

# Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki

## 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):

- Prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak
- Dr hab. n. med. Mariola Dorecka
- Prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
- Dr n. med. Agnieszka Jamrozy - Witkowska
- Prof. dr hab. n. med. Krystyna Raczyńska
- Prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
- Dr Anna Skłodowska

© 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 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.

## Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki jest pojęciem węższym niż makulopatia cukrzycowa i może dojść do niego w przebiegu makulopatii. Makulopatia **jest objawem retinopatii cukrzycowej** i jest najważniejszą przyczyną utraty widzenia w populacji osób chorujących na cukrzycę. Przerwanie bariery krew-siatkówka doprowadza do zwiększonej przepuszczalności naczyń i gromadzenia się surowiczego płynu i lipidów w plamce, prowadząc do pogorszenia widzenia.

Cukrzycowy obrzęk plamki może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częściej rozwija się u pacjentów z długoletnią cukrzycą i z bardziej zaawansowaną postacią retinopatii. Ogólnie występuje w **14%** przypadków chorych na cukrzycę. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania i rodzaju cukrzycy. Po 25 latach trwania cukrzycy **typu 1** DME rozwija się u około **29%**. W cukrzycy **typu 2** po 30 latach trwania choroby obrzęk plamki występuje u około **28% leczonych insuliną** i u **14% leczonych doustnymi lekami p. cukrzycowymi**. CSME rozwija się u ok. 3% chorych z łagodną postacią retinopatii nieproliferacyjnej, u 38% z zaawansowaną postacią retinopatii nieproliferacyjnej i w 71% w oczach z PDR. Nieleczony CSME prowadzi u 29% oczu do znacznego pogorszenia widzenia w ciągu 3 lat.

Konwencjonalnie, **cukrzycowy obrzęk plamki definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 dd od centrum plamki**. Definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki została wprowadzona w celu charakterystyki stopnia zaawansowania zmian oraz ustalenia wskazań do laseroterapii.

## Klinicznie znamieny obrzęk plamki według ETDRS to:

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

### Dodatkowo klasyfikujemy obrzęk jako:

- a) Ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, zwłaszcza mikrowłośniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających jakby granice obrzęku
- b) Rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrowłośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym. Ma on z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków

c) Cystoidalny (torbielowaty) obrzęk często związany z rozlanym obrzękiem gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie splotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu

d) Mieszany - łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego

**Niekiedy cukrzycowy obrzęk plamki klasyfikowany jest jako:**

a) Niedokrwienny, spowodowany okluzją naczyń okoła dołkowych powodujący poszerzenie strefy FAZ. Normalnie FAZ ma obszar 350-750 um, a w niedokrwiennym obrzęku często podwaja swój zasięg.

b) Wysiękowy

c) Mieszany

d) Obrzęk plamki wywołany obecnością trakcji szkliskowo-siatkówkowych

## Badanie

Badanie podmiotowe:

1. Typ cukrzycy
2. Czas trwania cukrzycy
3. Kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów
4. Wywiad ogólny (choroby układu sercowo- naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża)
5. Stosowane leki
6. Wywiad okulistyczny

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. OCT

## Cel leczenia

Poprawa lub stabilizacja widzenia.

## Postępowanie

Obecne metody leczenia obejmują laseroterapię, kortykosteroidoterapię miejscową, iniekcje preparatów anti-VEGF i witrektomię. Często monoterapia jest niewystarczająca, prawdopodobnie ze względu na złożony patomechanizm choroby.

## Metody leczenia:

### 1. Terapia anti-VEGF.

Śródbłonkowe naczyniowe czynniki wzrostu (VEGF) to grupa molekuł, które inicjują rozrost nowych naczyń siatkówki, zwiększają przepuszczalność naczyń i działają prozapalnie. Liczne badania wykazały dużą skuteczność podawania preparatów anti-VEGF do komory ciała szklanego w DME. 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 uciążliwa dla pacjenta.

Obecnie stosowane preparaty anti-VEGF:

- A. Ranibizumab – skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzona w badaniach RESOLVE, RIDE, RISE, RESTORE, READ-2, DRCR.net
- B. Bevacizumab – podawany poza wskazaniami rejestracyjnymi („off-label”). Terapia „off-label” odbywa się na odpowiedzialność lekarza; skuteczność potwierdzona w badaniach PACORES, BOLT

Na dzień dzisiejszy Ranibizumab jest jedynym lekiem zarejestrowanym i dopuszczonym do leczenia DME w Polsce

### 2. Fotokoagulacja plamki (FK) ogniskowa lub grid.

Jest to leczenie standardowe od 1985 roku oparte na wynikach badania ETDRS, które zmniejsza o połowę ryzyko średniej utraty widzenia u pacjentów z klinicznie znamienym obrzękiem plamki w ciągu 3 lat. Zaletami laseroterapii w porównaniu do iniekcji doszklistkowych są niski koszt, rzadsze wykonywanie zabiegu, mniej powikłań. Z drugiej strony laser niszczy fotoreceptory powodując powstawanie mroczków w polu widzenia. W badaniach porównawczych iniekcje doszklistkowe w monoterapii wywierały lepszy efekt na poprawę lub stabilizację widzenia w porównaniu do fotokoagulacji w monoterapii (RESTORE, READ-2), w związku z tym preparaty anti-VEGF są coraz częściej stosowane jako leki I rzutu w leczeniu DME. Niektóre badania wskazują także na synergistyczne działanie laseroterapii plamki i iniekcji doszklistkowych. Aby zmniejszyć uszkodzenie tkanek siatkówki wprowadzono lasery mikropulsowe, które oszczędzając fotoreceptory teoretycznie nie powodują powstawania mroczków.

**Ogniskową fotokoagulację laserową** stosować na mikrołtętniaki, ulegające wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny lub/oraz z których obserwowany jest przeciek fluoresceiny.

**Opcjonalnie:**

Leczenie mikrołtętniaków <125 µm średnicy w najdłuższej osi, które nie ulegają wzmocnieniu po podaniu fluoresceiny; przecieków w obrębie krwotoków; leczenie mikrołtętniaków lub innych ogniskowych przecieków w siatkówce umiejscowionych dalej niż 2dd od środka plamki.

Nie należy laserować krwotoków w obrębie warstwy włókien nerwowych siatkówki (krwotoki płomykowate i linijne) oraz krwotoków plamkowatych. Fotokoagulując krwotok można poparzyć znaczny obszar siatkówki.

**3. Kortykosteroidy.**

Proces zapalny odgrywa ważną rolę w przerwaniu bariery krew-siatkówka i zwiększonej przepuszczalności włośniczek 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 jakaś alternatywa leczenia u pacjentów z pseudofakią. Obecnie stosuje się triamcynolon /Kenalog/, fluocynolon /Retisert, Iluvien (rejestracja w 6 krajach UE)/ i deksametazon /Ozurdex/. Żaden z w/w nie ma rejestracji w Polsce do leczenia DME.

Leczenie steroidami jest traktowane jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu, po iniekcjach doszklistkowych preparatów anty-VEGF i laseroterapii.

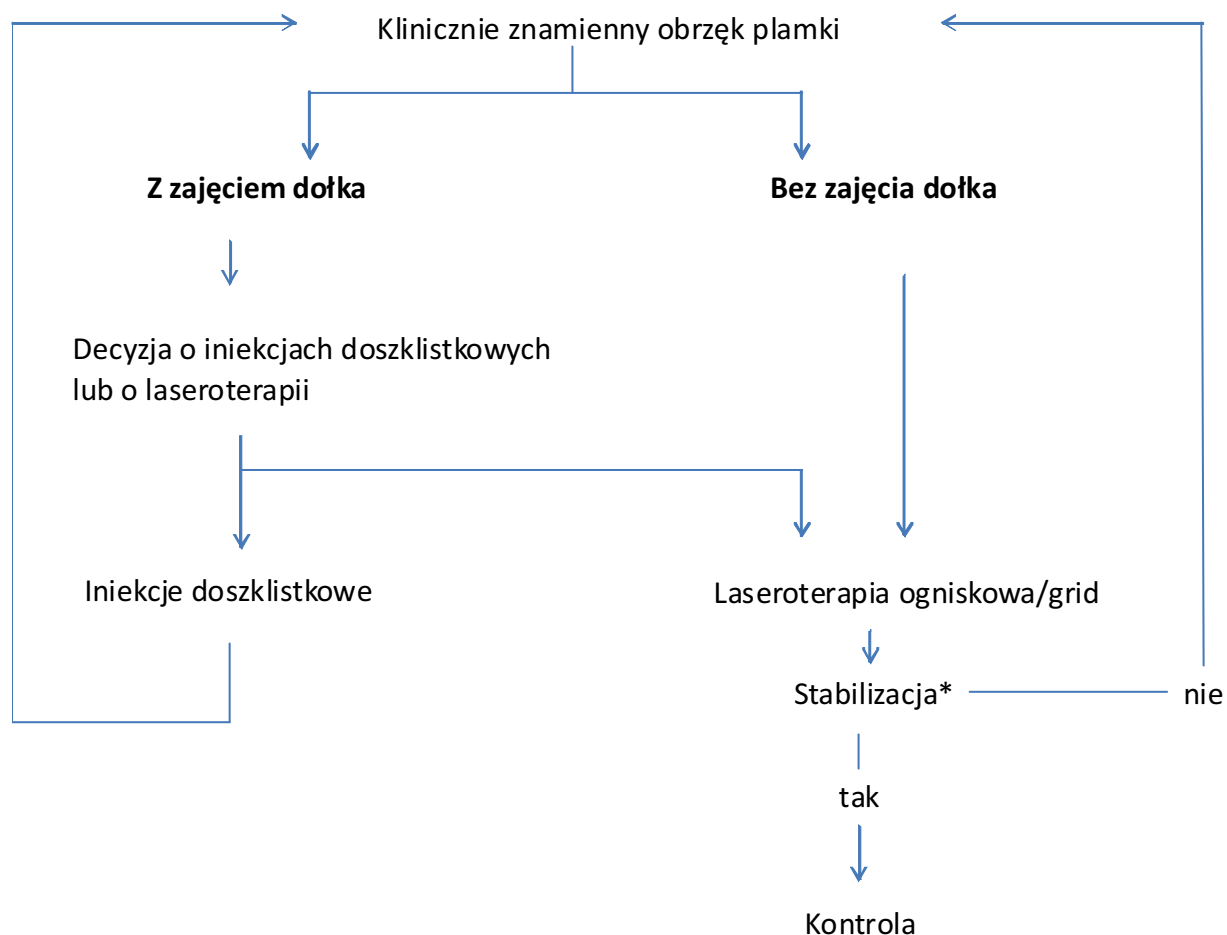
Badanie DRCR.net wykazuje poprawę widzenia po podaniu triamcynolonu w ciągu 2 lat obserwacji, jednakże nie stwierdzono przewagi triamcynolonu w monoterapii nad fotokoagulacją laserową. Badanie to wykazało przewagę terapii łączonej ranibizumab + FK nad triamcynolonem + FK.

**4. Terapie złożone**

Poniżej przedstawiono możliwe terapie złożone, których skuteczność była sprawdzana w badaniach klinicznych:

- A. Ranibizumab i FK (READ2)
- B. Ranibizumab i FK (RESTORE)
- C. Ranibizumab z FK w porównaniu z triamcynolonem i FK (DRCR.net)
- D. Panfotokoagulacja z FK z ranibizumabem lub triamcynolonem (DRCR.net)
- E. Bevacizumab i triamcynolon
- F. Bevacizumab i FK
- G. Triamcynolon i FK

Proponowany **schemat laseroterapii plamki** opracowany na podstawie zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) z 2013 roku:

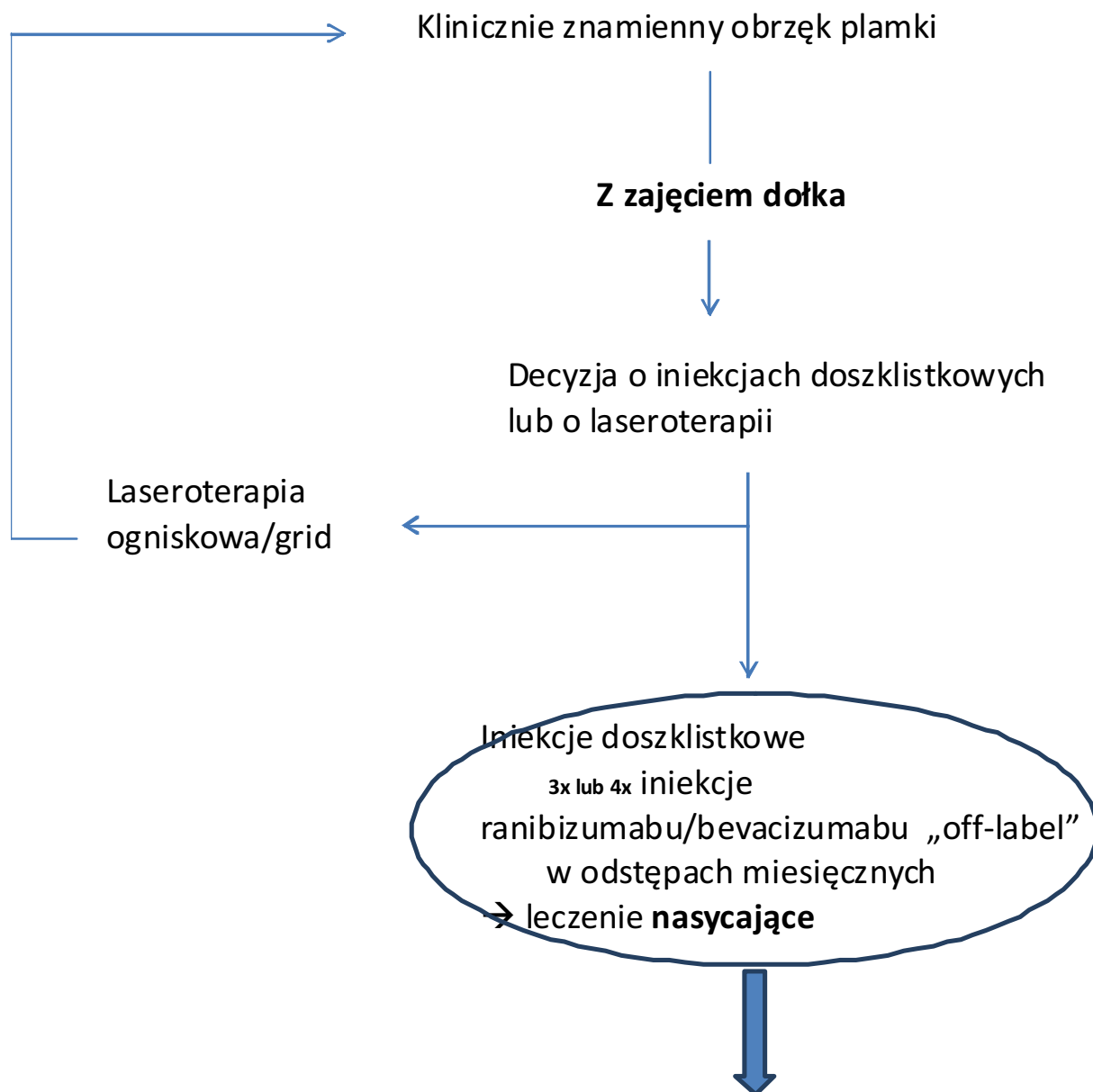


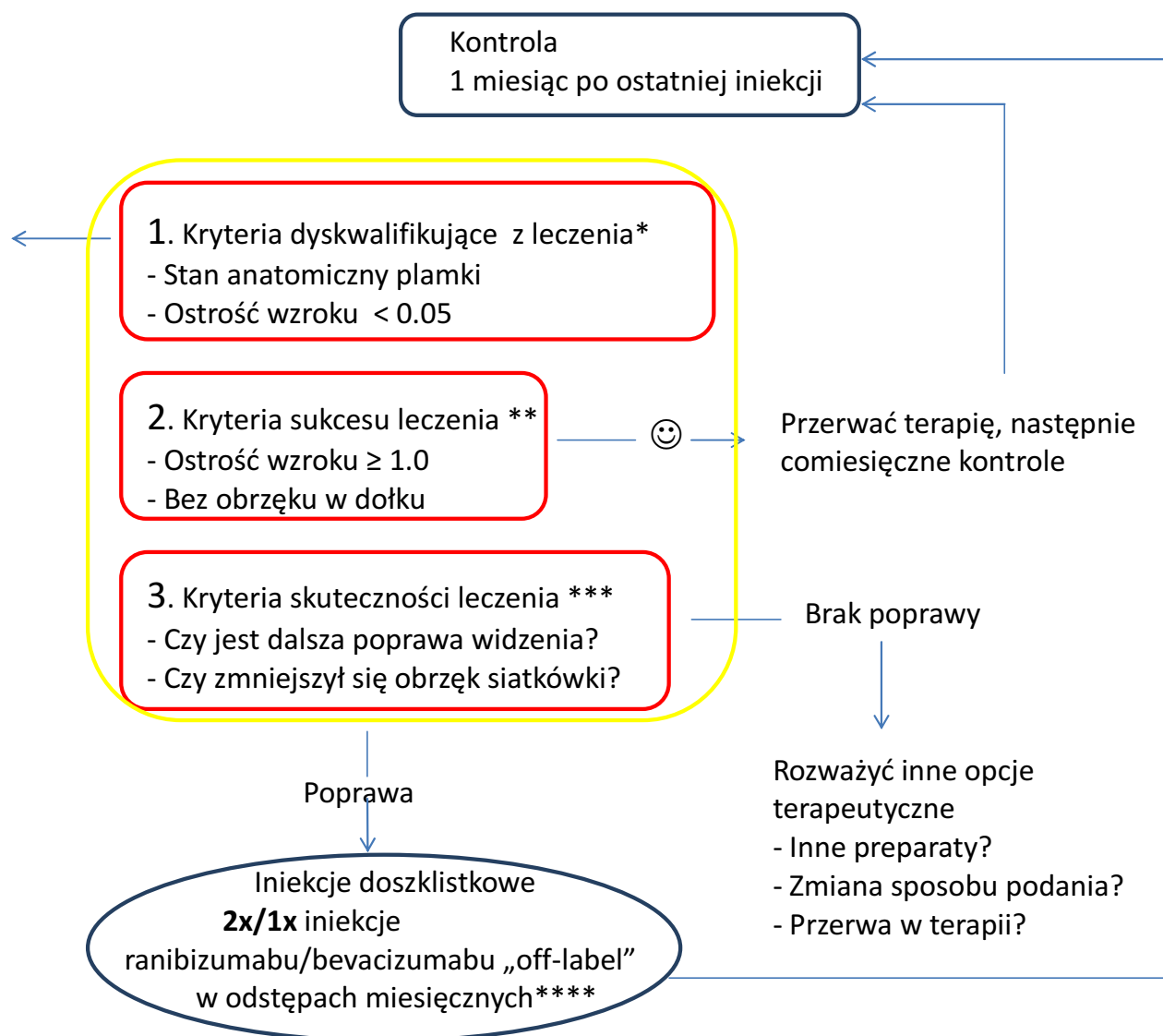
\*) Kryteria dla powtarzania laseroterapii ogniskowej/grid

- odstęp od przebytej laseroterapii wynosi co najmniej 13 tygodni
- obecność cech niewystarczającej laseroterapii: nadal przeciekające mikrowłośniaki w obszarze wcześniejszego zabiegu laserowego

Pacjenci z DME poddani laseroterapii są kontrolowani co 3 miesiące.

Proponowany **schemat podawania zastrzyków do komory ciała szklistego** opracowany na podstawie zaleceń Niemieckiego Towarzystwa Okulistycznego (DOG) z 2013 roku:





\*) Kryteria dyskwalifikujące do leczenia są spełnione, jeśli spełniony jest jeden z poniższych punktów:

- stan morfologiczny plamki nie rokuje poprawy funkcjonalnej, np.:

1. przy rozległym zaniku fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki);

2. w makulopatii niedokrwiennej

lub

- najlepsza skorygowana ostrość wzroku < 0.05, jeżeli stan siatkówki nie rokuje poprawy widzenia po leczeniu lub poprawy spontanicznej



\*\*\*) Kryteria sukcesu leczenia są spełnione, jeśli spełniony jest przynajmniej jeden z poniższych punktów:

- ostrość wzroku 1.0 lub lepsza
- lub
- nie stwierdza się obrzęku w obrębie dołka w SD-OCT lub AF

\*\*\*\*) Kryteria skuteczności leczenia są spełnione, jeśli spełniony jest przynajmniej jeden z obu punktów:

- dalsza poprawa widzenia o co najmniej 1 linijkę w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- lub
- udokumentowane w SD-OCT zmniejszenie obrzęku siatkówki centralnej o co najmniej 10 % w ciągu ostatnich 3 miesięcy

\*\*\*\*\*) Kontynuacja leczenia

- kontynuacja leczenia po dawkach nasycających lub po przerwie w terapii (trwającej od 2 do 23 miesięcy). Jeżeli między 2 a 24 miesiącem wystąpi progresja obrzęku siatkówki centralnej, to wówczas podajemy kolejne 2 zastrzyki. Jeśli nadal występuje obrzęk w dołku, to podajemy 1 zastrzyk. Następnie przeprowadzamy comiesięczne kontrole decydując o zastrzyku doszkliskowym w zależności od stanu siatkówki.
- po przerwie w terapii trwającej ponad 24 miesiące: podajemy 3 lub 4 iniekcje (tak jak początkowe leczenie nasycające)

Panel ekspertów europejskich ( *Bondello i wsp. 2012*) zaleca stosowanie ranibizumabu w monoterapii u pacjentów z obniżeniem VA z lokalizacją poddołkową.

5. Obrzęk plamki wywołany trakcją szklistkowo-siatkówkową lub błoną nasiatkówkową powinien być leczony chirurgicznie przy pomocy witrektomii z usunięciem lub bez usunięcia błony granicznej wewnętrznej siatkówki (ILM).

Pacjenci z DME wymagają właściwej opieki diabetologicznej z okresową kontrolą hemoglobiny glikowanej, poziomu lipidów i ciśnienia ogólnego. Intensywna kontrola poziomu cukru i ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko rozwoju klinicznie znaczącego obrzęku plamki. Uzyskanie pełnej kontroli metabolicznej powoduje zmniejszenie grubości siatkówki i poprawę widzenia u pacjentów z łagodną postacią DME bez wprowadzania leczenia miejscowego.

**W czasie kontroli po leczeniu wykonujemy badania :**

1. Ostrości wzroku
  2. Ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej
  3. Pomiar ciśnienia śródgałkowego
  4. Gonioskopię
  5. Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic
  6. OCT przed pierwszą iniekcją i po każdej kolejnej iniekcji
  7. Angiografię fluoresceinową opcjonalnie
- przed rozpoczęciem leczenia
  - w celu oceny skuteczności leczenia laseroterapii
  - w przypadku wątpliwych wyników OCT
  - w przypadku wystąpienia pogorszenia (np. w sytuacji nieskutecznej kontroli cukrzycy, chorób ogólnych np. infekcji, zabiegów operacyjnych, zmiany leczenia np. intensywnej insulinoterapii)
  - przed planowaną ciążą

**Piśmiennictwo:**

- 1, Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gessellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Therapie der diabetischen Makulopathie. Stand April 2013
- 2.Lang GE. Diabetic macular edema. Ophthalmologica 2012; 227:21-29
- 3.Zur D, Loewenstein A. Combination therapy for diabetic macular edema. J Ophthalmol 2012;2012,484612
- 4.Javey G, Schwartz SG, Flynn Jr HW. Emerging pharmacotherapies for diabetic macular edema. Exp Diabetes Research 2012; 2012, 548732