

(34)

Zastosowanie iniekcji octanu triamcinolonu w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu makulopatii cukrzycowej

Intravitreal triamcinolone acetate injections in treatment of cystoid macular edema due to diabetic maculopathy

Anna Lubczyńska, Jarosław Kocięcki

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

Summary:

Purpose: To appoint the most adequate follow-up parameter of intravitreal TA injections in CME treatment due to diabetic maculopathy and to find the most reliable treatment scheme. **Material and method:** 4 mg (in 0,1 ml) of crystalline TA were injected into the vitreous of 17 eyes.

Results: There was a statistically significant improvement of BCVA for distance and near vision. There was statistically significant difference in retinal thickness outcomes measured at baseline and at the end of the follow-up by both OCT and RTA. No correlation of BCVA changes and retinal thickness changes measured in OCT and RTA was found. **Conclusions:** Intravitreal TA administration seems to be an effective method of treatment in diabetic CME. OCT is the most adequate method of follow-up of intravitreal TA injections in treatment of CME due to diabetic maculopathy. RTA and FA changes analysis are alternative monitoring methods. Dosage of 4mg TA in 0.1 ml seems to be sufficient. In cases of CME recurrence subsequent intravitreal injection in the first 6 month after initial injection seems to unnecessary.

Słowa kluczowe:

makulopatia cukrzycowa, torbielowaty obrzęk plamki, octan triamcinolonu.

Key words:

diabetic maculopathy, cystoid macula edema, triamcinolone acetate.

Wstęp

Torbielowaty obrzęk plamki (cystoid macular edema – CME) powstaje w wyniku nagromadzenia się płynu w obrębie warstwy spłotowatej zewnętrznej oraz jądrazastej wewnętrznej i prowadzi do powstawania przestrzeni swoim wyglądem przypominających torbiele. Do typowych objawów podmiotowych należą obniżenie ostrości wzroku oraz zaburzenia widzenia centralnego z towarzyszącym krzywieniem obrazu i mroczkiem centralnym (1).

Makulopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną pogorszenia widzenia u chorych, szczególnie z cukrzycą typu 2. (2). Do rozwoju makulopatii cukrzycowej dochodzi u blisko 25% pacjentów z cukrzycą. Klinicznie znamiennej cukrzycowy obrzęk plamki, szczególnie o charakterze rozlanym, przetrwały mimo wcześniejszej laseroterapii, może współwystępować ze zmianami torbielowatymi (1,3). W takich przypadkach należy poszukiwać innych metod leczenia. Jedną z nich stanowi podawanie do jamy ciała szklatego syntetycznego, rozpuszczalnego w wodzie glikokortykosteroidu, jakim jest octan triamcinolonu (triamcinolone acetate – TA) (4,5).

Cel pracy

Celem pracy jest wyznaczenie najbardziej odpowiedniego parametru w monitorowaniu skuteczności leczenia przypadków CME w przebiegu makulopatii cukrzycowej za pomocą iniekcji TA do jamy ciała szklatego oraz próba wyznaczenia odpowiedniego schematu terapii.

Material i metodyka

Badaniu poddano 17 oczu 17 pacjentów z rozpoznaniem CME w przebiegu makulopatii cukrzycowej. Średni wiek chorych wynosił 58,7 roku (25-75 lat). W badanej grupie było 12 mężczyzn (70,6%) oraz 5 kobiet (29,4%). We wszystkich oczach wcześniej, co najmniej 12 tygodni przed iniekcją, wykonano laseroterapię ogniskową siatkówki z użyciem lasera argonowego. Z badania wyłączono oczy z cechami postaci aktywnej retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej oraz z cechami trakcji szklisko-siatkówkowej. Ponadto z badania wyłączono chorych podających w wywiadzie w badanym oku jaskrę lub nadciśnienie oczne, chorych z brakiem przejrzystości ośrodków optycznych, chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, chorych z bezsoczewkowością, chorych poddanych wcześniejszej steroidoterapii ogólnoustrojowej, chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek, chorych w wieku poniżej 18 lat oraz kobiety ciężarne. Wszyscy chorzy podpisali formularz świadomej zgody. Wszystkie oczy poddano iniekcji 4 mg/0,1 ml TA do jamy ciała szklatego, po wcześniejszym usunięciu z preparatu chlorku benzalkonium, z użyciem nasadki z filtrem membranowym o wielkości porów 0,2 μm.

Kontroli dokonywano w momencie kwalifikacji (t0), w 24 godziny po iniekcji (t1), w 1 tydzień (t2), w 6 tygodni (t3), w 12 tygodni (t4) oraz w 24 tygodnie (t5) po iniekcji TA. Przy ostatecznej analizie wzięto pod uwagę wyniki początkowe, w połowie okresu obserwacji, po 3 miesiącach, oraz końcowe, po 6

miesiącach obserwacji. Jako główne oceniane parametry przyjęto ostrość wzroku do dali i bliży, wyniki badania wykonanego za pomocą angiografii fluoresceinowej oraz ocenę grubości siatkówki w dołgu wykonaną za pomocą optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography – OCT) – parametr FRT (foveal retinal thickness) oraz analizatora grubości siatkówki (retinal thickness analyzer – RTA) – parametr FAT (foveal average thickness).

Dokonano analizy statystycznej otrzymanych wyników za pomocą testu t-Studenta, testu nieparametrycznego Manna-Whitney’a, testu nieparametrycznego Wilcozona, testu Friedmana, testu χ^2 , testu dokładnego Fischera, testu Fishera-Freemana-Haltona oraz oceny korelacji według Spearmana. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W dniu iniekcji TA czas trwania cukrzycy wynosił średnio 12 lat (2-28 lat). 94,1% pacjentów przyjmowało insulinę. Czas trwania zaburzeń widzenia wynosił średnio 44,8 miesiąca

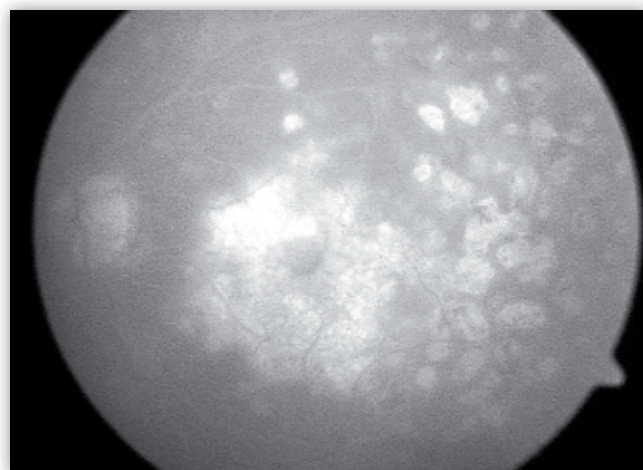
(12-144 miesiące). Średni poziom glukozy we krwi kształtował się na poziomie 144 mg%. Skorygowana ostrość wzroku do dali wynosiła średnio 0,2 (od 0,02 do 0,5), a mediana ostrości wzroku do bliży – 1,5/30 cm (od nieczytania tekstu do 0,5/30 cm).

W fazie późnej angiografii fluoresceinowej we wszystkich oczach widoczna była hiperfluorescencja o kształcie „płatków kwiatu” (ryc. 1, 2).

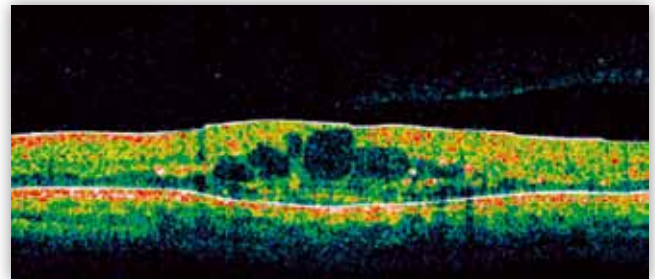
W badaniu OCT obecność pseudotorbieli stwierdzono we wszystkich oczach. Średnia wartość FRT wynosiła 544 μm (400-780 μm), natomiast w badaniu RTA średnia wartość FAT wynosiła 336 μm (ryc. 3, 4).



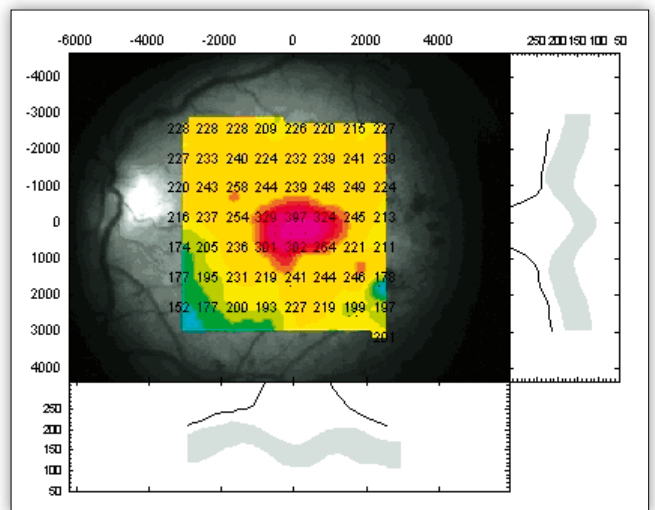
Ryc. 1. Obraz dna oka z obrzękiem plamki w przebiegu makulopatii cukrzycowej u pacjenta A.S.
Fig. 1. Fundus picture of CME in course of diabetic maculopathy in patient A.S.



Ryc. 2. Obraz angiograficzny CME w przebiegu makulopatii cukrzycowej u pacjenta A.S.
Fig. 2. A picture of CME in course of diabetic maculopathy in patient A.S.



Ryc.3. Obraz CME w badaniu OCT u pacjentki L.C.
Fig. 3. OCT picture of CME in course of diabetic maculopathy in patient L.C.



Ryc. 4. Obraz CME w badaniu RTA u pacjentki L.C.
Fig. 4. RTA picture of CME in course of diabetic maculopathy in patient L.C.

Po 3 miesiącach od zabiegu średnia skorygowana ostrość wzroku do dali uległa poprawie do 0,3, a mediana ostrości wzroku do bliży nadal utrzymywała się na poziomie 1,5/30 cm. W badaniu za pomocą angiografii fluoresceinowej cechy CME w fazie późnej ustąpiły w 41,2% oczu (7 oczu). W OCT pseudotorbiele nadal były widoczne w 58,2% przypadków (10 oczu). Średnia wartość FRT wynosiła 394 μm (w 3 oczach – 17,6% – FRT nie przekraczało górnej granicy przyjętej normy), średnia wartość FAT wynosiła 269 μm (w 17,6% mieściła się w granicy przyjętej normy). W 9 oczach (52,9%) z powodu utrzymywania się cech CME zarówno w badaniu OCT, jak i AF wykonano powtórny iniekcję TA.

Po 6 miesiącach średnia skorygowana ostrość wzroku nadal utrzymywała się na poziomie 0,3, a mediana ostrość wzroku

ku do bliży uległa poprawie do 1,25/30 cm. W badanej grupie chorych pod koniec okresu obserwacji zauważono statystycznie istotną poprawę ostrości wzroku do dali i bliży ($p=0,02$). Ostrość wzroku uległa poprawie w 58,8% oczu. Nie było istotnej statystycznie różnicy w zmianie ostrości wzroku między oczami poddanymi 1 iniekcji i 2 iniekcjom TA. W badaniu OCT obecność pseudotorbieli była nadal widoczna w 35,3% przypadków (6 oczu). Średnia wartość FRT wynosiła 357 μm , a średnia wartość FAT wynosiła 264 μm . Zmniejszenie FRT i FAT po 6 miesiącach było istotne statystycznie (odpowiednio $p=0,009$, $p=0,003$). Natomiast grubość siatkówki centralnej mierzona w OCT i RTA nie uległa istotnej zmianie, co widać po porównaniu wyników po 3 i 6 miesiącach obserwacji. Ponadto zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy FRT (OCT) a FAT (RTA) ($R=0,7$, $p=0,005$). W ciągu całego okresu obserwacji zmiany ostrości wzroku do bliży i dali nie korelowały ze zmianami FRT i FAT.

Podczas całego okresu obserwacji do zwyżki ciśnienia wewnątrzgałkowego doszło w sumie w 5 oczach (29,4%). Zwyżkę obserwowano najwcześniej w 1. dobie po iniekcji, a najpóźniej po 3 miesiącach. We wszystkich przypadkach udało się unormować ciśnienie wewnątrzgałkowe po zastosowaniu β -blokerów podawanego w kroplach, a maksymalny czas leczenia wynosił 3 miesiące.

W ciągu całego okresu obserwacji progresję zmnętnienia pod torebką tylną soczewki zaobserwowano w 2 oczach (11,7%).

Omówienie

Główną przyczyną obniżenia ostrości wzroku u pacjentów z cukrzycą jest obrzęk siatkówki. Dotyka on blisko 29% pacjentów, u których choroba trwa 20 lat i więcej (6). Badanie EDTRS wykazało, iż laseroterapia siatkówki daje bardzo korzystne efekty w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki. Zapobiega ona pogorszeniu widzenia u blisko 50% pacjentów, jedynie w 3% oczu obserwuje się poprawę ostrości wzroku (1,3). Z tego powodu pojawiła się potrzeba poszukiwania innych, alternatywnych metod leczenia CME w przebiegu makulopatii cukrzycowej, szczególnie u tych chorych, u których zastosowana laseroterapia nie przyniosła spodziewanych efektów dotyczących zarówno zmniejszenia obrzęku, jak i poprawy ostrości wzroku. Do torbielowatego obrzęku siatkówki w przebiegu makulopatii cukrzycowej dochodzi w wyniku uszkodzenia bariery krew-siatkówka. Dlatego też podanie do jamy ciała szklistego kortykosteroidu, jakim jest octan triamcinolonu, wpływającego na stabilizację wymienionej bariery oraz na zmniejszenie procesu zapalnego, może stanowić alternatywę leczniczą (7,8,9).

W badanej grupie pacjentów zaobserwowano statystycznie istotną poprawę ostrości wzroku do dali i bliży w porównaniu z wynikami przed iniekcją i na koniec okresu obserwacji. Ostrość wzroku do dali uległa poprawie po 6 miesiącach od iniekcji TA w 52,9% oczu, a do bliży – w 58,8% oczu. W badaniach innych autorów, stosujących dawkę TA rzędu 4 mg, poprawę ostrości wzroku do dali stwierdzano po 6 miesiącach w 38% oczu (10), 55% oczu (4), nawet w 82,3% oczu (11). Jonas i Kressig są zwolennikami podawania wyższych dawek TA (20 mg do 25 mg), obserwowali oni statystycznie istotną poprawę ostrości wzroku po 3 i 6 miesiącach od iniekcji, z widoczną tendencją spadkową po 6 miesiącach (3,7,8). Uzyskane przez

nich wyniki nie odbiegają znacząco od obserwacji własnych oraz innych badaczy stosujących 4 mg/0,1 ml TA. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań po zastosowaniu wyższej dawki TA, celowe wydaje się utrzymanie dawki 4 mg/0,1 ml. Zmiany ostrości wzroku w badanej grupie pacjentów nie korelowały ze zmianami grubości siatkówki centralnej mierzonymi w OCT i RTA oraz ze zmianami w AF. Podobne obserwacje poczynił Larsson (12). W oczach pacjentów w części grupy mimo zmniejszenia grubości siatkówki centralnej nie obserwowano poprawy widzenia. Można więc uznać, że iniekcje TA do jamy ciała szklistego wpływają istotnie na poprawę ostrości wzroku u pacjentów z torbielowatym obrzękiem siatkówki w przebiegu makulopatii cukrzycowej, lecz nie jest ona obiektywnym parametrem w ocenie wpływu iniekcji TA na cofanie się zmian torbielowatych w plamce w przebiegu cukrzycy. Potwierdzają to badania Goebel i wsp. (13).

Zarówno w przypadku pomiaru grubości siatkówki w dołku z użyciem OCT, jak i RTA zaobserwowano znamiennej różnicę pomiędzy stanem sprzed iniekcji a stanem w końcowej fazie obserwacji. Nie zauważono natomiast istotnej zmiany pomiędzy wynikami po 3 i 6 miesiącach od zabiegu. Ponadto widoczna była pozytywna korelacja pomiędzy zmniejszeniem grubości siatkówki centralnej mierzonym w OCT (FRT) oraz w RTA (FAT).

Ponieważ wyniki badania AF korelują z obrazem uzyskanym w OCT, a także z ostrością wzroku do dali, można z jednej strony stwierdzić, iż OCT jako badanie nieinwazyjne może zastąpić wykonywanie angiografii zarówno podczas kwalifikacji, jak i oceny wyników leczenia CME za pomocą iniekcji TA do jamy ciała szklistego. Z tego powodu niektórzy badacze nie wykonują angiografii fluoresceinowej rutynowo (12,14). Z drugiej strony w przypadku braku dostępności kosztownego aparatu OCT ocenę zmian torbielowatych w plamce może również umożliwić AF.

Wnioski

W monitorowaniu leczenia CME w przebiegu makulopatii cukrzycowej za pomocą iniekcji TA do jamy ciała szklistego najbardziej obiektywną metodą jest badanie za pomocą OCT. Alternatywę stwarza ocena grubości siatkówki z użyciem RTA oraz badanie za pomocą angiografii fluoresceinowej. Ostrość wzroku do dali i bliży pozwala na ocenę końcowych efektów leczenia, lecz nie jest obiektywnym parametrem w monitorowaniu wpływu terapii na cofanie się cech CME w plamce.

Wystarczającą dawkę octanu triamcinolonu podawanego do jamy ciała szklistego stanowią 4 mg/0,1 ml. W ciągu pierwszych 6 miesięcy od iniekcji TA wykonanie powtórnego zabiegu jest niecelowe.

PIŚMIENNICTWO:

1. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photography. ETDRS report number 10. Ophthalmology 1991, 98(5 suppl), 786-806.*
2. Krepler K, Wagner J, Scu S, Wedrich A: *The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular oedema. Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol 2005, 243, 478-481.*
3. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early treatment diabetic retinopathy study design an baseline*

- patient characteristic. ETDRS report number 7. *Ophthalmology* 1001, 98(5 suppl), 741-756.
4. Machamer R, Sugta G, Tano Y: *Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979, 77, 171-180.
 5. Tano Y, Chandler D, Machamer R: *Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide*. *Am J Ophthalmol* 1980, 90, 810-816.
 6. Maritidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafatio CA, Reichel E, Baurmal C: *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 2002, 109, 920-927.
 7. Jonas JB, Akkoyun I, Kressig I, Degenring RF: *Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study*. *Br J Ophthalmol* 2005, 89, 321-326.
 8. Jonas JB, Degenring R: *Intravitreale Injektion von kristallinem Triamcinolon Acetonid als Therapie des diffusen diabetischen Makulaödems*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002, 219, 429-432.
 9. Jonas JB, Harder B, Kampeter BA: *Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide*. *Am J Ophthalmol* 2004, 138, 970-977.
 10. Kressig I, Degenring RF, Jonas JB: *Intravitreales Triamcinolone-acetonid Komplikationen von infektiöser und steriler Endophthalmitis*. *Ophthalmologie* 2006, 103(3), 30-34.
 11. Jonas JB, Kressig I, Degenring R: *Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases*. *Progress in retinal and eye Research* 2005, 24, 587-611.
 12. Larsson J, Zhu M, Sutter F, Gillies MC: *Relation between reduction of foveal thickness and visual acuity in diabetic macular edema treated with intravitreal triamcinolone*. *Am J Ophthalmol* 2005, 139, 802-806.
 13. Goebel W, Krezchmar-Gross T: *Retinal thickness in diabetic retinopathy*. *Retina* 2002, 22, 759-767.
 14. Islam MS, Negi A, Veron S.A.: *Improved visual acuity and macular thickness 1 week after intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema*. *Eye* 2005, 19, 1325-1327.

XXVIII Sympozjon Retinologiczny, PTO, Poznań
12-14.04.2007 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2007 r. (933)
Zakwalifikowano do druku 25.03.2007 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Anna Lubczyńska
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań

XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej odbędzie się w dniach 20-22 września 2007 roku w Bydgoszczy

Głównymi tematami obrad będą:

Leczenie wad wrodzonych
Leczenie zniekształceń pourazowych i pochorobowych
Mikrochirurgia
Chirurgia estetyczna
Chirurgia odtwórcza włosów

Zainteresowanych Zjazdem prosimy o zgłoszenia na adres Komitetu Organizacyjnego:

Katedra i Klinika Chirurgii Plastycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel./fax: 48 52 585 40 17
e-mail: kikchirplast@cm.umk.pl

Prof. zw. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin – prezes PTCHPRI
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Zieliński – przewodniczący Komitetu Organizacyjnego