

SVEIKATOS PRIEŽIŪROS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS INTRASTROMINIAI RAGENOS IMPLANTAI EKTAZINIŲ RAGENOS PAKITIMŲ KOREKCIJAI SANTRAUKA

Vertinimo metodika. Šis sveikatos priežiūros technologijos vertinimas yra Austrijos Liudviko Boltzmano instituto sveikatos technologijų vertinimui (LBI-HTA, angl. *Ludwig Boltzmann Institute-Health Technology Assessment, Austria*) atlikto vertinimo „Intrastrominiai ragenos implantai ektazinių ragenos pakitimų korekcijai“ (angl. „*Intrastromal corneal implants for ectatic corneal disorders*“) atnaujinimas ir adaptavimas Lietuvos kontekstui pagal EUnetHTA metodikas. Europos Komisija inicijuoja ir remia EUnetHTA atliktų sveikatos priežiūros technologijų vertinimų naudojimą ir adaptavimą nacionaliniams Europos šalių poreikiams.

LBI-HTA vertinimo mokslinių straipsnių paieška buvo vykdyta 2014 m. gruodžio mėn. PubMed (Medline), Embase, The Cochrane Library ir CRD duomenų bazėse, taip pat remtasi klinikinių tyrimų registrais ir kitų tarptautinių organizacijų (NIHR, NICE, WHO) internetinėmis svetainėmis. VASPVT 2016 m. birželio mėn. atnaujino šį LBI-HTA sveikatos priežiūros technologijos vertinimą, naudojant duomenų filtrą – publikacijos išspausdintos laikotarpiu nuo 2014 m. gruodžio mėn. 31 d. iki 2016 m. birželio mėn. 21 d., imtinai.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Tiek keratokonusas, tiek jatrogeninė ragenos ektazija, atsiradusi po LASIK (lazerinė in situ ragenos korekcija) operacijos, yra retos būklės, tačiau gali reikšmingai paveikti paciento gyvenimo kokybę bei nulemti negalią. Naujų keratokonuso atvejų skaičius svyruoja 10–50 atv./ 100.000 žm. per metus. Tikrasis ragenos ektazijos, atsiradusios po LASIK operacijos, sergamumas nėra žinomas, tačiau manoma, kad ši būklė išsivysto mažiau nei 1% pacientų, patyrusių LASIK operaciją. Tikėtina keratokonuso priežastis yra genetinių veiksnių ir ragenos anatominės destabilizacijos (refrakcinės operacijos metu) derinys. Keratokonusas paprastai prasideda paauglystėje/ jaunystėje (amžiaus mediana – 25 m.) ir progresuoja iki 30-tųjų – 40-tųjų gyvenimo metų. Keratokonusą lydi regėjimo aštrumo sumažėjimas, ragenos plonėjimas, šviesos baimė, akių sudirgimas. Antrinė ektazija gali būti sukelta vien tik mechaninio proceso metu, dažniausiai po LASIK operacijos.

Šiuo metu nėra jokių vaistų, skirtų keratokonuso gydymui ar prevencijai. Dėl ankstyvojo keratokonuso (lengvo ar vidutinio sunkumo) atsiradęs regėjimo sutrikimas gali būti koreguojamas minkštais/ standžiaisiais kontaktiniais lęšiais, akiniais arba intrarageninio žiedo implantacija. Ligai progresuojant vis sunkiau atkurti regėjimo aštrumą, tad gali prireikti pasluoksninės arba kiaurinės keratoplastikos. Ragenos ektazijos, atsiradusios po LASIK operacijos, gydymo galimybės yra tokios pat kaip keratokonuso.

Tikslinė pacientų grupė. Intrastrominiai ragenos žiedai/ žiedų segmentai gali būti implantuojami pacientams, kuriems diagnozuotas keratokonusas (pagal TLK-10-AM: H18.6) (dažniausiai 1–3 stadijos) arba po LASIK refrakcinės operacijos atsiradusi ragenos ektazija (pagal TLK-10-AM: H18.7), ir kurie netoleruoja kontaktinių lęšių (H18.6 pacientai) bei neturi randų centriniame ragenos dalyje, bet yra pakankamas ragenos storis būsimo pjūvio vietoje.

Situacija Lietuvoje. Duomenų apie sergamumą ir ligotumą keratokonusu (pagal TLK-10-AM: H18.6) bei jatrogenine ragenos ektazija, atsiradusia po LASIK operacijos, (pagal TLK-10-AM: H18.7) Lietuvoje nėra. Iš viso 2015 m. Lietuvoje buvo atliktos 16.509 operacinės intervencijos, susijusios su ragenos, rainele ir lęšiuku. Intrastrominiai ragenos implantai, skirti keratokonusui ir ragenos ektazijai, atsiradusiai po LASIK operacijos, koreguoti, nėra įtraukti į kompensuojamųjų sąrašus Lietuvoje, tačiau implantų įterpimo operacija yra kompensuojama pagal DRG sistemą.

Technologijos aprašymas. Intrastrominiai ragenos implantai nuo 1990-ųjų naudojami miopijai gydyti, o nuo 2004-ųjų – kitiems ektaziniams ragenos pakitimams koreguoti. Ragenos implantai yra

nedideli žiedo segmentai arba pilnos formos žiedai, pagaminti iš sintetinių medžiagų (pvz., polimetilakrilato ar akrilatų polimerų). Jie implantuojami į ragenos stromą pacientams, kuriems diagnozuotas lengvos ar vidutinės sunkumo stadijos keratokonusas arba jatrogeninė ragenos ektazija, atsiradusi po LASIK operacijos, ir tokiu būdu ragenos paviršius tampa plokštesnis. Intrarageniniai žiedai ar jų segmentai implantuojami į tunelio pavidalo pjūvius, kurie sukuriama mechanškai arba su femtosekundiniu lazeriu. Pagrindinis skirtumas tarp šių gaminių yra implantų dizainas (pilnos formos žiedas ar tik žiedo segmentas). Tik MyoRing® implantai yra pilno žiedo formos, kiti – žiedo segmentai. Taip pat skiriasi ir implantų diametras, storis. Pagrindinis intrarageninių žiedų segmentų implantacijos pranašumas prieš kitas chirurgines intervencijas (pvz., ragenos transplantaciją) – esant poreikiui, sąlyginai nesudėtingas implantų pašalinimas.

Alternatyvi technologija. *Ragenos sustiprinimas* (angl. *corneal cross-linking*) yra dar viena sąlyginai nauja gydymo galimybė, kurios tikslas – sustabdyti ligos (keratokonuso) progresavimą. Procedūros metu naudojamas riboflavino (vitaminas B2) tirpalas ir ultravioletiniai-A (UVA) spinduliai; ši kombinacija veikia fotocheminės reakcijos principu, sukuriama naujos cheminės jungtys ragenos audinyje. Dėl šio proceso sutvirtėja ragenos audinys bei sumažėja centrinės ragenos dalies gaubtumai, paciento regėjimo aštrumas pagerėja.

Vėlesnėse keratokonuso stadijose, kai yra susidarę randai regėjimo ašyje, intrarageninė implantacija ar kontaktiniai lęšiai dažniausiai nepadeda pagerinti regėjimo, todėl geriausia išeitis yra *ragenos transplantacija* (keratoplastika), kiaurinė arba pasluoksninė, priklausomai nuo pažeistos ragenos randinio audinio dydžio. Pažeisti ragenos audiniai yra pakeičiami sveikais ragenos audiniais iš donoro.

Saugumo vertinimas. Nebuvo rastas nė vienas tyrimas, kuriame tiesiogiai būtų lyginami intrarageniniai implantai su taikoma ragenos transplantacija arba su keratokonuso negydytu. Bendras nepageidaujamų atvejų dažnis po implantacijos procedūrų vienpusiuose tyrimuose įvyksta 7–16% akių. Implantacijos metu įvykstantys nepageidaujami įvykiai, tokie kaip sudėtingas specialaus tunelio ragenoje suformavimas ar priekinės stromos dalies perforacija, įvyksta 0–2% akių. Pooperaciniai nepageidaujami įvykiai įvyksta 2–23% gydytų akių, pvz., intrarageninio implanto išstūmimas ar pasislinkimas iš implantacijos vietos, infekcija ar ragenos perforacija.

Nėra rasta tiesioginių įrodymų, kad būtų galima įvertinti kaip keičiasi nepageidaujamų įvykių dažnis ir sudėtingumas bėgant laikui ar esant tam tikroms aplinkybėms. Taip pat nėra rasta tiesioginių įrodymų, jog vienos pacientų grupės yra pažeidžiamesnės už kitas. Negalima atsakyti ir į klausimą kaip nepageidaujamų įvykių dažnis priklauso nuo specialisto, atliekančio implantacijos procedūrą.

Klinikinis efektyvumas. Regėjimo aštrumo pokytis po intrastrominių žiedų/ žiedų segmentų implantacijos operacijos vertinamas naudojant Snellen'o optotipus (1 lentelė).

Lentelė 1. Regėjimo aštrumo pokytis gydytoms akims (%) po intrastrominių ragenos žiedų/ žiedų segmentų implantacijos.

	6 mėn.		12 mėn.		24 mėn.	
	<i>gerėjo</i>	<i>blogėjo</i>	<i>gerėjo</i>	<i>blogėjo</i>	<i>gerėjo</i>	<i>blogėjo</i>
Regėjimo aštrumo pokytis per ≥ 1 Snellen'o optotipų eilučių						
UCVA	–	–	70–80	>10	81	4–12
BCVA	–	–	60–85	5	68	15
Regėjimo aštrumo pokytis per ≥ 2 Snellen'o optotipų eilučių						
UCVA	79	0	–	–	–	–
BCVA	39–62	–	42	8	–	–

Paiškinimai: UCVA – nekoreguotas regėjimo aštrumas; BCVA – geriausias koreguotas regėjimo aštrumas.

Regėjimo aštrumo pokytis palygintas tarp 2 pacientų grupių, kurioms diagnozuotas II–III stadijos keratokonusas: intervencijos grupės pacientams implantuoti intrarageninių žiedų segmentai (Keraring), o kontrolinės grupės pacientams taip pat implantuoti intrarageninių žiedų segmentai (Keraring), tačiau po mėnesio jiems papildomai atlikta ragenos sustiprinimo procedūra. Abiems pacientų grupėms tiek galutinis UCVA, tiek galutinis BCVA statistiškai reikšmingai pagerėjo lyginant su priešoperacinėmis reikšmėmis ($p < 0.001$). Vis dėlto, nebuvo jokio statistinio reikšmingumo tarp pacientų grupių, vertinant tiek UCVA, tiek BCVA pagerėjimą ($p = 0.2$).

Pakartotinių operacijų reikėjo 4–23% akių, kuriose buvo implantuoti intrarageniniai implantai, tačiau kuo didesnis pakartotinių operacijų dažnis, tuo sunkiau sustabdyti arba sulėtinti ligos progresavimą. Vis dėlto, nei būklės, nei intervencija nėra pavojingos gyvybei, tačiau svarbios

išsaugant su regėjimu susijusią gyvenimo kokybę. Po implantacijos operacijos gyvenimo kokybė pagerėjo 88.5%, o pablogėjo – 11.5% pacientų; savo regėjimu po operacijos labiau patenkinti buvo 73% pacientų, o mažiau – 8%.

Funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos technologijos – intrastrominių ragenos implantų – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP), funkcinė vertė. Intrastrominių ragenos implantų funkcinė vertė buvo vertinta keratokonuso ir jatrogeninės ragenos ektazijos, atsiradusios po LASIK operacijos, atvejais (2 lentelė).

2 lentelė. Funkcinės vertės nustatymas.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	1 ^a
Socialinė MPP svarba	1 ^b
MPP inovatyvumas	1 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	0 ^d
MPP ekonominis efektyvumas	0*
Galutinis balas	3

Paaiškinimai: a – ankstyvųjų stadijų keratokonusas ir ragenos ektazija daro įtaką gyvenimo kokybei, o progresavusi liga gali daryti įtaką neįgalumui ar darbingumui; b – intrastrominiai ragenos žiedai pagerina tiek gyvenimo kokybę, tiek regėjimo aštrumą, tačiau nėra duomenų apie prarastų funkcijų atkūrimą; c – intrastrominiai ragenos žiedai iš dalies pakeistų šiuo metu naudojamą alternatyvią MPP, tačiau būtų taikoma tik kai kurioms indikacijoms; d – nėra įrodymų, lyginančių intrastrominių ragenos žiedų efektyvumą su alternatyvomis; *Ekonominio efektyvumo aspektas nebuvo vertintas, tačiau intrastrominiams ragenos implantams naudojamų priemonių kaina yra mažesnė negu ragenos transplantacijai.

IŠVADOS:

1. Tiek keratokonusas, tiek jatrogeninė ragenos ektazija, atsiradusi po refrakcinės (LASIK) operacijos, yra retos būklės (sergamumas <2 atv./10,000 žm.), prasidedančios paauglystėje/jaunystėje (amžiaus mediana – 25 m.). Tikėtina ragenos išsigaubimo (ir su tuo susijusio regėjimo aštrumo sumažėjimo) priežastis yra genetinių veiksnių ir ragenos anatomicinės destabilizacijos derinys.
2. Yra penkios intrarageninių žiedų/ žiedų segmentų rūšys, gavusios CE ženklimą, tačiau šiuo metu rinkoje yra prieinamos keturios: Ferrara Ring™ (AJL OPHTHALMIC S.A., Ispanija), Intacs® ir Intacs® SK (AJL OPHTHALMIC S.A., Ispanija), Keraring-Intrastromal corneal ring (Mediphacos, Brazilija), MyoRing® (DIOPTEx, Austrija). Publikacijose minima ir dar viena rūšis (Bisantis Segments (Optikon 2000 SpA ir Soleko SpA, Italija)), tačiau panašu, jog pirmosios kartos implantai yra nebegaminami. Pagrindinis skirtumas tarp šių gaminių yra implantų dizainas – tik MyoRing® implantai yra pilno žiedo formos, kiti – žiedo segmentai.
3. Bendras nepageidaujamų atvejų dažnis po implantacijos procedūrų vienusiuse tyrimuose įvyksta 7–16% akių. Implantacijos metu įvykstantys nepageidaujami įvykiai, tokie kaip sudėtingas specialaus tunelio ragenoje suformavimas ar priekinės stromos dalies perforacija, įvyksta 0–2% akių. Pooperaciniai nepageidaujami įvykiai įvyksta 2–23% gydytų akių, pvz., intrarageninio implanto išstūmimas ar pasislinkimas iš implantacijos vietos, infekcija ar ragenos perforacija.
4. Pakartotinių operacijų dažnis siekia 4–23% akių, tačiau kuo didesnis pakartotinių operacijų dažnis, tuo sunkiau sustabdyti arba sulėtinti keratokonuso ar jatrogeninės ektazijos progresavimą. Vis dėlto, pagrindinis intrarageninių žiedų segmentų implantacijos pranašumas prieš kitas chirurgines intervencijas (pvz., ragenos transplantaciją) – esant poreikiui, sąlyginai nesudėtingas implantų pašalinimas.
5. Lyginant regėjimo aštrumą prieš intrarageninių žiedų/ žiedų segmentų implantaciją ir po jos, regėjimo aštrumas pagerėjo daugeliui pacientų: nekoreguotas regėjimo aštrumas po 12 mėn. pagerėjo 70–80% gydytų akių, pablogėjo – mažiau nei 10%; po 24 mėn. pagerėjo 81%, pablogėjo 4–12% gydytų akių; geriausias koreguotas regėjimo aštrumas po 12 mėn. pagerėjo 60–85% gydytų akių, pablogėjo 5%; po 24 mėn. pagerėjo 68%, pablogėjo 15% gydytų akių. Su

regėjimu susijusi gyvenimo kokybė pagerėjo apie 88.5%, pablogėjo – apie 11.5% pacientų. Po implantacijos 73% pacientų buvo labiau, o 8% – mažiau, patenkinti savo regėjimu.

REKOMENDACIJOS:

1. Šiuo metu turimų įrodymų nepakanka, kad būtų galima įrodyti, jog intrastrominiai ragenos implantai yra efektyvesni ir saugesni nei ragenos transplantacija ar jokie gydymo netaikymas, koreguojant keratokonuso arba jatrogeninės ragenos ektazijos, atsiradusios po LASIK operacijos, pakitimus. Remiantis vienpusiais tyrimais ir lyginant pacientų regėjimo aštrumą prieš ir po implantacijos procedūros pastebėta, jog po intrastrominių žiedų/ žiedų segmentų implantacijos daugelio pacientų regėjimo aštrumas kliniškai pagerėjo.
2. Dėl minimalaus invaziškumo bei galimybės pašalinti implantus intrastrominių ragenos žiedų/ žiedų segmentų implantaciją verta aptarti prieš atliekant ragenos transplantacijos operaciją, tačiau būtina atsižvelgti į apribojimus:
 - Kontaktinių lęšių netoleravimas (arba pacientas nebegali toliau naudoti kontaktinių lęšių);
 - Individualios indikacijos/ kontraindikacijos (pvz.: pakankamas ragenos storis), naudojant intrastrominius ragenos implantus;
 - Intrastrominių ragenos implantų operacijos gali būti atliekamos tik respublikinio lygio ligoninėse;
 - Nepageidaujamų įvykių, susijusių su intrastrominių ragenos implantų, taikomų ektazinių ragenos pakitimų korekcijai, registravimas. Duomenys gali būti naudojami siekiant pakeisti intrastrominių ragenos implantų naudojimo rekomendacijas.