Oftalmologie 2-012 27.6.2012 11:31 Str. 61
proLékaře.cz | 19.12.2026

PŮVODNÍ PRÁCE

Diabetický makulární edém – nové možnosti léčby

Studnička J.

Oční klinika FN a LF UK, Hradec Králové, Přednosta prof. MUDr. Pavel Rozsíval, CSc., FEBO

SOUHRN:

V článku jsou shrnuty literární údaje o nových možnostech léčby diabetického makulárního edému. Při srovnání intravitreální aplikace triamcinolonu oproti fotokoagulaci laserem byl prokázán lepší efekt laserové léčby při jejích menších vedlejších účincích. Při kombinované léčbě triamcinolonem s fotokoagulací laserem ve srovnání s monoterapií laserem nebyl prokázán lepší účinek kombinované léčby. Intravitreální implantát uvolňující fluocinolon acetonid významně zlepšoval nejlépe korigovanou zrakovou ostrost (NKZO), ale vedl k progresi katarakty a elevaci nitrooční tenze. Intravitreálně podávaný ranibizumab významně zlepšoval NKZO v monoterapii i v kombinaci s fotokoagulací sítnice laserem. Intravitreálně podávaný bevacizumab významně zlepšoval NKZO, jeho užití je však pouze off – label. V konečné fázi klinických zkoušek je aflibercept.

Klíčová slova: **fotokoagulace laserem, triamcinolon, fluocinolon acetonid, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept**

SUMMARY:

The Diabetic Macular Edema – New Possibilities of the Treatment

The article summarizes data from the literature about new possibilities of the diabetic macular edema treatment. Comparing intravitreal application of triamcinolone and laser photocoagulation, the better effect of the laser treatment with its lower side effects was proven. In combined treatment of triamcinolone and laser photocoagulation comparing with the laser monotherapy, no better effect of the combined therapy was proven. The intravitreal implant releasing fluocinolone acetonide significantly improved the best-corrected visual acuity (BCVA), but caused cataract progression and elevation of the intraocular pressure. Intravitreal application of ranibizumab significantly improved BCVA in the monotherapy, and in the combination with the retinal laser photocoagulation did as well. Intravitreal application of bevacizumab significantly improved BCVA, but its use is off-label only. Aflibercept is in the final stage of clinical trails.

Key words: **laser photocoagulation, triamcinolon, fluocinolon acetonide, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept**

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 2, p. 61–63

Do redakce doručeno dne 18. 1. 2012
Do tisku přijato dne 7. 5. 2012

MUDr. Martin Studnička, Ph.D.
Oční klinika FN a LF UK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.studnicka@post.cz

ÚVOD

Diabetická retinopatie (DR) a diabetický makulární edém (DME) jsou nejčastější komplikací cukrovky. Klinicky signifikantní DME postihuje 6 až 10 % pacientů s cukrovkou a je spolu s DR nejčastější příčinou slepoty osob ve věku 20–74 let ve vyspělých průmyslových zemích (5). Současná léčba DME zahrnuje ošetření sítnice laserem a chirurgické řešení cestou pars plana vitrektomie (PPV). Základním předpokladem pro léčbu DME a DR je správná kompenzace cukrovky, arteriální hypertenze a dyslipidémie. Nové možnosti léčby DME jsou intravitreálně aplikované kortikosteroidy a blokátory vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF).

INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE KORTIKOSTEROIDŮ

Kortikosteroidy inhibují expresi VEGF a mají zároveň protizánětlivý účinek. Obojí vede ke snížení vaskulární hyperpermeability a následně ke zmenšení makulárního edému. Kortikosteroidy se podávají buď přímo do sklivce ve formě roztoku (triamcinolon), nebo ve formě implantátu, který se postupně odbourává s pomalým uvolňováním účinné látky dexamethasonu. Další možností je přišití trvalého intravitreálního implantátu ke skléře s postupným uvolňováním účinné látky fluocinolon acetonidu do sklivce. Biodegradabilní implantát postupně uvolňující dexamethason je již schválen pro léčbu otoků při žilních sítnicových okluzích (Ozurdex, Allergan, Inc.), v současné době probíhá tříletá studie, která má vyhodnotit jeho účinnost a bezpečnost u DME. Výsledky tříleté, multicentrické, randomizované, klinické studie s trvalým implantátem pomalu uvolňujícím 0,59 mg fluocinolon acetonidu prokázaly jeho vysokou účinnost. U 31 % pacientů s DME bylo za tři roky léčby zjištěno statisticky významné zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) o 3 a více řádků. Zároveň však byl zjištěn horší bezpečnostní profil preparátu, protože v průběhu sledování byla u 91 % léčených pacientů nutná operace katarakty a u více než 60 % pacientů byl zachycen výskyt nitrooční tenze vyšší než 30 mm Hg. Třetina těchto pacientů

Oftalmologie 2-012 27.6.2012 11:31 Str. 62
proLékaře.cz | 19.12.2026

Tab. 1. Výsledky studie DRCR.net

Druh léčby	Fotokoagulace laserem	Triamcinolon 1 mg	Triamcinolon 4 mg
Změna NKZO od začátku léčby (počet písmen)	+1	-2	-3
Zlepšení NKZO o 3 a více řádků optotypů (%)	18	14	17
Změna CRT od začátku léčby (mmmm)	-139	-86	-77
Záchyt zvýšení NT o více než 10 mmHg (%)	10	20	40
Operace katarakty (%)	13	23	51

Tab. 2. Výsledky pokračování studie DRCR.net

Druh léčby	Laser	Ranibizumab + časný laser (3-10 dní po injekci)	Ranibizumab + odložený laser (≥ 6 M po injekci)	Triamcinolon + časný laser
NKZO (počet písmen)	+3	+9	+9	+4 (+8 u pseudofakie)
OCT (μ)	-102	-131	-137	-127
Zvýšení NT ≥ 10 mmHg	11 %	9 %	9 %	50 %
Operace katarakty	14 %	14 %	14 %	59 %
Počet aplikací za 1 rok (medián)		8	9	3

musela podstoupit chirurgické řešení (filtrující operaci), u třech pacientů bylo nutné implantát explantovat (10). Účinnost a bezpečnost triamcinolonu v léčbě DME zjišťovala řada studií. V rámci studie Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) byla zjišťována účinnost triamcinolon acetonidu (Trivaris, Allergan, Inc.) v dávce 1 mg a 4 mg oproti standardní léčbě fotokoagulací sítnice laserem. Do studie bylo zařazeno 840 očí 693 pacientů, kteří byli randomizováni do tří skupin. Dvouleté výsledky ukazuje tabulka č. 1. Studie prokázala lepší efekt ošetření DME laserem nežli intravitreální aplikací triamcinolonu při jeho menších vedlejších účincích (6). V pokračování studie DRCR.net bylo cílem porovnat účinnost fotokoagulace sítnice proti kombinované léčbě laserem s intravitreální aplikací triamcinolonu. V druhých dvou ramenech byla porovnávána účinnost intravitreální aplikace ranibizumabu (Lucentis, Genentech Inc., Novartis Pharma AG) v kombinaci s časnou a odloženou fotokoagulací sítnice laserem. Roční výsledky této studie ukazuje tabulka 2. V případě skupiny pacientů léčených triamcinolonem v kombinaci s fotokoagulací sítnice byla výsledná NKZO stejná jako u skupiny léčené pouze laserem. Při vyhodnocení podskupiny pacientů s arteficiální čočkou byla výsledná NKZO významně lepší a byla srovnatelná s kombinovanou léčbou s ranibizumabem. Důvodem horšího výsledku NKZO byl kataraktogenní efekt kortikoidu. Nežádoucím účinkem byla také elevace nitrooční tenze. Při kombinované léčbě s ranibizumabem byla ve srovnání s ošetřením sítnice laserem významně zlepšena NKZO i centrální retinální tloušťka (CRT) při dobrém bezpečnostním profilu léku (4).

INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE BLOKÁTORŮ VEGF

Mezi blokátory VEGF používanými v léčbě DME patří bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc., Roche Ltd.) a ranibizumab. V poslední fázi klinických zkoušek je aflibercept (VEGF-trap). Řada menších i větších studií prokázala účinnost i bezpečnost bevacizumabu v léčbě DME, nicméně jeho užití je stále pouze v režimu off-label. V prospektivní, randomizované studii BOLT byl zjišťován účinek bevacizumabu podávaného každých 6 týdnů. První tři injekce byly podány vždy, každá další podle nálezu na optické koherentní tomografii (OCT). Účinek byl porovnáván s ošetřením sítnice laserem. Po roce léčby bylo zjištěno průměrné zlepšení NKZO ve skupině očí léčených bevacizumabem o 5,6 písmen a průměrné zhoršení NKZO ve skupině léčených laserem o 4,6 písmena. Pokles CRT byl v první skupině o 129 μm, v druhé skupině o 68 μm. K dosažení těchto výsledků bylo aplikováno nejčastěji 9 injekcí bevacizumabu a provedena tři ošetření sítnice laserem (8). Arevalo a kol. porovnávali ve skupině 139 očí s DME dvě dávky bevacizumabu: 1,25 mg a 2,5 mg. Za 2 roky léčby pozoroval porovnatelné zlepšení NKZO. Ve skupině s bevacizumabem 1,25 mg byla NKZO zlepšena z průměrné vstupní hodnoty 20/150 na průměrnou hodnotu 20/75 při konečném vyhodnocení a ve skupině s bevacizumabem 2,5 mg byla zlepšena ze vstupní hodnoty 20/168 na 20/114 za 2 roky. Průměrně bylo ve sledovaném období aplikováno v obou skupinách 5,8 injekce (1).

Lékem schváleným pro léčbu DME je ranibizumab. Základními klinickými studiemi, které prokázaly jeho účinnost u DME, byla studie RESOLVE a RESTORE. Hlavním cílem studie RESOLVE bylo zjistit, zda je ranibizumab účinný u pacientů s DME. Pacienti byli randomizováni do tří větví. V první větvi bylo placebo, v ostatních dvou větvích byl ranibizumab ve dvou různých dávkách 0,3 a 0,5 mg. Ranibizumab byl podáván první tři měsíce po měsíci a potom každý měsíc při splnění příslušných kritérií. Průměrně bylo nutno podat 10 injekcí ranibizumabu za rok. V obou skupinách s ranibizumabem bylo zjištěno významné zlepšení NKZO ve srovnání s placebem, průměrný zisk byl + 7,8 písmen. Také pokles CRT o 194,2 μm byl statisticky významný. Počet ani charakteristika závažných nežádoucích účinků nebyla odlišná mezi skupinou léčených ranibizumabem a skupinou s placebem (7).

Ve studii RESTORE bylo zjišťováno, zda je ranibizumab účinný v monoterapii nebo v kombinaci s laserem ve srovnání s monoterapií laserem. Design studie byl podobný jako u studie RESOLVE, první tři měsíce byla injekce ranibizumabu po měsíci a další injekce byla podána při splnění příslušných kritérií. Indikace laserového ošetření závisela na rozhodnutí jednotlivých zkoušejících. Výsledkem studie bylo statisticky významné zlepšení NKZO u pacientů v obou větvích s ranibizumabem ve srovnání se standardním ošetřením sítnice laserem. Rozdíl

Oftalmologie 2-012 27.6.2012 11:31 Str. 63
proLékaře.cz | 19.12.2026

v NKZO mezi monoterapií ranibizumabem a kombinací ranibizumabu s laserem byl minimální. Při léčbě ranibizumabem, ať už v monoterapii nebo v kombinaci s laserem, bylo dosaženo zlepšení NKZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů ve 23 %. Pokles CRT byl podobný v obou skupinách s ranibizumabem a byl významně vyšší než u pacientů léčených monoterapií laserem. Průměrný počet aplikací ranibizumabu, ať už v monoterapii nebo při kombinaci laserem, byl 7 injekcí za rok. V celé studii nebyla hlášena žádná endoftalmitida (9).

Na základě výsledků těchto studií vznikla následující doporučení. Ranibizumab je podáván jednou měsíčně do doby, kdy pacientova zraková ostrost je stabilní po tři po sobě jdoucí měsíční vyhodnocení. Jestliže nenastane zlepšení zrakové ostrosti po podání prvních tří injekcí, nedoporučuje se v léčbě pokračovat. Po dosažení stabilizace NKZO je doporučeno její sledování jednou měsíčně. Léčba je znovu zahájena, pokud je při sledování pacienta zjištěno zhoršení zrakové ostrosti vlivem DME.

V klinické studii DA VINCI byl zjišťován efekt aflibercептu na DME. Během šestiměsíčního sledování byl hodnocen účinek u čtyřech různých dávkovacích schémat ve srovnání s ošetřením sítnice laserem. Pacienti byli randomizováni do skupin s intravitreální aplikací 0,5 a 2 mg aflibercептu každé 4 týdny, 2 mg aflibercептu každý měsíc po dobu prvních tří měsíců a poté každých 8 týdnů a 2 mg aflibercептu každý měsíc po dobu prvních tří měsíců a poté podle klinického nálezu. Ve skupinách s aflibercептem se průměrně zlepšila NKZO o 8,5–11,4 písmen ve srovnání se ziskem 2,5 písmene u skupiny pacientů ošetřených laserem (2).

ZÁVĚR

Současnou léčbou DR a DME je fotokoagulace sítnice laserem a chirurgická léčba. Léčba laserem umožní především stabilizovat klinický nález. Podle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) je zlepšení o více než o tři řádky optotypů možné zhruba u 3 % pacientů (3). V případě difúzního DME, především pokud je spojený s vitreomakulární trakcí, se s úspěchem užívá PPV, protože zrušením trakce se zmenší makulární edém a zlepší zraková ostrost. Z nových léčebných možností jsou používány kortikosteroidy a blokátory VEGF A. Účinnost triamcinolonu není větší nežli účinnost ošetření sítnice laserem, jak prokázala studie DRCR.net (4, 6). Fluocinolon acetonid se používá ve formě trvalého implantátu aplikovaného do sklivce. Preparát je účinný, nicméně má horší bezpečnostní profil, více než 90 % pacientů během tří let potřebovalo operaci katarakty, více než 60 % pacientů mělo nitrooční tenzi větší než 30 mmHg alespoň jednou během tříletého sledování a více než 30 % těchto pacientů muselo být řešeno chirurgicky, většinou filtrující operací (10). Avastin zlepšuje NKZO u pacientů s DME, ale jeho užití je možné pouze off-label. Lucentis vede ke statisticky významnému zlepšení NKZO, lék má dobrý bezpečnostní profil, nevede ke vzniku katarakty ani k elevaci nitrooční tenze (7, 9). V závěrečné fázi klinických zkoušek je aflibercept (2).

LITERATURA

1. **Arevalo, JF., Sanchez, JG., Wu, L. et al.:** Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology, 116; 2009: 1488–1497.
2. **Do, DV., Schmidt-Erfurth, U., Gonzales, VH. et al.:** The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patiens with diabetic macular edema. Ophthalmology, 118; 2011: 1819–1826.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol, 103; 1985: 1796–1806.
4. **Elman, MJ., Aiello, LP., Beck, RW. et al.:** Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology, 117; 2010: 1064–1077.
5. **Chen, E., Looman, M., Laouri, M. et al.:** Burden of illness of diabetic macular edema: literatura review. Curr Med Res Opin, 26; 2010: 1587–1597.
6. **Ip, MS., Edwards, AR., Beck, RW. et al.:** A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology, 115; 2008: 1447–1459.
7. **Massin, P., Bandello, F., Garweg, JG. et al.:** Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). Diabetes Care, 33; 2010: 2399–2405.
8. **Michaelides, M., Kaines, A., Hamilton, RD. et al.:** A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study). Ophthalmology, 117; 2010: 1078–1086.
9. **Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U. et al.:** The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology, 118; 2011: 615–625.
10. **Pearson, PA, Comstock, TL, Ip, M. et al.:** Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. Ophthalmology, 118; 2011: 1580–1587.