

Wytyczne postępowania w terapii cukrzycowego obrzęku plamki

© Copyright by Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2017

Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część poniższej publikacji nie może być kopiowana i przechowywana w jakimkolwiek systemie kopiowania danych, włączając fotokopie, kserokopie i inne, bez uprzedniej pisemnej zgody PTO. Prośby o możliwość wykorzystania materiałów zawartych w tej publikacji należy kierować do PTO.

Wytyczne Towarzystw naukowych (w tym wytyczne PTO) nie stanowią obowiązującego prawa i nie określają jedyne właściwego postępowania, a są jedynie wyrazem poglądów grupy ekspertów z danej dziedziny, które to poglądy odzwierciedlają aktualny stan wiedzy oparty na dostępnych wynikach badań naukowych.

Wytyczne nie zwalniają od osobistej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej w zakresie podejmowania właściwych decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów.

Na każdej z osób praktykujących medycynę spoczywa osobista odpowiedzialność za stosowane metody lecznicze, których użycie powinno być oparte na gruntownej wiedzy i umiejętnościach praktycznych z zachowaniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa własnego i pacjenta.

Czytelnik niniejszej publikacji jest zobowiązany do zapoznania się z aktualnymi wiadomościami na temat przedstawionych sposobów postępowania i farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem informacji producentów na temat dawek, czasu i drogi podawania oraz efektów ubocznych stosowanych leków.

Wydawcy oraz redaktorzy niniejszego opracowania nie ponoszą odpowiedzialności za żadne szkody, które mogłyby być w jakikolwiek sposób związane z materiałem zawartym w tej publikacji.

Zespół tworzący rekomendacje:

Przewodnicząca: dr hab. Katarzyna Michalska-Małecka

1. Dr hab. n. med. Michał Wilczyński
2. Dr n.med Piotr Tesla
3. Prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek

Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema, DME) jest jedną z częstszych przyczyn funkcjonalnej ślepoty w krajach rozwiniętych. Według ADA (American Diabetes Association) występuje on u 1,5-3,0% chorujących na cukrzycę. W ponad 40% dotyczy osób młodych, poniżej 45 roku życia. Przyczyną obrzęku jest uszkodzenie ściany okołoplamkowych naczyń krwionośnych i wtórne przenikanie osocza krwi pomiędzy warstwy siatkówki w okolicy plamki. Choroba z reguły dotyczy obu oczu.

Głównym zagrożeniem dla chorych z DME jest spadek ostrości wzroku (często szybki), nawet do wartości 0,3-0,4 wg tablic Snellena, do bliży Snellen – poniżej 0,75. Rezultatem tego zjawiska jest postępujące uszkodzenie centralnego widzenia, co w wielu zawodach uniemożliwia wykonywanie pracy i normalne, aktywne życie.

Pacjenci cierpiący na cukrzycę są stale zagrożeni powstaniem DME (obrzęk plamki) dlatego tak istotna jest stała kontrola poziomu glukozy we krwi (lub poziomu hemoglobiny glikowanej), kontrola ciśnienia ogólnego krwi oraz kontrola poziomu cholesterolu. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku w przypadku cukrzycy z powikłaniami o charakterze angiopatii (retinopatia cukrzycowa) zalecane jest utrzymanie poziomu HbA1c < 8,0%.

Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju DME są:

- czas trwania cukrzycy
- nieuregulowany poziom glukozy we krwi
- wysokie ciśnienie tętnicze

- palenie papierosów

Klinicznie znamienne obrzęki siatkówki według ETDRS to:

1. Obrzęk siatkówki w obszarze do 500 μm od centrum dołeczka.
2. Wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 μm od dołeczka z towarzyszącym wzrostem grubości przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 μm .
3. Obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD (disc diameter, średnica tarczy nerwu II) jeśli którakolwiek jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka.

Według wytycznych ADA z 2017 roku podstawą do rozpoczęcia leczenia DME jest występowanie cukrzycowego obrzęku siatkówki obejmującego centrum dołka lub obrzęk obejmujący 1 mm średnicy centralnej części siatkówki, a nie klinicznie znamienne cukrzycowe obrzęki siatkówki.

Aktualne metody leczenia DME to:

1. Podawanie leków anti-VEGF, które zmniejszają dysfunkcję naczyniową, ograniczają angiogenezę i zwiększają spójność tkankową w okolicy siatkówki.
2. Laseroterapia, której celem jest zahamowanie progresji zmian naczyniowych i zachowanie bądź poprawa ostrości widzenia.
3. Podawanie kortykosteroidów, które redukują odczyn zapalny poprzez ograniczenia działań mediatorów zapalnych (TNF-, IL-6, MCP-1 i VEGF).
4. Terapia złożona.

TERAPIA ANTY-VEGF

Preferowaną obecnie opcją leczenia DME są iniekcje doszklistkowe preparatów anti-VEGF. Obecnie 3 preparaty anti-VEGF wykorzystywane są w leczeniu DME: aflibercept, ranibizumab oraz bevacizumab (stosowany off-label). VEGF (vascular endothelial growth factor) pełni istotną rolę w patofizjologii DME, a jego poziom znacząco wzrasta wewnątrz oka u chorych z DME. Należy więc przyjąć, że jest to

podstawowa, celowana terapia, która miejscowo obniża poziom VEGF. Jest ona skuteczna szczególnie w postaciach dołączkowych, ale i rozlanych. Może być stosowana przed laserokoagulacją lub może być uzupełniona laseroterapią. Najlepsze wyniki uzyskuje się we wczesnych postaciach DME, z dobrą ostrością wzroku. W tych przypadkach powrót do pełnej ostrości wzroku następuje często już po pierwszych iniekcjach, szczególnie u osób z wyrównaną metabolicznie cukrzycą. W kilkuletniej już obserwacji klinicznej trwała poprawa widzenia dotyczy ponad 95% tych chorych. Iniekcje anti-VEGF są bezpieczne, a rzadkie powikłania miejscowe czy ogólnoustrojowe występują u poniżej 0,5% leczonych.

Leczeniem powinni być objęci wszyscy chorzy z DME, niezależnie od wcześniej prowadzonego leczenia laserowego czy kortykosteroidowego, ponieważ w chwili obecnej iniekcje anti-VEGF dają najlepsze wyniki czynnościowe i najmniej powikłań w porównaniu z pozostałymi wymienionymi metodami. Powrót ostrości wzroku do pełnej lub bardzo znaczna poprawa w stosunku do stanu wyjściowego, zwłaszcza w postaci dołkowej DME następuje bardzo szybko i utrzymuje się podczas wieloletniej obserwacji. Należy jednak pamiętać i akceptować to, że szczególnie w fazie początkowej terapii wymagany jest ścisły reżim comiesięcznej iniekcji, który w dalszej fazie leczenia jest znacznie ograniczony i reiniekcje stosowane są coraz rzadziej, a przerwy między nimi wydłużają się.

Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia anti-VEGF muszą pamiętać o wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, regulacji nadciśnienia tętniczego i stanu gospodarki lipidowej organizmu. Jest to podstawowy warunek powodzenia tego leczenia. W Polsce do leczenia cukrzycowego obrzęku płamki zarejestrowany i dopuszczony do stosowania jest ranibizumab i aflibercept.

Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki opiera się na 2 etapach: leczenie nasycające i leczenie podtrzymujące.

Wytyczne dotyczące przygotowania pacjenta i wykonania iniekcji doszklistkowych dostępne są na stronie <http://www.pto.com.pl/wytyczne>.

PROPONOWANY SCHEMAT LECZENIA ANTY-VEGF

1. Leczenie nasycające – polega na podaniu doszklistkowo preparatu anti-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy 3-5 iniekcji doszklistkowych w odstępach miesięcznych.

2. Leczenie podtrzymujące – polega na podaniu doszklistkowo preparatu anty-VEGF w dawce 0,5 mg ranibizumabu lub 2 mg afliberceptu. Podajemy kolejne iniekcje doszklistkowe (ilość uzależniona od stanu klinicznego) w odstępach około 8-10 tygodniowych.

Po każdej iniekcji wykonujemy badanie kontrolne obejmujące:

1. Badanie ostrości wzroku
2. Ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej
3. Pomiar ciśnienia śródgałkowego
4. Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic
5. OCT przed pierwszą iniekcją i po każdej kolejnej iniekcji
6. Angiografię fluoresceinową opcjonalnie

TERAPIA LASEROWA

Leczenie laserowe ma swoje ograniczenia i minusy. Niewątpliwymi zaletami laseroterapii są: jej niższy koszt w porównaniu z iniekcjami doszklistkowymi, powszechna dostępność oraz rzadsze wykonywanie zabiegów. Zaniki i uszkodzenia również zdrowej siatkówki po laserokoagulacji są nieodwracalne. U 80% leczonych dochodzi do zatrzymania procesu chorobowego, jednak tylko u około 5-10% uzyskuje się poprawę początkowej ostrości wzroku, co nie zadawala chorych, często ludzi młodych, czynnych zawodowo. Leczenie laserowe często wiąże się z powikłaniami (możliwe nieodwracalne uszkodzenie dołeczka. Fotokoagulacja laserem argonowym niszczy siatkówkę, indukując mroczki w polu widzenia. Pacjenci z DME poddani laseroterapii powinni być kontrolowani co 3 miesiące.

Laseroterapia ogniskowa lub typu grid zalecana jest w przypadku każdego mikrotętniaka znajdującego się w odległości 500–3000 μm od plamki. W badaniach porównujących iniekcje doszklistkowe z laseroterapią (RESTORE, READ-2) większą stabilizację i poprawę widzenia uzyskiwano podczas leczenia preparatami anty-VEGF. Miejscowa fotokoagulacja laserem typu grid, wcześniej złoty standard w leczeniu obrzęku plamki DME, pozostaje nadal kontrowersyjna, ze względu na

zmiany morfologii siatkówki po fotokoagulacji laserem (termiczny efekt fotokoagulacji).

Laser mikropulsowy nie powoduje powstania mroczków w polu widzenia (badania kontrolne na mikroperymetrze), ponadto przy wykorzystaniu tego typu lasera zachowana jest prawidłowa autofluorescencja siatkówki, niemniej nie jest on zalecany jako postępowanie pierwszego rzutu ani nie jest szeroko stosowany (niska dostępność w Polsce).

Po każdej laseroterapii wykonujemy badanie kontrolne obejmujące:

1. Badanie ostrości wzroku
2. Ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej
3. Pomiar ciśnienia śródgałkowego
4. Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic
5. OCT przed pierwszą iniekcją i po każdej kolejnej iniekcji
6. Angiografię fluoresceinową opcjonalnie

TERAPIA KORTYKOSTEROIDAMI

Kortykosteroidy podawane doszklstkowo w iniekcjach lub w postaci implantów wykazują dobrą, krótkotrwałą skuteczność (poprawa widzenia i ustąpienie objawów do kilku miesięcy). Obecnie miejscowo stosuje się: triamcynolon, fluocynolon i deksametazon. Jedynie deksametazon (Ozurdex) posiada w Polsce rejestrację do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki. Leczenie kortykosteroidami w postaci implantów doszklstkowych wydaje się być najmniej korzystne, szczególnie u młodych chorych, w związku z ryzykiem powikłań (ryzyko rozwoju zaćmy, jaskry wtórnej).

Wytyczne dotyczące przygotowania pacjenta i wykonania iniekcji doszklstkowych dostępne są na stronie <http://www.pto.com.pl/wytyczne>.

Proponowany schemat leczenia kortykosteroidami:

1. **Deksametazon (Ozurdex, 700 µg)** – jednorazowo implant do komory ciała szklanego
 - w przypadku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego implantu może być korzystne dla pacjenta, należy rozważyć ponowne leczenie,
 - ponowne leczenie implantem (najwcześniej po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki.
2. **Octan triamcynolonu (Kenalog, 4 mg):**
 - iniekcje doszklistkowe co 3 miesiące,
 - w przypadku pacjentów, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta, należy rozważyć ponowne leczenie.
3. **Aceton fluocynolonu (Retisert 0,59 mg, Iluvien 0,2 mg)**
 - implant doszklistkowy (Retisert) na okres około 3 lat lub
 - implant doszklistkowy (Iluvien) uwalniającego 0.2 µg/dzień na okres około 3 lat

Witrektomia (według wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2016 roku)

WSKAZANIA:

- krwotoki do ciała szklanego niewchłaniające się pod wpływem innych metod leczenia; w przypadku braku skuteczności zastosowanego leczenia wskazane jest wcześniejsze przeprowadzenie witrektomii (im wcześniej tym efekt lepszy),

- zaawansowana retinopatia proliferacyjna z powikłaniami.

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W TERAPII CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

A. MIEJSCOWY (OGNISKOWY):

- w odległości większej niż 500 μm od centrum dołka:
 1. Fotokoagulacja laserem ogniskowym lub grid (fotokoagulacja każdego mikrotętniaka w odległości 500-3000 μm od centrum plamki)
 2. Terapia doszklistkowa anti-VEGF (gdy p/wskazania do laseroterapii)
- w odległości mniejszej niż 500 μm od centrum dołka:
 1. Terapia doszklistkowa anti-VEGF
 2. Laser mikropulsowy (gdy p/wskazania do anti-VEGF)

B. MIEJSCOWY Z ZAJĘCIEM DOŁKA/ ROZLANY (KLINICZNIE ZNAMIENNY OBRZĘK PLAMKI):

1. Terapia doszklistkowa anti-VEGF
2. Laser mikropulsowy (gdy p/wskazania do anti-VEGF)
3. Kortykosteroidy (w przypadku p/wskazań do powyższych metod leczenia;
w oczach pseudofakijnych)

C. OBRZĘK Z TRAKCJĄ SZKLISTKOWO-PLAMKOWĄ LUB BŁONA NASIATKÓWKOWA:

1. Witrektomia tylna

Bardzo istotną rolę w leczeniu chorych na cukrzycę stanowi prawidłowe postawienie diagnozy. Trzeba więc rozpocząć od szczegółowego badania podmiotowego, oceny czynników ryzyka oraz analizy badań laboratoryjnych chorego, w tym glikemii na czczo i poposiłkowej, oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c), ponieważ – jak wykazano w badaniu Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) – utrzymywanie prawidłowej glikemii zmniejsza ryzyko wystąpienia DME o 23%. Następnie wykonuje się pełne badanie okulistyczne przy rozszerzonych źrenicach, łącznie z wykonaniem barwnej fotografii dna oka, a przede wszystkim badanie OCT (optyczna koherentna tomografia). Jak wykazano w badaniu Subclinical Diabetic Macular Edema Study, u 25% pacjentów, u których nie wykryto w badaniu klinicznym obrzęku płamki, badanie metodą OCT ujawniło łagodny obrzęk płamki. W związku z tym wydaje się, że badanie OCT powinno być wykonane u każdego chorego z rozpoznaną cukrzycą, zwłaszcza że jest to badanie nieinwazyjne, dostępne i proste do wykonania. Oczywiście, istnieje możliwość potwierdzenia rozpoznania za pomocą angiografii fluoresceinowej, która jednakże jest badaniem inwazyjnym i niekiedy niemożliwym do przeprowadzenia ze względu na stan ogólny pacjenta.

Niezwykle istotną rolę w leczeniu DME odgrywa ścisła współpraca diabetologa, internisty i okulisty. Należy do nich: edukacja pacjenta, kontrola glikemii, utrzymanie poziomu HbA1C poniżej 6,1%, kontrola ciśnienia tętniczego, kontrola lipidogramu, promocja „zdrowego stylu życia”, walka z otyłością i nadwagą, wczesne, regularne kierowanie do okulisty. Im wcześniej chory na cukrzycę i z początkowymi, subklinicznymi zmianami w płamce trafi do okulisty, tym rokowania co do utrzymania, a nawet poprawy widzenia są lepsze.

PODSUMOWANIE

Terapia anty-VEGF w cukrzycowym obrzęku płamki – DME – jest wielkim sukcesem terapeutycznym okulistyki. Milionom chorych, szczególnie młodym cukrzykom stwarza szansę powrotu do pełnego życia zawodowego i prywatnego, zapewniając szybki i trwały powrót dobrego widzenia. Kilkuletnie, wieloośrodkowe badania kliniczne w pełni to potwierdzają. Warunkiem jej powodzenia jest wyrównanie metaboliczne cukrzycy i dyscyplina chorego szczególnie w początkowej fazie leczenia. Ważna jest również kontrola lipidemii oraz ciśnienia tętniczego krwi.

PIŚMIENNICTWO:

1. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Stan na dzień 10 czerwca 2014, <http://pto.com.pl/wytyczne?page=2> [dostęp 11.05.2017].
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of Modified-ETDRS and Mild Macular Grid Laser Photocoagulation Strategies for Diabetic Macular Edema. ArchOphthalmol. 2007; 125(4): 469–480.
3. Gangnon RE, Davis MD, Hubbard LD, et al. A Severity Scale for Diabetic Macular Edema Developed from ETDRS Data. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(11): 5041–5047.
4. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. Laser Treatment for Diabetic Macular Edema in the 21st Century. CurrDiabetesRev. 2014; 10(2): 100–112.
5. <https://www.aao.org/munnerlyn-laser-surgery-center/laser-treatment-of-proliferative-nonproliferative-> [dostęp 11.05.2017].
6. Fazelf, Bagheri M, Golabchi K, Ardakanic HJ. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. J CurrOphthalmol. 2016; 28(4): 206–211.
7. Kwon YH, Lee DK, Kwon corresponding OW. The Short-term Efficacy of Subthreshold Micropulse Yellow (577-nm) Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Korean J Ophthalmol. 2014; 28(5): 379–385.
8. Stefanini FR, Badaró E, Falabella P, et al. Anti-VEGF for the Management of Diabetic Macular Edema. J Immunol Res. 2014; 2014: 632307.
9. Garoon RB, Coffee RE, Jiang L, et al. Adjunct Intravitreal Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Diabetic Macular Edema with Anti-VEGF Agents. J Ophthalmol. 2016; 2016: 5282470.

10. Nowacka B, Kirkiewicz M, Mozolewska-Piotrowska K, Lubiński W. The macular function and structure in patients with diabetic macular edema before and after ranibizumab treatment. *DocOphthalmol.* 2016; 132: 111–122.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019446/> [dostęp 11.05.2017].
12. Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the Intravitreal Sustained-Release Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema Refractory to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Meta-Analysis and Clinical Implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017; 48: 160-166.
13. Malcles A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex Study. *Retina.* 2016 [Epub ahead of print].
14. Charakterystyka produktu leczniczego Ozurdex 700 µg.