

Metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki

Current treatment of diabetic macular edema

**Adela Justyńska, Ilona Pawlicka, Anna Hyjek-Ryś,
Grażyna Miklaszewska**

Wojewódzki Szpital Okulistyczny w Krakowie
Dyrektor: dr Ilona Pawlicka



NAJWAŻNIEJSZE

W leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki stosuje się: iniekcje preparatów anti-VEGF, iniekcje preparatów steroidowych, laserokoagulację w trybach ciągłym i mikropulsowym oraz metody chirurgiczne.

HIGHLIGHTS

Current treatment of diabetic macular edema is based on intravitreal anti-VEGF agents, intravitreal steroids, direct laser photocoagulation, subthreshold micropulse photocoagulation and surgery techniques.

STRESZCZENIE

Cukrzycowy obrzęk plamki to jedno z najpoważniejszych powikłań okulistycznych cukrzycy. Obecnie dostępnych jest kilka form terapii, które stosuje się w zależności od stopnia zaawansowania zmian, ryzyka powikłań, możliwości współpracy z pacjentem i dostępności leczenia. Złotym standardem stały się iniekcje doszklistkowe preparatów anti-VEGF: ranibizumabu, afliberceptu i bewacyzumabu. Najwyższą skutecznością w badaniach odznaczał się aflibercept. Pozostałe rodzaje leczenia to: laserokoagulacja w trybie ciągłym, iniekcje doszklistkowe preparatów steroidowych, laseroterapia w trybie mikropulsowym, kombinacje powyższych metod oraz leczenie chirurgiczne.

Bardzo istotna jest współpraca lekarza diabetologa z pacjentem, a zwłaszcza zachęcanie chorego do utrzymywania prawidłowego stężenia hemoglobiny glikowanej oraz prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i parametrów lipidogramu.

Słowa kluczowe: cukrzycowy obrzęk plamki, laserokoagulacja siatkówki, leki przeciwzapalne, inhibitory angiogenezy

ABSTRACT

Diabetic macular edema is one of the most serious ocular complications in diabetes. At present, several forms of therapy are available that are used depending on the severity of the lesions, the risk of complications, compliance and the availability. The anti-VEGF drugs have become the standard of choice and there are available three types: ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab. The highest efficiency was proven in aflibercept. Other treatments include conventional lasers, steroid injections, subthreshold micropulse laser therapy and combinations of the above methods. It is important to cooperate with a diabetologist and encourage the patient to control levels of glycated hemoglobin, blood pressure, and lipid profile.

Key words: diabetic macular edema, laser coagulation, angiogenesis inhibitors, anti-inflammatory agents

WSTĘP

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*) jest jednym z najpoważniejszych powikłań okulistycznych cukrzycy. Powstaje w wyniku przełamania bariery krew–siatkówka, prowadzącego do przecieku naczyniowego i akumulacji płynu w siatkówce neurosenso-rycznej. W rezultacie dochodzi do pogrubienia siatkówki i często do torbielowatego obrzęku plamki. W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* wykazano występowanie DME aż u 27% pacjentów z cukrzycą typu 1 w ciągu pierwszych 9 lat od wystąpienia choroby [1]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 odsetek ten oceniono na 25,4% u pacjentów insulinozależnych i 13,9% u pacjentów insulinoniezależnych. DME jest jedną z głównych przyczyn pogorszenia widzenia u osób w wieku produkcyjnym w krajach rozwiniętych [2]. Dostępnych jest kilka rodzajów terapii DME, działają one zarówno pojedynczo, jak i synergistycznie. Trwają również badania nad nowymi formami oraz schematami leczenia. W terapii DME wykorzystuje się następujące metody: laserokoagulację siatkówki w trybie ciągłym, iniekcje doszkliskowe preparatów antyangiogennych, iniekcje doszkliskowe preparatów steroidowych, laserokoagulację podprogową siatkówki (mikropulsową), terapię skojarzoną powyższych metod oraz metody chirurgiczne.

LASEROKOAGULACJA SIATKÓWKI W TRYBIE CIĄGŁYM

Od czasu opublikowania badania ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) laserokoagulacja siatkówki przez wiele lat była metodą pierwszego rzutu i złotym standardem w leczeniu zarówno retinopatii proliferacyjnej, jak i DME. W badaniu ETDRS po raz pierwszy udowodniono skuteczność tego rodzaju leczenia. Wykazano w nim, że w wyniku laserokoagulacji siatkówki o 50% spada ryzyko utraty widzenia, dochodzi do wycofania się obrzęku oraz poprawy ostrości wzroku [3].

INIEKCJE DOSZKLISKOWE PRZECIWCIAŁ PRZECIWCZYNNIKOWI WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYNIOWEGO

W patogenezie DME istotną rolę odgrywa czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Jego stężenie wzrasta znacznie w stanach hipoksji i hipoglikemii, a w ciele szklistym jest ok. 5 razy wyższe u pacjentów z cukrzycą niż w grupie kontrolnej. W leczeniu DME używamy przeciwciał anti-VEGF i obecnie korzystamy z 3 preparatów z tej grupy: ranibizumabu, afliberceptu i podawanego *off-label* bewacyzumabu.

Korzyści ze stosowania **ranibizumabu** dowiedziano w badaniach RESOLVE i RESTORE, READ, RISE, RIDE oraz DRCR.net protocol I [4, 5]. Badania RISE i RIDE wykazały skuteczność terapii anti-VEGF w DME (poprawa

o blisko 15 liter u ok. 40% pacjentów). Klinicznie dochodziło do zmniejszenia obrzęku i wycofywania się objawów retinopatii cukrzycowej. Terapia okazała się bezpieczna i efektywna i jako taka stała się leczeniem pierwszego rzutu w DME [6].

W 2-letnim badaniu BOLT porównywano iniekcje **bewacyzumabu** (w dawce 1,25 mg co 6 tygodni) z użyciem lasera w terapii ciągłej typu *focal* i *grid* co 4 miesiące. Uzyskany wynik wskazywał na zdecydowaną poprawę po iniekcji bewacyzumabu (poprawa o 8,6 litery) w porównaniu ze stabilizacją stanu pacjenta poddawanego laseroterapii (utrata 0,5 litery) [7].

Badania VIVID i VISTA wykazały przewagę **afliberceptu** nad laseroterapią w trybie ciągłym jako metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki [8]. W badaniu DAVINCI dowiedziano, że aflibercept podawany doszkliskowo poprawia ostrość wzroku i zmniejsza centralną grubość siatkówki w porównaniu z laseroterapią w trybie ciągłym [9].

Z kolei badanie porównujące bezpośrednio aflibercept, ranibizumab i bewacyzumab wykazało przewagę afliberceptu w leczeniu DME (największa poprawa ostrości wzroku i redukcja centralnej grubości siatkówki o blisko 169 μm) nad ranimizumabem (147 μm) i bewacyzumabem (101 μm) [10].

INIEKCJE DOSZKLISKOWE PREPARATÓW STEROIDOWYCH

Kolejnym istotnym czynnikiem w patogenezie cukrzycowego obrzęku plamki jest proces zapalny. Glikokortykosteroidy są skuteczne jako leki przeciwzapalne ze względu na działanie stabilizujące barierę krew–siatkówka, blokowanie leukostazy, hamowanie ekspresji prostaglandyn, cytokin prozapalnych oraz VEGF. Podawane są do komory ciała szklistego w postaci iniekcji lub w postaci degradowalnych albo niedegradowalnych implantów.

Obecnie, ze względu na ich efekty uboczne występujące po podaniu doszkliskowym, tj. progresję zaćmy i wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, stosuje się je głównie jako leczenie uzupełniające terapię anti-VEGF lub leczenie drugiego rzutu. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy w połączeniu z preparatami anti-VEGF mają działanie synergistyczne.

Acetonid triamcynolonu

To syntetyczny glikokortykosteroid stosowany w postaci iniekcji wewnątrzgałkowych w przypadkach opornych na terapię anti-VEGF, w oczach po operacji zaćmy z wszczepioną sztuczną soczewką, a także w oczach o niskiej ostrości wzroku na początku leczenia.

Podczas badania DRCRnet Protocol I wykazano, że leczenie acetonidem triamcynolonu oczu pseudofakijnych jest równie skuteczne jak iniekcja ranibizumabu. Terapię należy powtarzać co mniej więcej 3 miesiące przy zachowanej stałej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego [11].

Deksametazon

Lek ten jest syntetycznym glikokortykosteroidem będącym fluorowaną pochodną prednizonu. Działa silnie przeciwzapalnie i immunosupresyjnie. Stosuje się go w postaci degradowalnego implantu do ciała szklistego. Po podaniu 700 µg implantu deksametazonu wykazano znaczącą redukcję centralnej grubości siatkówki.

W leczeniu DME jest on podawany w różnych odstępach, najczęściej poniżej 6 miesięcy w ciągu pierwszego roku.

W badaniu BEVORDEX porównano stosowanie 700 µg deksametazonu z iniekcjami bewacyzumabu. W przypadku obu rodzajów terapii wykazano około 40-procentową poprawę widzenia o co najmniej 2 linijki. Zaletą jest mniejsza liczba iniekcji glikokortykosteroidu, a wadą większy odsetek progresji zaćmy [12, 13].

Fluocynolon (acetonid fluocynolonu)

To syntetyczny glikokortykosteroid o średniej sile działania, stosowany w postaci niedegradowalnego implantu do ciała szklistego. Lek uwalnia się w ciągu ok. 3 lat [14].

LASEROTERAPIA SIATKÓWKI W TRYBIE MIKROPULSOWYM (PODPROGOWA)

Obecnie prowadzonych jest wiele badań nad efektami laseroterapii w trybie mikropulsowym w leczeniu obrzęków siatkówki. W randomizowanych badaniach wykazano jej skuteczność w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, a nawet przewagę nad laserokoagulacją w trybie ciągłym ze względu na większe bezpieczeństwo i mniejszą liczbę powikłań. W przeciwieństwie do lasera stosowanego w trybie ciągłym nie powoduje widocznych zmian w postaci blizn. Prawidłowo wykonana nie daje zmian w autofluorescencji, angiografii fluoresceinowej, mikroperymetrii czy optycznej koherentnej tomografii [15]. Zastosowanie lasera mikropulsowego w porównaniu z laserokoagulacją w trybie ciągłym stanowi skuteczną terapię DME ze względu na uzyskiwane podobne parametry centralnej grubości siatkówki przy lepszej końcowej ostrości wzroku [16]. Zastosowanie laseroterapii siatkówki skutkuje porównywalną lub lepszą ostrością wzroku w rocznej obserwacji [17], a także utrzymującym się efektem dotyczącym stanu miejscowego w 3-letnim okresie obserwacji [18]. Skuteczność terapii zależy od stopnia zaawansowania obrzęku. U pacjentów, u których grubość centralna siatkówki przekracza 400 µm, wymagana jest terapia uzupełniająca [19].

TERAPIA SKOJARZONA

Anty-VEGF + laser siatkówki w trybie ciągłym

W leczeniu DME możemy stosować terapię kombinowaną w postaci iniekcji przeciwciała anty-VEGF i laseroterapii

siatkówki w trybie ciągłym. Badanie DRCRnet Protocol I wykazało zaletę lasera wynikającą z możliwości jego szybkiego zastosowania. Lepsze wyniki w ostrości wzroku osiągnęli pacjenci po podaniu ranibizumabu z następowym laserem niż przy zastosowaniu odwrotnej kolejności w terapii [11].

Iniekcja glikokortykosteroidu + laser siatkówki w trybie ciągłym

W badaniu PLACID porównano stosowanie implantu z deksametazonem z następową laserokoagulacją w trybie ciągłym z samą tylko laserokoagulacją. Terapia łączona dała lepsze rezultaty w postaci poprawy ostrości wzroku o 2 lub więcej rzędów w ciągu 9 miesięcy [20].

Laser mikropulsowy + ranibizumab

Ta metoda terapii jest obecnie w trakcie badania ReCaLL (*ClinicalTrials.gov*, *Identifier*: NCT02059772), przy czym teoretycznie przewiduje się skuteczność takiego postępowania [21].

Iniekcja glikokortykosteroidu + laser mikropulsowy

Efektem terapeutycznym doszkliskowego podania deksametazonu w połączeniu z zastosowaniem lasera mikropulsowego jest poprawa ostrości wzroku i znaczna redukcja centralnej grubości siatkówki w 75% leczonych oczu. To odpowiednie postępowanie w przypadku obrzęków opornych na anty-VEGF, jak również metoda zmniejszenia liczby iniekcji w ciągu roku. Terapia ze względu na podawanie glikokortykosteroidów może się wiązać z efektami ubocznymi, tj. progresją zaćmy, wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego [22].

LECZENIE CHIRURGICZNE

U pacjentów z przewlekłym, utrzymującym się i rozlanym obrzękiem nieodpowiadającym we właściwym stopniu na powyższe leczenie metodą do rozważenia jest zabieg witrektomii. Zabieg z usunięciem błony granicznej wewnętrznej lub bez jej usunięcia może być szczególnie skuteczny, gdy obrzęk plamki przynajmniej częściowo wynika z obecności błony nasiatkówkowej i trakcji szkliskowo-siatkówkowych. Poprawa grubości centralnej siatkówki została oceniona na 28–49%. Nie zawsze jednak poprawa warunków anatomicznych wiąże się z poprawą funkcji oka [23, 24].

LECZENIE OGÓLNE

W prowadzeniu terapii okulistycznej pacjenta z cukrzycą nie możemy zapominać o monitorowaniu parametrów ogólnych. Szczególnie istotne jest przestrzeganie przez chorego zaleceń dotyczących leczenia samej cukrzycy.

Wskazane są konsultacja dietetyczna i modyfikacja trybu życia w postaci zwiększenia aktywności fizycznej i spadku masy ciała. Ważna jest kontrola parametrów hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}, tak by jej stężenie nie przekraczało 7,5%, a także ciśnienia tętniczego, którego poziom powinien się utrzymywać poniżej 140/80 mmHg. Najistotniejsze jest utrzymywanie optymalnego poziomu glikemii przy stosowaniu leków doustnych lub insuliny.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Adela Justyńska, FEBO
Wojewódzki Szpital Okulistyczny w Krakowie
31-723 Kraków, os. Na Wzgórzach 17b
e-mail: adelajustynska@gmail.com

Piśmiennictwo

1. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244-1253.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16.
3. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
4. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, doublemasked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-2405.
5. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013-2022.
6. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group: Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
7. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 972-979.
8. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123: 2376-2385.
9. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DAVINCI study of VEGF trap-eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1658-1665.
10. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193-1203.
11. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1064-1077.e35.
12. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(3): 289-296.
13. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2473-2481.
14. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 2125-2132.
15. Nakamura Y, Mitamura Y, Ogata K, et al. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2010; 24(5): 784-788.
16. Chen G, Tzekov R, Li W, et al. Subthreshold micropulse diode laser versus conventional laser photocoagulation for diabetic macular edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2016; 36(11): 2059-2065.
17. Laursen ML, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9): 1173-1179.
18. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, et al. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35(7): 640-644.
19. Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, et al. Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)* 2014; 28(12): 1418-1424.
20. Callanan D, Gupta S, Boyer D, et al. Ozurdex PLACID Study Group: Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120: 1843-1851.

21. Mehta H, Gillies MC, Fraser-Bell S. Combination of vascular endothelial growth factor inhibitors and laser therapy for diabetic macular oedema: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2016; 44(4): 335-339.
22. Elhamid AHA. Combined Intravitreal Dexamethasone Implant And Micropulse Yellow Laser For Treatment Of Anti-VEGF Resistant Diabetic Macular Edema. *Open Ophthalmol J* 2017; 11: 164-172.
23. Berrocal MH, Acaba LA, Acaba A. Surgery for Diabetic Eye Complications. *Curr Diab Rep* 2016; 16(10): 99.
24. Haller JA, Qin H, Apte RS, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1087-1093.e3.
25. Gale R, Scanlon PH, Evans M, et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. *Eye* 2017; 31(Suppl 1): S1-S20. DOI: 10.1038/eye.2017.53.