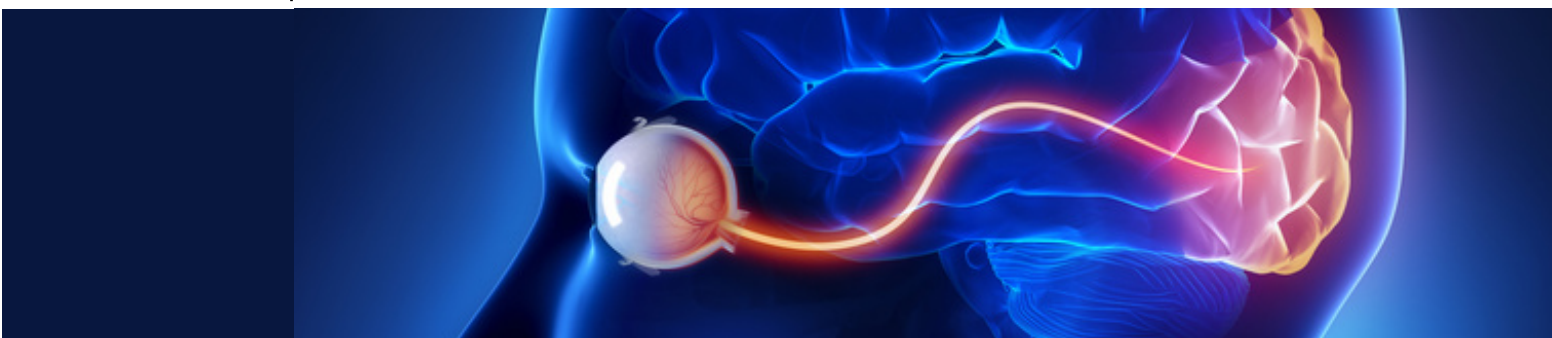




# Ophthalmology

JOURNAL



## **Współczesne możliwości leczenia cukrzycowego obrzęku plamki — wyniki własne**

Modern treatment options for diabetic macular edema — own experiences

*Robert Rejda, Małgorzata Ozimek, Tomasz Chorągiewicz, Ewelina Cisek, Anna Matysik-Woźniak*



# Współczesne możliwości leczenia cukrzycowego obrzęku plamki — wyniki własne

## Modern treatment options for diabetic macular edema — own experiences

Robert Rejda<sup>1,2</sup>, Małgorzata Ozimek<sup>1</sup>, Tomasz Chorągiewicz<sup>1</sup>, Ewelina Cisek<sup>1</sup>, Anna Matysik-Woźniak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup>Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska

### STRESZCZENIE

Liczba chorych na cukrzycę rośnie z każdym rokiem. Duża ich część to osoby młode, aktywne zawodowo. Powikłania oczne cukrzycy, w tym cukrzycowy obrzęk plamki (DME), istotnie wpływają na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Dzięki nowoczesnym lekom, laseroterapii i metodom operacyjnym możliwe jest skuteczne leczenie powikłań ocznych cukrzycy. Jest to jednak proces złożony, wymagający doświadczonego zespołu specjalistów umiejących odpowiednio łączyć różne metody terapeutyczne.

Celem pracy jest przedstawienie wyników własnych leczenia młodych pacjentów z DME za pomocą monoterapii anti-VEGF lub w skojarzeniu z innymi metodami terapeutycznymi.

**SŁOWA KLUCZOWE:** cukrzyca, cukrzycowy obrzęk plamki, anti-VEGF, witrektomia

*Ophthalmol J 2017; tom 2, supl. 1, 1–7*

### ABSTRACT

Each year the number of patients with diabetes is rising. Young people in the working age are a large part of them. Ocular complications of diabetes, including diabetic macular edema (DME), have significant influence on their everyday life. Modern drugs, laser and operating methods cause that the treatment of ocular complications can be effective. However, this is a complex process, which requires an experienced team of specialists who could properly combine different therapeutic approaches.

The aim of the study is to present our own results of treatment of DME in young patients, using anti-VEGF monotherapy or in combination with other therapeutic methods.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, diabetic macular edema, anti-VEGF, vitrectomy

*Ophthalmol J 2017; Vol. 2, Suppl. 1, 1–7*

### WSTĘP

Mianem cukrzycy określa się grupę chorób metabolicznych charakteryzującą się hiperglikemią (podwyższonym poziomem glukozy we krwi) wynikającą z zaburzonego procesu produkcji lub działania insuliny. Na cukrzycę choruje około 5% ludności świata. W niektórych krajach, na przykład w Stanach Zjednoczonych, odsetek ten zbliża się już do 10% i przewiduje się, że co trzeci dorosły obywatel USA będzie miał cukrzycę w roku 2050. Najczęstszym ty-

pem cukrzycy jest typ 2 (95% przypadków), cechujący się zmniejszoną wrażliwością tkanek na insulinę (insulinooporność) [1]. Z kolei w cukrzycy typu 1 pierwotne wydzielanie insuliny jest zbyt małe, natomiast tkanki wykazują prawidłową wrażliwość.

Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia wielu narządów. Retinopatia rozwija się u około 20% chorych na cukrzycę. Stąd problem leczenia ocznych powikłań cukrzycy będzie w najbliższych latach jednym z dominujących w okulistyce.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Prof. Robert Rejda, Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chmielna 1, 20–079 Lublin, Polska, e-mail: robert.rejda@umlub.pl

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*) rozwija się u 20,1% pacjentów z wczesnym początkiem choroby (< 30 rż.), u 25,4% pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których choroba rozpoczęła się po 30. roku życia i 13,9% z późnym początkiem choroby niewymagających stosowania insuliny [2].

U wielu pacjentów spotyka się złożone problemy okulistyczne, tzn. współistnienie DME i retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, a czasem krwotoków do ciała szklistego, trakcji szklistkowo-siatkówkowych, odwarstwienia siatkówki i jaskry neowaskularnej. Często dotyczą one młodych osób w wieku produkcyjnym. Są to zwykle dramatyczne przypadki nieuregulowanej glikemii i różnorodnych powikłań ogólnoustrojowych, które mogą grozić nawet śmiercią. Dla wielu z tych osób upośledzenie widzenia może być powodem utraty pracy i konieczności rezygnacji z planów życiowych. Aspekty ekonomiczne związane z kosztami przejścia pacjenta na rentę powinny być brane pod uwagę przez państwo. Szybkie i właściwe leczenie prowadzone zgodnie z aktualnymi rekomendacjami pozwala na ograniczenie tego typu przypadków, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w decyzjach refundacyjnych.

Prawidłowe leczenie cukrzyca powinno być kompleksowe, tzn. polegać na dążeniu do normoglikemii, osiągnięciu właściwej masy ciała, stosowaniu odpowiedniej diety i uprawianiu aktywności fizycznej oraz leczeniu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. Konieczna jest współpraca diabetologów, okulistów i lekarzy innych specjalności.

Bardzo ważne jest wczesne wykrycie retinopatii cukrzycowej i DME oraz jak najszybsze zastosowanie leczenia. Warto zwrócić uwagę, że w tym celu rozwijane są techniki telemedyczne, na przykład wykonywanie zdjęć dna oka przy pomocy kamer smartfonów. Taka fotografia może być wykonywana przez osoby niebędące okulistami, następnie jest ona przesyłana do ośrodków specjalistycznych, gdzie poddaje się ją fachowej ocenie.

W leczeniu DME stosuje się iniekcje doszkliskowe leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (anty-VEGF, *anti-vascular endothelial growth factor*), steroidów oraz laseroterapię. Niekiedy konieczne jest wykonanie witrektomii, zwłaszcza w przypadkach współistniejących trakcji szklistkowo-plamkowych, błon nasiatkówkowych czy krwotoków uniemożliwiających ocenę siatkówki. Ze względu na złożony patomechanizm DME (rolę czynnika VEGF, niedotlenienie, stan zapalny) często konieczne jest łączenie różnych wyżej wspomnianych metod terapeutycznych.

Wprowadzenie doszkliskowych iniekcji leków anty-VEGF do terapii ocznych powikłań cukrzyca okaza-

ło się prawdziwą rewolucją. Leki te są stosowane w ramach leczenia pierwszego rzutu w przypadku klinicznie znamiennego DME z zajęciem dołka i pogorszeniem ostrości wzroku. Ten sposób leczenia jest rekomendowany zarówno przez towarzystwa okulistyczne, jak i diabetologiczne (m.in. polskie i amerykańskie). Mechanizm działania preparatów anty-VEGF polega na wiązaniu i unieczynnieniu czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, który w warunkach hipoksji wydzielany jest przez nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*), komórki śródbłonka, perycyty, komórki zwojowe lub fibroblasty naczyńki [3].

Wśród leków anty-VEGF zarejestrowanych w Polsce do leczenia DME można wymienić: ranibizumab (Lucentis) i aflibercept (Eylea). Bewacyzumab (Avastin) stosowany jest w leczeniu *off-label*. Wszystkie powodują poprawę widzenia i parametrów anatomicznych u pacjentów z DME. Kolejną korzyścią z ich stosowania jest zmniejszenie nasilenia retinopatii cukrzycowej. Najczęściej wdrażanym schematem leczenia jest „*treat and extend*”, w którym początkowo duża częstość iniekcji w kolejnych latach zmniejsza się (dochodzi do modyfikacji przebiegu choroby), pozostawiając dość trwałe efekty leczenia. Stąd w ocenie autorów leczenie DME za pomocą iniekcji doszkliskowych może być „wdzięczniejsze” niż terapia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*).

Prowadząc terapię, należy brać pod uwagę potencjalne działania ogólnoustrojowe leków anty-VEGF, które podawane doszkliskowo przechodzą jednak do surowicy. Iniekcji nie powinno się wykonywać u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Okulistycznego przeciwwskazaniami do iniekcji są także przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy udar mózgu czy zawał serca. Trzeba pamiętać, że pacjenci mogą także być w trakcie terapii przeciwkrzepliwnej.

W przypadku braku zadowalającego efektu terapii preparatami anty-VEGF wskazana jest modyfikacja terapii. Należy pamiętać, że zmiany leczenia nie powinno się wykonywać zbyt wcześnie. W przypadku cukrzyca poprawa następuje w bardzo różnym tempie, często wolniej niż w przypadku innych jednostek chorobowych leczonych inhibitorami VEGF. Zwykle uważa się, że pacjenci z DME powinni otrzymać przynajmniej 5 iniekcji, po których dopiero można rozważyć modyfikację terapii [4, 5].

Leczeniem drugiego rzutu w DME jest laseroterapia. Obecnie odchodzi się od klasycznej fotokoagulacji laserowej plamki ze względu na jej destrukcyjny wpływ na RPE i siatkówkę neurosensoryczną. Bliźny powstałe w wyniku działania lasera objawiają się

jako mroczki centralne i obniżenie ostrości wzroku. Alternatywą dla klasycznej fotokoagulacji laserowej w leczeniu DME jest laser mikropulsowy (MPLT, *mikropulse laser therapy*). Jego działanie polega na stymulacji tkanki, w tym przypadku RPE, do produkcji czynników antyangiogennych i naprawczych. Podstawową zaletą lasera mikropulsowego jest możliwość uzyskania zamierzonego efektu terapeutycznego bez termicznego uszkodzenia siatkówki.

W przypadku przetrwałych obrzęków płamki opornych na preparaty anti-VEGF i laseroterapię lub przeciwskażan do stosowania tych leków należy rozważyć steroidoterapię doszkliskową. Steroidy zmniejszają stan zapalny, który jest jednym z głównych czynników w patogenezie DME. Obecnie do leczenia DME zarejestrowano dwa preparaty doszkliskowe o długim okresie uwalniania — Ozurdex (Allergan) i Iluvien (Alimera Sciences). W terapii doszkliskowej często podaje się triamcynolon (Kenalog), jest to jednak lek steroidowy stosowany poza wskazaniami *off label*. Należy pamiętać, że steroidy stosowane miejscowo powodują zaćmę i podwyższają ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Celem pracy jest przedstawienie wyników własnych leczenia młodych pacjentów z DME za pomocą monoterapii anti-VEGF lub w skojarzeniu z innymi metodami terapeutycznymi.

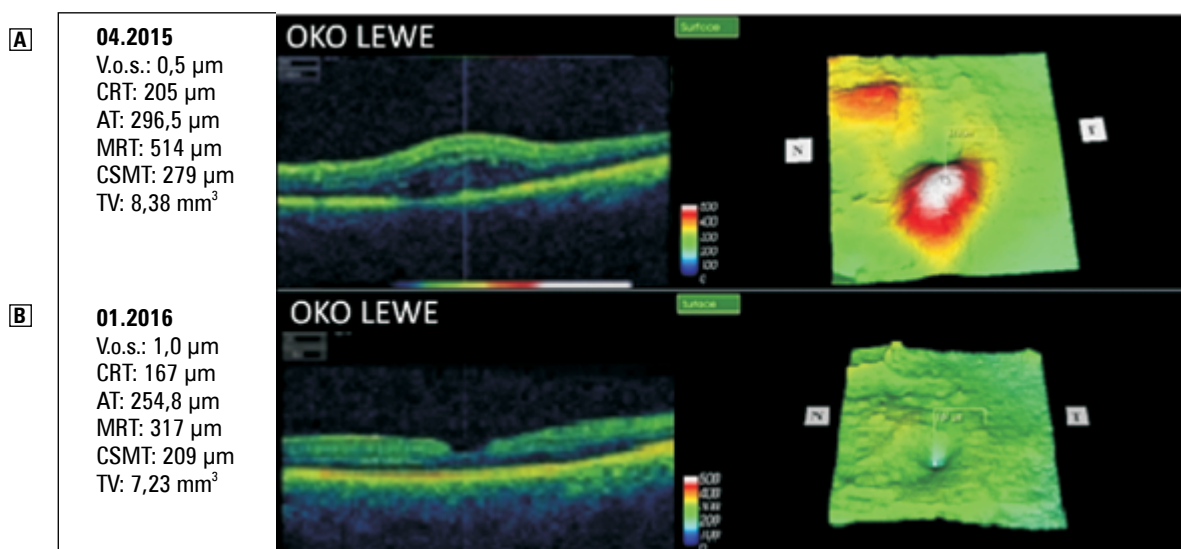
## PREZENTACJA PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

Pacjenci z ocznymi powikłaniami cukrzycy, którzy trafiają do Kliniki Okulistyki Ogólnej

w Lublinie, to w dużej mierze osoby młode. Często w momencie stawiania rozpoznania choroba jest już zaawansowana — retinopatia cukrzycowa proliferacyjna. Cukrzycowy obrzęk płamki nie zawsze jest obecny od początku leczenia, w części przypadków rozwija się w trakcie leczenia/obserwacji. Konieczne jest zaplanowanie optymalnego leczenia i jego szybkie wdrożenie. Najczęściej obejmuje ono panfotokoagulację laserową siatkówki, a jeżeli są wskazania dodatkowo witrektomię, zaś w przypadku towarzyszącego obrzęku płamki leczenie uzupełniane jest o preparaty anti-VEGF podawane doszkliskowo.

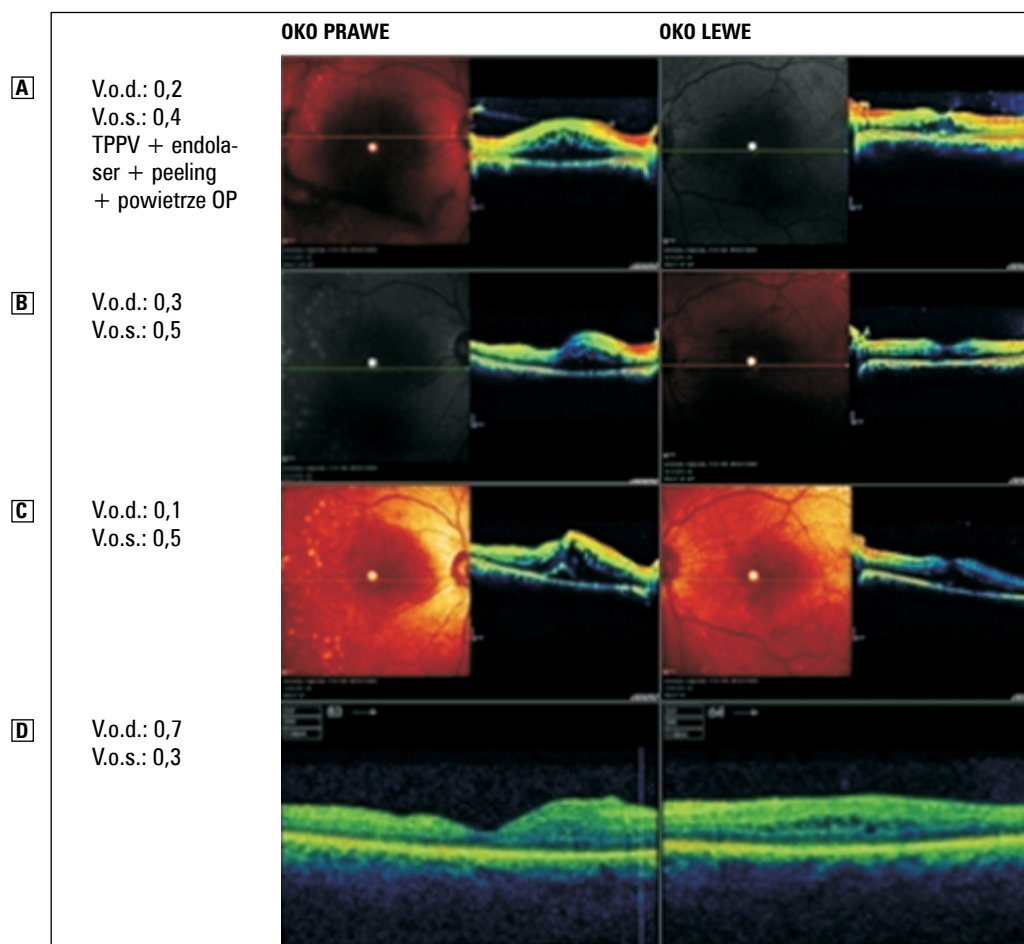
### PRZYPADEK 1

35-letnia pacjentka chora na cukrzycę typu 1 w 2009 roku z powodu powikłań ocznych cukrzycy — trakcyjne odwarstwienie siatkówki — przebyła witrektomię prawego oka z podaniem oleju silikonowego. Obecnie stan oka jest stabilny z najlepiej skorygowaną ostrością wzroku 0,3. W badaniu optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*) obserwowano ścieńczenie siatkówki [centralna grubość siatkówki (CRT, *central retinal thickness*) 87  $\mu\text{m}$ , średnia grubość siatkówki centralnej (AT, *average thickness*) 247,4  $\mu\text{m}$ ]. W lewym oku w kwietniu 2015 roku stwierdzono obrzęk płamki (CRT 250  $\mu\text{m}$ , AT 296,5  $\mu\text{m}$ ) z towarzyszącym pogorszeniem widzenia (do 0,5) (ryc. 1A). Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia preparatami anti-VEGF. Do końca 2015 roku otrzymała 5 iniekcji afliberceptu. Po zastosowanym leczeniu zaobserwowano znaczącą poprawę ostrości wzroku oraz



**RYCINA 1.** Przypadek 1; V.o.s. (*visus oculi sinistri*) — ostrość wzroku lewego oka; CRT (*center retinal thickness*) — centralna grubość siatkówki; AT (*average thickness*) — średnia grubość siatkówki; MRT (*maximal retinal thickness*) — maksymalna grubość siatkówki; CSMT (*central subfield mean thickness*) — średnia grubość centralna siatkówki; TV (*total volume*) — całkowita objętość





**RYCINA 2.** Przepadek 2; V.o.d (*visus oculi dextri*) — ostrość wzroku prawego oka; V.o.s. (*visus oculi sinistri*) — ostrość wzroku lewego oka; TPPV (*trans pars plana vitrectomy*) — pars plana witrektomia; OP — prawe oko

zmniejszenie grubości siatkówki (CRT 167  $\mu\text{m}$ , AT 254,8  $\mu\text{m}$ ) (ryc. 1B). Pacjentka znajduje się pod stałą kontrolą poradni. Stan lewego oka jest stabilny.

### PRZYPADEK 2

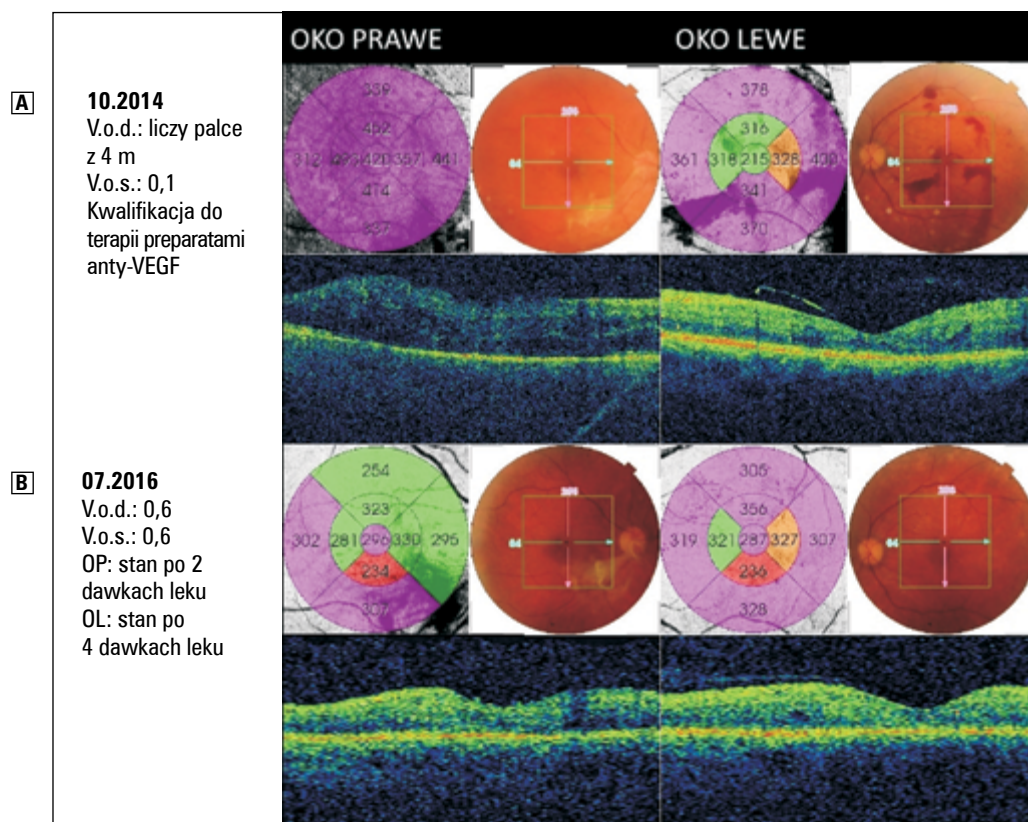
34-letnia pacjentka chora na cukrzycę typu 1 rozpoczęła leczenie w Klinice Okulistyki Ogólnej w Lublinie w maju 2013 roku. Zdiagnozowano u niej retinopatię cukrzycową proliferacyjną obojga oczu i przeprowadzono panfotokoagulację siatkówki. Wyjściowa ostrość wzroku prawego oka (V.o.d, *visus oculi dextri*) 0,4, lewego oka 0,4 (V.o.s., *visus oculi sinistri*). W październiku 2013 roku z powodu krwotoku do ciała szklanego z towarzyszącym obrzękiem płamki i trakcją szklistkowo-płamkową prawego oka przeprowadzono witrektomię z peelingiem płamki i endolaserem siatkówki, jako tamponady użyto powietrza (V.o.d. przed zabiegiem 0,2, V.o.s. 0,4) (ryc. 2A). Mimo przeprowadzonego zabiegu obserwowano tylko nieznaczną poprawę widzenia i utrzymujący się obrzęk płamki

(V.o.d. 0,3) (ryc. 2B). W związku ze stopniowo pogarszającym się widzeniem zakwalifikowano pacjentkę do terapii preparatami anti-VEGF (ryc. 2C). Po podaniu 4 iniekcji doszkliskowych odnotowano znaczą poprawę widzenia (z 0,1 do 0,7) oraz zmniejszenie obrzęku płamki (ryc. 2D). W trakcie leczenia prawego oka zaobserwowano narastający obrzęk płamki lewego oka. Oko lewe również zakwalifikowano do leczenia preparatami anti-VEGF.

### PRZYPADEK 3

U części pacjentów z krwotokiem do ciała szklanego w przebiegu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej i towarzyszącym obrzękiem płamki należy zdecydować o rozpoczęciu leczenia inhibitorami VEGF, zanim zostanie podjęta decyzja o wykonaniu witrektomii tylnej.

43-letni pacjent chory na cukrzycę typu 2 został skierowany do Kliniki w sierpniu 2013 roku z powodu retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej obojga oczu. Wyjściowa V.o.d. wynosiła 0,4,



**RYCINA 3.** Przepadek 3; V.o.d (*visus oculi dextri*) — ostrość wzroku prawego oka; V.o.s. (*visus oculi sinistri*) — ostrość wzroku lewego oka; OP — prawe oko; OL — lewe oko; preparaty anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) — preparaty blokujące czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

a V.o.s. 0,3. Wykonano panfotokoagulację siatkówki obojga oczu. Mimo zastosowanego leczenia wystąpił krwotok do ciała szklistego lewego oka ze znacznym pogorszeniem widzenia (V.o.d. — liczy palce z 4 m, V.o.s — 0,1), ponadto stwierdzono obrzęk płamki obojga oczu (ryc. 3A). W związku z tym zarówno oko prawe, jak i lewe zakwalifikowano do iniekcji anti-VEGF. Po podaniu 2 dawek leku do prawego oka zaobserwowano znaczne zmniejszenie grubości siatkówki z towarzyszącą poprawą ostrości widzenia. W lewym oku już po 1. dawce stwierdzono wchłonięcie krwotoku i ograniczenie neowaskularyzacji, natomiast wchłonięcie płynu śródsiatkówkowego nastąpiło po 4 dawkach leku (ryc. 3B).

#### PRZYPADK 4

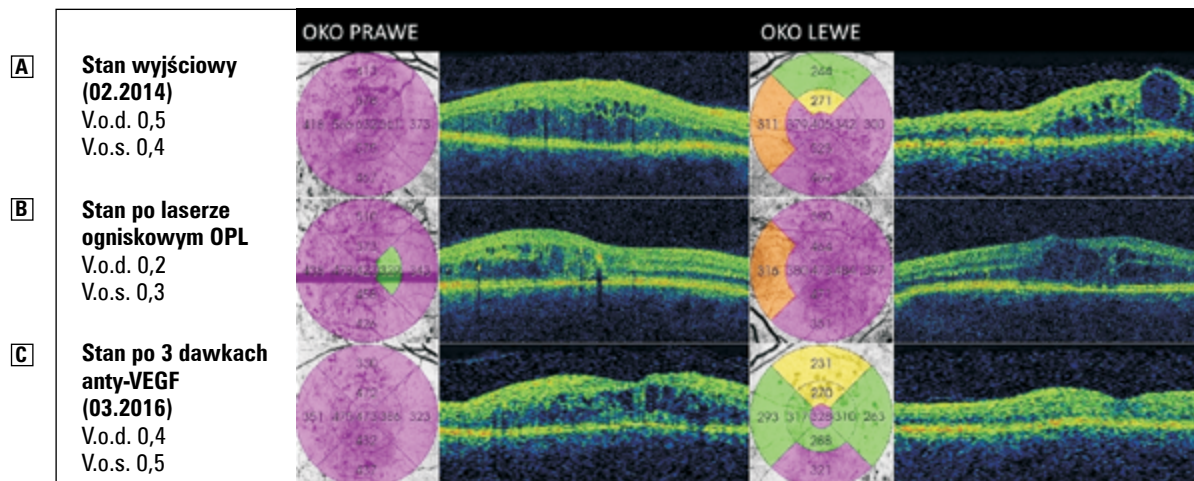
Obecnie u pacjentów Kliniki z izolowanym DME leczeniem pierwszego rzutu jest monoterapia doszkliskowymi inhibitorami VEGF. Jednak jeszcze kilka lat temu, ze względu na ograniczony dostęp do iniekcji anti-VEGF, leczenie rozpoczynano od laseroterapii. Duża część pacjentów leczonych w Klinice z powodu DME w przeszłości przeszła laseroterapię ogniskową lub/i otrzymała stroidy doszkliskowo.

49-letni pacjent chory na cukrzycę typu 2 rozpoczął leczenie w lubelskiej Klinice w lutym 2014 roku. Zdiagnozowano u niego DME obojga oczu (ryc. 4A) i zakwalifikowano do laseroterapii ogniskowej. Wyjściowa ostrość wzroku prawego oka wynosiła 0,5, lewego oka 0,4. W związku z brakiem zadawalającego efektu czynnościowego (V.o.d. 0,2, V.o.s. 0,3) i morfologicznego po laseroterapii (ryc. 4B) pacjenta zakwalifikowano do leczenia doszkliskowego preparatami anti-VEGF. Po podaniu 3 iniekcji doszkliskowych do każdego z oczu odnotowano poprawę widzenia (V.o.d. 0,4, V.o.s. 0,5) oraz wyraźne zmniejszenie obrzęku płamki w lewym oku (ryc. 4C). W związku z obserwowaną poprawą pacjent kontuuje terapię preparatami anti-VEGF.

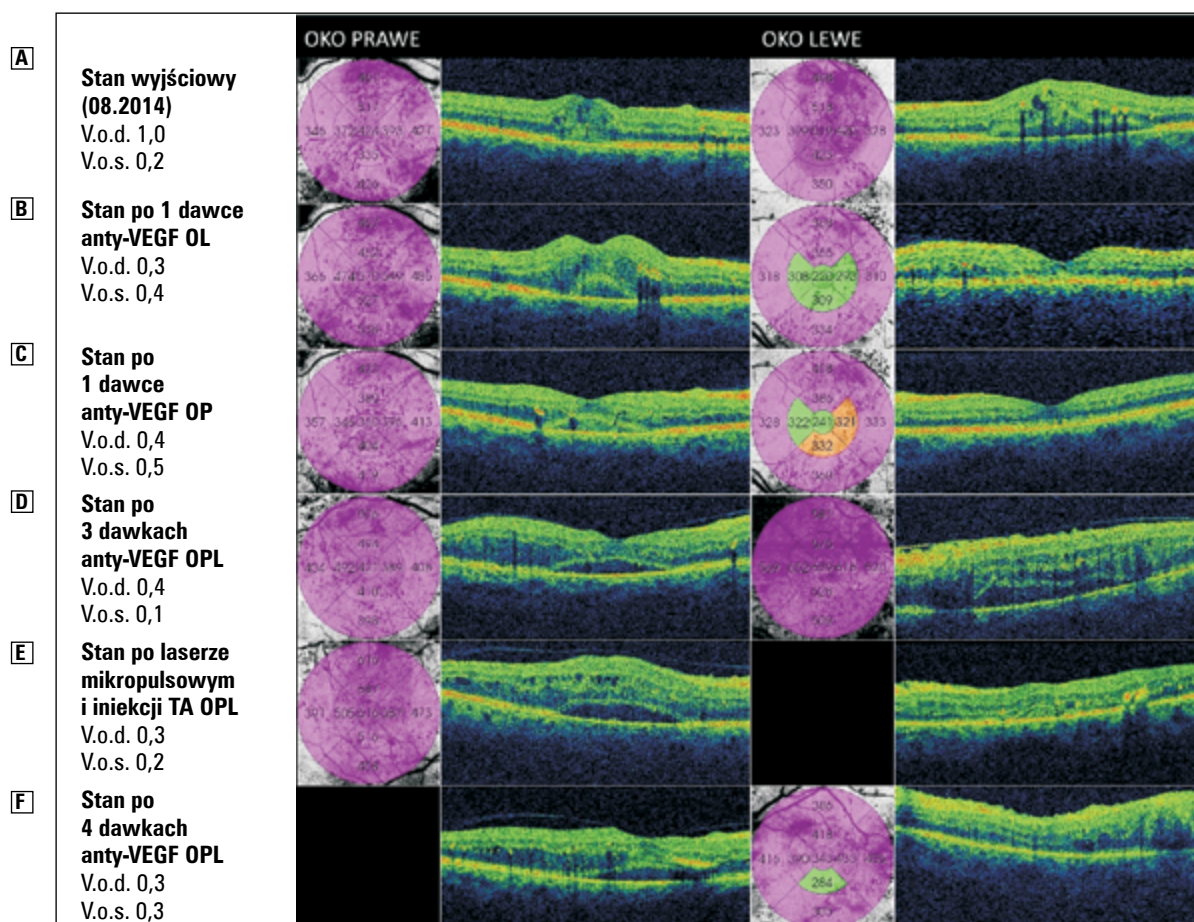
#### PRZYPADK 5

W przypadku braku zadawalającego efektu leczenia preparatami anti-VEGF należy rozważyć wdrożenie alternatywnej terapii. Najczęściej jest to laser mikropulsowy lub laser ognisko zgodnie z wytycznymi ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) dla zmian oddalonych od dołka. W wybranej grupie chorych poprawę mogą przy-





**RYCINA 4.** Przepadek 4; V.o.d (*visus oculi dextri*) — ostrość wzroku prawego oka; V.o.s. (*visus oculi sinistri*) — ostrość wzroku lewego oka; preparaty anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) — preparaty blokujące czynnik wzrostu śródbłonka naczyń



**RYCINA 5.** Przepadek 5; Vop — ostrość wzroku w prawym oku; Vol — ostrość wzroku w lewym oku; preparaty anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) — preparaty blokujące czynnik wzrostu śródbłonka naczyń

nieść doszklitkowe iniekcje steroidów. Trzeba jednak pamiętać o możliwości powstania zaćmy (stąd preferowana pseudofakia) czy zwiększenia ciśnienia śródgałkowego.

Pacjent w wieku 51 lat, chory na cukrzycę typu 2, został skierowany do kliniki w sierpniu 2014 roku z powodu DME obojga oczu (ryc. 5A). Ostrość wzroku prawego oka wynosiła 1,0, lewego 0,2.



Pacjenta zakwalifikowano do terapii preparatami anti-VEGF. Po podaniu 1. iniekcji do lewego oka stwierdzono poprawę, przy czym w tym czasie doszło do znacznego pogorszenia stanu prawego oka. Obserwowano spadek ostrości wzroku i zwiększenie grubości siatkówki (ryc. 5B). Rycina 5C przedstawia stan po 1. iniekcji do prawego oka. Pomimo kontynuacji leczenia preparatami anti-VEGF obserwowano ciągle pogarszanie stanu miejscowego obojga oczu (ryc. 5D). Zdecydowano o zmianie strategii terapeutycznej — wykonano laser mikropulsowy obojga oczu oraz podano steroidy doszklistkowo (triamcynolon) (ryc. 5E), a następnie kontynuowano iniekcje preparatami anti-VEGF (ryc. 5 F).

### PODSUMOWANIE

Na podstawie przedstawionych przypadków można zauważyć, że leczenie zaawansowanych postaci retinopatii cukrzycowej to złożony proces, który wymaga umiejętnego łączenia wielu metod terapeutycznych. Jednak dzięki aktualnie dostępnym nowo-

czesnym lekom i metodom operacyjnym możliwe jest skuteczne leczenie zapewniające trwałe efekty anatomiczne i czynnościowe. Niepokój budzi fakt, że u wielu pacjentów, którzy trafiają do Kliniki, stwierdza się tak zaawansowaną fazę choroby. Niewątpliwie dotychczasowy brak refundacji leczenia pacjentów z DME za pomocą iniekcji doszklistkowych niekorzystnie wpłynął na możliwości terapeutyczne w Polsce. Mamy nadzieję, że opracowywany program lekowy dla chorych z DME pozwoli nadrobić choć częściowo te lata zaniedbań.

### PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 62–67.
2. Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macula edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7–16.
3. Vellanki S, Ferrigno A, Alanis Y, Betts-Obregon B, Tsin A. High glucose and glucose deprivation modulate müller cell viability and VEGF Secretion. *Int J Ophthalmol Eye Sci* 2016; 4: 178–183.
4. Korobelnik J, Do D, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–254.
5. Elman M, Ayala A, Bressler N, Browning D et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus eferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015; 122: 375–381.





