

Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie



Kateřina Manethová, Jan Ernest

Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Souhrn

Diabetická retinopatie je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku u pacientů v produktivním věku ve vyspělých zemích. Léčebné možnosti zahrnují širokou škálu postupů od laserové koagulace sítnice, intravitreální podání léků až po chirurgické řešení (pars plana vitrektomie). Jednotlivé léčebné modalitty se v indikacích vzájemně překrývají a neúčinnější se jeví vzájemné kombinace s využitím jejich synergického účinku. Na dvou kazuistikách je prezentována terapeutická rozvaha a současné trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie.

Summary

New trends in the treatment of proliferative diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy is one of the leading cause of vision loss in working age population in industrialized countries. Therapeutical options include a wide range of procedures from retinal laser photocoagulation, intravitreal drug application to surgical intervention (pars plana vitrectomy). These therapeutical modalities overlap each other in indications and the most effective approach seems to be their mutual combination using their synergistic effect. On the two clinical cases we present the therapeutical deliberation and the current trends in the treatment of proliferative diabetic retinopathy.

Manethová, K., Ernest, J. Nové trendy léčby proliferativní diabetické retinopatie. Kazuistiky v diabetologii 16, 2, 2018.

Klíčová slova

- proliferativní diabetická retinopatie
- působky proti růstovému endoteliálnímu faktoru
- pars plana vitrektomie

Keywords

- proliferative diabetic retinopathy
- anti-vascular endothelial growth factors
- pars plana vitrectomy

Úvod

Klinická multicentrická randomizovaná studie Diabetic retinopathy study (DRS)¹ stanovila jako standard léčby proliferativní diabetické retinopatie laserovou fotokoagulaci. V posledních letech anti-VEGF preparáty dramaticky změnil management léčby diabetického makulárního edému (DME). Efekt anti-VEGF v léčbě DME demonstrovala řada klinických randomizovaných studií.^{2,3,4} Tyto studie současně prokázaly snížení rizika progresse neproliferativní diabetické retinopatie (NPDR) do proliferativní diabetické retinopatie (PDR) při léčbě anti-VEGF. Protokol S studie DRCS.net navíc prokázal, že při anti-VEGF léčbě dochází k regresi neovaskularizací a projevů PDR.⁵ Navodily tak otázku, zda by tato léčba neměla být stanovena jako první linie léčby PDR. Studie RISE, RIDE, VIVID a VISTA ukázaly signifikantně nižší incidenci sklivcového krvácení v léčebné skupině a rovněž menší progresi do PDR.^{2,3} Bohužel léčba PDR pomocí anti-VEGF preparátů je v současných podmínkách v České republice off-label léčbou. Nicméně je dostatek vědeckých podkladů, které odůvodňují smysluplnost této léčby i přes off-label užití.

Závěry studií se shodují, že je z dlouhodobého hlediska zřejmá potřeba laserové koagulace v léčbě diabetických komplikací (DME, NPDR i PDR) v kombinaci s anti-VEGF prepa-

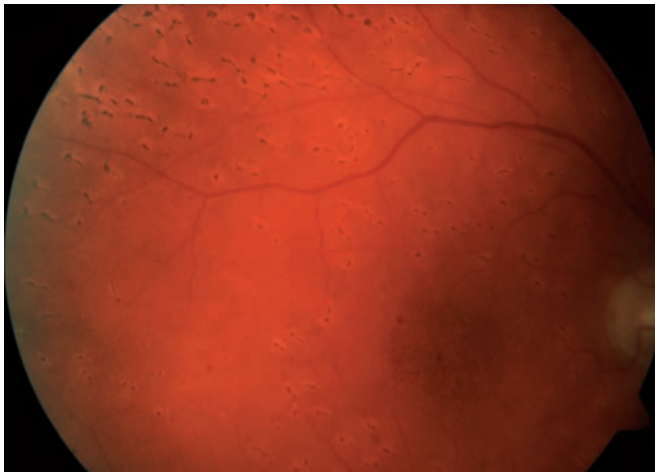
ráty k zábraně vývoje NPDR do PDR i k zábraně další progresse PDR.^{5,6}

Anti-VEGF léčba, ať už v kombinaci s laserovou koagulací nebo jako monoterapie, se zdá být vysoce efektivní v redukcí počínajících aktivních neovaskularizací^{5,7} a při rozvoji makulárního edému⁸. Je známo, že při pokračující retinovitrealní a papilovitrealní gliovaskulární proliferaci s účastí vaziva s vitreoretinální trakcí je úloha anti-VEGF sporná. Z klinické praxe je známo, že anti-VEGF nepůsobí pozitivně na redukcí fibrovaskulární tkáně, potenciálně může naopak dojít k progresi vitreoretinální trakce s rizikem následného odchlípení sítnice. Nadále trvá obecná shoda, že v případě průkazu progredujících gliovaskulárních proliferací, trakčně-rhegmatogenního odchlípení sítnice, intravitreálního krvácení, silné vitreoretinální trakce je indikována pars plana vitrektomie, ať už s účastí nebo bez účasti anti-VEGF (nejlépe jako pretreatment).

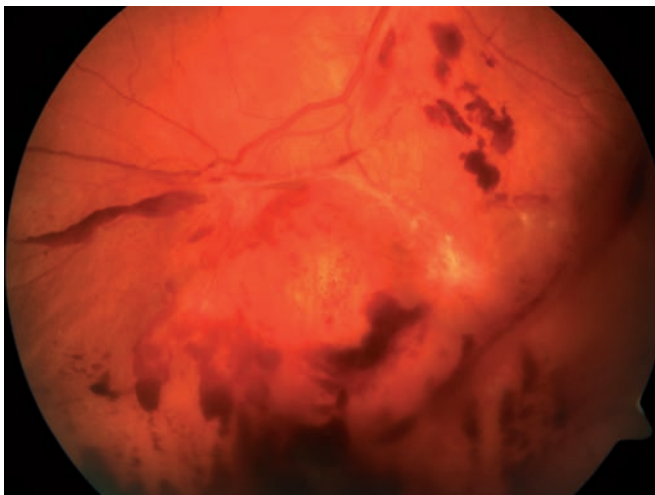
Kazuistika 1

Předmětem první klinické kazuistiky je pacient (ročník 1980), který je léčen s diabetem 1. typu od 9 let věku. Proliferativní forma diabetické retinopatie vpravo a neproliferativní diabetická retinopatie vlevo byla prvně diagnostikována na základě fluorescenční angiografie v roce 2012 (vizus 5/7,5 obou-

Obr. 1a: Barevná fotografie očního pozadí makulární krajiny bez DME se stopami po laserové fotokoagulaci, bez neovaskulárních projevů v makulopapilární oblasti



Obr. 1b: Barevná fotografie oblasti sítnice při větvení dolní temporální arkády s projevy gliovaskulární proliferace s parciálním hemoftalmem

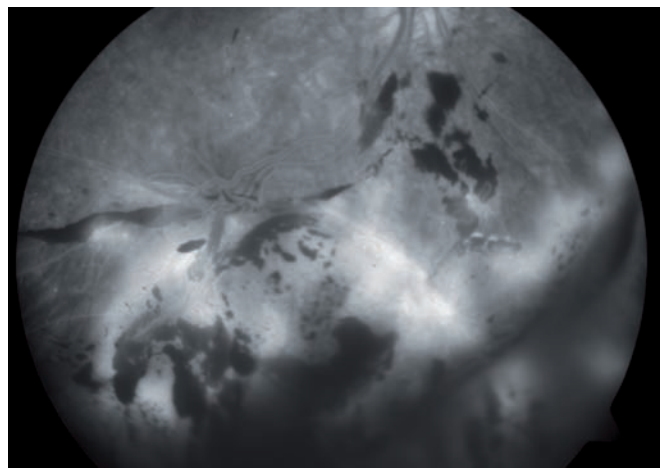


Obr. 1c: Fluorescenční angiografie makulární krajiny bez projevů PDR, pod papilou zrakového nervu odstínění při preretinální hemoragii

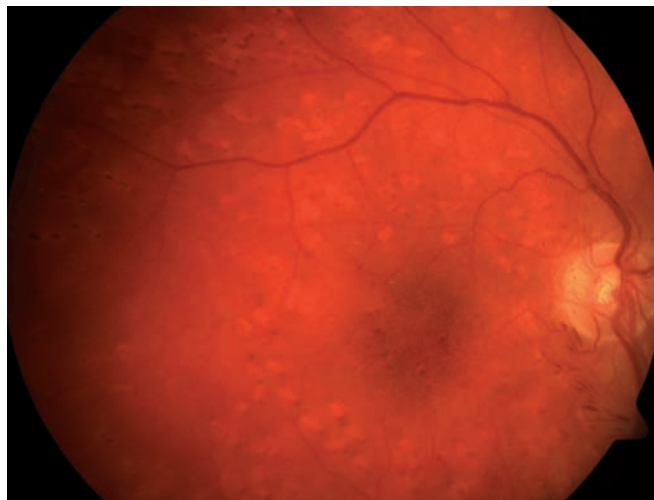


stranně). V té době byl zjištěn přechodný parciální hemoftalmus vpravo s pozvolnou resorpcí v čase a úpravou zraku na 5/5. Od roku 2014 pacient podstoupil několik sezení laserové fotokoagulace sítnice pro progresi nálezů vpravo pro PDR, vlevo pro NPDR. Vpravo byl opakovaně zaznamenán recidivující hemoftalmus a progresie diabetické retinopatie, pro které byl pacient v roce 2014 odeslán na klinické pracoviště ke zvažování pars plana vitrektomie (PPV). Ta nakonec indikována nebyla pro rizika krvácení z aktivních neovaskularizací sítnice při dobrém vizu (5/7,5). V levém oku se v roce 2015 vyvinul komplikující klinicky signifikantní diabetický makulární edém (DME) se zhoršením vizu na 5/10. Pacient byl zaveden na biologickou léčbu do levého oka pro DME, nejprve preparátem Avastin (bevacizumab) pro subkompenzované hodnoty glykovaného hemoglobinu (2 intravitreální injekce), poté při splnění vstupních indikačních kritérií léčen přípravkem Lucentis (ranibizumab) – 4 intravitreální injekce a Eylea (afibercept) – 6 intravitreálních injekcí doposud s uspokojivou anatomickou i funkční odpovědí. Od roku 2014 v pravém oku pozvolna progreduje nález PDR s vývojem gliovaskulárních papiloretinálních i retinovitrealních proliferací s počínající trakcí sítnice při dolní temporální arkádě při zachovaném dobrém vizu (5/7,5) – obr. 1a, 1b, 1c, 1d. Pacient byl pro tento nález pravidelně sledován bez indikace k pars plana vitrektomii. Na podzim 2017 pacient přišel k vyšetření pro subjektivní zhoršení vidění pravého oka (objektivně stále 5/7,5). Objektivní nález potvrdil další progresi gliovaskulárních proliferací při větvení dolní temporální arkády, incipientní vitreoretinální trakci a lokální neresorbující se hemoftalmus (obr. 2a, 2b). I přes dobré zrakové funkce indikována PPV. Operace proběhla standardním způsobem pomocí 23 gauge PPV s kompletním odstraněním sklivce včetně jeho baze, separací gliovaskulárních proliferací a membrán, peelingem epimakulární membrány a vnitřní limitující membrány, doplněním kompletní panretinální fotokoagulace makulární krajiny do maxima periferie sítnice, tamponáda expanzivním plynem (hexafluorosulfid – SF₆). V pooperačním období přechodně přetrvávalo hemoragické zkalení sklivcového prostoru, které se do tří týdnů od operace

Obr. 1d: Fluorescenční angiografie oblasti dolní temporální arkády s gliovaskulární proliferací a aktivními neovaskularizacemi s pozdním prosakováním kontrastní látky



Obr. 2a, 2b: Barevná fotografie znázorňující progresi trakčních vazivových změn při rozvinuté gliovaskulární proliferaci v oblasti dolní temporální arkády (obr. 2a) při prakticky normálním nálezu v makulární krajině (obr. 2b)



zcela vstřebalo (obr. 3). V následném období půl roku nebyly na sítnici pozorovány recidivy neovaskularizací nebo gliovaskulárních proliferací, sítnice přiložena v celém rozsahu bez hemoragických projevů. Vizus v pooperačním období zůstal zachován (5/7,5).

Obr. 3: Barevná fotografie jeden měsíc po provedené PPV se stabilizací retinálního nálezu bez gliovaskulárních projevů, na dolní cévě rezidua neaktivní fibrotické membrány

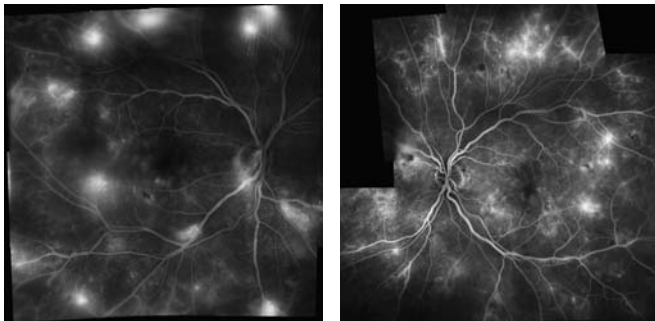


Kazuistika 2

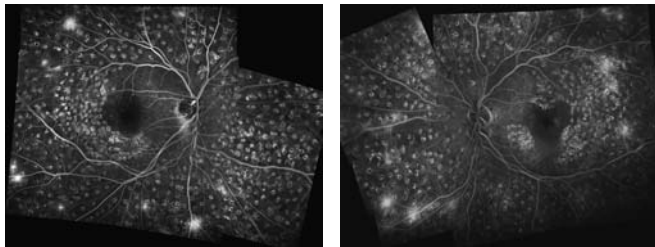
48letý pacient s diabetem 1. typu léčeným od roku 1983, od roku 1990 terapie inzulinovou pumpou. V roce 2007 prodělal atypickou pneumonií, téhož roku podstoupil výměnu aortální chlopně pro těsnou stenózu bikuspidální chlopně. V pooperačním období léčen pro infekční endokarditidu. Dlouhodobá kompenzace diabetu pacienta je uspokojivá s hodnotami glykovaného hemoglobinu do 70 mmol/mol. Od roku 2012 léčen pro hypertenzní chorobu.

Na oční klinice 1. LF UK a ÚVN byl pacient vyšetřen poprvé v říjnu 2012 pro subjektivní obtíže zhoršeného vidění na pravém oku. Vstupní vyšetření zahrnovala zjištění nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO), změření nitroočního tlaku (NOT), biomikroskopii, vyšetření očního pozadí v arteficiální mydriáze, na jejichž základě byla indikována fluorescenční angiografie (FAG) a barevná fotografie fundu. Provedená vyšetření prokázala bilaterální incipientní PDR s nálezem mnohačetných ostrůvkovitých aktivních proliferací bez účasti vaziva i bez trakční složky. Vstupní zraková ostrost byla zcela normální (naturálně 5/5 oboustranně). Pacient byl indikován k panretinální fotokoagulaci (PRF) na základě výsledku FAG při průkazu četných nonperfuzních zón a oblastí hypoxie v periférii sítnice (obr. 4). Po laserovém ošetření byl stav stabilní s difúzní regresí neovaskularizací i ústupem hypoxických zón (obr. 5a, 5b) a pacient byl nadále sledován. V létě 2016 přišel z důvodu pocitu akutního oboustranného zhoršení vidění, subjektivně vnímal tmavé plovoucí čáry před pravým okem. Zraková ostrost se objektivně na pravém oku mírně zhoršila (5/7,5), na levém oku zůstala zachována (5/5). Biomikroskopické a angiografické vyšetření prokázalo bilaterální progresi PDR, iniciální DME, zmnožení a aktivitu neovaskulárního procesu, preretinální hemoragii vpravo pod terčem zrakového nervu. Na základě FAG výsledku (obr. 6a, 6b), kterému dominovala neovaskularizace terče a cévních arkád s minimální účastí vaziva, jsme zvažovali anti-VEGF léčbu a doplnění laserové koagulace v periférii sítnice. Pars plana vitrektomií jsme prozatím nedoporučili pro dobrou zrakovou ostrost, vysokou aktivitu neovaskularizací s minimální účastí vaziva a prakticky nulovým rizikem jeho trakce při použití anti-VEGF. Po dohodě s pacientem byly oboustranně podány 3 intravitreální injekce anti-VEGF (aflibercept) v měsíčním intervalu. Na základě angiografického nálezu byla doplněna cílená laserová fotokoagulace do míst nedostatečného efektu předchozí PRF. Pacient byl pravidelně monitorován pomocí měření NKZO, NOT, OCT (optická koherentní tomografie), biomikroskopie. Kontrolní angiografické vyšetření po aplikacích ukázaly rapidní ústup

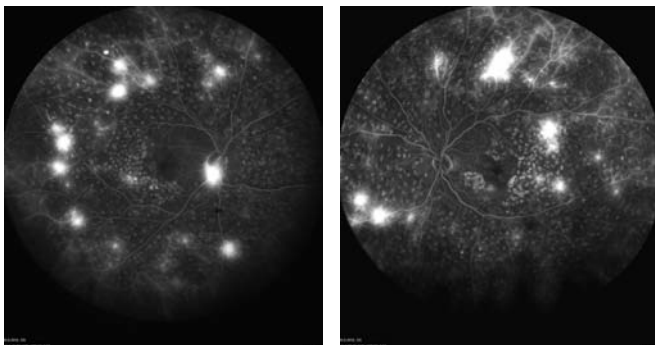
Obr. 4a, 4b: Vstupní bilaterální fluorescenční angiografie s ložiskovou hyperfluorescencí prokazující neovaskularizace sítnice a zrakového nervu



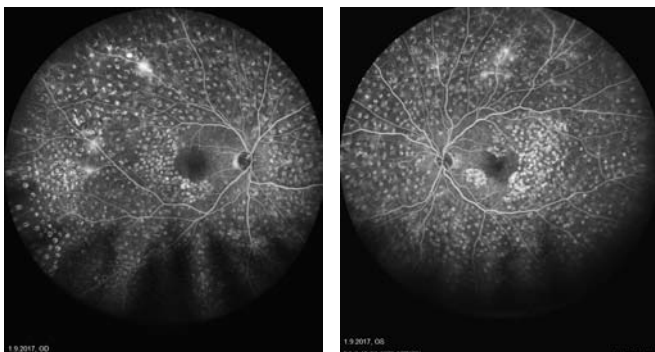
Obr. 5a, 5b: Fluorescenční angiografie dokumentující regresi neovaskularizací po provedené panretinální fotokoagulaci sítnice



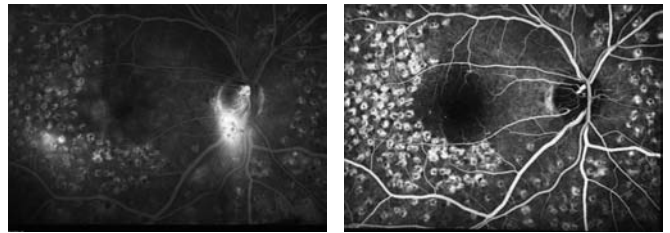
Obr. 6a, 6b: Oboustranná progrese neovaskulárních proliferací sítnice a terče zrakového nervu a oboustranný rozvoj makulárního edému znázorněný fluorescenční angiografií



Obr. 7a, 7b: Efekt anti-VEGF léčby na redukcii neovaskularizací a DME půl roku po léčbě



Obr. 8a, 8b: Detailní snímek makulopapilární oblasti s aktivní papilární vaskulární proliferací před a po anti-VEGF léčbě



neovaskularizací terče (obr. 8a, 8b) i sítnice (obr. 7a, 7b), zlepšení zrakové ostrosti (5/5 oboustranně) a vymizení subjektivních obtíží pacienta. Nutnost dalších aplikací byla doporučena až dle dalšího vývoje onemocnění při pravidelném monitoringu. V současné době (tj. půl roku od poslední aplikace) je oční nález pacienta bilaterálně stabilizován bez potřeby dalších aplikací.

Diskuse

Incidence i prevalence diabetu celosvětově nepřetržitě stoupá. Systémové, zejména oční diabetické komplikace se právem považují za hrozbu následujících dekad. Diabetický makulární edém a diabetická retinopatie se staly jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku u pacientů v produktivním věku. Pokroky v diagnostické i terapeutické péči o diabetické pacienty se musí vyrovnávat s klinickými i socioekonomickými aspekty léčby. Oftalmologové ke zvládnutí diabetických komplikací oka mohou využít poměrně široké škály léčebných možností: laserovou fotokoagulaci, laserovou fotostimulaci, intravitreální působky proti endoteliálnímu růstovému faktoru (anti-VEGF), intravitreální kortikosteroidy či vitreoretinální chirurgii. Každý přístup má své specifické indikace a možné komplikace. Díky těmto technikám se otevřela zcela nová éra přístupu ke zvládnutí diabetických komplikací oka.

Doposud zlatý standard léčby diabetického makulárního edému a diabetické retinopatie – laserová fotokoagulace – našla v posledních letech velmi efektivní, méně destruktivní alternativu v intravitreální léčbě (anti-VEGF, kortikoidy). Na základě četných validních multicentrických klinických randomizovaných studií laserová fotokoagulace k zvládnutí diabetického makulárního edému ustupuje do pozadí a terapie pomocí anti-VEGF preparátů se stává lékem první volby.

Proliferativní diabetická retinopatie, především její pokročilé formy (trakční a trakčně-rhegmatogenní odchlípení sítnice) je řadou let doménou vitreoretinální chirurgie. Řešení pokročilých forem PDR je mnohdy limitováno horšími funkčními výsledky i přes anatomický úspěch operace. Proto je snaha indikovat chirurgické řešení u pacientů s iniciálními projevy (neovaskularizace, gliovaskulární proliferace) ještě před projevy trakčního odchlípení sítnice. Protokol I a Protokol S DRCR.net studie prokázaly významnou redukcii neovaskularizace, snížení rizika intravitreálního krvácení a potřeby PPV. Tyto studie zároveň poukázaly na snížení rizika rozvoje těžkých diabetických komplikací oka při použití anti-VEGF preparátů.

V naší klinické praxi se stále více objevují hraniční nálezy (iniciální stadia PDR), kdy je oftalmolog postaven před dilema léčby mezi anti-VEGF a PPV. Z našich klinických zkušeností se ukazuje prospěšnost anti-VEGF léčby při retinovitrealních a papilovitrealních proliferacích, kde účast vaziva je minimální. V případech, kde je podíl vaziva výraznější a kde hrozí vývoj trakčních změn, je indikována PPV (ať již s anti-VEGF jako pretreatment nebo bez). Příklady obou hraničních stavů iniciálních forem PDR jsou přiblíženy na uvedených kazuistikách. Na jedné straně gliovaskulární proliferace s iniciální trakcí sítnice a indikací k PPV a na straně druhé rozvoj aktivních neovaskulárních proliferací terče a sítnice s minimální účastí vaziva, kde byla indikována pouze anti-VEGF léčba.

Literatura

1. The diabetic retinopathy study research group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 81, 4: 383–396, 1976.
2. Brown, D. M., Nguyen, Q. D., Marcus, D. M. et al.; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from the two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120, 10: 2013–2022, 2013.
3. Brown, D. M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D. V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 122, 10: 2044–2052, 2015.
4. Elman, M. J., Bressler, N. M., Qin, H. et al.; Diabetic retinopathy clinical research network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 4: 609–614, 2011.
5. Gross, J. G., Glassman, A. R. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: anti-vascular endothelial growth factor therapy. *JAMA Ophthalmol* 134, 1: 13–14, 2016.
6. Ip, M. S., Domalpally, A., Hopkins, J. J. et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 130, 9: 1145–1152, 2012.
7. Gross, J. G., Glassman, A. R., Jampol, L. M. et al.; Writing committee for the diabetic retinopathy clinical research network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 314, 20: 2137–2146, 2015.
8. Elman, M. J., Ayala, A., Bressler, N. M. et al.; Diabetic retinopathy clinical research network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 122, 2: 375–381, 2015.

MUDr. Kateřina Manethová, FEBO
Oční klinika 1. LF UK a ÚVN
Ústřední vojenská nemocnice
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6

