WYTYCZNE LECZENIA OBRZĘKU PLAMKI WTÓRNEGO DO NIEDROŻNOŚCI NACZYŃ ŻYLNYCH SIATKÓWKI

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Stan na dzień 10 czerwca 2014

Wytyczne zostały opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Okulistycznego w składzie (nazwiska w kolejności alfabetycznej):

- **dr Anna Borucka**
- **dr hab. Mariola Dorecka**
- **dr Agnieszka Jamrozy-Witkowska**
- **dr Irmina Jankowska-Lech**
- **dr Izabella Karska-Basta**
- **dr hab. Agnieszka Kubicka-Trząska**
- **dr hab. Hanna Małecka**
- **prof. Wanda Romaniuk**
- **prof. Bożena Romanowska-Dixon**
- **prof. Jerzy Szaflik**
- **dr Anna Skłodowska**
- **dr Piotr Tesla**

dr Izabella Wójcicka-Balińska

© Copyright by Polskie Towarzystwo Okulistyczne 2014

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 jedynego 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.

WYTYCZNE LECZENIA OBRZĘKU PLAMKI WTÓRNEGO DO NIEDROŻNOŚCI NACZYŃ ŻYLNYCH SIATKÓWKI (ang. retinal vein occlusion – RVO)

Zakrzep żyły centralnej siatkówki (ang. central retinal vein occlusion – CRVO) lub jej gałęzi (ang. branch retinal vein occlusion – BRVO) zajmuje drugie, po retinopatii cukrzycowej i jej następstwach, miejsce wśród chorób siatkówki o podłożu naczyniowym prowadzących do obniżenia ostrości widzenia. Uszkodzenie siatkówki i upośledzenie widzenia zależą od stopnia zamknięcia naczynia, wielkości i lokalizacji zaopatrywanego obszaru siatkówki oraz możliwości powstania krążenia obocznego.

Częstość występowania zakrzepu żyły centralnej siatkówki u osób powyżej 40 roku życia wynosi od 0,1% do 0,4%. Ze względu na rokowanie, co do widzenia i ryzyko powikłań, wyróżnia się dwa typy zakrzepów: niedokrwienny i bez niedokrwienia. Szacuje się, że w okresie do 3 miesięcy od wystąpienia choroby u 75% występuje postać bez niedokrwienia, jednak u części chorych dochodzi do progresji w postać niedokrwienną w późniejszym czasie. Dotyczy to 12% - 33% chorych w ciągu 4 lat od wystąpienia zakrzepu.

Patogeneza choroby wiąże się z powstaniem zakrzepu w świetle naczynia żylnego, który powoduje jego zamknięcie, czemu towarzyszy poszerzenie i krętość naczyń żylnych, krwotoki śródsiatkówkowe, brak perfuzji włośniczkowej oraz obrzęk plamki.

Jedną z głównych przyczyn zakrzepu żyły środkowej siatkówki jest rozwój miażdżycy i towarzyszące jej usztywnienie ściany tętnic powodujące ucisk i zwężanie światła naczyń żylnych W wyniku tego powstają zawirowania prądu krwi i zwolnienie jej przepływu, co przy postępującym uszkodzeniu śródbłonka stanowi warunki do wytworzenia się zakrzepów zamykających światło naczynia żylnego. Zakrzep może rozciągać się na układ włośniczkowy, a wtórnie dochodzi w jego obszarze do zwężenia łożyska tętniczego. Zamknięcie dopływu powoduje zastój i wzrost ciśnienia w naczyniach żylnych, spowolnienie przepływu krwi w całym miejscowym układzie naczyniowym i postępujące niedokrwienie. Spowodowane niedotlenieniem uszkodzenie śródbłonka wywołuje załamanie bariery krew-siatkówka. Przesięk osocza powoduje poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych i obrzęk siatkówki, z kolei wynaczynienie elementów komórkowych krwi wywołuje krwotoki śródsiatkówkowe. Obrzęk siatkówki oraz wzrost tkankowego ciśnienia hydrostatycznego prowadzi do dalszego zwolnienia przepływu krwi w układzie żylnym i włośniczkowym – narasta mechanizm błędnego koła.

Zamknięcie naczynia żylnego poprzez powstanie przesięków stymuluje proces zapalny prowadzący do wzrostu uwalniania czynników angiogenezy, zwłaszcza czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz mediatorów zapalnych. Do głównych mediatorów zapalnych biorących udział w powyższym procesie należą interleukiny: IL-8, IL-6 i IL-1α, cytokiny – białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. monocyte chemotactic protein – MCP), płytko-pochodny czynnik wzrostu (ang. platelet derived growth factor – PDGF) oraz białko indukowane przez interferon (ang. interferon-inducible protein – IP). Mediatory te zwiększają przepuszczalność komórek śródbłonka i w konsekwencji nasilają przesięki. Dodatkowo długotrwała ekspozycja komórek śródbłonka na cytokiny powoduje stres oksydacyjny i apoptozę tych komórek, co z kolei dalej nasila odczyn zapalny prowadząc w efekcie do zmian strukturalnych i funkcjonalnych, takich jak „kłębki waty", nowotworzenie naczyń patologicznych oraz obrzęk plamki prowadzący do spadku ostrości widzenia.

Istotną rolę w patomechanizmie zmian wywołanych zakrzepem żyły środkowej siatkówki mają czynniki wzrostu śródbłonka naczyń VEGF. Białka te odgrywają kluczową rolę w procesie angiogenezy i zwiększonej przepuszczalności naczyń, a ich poziom w surowicy i ciele szklistym dodatnio koreluje z ciężkością obrzęku plamki.

Niezależnie od postaci i przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki, na skutek opisanych powyżej procesów może dojść do wystąpienia obrzęku plamki, prowadzącego w konsekwencji do obniżenia ostrości widzenia.

DIAGNOSTYKA PACJENTA Z ZAKRZEPEM ŻYLNYM SIATKÓWKI:

Badanie podmiotowe:

1. Wywiad ogólny (choroby układu sercowo- naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia, zaburzenia krzepliwości krwi)
2. Stosowane leki
3. Wywiad okulistyczny (jaskra, nadwzroczność).

Badanie przedmiotowe:

1. Ostrość wzroku
2. Ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej

3. Pomiar ciśnienie śródgałkowego
4. Gonioskopia
5. Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic
6. Angiografia fluoresceinowa
7. Optyczna koherentna tomografia siatkówki (ang - Optical Coherence Tomography – OCT).

Wskazane jest skierowanie pacjenta z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki na konsultację do lekarza rodzinnego w celu oceny ciśnienia tętniczego krwi, poziomu glikemii, potencjalnych zaburzeń krzepnięcia krwi i ogólnego stanu zdrowia.

Cel leczenia

Poprawa lub stabilizacja widzenia.

Postępowanie

Obecne metody leczenia obejmują iniekcje preparatów anty-VEGF, laseroterapię, kortykosteroidoterapię doszklistkową . Monoterapia jest czasami niewystarczająca, prawdopodobnie ze względu na złożony patomechanizm choroby, oraz konieczność leczenia zmian niedokrwiennych zlokalizowanych na obwodzie siatkówki.

Metody leczenia:

1. Terapia anty-VEGF.

VEGF ma działanie pro angiogenne, a ponadto bardzo silnie sprzyja obrzękowi. Siła działania pro obrzękowego jest około 50 tysięcy razy większa od działania histaminy. Z tego powodu wysokie stężenia tego czynnika spotyka się nie tylko w chorobach przebiegających z tworzeniem patologicznych naczyń, jak wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. age-related macular degeneration – AMD) czy retinopatia cukrzycowa proliferacyjna, ale również w tych schorzeniach, w których stwierdza się obrzęk śródsiatkówkowy, w tym obrzęk w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki. Liczne badania wykazały dużą skuteczność podawania preparatów anty-VEGF do komory ciała szklistego w wyżej wymienionych schorzeniach. Inhibitory VEGF prowadzą do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia. Wadą leczenia jest konieczność powtarzania zastrzyków, co powoduje, że taka terapia może być kosztowna i może być uciążliwa dla pacjenta.

Obecnie stosowane preparaty anty-VEGF:

A. Ranibizumab – (Lucentis™, Genentech, San Francisco,CA) to humanizowany fragment przeciwciała wiążący wszystkie izoformy VEGF-A. Jest powszechnie stosowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD, ale zarejestrowany również do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki oraz obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu pnia i/lub gałęzi żyły centralnej siatkówki i CNV w krótkowzroczności . Jego działanie zostało potwierdzone licznymi badaniami. Do pierwszych z nich należały wieloośrodkowe, randomizowane badania trzeciej fazy nad skutecznością i bezpieczeństwem terapii ranibizumabem w dawce 0,3 mg i 0,5 mg u pacjentów z obrzękiem plamki w przebiegu zakrzepu: gałęzi żyły środkowej siatkówki – badanie BRAVO oraz pacjentów z zakrzepem pnia – badanie CRUISE (30). W obu badaniach potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność działania leku.

Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg i podawana jest co miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego do czasu uzyskania maksymalnej ostrości widzenia, tj. ostrości wzroku utrzymującej się w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach wykonywanych podczas terapii ranibizumabem. Nie zaleca się kontynuowania leczenia, jeśli po trzech pierwszych comiesięcznych wstrzyknięciach ranibizumabu nie ma poprawy ostrości widzenia ani poprawy parametrów anatomicznych ocenianych w badaniu OCT. Leczenie jest wznawiane, gdy badanie kontrolne wykaże pogorszenie ostrości wzroku spowodowane obrzękiem plamki wtórnym do RVO. Comiesięczne iniekcje doszklistkowe ranibizumabu powinny być podawane do czasu ponownego uzyskania stabilizacji ostrości wzroku w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach, czyli po co najmniej dwóch iniekcjach ranibizumabu. Okres pomiędzy dwiema dawkami ranibizumabu nie powinien być krótszy niż jeden miesiąc.

Istnieją doświadczenia z podawaniem ranibizumabu jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowych. W przypadku wykonania fotokoagulacji laserowych i podania doszklistkowego ranibizumabu tego samego dnia, podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowych. Ranibizumab może być stosowany u pacjentów, u których wcześniej wykonano fotokoagulacje laserowe.

B. Aflibercept (VEGF Trap-Eye) - (EYLEA®-Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, New York, NY, and Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) to najnowszy preparat anty-VEGF, zwany „receptorem pułapką". Powstał przy zastosowaniu technologii „trap" przez połączenie fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny-G1 z zewnątrzkomórkowymi domenami receptora VEGF 1 i 2. Aflibercept, podobnie jak ranibizumab i bevacizumab, łączy się ze wszystkimi izoformami VEGF-A, a także z czynnikiem VEGF-B i łożyskowym czynnikiem wzrostu (ang. placental growth factor – PGF), przez co może wykazywać silniejsze działanie antyangiogenne (23). Jest stosowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD, ale zarejestrowany również do leczenia obrzęku plamki w zakrzepie pnia żyły centralnej siatkówki (CRVO). Jego działanie zostało potwierdzone w wieloośrodkowym badaniu klinicznym COPERNICUS.

Iniekcje doszklistkowe afliberceptu w dawce 2 mg podawane są co miesiąc, do czasu uzyskania stabilizacji parametrów anatomicznych (OCT) i wzrokowych podczas trzech kolejnych comiesięcznych badań. Następnie należy ponownie rozważyć potrzebę kontynuacji leczenia. Odstęp pomiędzy dwiema dawkami afliberceptu nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc. Jeśli po pierwszych trzech miesiącach leczenia parametry anatomiczne i wzrokowe nie uległy poprawie, kontynuowanie leczenia nie jest zalecane. Leczenie może być kontynuowane ze stopniowym wydłużaniem odstępów pomiędzy iniekcjami, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie parametrów anatomicznych i wzrokowych. Jeśli leczenie zostało wstrzymane, należy monitorować parametry anatomiczne i wzrokowe, a w przypadku ich pogorszenia leczenie powinno być wznowione.

C. Bevacizumab – podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label"). Terapia

„off-label" odbywa się na odpowiedzialność lekarza.

Na dzień dzisiejszy Ranibizumab i Aflibercept są jedynymi lekami anty-VEGF zarejestrowanymi i dopuszczonymi do leczenia obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki w Polsce, natomiast w zakrzepie gałęzi żyły środkowej siatkówki jedynym zarejestrowanym preparatem ant-VEGF jest Ranibizumab.

2. Fotokoagulacja plamki (FK) ogniskowa lub grid.

Zalety laseroterapii w leczeniu obrzęku plamki to niski koszt, rzadsze wykonywanie zabiegu, mniej powikłań oraz fakt, że są to zabiegi powszechnie dostępne i wykonywane ambulatoryjnie. Ujemnym aspektem jest fakt, iż laser niszczy fotoreceptory powodując powstawanie mroczków w polu widzenia.

Leczenie tą metodą powinno być poprzedzone badaniem angiografii fluoresceinowej w celu ustalenia typu obrzęku (rozlany, ograniczony, niedokrwienny) oraz oceny perfuzji w plamce. Obecnie fotokoagulacja typu „grid" zalecana jest u osób z ostrością 20/40 lub niższą spowodowaną obrzękiem plamki. Fotokoagulacja typu „ogniskowego" zalecana jest w przypadku ograniczonego obrzęku plamki ze zidentyfikowanymi miejscami przecieku w angiografii.

Aby zmniejszyć uszkodzenie tkanek siatkówki wprowadzono lasery mikropulsowe, które oszczędzając fotoreceptory teoretycznie nie powodują powstawania mroczków.

Obrzęk plamki wynikający z BRVO może być leczony przy pomocy fotokoagulacji punktowej obszaru, w którym dochodzi do wysięków. Zabieg powinien być poprzedzony lokalizacją uszkodzonych naczyń oraz oceną niedokrwienia plamki. Wskazane jest odłożenie fotokoagulacji w czasie (ok. 3-6 miesięcy po diagnozie), aby umożliwić częściowe wchłonięcie wybroczyn. Procedura nie przynosi poprawy u pacjentów z ostrością wzroku słabszą niż 6/60 i u pacjentów, u których chorobę zdiagnozowano >1

rok przed zabiegiem. W przypadku neowaskularyzacji siatkówki lub tarczy nerwu wzrokowego wskazane jest zastosowanie fotokoagulacji rozsianej w rejonie braku perfuzji.

W wyniku przeszukiwania baz danych, takich jak Medline, EMBASE i Cochrane zidentyfikowano 7 randomizowanych kontrolowanych badań oceniających stosowanie laseroterapii w leczeniu RVO. Trzy z badań dotyczyły pacjentów z BRVO, a cztery – pacjentów z CRVO.

Podsumowując, fotokoagulacja może być skuteczna jedynie w przypadku leczenia BRVO, natomiast pacjenci z CRVO najczęściej nie odnoszą korzyści z zastosowania tej terapii.

Jak podaje The Royal College of Ophthalmologists, większość aktualnie stosowanych metod jest nieskuteczna w leczeniu postaci CRVO bez niedokrwienia. Przegląd prac dotyczących laseroterapii wskazuje nawet na brak skuteczności fotokoagulacji laserowej.

3. Kortykosteroidy.

Proces zapalny odgrywa ważną rolę w przerwaniu bariery krew-siatkówka i zwiększonej przepuszczalności naczyń włosowatych siatkówki. Sterydy działając przeciwzapalne zmniejszają przepuszczalność naczyń, np. poprzez zmniejszenie produkcji prostaglandyn i VEGF. Terapia ta niesie jednak ze sobą ryzyko rozwoju zaćmy i jaskry – być może jest to jednak alternatywa leczenia u pacjentów z pseudosoczewkowością. Obecnie stosowany triamcynolon (Kenalog), fluocynolon (Retisert), Iluvien (rejestracja w 6 krajach UE) są preparatami „ off-lebel" w leczeniu zakrzepu żyły centralnej siatkówki. Na dzień dzisiejszy deksametazon (Ozurdex) jest jedynym kortykosteroidem zarejestrowanym i dopuszczonym w Polsce do leczenia obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły centralnej i gałęzi żyły centralnej siatkówki. OZURDEX jest to jednorazowy biodegradowalny implant podawany w iniekcji bezpośrednio do ciała szklistego. Implant zawiera 700 µg deksametazonu, który stopniowo uwalnia się wewnątrz oka przez okres do 6 miesięcy. Deksametazon jest silnie działającym lekiem sterydowym o działaniu przeciwzapalnym i przeciwobrzękowym. Jego skuteczność w leczeniu obrzęku plamki związanym z zakrzepem żyły środkowej siatkówki potwierdzono w badaniach klinicznych GENEVA i Kuppermann.

Wytyczne The Royal College of Ophthalmologists z 2010 r. rekomendują dwie metody leczenia BRVO I CRVO: stosowanie deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcjach doszklistkowych.

U pacjentów z CRVO bez niedokrwienia należy rozważyć leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej, jeżeli ostrość wzroku wynosi 6/12 lub mniej, a grubość siatk ówki w OCT wynosi ≥250 mikronów. Ponowne podanie deksametazonu powinno mieć miejsce po upływie 4-6 miesięcy.

U pacjentów z obrzękiem plamki wywołanym BRVO, należy rozważyć leczenie farmakologiczne przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej, jeśli nie minęły 3 miesiące od rozpoczęcia choroby. Po upływie więcej niż 3 miesięcy od rozpoczęcia BRVO rozważa się fotokoagulację laserową lub farmakoterapię przy zastosowaniu deksametazonu w implancie doszklistkowym lub ranibizumabu w iniekcji doszklistkowej

Podsumowując, na dzień dzisiejszy leczeniem zatwierdzonym i powszechnie stosowanym w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki są iniekcje doszklistkowe anty-VEGF lub dexamethazonu w postaci implantu. Należy również podkreślić iż ze względu na możliwość wystąpienia odległych powikłań zarówno neowaskularyzacji jak i obrzęku plamki szczególnie ważna jest obserwacja pacjenta i jego kontrole w ciągu 2 lat od wystąpienia zakrzepu. W oparciu o badania kliniczne oraz wytyczne The Royal College of Ophthalmologists z 2010 r. proponujemy następujący schemat postępowania.

Obrzęk plamki w CRVO

(zakrzepie pnia żyły środkowej siatkówki)

Bez niedokrwienia

BVCA ≥ 0,5 oraz
OCT ≥ 250 µm

Iniekcja anty-VEGF 3 iniekcje co 1 miesiąc
lub Dexametasonu

przez pierwsze 6-miesięcy kontrole co miesiąc
(ostrość wzroku, ciśnienie wewnątrzgałkowe,
badanie odcinka przedniego i dna oka oraz OCT)

między 6 a 18 miesiącem kontrole co 1 – 3 miesiące
reiniekcje przy nawrotach obrzęku
(anty-VEGF nie częściej niż co miesiąc / Dexametason
nie częściej niż co 6 miesięcy)

niedokrwienny

kontrole co 1 – 2 miesiące
iniekcje anty-VEGF z/ lub fotokoagulacją

Obrzęk plamki w BRVO

(zakrzepie gałęzi żyły środkowej siatkówki)

Bez niedokrwienia

do 3 miesięcy
OCT ≥ 250 µm

Iniekcja Ranibizumab
lub Dexametasonu

do 3 miesięcy
OCT ≥ 250 µm

Iniekcja Ranibizumab
lub Dexametasonu w połączeniu
z ewentualną laseroterapią

niedokrwienny

natychmiastowe leczenie
iniekcje Ranibizumab / Dexametason
z / lub fotokoagulacja

inne anty-VEGF stosowane „off-label”

© Polskie Towarzystwo Okulistyczne