

Zakrzep żyły środkowej siatkówki – współczesne strategie leczenia

Central retinal vein occlusion – current treatment strategies

Paulina Glasner, Dorota Raczyńska, Leopold Glasner

Katedra i Klinika Okulistyki, Gdański Uniwersytet Medyczny
p.o. Kierownika Kliniki: dr n. med. Leopold Glasner



NAJWAŻNIEJSZE

Leczeniem pierwszego rzutu w przypadku zakrzepu żyły środkowej siatkówki wydaje się obecnie terapia anti-VEGF.

HIGHLIGHTS

Anti-VEGF therapy seems to be now the first choice in retinal vein occlusion.

STRESZCZENIE

Jedną z głównych przyczyn obniżenia ostrości wzroku w krajach wysoko rozwiniętych jest zakrzep żyły środkowej siatkówki oka. Mimo wielu metod leczenia powikłań tej jednostki chorobowej w przeszłości, obecnie jedynie kilka jest powszechnie stosowanych. W randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność m.in.: leków anti-VEGF (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), glikokortykosteroidoterapii oraz laseroterapii. W ciągu ostatnich kilku lat to leki anti-VEGF wydają się terapią pierwszego rzutu w leczeniu zakrzepu.

Słowa kluczowe: zakrzep żyły środkowej siatkówki, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, deksametazon, obrzęk plamki żółtej

ABSTRACT

Retinal vein occlusion is one of the main reasons of low visual acuity in high-developed countries. There was a lot of methods of treatment of the disease in the past, nevertheless, nowadays only a few are commonly used. In randomized, multi-centered research anti-VEGF treatment, steroid and laser photocoagulation effectiveness were proven. Anti-VEGF therapy seems to be the first choice drug in the last few years.

Key words: central retinal vein occlusion, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, dexamethasone, macular edema

WSTĘP

Zakrzep żyły środkowej siatkówki (CRVO, *central retinal vein occlusion*) jest jednym z głównych czynników utraty widzenia oraz znacznego pogorszenia ostrości wzroku w krajach wysoko rozwiniętych [1].

Najczęstszą przyczynę zamknięcia żyły środkowej siatkówki stanowi miażdżyca naczyń. Do innych należą: wiek (50% przypadków to pacjenci po 65. r.ż.), nadciśnienie tętnicze (występuje u 64% pacjentów po 50. r.ż.), hiperlipidemia, cukrzyca, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, choroby mieloproliferacyjne, nabyte i wrodzone stany nadkrzepliwości, a także zespół Behçeta, sarkoidoza, zespół Wegenera, zespół Goodpasture'a, antykoncepcja hormonalna czy przewlekła niewydolność nerek [2].

Ze względu na lokalizację anatomiczną chorobę dzieli się na zakrzep pnia żyły środkowej siatkówki (może być niedokrwienny oraz nieniedokrwienny) oraz zakrzep gałązki żyły środkowej siatkówki (BRVO, *branch retinal vein occlusion*). Badaniem z wyboru do różnicowania jest angiografia fluoresceinowa [3, 4].

Podstawowe objawy choroby to: nagły spadek ostrości widzenia, metamorfopsje i mroczki w polu widzenia. W badaniu oftalmoskopowym obserwuje się poszerzenie i krętość żył w odcinkach dystalnych do miejsca zamknięcia i zwężenia proksymalne, wybroczyny, obrzęk siatkówki oraz ogniska waty.

Rokowanie zależy od poziomu zamknięcia naczynia, ale na ogół jest dobre. W ciągu 6 miesięcy ok. 50% pacjentów wytwarza krążenie oboczne w obszarze zajęтым zakrzepem i ostrość wzroku poprawia się do ok. 0,5. Stałe, znaczne pogorszenie ostrości widzenia zwykle ma związek z rozwojem przewlekłego obrzęku plamki oraz wtórnej do zakrzepu neowaskularyzacji w obszarze zaburzonej perfuzji.

AKTUALNE METODY LECZENIA POWIKŁAŃ ZWIĄZANYCH Z ZAKRZPEM ŻYŁY ŚRODKOWEJ SIATKÓWKI

Do najczęstszych powikłań CRVO i BRVO należą: obrzęk plamki żółtej (blisko połowa pacjentów), neowaskularyzacja siatkówki (25% pacjentów), proliferacje siatkówki w postaci błon przedsiatkówkowych (20% pacjentów), w wyniku których może dojść do odwarstwienia siatkówki, oraz jaskra neowaskularna [5].

W ich leczeniu stosuje się następujące metody: fotokoagulację laserową, iniekcje doszkliskowe glikokortykosteroidów, a ostatnio terapię doszkliskową preparatami anti-VEGF [1–12].

Terapia anti-VEGF jest obecnie szczególnie popularna w leczeniu pozakrzepowego obrzęku plamki żółtej, jednakże jest również skuteczna w leczeniu jaskry neowaskularnej czy neowaskularyzacji nasiatkówkowych. VEGF to główny mediator naczyniowego przecieku i obrzęku w ob-

rzebie plamki. Stężenie tego czynnika w ciele szklistym oka jest u pacjentów po zakrzepie znacząco podniesione.

Ranibizumab – lek zarejestrowany w leczeniu obrzęku plamki żółtej po zakrzepie pnia oraz gałązki żyły środkowej siatkówki (CRVO, BRVO). To humanizowany fragment przeciwciała, który wiąże wszystkie izoformy VEGF-A. Jego skuteczność potwierdziły wieloośrodkowe, randomizowane badania BRAVO i CRUISE. Zarejestrowana dawka leku to 0,5 mg/0,05 ml w pojedynczej iniekcji do komory ciała szklistego. Terapię kontynuuje się do czasu utrzymania się maksymalnej ostrości wzroku przez 3 kolejne comiesięczne wizyty kontrolne. Jeśli po 3 kolejnych iniekcjach nie ma poprawy ostrości widzenia oraz grubości centralnej siatkówki w optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*), to powinno się przerwać leczenie. Terapię należy wznowić w razie pogorszenia parametrów w badaniu ostrości widzenia i OCT i kontynuować do czasu stabilizacji stanu oka. Leczenie ranibizumabem można łączyć z fotokoagulacją laserową, w tym przypadku zalecane jest podanie iniekcji co najmniej 0,5 h po laseroterapii. Ryciny 2–10 przedstawiają efekty leczenia pacjenta ranibizumabem w przypadku BRVO (doświadczenia własne).

Aflibercept – preparat jest zarejestrowany w leczeniu obrzęku plamki (ME, *macular edema*) w przebiegu zakrzepu pnia i gałązki żyły środkowej siatkówki. Wiąże on wszystkie izoformy VEGF-A, VEGF-B oraz PGF (*placental growth factor* – łożyskowy czynnik wzrostu). Jego skuteczność została potwierdzona w wieloośrodkowych badaniach klinicznych COPERNICUS i GALILEO. Dawka leku to 2 mg w pojedynczej iniekcji do ciała szklistego. Terapię kontynuuje się do czasu stabilizacji widzenia i centralnej grubości siatkówki (CRT, *central retinal thickness*) w 3 kolejnych badaniach. W przypadku braku poprawy po 3 iniekcjach leczenie należy zakończyć. Terapię powinno się wznowić w przypadku pogorszenia parametrów klinicznych po zaprzestaniu leczenia.

Bewacyzumab – preparat anti-VEGF niemający rejestracji w leczeniu obrzęku plamki (stosowany na odpowiedź lekarza). Brakuje wieloośrodkowych randomizowanych badań potwierdzających skuteczność leczenia. Jednakże krótkoterminowe obserwacje wskazują, że leczenie iniekcjami do ciała szklistego w dawce 1,25 mg co 2 miesiące w ciągu pierwszych 6 miesięcy skutecznie obniża CRT w badaniu OCT.

Fotokoagulacja plamki typu *grid* lub ogniskowa

Dawniej złoty standard leczenia obrzęku plamki, jej skuteczność została potwierdzona w badaniu BVOS. Terapia ogólnodostępna i niedroga, jednakże prowadząca do powstania ubytków w polu widzenia. Fotokoagulację typu *grid* zaleca się u pacjentów z ostrością wzroku 0,1–0,5.

U pacjentów z wyższą ostrością wzroku nie uzyskano poprawy widzenia. Fotokoagulacja ogniskowa jest możliwa w przypadku zidentyfikowania w badaniu angiografii fluoresceinowej ograniczonego przecieku. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego fotokoagulacja laserowa przynosi korzyści jedynie w przypadku BRVO, nie zaleca się jej w leczeniu powikłań CRVO. Na rynku od niedawna są dostępne lasery mikropulsowe, które redukują ryzyko powstania mroczków w polu widzenia w wyniku terapii. Wykonywanie fotokoagulacji laserowej zaleca się nie wcześniej niż po 3–6 miesiącach od postawienia rozpoznania choroby [6–9].

Panfotokoagulacja laserowa siatkówki

Jest metodą z wyboru w przypadku powstania neowaskularyzacji tęczówkowej oraz w kącie tęczówkowo-rogowkowym. W przypadku braku możliwości regularnej kontroli pacjenta po zakrzepie (najlepiej raz na miesiąc) dopuszczalne jest wykonanie wyprzedzającej profilaktycznej panfotokoagulacji.

Laseroterapię stosuje się w obszarze obwodowym siatkówki z ominięciem wybroczyn siatkówkowych [10–13].

Glikokortykosteroidoterapia

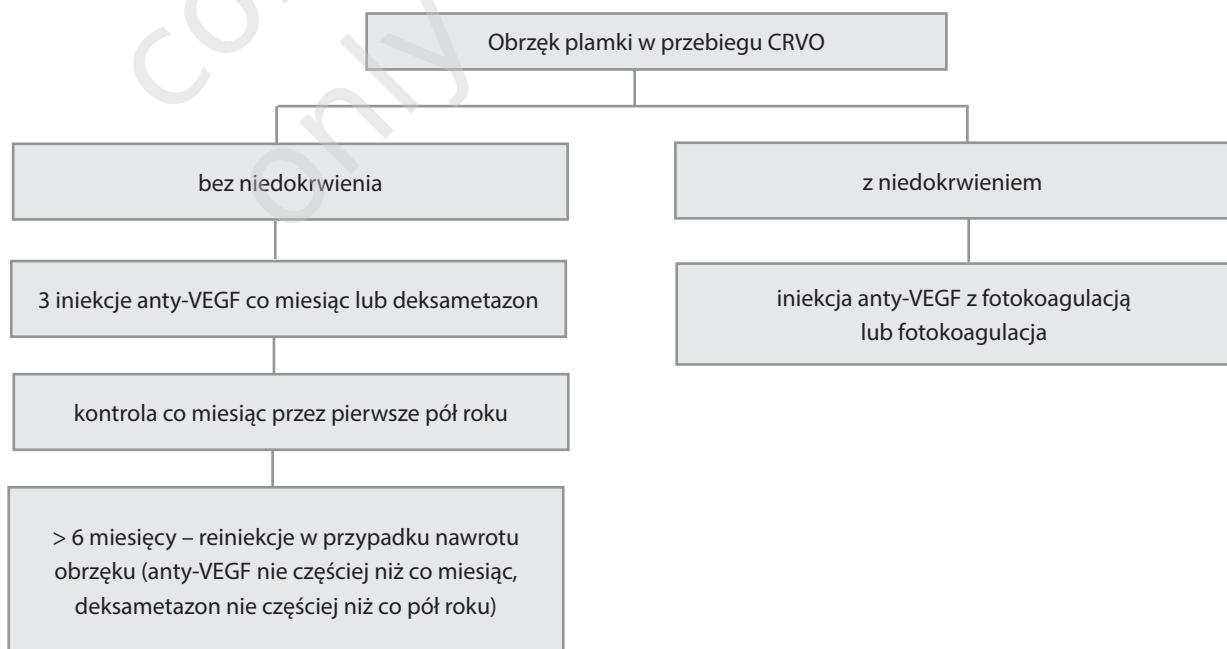
Glikokortykosteroidy podane do ciała szklistego działają przeciwzapalnie, zmniejszając przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz redukując ekspresję genu *VEGF* i jego ścieżkę metaboliczną. Ich działanie jest jednak mniej wybiórcze w porównaniu z lekami anti-VEGF, co wiąże się z potencjalnymi powikłaniami, takimi jak zaćma czy jaskra. Jedynym zarejestrowanym w Polsce glikokortykosteroidem do leczenia obrzęku płamki żółtej w przebiegu zakrzepu (zarówno CRVO, jak i BRVO) jest OZURDEX – implant z deksametazonem podawany do komory ciała szklistego. Poza rejestracją stosuje się leki takie jak triamcynolon czy fluocynolon.

W przypadku CRVO bez niedokrwienia glikokortykosteroidoterapię zaleca się, gdy ostrość wzroku jest $< 0,5$, a CRT $> 250 \mu\text{m}$.

W badaniu GENEVA dowiedziono, że im wcześniej zastosuje się terapię glikokortykosteroidową, tym lepsza będzie ostateczna ostrość wzroku pacjenta.

RYCINA 1

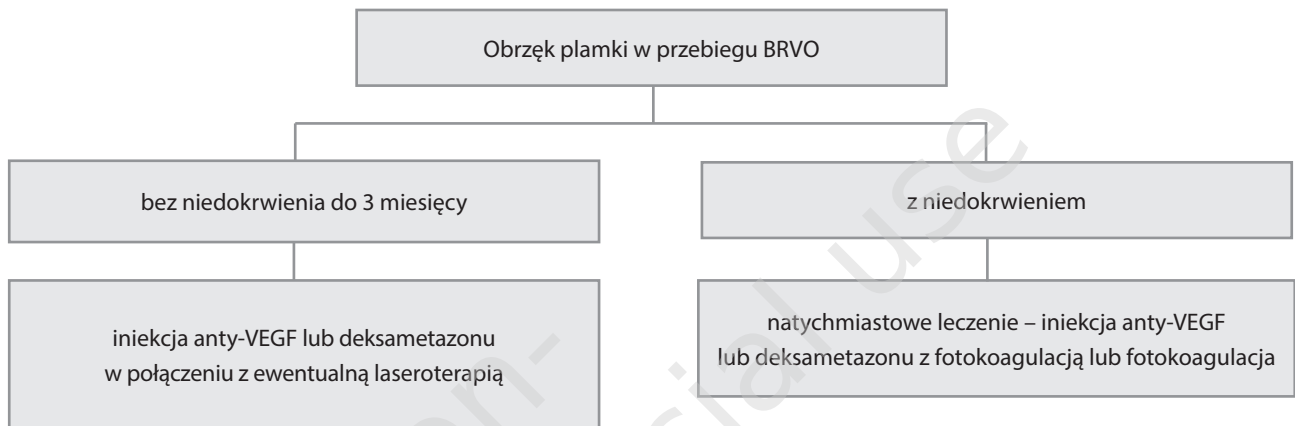
Leczenie obrzęku płamki w przebiegu CRVO (na podst. [6]).



LECZENIE OBRZĘKU PLAMKI W PRZEBIEGU BRVO

RYCINA 2

Leczenie obrzęku plamki w przebiegu BRVO (na podst. [6]).



Pacjent z BRVO przed leczeniem:

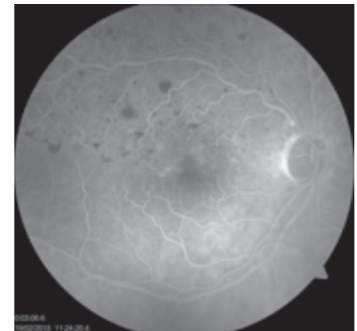
RYCINA 3

Fotografia barwna oka prawego.



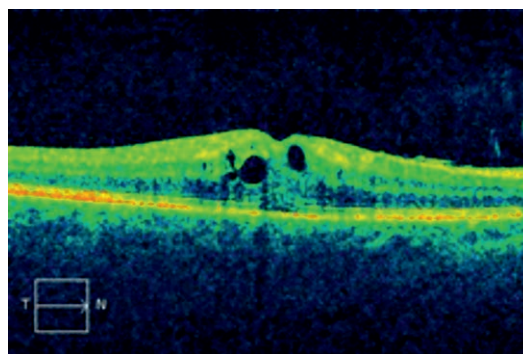
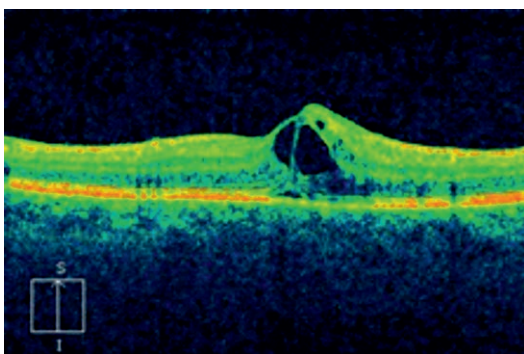
RYCINA 4, 5

Angiografia fluoresceinowa oka prawego.



RYCINA 6, 7

Badanie OCT oka prawego. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*) = 0,3.



Pacjent po leczeniu (zastosowano serie 3 kolejnych iniekcji ranibizumabu):

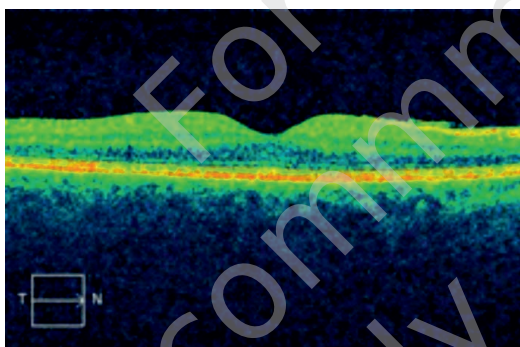
RYCINA 8

Fotografia barwna oka po leczeniu.



RYCINA 9

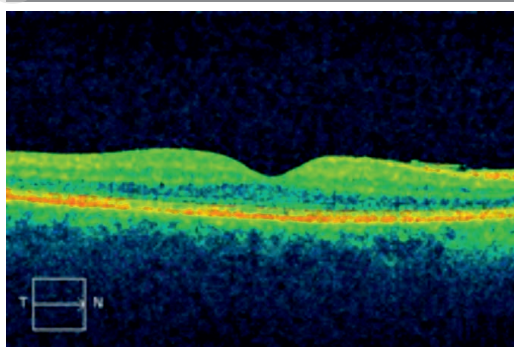
Badanie OCT miesiąc po zakończeniu terapii.



BCVA = 0,5.

RYCINA 10

Badanie OCT 3 miesiące po zakończeniu terapii.



BCVA = 0,8.

PODSUMOWANIE

Mimo wielu metod leczenia powikłań zakrzepu żyły centralnej siatkówki oka w przeszłości, obecnie stosuje się tylko kilka z nich. W randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność jedynie fotokoagulacji laserowej, iniekcji doszklistkowych glikokortykosteroidów, a ostatnio terapii doszklistkowej preparatami anti-VEGF. Ze względu na bezpieczeństwo stosowania i wysoką skuteczność leczenia to preparaty anti-VEGF wydają się najlepszą opcją leczenia zakrzepu.

Zdjęcia zamieszczone w artykule pochodzą z materiałów własnych autorów.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Paulina Glasner

Klinika Okulistyki,

Gdański Uniwersytet Medyczny

80-214 Gdańsk, ul. Mariana Smoluchowskiego 17

e-mail: paulinaglasner@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24(4): 493-519.
2. Kański JJ. *Okulistyka kliniczna*. Elsevier, Wrocław 2009: 627-633.
3. Niżankowska MH. *Okulistyka*. PZWL, Warszawa 2007: 442-447.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB. Amaurosis fugax in ocular vascular occlusive disorders: prevalence and pathogenesis. *Retina* 2014; 34(1): 115-122.
5. Gawrońska P. Zakrzep gałązki żyły środkowej siatkówki – aktualności diagnostyczne i postępy w terapii. *Przegląd Okulistyczny* 2007; 5(19): 8-9.
6. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego leczenia obrzęku płamki wtórnego do niedrożności naczyń żylnych siatkówki. [online: http://pto.com.pl/uploads/guidelines/10/files/Wytyczne-PTO-CRVO_BRVO.pdf].
7. Shah GK. Treatment of Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2012; 3: 70-71.
8. Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1023-1029.
9. Michalska-Małecka K, Gaborek A, Nowak M, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of glucocorticoids intravitreal implant therapy in macular edema due to retinal vein occlusion. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 699-705.
10. Wytyczne leczenia zakrzepu żyły środkowej siatkówki Brytyjskiego Królewskiego Towarzystwa Okulistycznego (The Royal College of Ophthalmologists) 2015 r. [online: <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf>].
11. McAllister IL, Smithies LA, Previn V. Technique of laser chorioretinal anastomosis creation in central retinal vein occlusion and success rate with a new photocoagulator system. *Retina* 2016 Mar 16 [Epub ahead of print].
12. Wang F, Zhang P, Sun X. [The role of laser photocoagulation in the anti-vascular endothelial growth factor therapy era]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2015; 51(12): 885-887.
13. Wang MD, Jeng-Miller KW, Feng HL, et al. Retina specialists treating cystoid macular oedema secondary to retinal vein occlusion recommend different treatments for patients than they would choose for themselves. *Br J Ophthalmol* 2015 Dec 30 [doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307849].