

(35)

Zastosowanie iniekcji octanu triamcinolonu w leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu zakrzepu żyły środkowej siatkówki

Intravitreal triamcinolone acetone injections in the treatment of cystoid macular edema due to the central or branch retinal vein occlusion

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 and to find the most reliable scheme of intravitreal TA injections in CME treatment in the course of CRVO and BRVO.

Material and methods: 18 eyes treated with intravitreal injection of 4 mg (in 0.1 ml) of crystalline TA.

Results: There was improvement of BCVA for distance noticed in 38.9% of eyes and for near in 44.4% of cases. 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: The intravitreal TA injections should be considered as an effective method. Foveal morphology and thickness analysis performed by OCT is the most adequate method in follow-up monitoring of intravitreal TA injections in CME treatment in non-ischemic CRVO or BRVO. Central retinal thickness measured by 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 of subsequent intravitreal injection in the first 6 month after initial injection seems to be unnecessary.

Słowa kluczowe:

zakrzep żyły środkowej siatkówki, zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki, torbielowaty obrzęk plamki, octan triamcinolonu.

Key words:

central retinal vein occlusion, branch retinal vein occlusion, cystoid macula edema, triamcinolone acetone.

Wstęp

Zakrzep żyły środkowej siatkówki (central retinal vein occlusion – CRVO) jest to zamknięcie pnia głównego żyły środkowej siatkówki na poziomie blaszki sitowatej. Przyczyną zakrzepu gałęzi żyły środkowej siatkówki (branch retinal vein occlusion – BRVO) jest najczęściej zamknięcie naczynia żylnego w miejscu skrzyżowania z tętnicą, w 63% dotyczy ono kwadrantu górnego skroniowego. Najpowszechniejszym powikłaniem CRVO i BRVO jest torbielowaty obrzęk plamki (cystoid macular edema – CME) (1,2,3). CME powstaje w wyniku nagromadzenia się płynu w obrębie warstwy spłotowatej wewnętrznej i jądrazastej zewnętrznej z centrum w obrębie dołączka. Obrzęk ten prowadzi do obniżenia ostrości wzroku oraz zaburzeń widzenia centralnego z towarzyszącym mroczkiem centralnym (3,4).

W literaturze brak jest jednolitych poglądów określających możliwość leczenia CME w przebiegu CRVO lub BRVO. Uważa się, że pewne nadzieje można wiązać z iniekcjami octanu triamcinolonu (triamcinolone acetone – TA) do jamy ciała szklistego (5,6). TA jest syntetycznym, rozpuszczalnym w wodzie glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, przeciwgośćcowym, przeciwświądowym i przeciwalergicznym.

Cel pracy

Wyznaczenie najbardziej odpowiedniego parametru w monitorowaniu skuteczności leczenia przypadków CME w przebiegu CRVO i BRVO za pomocą iniekcji TA do jamy ciała szklistego oraz próba wyznaczenia odpowiedniego schematu terapii.

Materiał i metodyka

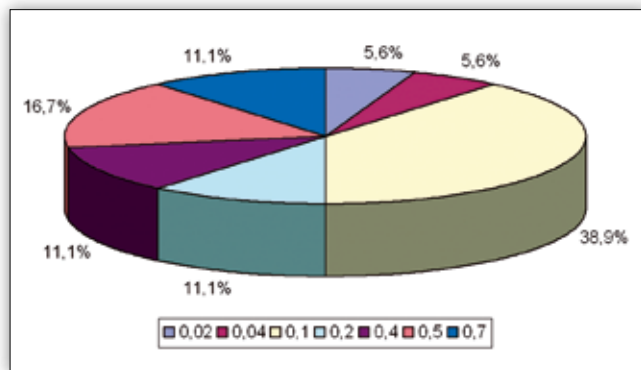
Badaniem objęto 18 oczu 18 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 61,7 roku (44-82 lata). W badanej grupie znalazło się 12 mężczyzn (66,7%) oraz 6 kobiet (33,3%). Za kryteria włączające przyjęto: rozpoznany klinicznie i/ lub angiograficznie CME w przebiegu CRVO lub BRVO bez cech niedokrwienia plamki, trwający co najmniej 3 miesiące, lecz nie dłużej niż jeden rok. Za kryteria wyłączone z badania uznano: leczenie farmakologiczne zakrzepu w okresie jednego miesiąca poprzedzającego badanie, jaskrę lub nadciśnienie oczne w wywiadzie, brak przezierności ośrodków optycznych, zmiany zwyrodnieniowe siatkówki, bezsoczewkowość, wcześniejsze leczenie operacyjne lub laseroterapię siatkówki, steroidoterapię stosowaną ogólnoustrojowo, zaawansowaną niewydolność nerek, wiek poniżej 18 lat, ciążę, brak zgody pacjenta. Wszystkie oczy poddano iniekcji 4 mg/0,1 ml TA do jamy ciała szklistego, po wcześniejszym usunięciu z preparatu chlorku benzalkonium za pomocą nasadki z filtrem membranowym o wielkości porów 0,2 µm.

Kontroli dokonywano w momencie kwalifikacji (t0), 24 godziny po iniekcji (t1), a następnie 1 tydzień (t2), 6 tygodni (t3), 12 tygodni (t4) oraz 24 tygodnie (t5) po iniekcji TA. Przy ostatecznej analizie wzięto pod uwagę wyniki początkowe, uzyskane w połowie okresu obserwacji (po 3 miesiącach) oraz końcowe, tzn. po 6 miesiącach obserwacji. Oceniano następujące parametry: ostrość wzroku do dali i bliży, wyniki badania za pomocą angiografii fluoresceinowej, grubość siatkówki w dołku, mierzona za pomocą optycznej koherentnej tomografii (optical coherence tomography – OCT) – parametr FRT (foveal retinal thickness) oraz analizator grubości siatkówki (retinal thickness analyzer – RTA) – parametr FAT (foveal average thickness).

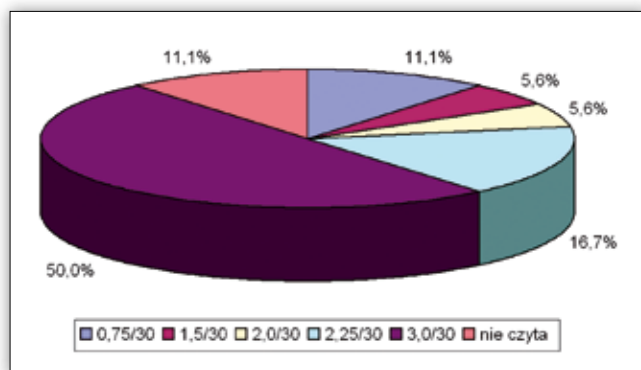
Analizy statystycznej otrzymanych wyników dokonano z użyciem: testu t-Studenta, testu nieparametrycznego Manna-Whitney’a, testu nieparametrycznego Wilcoxona, testu Friedmana, testu χ^2 , testu dokładnego Fischera, testu Fishera-Freemana-Haltona oraz oceny korelacji według Spearmana. Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W momencie kwalifikacji czas trwania zaburzeń widzenia u chorych wahał się od 3 do 10 miesięcy (średnio 4,8 miesiąca). Średnia skorygowana ostrość wzroku do dali wynosiła 0,3, a mediana ostrości wzroku do bliży – 3,0/30 cm (ryc. 1,2).

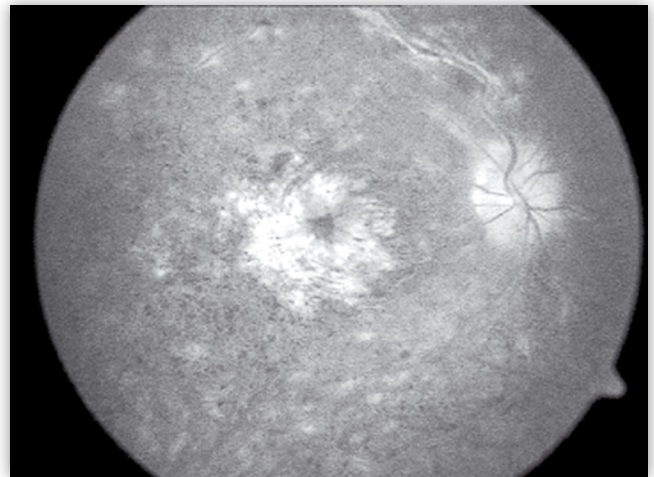


Ryc. 1. Skorygowana ostrość wzroku do dali w czasie t0.
Fig. 1. BCVA for distant vision at the baseline.



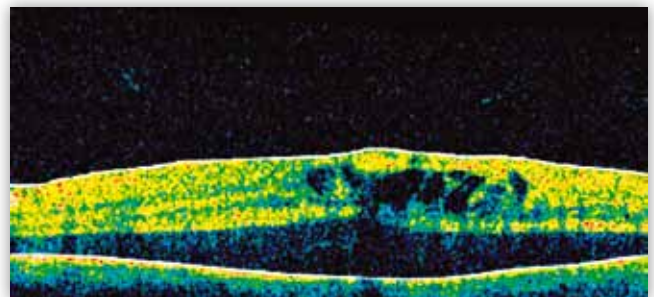
Ryc. 2. Skorygowana ostrość wzroku do bliży w czasie t0.
Fig. 2. BCVA for near vision at the baseline.

Nasilona hiperfluorescencja w fazie późnej angiografii fluoresceinowej była widoczna we wszystkich oczach (ryc. 3).



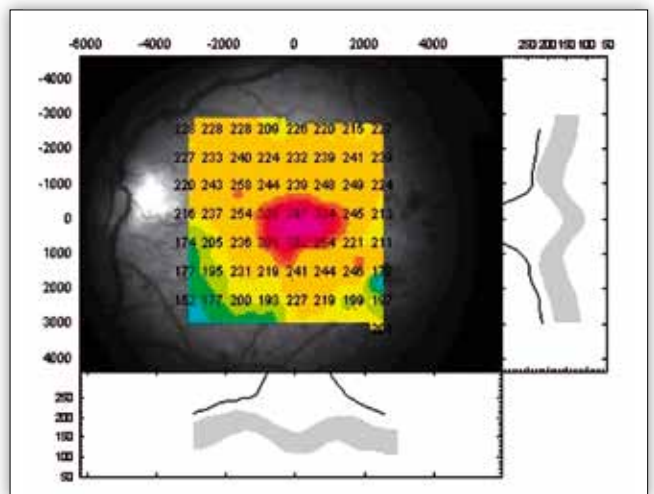
Ryc. 3. Obraz angiograficzny CME w przebiegu CRVO u pacjenta E.G.
Fig. 3. FA picture of CME in course of CRVO in patient E.G.

W badaniu OCT w 18 oczach (100%) widoczne były przestrzenie pseudotorbielowate siatkówki, którym towarzyszyło w 9 oczach (50%) surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej w dołku. Średnia wartość FRT wynosiła 675 μm (394-873 μm) (ryc. 4).



Ryc. 4. Obraz CME w przebiegu CRVO – badanie OCT u pacjenta W.W.
Fig. 4. OCT picture of CME in course of CRVO in patient W.W.

Średnia wartość FAT w badaniu RTA kształtowała się na poziomie 286 μm (ryc. 5).



Ryc. 5. Obraz CME w przebiegu CRVO – badanie RTA u pacjentki G.S.
Fig. 5. RTA picture of CME in course of CRVO in patient G.S.

Po 3 miesiącach obserwacji średnia skorygowana ostrość wzroku do dali wynosiła 0,2, a mediana ostrości wzroku do bliży 2,25/30 cm. W badaniu za pomocą angiografii fluoresceinowej nie stwierdzono cech CME w fazie późnej w 7 oczach (38,9%). W OCT pseudotorbiele były nadal widoczne w 11 oczach (61,1%), a surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej w 4 oczach (22,2%). Średnia wartość FRT wynosiła 404 μm , a FAT 220 μm . W 9 oczach (50%) wykonano powtórny iniekcję TA ze względu na utrzymywanie się cech CME zarówno w badaniu OCT, jak i AF.

Po 6 miesiącach średnia skorygowana ostrość wzroku do dali wynosiła 0,3, a mediana ostrości wzroku do bliży 2,25/30 cm. W ciągu całego okresu obserwacji doszło do poprawy ostrości wzroku do dali w 38,9% przypadków, a do bliży w 44,4% przypadków. Należy jednak podkreślić, że zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku zarówno do dali, jak i do bliży nie była istotna statystycznie.

W OCT pseudotorbiele były widoczne w 9 oczach (50%), natomiast surowicze odwarstwienie siatkówki neurosensorycznej w 4 oczach (22,2%). Średnia wartość FRT wynosiła 403 μm , a FAT – 218 μm . Zmniejszenie FRT i FAT było istotne statystycznie, gdy porównano wartości wyjściowe i po 6 miesiącach ($p = 0,0008$, $p = 0,04$), natomiast nie różniło się znamienne, gdy porównano odpowiednie wartości po 3 i 6 miesiącach obserwacji. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między zmianami FRT, FAT oraz w ostrości wzroku pomiędzy oczami poddanymi jednej lub dwóm iniekcjom TA. Zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy FRT (OCT) a FAT (RTA) ($R = 0,7$, $p = 0,005$). Natomiast brak było korelacji między zmianami ostrości wzroku do dali i bliży a zmianami FRT czy FAT w ciągu całego okresu obserwacji.

Podczas półrocznego okresu obserwacji do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego doszło w sumie w 6 oczach (33,3%) – pierwszą zmianę zaobserwowano najwcześniej w 1 dobie od iniekcji, a najpóźniej po 3 miesiącach. Wszystkie oczy były leczone miejscowymi lekami obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe z dobrym skutkiem, a czas leczenia wynosił maksymalnie 3 miesiące.

W 4 oczach (22,2%) doszło do progresji zmętnienia soczewki pod torebką tylną.

Omówienie

Zamknięcie naczyń żylnych siatkówki przez materiał zakrzepowy wywołuje stres hydrostatyczny, którego następstwem jest uszkodzenie bariery krew-siatkówka oraz zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych. Proces ten jest warunkowany przez śródbłonkowy czynnik wzrostu i prowadzi do obrzęku, szczególnie w okolicy luźno rozmieszczonych włókien Henlego w płamce (7,8). W związku z tym za celowe należy uznać leczenie CME za pomocą iniekcji TA do jamy ciała szklстого, gdyż lek ten wpływa na hamowanie przepuszczalności naczyń włosowatych (1,7,8).

W badanej grupie we wszystkich oczach, w których doszło do poprawy ostrości wzroku zarówno po 3, jak i po 6 miesiącach stwierdzono także zmniejszenie grubości siatkówki centralnej w badaniu OCT i RTA. Inni autorzy również podają statystycznie znaczącą poprawę ostrości wzroku w takim samym okresie obserwacji od podania TA do jamy ciała szklстого, a ich

wyniki nie różnią się znacząco mimo iniekcji różnych dawek leku (4 mg lub 20-25 mg) (1,7,9).

Z naszego badania wynika, że kontrola ostrości wzroku zarówno do dali, jak i do bliży nie jest obiektywnym parametrem w monitorowaniu leczenia. W części badanych oczu, podobnie jak w badaniu Lerce i wsp., mimo cofnięcia się cech CME w badaniu OCT nie stwierdzono poprawy ostrości wzroku do dali i bliży (10). Można zatem powiedzieć, że zmiany ostrości wzroku są bardzo istotne dla pacjenta, aczkolwiek nie pozwalają na obiektywne monitorowanie wpływu zastosowanego leczenia na cofanie się zmian torbielowatych w obrębie płamki.

OCT pozwala oceniać zmiany morfologii płamki oraz dokonywać pomiaru centralnej grubości siatkówki w płamce. Pozytywna korelacja pomiędzy wynikami uzyskanymi za pomocą OCT (FRT) i RTA (FAT) pozwala stwierdzić, że RTA również doskonale nadaje się do monitorowania opisanego leczenia. Ma to znaczenie, gdyż koszt aparatu RTA jest niższy niż OCT. Niestety, badanie RTA wykazuje większą wrażliwość na zmętnienie soczewki czy obecność krwotoków. W badaniu własnym zaobserwowano, że wartości FAT uzyskane w RTA były znacznie niższe niż FRT w OCT. Polito podaje, że różnice w pomiarach OCT i RTA są niewielkie w przypadku wartości bliskiej normie, lecz mogą osiągać nawet 300 μm różnicy w przypadku znacznego obrzęku siatkówki. Należy jednak dodać, że zmiany grubości siatkówki mierzone w pewnych odstępach czasu za pomocą OCT i RTA korelują ze sobą (11).

Porównując wyniki własne z doniesieniami innych autorów, można stwierdzić, że dawka 4 mg TA jest wystarczająca w leczeniu CME w omawianych schorzeniach. Zalecenia Kressig i Jonasa dotyczące wyższych dawek TA (rzędu 20-25 mg) wydają się nieuzasadnione ze względu na brak lepszych efektów leczenia i dłuższy czas utrzymywania się działań niepożądanych (6,9,12,13). Badania własne potwierdzają zalecenia innych autorów, którzy wskazują na konieczność filtracji zawiesiny triamcinolonu przed podaniem do gałki ocznej (9,14), natomiast nie potwierdzają celowości zastosowania ponownej TA w 3 miesiące po pierwszym podaniu (7,8). Jest to związane z tym, że w badanej grupie wyniki końcowe (po 6 miesiącach obserwacji), dotyczące ostrości wzroku oraz grubości siatkówki mierzonej z użyciem OCT i RTA nie różniły się znamienne w oczach poddanych jednej lub dwóm iniekcjom TA. Przedstawione dane sugerują, że schemat leczenia CME w przebiegu CRVO i/ lub BRVO bez cech niedokrwienia płamki, trwającego co najmniej 3 miesiące, lecz nie dłużej niż 1 rok, powinien opierać się na jednokrotnym podaniu 4 mg przefiltrowanego TA do jamy ciała szklстого, a monitorowanie leczenia powinno być oparte na badaniu za pomocą OCT i/ lub RTA.

Wnioski

W monitorowaniu leczenia CME w przebiegu CRVO lub BRVO za pomocą iniekcji octanu triamcinolonu do jamy ciała szklстого najbardziej odpowiednią metodą stanowi ocena morfologii płamki oraz grubości siatkówki centralnej za pomocą OCT, a metodą alternatywną – ocena grubości siatkówki z użyciem RTA oraz badanie za pomocą angiografii fluoresceinowej.

Zastosowanie dawki 4mg/0,1 ml octanu triamcinolonu podawanego do jamy ciała szklстого wydaje się wystarczające, a wykonanie kolejnej iniekcji TA w okresie pierwszych 6 miesięcy obserwacji jest niecelowe.

Piśmiennictwo:

1. Bashshur ZF, Ma'uf RN, Allam S, Jurdi FA, Haddad RS, Noureddin BN: *Intravitreal triamcinolone for management of macular edema due to nonischemic central vein occlusion*. Arch Ophthalmol 2004, 122, 1137-1140.
2. Bhagat N, Goldberger MF, Gascon P, Bell W, Haberman J, Zarbin MA: *Central retinal vein occlusion: review of management*. Eu J Ophthalmol 1999, 9(3), 165-180.
3. *The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion*. Arch Ophthalmol 1997, 115, 486-491.
4. *The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon Laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion*. A J Ophthalmol 1984, 98, 271-282.
5. Jonas JB, Kressig I, Degenring R: *Intravitreal triamcinolone acetamide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases*. Progress in retinal and eye Research 2005, 24, 587-611.
6. Jonas JB, Kressig I, Kampeter B, Degenring RF: *Intravitreales Triamcinolone-acetonid zur Behandlung intraokulärer ödematöser und neovaskulärer Erkrankungen*. Ophthalmologie 2004, 101, 113-120.
7. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, Scott IU, Altaweel MM, Blodi BA, Gangnon RE, Puliafito CA: *Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion*. Arch Ophthalmol 2004, 122, 1131-1136.
8. Krepler K, Ergun E, Sacu S, Richter-Müksch S, Wagner J, Stur M, Wedrich A: *Intravitreal triamcinolone acetamide in patients with macular edema due to central retinal vein occlusion*. Acta Ophthalmol Scand 2005, 83, 71-75.
9. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, Kressig I, Degenring RF: *Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetamide*. Eye 2005, 19, 65-71.
10. Lerche RC, Schaudig U, Scholz F, Walter A, Richard G: *Structural changes of the retina in retinal vein occlusion – imaging and quantification with optical coherence tomography*. Ophthalmic Surg Lasers 2001, 32, 272-280.
11. Polito A, Shah SM, Haller JA, Zimmer-Galler I, Zeimer R, Campochiaro PA, Vitale S: *Comparison between retinal thickness analyzer and optical coherence tomography for assessment of foveal thickness in eyes with macular disease*. Am J Ophthalmol 2002, 134, 240-251.
12. Jonas JB, Degenring RF, Kressig I, Akkoyun I, Kampeter BA: *Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetamide injection*. Ophthalmology 2005, 112(4), 593-598.
13. Jonas JB, Kressig I, Degenring RF: *Intravitreal triamcinolone acetamide as treatment of macular edema in central vein occlusion*. Graef Arch Clin Exp Ophthalmol 2002, 240, 782-783.
14. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU: *Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolone-Therapie*. Ophthalmologie 2004, 101, 121-128.

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

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2007 r. (932)
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

**Światowy lider na rynku soczewek kontaktowych
poszukuje kandydata na stanowisko Professional Affairs Consultant.**

Wymagania:

- okulista lub optometrysta
- minimum 2-letnie doświadczenie w praktyce kontaktologicznej
- dobra znajomość języka angielskiego
- komunikatywność
- umiejętność prowadzenia prezentacji
- gotowość do odbywania częstych podróży
- otwartość, zaangażowanie, umiejętność pracy zespołowej

Zainteresowane osoby prosimy o przesłanie CV wraz z listem motywacyjnym na adres
e-mail: rekrutacja786@jobpilot.pl do dnia 31.07.2007 r.