

## ทัศนะของ VISION ACADEMY

Vision Academy เกิดจากความร่วมมือระหว่างบริษัท Bayer กับผู้เชี่ยวชาญด้านจักษุวิทยา ก่อตั้งขึ้นเพื่อพิจารณาประเด็นสำคัญที่ยังไม่ได้รับการจัดการด้านโรคจอประสาทตา [www.visionacademy.org](http://www.visionacademy.org)

# การจัดการภาวะ Subfoveal Hemorrhage

## ภูมิหลัง

เลือดออกใต้จอประสาทตา (subretinal hemorrhage) เป็น อาการแสดงของโรคจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียก (neovascular age-related macular degeneration - nAMD) ที่เลือดจากหลอดเลือดบริเวณ retina หรือ choroid มาสะสมอยู่ระหว่าง retinal pigment epithelium (RPE) กับ จอประสาทตาส่วน neurosensory retina ทำให้การมองเห็นบกพร่องขั้นรุนแรงหาก บริเวณ fovea ได้รับผลกระทบด้วย<sup>1</sup>

ปัจจุบันยังขาดการวิจัยแบบ evidence-based และแนวทางปฏิบัติอย่างเคร่งครัด สำหรับจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ subfoveal hemorrhage เนื่องจาก nAMD ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานหลายชิ้นที่แสดงผลเชิงบวกจากการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น ฉีดยาต้าน VEGF เข้าวันตา, pneumatic displacement (PD), ผ่าตัดวันตา, ฉีด intravitreal หรือ subretinal tissue plasminogen activator (tPA) และใช้หลายวิธีประกอบกัน ถึงกระนั้น จักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน retina ก็ยังไม่มีความมั่นใจว่าวิธีจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ subfoveal hemorrhage อย่างเหมาะสมที่สุดควรทำอย่างไร

ทัศนะชุดนี้นำเสนอข้อควรพิจารณาในการรักษาที่ปฏิบัติได้จริงและข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญว่าด้วยการให้คำจำกัดความ ลักษณะ การสร้างภาพและรักษาภาวะ subfoveal hemorrhage ในผู้ที่ เป็น nAMD

รับรองโดย Vision Academy  
เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2561

วันที่พิจารณาบททวน: กุมภาพันธ์ 2562



ฉันทราบดี



มีความเห็นแตกต่าง

## ทัศนะ

### 1. คำจำกัดความ

ปัจจุบันยังขาดแนวทางกำหนดวิธีการรักษาภาวะ subfoveal hemorrhage ตามขนาดและความหนาของรอยโรค รอยโรคที่เกิดใต้ retina มักแบ่งตามขนาดดังนี้

- เล็ก – มีขนาดอย่างน้อย 1 disc diameter (DD) แต่เล็กกว่า 4 DD<sup>1</sup>
- ปานกลาง – มีขนาดอย่างน้อย 4 DD แต่ไม่เกินบริเวณ temporal vascular arcade<sup>1</sup>
- ใหญ่ – ขนาดเกินกว่า temporal vascular arcade แต่ยังไม่เกิน equator<sup>2</sup>
- ใหญ่มาก – ขนาดใหญ่เกินกว่า equator เกินบริเวณไปอย่างน้อยสองเสี้ยว<sup>2,3</sup>

subfoveal hemorrhage ที่จัดว่า “หนา” มักมีความหนาเกินกว่า 500 ไมครอน เป็นภาวะที่มีเลือดออกใต้ fovea ทำให้ retina ยกตัวขึ้นอย่างชัดเจนและเห็น RPE ไม่ชัดเจนเมื่อตรวจดู fundus<sup>1,4</sup> แม้แพทย์หลายท่านจะสนับสนุนการรักษา extrafoveal hemorrhage หรือ subfoveal hemorrhage ที่จัดว่า “บาง” ด้วยการใช้ยาต้าน VEGF เพียงวิธีการเดียว<sup>5</sup> แต่มีการศึกษาหลายชิ้นแสดงว่าหลังรักษาด้วยแนวทางนี้ ผลการมองเห็นไม่ดี หากเลือดที่ออกใต้ fovea มีขนาดใหญ่หรือหนา<sup>3,6</sup> อย่างไรก็ตาม สถานพยาบาลนิยมใช้วิธีนี้บ่อยลงเรื่อย ๆ เพราะปัจจุบันสามารถเข้าถึงการรักษาเมื่อมีสัญญาณว่าเลือดออกในระยะแรกได้ดีขึ้น

### 2. การสร้างภาพ

การถ่ายภาพ fundus แบบสี, fundus autofluorescence และการทำ spectral domain optical coherence tomography (OCT) รวมทั้งใช้คุณสมบัติการสร้างภาพโดยขยายความลึก เป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับระบุตำแหน่งที่มีเลือดออกภายในชั้นต่าง ๆ ของ retina เพื่อแยกแยะระหว่างเลือดที่ออกใต้ retina กับที่ใต้ RPE และเพื่อสามารถระบุขนาดของเลือดเป็นตัวเลขให้เข้าใจได้ชัดเจนขึ้น<sup>1</sup> การทำ fluorescein angiography อาจมีข้อจำกัดเพราะถูกเลือดที่ออกใต้ retina บดบัง ขณะที่ indocyanine green angiography (ICGA) อาจเป็นเทคนิคที่ให้ประโยชน์มากกว่าในการมองเห็นเลือดที่ออก<sup>1</sup> เทคนิคนี้อาจเหมาะสมเป็นพิเศษหากใช้กับผู้ที่ มี polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) สูงมากเพราะแสงอินฟราเรดที่ใช้ในกระบวนการ ICGA มีอำนาจทะลุทะลวงผ่าน RPE และเลือดสูง<sup>1</sup>

Vision Academy แนะนำให้ใช้การสร้างภาพหลากหลายวิธีร่วมกับ OCT เพื่อหาปัจจัยเกี่ยวกับพยากรณ์โรค (prognostic factor) สำหรับ subfoveal hemorrhage หลาย ๆ ปัจจัย เช่น ขนาดของเลือดที่ออก ความหนาและสาเหตุการเกิด เพื่อจะได้พิจารณาเลือกวิธีรักษาที่เหมาะสม<sup>2,6-8</sup>

### 3. การรักษา

หลังจากได้ศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวนมาก Vision Academy จึงสรุปความคิดเห็นเป็นข้อเสนอแนะในการรักษาอาการ subfoveal hemorrhage ในผู้ป่วยโรค nAMD ดังนี้

## ข้อมูลอ้างอิง

1. Stanescu-Segall D, Balta F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV *et al*. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R *et al*. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G *et al*. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K *et al*. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L *et al*. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH *et al*. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS *et al*. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT *et al*. Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with anti-vascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH *et al*. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. deSilva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular hemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E *et al*. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K *et al*. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of tPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC *et al*. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F *et al*. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F *et al*. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: [http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan\\_Mostafa-Elgohary\\_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf](http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf). Accessed February 2018.

✔ **ค้นหามาดี**⚠ **มีความเห็นแตกต่าง**

เพื่อลดความเสี่ยงต่อการที่ retina จะเสียหายจนแก้ไขไม่ได้ให้น้อยที่สุด Vision Academy เสนอว่าควรเริ่มให้ยาต้าน VEGF ทันทีเป็นวิธีแรกในกรณีที่ผู้ป่วย nAMD มีภาวะ subfoveal hemorrhage รวมทั้งในกรณีที่เกิด PCV หากผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ตามนัดได้อย่างสม่ำเสมอ การผ่าตัดอย่างใกล้ชิดร่วมกับการให้ยาต้าน VEGF ต่อเนื่องเป็นกระบวนการสำคัญที่จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในรูตาและอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ลงได้ ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมและทำการทดลองแบบ randomized controlled ขนาดใหญ่เพื่อหาผลกระทบทั้งหมดในช่วงเวลาที่เลือดออกมีต่อผลการรักษาด้วยยาต้าน VEGF



รายงานเกี่ยวกับการรักษาภาวะ subfoveal hemorrhage ในผู้ป่วยโรค nAMD ที่กระทำมาจนถึงปัจจุบันส่วนมากมาจากการศึกษาแบบ non-randomized comparative หรือการวิจัยย้อน ๆ ที่ใช้รูปแบบ retrospective, uncontrolled case series รายงานเหล่านี้แสดงผลการมองเห็นด้านบวกเมื่อรักษาด้วยยาต้าน VEGF เพียงวิธีเดียว<sup>9–11</sup> และเมื่อใช้ร่วมกับ tPA, PD และ/หรือการผ่าตัด<sup>12–15</sup> การมองเห็นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในตาที่มีการมองเห็นเดิมดีและช่วงเวลาที่เลือดออกสั้นแสดงให้เห็นความสำคัญของการรักษาโดยเริ่มให้ยาต้าน VEGF ตั้งแต่แรก<sup>9</sup> อย่างไรก็ตาม กลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนน้อยและความแตกต่างของคุณลักษณะที่กำหนดเป็นมาตรฐาน รวมทั้งเกณฑ์การนับรวมและวิธีการรักษาทำให้เปรียบเทียบกับการศึกษาเรื่องวิธีรักษาด้วยยาต้าน VEGF ที่มีอยู่แล้วได้ยาก

Vision Academy แนะนำให้ใช้วิธี intravitreal tPA กับ PD เพื่อรักษาภาวะ subfoveal hemorrhage ที่มีขนาดปานกลาง ใหญ่ หรือหนาเมื่อผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นไม่ดี (<20/200) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิจารณ์ของแพทย์



หลักฐานแสดงว่าการรักษาเลือดออกใต้ retina ด้วยวิธี intravitreal tPA ร่วมกับ PD ไม่ว่าจะผ่าตัดวันตาหรือไม่ก็ตาม ให้ผลการมองเห็นออกมาดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธี PD เพียงอย่างเดียว<sup>16</sup> แม้การรักษา sub-RPE haemorrhage ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ subretinal haemorrhage บริเวณ fovea ยังต้องทำ PD หรือผ่าตัดวันตา แต่ตำแหน่งและขนาดขององค์ประกอบใต้ RPE อาจมีผลต่อการตัดสินใจรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

Vision Academy ขอแนะนำให้ทำการผ่าตัดต่อเมื่อมีรอยโรคชั้นรุนแรงที่ใต้จอประสาทตาเท่านั้น โดยพิจารณาจากความหนาและตำแหน่งของรอยโรค ส่วนในกรณีอื่นใด ขอแนะนำให้รักษาด้วยยาต้าน VEGF และผ่าตัดตาอย่างใกล้ชิด



หลักฐานแสดงว่าการทำ pars plana vitrectomy ร่วมกับ subretinal tPA และ PD อาจเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษาด้วยยาต้าน VEGF เพียงอย่างเดียวในกรณีที่เลือดที่ออกในตาผู้ป่วยมีขนาดหนาหรือใหญ่และผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นเดิมแย่อยู่แล้ว<sup>4,11</sup> อย่างไรก็ตาม トラบดที่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องผลที่จะเกิดมากเพียงพอ ก็ยังไม่สามารถเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดและการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ได้ เนื่องจากเทคนิคการผ่าตัดที่อาจแตกต่างกันในรายงานแต่ละชิ้น

## ประเด็นอื่นที่ควรพิจารณา

การศึกษาในห้องทดลองชิ้นหนึ่งประเมินการทำงานด้านการเกิดหลอดเลือดของสารต้าน VEGF เมื่อใช้ร่วมกับ tPA หรือพลาสมินซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกแยกออกจากเลือดโดย tPA พบว่าเมื่อใช้ aflibercept ร่วมกับพลาสมินโดยให้ความเข้มข้นต่ำกว่าโดสที่ใช้ในการรักษา aflibercept ถูกแยกออกและความสามารถในการจับกับ VEGF ลดลง<sup>17</sup> เมื่อใช้ aflibercept, ranibizumab หรือ bevacizumab ตามความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาจริงร่วมกับพลาสมิน การศึกษาในห้องทดลองไม่พบว่ามีกรยับยั้งการออกฤทธิ์ด้านการเกิดหลอดเลือด<sup>17,18</sup> เช่นเดียวกับเมื่อใช้กับโมเลกุลต้าน VEGF ทั้งสามชนิดในการทดลองที่ทำแบบ retrospective case series ขนาดเล็กซึ่งผู้ป่วยมีภาวะ submacular hemorrhage เนื่องจากเป็น nAMD<sup>19</sup> ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของ aflibercept เมื่อใช้ร่วมกับ tPA ในการรักษาภาวะ subfoveal hemorrhage



นโยบายการเบิกจ่ายค่ารักษาที่แตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคอาจมีผลต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา แม้ปัจจัยทางเศรษฐกิจมักมีบทบาทสำคัญต่อการกำหนดวิธีการรักษา แต่การตัดสินใจผ่าตัดควรพิจารณาจากประสบการณ์การรักษาจริงเป็นหลักประกอบกับหลักฐานที่มีอยู่

ทัศนะของ Vision Academy มีวัตถุประสงค์จะสร้างความตระหนักรู้ถึงความต้องการด้านจักษุวิทยาที่ยังไม่ได้รับการตอบสนอง และเพื่อแสดงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเพื่อกระตุ้นให้เกิดการอภิปรายกันต่อไป

ท่านสามารถดาวน์โหลดที่เสนอแนะเหล่านี้ได้ที่ <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>  
Vision Academy ได้รับการอุปถัมภ์จากบริษัท Bayer เอกสารฉบับนี้สะท้อนความคิดเห็นของสมาชิกส่วนใหญ่ของ Vision Academy สมาชิกบางคนอาจมีความเห็นแตกต่างจากที่ระบุ ณ ที่นี้ คณะกรรมการกำกับดูแล Vision Academy ประกอบด้วย Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Jousen, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodriguez, Sebastian Wolf และ David Wong

ทัศนะที่แสดงอยู่ในเอกสารชุดนี้อาจไม่ใช่ทัศนคติของบริษัท Bayer

กุมภาพันธ์ 2561 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546