Na podstawie badania porównującego pacjentów z DME i T2DM z pacjentami z retinopatią w przebiegu T1DM wykazano obniżoną jakość życia związaną ze wzrokiem (*vision-related quality of life* – VR QoL) w niemal wszystkich domenach wśród pacjentów z T2DM. Pogorszenie to dotyczyło domen takich jak: zdrowie ogólne (średnia $42 \pm SE 4,4$) dla pacjentów z DME vs $60 \pm 1,0$ dla pacjentów z T1DM), widzenie ogólne ($64 \pm 2,8$ vs $79 \pm 0,7$), aktywność związana z widzeniem do bliży ($60 \pm 4,0$ vs $87 \pm 0,7$) i do dali ($67 \pm 4,9$ vs $86 \pm 0,7$), prowadzenie pojazdów ($39 \pm 6,6$ vs $85 \pm 0,9$), widzenie peryferyjne ($76 \pm 4,5$ vs $89 \pm 0,9$), widzenie kolorów ($77 \pm 4,5$ vs $95 \pm 0,6$), pełnienie ról społecznych ($61 \pm 4,4$ vs $92 \pm 0,7$), niezależność od osób trzecich ($67 \pm 5,9$ vs $92 \pm 0,7$), funkcjonowanie w społeczeństwie ($74 \pm 4,9$ vs $95 \pm 0,5$) oraz zdrowie psychiczne ($56 \pm 4,4$ vs $85 \pm 0,7$), gdzie wartość wyższa oznacza lepszą jakość życia. [49]

2.7. Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi PTO w diagnostyce DME zaleca się przeprowadzenie badania podmiotowego, obejmującego wywiad ogólny i okulistyczny, oraz badania przedmiotowego, mającego na celu określić stopień zaawansowania zmian (Rysunek 6). [2]

Rysunek 6.
Procedury diagnostyczne zalecane przez PTO



Pacjenci z cukrzycą, zarówno typu 1 jak i typu 2, powinni poddawać się corocznym badaniom okulistycznym. W przypadku stwierdzenia zmian charakterystycznych dla retinopatii kontrole powinny być częstsze. Termin pierwszych badań diagnostycznych z rozszerzeniem źrenic u pacjentów z T1DM należy przeprowadzić w momencie diagnozy (okres dojrzewania) lub w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, natomiast u pacjentów z T2DM od razu po rozpoznaniu cukrzycy. [13]

2.7.1. Ocena ostrości wzroku

Standardową i najczęściej stosowaną metodą oceny funkcji wizualnych jest **ocena ostrości wzroku** (*visual acuity, VA*), tj. zdolności widzenia dwóch punktów położonych w bezpośredniej bliskości jako punktów odrębnych. Badanie to nie wymaga specjalnego przygotowania i jest wykonywane w trakcie niemal każdej wizyty okulistycznej. [50, 51]

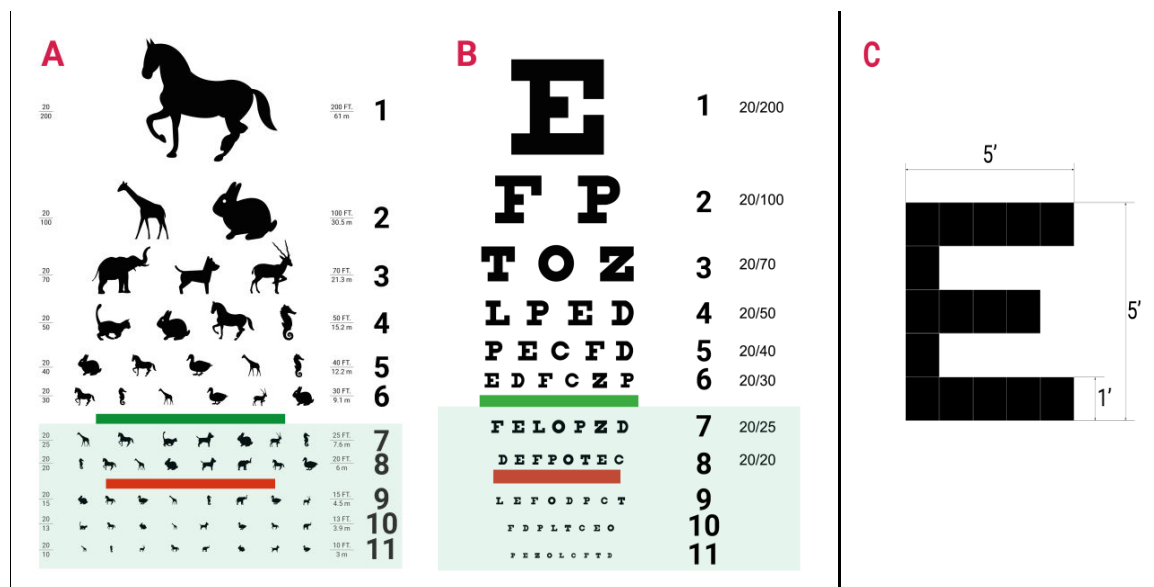
Test VA może być przeprowadzony z korekcją okularową lub bez niej. W przypadku zastosowania korekcji okularowej ocenia się najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (*best corrected visual acuity, BCVA*). Do przeprowadzenia badania VA wykorzystywane są specjalne tablice prezentujące zestawy znaków różnej wielkości zwane optotypami (np. cyfry, litery lub rysunki dla dzieci i osób nieumiejących czytać). Optotypy ułożone są w rzędach, a ich wielkość zmniejsza się progresywnie od największej litery u góry, do najmniejszej na dole tablicy. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do oceny VA, przy czym najpowszechniej używane są tzw. tablice Snellena i ETDRS. [50, 51]

Tablice Snellena

Ocena VA dokonywana przy użyciu tablicy Snellena zazwyczaj wyrażana jest jako ułamek, gdzie licznik oznacza odległość, z jakiej badany odczytuje optotypy (5 m w Polsce lub 20 stóp w krajach anglosaskich), a mianownik – rozmiar najmniejszego prawidłowo odczytanego optotypu (odległość, z jakiej elementy optotypów widziane są pod kątem 1 minuty, czyli pod kątem, pod którym dwa najbliższe sobie położone punkty widziane są jako odrębne). Optotypy mają w całości wielkość 5 minut kątowych, a elementy odróżniające je od siebie mają wartość 1 minuty kątowej (Rysunek 7, C). W przypadku, gdy badany prawidłowo rozpoznaje optotypy z ostatniego, najniższego rzędu, jego ostrość wzroku wynosi 5/5 (1,0 w zapisie dziesiętnym), co jest równoznaczne z prawidłową ostrością wzroku. Natomiast, gdy pacjent rozpoznaje tylko optotypy w pierwszym, najwyższym rzędzie na tablicy, jego ostrość wzroku wynosi 5/50 (0,1 w zapisie dziesiętnym) i jest równoznaczna ze stwierdzeniem znacznej słabowzroczności. W przypadku tablicy Snellena – im niższy ułamek, tym wyższy stopień upośledzenia ostrości wzroku. Rząd, w którym badany rozpozna 60% optotypów, jest miarą ostrości jego wzroku. [50–52]

Tablica Snellena nie pozwala na uzyskanie precyzyjnych pomiarów VA u pacjentów z obniżoną ostrością wzroku. Wynika to ze zbyt małej ilości rzędów i optotypów w poszczególnych rzędach dla ostrości wzroku <20/70.

Rysunek 7.
Przykładowe tablice Snellena



A – tablica dla dzieci lub osób nieumiejących czytać; B – tablica dla dorosłych; C – konstrukcja optotypu Snellena

Tablice ETDRS

Tablice ETDRS wprowadzono jako modyfikację tablic Snellena, w celu uzyskania dokładniejszych pomiarów międzyosobniczych oraz uzyskania spójnej precyzji w pomiarach długookresowych. Tablice ETDRS składają się z 10 optotypów, które ułożone są po 5 w każdym rzędzie. Wszystkie rzędy

charakteryzują się takim samym stopniem trudności w odniesieniu do liczby i znaczenia optotypów. Ponadto, występują proporcjonalne odległości pomiędzy optotypami i rzędami oraz geometryczny wzrost wielkości optotypów ($0,1 \log$) w poszczególnych wierszach (Rysunek 8). Wprowadzenie większej ilości rzędów odpowiadających gorszej ostrości wzroku oraz identycznej liczby znaków w każdym rzędzie zapewnia precyzyjny i powtarzalny pomiar na wszystkich poziomach utraty wzroku. [51, 53]

Badanie przeprowadza się w odległości 4 m od tablicy (13 stóp w krajach anglosaskich). Za poprawnie przeczytany uznaje się rząd, w którym badany potrafi odczytać co najmniej 3 litery (60%). Wynik może zostać podany w postaci liczby prawidłowo odczytanych liter. Wartość oznaczająca poprawny wzrok wynosi 95 – 115 liter. [51, 54] Zmiana BCVA o ≥ 3 linie (15 liter ETDRS) uznawana jest za istotną klinicznie i jest powszechnie wykorzystywana w badaniach klinicznych. [55, 56]

Rysunek 8.
Przykładowa tablica ETDRS

ETDRS (4 metry)		Skala logMAR
4/40	A B K P E	1,0
4/32	P X E H M	0,9
4/25	E P H X B	0,8
4/20	B M A O T	0,7
4/16	O T P M A	0,6
4/12,5	X O A E P	0,5
4/10	B P X T K	0,4
4/8	O K T M A	0,3
4/6,3	K T X H O	0,2
4/5	H O M T X	0,1
4/4	M E T A H	0,0
4/3	E A P B M	-0,1
4/2,5	T H O K X	-0,2
4/2		-0,3

Skala logMAR

Wartość logMAR oznacza minimalną rozdzielczość kątową (*minimal angle of resolution*), która między każdym rzędem wynosi 0,1. Poszczególne optotypy mają przypisaną wartość 0,02 jednostki logMAR. Za każdy poprawnie przeczytany rząd badany otrzymuje -0,1 jednostki logMAR, z kolei za każdy kolejny poprawnie przeczytany optotyp w następnym rzędzie badany otrzymuje -0,02 jednostki logMAR. Wartość zerowa oznacza brak utraty wzroku, co jest równe ułamkowi dziesiątnemu 1,0 i wartości Snellena 5/5. Wyższe wartości skali wskazują na gorszą ostrość wzroku, natomiast ujemna wartość logMAR oznacza prawidłową ostrość wzroku, tj. wyższą od 1,0 lub 5/5 (Tabela 8). [57]

W poniższej tabeli zestawiono różne skale stosowane w ocenie VA wraz z interpretacją ich wyników.

Tabela 8.
Zestawienie różnych narzędzi stosowanych do oceny VA [58–60]

Zakres VA (ICD-9-CM)	Tablica Snellena			Tablica ETDRS		Skala logMAR	
	Zapis dziesiętny	5 m (Polska)	20 st. (k. anglosaskie)	Liczba liter ^a	4 m (Polska)		
Normalny wzrok	normalny	2,0	5/2,5	20/10	115	4/2	-0,3
		1,6	5/3,2	20/12,5	110	4/2,5	-0,2
		1,25	5/4	20/16	105	4/3	-0,1
		1,0	5/5	20/20	100	4/4	0,0
		0,8	5/6,3	20/25	95	4/5	0,1
	prawie normalny	0,63	5/8	20/32	90	4/6,3	0,2
		0,5	5/10	20/40	85	4/8	0,3
		0,4	5/12,5	20/50	80	4/10	0,4
		0,32	5/16	20/63	75	4/12,5	0,5
		Słabowzroczność	umiarkowana	0,25	5/20	20/80	70
0,2	5/25			20/100	65	4/20	0,7
0,16	5/32			20/125	60	4/25	0,8
0,12	5/40			20/160	55	4/32	0,9
znaczna	0,1		5/50	20/200	50	4/40	1,0
	0,08		5/63	20/250	45	4/50	1,1
	0,063		5/80	20/320	40	4/63	1,2
	0,05		5/100	20/400	35	4/80	1,3
	0,04		5/125	20/500	30	4/100	1,4
	0,03		5/160	20/630	25	4/125	1,5
głęboka	0,025	5/200	20/800	20	4/160	1,6	
	0,02	5/250	20/1000	15	4/200	1,7	

Zakres VA (ICD-9-CM)		Tablica Snellena			Tablica ETDRS		Skala logMAR
		Zapis dziesiętny	5 m (Polska)	20 st. (k. anglosaskie)	Liczba liter ^a	4 m (Polska)	
Utarta wzroku	prawie całkowita	0,016	5/320	20/1250	10	4/250	1,8
		0,0125	5/400	20/1600	5	4/320	1,9
		0,01	5/500	20/2000	0	4/400	2,0
	całkowita	<0,01	Brak percepcji światła				

wnioskowana populacja, zgodna z projektem programu lekowego; st. – stopy; m – metry

a) Parametr obliczany jako $100-50 \cdot \log \text{MAR}$ lub $100+50 \cdot \log$ (ułamek Sellena). [60]

2.7.2. Obrazowanie

Obrazowanie pozwala na wizualizację, lokalizację oraz analizę ilościową zmian patologicznych w oku. W zależności od użytej metody obrazowanie dostarcza informacji o typie i nasileniu choroby. Kluczowymi metodami używanymi w celu oceny zmian w oku i ich nasilenia są:

- **Optyczna koherentna tomografia** (*optical coherence tomography*, OCT) – proste, łatwe do wykonania i nieinwazyjne badanie, dające obraz siatkówki porównywalny z histologicznym. Umożliwia ono ocenę grubości siatkówki w jej części centralnej (plamka), ocenę jej morfologii oraz obecności trakcji szklistkowo-plamkowej.
- **Angiografia fluoresceinowa** (*fluorescein angiography*, FA) – badanie z podaniem kontrastu (fluoresceiny) do żyły pacjenta, uwidaczniającego sieć naczyń krwionośnych w siatkówce. Umożliwia ocenę i identyfikację niedokrwienia (poszerzenie strefy FAZ), mikrotętniaków, źródeł przecieku lub innych nieprawidłowości naczyniowych. [61]

Obecnie najnowszą nieinwazyjną metodą pozwalającą na wizualizację mikrokrażenia w siatkówce, choriokapilarach oraz naczyniówce jest angiografia oparta na OCT. Pomimo iż badanie angio-OCT pozwala na zidentyfikowanie najwcześniejszych zmian zachodzących we wszystkich strukturach siatkówki, nie obrazuje ono jednak miejsc przecieku. [62]

Rysunek 9.
Dostępne i kluczowe metody obrazowania w DME



2.8. Leczenie

Celem leczenia DME jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Obecnie dostępne metody leczenia obejmują:

- laseroterapię,
- kortykosteroidoterapię miejscową,
- iniekcje anti-VEGF,
- witrektomię,
- terapię złożoną. [2]

Fotokoagulacja laserowa

Fotokoagulacja laserowa plamki zmniejsza ryzyko utraty widzenia i pozwala na zachowanie aktualnej ostrości widzenia, jednak nie prowadzi do poprawy widzenia. Na skutek fotokoagulacji tkanki dochodzi do poprawy utlenowania wewnętrznych warstw siatkówki niewystawionych na działanie lasera, co z kolei wpływa na autoregulacyjne zwężenia włosniczek, wzrost oporu przepływu krwi, spadek ciśnienia hydrostatycznego we włosniczkach i żyłach oraz zmniejszenie obrzęku tkanki. Poprzez zwężenie włosniczek, a tym samym utlenowanie siatkówki, dochodzi do zmniejszenia produkcji VEGF – odpowiedzialnych za odczyn zapalny. [61, 63] Wyróżnia się trzy rodzaje fotokoagulacji laserowej – tj.:

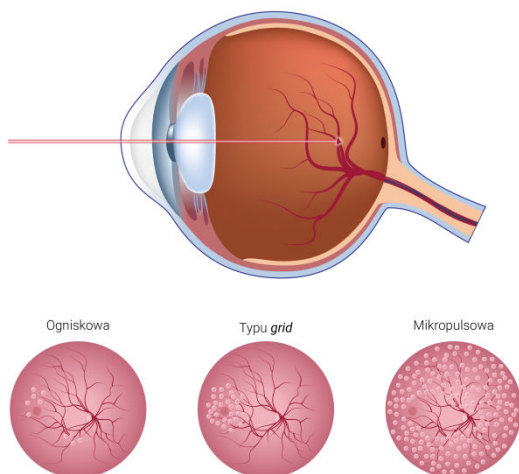
- **ogniskową** – celowana fotokoagulacja mikrotętniaków znajdujących się w centrum skupiska wysięków twardych (Rysunek 10). Wskazaniem do wykonania jest ogniskowy CSME. Celem terapii jest cofnięcie się obrzęku siatkówki i towarzyszących mu wysięków twardych. Zabieg prowadzi do stabilizacji ostrości wzroku, rzadko wpływając na poprawę widzenia. Najlepsze wyniki osiąga się

u pacjentów z ostrością wzroku $>0,2$ i niewielkimi zmianami siatkówki. Nie zaleca się koagulacji krwotoczków śródsiatkówkowych. [63]

- **typu *grid*** – luźna fotokoagulacja obszaru położonego w odległości dwóch średnic tarczy nerwu wzrokowego (2DD) od centrum plamki, z wyłączeniem strefy wokół dołeczka (Rysunek 10). Odstępy między poszczególnymi przypaleniami powinny znajdować się w odległości co najmniej jednej ich średnicy. Wskazaniem jest rozlany DME z odłączeniem ciała szklanego. Z kolei nie zaleca się stosowania tej formy fotokoagulacji u pacjentów z ostrością wzroku gorszą niż 0,1 i z obecnością wysięków twardych w dołeczku. [63]
- **mikropulsową (MPLT)** – fotokoagulacja całego obszaru siatkówki, z wyłączeniem rejonu centralnego położonego pomiędzy skroniowymi łukami naczyniowymi. [63] W przeciwieństwie do pozostałych metod fotokoagulacji nie wykorzystuje ona ciągłej wiązki lasera, lecz wiele impulsów o bardzo krótkim czasie (Rysunek 10). Terapia wpływa na stymulację nabłonka barwinkowego do produkcji czynników antyangiogennych i naprawczych, co w konsekwencji prowadzi do redukcji obrzęku plamki. MPLT wpływa na poprawę ostrości wzroku i czułości kontrastowej siatkówki, nie powodując uszkodzenia fotoreceptorów. [61]

Poza korzystnym wpływem fotokoagulacja laserowa na ogół prowadzi do uszkodzenia tkanki i fotoreceptorów, wobec czego należy ją stosować w przypadku braku dostępu do mniej inwazyjnych metod leczenia. [61] Skuteczność zabiegu w dużej mierze zależy od stanu siatkówki w momencie jego rozpoczęcia, gdzie im mniejsze zmiany siatkówki tym lepszy efekt funkcjonalny i anatomiczny. [63]

Rysunek 10.
Przebieg fotokoagulacji laserowej



Terapia anti-VEGF

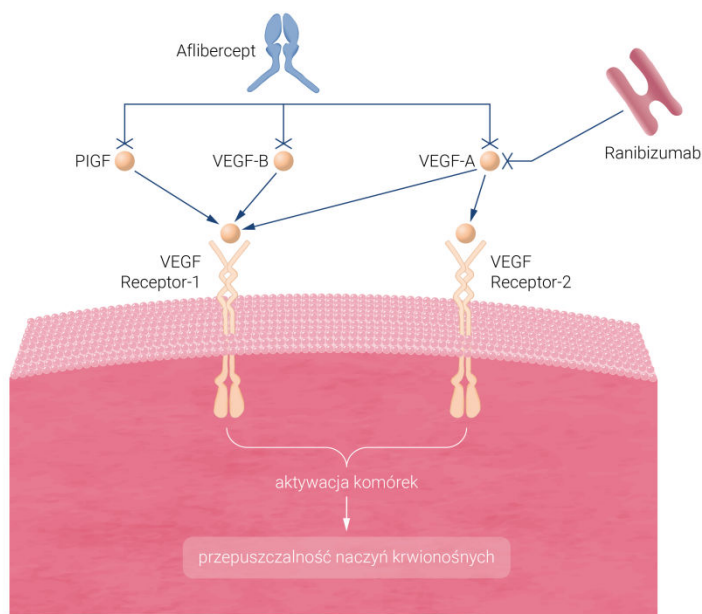
VEGF należy do grupy molekuł inicjujących rozrost naczyń siatkówki, zwiększających przepuszczalność naczyń oraz działających prozapalnie. Inhibitory VEGF poprzez wychwyty nadmiaru

VEGF prowadzą do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia. Inhibitory podawane są w iniekcjach do ciała szklistego. Obecnie stosuje się trzy preparaty zawierające anti-VEGF – tj.

- **ranibizumab** (Lucentis) – zarejestrowany w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME, stosowany w dawce 0,5 mg podawanych w jednym wstrzyknięciu. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej miesiąc. [64]
- **afibercept** (Eylea) – zarejestrowany w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME, stosowany w dawce 2 mg podawanej początkowo w jednym wstrzyknięciu na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące. Po 12 tygodniach terapii odstępy między dawkami można wydłużyć. [65]
- **bewacyzumab** (Avastin) – poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), terapia prowadzona na odpowiedzialność lekarza prowadzącego. [66]

Leczenie preparatami anti-VEGF można prowadzić w ramach dwóch schematów, tj. „leczyć i wydłużać odstępy między dawkami” (*treat-and-extend*, T&E) oraz „dawkowanie według zapotrzebowania” (*pro re nata*, PRN). Schematy różnią się tym, iż po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby odstępy między dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia (T&E), lub powinny być ustalane przez lekarza i uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych.[64, 65, 67]

Rysunek 11.
Schemat działania leków anti-VEGF



Kortykosteroidy

Kortykosteroidy działają przeciwzapalnie, powodując zmniejszenie przepuszczalności naczyń m.in. poprzez zmniejszenie produkcji prostaglandyn i VEGF. [2]

W leczeniu pacjentów z DME kortykosteroidoterapia traktowana jest jako leczenie II lub III rzutu po iniekcjach doszkliskowych preparatów VEGF i laseroterapii. Terapia kortykosteroidami związana jest z ryzykiem wystąpienia jaskry i zaćmy, przy czym u pacjentów z pseudofakcją może stanowić alternatywę leczenia. Obecnie spośród dostępnych kortykosteroidów w leczeniu DME stosuje się: triamcynolon (Kenalog), flucynalon (Retisert, Iluvien) i deksametazon (Ozurdex), z których rejestrację w leczeniu DME posiada jedynie Ozurdex i Iluvien. [2]

Witrektomia

Zabieg polegający na usunięciu ciała szklanego wraz z patologicznymi zmianami z wnętrza gałki ocznej. W celu wyrównania ciśnienia w gałce ocznej wolne miejsce po usunięciu ciała szklanego wypełnia się płynem, olejem silikonowym lub gazem w zależności od schorzenia. [68] Wykonanie zabiegu z lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki zaleca się w przypadku osób z DME wywołanym trakcją szkliskowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową. [2] Witrektomia jest wysoce skutecznym zabiegiem, jednak ze względu na inwazyjność i wysokie ryzyko powikłań stosowana jest wyłącznie w bardzo poważnych przypadkach (m.in. wystąpienie krwawienia do ciała szklanego trwającego 1 – 3 miesięcy i nieulegającego samoistnemu wchłonięciu, trakcyjne odwarstwienie siatkówki lub brak poprawy po leczeniu fotokoagulacją). [69]

Terapie złożone

Do możliwych terapii złożonych, których skuteczność została oceniona w badaniach klinicznych, należą:

- fotokoagulacja laserowa w skojarzeniu z anty-VEGF (LPC+ranibizumab, LPC+ bewacyzumab),
- fotokoagulacja laserowa w skojarzeniu z kortykosteroidami (LPC+ triamcynolon),
- panfotokoagulacja z fotokoagulacją laserową i ranibizumabem lub triamcynolonem,
- anty-VEGF w skojarzeniu z kortykosteroidami (bewacyzumab+ triamcynolon). [2]

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z DME przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 8 aktualnych opracowań (opublikowanych w 2014 roku lub później), zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DME

Nazwa towarzystwa/organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)	2016	Zasady postępowania u pacjentów z cukrzycą	[70]
Polskie Towarzystwo Okulistyczne (PTO)	2014	Zasady postępowania w DME	[2]
Wytyczne zagraniczne			
American Diabetes Association (ADA)	2017	Zasady postępowania w cukrzycy	[71]
International Council of Ophthalmology (ICO)	2017	Zalecenia dotyczące opieki okulistycznej u pacjentów z cukrzycą	[69]
American Academy of Ophthalmology (AAO)	2016	Zasady postępowania w retinopatii cukrzycowej	[72]
Włoska Grupa Ekspertów (WGE)	2016	Zasady postępowania w DME	[73]
American Optometric Association (AOA)	2014	Zalecenia dotyczące opieki okulistycznej u pacjentów z cukrzycą	[74]
The Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group (DME-TGWG)	2014	Zasady postępowania w DME	[75]

3.1. Wytyczne polskie

W ramach przeszukania odnaleziono dwa dokumenty przedstawiające polskie zalecenia w DME. Opracowania obejmują dwie odrębne populacje pacjentów – tj.:

- z klinicznie istotnym DME (CSME) (wydane przez PTO), [2]
- oraz z DME (wydane przez PTD). [70]

3.1.1. Wytyczne PTO 2014

Wytyczne w przypadku leczenia CSME bez zajęcia centrum plamki zalecają stosowanie fotokoagulacji laserowej ogniskowej lub typu *grid*. Fotokoagulację ogniskową można stosować na mikrotętniaki, ulegające wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny, i/lub z których obserwowany jest przeciek

fluoresceiny. Opcjonalnie fotokoagulacja może obejmować: mikrotętniaki o średnicy <125 µm (w najdłuższej osi), które nie ulegają wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny, przecieki w obrębie krwotoków, leczenie mikrotętniaków lub innych ogniskowych przecieków w siatkówce umiejscowionych dalej niż 2 DD od środka plamki. Pacjenci po terapii kontrolowani są przez 3 miesiące, a jej powtórzenie można przeprowadzić po co najmniej 13 tyg. (gdy wciąż występują wskazania). [2]

Z kolei w przypadku leczenia pacjentów z CSME z zajęciem dołka wytyczne zalecają:

- podanie preparatów anti-VEGF, tj. ranibizumabu lub bewacyzumabu stosowanego poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off label*), lub
- wykonanie fotokoagulacji laserowej ogniskowej lub typu grid. [2]

W przypadku terapii anti-VEGF preparaty podaje się w iniekcjach doszkliskowych, rozpoczynając od podań nasycających – tj. 3–4 iniekcje w odstępach miesięcznych, następnie podania uzależnione są od efektów terapeutycznych. W ocenie efektów uwzględnia się kryteria takie jak:

- dyskwalifikujące z leczenia – stan morfologiczny nie rokuje poprawy funkcjonalnej (rozległy zanik fotoreceptorów, makulopatia niedokrwienna) lub najlepsza skorygowana ostrość wzroku <0,05, jeżeli stan siatkówki nie rokuje poprawy widzenia po terapii lub poprawy spontanicznej. Dalszą terapię uznaje się za bezzasadną.
- sukcesu leczenia – ostrość wzroku 1,0 lub lepsza, lub brak obrzęku w obrębie dołka w SD-OCT lub AF. Spełnienie kryteriów sukcesu skutkuje przerwaniem terapii i prowadzeniem comiesięcznych kontroli.
- skuteczności leczenia – dalsza poprawa widzenia o co najmniej 1 linijkę w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub udokumentowane w SD-OCT zmniejszenie obrzęku siatkówki centralnej o co najmniej 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy. W przypadku stwierdzenia braku poprawy należy rozważyć inne opcje terapeutyczne, zmianę sposobu podawania, lub przerwać terapię.[2]

Ponadto wytyczne PTO 2014 w leczeniu CSME uwzględniają również terapię kortykosteroidami, terapiami złożonymi i witrektomią. Kortykosteroidy traktowane są jako leczenie II i III rzutu po niepowodzeniu terapii anti-VEGF i laseroterapii. Natomiast witrektomia zalecana jest u pacjentów z obrzękiem wywołanym trakcją szkliskowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową. [2]

3.1.2. Wytyczne PTD 2016

Wytyczne PTD 2016 u pacjentów z DME bez zajęcia dołka zalecają przeprowadzenie ogniskowej fotokoagulacji laserowej. [70]

Z kolei u pacjentów z DME z zajęciem dołka leczeniem pierwszego rzutu są doszkliskowe iniekcje anti-VEGF, tj. ranibizumab, aflibercept i bewacyzumab (stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi), które opcjonalnie mogą być stosowane w terapii dodanej do fotokoagulacji laserowej. [70]

Ponadto wytyczne wskazują, iż u pacjentów z DME znaczenie mają doszklistkowe lub okołogałkowe iniekcje kortykosteroidów, tj. triamcynolon, deksametazon o przedłużonym działaniu lub flucynolon o przedłużonym uwalnianiu. [70]

3.2. Wytyczne zagraniczne

Odnalezione zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają spójne zasady postępowania w leczeniu DME. Na ogół wybór oraz rozpoczęcie terapii zależy od obecności obrzęku w centrum plamki lub stwierdzenia CSME – oceny dokonuje się na podstawie wyników VA i OCT. [69, 71–75]

Jako terapie dostępne w leczeniu pacjentów z DME wytyczne wymieniają fotokoagulację laserową i preparaty anti-VEGF, rzadziej witrektomię i doszklistkowe iniekcje kortykosteroidów. [69, 71–75] U chorych z zajęciem centrum plamki większość wytycznych zaleca terapię opartą na doszklistkowych iniekcjach anti-VEGF. [69, 71–75] Wytyczne zalecają użycie jednego z czterech dostępnych preparatów – tj.: ranibizumabu, afliberceptu, bewacyzumabu lub pagapanibu, zwłaszcza w populacji ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku (VA 20/30 i gorsze) (ADA 2017, ICO 2017, AOA 2014, TGWG 2014). [69, 71, 74, 75] Natomiast fotokoagulacja laserowa zalecana jest najczęściej w leczeniu pacjentów z DME/CSME bez zajęcia centrum plamki (ICO 2017, AAO 2016, TGWG 2014). [69, 72, 75] Jednak wytyczne dopuszczają jej zastosowanie również u pacjentów z zajęciem centrum plamki, w sytuacji gdy utrata ostrości wzroku jest nieznaczna (VA lepsze niż 20/30) [75] lub podanie innej terapii, lub comiesięczna obserwacja są niemożliwe [69]. Z kolei wytyczne AOA 2014 zalecają użycie fotokoagulacji laserowej u wszystkich pacjentów z zajęciem centrum plamki. [74] Ponadto, wytyczne dopuszczają łączenie terapii anti-VEGF z fotokoagulacją laserową u pacjentów z zajęciem centrum plamki i ostrości wzroku lepszą niż 20/30 lub poprawą ostrości wzroku (ICO 2017, AOA 2014). [69, 74]

W szczególnych grupach pacjentów, tj. z współistniejącą pseudofakią lub trakcją szklistkowo-plamkową, zaleca się stosowanie odpowiednio kortykosteroidów (triamcynolon) z fotokoagulacją laserową lub witrektomię. [69, 72, 74, 75]

Preparaty anti-VEGF zaleca się podawać w comiesięcznych dawkach przez okres co najmniej 3 miesięcy następnie w razie potrzeby – schemat PRN (WGE 2016, TGWG 2014). [73, 75] Zgodnie z ICO 2017 i AOA 2014 jest to średnio 8–10 iniekcji w pierwszym roku terapii, 2–3 iniekcje w drugim roku terapii, 1–2 iniekcje w trzecim roku terapii oraz 0–1 iniekcji w czwartym roku terapii. [69, 74] Obserwację pacjentów z DME powinno się przeprowadzać co 2–6 miesięcy (ADA 2017, AOA 2016, ICO 2017), [69, 71, 74] natomiast pacjentów z CSME co miesiąc, przy czym w razie osiągnięcia stabilizacji VA ocenianej na trzech kolejnych wizytach kontrolnych czas pomiędzy kolejnymi okresami obserwacji można wydłużyć do 2–4 miesięcy (ICO 2017, AAO 2016, TGWG 2014). [69, 72, 74, 75]

Wytyczne nie zalecają kontynuacji terapii anti-VEGF przy braku poprawy DME. [69, 71–75] Według wytycznych ICO 2017 i TGWG 2014, w przypadku stwierdzenia braku poprawy po ≥ 6 miesiącach

terapii anti-VEGF, należy przeprowadzić fotokoagulację laserową. [69, 75] Z kolei wytyczne WGE 2016 już po co najmniej 3 miesiącach nieefektywnej terapii anti-VEGF zalecają rozpoczęcie kortykosteroidoterapii. [73] Ponadto, po stwierdzeniu nieskuteczności anti-VEGF można rozważyć leczenie skojarzone z wykorzystaniem laseroterapii w połączeniu z iniekcjami anti-VEGF (ADA 2017). [71] W przypadku niepowodzenia fotokoagulacji laserowej na ogół zaleca się przeprowadzenie witrektomii (AAO 2016, AOA 2014), [72, 74] przy czym wytyczne TGWG 2014 dopuszczają również stosowanie witrektomii w połączeniu z leczeniem farmakologicznym (anti-VEGF, kortykosteroidami) i/lub fotokoagulacją laserową. [75]

Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z DME zestawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia DME

Wytyczne	I linia	Kolejne linie
ADA 2017	<p>DME z zajęciem centrum plamki zagrażające zdolności czytania</p> <ul style="list-style-type: none"> • anti-VEGF (ran bizumab, afl bercept*, bewacyzumab) 	<p>Przetrwale DME z zajęciem dołka po terapii anti-VEGF</p> <ul style="list-style-type: none"> • laseroterapia jako terapia dodana do anti-VEGF • kortykosteroidy (w wybranych przypadkach)
ICO 2017	<p>DME bez zajęcia centrum plamki <u>obrzęk zbliżający się do dołka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogniskowa fotokoagulacja laserowa (wycieki z mikrotętniaków) <p><u>zmiany bliżej niż 300 µm od centrum plamki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie należy stosować terapii <p>DME z zajęciem centrum plamki <u>VA lepsze niż 20/30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostrożna obserwacja z terapią anti-VEGF (wyłącznie w przypadku pogorszenia) • anti-VEGF (jeśli konieczne) <p><u>VA 20/30 lub gorsze</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa w terapii dodanej do anti-VEGF (jeśli konieczne) • anti-VEGF (ran bizumab 0,3mg lub 0,5mg**, afl bercept 2 mg*, bewacyzumab 1,25 mg) – 8–10 iniekcji w 1. roku, 2–3 w 2. roku, 1–2 w 3. roku i 0–1 w 4. i 5. roku <p>DME z VMT lub błoną przedsiatkówkową</p> <ul style="list-style-type: none"> • witrektomia <p><i>W przypadku gdy podanie anti-VEGF lub comiesięczna obserwacja są niemożliwe, zaleca się zastosowanie laseroterapii ogniskowej. Bewacyzumab stanowi właściwą alternatywę dla ranibizumabu i afliberceptu.</i></p>	<p>Przetrwale DME z zajęciem dołka po terapii anti-VEGF</p> <ul style="list-style-type: none"> • laseroterapia (po 24 tyg.) • triamcynolon (zwłaszcza u pacjentów z pseudofakcją)

Wytyczne	I linia	Kolejne linie
AAO 2016	DME bez zajęcia centrum plamki	
	• fotokoagulacja laserowa	
	DME z zajęciem centrum plamki	
	• anti-VEGF	
	CSME w łagodnej/umiarkowanej NPDR	
• fotokoagulacja ogniskowa i/lub <i>grid</i> również w terapii dodanej do anti-VEGF (ran bizumab) i kortykosteroidów (triamcynolon u pacjentów z pseudofakcją) (czasami zalecana)		
• anti-VEGF (czasami zalecane)		
DME w ciężkiej NPDR lub PDR o niskim ryzyku		
• fotokoagulacja laserowa PRP (czasami zalecana)		
CSME w ciężkiej NPDR lub PDR o niskim ryzyku		Niepowodzenie fotokoagulacji laserowej i/lub anti-VEGF
• fotokoagulacja laserowa PRP (czasami zalecana)		• witrektomia (CSME z VMT)
• fotokoagulacja ogniskowa i/lub <i>grid</i> również w terapii dodanej do anti-VEGF (ran bizumab) i kortykosteroidów (triamcynolon u pacjentów z pseudofakcją) (czasami zalecana)		
• anti-VEGF (czasami zalecane)		
DME/CSME w PDR o wysokim ryzyku		
• fotokoagulacja laserowa PRP (zalecana)		
• fotokoagulacja ogniskowa i/lub <i>grid</i> również w terapii dodanej do anti-VEGF (ran bizumab) i kortykosteroidów (triamcynolon u pacjentów z pseudofakcją) (czasami zalecana)		
• anti-VEGF (zazwyczaj zalecane)		
• anti-VEGF w terapii dodanej do fotokoagulacji PRP (można rozważyć u pacjentów z CSME)		
<i>Okres obserwacji po terapii anti-VEGF u pacjentów z CSME wynosi 1 mies., natomiast u pacjentów z DME i PDR o wysokim ryzyku – 4 mies.</i>		
WGE 2016	DME z CRT $\geq 300\mu\text{m}$ wg OCT	
	• anti-VEGF (ran bizumab przez ≥ 3 mies. następnie w razie potrzeby, przy comiesięcznej ocenie)	
	• fotokoagulacja laserowa (wyłącznie po monoterapii anti-VEGF w celu utrwalenia efektu terapeutycznego)	
	DME w PDR	Niepowodzenie terapii anti-VEGF
• fotokoagulacja laserowa PRP w terapii dodanej do anti-VEGF	• kortykosteroidy (po ≥ 3 mies.)	
<i>W przypadku DME wywołanym trakcją nie zaleca się terapii anti-VEGF.</i>		

Wytyczne	I linia	Kolejne linie	
AOA 2014	CSME lub DME z zajęciem centrum plamki <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja ogniskowa/grid i/lub • anti-VEGF (ran bizumab, aflibercept, bewacyzumab, pegapan b) – pacjenci z DME z zajęciem plamki i VA 20/32 lub gorsze • fotokoagulacja ogniskowa/grid z anti-VEGF (ranibizumab) lub kortykosteroidami (triamcynolon) – poprawa VA 	Niepowodzenie fotokoagulacji laserowej <ul style="list-style-type: none"> • witrektomia (rzadko) 	
	DME z zajęciem centrum plamki w PDR <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa PRN z fotokoagulacją ogniskową/grid i iniekcjami doszkliskowymi (ranibizumab, triamcynolon) 		
	DME z trakcją szklistkową <ul style="list-style-type: none"> • witrektomia (DME z trakcją szklistkową) 		
TGWG 2014	DME z pseudofakcją <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy jako terapia dodana do fotokoagulacji laserowej (triamcynolon) 	Niepowodzenie fotokoagulacji laserowej	
	DME bez zajęcia centrum plamki <ul style="list-style-type: none"> • ogniskowa fotokoagulacja laserowa 		Niepowodzenie fotokoagulacji laserowej pacjenci z DME i VMT <ul style="list-style-type: none"> • witrektomia (także jako terapia dodana do anti-VEGF, kortykosteroidów i/lub fotokoagulacji laserowej)
	DME z zajęciem centrum plamki VA lepsze niż 20/30 <ul style="list-style-type: none"> • ogniskowa fotokoagulacja laserowa VA 20/30 lub gorsze <ul style="list-style-type: none"> • anti-VEGF (ran bizumab – co mies. przez ≥3 wizyty następnie w razie potrzeby zależnie od VA) – obserwacja co mies. przez 6–12 mies., aż do osiągnięcia stabilizacji VA w 3 kolejnych wizytach, następnie obserwacja co 2–4 mies. 		Niepowodzenie terapii anti-VEGF <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa (po co najmniej 6 mies.) • kortykosteroidy
	DME z pseudofakcją <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy jako terapia dodana do fotokoagulacji laserowej (triamcynolon) 		

VA – ostrość wzroku (*visual acuity*); VMT – trakcja szklistkowo-plamkowa (*vitreo-macular traction*); PDR – retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (*proliferative diabetic retinopathy*); NPDR – retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (*nonproliferative diabetic retinopathy*)

* terapia afliberceptem w ciągu 1 roku prowadzi do najlepszej poprawy widzenia, zwłaszcza wśród pacjentów z wyjściową VA 20/50 lub gorszą

** terapia ranibizumabem w ciągu 2 lat osiąga poprawę zbliżoną do afliberceptu

4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

4.1. Aktualna praktyka kliniczna

Terapia pacjentów z DME prowadzona jest przez lekarzy specjalistów i niejednokrotnie wymaga wykorzystania drogich procedur medycznych i/lub kosztownych leków, których podanie możliwe jest jedynie przez wysoko wykwalifikowany personel, w warunkach znieczulenia miejscowego i przy zachowaniu zasad aseptyki. Z tego powodu praktyka kliniczna w leczeniu DME w Polsce w sposób nieodzowny związana jest z aktualnym stanem refundacyjnym, który determinuje dostępność świadczeń dla chorych.

Aktualnie w Polsce spośród dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu DME wyróżnia się dwie procedury w pełni finansowane ze środków publicznych, obejmujące fotokoagulację laserową i zabieg witrektomii. Obie procedury dostępne są w ramach leczenia szpitalnego, gdzie fotokoagulacja laserowa rozliczana jest w ramach grupy B84 i Z48, a witrektomia w ramach grupy B16 i B17. [76] Wycena hospitalizacji w ramach tych grup wynosi 676–1872 zł dla fotokoagulacji laserowej i 6552-8476 zł dla witrektomii, co umożliwia całkowite pokrycie kosztów terapii (Tabela 11).

Finansowanie ze środków publicznych preparatów anti-VEGF – tj. ranibizumabu oraz afliberceptu w ramach programu lekowego – możliwe jest jedynie u chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. [77] Tym samym, żaden z dostępnych na rynku preparatów anti-VEGF i kortykosteroidów nie jest finansowany w ramach programu lekowego u chorych z DME. [77] Z danych opublikowanych przez NFZ wynika jednak, iż część pacjentów z DME może otrzymywać terapię preparatami doszkliskowymi (anti-VEGF lub kortykosteroidy), rozliczanymi w ramach leczenia szpitalnego w grupie JGP B84 lub B98. Iniekcje doszkliskowe rozliczane są w ramach kodu 14.76, obejmującego iniekcję doszkliskową anti-VEGF, sterydów lub innych leków. [78] Należy zaznaczyć, iż wycena grupy B84 dla hospitalizacji jednego dnia (13 pkt co odpowiada 676 zł) oraz analogiczna wycena jednodniowego pobytu szpitalnego w ramach grupy B98 (5 pkt co odpowiada 260 zł) nie umożliwia pokrycia kosztów iniekcji preparatów anti-VEGF (Tabela 11). Ponadto, na podstawie raportowanych statystyk JGP nie można dokładnie określić rodzaju stosowanego preparatu doszkliskowego oraz odsetka pacjentów z DME otrzymujących leczenie. [79]

W 2015 roku w ramach grupy B98 rozliczono zaledwie 315 hospitalizacji z rozpoznaniem retinopatii cukrzycowej (ICD-10 H.36.0), natomiast w ramach grupy B84 przeprowadzono łącznie 328 iniekcji doszkliskowych anti-VEGF. [79] Mając na uwadze, iż liczba chorych z DME w Polsce może sięgać niemal 170 tys. osób, z czego nawet 45% może cierpieć na CSME, należy zauważyć, że doszkliskowe iniekcje anti-VEGF nie stanowią rutynowej praktyki klinicznej w Polsce i stosowane są jedynie u niewielkiego odsetka chorych z DME. [36, 80]

Tabela 11.
Zestawienie dostępnych opcji terapeutycznych finansowanych w ramach leczenia szpitalnego

Terapie dostępne w ramach grupy JGP	Grupa JGP	Nazwa grupy	Wycena grupy [punkty (zł)]	
			hosp. 1 dnia	hosp. zwykła
Witrektomia	B16	Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	132 pkt (6864 zł)	146,69 pkt (7627,9 zł)
	B16G	Zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	147 pkt (7644 zł)	163 pkt (8476 zł)
	B17	Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne	113 pkt (5876 zł)	126 pkt (6552 zł)
	B17G	Zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii, w tym wieloproceduralne	126 pkt (6552 zł)	140 pkt (7280 zł)
Fotokoagulacja laserowa	Z48	Świadczenia zabiegowe	36 pkt (1872 zł)	
Iniekcje doszkliskowe	B84	Małe zabiegi witreoretinalne	13 pkt (676 zł)	16 pkt (832 zł)
Hospitalizacja zachowawcza	B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	5 pkt (260 zł)	42 pkt (2184 zł)

a) Najniższa liczba punktów dotyczy hospitalizacji jednodniowej.
 b) Aktualna cena za jeden pkt JGP wynosi 52 zł.

4.2. Projekt programu lekowego

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dorośli pacjenci z cukrzycą i obecnością rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki z zajęciem dołka – w postaci gąbczastej, rozlanej (ORT), torbielowatej (CME) lub surowiczej (SRD) – oraz z pogorszeniem widzenia (BCVA w leczonym oku w zakresie 0,3–0,8 wg tablicy Snellena lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) i poziomem HbA1c w surowicy $\leq 8\%$ będą mogli otrzymać ranibizumab w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Kryteria kwalifikacji do programu

Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozlana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza);
- wiek powyżej 18. roku życia;
- BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona wg tablicy Snellena (ułamek dziesiętny) lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS;
- poziom HbA1c w surowicy $\leq 8\%$;
- brak dominującej błony podsiatkówkowej;

- brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trąkcyj, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
- brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
- brak krwotoku do ciała szklonego wymagającego leczenia operacyjnego;
- brak neowaskularyzacji tęczówki;
- brak jaskry neowaskularnej;
- uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
- brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF:
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki);
 - DRIL w obszarze poddołkowym;
 - makulopatia niedokrwienna;
- zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszklonych.

Kryteria wyłączenia z programu

Wystąpienie poniższych kryteriów skutkuje wyłączeniem pacjenta z terapii:

- nadwrażliwość na ranibizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne wizyty kontrolne);
- wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem, uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
- progresja choroby definiowana jako wystąpienie jednego z poniższych kryteriów:
 - pogorszenie BCVA do wartości $<0,3$ określonej wg tablicy Snellena lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące;
 - pogorszenie BCVA o 2 lub więcej linii na tablicy Snellena lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z BCVA uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu;
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki);
 - rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym;
 - wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.

Dawkowanie ranibizumabu w ramach proponowanego programu lekowego jest zgodne z zapisami ChPL. Czas trwania leczenia zależy od decyzji lekarza prowadzącego. Nie później niż 2 miesiące po podaniu 5. iniekcji lekarz prowadzący dokonuje oceny skuteczności odpowiedzi na terapię, którą potwierdza w rejestrze SMPT kwalifikacją do dalszej terapii lub przerwania terapii.

Możliwe jest odroczenie leczenia w przypadku wystąpienia: ciśnienia śródgałkowego ≥ 30 mmHg (utrzymujące się pomimo terapii), rozerwania siatkówki, wylewu podsiatkówkowego, obejmującego centrum dołka lub o wielkości $\geq 50\%$ całej powierzchni zmiany, przeprowadzenia/planowania operacji

wewnątrzgałkowej, pogorszenia ostrości wzroku (BCVA <0,3 wg Snellena) względem ostatniej oceny ostrości wzroku. Po odroczeniu leczenia termin podania kolejnej dawki ustala lekarz prowadzący.

Kryteria oceny odpowiedzi na terapię

Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się przez co najmniej 2 miesiące od zaprzestania podawania serii nasycającej leku i obejmować:

- poprawę BCVA o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS
- zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT).

Kryteria przerwania terapii

Terapię należy przerwać w przypadku wystąpienia:

- czynnego zakażenia oka lub jego okolic;
- zapalenia wnętrza gałki ocznej;
- ciąży lub karmienia piersią;
- przedarciowego odwarstwienia siatkówki;
- ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie;
- stężenia HbA1c >8%;
- wskazań do operacji (witrektomia, jaskra, operacja zaćmy).

Po ustąpieniu powyższych zmian i ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji lekarz prowadzący może włączyć pacjenta z powrotem do programu (nie później niż 6 miesięcy od przerwania leczenia). Po upływie 6 miesięcy od przerwania leczenia i braku ponownej kwalifikacji pacjent zostaje wyłączony z programu.

Monitorowanie

Podanie ranibizumabu powinno być poprzedzone badaniami w tym samym dniu lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiące. Ponadto co 6 miesięcy należy przeprowadzać konsultacje z diabetologiem lub lekarzem chorób wewnętrznych.

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z DME. Zalecenia finansowe odnaleziono w wyniku przeszukania stron agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Francji (HAS), Australii (PBAC), oraz w Kanadzie (CADTH). Szczegóły dotyczące odnalezionych rekomendacji zebrano w poniższej tabeli (Tabela 12).

Ranibizumab

Leczenie DME z wykorzystaniem ranibizumabu nie było dotychczas oceniane przez AOTMiT.

Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały pozytywną opinię odnośnie do finansowania ze środków publicznych ranibizumabu w leczeniu DME (Tabela 12). Niektóre agencje zaopiniowały finansowanie terapii w ograniczonej populacji pacjentów, tj.:

- z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME, u których grubość centralnej części siatkówki wynosi ≥ 400 μm (NICE); [81]
- z wyjściową wartością BCVA ≤ 75 liter wg ETDRS (SMC); [82]
- z zaburzeniami widzenia na poziomie $\leq 5/10$ spowodowanymi rozlanym DME lub przeciekami występującymi blisko centrum plamki, u których opieka diabetologiczna została zoptymalizowana (HAS); [83]
- z zaburzeniami widzenia definiowanymi jako VA 39–78 liter wg ETDRS oraz z DME potwierdzonym FA (PBAC); [84]
- z CSME, kwalifikujących się do fotokoagulacji laserowej oraz z HbA1c $\leq 11\%$ (CADTH). [85]

Aflibercept

Aflibercept otrzymał pozytywną rekomendację AOTMiT w leczeniu DME, w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD–10 H36.0)” oraz istniejącej grupy limitowej. Agencja wskazała jednak, iż warunkiem finansowania jest zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który skuteczniej zabezpieczałby budżet płatnika przed niekontrolowanym wzrostem wydatków z uwagi na niepewność oszacowań dotyczących populacji docelowej. [86] Wszystkie agencje zagraniczne pozytywnie zaopiniowały finansowanie afliberceptu, przy czym poszczególne agencje zaopiniowały finansowanie terapii w ograniczonej populacji pacjentów, tj.:

- z grubością siatkówki w centralnej części wynoszącą ≥ 400 μm (NICE); [87]
- z wyjściową wartością BCVA ≤ 75 liter wg ETDRS (SMC); [88]
- z zaburzeniami widzenia (VA $\leq 5/10$) spowodowanymi DME ze zmianami rozlanymi lub występującymi w pobliżu centrum plamki oraz z kontrolowaną cukrzycą (HAS); [89]
- z zaburzeniami widzenia definiowanymi jako BCVA 24–73 liter wg ETDRS oraz z DME potwierdzonym FA (PBAC); [90]
- z CSME, kwalifikujących się do fotokoagulacji laserowej oraz z HbA1c $\leq 11\%$ (CADTH). [91]

Deksametazon

Preparat deksametazon (Ozurdex) o przedłużonym uwalnianiu w postaci implantu doszklistkowego otrzymał negatywną rekomendację agencji AOTMiT w leczeniu DME, w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD–10 H35.8)”. Prezes AOTMiT jako uzasadnienie negatywnej opinii wskazał, iż deksametazon charakteryzuje się niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, z którym związane jest m.in. ryzyko występowania zaćmy oraz późniejszej konieczności jej leczenia operacyjnego, oraz brakiem istotnych

statystycznie różnic względem aktualnie stosowanego w praktyce klinicznej i tańszego triamcynolonu. [92]

Deksametazon został również oceniony przez cztery zagraniczne agencje HTA (NICE, SMC, HAS i PBAC). Większość z nich pozytywnie odniosła się do jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu DME u pacjentów z pseudofakią oraz pacjentów nieodpowiadających na leczenie niesteroidowe lub z przeciwwskazaniami do takiej formy terapii. [93–96]

Flucynolon

Preparat flucynolon (Iluvien) o przedłużonym uwalnianiu w postaci implantu doszkliskowego został oceniony przez trzy zagraniczne agencje HTA (NICE, SMC oraz HAS). Wszystkie zgodnie uznały za zasadne finansowanie flucynolonu ze środków publicznych w leczeniu DME u pacjentów z pseudofakią [97, 98], oraz u których nie uzyskano odpowiedzi na inne terapie. [97–99] Ponadto SMC zaznacza, że ponowne leczenie z zastosowaniem flucynolonu można przeprowadzić wyłącznie wtedy, gdy pacjent uzyskał uprzednio odpowiedź na terapię flucynolonem oraz w przypadku, gdy nastąpiło pogorszenie BCVA do poziomu 20/32 lub gorzej. [97]

Żadna z agencji HTA nie odniosła się do zasadności finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin), triamcynolonu (Iluvien) i fotokoagulacji laserowej.

Tabela 12.
Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA w leczeniu DME

Interwencja	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	PBAC	CADTH
Ranibizumab (Lucentis)	BR	R [81]	R [82]	R [83]	R [84]	R [85]
Aflibercept (Eylea)	R [86]	R [87]	R [88]	R [89]	R [90]	R [91]
Bewacyzumab (Avastin)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Deksametazon (Ozurdex)	NR ^a [92]	R ^a [93]	R ^a [94]	R ^a [95]	R ^a [96]	BR ^b
Flucynolon (Iluvien)	BR	R ^a [98]	R ^a [97]	R ^a [99]	BR	BR
Triamcynolon (Kenalog)	BR	BR	BR	BR	BR	BR
Laseroterapia	BR	BR	BR	BR	BR	BR

a) Preparat w postaci implantu doszkliskowego.

b) Brak rekomendacji dotyczącej stosowania bewacyzumabu w leczeniu DME. Agencja przeprowadziła jednak przegląd systematyczny dotyczący doszkliskowego stosowania leku w tym wskazaniu, który wskazał na brak dostatecznych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu DME.

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

5.1. Ranibizumab (Lucentis®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04 [64]

Mechanizm działania: ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko VEGF typu A. Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A, zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonna i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego. [64]

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Lucentis wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych w leczeniu:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), tj. zakrzepu żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO). [64]

Dawkowanie i sposób podawania: zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis wynosi 0,5 mg (co odpowiada 0,5 ml wstrzykniętego leku) w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, aż do 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 DME 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 – tj. schemat PRN (*pro re nata*). [64]

W przypadku braku poprawy w trakcie kontynuacji leczenia, leczenie powinno być przerwane. [64]

U pacjentów leczonych według schematu T&E (*treat-and-extend*), 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. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać. [64]

Ranibizumab można podawać jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej. W tym przypadku podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. [64]

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach jałowych. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej. [64]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne zakażenie oka lub jego okolic, czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej. [64]

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 1. [64]

Tabela 1.
Częstość działań niepożądanych leku Lucentis

Bardzo często ($\geq 1/10$) ^a	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ^a	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) ^a
<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie nosogardła, • ból głowy, • zapalenie ciała szklistego, • odłączenie ciała szklistego, • krwotok w obrębie siatkówki, • zaburzenia widzenia, • ból oka, • męty w ciele szklistym, • krwotok spojówkowy, • podrażnienie oka, • uczucie obecności ciała obcego w oku, • nasilone łzawienie, • zapalenie powiek, • suchość oka, • przekrwienie oka, • świąd oka, • ból stawów, • zwiększone ciśnienie śródgałkowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia układu moczowego^b, • niedokrwistość, • nadwrażliwość, • lęk, • zwyrodnienie lub zaburzenie siatkówki, • odwarstwienie siatkówki, • przedarcie siatkówki, • odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, • przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, • spadek ostrości wzroku, • krwotok do ciała szklistego, • zaburzenia ciała szklistego, • zapalenie błony naczyniowej oka, • zapalenie tęczówki, • zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, • zaćma, w tym podtorebkowa, • zmętnienie torebki tylnej soczewki, • punktowate zapalenie rogówki, • otarcie nabłonka rogówki, • odczyn zapalny w komorze przedniej, • zamazane widzenie, • krwotok w miejscu wstrzyknięcia, • krwotok w obrębie oka, • zapalenie spojówek, • alergiczne zapalenie spojówek, • wydzielina z oka, • fotopsja, światłowstręt, • uczucie dyskomfortu w oku, • obrzęk lub ból powieki, • przekrwienie spojówek, • kaszel, nudności, reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień) 	<ul style="list-style-type: none"> • ślepota, • zapalenie wnętrza gałki ocznej, • wysięk ropny w komorze przedniej oka, • wylew krwi do przedniej komory oka, • keratopatia, • zrosty tęczówki, • złogi w rogówce, • obrzęk rogówki, • fałdy • rogówki, • ból w miejscu wstrzyknięcia, • podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, • nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, • podrażnienie powieki

a) Zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).

b) Obserwowane jedynie w populacji DME.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego – możliwość wystąpienia zapalenia wnętrza gałki, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, rozerwania siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej. Podczas podawania produktu Lucentis należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań oraz należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, w celu wczesnego rozpoczęcia leczenia ewentualnego zakażenia; [64]
- ze względu na obserwowany przemijający wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego; [64]
- nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia układowych działań niepożądanych w leczeniu produktem Lucentis jednocześnie obu oczu w porównaniu z leczeniem jednego oka; [64]
- ze względu na potencjalne właściwości immunogenne nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości u pacjentów z DME; należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka, co może być objawem klinicznym związanym z powstawaniem przeciwciał wewnątrz oka; [64]
- Produktu Lucentis nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (o działaniu układowym lub do oka) anty-VEGF; [64]
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia: pogorszenia BCVA o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku, ciśnienia śródgałkowego ≥ 30 mmHg, rozerwania siatkówki, wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany oraz w przypadku przeprowadzenia lub planowania operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni przed lub po zabiegu; [64]
- należy przerwać leczenie w przypadku wystąpienia przedarciowego odwarstwienia siatkówki lub otworów w plamce 3. lub 4. stopnia; [64]
- lekarz powinien wziąć pod uwagę brak doświadczeń w leczeniu: pacjentów, u których wcześniej zastosowano wstrzyknięcia do ciała szklanego; u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, cukrzycową retinopatią proliferacyjną, u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce; pacjentów z cukrzycą i HbA1c powyżej 12% oraz z niekontrolowanym nadciśnieniem; Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I; [64]
- brak wystarczających danych, by jednoznacznie ocenić wpływ ranibizumabu na pacjentów z niedokrwinną postacią RVO i nieodwracalną utratą funkcji wzrokowych; [64]

- po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne, są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów. [64]

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Lucentis został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 22 stycznia 2007 roku, [64] natomiast w leczeniu DME 21 października 2010 roku. [101] Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 stycznia 2012 r. [64]

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Lucentis nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME, natomiast jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”. [77] W teorii pacjenci z DME mogliby również otrzymywać ranibizumab w ramach hospitalizacji rozliczanej zgodnie z grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”, przy czym wycena tej grupy dla hospitalizacji jednego dnia (13 pkt, co odpowiada 676 zł) nie umożliwia pokrycia kosztów iniekcji ranibizumabu. [79]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce: Lucentis (Novartis Pharma GMBH, Niemcy) [64]

5.2. Aflibercept (Eylea®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05 [65]

Mechanizm działania: aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PIGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory, przez co hamuje ich biologiczną aktywność. VEGF-A i PIGF mogą działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka. PIGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który obecny jest także na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną ich przepuszczalność. [65]

Wskazania do stosowania: produkt Eylea jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME),
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD),

- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności. [65]

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecana dawka afliberceptu w leczeniu DME wynosi 2 mg (co odpowiada 50 µl roztworu). Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. [65]

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia w oparciu o obserwacje parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć, na przykład stosując schemat dawkowania T&E *treat-and-extend*, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami stopniowo się zwiększa. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, aflibercept należy odstawić. [65]

Podanie leku możliwe jest wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego. Iniekcje należy wykonywać przy zapewnieniu odpowiedniego znieczulenia i jałowości. Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. [65]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzaną zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy, czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej. [102]

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 2. [65]

Tabela 2.
Częstość działań niepożądanych afliberceptu

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszona ostrość widzenia, • krwotok spojówkowy, • ból oka 	<ul style="list-style-type: none"> • przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki^a, • odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, • zwyrodnienie siatkówki, • krwotok do ciała szklanego, • zaćma, w tym korowa, jądrowa, podtorebkowa, • nadżerka rogówki, • otarcie rogówki, • wzrost ciśnienia śródgałkowego, • niewyraźne widzenie, • męty w ciele szklanym, • odłączenie ciała szklanego, • ból w miejscu wstrzyknięcia, • uczucie obecności ciała obcego w oku, • zwiększone łzawienie, • obrzęk powieki, • krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, • punktowate zapalenie rogówki, • przekrwienie spojówek, • przekrwienie gałki ocznej 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość, • zapalenie wnętrza gałki ocznej, • odwarstwienie siatkówki, • przedarcie siatkówki, • zapalenie tęczówki, • zapalenie błony naczyniowej oka, • zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, • zmętnienia soczewki, • ubytek nabłonka rogówki, • podrażnienie w miejscu iniekcji, • nieprzyjemne uczucie w oku, • podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, • obrzęk rogówki 	<ul style="list-style-type: none"> • ślepota, • zaćma urazowa, • zapalenie ciała szklanego, • ropostek

a) Schorzenia o których wiadomo, że są związane z AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących AMD.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego – może wystąpić: zapalenie wnętrza gałki ocznej, stan zapalny wewnątrz oka, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki oraz jatrogena zaćma urazowa; podczas podawania afliberceptu należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia; [65]
- ze względu na obserwowany wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy stosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać afliberceptu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg), a we wszystkich przypadkach należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego; [65]
- ze względu na fakt, iż aflibercept jest produktem białkowym może wywoływać odczyn immunologiczne – należy poinstruować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego (ból, światłowstręt, zaczerwienienie), gdyż mogą być to objawy świadczące o nadwrażliwości; [65]
- Po wstrzyknięciu doszkliskowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Eylea w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu,

przemijający napad niedokrwienia mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego; [65]

- Brak systematycznych badań bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu. Jednoczesne leczenie obu oczu może spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia układowych działań niepożądanych; [65]
- Brak danych na temat jednoczesnego stosowania produktu Eylea z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF; [65]
- rozpoczynając leczenie produktem Eylea, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki; [65]
- należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3. lub 4.; [65]
- w przypadku pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia; [65]
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia pogorszenia BCVA o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku lub wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki, lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany; [65]
- podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych; [65]
- ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz u chorych na cukrzycę z HbA1c $> 12\%$ lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, oraz brak doświadczeń u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce), oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być uwzględnione przez lekarza. [65]

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Eylea został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 22 listopada 2012 roku, [65] natomiast rejestrację w leczeniu DME uzyskał 26 czerwca 2014 roku. [103]

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Eylea nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME, natomiast jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”. [77] W teorii pacjenci z DME mogliby również otrzymywać aflibercept w ramach hospitalizacji rozliczanej zgodnie z grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”, przy czym wycena tej grupy dla hospitalizacji jednego dnia (13 pkt, co odpowiada 676 zł) nie umożliwia pokrycia kosztów iniekcji afliberceptu. [79]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce: Eylea (Bayer Pharma AG, Niemcy) [65]

5.3. Bewacyzumab (Avastin®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07 [66]

Mechanizm działania: bewacyzumab wiąże się z VEGF (kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy), hamując jego interakcje z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie, normalizuje powstające unaczynienie oraz zatrzymuje nowotworzenie naczyń. [66]

Wskazania do stosowania: preparat Avastin zgodnie z rejestracją wskazany jest w leczeniu schorzeń nowotworowych. [66]

W związku z brakiem rejestracji do podawania doszklistkowego wykorzystanie bewacyzumabu w okulistyce, w tym u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), odbywa się wyłącznie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off label*) za zgodą pacjenta i na odpowiedzialność lekarza.

Należy podkreślić, iż bewacyzumab nie jest fabrycznie konfekcjonowany w dawkach umożliwiających bezpośrednie podanie doszklistkowe. Dlatego też przed zastosowaniem w leczeniu DME konieczne jest jego odpowiednie rozporcjonowanie w celu uzyskania pożądanej dawki docelowej dla iniekcji.

Dawkowanie i sposób podawania: preparat podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi *off label* na odpowiedzialność lekarza prowadzącego. [2] Dawka oceniana w badaniach klinicznych to 1,25 mg lub 2,5 mg bewacyzumabu podawana w odstępach comiesięcznych. [104] Leczenie odbywa się w schemacie PRN (comiesięczne wizyty, a podanie leku zależne od wyniku OCT) lub T&E (odległość pomiędzy wizytami zależna od wyniku leczenia, a lek podawany jest na każdej wizycie). [105] Wytyczne ICO zalecają stosowanie dawki 1,25 mg w populacji pacjentów z DME z zajęciem dołka i utratą wzroku 20/30 lub gorzej. [69]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, ciąża. [66]

Działania niepożądane: większość badań notowała brak poważnych działań niepożądanych. Do zanotowanych działań niepożądanych można zaliczyć: łzawienie z warstwy barwnikowej siatkówki (RPE) u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Do innych działań niepożądanych zaliczono m.in.: niedokrwienie siatkówki, krwotok podsiatkówkowy, podrażnienie lub ból gałki ocznej, podwyższenie ciśnienia, ból głowy, ścieranie rogówki, uszkodzenia soczewki, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, stan

zapalny lub zapalenie błony naczyniowej oka, progresję zaćmy, utratę wzroku, centralne zamknięcie tętnicy siatkówki, przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu i śmierć. [106, 107]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego (z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka) – możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym: zakaźnego zapalenia struktur wewnętrznych oka, zapalenia wewnątrzgałkowego (jąłowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklanego), odwarstwienia siatkówki, przedarcia warstwy barwnikowej siatkówki, wzrostu ciśnienia śródgałkowego, krwawienia wewnątrzgałkowego (krwotok do ciała szklanego lub siatkówkowy), krwawienia spojówkowe. Niektóre z wymienionych działań niepożądanych były przyczyną trwałej utraty wzroku różnego stopnia, w tym również trwałej ślepoty; [66]
- po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej. [66]

Status rejestracyjny: preparat Avastin nie posiada rejestracji w leczeniu pacjentów z DME, natomiast w leczeniu schorzeń nowotworowych został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 12 stycznia 2005 roku, następnie pozwolenie przedłużono 14 stycznia 2015 roku. [66]

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Avastin nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME w ramach programu lekowego. [77] W teorii pacjenci z DME mogliby również otrzymywać bewacyzumab w ramach hospitalizacji rozliczanej zgodnie z grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”, przy czym wycena tej grupy dla hospitalizacji jednego dnia (13 pkt, co odpowiada 676 zł) nie umożliwia pokrycia kosztów iniekcji bewacyzumabu. [79]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce: Avastin (Roche Registration Limited, Wielka Brytania). [66]

5.4. Fotokoagulacja laserowa

Mechanizm działania: według ETDRS wykorzystanie laseroterapii ogniskowej w CSME pozwala na zachowanie aktualnej ostrości wzroku. Zabieg ma na celu zamknięcie patologicznych naczyń, zniszczenie obszarów awaskularnych oraz stworzenie dodatkowych zrostów siatkówkowo-naczyniówkowych. [14] Wskutek fotokoagulacji tkanki, dochodzi do poprawy utlenowania wewnętrznych warstw siatkówki niewystawionych na działanie lasera, co wpływa na autoregulacyjne zwężenia włóściczek, wzrost oporu przepływu krwi, spadek ciśnienia hydrostatycznego we włóściczkach i żyłach, oraz sprzyja zmniejszeniu obrzęku tkanki. Poprzez zwężenie włóściczek, a tym samym utlenowanie siatkówki, dochodzi do zmniejszenia produkcji VEGF – odpowiedzialnych za odczyn zapalny. [61, 63]

Fotokoagulacja laserowa związana jest z działaniem niszczącym tkanki i fotoreceptory, a leczenie nie ma na celu poprawy widzenia, a jedynie zachowanie aktualnej ostrości wzroku. Wewnętrzna warstwa włókien neuronów może zostać uszkodzona podczas penetracji laserem. Nieustannie powstają nowe ulepszone technologie laserowe w celu redukcji uszkodzeń siatkówki. W ostatnich latach powstał laser mikroimpulsowy, którego działanie polega na zmniejszeniu czasu trwania ekspozycji lasera. Selektywne uszkodzenie komórek RPE może prowadzić do poprawy równowagi czynników angiogennych i uwolnienia cytokin. [42]

Rodzaje i protokół FK: wyróżniamy trzy podstawowe formy fotokoagulacji:

- panfotokoagulacja: polega na laserowaniu całego obszaru siatkówki, z wyjątkiem rejonu centralnego. Stosowana w ciężkiej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. Ma na celu zatrzymanie lub regresję nowotworzenia naczyniowego w obrębie siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego lub tęczówki.
- fotokoagulacja ogniskowa: stosowana w CSME, polega na celowanej fotokoagulacji mikrotętniaków w plamce. Ma na celu wywołanie wycofania się obrzęku siatkówki i towarzyszących mu wysięków twardych. U pacjentów z CSME stosowanie tej metody zmniejsza ryzyko pogorszenia widzenia o co najmniej 50%.
- fotokoagulacja typu grid: stosowana w rozlanym obrzęku plamki. Zabieg polega na luźnej fotokoagulacji obszaru położonego w odległości 2 DD od centrum plamki. [63]

Protokół laseroterapii CSME według ETDRS (laser o świetle zielonym):

- konieczne aktualne badanie angiograficzne,
- bezpośrednia fotokoagulacja mikrotętniaków i innych anomalii naczyniowych w odległości co najmniej 500 μm od centrum i w promieniu 2 DD, ogniskami o średnicy od 50 do 100 μm o umiarkowanej intensywności,
- jeżeli CSME utrzymuje się po 4 miesiącach od wykonania laseroterapii, stosuje się powtórzną laseroterapię, przy czym dopuszcza się ogniska w odległości 300 μm od centrum. [61]

Późniejsze modyfikacje dotyczące protokołu laseroterapii w CSME według ETDRS:

- zdecydowana przewaga ognisk o średnicy 50 μm ,
- używanie niskiej mocy lasera – ogniska mają być mniej intensywne, o barwie lekko szarej,
- dopuszcza się dodatkowo używanie lasera o barwie żółtej,
- wykonanie angiografii fluorescencyjnej jest opcjonalne. [61]

Wskazania: zgodnie z wytycznymi ICO ogniskowa fotokoagulacja laserowa zalecana jest w leczeniu mikrotętniaków, które prowadzą do wysięków i są obecne w przebiegu DME. W przypadku obecności zmian w odległości mniejszej niż 300 μm od centrum plamki nie powinno się stosować fotokoagulacji laserowej. [69]

Fotokoagulacja ogniskowa lub typu *grid* wskazana jest również u pacjentów z ogniskową lub rozlaną postacią DME, z kolei panfotokoagulacja – u pacjentów z retinopatią proliferacyjną wysokiego ryzyka,

ciężką retinopatią nieproliferacyjną oraz nowotwórstwem naczyniowym na tęczówce lub kącie przesączenia. [63]

Przeciwwskazania: makulopatia niedokrwienna, [63] zmiany neowaskularne w bliskiej odległości od centrum plamki, [61] krwawienie pomiędzy siatkówką a ciałem szklistym, blizny naczyniówkowo-siatkówkowe o ciemnym zabarwieniu (lub w obrębie 1 DD od centrum plamki). [69]

Komplikacje:

Do komplikacji związanych z fotokoagulacją w plamce można zaliczyć:

- obrzęk plamki nakładający się na już istniejący,
- odłączenie naczyniówki i zamknięcie kąta przez rotację ciała rzęskowego przy zbyt intensywnej fotokoagulacji,
- powiększenie się blizn z powodu zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki,
- pęknięcie błony Brucha (w przypadku zastosowania małych przypaleń o zbyt dużej mocy),
- neowaskularyzację podsiatkówkową (jako wynik uszkodzenia błony Brucha),
- błonę nasiatkówkową (rzadziej zwłóknienie podsiatkówkowe),
- neuropatię nerwu wzrokowego (zbyt bliska odległość przypaleń od tarczy). [63]

Wystąpienie powikłań cieplnych – tj. włóknienia podsiatkówkowego lub powiększenia się blizn – może skutkować utratą ostrości wzroku. [8] Ponadto do powikłań po laseroterapii można zaliczyć: przejściowe zjawisko olśnienia, przejściową utratę akomodacji, fotopsję oraz nasilenia zaburzeń widzenia barwnego (niebiesko-żółte). [63]

Status refundacyjny w Polsce: fotokoagulacja laserowa wykorzystywana w leczeniu pacjentów z DME jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (grupa B84, „Małe zabiegi witreoretinalne”). [76]

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

6.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z obecnością rozlanego, klinicznie znamionnego obrzęku plamki w przebiegu cukrzycy, obejmującego dołek (ORT – postać gąbczasta, rozlana, CME – postać torbielowata, SRD – postać surowicza) z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), u pacjentów z HbA1c \leq 8%.

6.2. Interwencja

Ranibizumab w dawce 0,5 mg, podawany wg schematu PRN, tj. jedna iniekcja na miesiąc, aż do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, następnie odstępy w leczeniu ustalane są przez lekarza prowadzącego na podstawie aktywności choroby (Rozdział 5.1).

6.3. Komparator

Komparatorem dla ranibizumabu będzie fotokoagulacja laserowa.

6.4. Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- zmiana i wartość końcowa ostrości wzroku (BCVA),
- poprawa lub pogorszenie ostrości wzroku o ≥ 5 , ≥ 10 lub ≥ 15 liter,
- centralna grubość siatkówki (CRT),
- zmiana nasilenia retinopatii cukrzycowej w skali DRSS,
- utrata wzroku.

Bezpieczeństwo:

- działania niepożądane ogółem,
- działania niepożądane z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne,
- ciężkie działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane z podziałem na okulistyczne i nieokulistyczne,
- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej stanowią będą opcję konkurencyjną dla ocenianej technologii medycznej i będą przez nią wypierane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Tym samym, zgodnie z rekomendacjami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana w pierwszej kolejności z opcją dostępną dla pacjentów, a więc stosowaną powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej, w tym w szczególności z technologią refundowaną ze środków publicznych.

Ranibizumab jest lekiem posiadającym aktywność inhibitora VEGF i został dopuszczony do obrotu w leczeniu szeregu schorzeń oka w tym zaburzeń widzenia spowodowanych DME. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż u chorych z zaburzeniami wzroku spowodowanymi CSME standardem postępowania powinno być doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF, które pozwala na uzyskanie znaczącej poprawy jakości widzenia. Wytyczne polskie (PTO 2014) oraz niektóre wytyczne (AOA 2014, TGWG 2014, AAO 2016) wskazują również na możliwość wykorzystania laserowej fotokoagulacji u chorych z CSME, zwłaszcza w przypadku niedostępności technologii o aktywności anty-VEGF.

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w Polsce oraz stosunkowo wysoki koszt leków z grupy inhibitorów VEGF o doszkliskowym podaniu nie pozwalają na szerokie wykorzystanie tych preparatów w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z DME. Aktualnie, poza ocenianą interwencją, dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski w przedmiotowym wskazaniu uzyskał jedynie preparat aflibercept. Ponadto, na rynku dostępny jest również preparat Avastin zawierający inną substancję o aktywności inhibitora VEGF – bewacyzumab, którego wskazania rejestracyjne nie umożliwiają wykorzystania leku w schorzeniach oka, tym bardziej w drodze podania doszkliskowego. Bewacyzumab wskazany jest bowiem w skojarzeniu z chemioterapią lub interferonem w leczeniu nowotworów końcowego odcinka przewodu pokarmowego, piersi, płuc, nerki oraz żeńskich narządów płciowych. Dlatego też jego wykorzystanie w leczeniu DME możliwe jest wyłącznie poza wskazaniami rejestracyjnymi na odpowiedzialność lekarza. Takie wykorzystanie leku budzi wiele zastrzeżeń etycznych, zwłaszcza w kontekście cytowanych przez media ostrzeżeń URPL wskazujących, iż wykorzystanie preparatu Avastin poza wskazaniami w leczeniu zwyrodnienia plamki żółtej może powodować ciężkie zapalenia gałki ocznej oraz prowadzić do całkowitej utraty wzroku. [108] Lek Avastin dostępny jest we fiolkach o objętości 4 ml i 16 ml, zawierających odpowiednio 100 i 400 mg substancji czynnej, co wielokrotnie przekracza zalecaną dawkę podania doszkliskowego. Tym samym produkt ten przed podaniem wymaga otwarcia i rozporcjowania, co zwiększa ryzyko kontaminacji. Według statystyk NFZ w 2015 roku iniekcje doszkliskowe (anty-VEGF lub kortykosteroidów) przeprowadzono w ramach 310 hospitalizacji z rozpoznaniem retinopatii cukrzycowej (ICD-10 H36.0), rozliczanych w grupie B98 i u co najwyżej 328 chorych w ramach grupy B84, co w porównaniu z szacowaną liczbą chorych z CSME żyjących w Polsce, wynoszącą około 75 tys., wskazuje, iż dla

przeważającej liczby chorych ta forma terapii jest niedostępna. [36] Tym samym nie można uznać, iż terapia z wykorzystaniem inhibitorów VEGF stanowi rutynową praktykę kliniczną w Polsce, dlatego ani aflibercept, ani bewacyzumab nie spełniają podstawowych kryteriów komparatora dla afliberceptu w ramach analiz HTA.

Aktualnie przyjęty poziom finansowania świadczeń gwarantowanych umożliwia leczenie pacjentów z CSME w sposób rutynowy za pomocą fotokoagulacji laserowej oraz witrektomii. Wykorzystanie fotokoagulacji laserowej jest technologią rekomendowaną w przedmiotowej populacji przez wytyczne towarzystw zajmujących się problematyką leczenia DME, dlatego technologia ta w praktyce klinicznej będzie zastępowana przez ocenianą interwencję w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, że fotokoagulacja laserowa jako technologia powszechnie stosowana w populacji docelowej, refundowana ze środków publicznych w Polsce oraz zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, spełnia kryteria komparatora określone zarówno przez rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA, jak i przez wytyczne HTA opracowane przez AOTMiT. Dlatego też fotokoagulacja laserowa stanowić będzie komparator dla ranibizumabu w ramach analiz HTA.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zastosowanie witrektomii pozycjonowane jest na ogół po niepowodzeniu terapii wcześniejszych linii (anty-VEGF lub fotokoagulacji laserowej), oraz u chorych z błoną nasiatkówkową lub trakcją włóknisto-naczyniową, co stanowi przeciwwskazania dla wykorzystania ranibizumabu. Z tego powodu technologia ta nie jest w sposób powszechny wykorzystywana w populacji docelowej i nie będzie stanowiła opcji konkurencyjnej dla ocenianej interwencji. Tym samym witrektomia nie będzie stanowić komparatora w ramach analiz HTA.

Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają również doszkliskowe podanie kortykosteroidów w rozważanej populacji. Ze względu na ograniczenia dotyczące finansowania kortykosteroidów u chorych z DME oraz niewielką liczbę rozliczanych iniekcji doszkliskowych, technologia ta nie spełnia kryteriów komparatora dla ocenianej interwencji.

Tabela 13.
Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla ranibizumabu w ramach analiz HTA

Technologia		Aktualne wskazania rejestracyjne w leczeniu DME	Rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej	Refundacja ze środków publicznych	Komparator
Iniekcje doszkliskowe	aflibercept	Wskazany	Zalecany	Nie refundowany	NIE
	bewacyzumab	Brak wskazań	Zalecany	Nie refundowany	NIE
	sterydy	Wskazane	Zalecane	Nie refundowane	NIE
Fotokoagulacja laserowa		Wskazana	Zalecana	Refundowana	TAK
Witrektomia		Wskazana	Zalecana w szczególnych populacjach	Refundowana	NIE

8. BIBLIOGRAFIA

1. Obrzęk plamki - Wydawnictwo Medyczne Górnicki. Dostęp: <http://www.edukacja.przegladokulistyczny.pl/obrzek-plamki> (27.2.2017).
2. PTO. (2014) Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Dostęp: http://adst.mp.pl/s/www/okulistyka/Wytyczne_PTO_DME_2014_1.pdf (27.2.2017).
3. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. (2015) Updates in the Management of Diabetic Macular Edema. *Journal of Diabetes Research* 2015:e794036.
4. Gawecki M. *Angiografia fluoresceinowa i indocyjaninowa praktyczny podręcznik*. 2016.
5. AAO. (2016) Diabetic retinopathy - Latin America. Dostęp: <https://www.aao.org/topic-detail/diabetic-retinopathy-latin-america>.
6. AAO. (2002) International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale. Dostęp: <http://www.icoph.org/downloads/Macular-Edema-Scale.pdf>.
7. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, Global Diabetic Retinopathy Project Group. (2003) Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9):1677–1682.
8. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. (2015) Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology* 122(7):1375–1394.
9. Patryn E. (2009) Cukrzycowy obrzęk plamki. Dostęp: http://www.gornicki.pl/eliza_patryn (27.2.2017).
10. Lang GE. (2012) Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 227 Suppl 1:21–29.
11. Stankiewicz A. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) | AMD. Dostęp: <http://www.amd.org.pl/index.php/2016/02/22/leczenie-cukrzycowego-obrzeku-plamki-dme/> (27.2.2017).
12. EVRS. Obrzęk plamki / Błona niasiakówkowa. Dostęp: <http://www.evrs.eu/pl/obrzek-plamki-blona-nasiakowkowa/>, <http://www.evrs.eu/pl/obrzek-plamki-blona-nasiakowkowa/> (14.3.2017).
13. Retina AMD Polska. Przewodnik pacjenta. Cukrzycowy obrzęk plamki (broszura). Dostęp: http://retinaamd.org.pl/wp-content/uploads/2015/08/DME_BROSZURA_internet.pdf (28.2.2017).
14. IDF diabetes atlas - Home. Dostęp: <http://www.diabetesatlas.org/> (7.3.2017).
15. Pierwsze objawy cukrzycy. Dostęp: <https://portal.abczdrowie.pl/pierwsze-objawy-cukrzycy> (17.3.2017).
16. Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016*. Kraków 2015.
17. IDF. (2015) IDF Diabetes Atlas - 7th edition across the globe. Dostęp: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (16.3.2017).
18. (2014) IDF Diabetes Atlas 6th edition, update. Dostęp: https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf.
19. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. (2011) IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 94(3):311–321.
20. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. (2014) Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* 103(2):137–149.
21. (2009) IDF Diabetes Atlas 4th edition.
22. AOTMiT. (2016) AWA Tresiba. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/AWA/114_AWA_OT_4350_9_Tresiba_07.10.2016_BIP.pdf.
23. PAN. (2016) Rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku - pierwsze kompletne i wiarygodne opracowanie. Dostęp: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3874&des=znamy-dokladna-ilosc-diabetykow-w-polsce-pierwsze-wiarygodne-opracowanie>.
24. Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Michałajko M, Jankowski M, Strzeszyński L, Sieradzki J, Czupryniak L, ARETAEUS2 Study group. (2013) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of short duration: results of the ARETAEUS2-Grupa study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 123(11):573–581.
25. Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Leśniak W, Topór-Mądry R, Jankowski M, Grzeszczak W, Sieradzki J, Under The Patronage Of Diabetes Poland For The Aretaeus-2 Study Group. (2014) Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration - results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Endokrynol Pol* 65(3):158–168.

26. Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, Przech E, Cypryk K. (2014) Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Clinical Diabetology* 3(3):92–99.
27. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B., Manikowski A., Szymonski T. (2006) Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):8–15.
28. Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. (2008) Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA_{1c} wykonanych w latach 2002 i 2005. *Clinical Diabetology* 9(3–4):132–139.
29. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. (2015) Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2:.
30. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, i in. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556–564.
31. Chen E, Looman M, Laouri M, Gallagher M, Van Nuys K, Lakdawalla D, Fortuny J. (2010) Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 26(7):1587–1597.
32. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. (2009) Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes & Metabolism* 35(6):431–438.
33. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. (2004) Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 18(10):963–983.
34. Raciborski F, Klak A, Gawinska E, Figurska M. (2016) Choroby oczu– problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwania cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. IOZ Dostęp: https://media.wix.com/ugd/065e7f_5814819db08a4696906e9755bc92f7c1.pdf (28.2.2017).
35. Pinkas J, Muc R, Radziwińska-Muc A, Grabarska-Liberek I. (2016) Diabetic Macular Edema treatment limits in Poland. *JHPOR* (1):47–52.
36. Żerda I., Lembas A, Fiałek K, Drzał R. (2017) Analiza Wpływu na budżet. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting, Kraków.
37. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. (2012) Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol* 96(3):345–349.
38. Wong TY, Klein R, Islam FMA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, Sharrett AR, Shea S. (2006) Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am. J. Ophthalmol.* 141(3):446–455.
39. López MI, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor JC. (2002) Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiology* 9(3):205–214.
40. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. (1999) Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond)* 13 (Pt 2):160–165.
41. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. (1989) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96(10):1501–1510.
42. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. (2014) Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 4:27.
43. Stefanini FR, Badar, Emmerson, Falabella P, Koss M, Farah ME, Maia M, cio. (2014) Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. *Journal of Immunology Research* 2014:e632307.
44. Diep TM, Tsui I. (2013) Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 100(3):298–305.
45. Ferris FL, Patz A. (1984) Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 28 Suppl:452–461.
46. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. (2003) Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26(9):2653–2664.
47. Pelzek C, Lim JI. (2002) Diabetic macular edema: review and update. *Ophthalmol Clin North Am* 15(4):555–563.
48. Merante D, Menchini F, Truitt KE, Bandello FM. (2010) Diabetic Macular Edema. *Drug-Safety* 33(8):643–652.
49. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. (2008) Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 92(1):89–92.
50. Badanie ostrości wzroku do dali. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/68633> (28.2.2017).
51. Kaiser PK. (2009) Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 107:311–324.
52. Michalowski P. (2016) Badanie ostrości wzroku. Dostęp: http://www.optimed.com.pl/Szkola/Refrakt/Badanie_ostrosci_wzroku.pdf (28.2.2017).
53. Edra Urban & Partner. *Optyka kliniczna. Seria Basic and Clinical Science Course. Rozdział 8 Rehabilitacja wzrokowa.* Tom 3. 2009.

54. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. (2010) Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 30(7):1046–1050.
55. Jousseaume AM, Lehmann W, Hilgers R-D, Kirchhof B. (2007) Is significant relevant? Validity and patient benefit of randomized controlled clinical trials on age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 52(3):266–278.
56. (2011) Visual Function Endpoints The Regulatory Perspective. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500117598.pdf (31.3.2017).
57. Oduntan OA, Mashige KP, Raliavhegwa-Makhado M. (2009) A comparison of two methods of logMAR visual acuity data scoring for statistical analysis. *S Afr Optom* 68(3):155–163.
58. Lippincott Williams & Wilkins. (2006) Volume 5, Chapter 51. Measuring Vision and Vision Loss. Dostęp: <http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v5/v5c051.html> (1.3.2017).
59. Visual Acuity notations. Dostęp: <http://www.spectrumeyecaresoftware.com/news/advanced-visual-acuity> (1.3.2017).
60. NEMA. (2013) RR.2 Reference Tables For Equivalent Visual Acuity Notations. Dostęp: http://dicom.nema.org/dicom/2013/output/chtml/part17/sect_RR.2.html (1.3.2017).
61. Gawęcki M. (2014) Fotokoagulacja laserowa czy terapia doszkliskowa – dylematy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki - OphthaTherapy - Volume 1, Issue 2 (2014) - PSJD - Yadda. Dostęp: <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element.psjd-7a94116d-2eba-4007-8389-1e35398f476a> (27.2.2017).
62. admin. (2016) Angio OCT – nowe narzędzie pracy okulistów. Dostęp: <http://edukacjapodyplomowaokulisty.pl/angio-oct-nowe-narzedzie-pracy-okulistow/> (2.3.2017).
63. Jamroz-Witkowska A, Grabska-Liberek I. (2009) Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej • Postępy Nauk Medycznych 6/2009 • Czytelnia Medyczna BORGIS. Dostęp: <http://www.czytelniamedyczna.pl/3135,laseroterapia-w-retinopatii-cukrzycowej.html> (27.2.2017).
64. EMA. (2016) ChPL ranibizumab (Lucentis). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
65. EMA. (2016) ChPL aflibercept (Eylea). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf.
66. EMA. (2017) ChPL Bewacyzumab (Avastin). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
67. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL. (2015) The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 122(7):1402–1415.
68. Zabieg witrektomii | Angelus Provita | Katowice. Dostęp: <https://angelus.pl/zabieg-witrektomii.html> (8.3.2017).
69. ICO. (2017) Update 2017 ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. Dostęp: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>.
70. PTD. (2016) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. *Diabetologia Kliniczna* 5(Supl. A):
71. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW. (2017) Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40(3):412–418.
72. AAO. (2016) Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. Dostęp: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>.
73. Bandello F, Midena E, Menchini U, Lanzetta P. (2016) Recommendations for the appropriate management of diabetic macular edema: Light on DME survey and consensus document by an expert panel. *Eur J Ophthalmol* 26(3):252–261.
74. AOA. (2014) Evidence-based Clinical Practice Guideline Eye Care of the Patient with Diabetes Mellitus (CPG3). Dostęp: <http://aoa.uberflip.com/i/374890-evidence-based-clinical-practice-guideline-diabetes-mellitus>.
75. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. (2014) Management paradigms for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 157(3):505-513–8.
76. NFZ. (2015) Zarządzenie nr 110/2015/BP prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitaln. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1102015bp,6461.html>.

77. Minister Zdrowia. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/17/akt.pdf.
78. Jednorodne Grupy Pacjentów / Dla Świadczeniodawcy / Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/jednorodne-grupy-pacjentow/> (21.3.2017).
79. NFZ. (2015) Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>.
80. DME – Cukrzycowy obrzęk plamki. Dostęp: <http://www.medonet.pl/zdrowie,dme---cukrzycowy-obrzek-plamki,artykul,1722516.html> (13.3.2017).
81. (2013) Rekomendacja NICE - ranibizumab (Lucentis) (TA274). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274>.
82. (2012) Rekomendacja SMC - ranibizumab (Lucentis). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/711_11_ranibizumab_lucentis/ranibizumab_Lucentis_Resubmission.
83. (2012) Rekomendacja HAS - ranibizumab (Lucentis). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339922/en/lucentis.
84. (2014) Rekomendacja PBAC - ranibizumab (Lucentis). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-dme-psd-07-2014.pdf>.
85. (2012) Rekomendacja CADTH - ranibizumab (Lucentis). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete_Lucentis_DME_March-21-12.pdf.
86. (2017) Rekomendacja AOTMiT - aflibercept (Eylea). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/224/REK/RP_10_2017_Eylea.pdf.
87. (2015) Rekomendacja NICE - aflibercept (Eylea) (TA346). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346/chapter/1-Guidance>.
88. (2014) Rekomendacja SMC - aflibercept (Eylea). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1003_14_aflibercept_Eylea/aflibercept_Eylea.
89. (2016) Rekomendacja HAS - aflibercept (Eylea). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/eylea_summary_ct14030.pdf.
90. (2014) Rekomendacja PBAC - aflibercept (Eylea). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/aflibercept-dme-psd-11-2014.pdf>.
91. (2015) Rekomendacja CADTH - aflibercept (Eylea). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0396_Eylea-DME_May-11-15.pdf.
92. (2016) Rekomendacja AOTMiT - deksometazon (Ozurdex) implant doszklistkowy. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/REK/RP_Ozurdex_45_2016_KW.pdf.
93. (2015) Rekomendacja NICE - deksometazon implant doszklistkowy (TA349). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349>.
94. (2015) Rekomendacja SMC - deksometazon (Ozurdex). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1046_15_dexamethasone_Ozurdex/dexamethasone_Ozurdex.
95. (2015) Rekomendacja HAS - deksometazon (Ozurdex). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/ozurdex_summary_ct14147.pdf.
96. (2016) Rekomendacja PBAC - deksametazon. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/dexamethasone-psd-march-2016.pdf>.
97. (2014) Rekomendacja SMC - flucynolon (Iluvien). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/864_13_fluocinolone_acetonide_Iluvien/fluocinolone_acetonide_Iluvien_Resubmission.
98. (2013) Rekomendacja NICE - flucynolon implant doszklistkowy (TA301). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta301>.
99. (2014) Rekomendacja HAS - flucynolon (Iluvien). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/iluvien_ct12780.pdf.
100. EMA. (2016) Lucentis, INN-ranibizumab - WC500043546.pdf. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf (27.2.2017).
101. EMA. (2010) Ranibizumab (Lucentis) rozszerzenie wskazań rejestracyjnych. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000715/WC500098335.pdf.
102. EMA. (2016) Eylea, INN-Aflibercept - WC500135815.pdf. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf (27.2.2017).

103. EMA. (2014) Aflibercept (Eylea) rozszerzenie wskazań rejestracyjnych. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002392/WC500169306.pdf.
104. Stefanini FR, Arevalo JF, Maia M. (2013) Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes* 4(2):19–26.
105. Rękas M. (2017) Stanowisko konsultanta krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacuzumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki.
106. Wong LJ, Desai RU, Jain A, Feliciano D, Moshfeghi DM, Sanislo SR, Blumenkranz MS. (2008) Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 28(8):1151–1158.
107. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. (2006) The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 90(11):1344–1349.
108. URPL ostrzega: lek Avastin źle stosowany może powodować ciężkie zapalenia gałki ocznej - Farmacja. Dostęp: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/URPL-ostzega-lek-Avastin-zle-stosowany-moze-powodowac-ciezkie-zapalenia-galki-ocznej,4952,6.html> (21.3.2017).

SPIS TABEL

Tabela 1.	Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki opracowana na podstawie zaleceń AAO	10
Tabela 2.	Międzynarodowa Klasyfikacja Cukrzycowego Obrzęku Plamki opracowana na podstawie zaleceń AAO	11
Tabela 3.	Liczebność populacji z cukrzycą w Polsce w latach 2010–2015	14
Tabela 4.	Rozkład HbA1c $\leq 8\%$ u pacjentów z cukrzycą typu 2	14
Tabela 5.	Rozpowszechnienie DR, DME i CSME u pacjentów z cukrzycą na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych.....	15
Tabela 6.	Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME [36].....	18
Tabela 7.	Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem występowania retinopatii i/lub DME [8, 29, 34, 42–44]	20
Tabela 8.	Zestawienie różnych narzędzi stosowanych do oceny VA [58–60]	26
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w DME	32
Tabela 10.	Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia DME	35
Tabela 11.	Zestawienie dostępnych opcji terapeutycznych finansowanych w ramach leczenia szpitalnego.....	39
Tabela 12.	Rekomendacje finansowe wybranych agencji HTA w leczeniu DME	43
Tabela 13.	Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla ranibizumabu w ramach analiz HTA.....	57

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat oka	9
Rysunek 2. Definicja CSME wg kryteriów ETDRS	10
Rysunek 3. Schemat powstawania DME.....	12
Rysunek 4. Patomechanizm DME [10, 11].....	13
Rysunek 5. Obraz widziany przez osobę z DME.....	21
Rysunek 6. Procedury diagnostyczne zalecane przez PTO	23
Rysunek 7. Przykładowe tablice Snellena.....	24
Rysunek 8. Przykładowa tablica ETDRS.....	25
Rysunek 9. Dostępne i kluczowe metody obrazowania w DME	28
Rysunek 10. Przebieg fotokoagulacji laserowej	29
Rysunek 11. Schemat działania leków anti-VEGF	30

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozpowszechnienie DME w zależności od czasu trwania cukrzycy [30].....	17
Wykres 2. Rozpowszechnienie DME w zależności od kontroli glikemii [30].....	17
Wykres 3. Prognozowana liczba chorych w Polsce wg oszacowań IOZ 2016 [34]	19