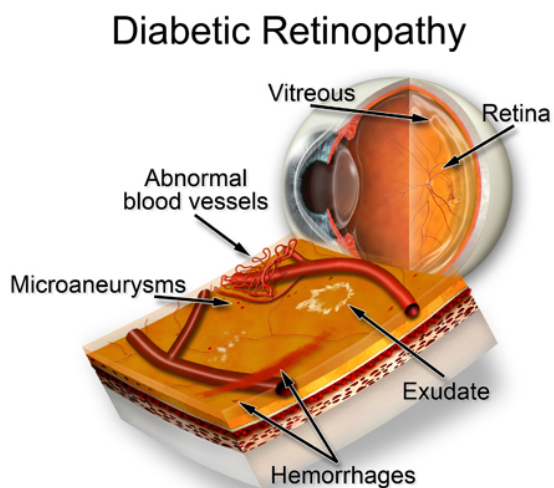




infoline

Nowe formy terapii w retinopatii cukrzycowej

Retinopatia cukrzycowa należy do najczęstszych przyczyn nowo-rozpoznanej ślepoty u dorosłych w wieku 20-74 lat. Jest to fakt, niezależnie od szeregu dostępnych opcji terapeutycznych, w tym: laseroterapii, chirurgii szkliskowej, do- szkliskowej podaży leków i wielu innych mających za cel kontrolę nad poziomem glikemii i ciśnienia krwi. Odzyskanie wzroku w warunkach cukrzycowego obrzęku plamki lub powikłań spowodowanych retinopatią cukrzycową jest mało prawdopodobne. Wydaje się więc, że najlepszą strategią jest prewencja i modyfikacja czynników ogólnoustrojowych, zanim dojdzie do znaczącego uszkodzenia narządu wzroku spowodowanego cukrzycą.



Kontrola ciśnienia i glikemii

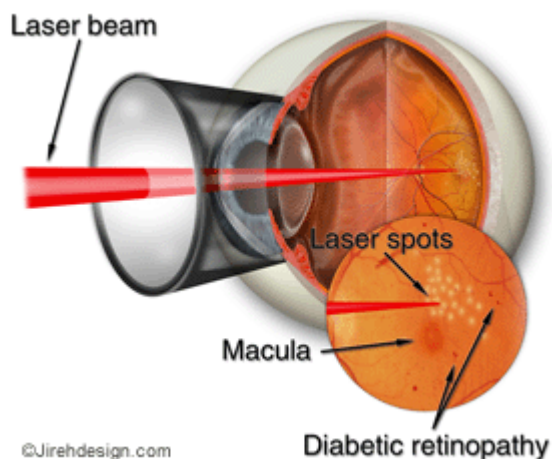
W sytuacji, gdy czas wystąpienia i długość trwania cukrzycy są najpoważniejszymi czynnikami rokowniczymi w rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej, kontrola ciśnienia krwi i poziomu cukru stają się najpoważniejszymi elementami leczenia. Badania DCCT (Diabetic Control and Complications Trial – Badania nad kontrolą cukrzycy i jej powikłań) ujawniły, że ścisła kontrola glikemii ograniczała upośledzenie widzenia w przebiegu cukrzycy typu I. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii (UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetic Study – Pro-

spektywne Badania nad Cukrzycą w Wielkiej Brytanii) dowiodły, że każdy punkt zmniejszenia poziomu hemoglobiny A1C (H_gA1C) dawał 35% ograniczenie powikłań mikronaczyniowych. Badania te zademonstrowały, że ścisła kontrola ciśnienia tętniczego krwi (<150/85) prowadzi do ograniczenia powikłań mikronaczyniowych o 37% w porównaniu do chorych, u których nadciśnienie nie było tak restrykcyjnie obniżane. 10 mmHg obniżenia ciśnienia skurczowego i 5 mmHg rozkurczowego, dawały 47% zmniejszenie średnio-ciężkiego upośledzenia widzenia, jak również zmniejszenie odsetka śmiertelności spowodowanej śmiercią z powodu cukrzycy lub udaru.

Obrazowanie, stopniowanie i leczenie laserowe

Retinopatia cukrzycowa zwykle postępuje, począwszy od łagodnej lub średnio-ciężkiej do ciężkiej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (NPDR), a następnie do postaci proliferacyjnej (PDR). Obrazowanie jest kluczowe w ocenie postępu schorzenia. Na podstawie badań porównawczych, dotyczących oceny subtelnych zmian cukrzycowych, takich jak śródsiatkóvkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe (IRMA) i obszary spadku perfuzji naczyniowej, badacze z Joslin Diabetes Center doszli do wniosku, że wczesne stwierdzenie dyskretnych zmian cukrzycowych zmniejsza ryzyko ślepoty spowodowanej tą chorobą do 5%. Również badania ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, Badania nad Wczesnym Leczeniem Retinopatii Cukrzycowej) wykazały, że dobre badanie dna oka podczas pierwszej wizyty chorego z retinopatią cukrzycową jest poważnym czynnikiem prognostycznym co do ryzyka postępu choroby do postaci zagrażającej utratą widzenia. Badania te dowiodły również, że ocena dna oka po mydriazie farmakologicznej pozwala na dostrzeżenie 2-krotnie większej liczby zmian cukrzycowych niż w oczach z wąskimi źrenicami. Co ciekawe, w długoletniej cukrzycy typu I, zmiany typowe dla

schorzenia mogą rozwijać się poza obszarem ilustrowanym przez standardowe zdjęcia tylnego bieguna (45-stopniowe). Nowoczesne systemy obrazowania, jak np. dostępne w gabinecie AUGON urządzenie firmy [NIDEK AFC-210 Non-Mydriatic Fundus Camera](#), pozwalają na pogodzenie tych niedogodności i wykonanie panoramicznych kompozycji zdjęć obwodu siatkówki, bez konieczności rozszerzenia farmakologicznego źrenic. Stereoskopowe zdjęcia dna oczu są bardziej czułe w rozpoznaniu retinopatii niż badanie kliniczne, często umożliwiają postawienie diagnozy w sytuacjach, w których inne badania nie pozwoliłyby na to. „Badanie kliniczne pozwala jednak lepiej zorientować się w ewentualnym pogrubieniu siatkówki czy identyfikacji drobnych neowaskularyzacji”. Pochodzące z 1999 roku stwierdzenie okulistów z Bostonu podlega obecnie weryfikacji. Dostępne wcześniej systemy wizualizacji siatkówki nie pozwalały na wykonanie wysokorozdzielczych fotografii, na podstawie których możliwe byłoby prze-



prowadzenie analizy poszczególnych sektorów dna oka w stosownym powiększeniu. Obecne fundus-camery zapewniają takie możliwości, co więcej, pozwalają na pełną standaryzację, czego efektem jest powtarzalność badań w odstępach czasu, stosownych do stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej. Angiografia fluoresceinowa nie jest konieczna w rozpoznaniu cukrzycowego obrzęku plamki czy PDR, które można stwierdzić w badaniu klinicznym – pozwala jednak na właściwe poprowadzenie leczenia, oraz ustalenia obszarów spadku perfuzji mikronaczy-

niowej, czy niewyjaśnionej utraty widzenia.



Laseroterapia pozostaje kamieniem milowym w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Badania DRS (Diabetic Retinopathy Study) pokazały, że fotokoagulacja laserowa znacząco ogranicza ciężkie upośledzenie widzenia ($<0,02$) w oczach obciążonych wysokim ryzykiem [wysokie ryzyko obejmuje znaczące neowaskularyzacje na tarczy nerwu wzrokowego (NVD – Neovascularization on the Disk) lub w innym miejscu (NVE – Neovascularization Elsewhere) z krwotokiem szklistkowym]. Wśród poddanych laseroterapii chorych, ryzyko ślepoty w sensie prawnym ulega obniżeniu o 50-60%. Badania ETDRS dowiodły, że laseroterapia w klinicznie znamienym obrzęku plamki (CSME – Clinically Significant Macular Edema) zmniejsza ryzyko zdwojenia kątów widzenia (zaburzenie korespondencji siatkówkowej spowodowane zmianą położenia uniesionej obrętkowo plamki odpowiadającej za centralne widzenie) z 24% do 12%, co przekłada się na ograniczenie utraty widzenia o 50%. Dodatkowo, blisko 20% chorych poddanych laseroterapii odczuwa pewną poprawę widzenia.

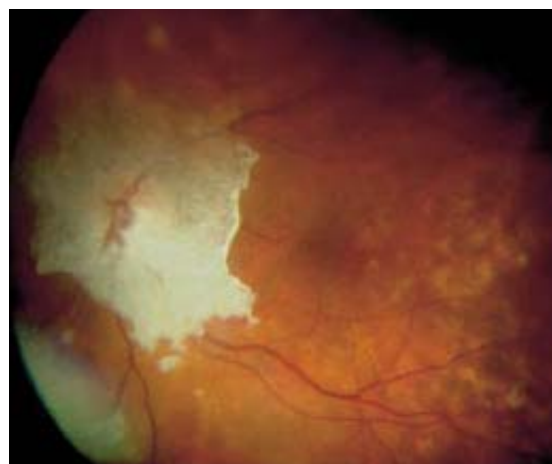
Inhibitor kinazy białkowej C – Ruboksytauryna (Arxxant). Hyperglikemia zwiększa poziom diacyloglicerolu w surowicy i na poziomie komórkowym, będącego fizjologicznym aktywatorem kinazy białkowej C (PKC). Wzrost poziomu PKC jest powiązany ze zwiększeniem miana śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) i wzrostem przepuszczalności

naczyń. Ruboksystauryna jest selektywnym inhibitorem kinazy białkowej C. W badaniach fazy III obejmujących 685 chorych, dobranych losowo w 70 ośrodkach, przyjmowana doustnie dawka 32 mg/dziennie, okazała się skuteczna w opóźnieniu występowania średnio-ciężkiego upośledzenia widzenia. Objawy utrzymującego się średnio-ciężkiego pogorszenia widzenia wystąpiły u 9.1% chorych leczonych placebo, w porównaniu do 5.5% wśród badanych leczonych ruboksystauryną (spadek o 40%). Poprawa widzenia (> 15 liter) obserwowana była u 4.9% w porównaniu do 2.4% z grupy kontrolnej. W grupie poddanej terapii, konieczność wykonania laseroterapii z powodu CSME uległa ograniczeniu, jednak nie obserwowano zmniejszenia progresji NPDR ze średnio-ciężkiej do bardzo ciężkiej. Preparat, produkowany przez Eli Lilly uzyskał aprobatę FDA.

Octreotide – Sandostatin LAR. Niedawno ukończono dwa badania III fazy z zastosowaniem insulino-podobnego czynnika wzrostu – octreotide. Celem badań była ocena wpływu 20-mg i 30-mg dawek Sandostatyny LAR, podawanej domięśniowo co miesiąc, na progresję już istniejące retinopatii cukrzycowej. Cele drugorzędowe polegały na ustaleniu czasu rozpoczęcia cukrzycowego obrzęku płamki i utraty ostrości wzroku. Pacjenci, którzy otrzymywali 30-mg dawkę preparatu wykazywali opóźnienie w postępie retinopatii. Nie obserwowano wpływu na ostrość wzroku czy progresję obrzęku płamki. Badania przeprowadzone w Europie nie potwierdziły obserwacji amerykańskich. Żadne z przeprowadzonych badań nie stwierdziło pozytywnego efektu na ostrość wzroku lub opóźnienia postępu CSME. Efekty uboczne leczenia były znaczące i obejmowały biegunki, kamicę przewodów żółciowych i łagodną hypoglikemię. Ponieważ badania nie pokryły się z deklarowanymi celami, nie spodziewamy się zatwierdzenia Sandostatyny LAR w leczeniu retinopatii cukrzycowej.

Doszklistkowa podaż octanu triamcynolonu (IVTA – Intravitreal Triamcinolone Acetate). Dotychczas zastosowanie octanu triamcynolonu w leczeniu re-

tinopatii cukrzycowej pozostawało poza oficjalną rejestracją do tych celów (off-label). Ograniczone badania retrospektywne i prospektywne wykazywały krótkotrwałą poprawę lub stabilizację ostrości wzroku, zwłaszcza u chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki. Efekty uboczne w postaci zaćmy stwierdzano u 20-100% leczonych, zależnie od liczby aplikacji i czasu trwania obserwacji chorego; wyższe ciśnienia wewnątrzgałkowego stwierdzano u 40% chorych; a dodatkowe występowanie rzekomego i bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej zmniejszyły zainteresowanie stosowaniem w/w.



Protokół IVTA stworzono na potrzeby leczenia rozlanego obrzęku płamki, z podażą substancji na zakończenie zabiegu szklistkowego aby obniżyć wytrącanie się włókienka i przeciek, w trakcie samego zabiegu dla wizualizacji niezmienionego ciała szklistego oraz jako leczenie wspomagające u chorych poddawanych panfotokoagulacji laserowej celem zmniejszenia pozabiegowego obrzęku płamki, czy wreszcie ograniczenia obrzęku siatkówki przed laseroterapią rozsianą.

Aplikatory kortykosteroidowe opóźnionego uwalniania.

Retisert (Control Delivery Systems i Bausch & Lomb) jest wewnątrzgałkowym nie rozkładającym się biologicznie implantem, który dostarcza 0.59 mg octanu fluocynolonu, do 3 lat w dawce 0.5 mikrograma dziennie. Implant składa się z 1.5mm rdzenia leku i otuliny złożonej z silikonu i octanu poliwinolu. Po 24 miesiącach badań II fazy, 28% leczonych chorych doznało poprawy ostrości wzro-

ku o 3 i więcej linii w porównaniu z 8.7%, objętych standardową terapią. Osłabienie ostrości wzroku o 3 i więcej linii wystąpiło u 15.7% leczonych w porównaniu do 13% chorych z grupy kontrolnej.



Całkowite ustąpienie cukrzycowego obrzęku płamki zaobserwowano u 53.7% chorych z implantem w porównaniu z 28.6% chorych bez kortykosteroidów. U 60% chorych doszło do wyżki ciśnienia wewnątrzgałkowego; 19.5% leczonych dawką 0.5mg wymagało zabiegu filtracyjnego w związku z jaskrą; 74.2% chorych na dawce 0.5mg ujawniło cechy poważnego postępu zaćmy, w porównaniu do 13.3% w grupie kontrolnej. Implant Retisert jest obecnie zatwierdzony w przewlekłym niezakaźnym zapaleniu tylnego odcinka błony naczyniowej. Jak dotychczas nie podjęto decyzji co do kontynuacji badań w fazie III.

Medidur (Alimera Science) jest obecnie w trakcie badań III fazy w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Medidur jest wstrzykiwalnym implantem, który dostarcza octan fluocynolonu do tylnej części gałki ocznej. W przeciwieństwie do Retisert, jest to procedura dokonywana w warunkach ambulatoryjnych i nie wymaga sali operacyjnej. Sam lek, podobnie jak jego płaszcz ochronny jest podobny do stosowanego w implantach Retisert.

Posurdex (Allergan) jest doszkliskowy, podlegającym biodegradacji implantem uwalniającym deksametazon. W II fazie badań klinicznych zarejestrowano zna-

czącą poprawę widzenia u chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki. Dawka 700mg przynosiła poprawę w oczach z przewlekłym obrzękiem płamki w 6-miesięcznej obserwacji. Poprawę ostrości wzroku o 15 liter stwierdzono u 18.1% chorych, otrzymujących tę dawkę, w przeciwieństwie do 5.7% chorych z grupy kontrolnej. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego o 10 mmHg i więcej zaobserwowano jedynie u 2% chorych poddanych leczeniu, w porównaniu do 1% z grupy placebo. Mimo, iż system został stworzony na potrzeby implantacji w warunkach sali operacyjnej, to podobne efekty można uzyskać stosując specjalny aplikator 22-ga, który znalazł zastosowanie w badaniach III fazy.

Leki anty-VEGF



Macugen. U chorych z poliferacyjną postacią retinopatii cukrzycowej stwierdza się podwyższone miana VEGF w ciele szklistym i komorze przedniej. Pegaptanib (Macugen OSI/Eyetech) jest aptamerem, który jako pierwszy spośród czynników anty-VEGF został zatwierdzony w leczeniu postaci neowskularnej AMD, jako substancja hamująca izomer 165 VEGF. W badaniach klinicznych II fazy, podawano chorym doszkliskowo 0.3mg, 1mg, 3mg wobec wstrzyknięć pozorowanych, co 6 tygodni. W kryteriach kwalifikacyjnych, laseroterapia ogniskowa przed jak i po podaniu leku była dopuszczalna. U 34% chorych z grupy poddanej leczeniu stwierdzano poprawę ostrości wzroku o 1 i więcej liter, w porównaniu do 10% z grupy kontrolnej, podobne wyniki stwierdzano w przypadku zmniejszenia centralnej grubości siatkówki. Obserwowano również ustępowanie retinopatii proliferacyjnej, zmniejszoną ciężkość

poszerzenia łożyska żylnego, ograniczenie śródsiatkówkowych nieprawidłowości mikronaczyniowych, podobnie jak zmniejszenie potrzeby wykonania następných fotokoagulacji. Badania III fazy są obecnie na etapie rekrutacji.

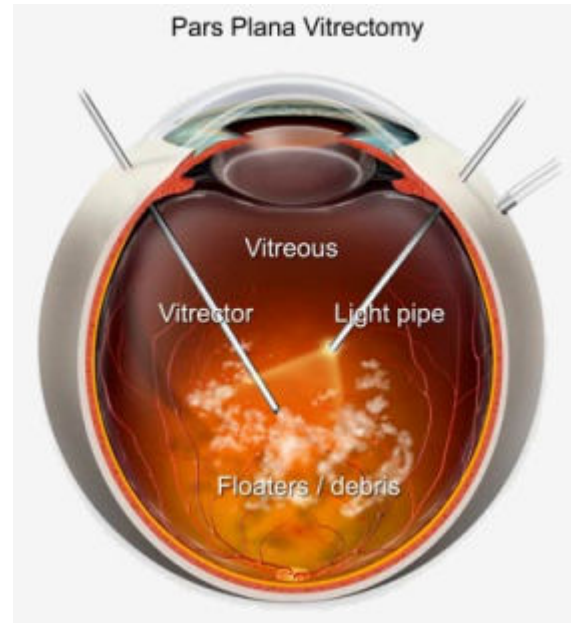
Ranibizumab (Genentech). Ranibizumab jako jedyny zarejestrowany czynnik anty-VEGF wykazał poprawę widzenia u chorych z neowaskularyzacją naczyniówkową i jest supresorem wszystkich lizoforn VEGF. Badania w jednym ośrodku, z rosnącą dawką ranibizumabu aplikowaną chorym (n=10) ze znaczącym centralnym obrzękiem plamki potwierdził poprawę ostrości wzroku u większości chorych, zwłaszcza otrzymujących większe dawki. Centralna grubość siatkówki uległa zmniejszeniu o $45.3 \pm 196.3 \mu\text{m}$ w grupie na niskiej dawce i $197.8 \pm 85.9 \mu\text{m}$ na wysokiej dawce leku. W fazie I, READ-1 (Ranibizumab in Edema of Macula in Diabetes – Ranibizumab w Cukrzycowym Obrzęku Plamki), uczestnicy (n=10) badań poddanych aplikacji dożłkistkowej 0.5mg preparatu w chwili rozpoczęcia, po miesiącu, dwóch i czterech i sześciu, w 7 miesiącu uzyskali poprawę o 14 liter ETDRS, z jednoczesnym zmniejszeniem centralnej grubości siatkówki o $246 \mu\text{m}$.

Avastin. Ze względu na koszty i dostępność bewacizumabu (Avastin, Genetech), dostępnych jest szereg opisanych pojedynczych przypadków oraz ograniczone badania retro- i prospektywne, dotyczące nieoficjalnego zastosowania tego preparatu. Większość badań dowodzi poprawy CSME, ustępowania retinopatii proliferacyjnej, oczyszczania ciała szklistego z krwotoku i ustępowania neowaskularyzacji tęczówkowych. Badania grupy DRCR.net analizują możliwość zastosowania Avastinu w leczeniu retinopatii cukrzycowej.

Pułapka VEGF. Pułapka VEGF (Regeneration i Bayer Health Care) jest rozpuszczalną, całkowicie ludzką „przykrywką” składającą się z domeny Ig-2 receptora VEGF-1 i Ig-3 VEGF-2, połączonych z fragmentem Fc białka, przez co wykazuje zdolność do wiązania wszystkich lizoforn VEGF, jak również łożyskowego czynnika wzrostu. Badania nad pułapką VEGF

znajdują się obecnie na etapie końcowym II fazy w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówkowych wtórnych do AMD, rozpoczyna się również II faza badań nad zastosowaniem tej substancji w leczeniu cukrzycowej choroby oczu (DED – Diabetic Eye Disease).

Witrektomia farmakologiczna



Wykazano, że odłączenie tylne ciała szklistego pomaga w zmniejszeniu cukrzycowego obrzęku plamki i może spowolnić rozwój ciężkiej retinopatii proliferacyjnej. Witrektomii jest wskazana jako zabieg wspomagający leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME – Diabetic Macular Edema) w wybranych przypadkach. Uzasadnieniem wykonania zabiegu jest możliwość osłabienia trakcji przednio-tylnej i stycznej, usunięcie czynników wpływających na proliferację naczyniową i zwiększających przepuszczalność naczyń z ciała szklistego, jak również poprawę w dostępie do tlenu przez siatkówkę. Badania przeprowadzone na małych grupach chorych są obiecujące.

Vitraxe. W badaniach III fazy, swoiście oczyszczona forma hialuronidazy, Vitraxe (ISTA Pharmaceuticals) wykazała znaczące zmniejszenie krwotoków szklistkowych, co z kolei pozwoliło na leczenie laserowe, jednak pierwszorzędnego celu badań, a mianowicie poprawę ostrości wzroku nie został uzyskany. Z tego powodu, lek ten nie przeszedł rejestracji w

leczeniu krwotoków szklistkowych i z tego powodu, jest stosowany nieoficjalnie w podobnych przypadkach. Badania pilotażowe na chorych, u których zastosowano Vitrase wykazały ponadto wzrost ryzyka tylnego odłączenia ciała szkliste go w porównaniu do podaży soli fizjologicznej czy gazu.

iCo-007. Odkryta i opracowana przez ISIS Pharmaceuticals substancja, należy do II generacji anty-sensownych leków hamujących produkcję kinazy c-Raf, enzymu powiązanego z powstaniem nowych, nieprawidłowych i kruchych naczyń w oku. Firma ma nadzieję na wejście w fazę I badań klinicznych, z zastosowaniem w leczeniu retinopatii cukrzycowej.

DRCR

Sieć skupiająca kliniczne placówki badawcze zajmujące się retinopatią cukrzycową (DRCR.net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) jest wspólnym przedsięwzięciem mającym za cel ułatwienie badań klinicznych nad DED.

Sieć powstała we wrześniu 2002 roku i obecnie obejmuje 150 ośrodków patrolnych z ponad 500 naukowcami, głównym założycielem jest National Eye Institute. Niedawno zakończono badania nad zmianami w czasie pomiarów OCT grubości siatkówki w DME.

Kolejne badania są w trakcie obserwacji: 1) badania pilotażowe nad zastosowaniem fotokoagulacji laserowej w leczeniu DME; 2) randomizowane badania porównawcze z doszklistkowym podaniem octanu triamcynolonu i fotokoagulacji laserowej w DME; 3) badania pilotażowe zastosowania octanu triamcynolonu w DME; oraz 4) faza II badań nad anty-VEGF (bewacizumab) w leczeniu DME.

Podsumowanie

Retinopatia cukrzycowa pozostaje główną przyczyną ślepoty. Z pomocą farmakoterapii, wyłącznie lub z dodatkowym uzupełnieniem o procedury zabiegowe, możliwe jest osiągnięcie celu, który sprowadza się do stwierdzenia: „poprawa wyników widzenia z mniejszą utratą wzroku”.