

ทัศนะของ VISION ACADEMY

Vision Academy เกิดจากความร่วมมือระหว่างบริษัท Bayer กับผู้เชี่ยวชาญด้านจักษุวิทยา ก่อตั้งขึ้นเพื่อพิจารณาประเด็นสำคัญที่ยังไม่ได้รับการจัดการด้านโรคจอประสาทตา www.visionacademy.org

การจัดการภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตา

ภูมิหลัง

เลือดออกใต้จอประสาทตา (subretinal hemorrhage) เป็นอาการแสดงของโรคจอประสาทตาเสื่อมชนิดเปียก (neovascular age-related macular degeneration - nAMD) ที่เลือดจากหลอดเลือดบริเวณ retina หรือ choroid มาสะสมอยู่ระหว่าง retinal pigment epithelium (RPE) กับจอประสาทตาส่วน neurosensory retina ทำให้การมองเห็นบกพร่องขั้นรุนแรง หากบริเวณ fovea ได้รับผลกระทบด้วย¹

ปัจจุบันยังขาดการวิจัยแบบ evidence-based และแนวทางปฏิบัติอย่างเคร่งครัดสำหรับจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ subfoveal hemorrhage เนื่องจาก nAMD ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานหลายชิ้นที่แสดงผลเชิงบวกจากการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น ฉีดยาต้าน VEGF เข้าในตา, pneumatic displacement (PD), ผ่าตัดวุ้นตา, ฉีด intravitreal หรือ subretinal tissue plasminogen activator (tPA) และใช้หลายวิธีประกอบกัน ถึงกระนั้นนักจักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน retina ก็ยังไม่มั่นใจในทิวทัศน์การจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ subfoveal hemorrhage อย่างเหมาะสมที่สุด ควรทำอย่างไร

ทัศนะชุดนี้นำเสนอข้อควรพิจารณาในการรักษาที่ปฏิบัติได้จริงและข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญ ด้วยการให้คำจำกัดความลักษณะการสร้างภาพและรักษาภาวะ sub-foveal hemorrhage ในผู้ที่ เป็น nAMD

ทัศนะ

1. คำจำกัดความ

ปัจจุบันยังขาดแนวทางกำหนดวิธีการรักษาภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาตามขนาดและความหนาของรอยโรค รอยโรคที่เกิดใต้จอประสาทตามักแบ่งตามขนาดดังนี้

- **เล็ก** - มีขนาดอย่างน้อย 1 DD เส้นผ่าศูนย์กลางจ่อขั้วประสาทตา (DD) แต่เล็กกว่า 4 DD¹
- **ปานกลาง** - มีขนาดอย่างน้อย 4 DD แต่ไม่เกินบริเวณแนวอาเขตเส้นเลือดฝาด้านนอก¹
- **ใหญ่** - ขนาดเกินกว่าแนวอาเขตเส้นเลือดฝาด้านนอก แต่ยังไม่เกินส่วนที่ป้องกันของลูกตา²
- **ใหญ่มาก** - ขนาดใหญ่เกินกว่าส่วนที่ป้องกันของลูกตา กินบริเวณไปอย่างน้อยสองเสี้ยว^{2,3}

เลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาที่จัดว่า “หนา” มักมีความหนาเกินกว่า 500 ไมครอน เป็นภาวะที่มีเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาทำให้อาจจอประสาทตาตายตัวขึ้นอย่างชัดเจน และเห็นชั้นเม็ดสีจอตาไม่ชัดเมื่อตรวจ fundus^{1,4} แม้แพทย์หลายท่านจะสนับสนุนการรักษาเลือดออกนอกรอยบุ่มจอตาหรือเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาที่จัดว่า “บาง” ด้วยการฉีดยาต้าน VEGF เพียงวิธีการเดียว⁵ แต่มีการศึกษาหลายชิ้นแสดงว่าหลังรักษาด้วยแนวทางนี้ ผลการมองเห็นไม่ดีหากเลือดที่ออกใต้รอยบุ่มจอตามีขนาดใหญ่หรือหนา^{3,6} อย่างไรก็ตามสถานพยาบาลนิยมใช้วิธีนี้น้อยลงเรื่อย ๆ เพราะปัจจุบันสามารถเข้าถึงการรักษาเมื่อมีสัญญาณว่าเลือดออกในระยะแรกได้ดีขึ้น

2. การสร้างภาพ

การถ่ายภาพ fundus แบบสี, fundus autofluorescence และการทำการสแกนความหนาของชั้นจอประสาทตาด้วยแสงเลเซอร์ความเร็วสูง รวมทั้งใช้คุณสมบัติการสร้างภาพโดยขยายความลึก เป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับระบุตำแหน่งที่มีเลือดออกภายในชั้นต่าง ๆ ของจอประสาทตาเพื่อแยกแยะระหว่างเลือดที่ออกใต้จอประสาทตาที่ใต้ชั้นเม็ดสีจอตา และเพื่อสามารถระบุขนาดของเลือดเป็นตัวเลขให้เข้าใจได้ชัดเจนขึ้น¹ การทำการวินิจฉัยความผิดปกติของหลอดเลือดบนจอประสาทตาโดยการฉีดสีเข้าหลอดเลือดดำ และถ่ายภาพจอประสาทตาอาจมีข้อจำกัดเพราะถูกเลือดที่ออกใต้จอประสาทตาบดบัง ขณะที่ indocyanine green angiography (ICGA) อาจเป็นเทคนิคที่ให้ประโยชน์มากกว่าในการมองเห็นเลือดที่ออก¹ เทคนิคนี้อาจเหมาะสมเป็นพิเศษหากใช้กับผู้ป่วยที่มี polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) สูงมาก เพราะแสงอินฟราเรดที่ใช้ในกระบวนการ ICGA มีอำนาจทะลุทะลวงผ่านชั้นเม็ดสีจอตาและเลือดสูง¹

Vision Academy แนะนำให้ใช้การสร้างภาพหลากหลายวิธีร่วมกับ OCT เพื่อหาปัจจัยเกี่ยวกับพยากรณ์โรค (prognostic factor) สำหรับ subfoveal hemorrhage หลาย ๆ ปัจจัย เช่นขนาดของเลือดที่ออก ความหนา และสาเหตุการเกิดเพื่อจะได้พิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม^{2,6-8}

3. การรักษา

หลังจากได้ศึกษานิววิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวนมาก Vision Academy จึงสรุปความคิดเห็นเป็นข้อเสนอแนะในการรักษาอาการเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาในผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมแบบเปียกดังนี้

รับรองโดย Vision Academy
เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2561

วันที่พิจารณาทบทวน: กุมภาพันธ์ 2562



ฉันทามติ



มีความเห็นแตกต่าง

ทัศนะของ Vision Academy มีวัตถุประสงค์จะสร้างความตระหนักรู้ถึงความต้องการด้านจักษุวิทยาที่ยังไม่ได้รับการตอบสนอง และเพื่อแสดงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเพื่อกระตุ้นให้เกิดการอภิปรายกันต่อไป ท่านสามารถดาวน์โหลดทัศนะเหล่านี้ได้ที่ <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. Joussem, 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

โปรดอ้างอิงถึงแนวทางการรักษาที่ประเทศของท่านกำหนดไว้และคำแนะนำในการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเสมอ

ทัศนะที่แสดงอยู่ในเอกสารชุดนี้อาจมีใช้ที่ศูนย์ของบริษัท Bayer

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

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. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage 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 rTPA 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. Accessed February 2018.

เพื่อลดความเสี่ยงต่อการที่จอประสาทตาจะเสียหายจนแก้ไขไม่ได้ให้ข้อมูลที่ **สุด Vision Academy** เสนอว่าควรเริ่มให้ยาต้าน VEGF ทันทีในวิธีแรกในกรณีผู้ป่วยจอประสาทตาเสื่อมแบบเปียกมีภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตา รวมทั้งในกรณีที่เกิด PCV หากผู้ป่วยสามารถพบแพทย์ตามนัดได้อย่างสม่ำเสมอ การเฝ้าสังเกตอย่างใกล้ชิดควบคู่กับการให้ยาต้าน VEGF ต่อเนื่องเป็นกระบวนการสำคัญที่จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในเรื้อรังและอาการแทรกซ้อนอื่น ๆ ลงได้ ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมและทำการทดลองแบบ randomized controlled ขนาดใหญ่ เพื่อหาผลกระทบทั้งหมดที่ช่วงเวลาที่เกิดเลือดออกมีต่อผลการรักษาด้วยยาต้าน VEGF

รายงานเกี่ยวกับการรักษาภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาในผู้ป่วยโรคจอประสาทตาเสื่อมแบบเปียกที่กระทำมาจนถึงปัจจุบันส่วนมากมาจากการศึกษาแบบ non-randomized comparative หรือการวิจัยย้อน ๆ ที่ใช้รูปแบบ retrospective, uncontrolled case series รายงานเหล่านี้แสดงผลการมองเห็นด้านบวกเมื่อรักษาด้วยยาต้าน VEGF เพียงวิธีเดียว⁹⁻¹¹ และเมื่อใช้ร่วมกับ tPA, PD และ/หรือ การผ่าตัด¹²⁻¹⁵ การมองเห็นที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในตาที่มีการมองเห็นเดิมดีและช่วงเวลาที่เลือดออกสิ้นแสดงให้เห็นความสำคัญของการรักษาโดยเริ่มให้ยาต้าน VEGF ตั้งแต่แรก⁹ อย่างไรก็ตามกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนน้อย และความแตกต่างของคุณลักษณะที่กำหนดเป็นมาตรฐานรวมทั้งเกณฑ์การนับรวม และวิธีการรักษาทำให้เปรียบเทียบกับการศึกษาเรื่องวิธีรักษาด้วยยาต้าน VEGF ที่มีอยู่แล้วได้ยาก



Vision Academy แนะนำให้ใช้วิธี intravitreal tPA กับ PD เพื่อรักษาภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตาที่มีขนาดปานกลาง ใหญ่หรือหนาเมื่อผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นไม่ดี (<20/200) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิจารณ์ของแพทย์



หลักฐานแสดงว่าการรักษาเลือดออกใต้จอประสาทตาด้วยวิธี intravitreal tPA ร่วมกับ PD ไม่ว่าจะผ่าตัดวันเดียวหรือไม่ก็ตาม ให้ผลการมองเห็นออกมาดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาด้วยวิธี PD เพียงอย่างเดียว¹⁶ แม้การรักษา sub-RPE haemorrhage ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ subretinal haemorrhage บริเวณรอยบุ่มจอตาจำเป็นต้องทำ PD หรือผ่าตัดวันเดียว แต่ตำแหน่ง และขนาดขององค์ประกอบได้ขึ้นเม็ดสีจอตา อาจมีผลต่อการตัดสินใจรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

Vision Academy ขอแนะนำให้ทำการผ่าตัดต่อเมื่อมีรอยโรคขั้นรุนแรงที่ได้จอประสาทตาเท่านั้น โดยพิจารณาจากความหนาและตำแหน่งของรอยโรค ส่วนในกรณีอื่นใด ขอแนะนำให้รักษาด้วยยาต้าน VEGF และเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด



หลักฐานแสดงว่าการทำการผ่าตัดตัดน้ำวันตาพร้อมกับ subretinal tPA และ PD อาจเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษาด้วยยาต้าน VEGF เพียงอย่างเดียว ในกรณีที่เลือดที่ออกในตาผู้ป่วยมีขนาดหนา หรือใหญ่ และผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นเดิมแยอยู่แล้ว^{4,11} อย่างไรก็ตามทราบได้ที่ยังไม่มีการศึกษาเรื่องผลที่จะเกิดมากเพียงพอ ก็ยังไม่สามารถเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดและการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ได้เนื่องจากเทคนิคการผ่าตัดที่อาจแตกต่างกันในรายงานแต่ละชิ้น

ประเด็นอื่นที่ควรพิจารณา

การศึกษาในห้องทดลองชิ้นหนึ่งประเมินการทำงานด้านการเกิดหลอดเลือดของสารต้าน VEGF เมื่อใช้ร่วมกับ tPA หรือพลาสมิน ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกแยกออกจากเลือดโดย tPA พบว่าเมื่อใช้ aflibercept ร่วมกับพลาสมินโดยให้ความเข้มข้นต่ำกว่าโดสที่ใช้ในการรักษา aflibercept ถูกแยกออกและความสามารถในการจับกับ VEGF ลดลง¹⁷ เมื่อใช้ aflibercept, ranibizumab หรือ bevacizumab ตามความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษาจริงร่วมกับพลาสมิน การศึกษาในห้องทดลองไม่พบว่ามีการยับยั้งการออกฤทธิ์ด้านการเกิดหลอดเลือด^{17,18} เช่นเดียวกับเมื่อใช้กับโมเลกุลต้าน VEGF ทั้งสามชนิดในการทดลองที่ทำแบบ retrospective case series ขนาดเล็กซึ่งผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกใต้จุดรับภาพ เนื่องจากเป็นจอประสาทตาเสื่อมแบบเปียก¹⁹ ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจสอบประสิทธิภาพของ aflibercept เมื่อใช้ร่วมกับ tPA ในการรักษาภาวะเลือดออกใต้รอยบุ่มจอตา



นโยบายการเบิกจ่ายค่ารักษาที่แตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคอาจมีผลต่อการตัดสินใจรักษา แม้ปัจจัยทางเศรษฐกิจมักมีบทบาทสำคัญต่อการกำหนดวิธีการรักษา แต่การตัดสินใจผ่าตัดควรพิจารณาจากประสบการณ์การรักษารวมทั้งหลักฐานที่มีอยู่

 ค้นหามติ

 มีความเห็นแตกต่าง

ทัศนะของ Vision Academy มีวัตถุประสงค์ที่จะสร้างความตระหนักรู้ถึงความต้องการด้านจักษุวิทยาที่ยังไม่ได้รับการตอบสนอง และเพื่อแสดงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเพื่อกระตุ้นให้เกิดการอภิปรายกันต่อไป ท่านสามารถดาวน์โหลดทัศนะเหล่านี้ได้ที่ <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. Jousens, 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

โปรดอ้างอิงแนวทางรักษาที่ประเทศของท่านกำหนดไว้และคำแนะนำในการใช้ยาที่เกี่ยวข้องเสมอ

ทัศนะที่แสดงอยู่ในเอกสารชุดนี้อาจมีข้อขัดแย้งกับบริษัท Bayer

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