

Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki w materiale własnym

The application of ranibizumab in therapy of diabetic macular edema – own observations

Małgorzata Marczak

Oddział Okulistyczny Wojewódzkiego Szpitala Podkarpackiego, Krosno
Kierownik: dr n. med. Jacek Brymerski



STRESZCZENIE

Cukrzyca stanowi poważny problem zdrowotny. Na schorzenie to choruje ok. 226 milionów ludzi na świecie. Na każdym etapie rozwoju retinopatii może się rozwinąć cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*), który stanowi główną przyczynę utraty widzenia. Patofizjologia DME jest wieloczynnikowa i złożona; wiąże się m.in. z niedotlenieniem siatkówki i zwiększoną ekspresją czynnika VEGF. Od wielu lat rutynowe leczenie stanowiła laserowa fotokoagulacja siatkówki. W wielu przypadkach jest to leczenie niewystarczające. W 2011 r. do leczenia DME zarejestrowano ranibizumab. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu – zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi metodami leczenia – potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Nieleczony przewlekły obrzęk cukrzycowy plamki prowadzi do nieodwracalnego pogorszenia widzenia.

Słowa kluczowe: cukrzyca, cukrzycowy obrzęk plamki, pogorszenie widzenia, ranibizumab

ABSTRACT

Diabetes is a serious health problem which affects c. 226 million people all over the world. Diabetic macular edema (DME) is the main cause of vision loss and may develop at any stage of progressing retinopathy. The complex nature of pathophysiology of DME is connected, among other factors, with retinal hypoxia and the increased activity of the VEGF factor. The laser photocoagulation has been the routine treatment of the retina for many years however in numerous cases it is insufficient. In 2011 the use of ranibizumab was registered in Poland. The effectiveness and safety of the application of ranibizumab have been proved in numerous clinical tests both in monotherapy and combined with other methods of treatment. Untreated chronic diabetes macular edema results in irreversible deterioration of vision.

Key words: diabetes, diabetic macular edema, vision loss, ranibizumab

NAJWAŻNIEJSZE

Stosowanie iniekcji doszklistkowych ranibizumabu jest nowoczesną i skuteczną metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki.

HIGHLIGHTS

Usage of intravitreal ranibizumab is modern and efficient therapy in diabetic macular edema.

WSTĘP

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetes macular edema*) powstaje w następstwie zaburzeń w mikrokrążeniu siatkówki, prowadząc do niedokrwienia i niedotlenienia siatkówki. Rozwój DME jest następstwem złożonego procesu natury fizjologicznej, biochemicznej i endokrynologicznej. Może on nastąpić na każdym etapie retinopatii cukrzycowej. Obszar plamkowy siatkówki jest szczególnie wrażliwy na niedotlenienie ze względu na budowę anatomiczną. Zarówno luźno przebiegające włókna warstwy spłotowatej zewnętrznej, jak i nagromadzenie na małej powierzchni komórek o dużej aktywności metabolicznej powodują, że ta część siatkówki jest predysponowana do gromadzenia płynu [1]. Naczynia siatkówki swoją elastyczność i stabilność zawdzięczają pericytom. Przy długotrwałej hiperglikemii dochodzi do apoptozy tych komórek, do pogrubienia błony podstawnej włóknicek, powstawania mikrozakrzepów i niedotlenienia siatkówki. Spadek liczby pericytów prowadzi do zwiększenia przepuszczalności naczyń siatkówki, do tworzenia się mikrotętniaków i do przerwania bariery krew-siatkówka. Z kolei uszkodzenie bariery krew-siatkówka skutkuje przeciekaniem składników osocza między warstwy siatkówki, gromadzeniem się płynu filtrowanego z naczyń włosowatych, a tym samym – tworzeniem się obrzęku. Istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za uszkodzenie bariery krew-siatkówka są śródbłonkowe naczyniowe czynniki wzrostu (VEGF) [2, 3, 4]. VEGF to grupy molekuł inicjujących wzrost nowych naczyń, powodujących zwiększenie przepuszczalności naczyń i wykazujących silne działanie prozapalne. Prozapalne działanie VEGF towarzyszy powstawaniu obrzęku i jego progresji. Długotrwały obrzęk siatkówki stwarza duże ryzyko utraty funkcji siatkówki [4].

Obecnie nie ma ogólnie przyjętego systemu klasyfikacji DME. Na podstawie obszaru przecieku obserwowanego w angiografii fluoresceinowej (FA) klasyfikuje się DME jako ogniskowy, rozlany lub torbielowaty. Niekiedy DME rozpoznawany jest jako niedokrwienno-wysiękowy, mieszany lub wywołany obecnością trakcji szklistkowo-siatkówkowych. Definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki (CSME) wprowadzona przez EDTRS wskazuje na wysokie ryzyko pogorszenia widzenia. Standardem w leczeniu DME było stosowanie laseroterapii siatkówki. Nie we wszystkich przypadkach jest to leczenie skuteczne. W ogniskowym obrzęku plamki bez zajęcia centrum dołeczka postępowaniem z wyboru jest laseroterapia ogniskowa. W przypadkach początkowego obrzęku plamki wykonywana jest laseroterapia typu grid z zaoszczędzeniem pęczka tarczowo-plamkowego (tzw. grid otwarty) [5]. Ostatnio wprowadzono do leczenia obrzęku plamki lasery mikropulsacyjne. Obrzęk zlokalizowany centralnie w dołeczku powoduje duże zaburzenia widzenia i znaczne trudności w leczeniu. Liczne badania kliniczne wykazały

skuteczność podawania preparatów anti-VEGF do komory ciała szklistego [6–8]. Inhibitor anti-VEGF – ranibizumab – jest humanizowanym fragmentem przeciwciała, który wiąże wszystkie izoformy VEGF. Zastosowanie ranibizumabu w iniekcjach doszklistkowych prowadzi do zmniejszenia obrzęku siatkówki i poprawy widzenia [4, 6, 7]. Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg i podawana jest co miesiąc we wstrzyknięciach do ciała szklistego przez trzy kolejne miesiące. Jest to tzw. leczenie nasycające. Decyzja o kolejnych iniekcjach zależy od regresji obrzęku i poprawy widzenia. W wielu badaniach klinicznych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu (RESOLVE, RIDE, RISE, RESTORE, READ-2, DRCC.net [8, 9]).

WŁASNE OBSERWACJE

W latach 2011–2014 wykonaliśmy 198 iniekcji ranibizumabu do 66 oczu 66 pacjentom z cukrzycowym obrzękiem plamki. Wszyscy pacjenci mieli wykonaną laseroterapię siatkówki w czasie od 3 miesięcy do 15 lat przed zastosowaniem ranibizumabu. Cukrzycę leczono od 2 do 25 lat lekami doustnymi, insuliną lub terapią złożoną. Czas trwania DME od rozpoznania do leczenia wynosił od 3 miesięcy do ponad 3 lat. Wszyscy pacjenci mieli unormowaną glikemię, dobrze kontrolowane ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu poniżej 200 mg%. Do leczenia DME iniekcjami ranibizumabu kwalifikowani byli pacjenci po wykonaniu optycznej tomografii koherencyjnej (OCT), a w przypadkach długotrwałego obrzęku plamki również po angiografii fluoresceinowej. Dla potrzeb analizy pacjentów podzielono na 3 grupy (tab. 1). W każdej z nich oceniano najlepszą skorygowaną ostrość wzroku oraz grubość siatkówki na podstawie obrazu OCT. W iniekcji podawano 0,5 mg ranibizumabu do komory ciała szklistego w odstępach miesięcznych przez 3 kolejne miesiące (tzw. dawki nasycające) (tab. 2, 3).

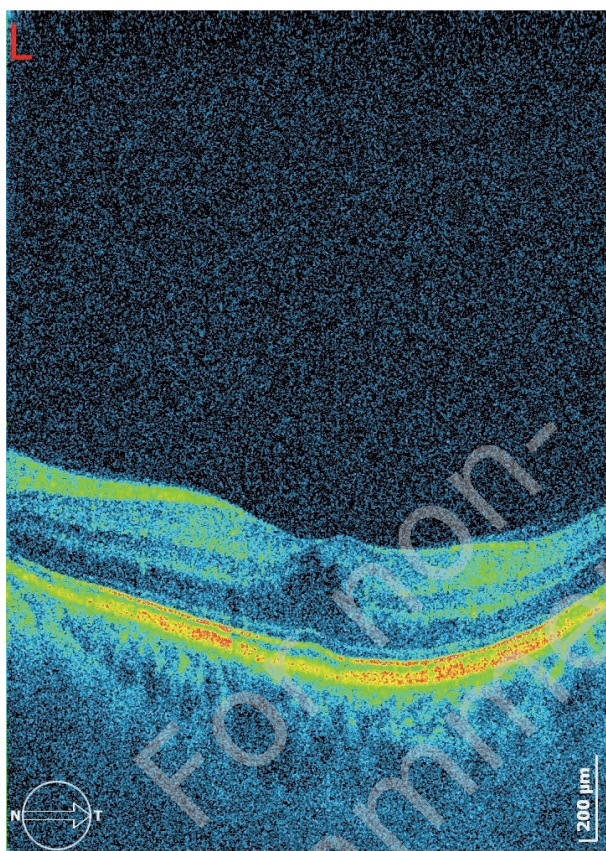
U pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki trwającym do roku ostrość wzroku kształtowała się w granicach 0,05–0,6, a grubość siatkówki wynosiła od 300 μm do 639 μm . Po 3 iniekcjach ostrość widzenia poprawiła się w 10 oczach, a w 5 oczach nie uległa zmianie. Po iniekcjach ranibizumabu we wszystkich 15 oczach obrzęk plamki się zmniejszył.

W oczach z obrzękiem trwającym od roku do 3 lat ostrość wzroku przed podaniem leku utrzymywała się na poziomie 0,05–0,6, a w OCT grubość siatkówki wynosiła od 260 do 872 μm . Po 3 iniekcjach ranibizumabu poprawę ostrości widzenia uzyskano w 20 oczach, a jej stabilizację w 13 oczach. Obrzęk siatkówki wynosił średnio 434 μm ; uległ zmniejszeniu u 30 chorych, a zwiększeniu u 3.

W długotrwałym obrzęku plamki (powyżej 3 lat) ostrość wzroku wynosiła od 0,05 do 0,5, a grubość siatkówki od 373

RYCINA 1

Obraz OCT – cukrzycowy obrzęk plamki przed leczeniem.



RYCINA 2

Obraz OCT – znaczne zmniejszenie obrzęku plamki po 3 iniekcjach ranibizumabu.

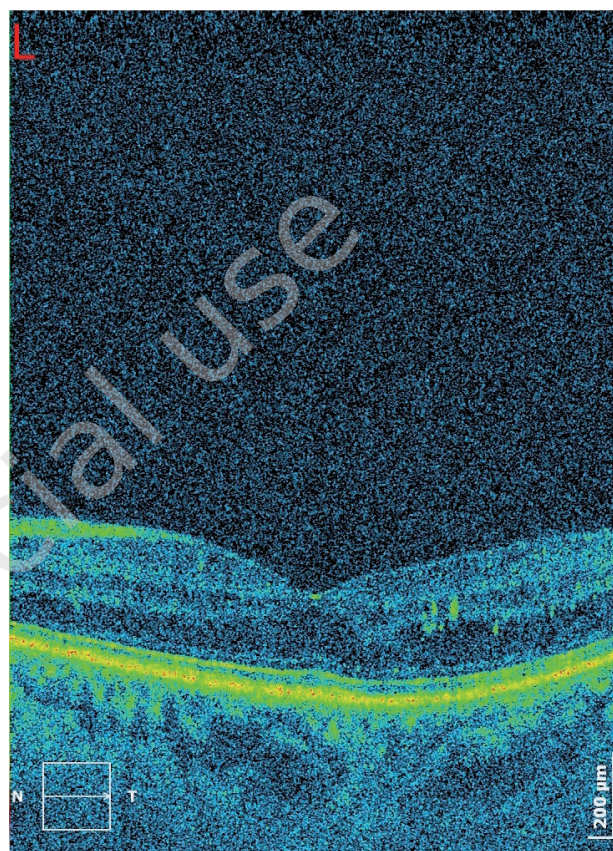


TABELA 1

Analizowana grupa pacjentów.

Grupa	Czas trwania DME	Liczba pacjentów	Wiek pacjentów (lata)
A	< 1 roku	15	53–73 (śr. 60,33)
B	1–3 lata	33	45–87 (śr. 65)
C	> 3 lat	18	55–78 (śr. 65,8)

TABELA 2

Analiza ostrości wzroku w badanych grupach.

Grupa pacjentów	Ostrość wzroku przed iniekcjami	Ostrość wzroku po iniekcjach
A	0,05–0,6 (śr. 0,377)	0,1–0,9 (śr. 0,553)
B	0,05–0,6 (śr. 0,273)	0,1–0,9 (śr. 0,397)
C	0,05–0,5 (śr. 0,186)	0,05–0,6 (śr. 0,253)

TABELA 3

Analiza grubości siatkówki w OCT w badanych grupach.

Grupa pacjentów	Grubość siatkówki (µm) przed iniekcjami	Grubość siatkówki (µm) po iniekcjach
A	300–639 (śr. 445,7)	220–500 (śr. 353,3)
B	260–872 (śr. 533,1)	244–920 (śr. 434,6)
C	373–861 (śr. 615,3)	287–696 (śr. 498,66)

do 861 µm. Po leczeniu uzyskano poprawę widzenia w 10 oczach, stabilizację w 6, a w 2 oczach nastąpiło pogorszenie widzenia. Obrzęk plamki zmniejszył się w 14 oczach, progresja obrzęku wystąpiła w 4 oczach.

Najlepszy efekt czynnościowy i funkcjonalny uzyskano w oczach z obrzękiem trwającym do roku (tab. 4).

tychmiastową lub odroczoną niż samej laseroterapii. Możliwe jest wykonanie fotokoagulacji laserowej i podanie leku w tym samym dniu. Ranibizumab należy podać co najmniej 30 min po fotokoagulacji laserowej. Lek ten można stosować u pacjentów, u których wcześniej wykonano fotokoagulację laserową [9, 10]. W naszych obserwacjach wszystkim pacjentom wykonano laseroterapię siatkówki od kilku

TABELA 4

Uzyskane efekty leczenia w badanych grupach.

Grupa pacjentów	N	Ostrość wzroku			Grubość siatkówki (µm)		
		poprawa	stabilizacja	pogorszenie	zmniejszenie	stabilizacja	zwiększenie
A	15	10	5	0	15	0	0
B	33	20	13	0	30	0	3
C	18	10	6	2	14	0	4

PODSUMOWANIE

Pogorszenie widzenia w przebiegu cukrzycowego obrzęku plamki jest dla pacjenta bardzo ważnym problemem. Leczenie DME jest trudne, wielokierunkowe, wymaga dokładnej diagnostyki, określenia wielkości i charakteru obrzęku.

Badania kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu u pacjentów z pogorszeniem widzenia w przebiegu DME. RESOLVE i RESTORE to główne badania wykazujące poprawę ostrości wzroku i zmniejszenie obrzęku siatkówki po podawaniu iniekcji dożłokowych w porównaniu z placebo lub fotokoagulacją. Monitorowanie aktywności choroby zarówno za pomocą testów czynnościowych, jak i na podstawie badania klinicznego pozwala na ustalenie dalszego leczenia. Schemat leczenia *treat and extend* („lecz i wydłużaj odstępy między dawkami”) daje możliwość stopniowego wydłużania odstępów między iniekcjami aż do wystąpienia ponownej aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. W badaniach RESTORE i DRCS.net potwierdzono większą skuteczność iniekcji ranibizumabu w skojarzeniu z laseroterapią na-

miesiący do kilku lat przed wstrzyknięciem leku do ciała szklistego.

Obserwacje własne poparte danymi z literatury pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Zastosowanie ranibizumabu w iniekcjach dożłokowych jest skuteczną metodą leczenia cukrzycowego obrzęku plamki, można je kojarzyć z laseroterapią siatkówki.
2. U większości pacjentów z DME leczonych iniekcjami ranibizumabu uzyskano poprawę lub stabilizację ostrości wzroku oraz regresję obrzęku plamki.
3. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskano u pacjentów z obrzękiem trwającym krócej niż rok.

ADRES DO KORESPONDENCJI Małgorzata Marczak

Oddział Okulistyczny, Wojewódzki Szpital Podkarpacki
38-400 Krosno, ul. Korczyńska 57
e-mail: boguslawma@esculap.pl

Piśmiennictwo

1. Chmielewska K, Robaszkiewicz J, Kosatka M. Rola nabłonka barwnikowego siatkówki w patogenezie cukrzycowego obrzęku plamki i jego leczeniu. *Klinika Okulistyczna* 2008; 7-9.
2. Gupta N, Mabsoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013; 7: 4-10.
3. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961-969.
4. Kubicka-Trząska A. Doszkliskowe iniekcje ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. *Klinika Okulistyczna* 2010; 10-12.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94(7): 761-774.
6. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116: 2175-2181.
7. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(10): 1706-1712.
8. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615-625.
9. Novartis – monografia produktu leczniczego Lucentis.
10. Charakterystyka produktu leczniczego – Aneks 09/2014