

Kortikosteroidy v liečbe diabetického edému makuly

Corticosteroids in the treatment of diabetic macular edema

Jana Štefaničková, Silvia Krajčovičová

Klinika oftalmológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ MUDr. Jana Štefaničková, PhD. | jstefanicka@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie 14. 1. 2021

Prijaté po recenzii 1. 3. 2021

Abstrakt

Diabetický edém makuly je hlavnou príčinou poklesu zrakovej ostrosti u pacientov s diabetom v rozvinutých krajinách. Etiopatogeneticky ide o multifaktoriálne ochorenie, v ktorom zohráva úlohu zvýšená produkcia cievného endotelového rastového faktoru, oxidačný stres, zápal a rôzne metabolické pochody, čo v konečnom dôsledku vedie k zrušeniu hemoretinálnej bariéry, strate pericytov, narušeniu tesných spojení endotelových buniek a vzniku edému makuly. Po dobu viac ako 30 rokov bola zlatým štandardom v liečbe diabetického edému makuly laserkoagulácia. V posledných rokoch sa do prvej línie liečby diabetického edému makuly dostali antirastové faktory, ale kortikosteroidy majú dôležité postavenie u určitej skupiny pacientov. Využívajú sa pre svoj protizápalový, antiapoptotický, antiedematózný a antiangiogénny účinok. Táto liečba môže byť efektívna u pseudofakických očí refraktérnych na liečbu blokátormi cievného endotelového rastového faktoru alebo u recidivujúcich edémov, je metódou voľby u tehotných a kojacich žien alebo u pacientov, ktorí nie sú schopní z rôznych dôvodov podstúpiť početné mesačné intravitreálne aplikácie. V súčasnosti sa používa triamcinolon acetonid, intravitreálny implantát dexametazónu a intravitreálny implantát fluocinolónu. Dlhodobou používaný triamcinolon acetonid intravitreálne je tzv. off-label liečba v tejto indikácii. Vedľajšie účinky používania intravitreálnych steroidov sú vznik a progresia katarakty a zvýšenie vnútroočného tlaku, nežiadúcim účinkom intravitreálnej liečby, našťastie zriedkavým, je endoftalmitída, odlúčenie sietnice a krvácanie. Pomaly uvoľňujúce intravitreálne implantáty dexametazónu a fluocinolónu redukujú výskyt vedľajších účinkov a znižujú počet aplikácií v manažmente pacienta s diabetickým edémom makuly.

Kľúčové slová: cieвне endotelové rastové faktory – dexametazón – diabetický edém makuly – fluocinolón – kortikosteroidy – laserkoagulácia sietnice – triamcinolón

Abstract

Diabetic macular edema is the main cause of decreased vision in diabetic patients in developing countries. Pathogenesis is multifactorial, upregulation of vascular endothelial growing factor, oxidative stress, inflammation and different metabolic pathways lead to breakdown of hemoretinal barrier, loss of pericytes, endothelial cells tight junction disruption and formation of macular edema. For more than 30 years, lasercoagulation has been the gold standard in the treatment of diabetic macular edema. Although antivascular endothelial growing factors are the first – line treatment option in eyes with DME, corticosteroids have the important role as well. The main advantage of corticosteroids is their antiinflammatory, antiapoptotic, antiedematous and antiangiogenic effects. This treatment could be especially effective in pseudophakic patients poorly responsive or refractive to antiVEGF treatment, as well as method of choice in pregnant and lactating women or in patients unwilling to come for numerous monthly injections. Currently available triamcinolone acetonide has been used for many years, but is not approved for this indication yet. Intravitreal-steroid-related side effects are cataract and elevation of intraocular pressure corticosteroids are triamcinolon acetonide, dexamethasone and fluocinolone acetonide intravitreal implants, injection – related side effects are endophthalmitis, retinal detachment and bleeding. Sustained release of intravitreal implants of dexamethasone and fluocinolone reduce complications and decreased number of injections in the management of patients with diabetic macular edema.

Key words: corticosteroids, diabetic macular edema – dexamethasone – fluocinolone – retinal lasercoagulation – triamcinolone – vascular endothelial growing factor

Úvod

V súčasnej ére medicíny sme zaznamenali veľký pokrok v liečbe diabetickeho edému makuly (DEM). Mnoho klinických štúdií nám ponúka dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečiv v manažmente DEM, ako napríklad protilátok proti cievnemu endotelovému rastovému faktoru (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). Desaťročia klinických skúšaní od čias štúdie Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie (ETDRS) [1] až po veľké randomizované klinické štúdie posunuli cieľ liečby od prevencie straty videnia k maximálnemu zisku najlepšej korigovanej centrálnej ostrosti zraku (NKCOZ/Best Corrected Visual Acuity – BCVA).

V čase zvyšujúceho sa počtu diabetickeho pacientov rastie aj potreba riešenia očných komplikácií. Manažment diabetickeho je založený na výsledkoch veľkých epidemiologických štúdií a klinických skúšaní ako napríklad ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) a DCCT (The Diabetes Control and Compliance Trial), ktoré potvrdili dôležitosť prísnej kontroly glykémie, hodnôt krvného tlaku krvi a sérových lipidov, čo redukuje incidenciu a závažnosť diabetickej retinopatie (DR) u diabetickeho 1. alebo 2. typu [1–4].

V patogeneze DEM majú kľúčovú úlohu látky VEGF a zápalové cytokíny [5–7]. Cievný endotelový rastový faktor je kritický stimulus pre rozvoj DR a DEM. Blokátory VEGF sú používané ako prvá línia liečby DEM. V protokole I prospektívnej multicentrickej štúdie DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) približne 40 % pacientov randomizovaných v skupine očí liečených ranibizumabom malo perzistujúci DEM v 24. týždni liečby [8]. Predpokladá sa, že aj iné faktory sa podieľajú na vzniku opuchu ako napríklad zápalové faktory. Je dokázané, že zápal má dôležitú úlohu v patogeneze atrotrombózy a mikroalbuminúrie u pacientov s diabetom [9,10]. Neskôr sa zistilo, že vznik zápalovej reakcie je dôležitý všeobecne pri vzniku a zhoršení DR [11] a čiastočne aj pri DEM [7].

Kortikosteroidy sú nešpecifické protizápalové látky, ktorých efekt je podmienený dvoma základnými mechanizmami:

- zníženie tvorby zápalových buniek a mediátorov
- stimulácia produkcie protizápalových mediátorov

Zápalové mediátory, ktorých tvorba je kortikosteroidmi inhibovaná, sú histamín, jednotlivé zložky komplementu, niektoré interleukíny (IL1, IL2, TNF α , IFN γ) a ďalšie cytokíny. Súčasne je suprimovaná aj produkcia niektorých buniek zúčastňujúcich sa zápalovej reakcie, napr. leuko-

cytov, čo redukuje kapilárnu permeabilitu. Čo sa týka protizápalových mediátorov, najdôležitejšími sú tzv. lipokortíny indukované kortikosteroidmi v leukocytoch. Dnes je známych minimálne 5 druhov lipokortínov, ktorých gény boli klonované. Hlavným účinkom lipokortínov je inhibícia PLA₂ (fosfolipáza A₂), ktorá je kľúčovým enzýmom uvoľňujúcim z membránových fosfolipidov kyselinu arachidónovú. Prerušením tohto stupňa sa znižuje tvorba faktora aktivujúceho doštičky (PAF – Platelet-Activating Factor) a všetkých mediátorov COX (cyklooxygenázy) a LOX (lipooxygenázy), a to konkrétne prostaglandínov, tromboxánov a leukotriénov [12]. Kortikosteroidy sa správajú ako stabilizátory hematoretinálnej bariéry, zvyšujú hustotu a aktivitu tesných spojení sietnicových endotelových buniek a zlepšujú oxygenáciu sietnice, na druhej strane majú aj vedľajšie účinky, ktoré sú pomerne bežné [6,7]. Najčastejšie sú to vzostup vnútroočného tlaku a vznik a progresia sivého zákalu. Pre tieto nežiaduce účinky sú kortikosteroidy preferované u pseudofakických očí, ktoré majú perzistentný alebo rekurentný DEM nereagujúci na antiVEGF preparáty alebo u špeciálnej skupiny pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť liečbu antiVEGF preparátmi, napr. z kardiovaskulárneho hľadiska, alebo nie sú schopní tak často dochádzať na liečbu [2,6].

V súčasnosti sa v liečbe DEM používajú tieto 3 intravitálne kortikosteroidy: triamcinolón acetonid, dexametazón a fluocinolón.

Triamcinolon

Triamcinolón acetonid (TA) je syntetický steroid s 5-krát silnejšou protizápalovou aktivitou než hydrokortizón. Dlhotrvajúci účinok má vďaka svojej nízkej rozpustnosti vo vode. Terapeutický účinok 4 mg intravitálne podaného TA pretrváva v oku približne 3 mesiace [13]. Audren et al [14] skúmali farmakokinetiku TA na súbore 37 očí s difúznym DEM. Priemerný polčas eliminácie TA zo sklovcovej dutiny bol 15,4 \pm 1,9 dňa.

V roku 2008 boli publikované výsledky štúdie porovnávajúcej TA 2 mg vs TA 4 mg intravitálne pod názvom ISIS (Intravitreal Steroid Injection Study) [15]. Táto prospektívna randomizovaná štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť podania TA v liečbe refraktérneho DEM. Boli zaradení pacienti s klinicky signifikantným makulárnym edémom (KSME) trvajúcim \geq 3 mesiace po maximálnej možnej laserovej liečbe s najlepšie korigovanou centrálnou ostrosťou zraku (NKCOZ) \leq 20/40. Priemerný zisk NKCOZ v skupine TA 2 mg bol +7,1 písmena vs +12,5 písmena, v skupine TA 4 mg po 3 mesiacoch. Percento pacientov, ktorí nadobudli zisk NKCOZ +15 písmen v 3. mesiaci bolo

Tab. 1 | Prehľad výsledkov štúdie ISIS. Upravené podľa [5]

skupina	zisk NKCOZ po 3 mesiacoch	zisk NKCOZ > 15 písmen po 3 mesiacoch	zisk NKCOZ > 15 písmen po 6 mesiacoch	nárast IOT > 10 mm Hg
TA 2 mg	+7,1 písmena	23 %	0 %	19 %
TA 4 mg	+12,5 písmena	33 %	21 %	41 %

TA – triamcinolón acetonid

v skupine TA 2 mg a TA 4 mg, 23 % a 33 %, v 6. mesiaci 0 % a 21 %. Zlepšenie NKCOZ bolo častejšie u pacientov s cystoidným edémom makuly oproti difúznemu typu. Zvýšenie intraokulárneho tlaku (IOT) ≥ 10 mm Hg bolo pozorované u 19 % očí v skupine TA 2 mg a u 41 % očí skupiny TA 4 mg (tab. 1). Štúdia dokázala pozitívny krátkodobý efekt obidvoch dávok TA na refraktérny DEM, pričom dávka TA 4 mg preukázala vyššiu účinnosť na resorpciu DEM [15].

Prospektívna štúdia DRCR.net

Prospektívna štúdia DRCR.net **protokol B** [16] porovnávala bezpečnosť a účinnosť TA bez konzervačných látok v 3-ročnom sledovaní. Pacienti boli randomizovaní do 1 z 3 skupín – 1. skupina: TA 1 mg intravitreálne, 2. skupina: TA 4 mg intravitreálne vs 3. skupina pacientov, ktorí boli ošetrovaní fokálnou/grid (mriežkovou) laserkoaguláciou makuly. V skupinách s triamcinolonom bolo možné replikovať TA po 4 mesiacoch pri perzistentnom alebo rekurentnom DEM. Najväčší zisk NKCOZ po 4 mesiacoch bol zaznamenaný v skupine TA 4 mg (+3,8 písmena), ale žiadny významný rozdiel medzi skupinami nebol zaznamenaný na konci 1. roku liečby. Na konci 2. roku liečby najväčší zisk NKCOZ bol v skupine liečenej laserom, čo bolo potvrdené na optickej koherenčnej tomografii (OCT). Na konci 3. roku liečby laserová skupina dosiahla zisk NKCOZ o 5 písmen, kým skupiny s TA nedosiahli zmenu NKCOZ oproti začiatku liečby. Čo sa týka vedľajších účinkov, elevácia vnútroočného tlaku > 10 mm Hg bola v jednotlivých skupinách (laser, TA 1 mg a TA 4 mg) 4 %, 18 % a 33 % (tab. 2) a kumulatívna pravdepodobnosť operácie sivého zákalu vzrástla v skupinách liečených TA na 46 % a 83 %. Na základe týchto pozorovaní bolo zhodnotený, že TA v dávke 1 mg a alebo 4 mg intravitreálne neprináša dlhotrvajúci benefit v liečbe DEM v porovnaní s laserovou fotoaguláciou makuly [16,17].

Skupina DRCR.net neskôr spustila veľkú randomizovanú klinickú štúdiu DRCR.net **Protokol I** [8,18], v ktorej porovnávala 4 liečebné skupiny: ranibizumab v dávke 0,5 mg + skorá laserkoagulácia (LK) makuly, ranibizumab v dávke 0,5 mg + odložená LK makuly, TA 4 mg + skorá LK makuly, placebo (sham) + skorá LK makuly. Po 1. roku bol zisk NKCOZ v jednotlivých skupinách +9/+9/+4/+3 písmená, v 2. roku liečby +3,7/+5,8/-1,5 písmena (tab. 3). Od 2. roku liečby pacienti v skupine TA + skorý LK mohli dostať ranibizumab (RNB) pri pretrvávaní edému, ale v 5. roku táto skupina nedosiahla taký zisk NKCOZ ako skupiny liečené s ranibizumabom od začiatku. Pacienti, ktorí boli pri zaradení do štúdie pseudofakickí, v ramene TA 4 mg + skorá LK zaznamenali podobné zlepšenie NKCOZ (+8 písmen) ako v skupinách ranibizumab 0,5 mg + skorá LK makuly (+8 písmen) a ranibizumab 0,5 mg + odložená LK makuly (+7 písmen). Priemerne na nižšom zisku písmen v skupine TA + skorá LK sa veľkou mierou podieľal rozvoj katarakty. Operácia katarakty bola nevyhnutná u 55 % pacientov liečených TA na rozdiel od 12 % v skupine pacientov liečených ranibizumabom.

Medzi pseudofakickými pacientmi v ramene TA + skorá LK bol zisk NKCOZ väčší než v skupine s LK a bol porovnateľný so ziskom NKCOZ v skupinách s RNB. Avšak riziko elevácie IOT v skupine TA + skorá LK bolo vyššie (38 %) ako v ramene RNB + skorá LK. Podľa výstupov z DRCR.net Protokolu I je RNB efektívny v liečbe DEM a TA je vhodnou alternatívou u pseudofakických očí [8,18].

Protokol J štúdie DRCR.net hodnotil krátkodobý efekt intravitreálne podaného RNB a TA u pacientov s DEM, ktorí dostali LK – grid/fokálny + panretinálnu fotokoaguláciu sietnice. Záverom tohto protokolu bol pozitívny vplyv intravitreálne podaného RNB (2 injekcie) a TA (1 injekcia) na NKCOZ a edém makuly v 14. týždni liečby [19].

Tab. 2 | Vedľajšie účinky liečby v DRCR.net protokole B počas sledovacej doby 3 rokov v jednotlivých skupinách. Upravené podľa [16]

skupiny	vzostup IOT o 10 mm Hg	kumulatívna pravdepodobnosť operácie katarakty
fokálna/grid laserkoagulácia	4 %	31 %
TA 1 mg	18 %	46 %
TA 4 mg	33 %	83 %

Tab. 3 | Hodnotenie NKCOZ po 1., 2. a 5. roku liečby, vedľajšie účinky liečby po 2. roku v DRCR.net Protokole I v jednotlivých ramenách. Upravené podľa [8,18]

skupiny	NKCOZ 1. rok	NKCOZ 2. rok	NKCOZ 5. rok	zisk +15 písmen 5. rok	kumulatívna pravdepodobnosť operácie katarakty 2. rok	vzostup IOT o 10 mm Hg 2. rok
RNB + skorá LK	+9	+3,7	+7,2	27 %	12 %	5 %
RNB + odložená LK	+9	+5,8	+9,8	38 %	12 %	----
TA + skorá LK	+4	-1,5	----	----	55 %	38 %
placebo/sham + skorá LK	+3	----	----	----	----	----

IOT – vnútroočný tlak RNB – ranibizumab TA – triamcinolon

Protokol E štúdie DRRCR.net porovnával peribulbárnu aplikáciu TA s laserovou fotokoaguláciou u pacientov s miernym DEM a NKCOZ 20/40 a lepšou. Pacienti boli randomizovaní do 5 skupín: fokálna/grid LK, predná subtenonská injekcia TA, predná subtenonská injekcia TA+ LK, zadná subtenonská injekcia TA a zadná subtenonská injekcia TA + LK. Výsledná NKCOZ nebola štatisticky rozdielna medzi skupinami [20].

Zmeny v morfológii retiny u pacientov s DME pri liečbe TA a RAN: analýza

V nedávnej detailnej analýze na 25 očiach s DEM Karts et al [21] porovnávali zmeny v sietnicovej morfológii na SD-OCT – cysty vo vonkajšej nukleárnej vrstve (Outer Nuclear Layer – ONL) a vo vnútornej nukleárnej vrstve (Inner Nuclear Layer – INL) počas 12-mesačnej liečby RNB alebo TA. Pacienti liečení RNB mali lepšie výsledky NKCOZ po 12-mesiacoch než oči liečené TA, avšak redukcia edému po 12 mesiacoch bola porovnateľná. Subretinálna tekutina a cysty vo vnútornej nukleárnej vrstve sa zmenšili skôr než tekutina akumulovaná vo vonkajšej nukleárnej vrstve, ktorá sa zdala byť viac perzistentná v obidvoch ramenách. Na fluoresceínovej angiografii sa oblasť presakovania zmenšila signifikantne v obidvoch skupinách. Napriek vyššej dávke TA boli obidve terapie bezpečné a efektívne pri liečbe DEM. Pri porovnaní obidvoch skupín nahromadenie tekutiny vo vnútorných vrstvách sietnice a subretinálne odpovedala na liečbu lepšie než kolekcia tekutiny vo vonkajších častiach sietnice [21,22].

Štúdia TANZANITE

V 2. fáze klinického skúšania/štúdie TANZANITE [23] bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť 1 suprachoroidálnej injekcie TA (Zuprata, 40 mg/ml, Clearside Biomedical, Alpharetta, GA) u pacientov s edémom makuly po uzávere sietnicovej žily podanej súčasne s intravitrealnou injekciou afliberceptu. Ako komparátor bola použitá skupina pacientov liečených len afliberceptom. Výsledky ukázali, že 78 % pacientov liečených kombinovanou liečbou nevyžadovali dodatočnú aplikáciu po dobu 3 mesiacov v porovnaní s 30 % v kontrolnej skupine [23].

Na základe týchto výsledkov začala multicentrická štúdia HULK [24] hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť 1 suprachoroidálnej injekcie TA (CLS-TA) podanej súčasne s intravitrealnou injekciou afliberceptu. Do štúdie bolo zaradených 20 pacientov, rozdelených do 2 skupín, bez predchádzajúcej liečby základného ochorenia a už predtým liečení pacienti. Pacienti v obidvoch skupinách boli liečení CLS-TA na prvej návšteve a v skupine doteraz

neliečených pacientov bola aplikovaná ešte 1 injekcia afliberceptu intravitrealne. Reaplikácia bola možná podľa potreby a podľa vopred určených kritérií. Podanie TA do suprachoroidálneho priestoru maximalizuje hladiny účinnej látky v sietnici a zároveň minimalizuje hladiny TA v prednej komore, čo potenciálne redukuje rozvoj katarakty a eleváciu vnútroočného tlaku. Doteraz sú k dispozícii 6-mesačné výsledky prezentované na AAO Subspecialty Days v novembri 2017 v New Orleans dr. Wykoffom. Priemerná zmena NKCOZ u všetkých pacientov bola +5,2 písmena, v skupine doteraz neliečených pacientov +8,5 písmena v porovnaní s +1,1 písmena v skupine doteraz liečených pacientov. Priemerná redukcia centrálne hrúbky makuly (Central Macular Thickness – CMT) za 6 mesiacov bola od 100–348 μ m u všetkých pacientov. Priemerný vnútroočný tlak u všetkých pacientov bol relatívne stabilný s eleváciou 1–2,5 mm Hg v 4. a 5. mesiaci. 2 pacienti v ramene doteraz liečenom dosiahli zvýšenie vnútroočného tlaku > 10 mm Hg. Priemerný počet CLS-TA u všetkých pacientov bol 3 za 6 mesiacov sledovacej doby, a 50 % pacientov vyžadovalo žiadnu alebo 1 reaplikáciu. Čo sa týka bezpečnosti, žiadny vážny očný ani systémový vedľajší účinok nebol zaznamenaný [23,24].

Terapeutický prínos

Intravitrealne podávaný TA je efektívny v liečbe DEM [2,13,21–24]. V súčasnosti je jeho použitie „off-label“. Jeho nižšia účinnosť v niektorých sledovaniach je s najväčšou pravdepodobnosťou v dôsledku rozvoja katarakty. Triamcinolón acetonid sa ale stále používa v praxi najmä u pseudofakických očí, očí suboptimálne reagujúcich na antiVEGF liečbu a očí so slabou NKCOZ. Opatrnosť v používaní treba u očí so známym glaukómovým ochorením v anamnéze [8,17].

Dexametazón

Dexametazón (DEX) vo forme intravitrealného implantátu bol vyvinutý za účelom redukcie rizika komplikácií spojených s opakovaným podávaním TA intravitrealne. Je to biodegradabilný kopolymér kyseliny polymliečnej-glykolovej zložený z mikronizovaného dexametazónu schopný uvoľňovať kortikosteroid do sklovцovej dutiny približne počas 6 mesiacov (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA, USA). Je 5-krát účinnejší ako TA a 2-krát účinnejší ako fluocinolon acetonid (FA) [25].

Štúdia MEAD

Pilotná 3-ročná randomizovaná štúdia MEAD [26] (n = 1 048) hodnotila bezpečnosť a účinnosť podávania in-

Tab. 4 | Prehľad 3-ročných výsledkov štúdie MEAD. Upravené podľa [26]

skupina	priemerný počet injekcií	zisk NKCOZ > 15 písmen (%)	redukcia CMT (μ m)	rozvoj katarakty (%)	vzostup IOT > 10 mm Hg (%)
DEX 0,7 mg	4,1	22,2	-111,6	67,9	27,7
DEX 0,35 mg	4,4	18,4	-107,9	64,2	24,8
kontrolné	3,3	12	-41,9	20,4	9,1

travitreálneho implantátu dexametazónu v dávkach 0,35 mg a 0,7 mg u pacientov s DEM, s možnosťou opakovanej aplikácie na základe preddefinovaných kritérií nie častejšie ako 6 mesiacov (tab. 4).

Priemerný počet aplikácií v jednotlivých skupinách – DEX 0,7 mg, DEX 0,35 mg a kontrolná skupina počas 3-ročnej sledovacej doby bol: 4,1/ 4,4/ 3,3 injekcie. Zlepšenie NKCOZ ≥ 15 písmen dosiahlo v jednotlivých skupinách: 22,2 %/ 18,4 %/ 12 % zaradených pacientov. V podskupine pacientov s DEM predtým liečených intravitreálne antiVEGF preparátmi, TA alebo ich kombináciou bol zaznamenaný zisk NKCOZ ≥ 15 písmen u 21,5 % pacientov liečených DEX 0,7 mg vs 11,1 % pacientov kontrolnej skupiny. Najväčšia redukcia priemernej CMT bola zaznamenaná v ramene DEX 0,7 mg (-111,6 μm). Z vedľajších účinkov bol najčastejšie zaznamenaný rozvoj katarakty – DEX 0,7 mg, DEX 0,35 mg a kontrola: 67,9 %, 64,2 % a 20,4 %. Vzostup vnútroočného tlaku ≥ 10 mm Hg bol najčastejšie v skupinách s DEX – implantátom 27,7 %, resp. 24,8 %. Antiglaukómová chirurgická liečba bola nutná len u 0,6 %, resp. 0,3 % očí. Zaradení boli väčšinou pacienti s dlhotrvajúcim DEM (priemer 23 mesiacov) s predchádzajúcou LK makuly (65 %), liečbou inými kortikosteroidmi (16,5 %) alebo antiVEGF preparátmi (7,1 %) [26].

Štúdia PLACID

V štúdii PLACID (n = 253) pacienti s difúznym DEM boli liečení DEX 0,7 mg alebo placebo/sham s naslednou laserkoaguláciou makuly po 1 mesiaci. V oboch skupinách bola LK opakovaná v 3-mesačných intervaloch. Po 12 mesiacoch liečby nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel v NKCOZ medzi skupinami. Avšak NKCOZ bola signifikantne zlepšená v 1. a 9. mesiaci liečby (+7,9 písmena v ramene DEX + LK vs +2,3 písmen v ramene placebo/sham + LK). Vzostup vnútroočného tlaku ≥ 10 mm Hg bol u 15,2 % pacientov v skupine liečenej DEX + LK. Liečba bola len medikamentózna. Po 12 mesiacoch od začiatku liečby 3,2 % pacientov podstúpilo operáciu katarakty [27].

Štúdia BEVORDEX

Za účelom porovnania účinnosti DEX – implantátu a liečby antiVEGF bola nadizajnovaná štúdia BEVORDEX [28]. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín: bevacizumab

(BCZ) podávaný každé 4 týždne alebo DEX 0,7 mg každých 16 týždňov v režime PRN (pro re nata, t.j. v čase potreby). Štúdia zahŕňovala 88 očí 61 pacientov s DEM. Zisk NKCOZ ≥ 10 písmen bol zaznamenaný u 40 % pacientov skupiny BCZ a 41 % pacientov skupiny DEX. Žiadne z očí v BCZ-ramene nestratilo ≥ 10 písmen, kým v DEX-ramene 11 % pacientov malo pokles vo videní hlavne kvôli katarakte. Priemerný počet injekcií za 12 mesiacov v BCZ-ramene bol 8,6 a len 2,7 v DEX-ramene (tab. 5) [17,28].

Vzhľadom na rastúce množstvo vitrektómii medzi pacientmi s DR je potrebná liečba s dlhým účinkom trvania.

Štúdia CHAMPLAIN

V prospektívnej multicentrickej štúdii CHAMPLAIN [29] bolo sledovaných počas 26 týždňov 55 očí s refraktérnym DEM po pars plana vitrektómii trvajúcim priemerne 43 mesiacov, ktoré boli liečené DEX – implantátom. V 8. týždni 30,4 % pacientov malo zisk ≥ 10 písmen a 42,9 % zisk ≥ 5 písmen [29]. Implantát DEX je jediný liek, ktorý má zrealizovanú prospektívnu randomizovanú štúdiu na očiach po pars plana vitrektómii (PPV).

Štúdia DRRCR.net protokol U

Štúdia DRRCR.net protokol U [30] (n = 129) hodnotila efekt pridania DEX-implantátu k terapii preparátom antiVEGF u pacientov s perzistujúcim DEM s NKCOZ 20/32–20/320 a predchádzajúcou liečbou blokátormi VEGF. Pacienti boli randomizovaní do 2 skupín: kombinovaná liečba (DEX + RNB) a kontrolná skupina (RNB). Priemerná zmena NKCOZ od randomizácie po 24. týždeň bola v kombinovanom ramene +2,7 písmena a v RNB-ramene +3,0 písmena. Priemerný pokles CMT v kombinovanej skupine bol -110 μm a v RNB-ramene -62 μm . Antiglaukómová liečba bola nutná u 29 % pacientov v kombinovanom ramene. Pridanie DEX-implantátu k liečbe antiVEGF u pacientov pokračujúcich v liečbe RNB neprinieslo výraznejšie zlepšenie NKCOZ po 24 týždňoch [30].

V apríli 2018 Busch et al [31] publikovali výsledky retrospektívnej multicentrickej štúdie (n = 110) porovnávajúcej pokračujúcu antiVEGF-liečbu vs liečbu DEX-implantátom po úvodných 3 aplikáciách antiVEGF-preparátu u pacientov s refraktérnym DEM. Boli zaradení pacienti so ziskom ≤ 5 písmen alebo pacienti s redukciou

Tab. 5 | Prehľad zmien počas 12 mesiacov sledovania v štúdii BEVORDEX. Upravené podľa [28]

rameno	zisk NKCOZ > 10 písmen (%)	pokles NKCOZ < 10 písmen (%)	redukcia CMT (μm)	počet injekcií
BCZ	40	0	-122	8,6
DEX 0,7 mg	41	11	-187	2,7

BCZ – bevacizumab DEX – mikronizovaný dexametazonový implantát

Tab. 6 | Prehľad zmien počas sledovacej doby 24 mesiacov štúdie FAME. Upravené podľa [32]

skupina	zisk NKCOZ > 15 písmen (%)	zmena NKCOZ po 2 rokoch (písmena)	operácia katarakty (%)	glaukómová operácia (%)
0,5 $\mu\text{g}/\text{deň}$	28,6	+5,4	50,9	8,1
0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$	28,7	+4,4	41,1	3,7
kontrola	16,2	+1,7	7,0	0,5

CMT ≤ 20 % po úvodných 3 dávkach antiVEGF-liečby. Priemerná zmena NKCOZ po 12 mesiacoch liečby v skupine antiVEGF bola $-0,4 \pm 10,8$ písmena vs $+6,1 \pm 10,6$ písmena v DEX-skupine. Oči v DEX-skupine mali väčšiu pravdepodobnosť získať ≥ 10 písmen po 12. mesiacoch liečby. U pacientov s refraktórnym DEM po 3 aplikáciách antiVEGF-preparátu v DEX-skupine boli zaznamenané lepšie funkčné aj anatomicke výsledky oproti pacientom, ktorí naďalej pokračovali len v samotnej antiVEGF-liečbe [31].

Fluocinolón

Fluocinolón acetonid (FA) je biologicky nerozložiteľný (na rozdiel od dexametazónu) mikroimplantát s postupným uvoľňovaním (Iluvien, Alimera, Alpharetta, GA, USA) aplikovateľný predplneným 25-gauge injektorom s postupným uvoľňovaním 0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$ [13].

Štúdia FAME

Dlhotrvajúci klinický účinok FA implantátu 0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$ vs 0,5 $\mu\text{g}/\text{deň}$ bol hodnotený v prospektívnej, randomizovanej, dvojito maskovanej multicentrickej štúdii FAME [32,33] (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema), do ktorej bolo zaradených 956 očí. Oči boli randomizované do 3 skupín: oči, ktorým bol aplikovaný implantát s vyššou dennou dávkou (0,5 $\mu\text{g}/\text{deň}$), oči s implantátom s nižšou dennou dávkou (0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$) a falošná injekcia (kontrolná skupina). V skupinách liečených s FA implantátom bolo dosiahnuté zlepšenie NKCOZ ≥ 15 písmen už po 3 týždňoch u 28,6 %, resp. 28,7 % očí. Tento zisk NKCOZ sa udržal počas celej sledovacej doby štúdie, taktiež ako výrazný pokles CMT (tab. 6) [32].

V liečených skupinách bola častejšia operácia katarakty oproti kontrolnej skupine. Operácia katarakty bola realizovaná v jednotlivých skupinách (0,5 $\mu\text{g}/\text{deň}$, 0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$ a kontrola) u 50,9 %, 41,1 % a 7 % očí. Zlepšenie NKCOZ u očí, ktoré podstúpili operáciu katarakty, bolo podobné ako u očí, ktoré boli pseudofakické pri randomizácii. Nárast intraokulárneho tlaku bol zaznamenaný v oboch liečených skupinách. Chirurgické riešenie glaukómu bolo realizované u 8,1 % očí liečených implantátom s vyššou dennou dávkou, resp. u 3,7 % s nižšou dávkou [32,33].

Po 36 mesiacoch boli dosiahnuté lepšie funkčné výsledky u očí s trvaním edému viac ako 3 roky (34,0 % vs 22,3 %). Tento zaujímavý výsledok autori vysvetľujú výraznejšou úlohou VEGF v počiatočoch rozvoja DEM, kým

DEM v chronickom štádiu je potencovaný zápalovými cytokínmi [32,33]. Účinnosť preparátu FA u dlhotrvajúcich DEM bola následne overená aj viacerými real-life štúdiami [34–37].

Diskusia

Blokátory cievneho endotelového rastového faktoru (VEGF) sú celosvetovo používané ako prvá voľba v liečbe DEM. Aj napriek tejto účinnej liečbe je skupina pacientov s refraktórnym edémom, ktorí slabo odpovedajú na túto liečbu [17].

Dôležitosť kortikosteroidov v liečbe refraktérneho DEM nereagujúceho optimálne na doterajšie liečebné možnosti bola dokázaná vo viacerých klinických skúšaních [8,15,16,18–20,26–29,32,33].

Triamcinolón acetonid, dexametazón a fluocinolón sa líšia v sile, rozpustnosti a farmakokinetickom profile (tab. 7). Vďaka nízkej rozpustnosti TA sa používa bolusová injekcia do sklovca, v ktorom sa čiastočky TA rozpúšťajú postupne.

Dexametazónový implantát (Ozurdex), najrozpuštnější zo všetkých troch preparátov, je vpravený do oka prostredníctvom injektora.

Fluocinolón neresorbovateľný implantát sa aplikuje v podobe intravitrealnej injekcie pomocou predplneného injektora. Tieto odlišné cesty dopravenia účinnej látky do oka podmieňujú rôzne trvania ich terapeutického účinku. Pre liečivá s väčšou gramážou (TA, DEX) je najvyššia účinnosť pozorovaná počas úvodnej fázy a s následným poklesom. Fluocinolón si stabilný účinok udržiava počas celého trvania terapeutického efektu. Jedno z vysvetlení dôležitosti postupného denného uvoľňovania účinnej látky je, že vysoká dávka by „šokovala“ systém a bunky by sa stali dependentné od vysokých koncentrácií účinnej látky [38].

Post hoc analýza protokolov I DRRCR.net a FAME ukázala, že kortikosteroidy majú potenciál nielen znížiť hrúbku sietnice, ale aj oddialiť progresiu diabetickej retinopatie do proliferatívneho štádia.

Keďže sú známe nežiadúce účinky kortikosteroidnej liečby, jedným z cieľov liečby je maximalizovať dávku a zároveň minimalizovať vznik nežiadúcich účinkov. Minimalizáciou styku účinnej látky s trámčinou trabekula prostredníctvom zadného uloženia implantátu sa môže výška elevácie intraokulárneho tlaku znížiť [38]. V klinických štúdiách s FA je počet antiglaukómových operácií pri použití preparátu Iluvien 7-krát nižší ako pri liečbe inými kortikosteroidnými preparátmi [33]. Môžeme to

Tab. 7 | Prehľad farmakokinetických vlastností jednotlivých kortikosteroidných preparátov.
Upravené podľa [38]

preparát	dávka (mg)	denné uvoľnenie účinnej látky	aplikácia	trvanie terapeutického účinku
Ozurdex	0,7	neznáme	injekčne	2–4 mesiace
TA	4,0	neznáme	injekčne	1–3 mesiace
Iluvien	0,19	0,2 $\mu\text{g}/\text{deň}$	injekčne	36 mesiacov

TA – triamcinolón acetonid

vysvetliť nízkou dennou dávkou účinnej látky uvoľnenej z implantátu a jeho umiestnenia v zadnej časti oka [38].

Aplikácia kortikosteroidov sa odporúča u pacientov, ktorí suboptimálne reagujú na liečbu blokátormi VEGF alebo už pri začiatku liečby majú chronický DEM. Skorý prechod na liečbu kortikosteroidmi môže zlepšiť výsledky liečby [17,22,31].

Okrem toho je tu špeciálna skupina pacientov, u ktorých by mali byť kortikosteroidy zvolené ako prvá línia liečby:

- pacienti s čerstvou kardiovaskulárnou príhodou
- tehotné a kojace ženy
- pacienti, ktorí nie sú schopní alebo odmietajú absolvovať časté aplikácie
- u očí s DME podstupujúcich operáciu sivého zákalu
- u očí po PPV [39,40]

Záver

Neustále napredovanie zobrazovacích metód nám umožňuje veľmi skorý záchyt diabetických zmien a efektívny monitoring ochorenia. Vzhľadom na multifaktoriálnosť diabetu musí byť liečba DEM komplexná, od úpravy stravovacích návykov až po farmakoterapiu či chirurgické riešenie. Snaha o kompenzáciu základného ochorenia vedie k spomaleniu progresie komplikácií.

V prípade fokálneho edému nezasahujúceho centrum makuly je vhodnou liečbou fokálna laserkoagulácia makulárnej krajiny. Prvou voľbou farmakologickej liečby pri DEM sú blokátory cievneho endotelového rastového faktoru, prípadne v kombinácii s odloženou laserkoaguláciou makuly. Bolo dokázané, že v úvode rozvoja DEM zohrávajú kľúčovú úlohu okrem iného hlavne cievne endotelové rastové faktory, kým vo fáze chronicity sú prítomné viac zápalové cytokiníny. Na základe toho možno liečbu perzistujúceho DEM doplniť o intravitreálne podávané kortikosteroidy, ktoré si dokážu efektívne poradiť s lokálnou zápalovou reakciou. Najnovšie preparáty ponúkajú rôzne možnosti podania kortikosteroidu intravitreálne, buď v podobe injekcie alebo implantátu s postupným uvoľňovaním účinnej látky za účelom znížiť počet injekcií a zlepšiť adhérenciu pacienta k liečbe.

Literatúra

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985; 103(12): 1796–1806.
2. Demirel S, Argo C, Agarwal A et al. Updated on clinical trials in diabetic macular edema. Middle East Afr J Ophthalmol 2016; 23(1): 3–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.172293>.
3. [UKPDS Study Group]. Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS). Lancet 1998; 352(9131): 837–853.
4. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med

1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.

5. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2003; 110(9): 1690–1696. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00568-2>.

6. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2005; 112(5):806–816. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.11.045>.

7. Funatsu H, Noma H, Mimura T et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. Ophthalmology 2009; 116(1): 73–79. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.09.037>.

8. Elman MJ, Bressler NM, 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 2011; 118(4): 609–614. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.033>.

9. Ridker Pm, Hennekens CH, Bouring JE et al. C- reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342(12): 836–843. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>.

10. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W et al. Plasma concentrations of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. Diabetologia1999; 42(3): 351–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051162>.

11. Funatus H, Yamashita H, Noma H et al. Aqueous humor levels of cytokines are associated to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243(1): 3–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-004-0950-7>.

12. Mirossay L, Mojžiš J et al. Základná farmakológia a farmakoterapia. Equilibria: Košice 2009: 185–186. ISBN 9788089284436.

13. Whitcup SM, Cidlowski JI, Csaky KG et al. Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018; 59(1): 1–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-22259>.

14. Audren F, Tod M, Massin P et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(10): 3435–3441. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.03-1110>.

15. Kim JE, Pollack JS, Miller DG et al. ISIS-DME: A Prospective, Randomized, Dose-Escalation Intravitreal Steroid Injection Study for Refractory Diabetic Macular Edema. Retina 2008; 28(5):735–740. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318163194c>.

16. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. Arch Ophthalmol 2009; 127(3): 245–251. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.610>.

17. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW et al. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2016; 10: 1723–1730. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S115546>.

18. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs. Deferred Laser Treatment: 5-year Randomized Trial Results. Ophthalmology 2015; 122(2): 375–381. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.047>.

19. Google J, Brucker AJ, Bressler NM et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Randomized Trial Evaluating Short-Term Effects of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone Acetonide on Macular Edema Following Focal/Grid Laser for Diabetic Macular Edema in Eyes Also Receiving Panretinal Photocoagulation. Retina 2011; 31(6): 1009–1027. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318217d739>.

20. Chew E, Strauber S, Beck R et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial of peribulbar triamcinolone aceto-

- nide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 2007; 114(6): 1190–1196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.02.010>>.
21. Karst SG, Lammer J, Mitsch C et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(1): 49–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3828-1>>.
22. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F et al. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Res* 2017; 139: 221–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.06.015>>.
23. Campochiaro PA, Wykoff CC, Brown DM et al. Suprachoroidal Triamcinolone Acetonide for Retinal Vein Occlusion: Results of the Tanzanite Study. *Ophthalmol Retina* 2018; 2(4): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2017.07.013>>.
24. Wykoff CC. Visual acuity gains seen in HULK trial. *Healio Ophthalmology* [online]. [13–11–2017]. Dostupné z WWW: <<https://www.healio.com/ophthalmology/retina-vitreous/news/online/%7Bfc-d4aff1-8064-4698-a608-dbc0a890d92e%7D/visual-acuity-gains-seen-in-hulk-trial>>.
25. Chang Lin JE, Burke JA, Peng Q et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non vitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4605–4609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1167/iov.10-6387>>.
26. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year randomized, sham-controlled of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(10): 1904–1914. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>>.
27. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS et al. [Ozurdex PLACID Study Group]. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013; 120(9): 1843–1851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.018>>.
28. Gillies MC, Lim LL, Campain A et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2473–2481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.002>>.
29. Boyer DS, Faber D, Gupta S et al. [Ozurdex Champlain Study Group]. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011; 31(5): 915–923. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e318206d18c>>.
30. Maturi RK, Glassman AR, Liu D et al. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema. *DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(1): 29–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4914>>.
31. Busch C, Zur D, Frasel-Bell S et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018; 55(8): 789–796. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1151-x>>.
32. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. [FAME study group]. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 626–635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.028>>.
33. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. [FAME study group]. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(10): 2125–2132. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.030>>.
34. Figueira J, Henriques J, Amaro M et al. A Nonrandomized, Open-Label, Multicenter, Phase 4 Pilot Study on the Effect and Safety of ILUVIEN® in Chronic Diabetic Macular Edema Patients Considered Insufficiently Responsive to Available Therapies (RESPOND). *Ophthalmic Res* 2017; 57(3): 166–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000455235>>.
35. Massin P, Erginay A, Dupas B et al. Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clinical Ophthalmol* 2016; 10: 1257–1264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/OPHT.S105385>>.
36. Pessoa B, Coelho J, Correia N et al. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 190 µg (ILUVIEN®) in Vitrectomized versus Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 2018; 59(2): 68–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000484091>>.
37. Agarwal A, Parriott J, Demirel S et al. Nonbiological pharmacotherapies for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(17): 2625–2635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1100172>>.
38. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A et al. Intravitreal corticosteroids in diabetic macular edema. *Pharmacokinetic Considerations*. *Retina* 2015; 35(12): 2440–2449. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000726>>.
39. Zur D, Iglicki M, Loewenstein A. Steroids in the management of diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2019; 62(4): 231–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000499540>>.
40. Concillado M, Lund-Anderson H, Mathiesen ER et al. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular edema during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2016; 165: 7–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2016.02.004>>.