

SMERNICE ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE DIABETIČNE RETINOPATIJE

Ljubljana, 2017

Zbornik

SMERNICE ZA DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJE DIABETIČNE RETINOPATIJE

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Urednice:

Izr. prof. dr. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

Izr. prof. dr. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

Doc. dr. Nataša Vidović Valentinčič, dr. med.

Izr. prof. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

Strokovna recenzija:

Slavica Podgoršek, dr. med.

Očesni oddelek, Splošna bolnišnica Celje

Ljubljana, oktober 2017

CIP – kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica v Ljubljani

COBISS.SI-ID=292451584

ISBN 978-961-6442-81-7 (epub)

ISBN 978-961-6442-82-4 (pdf)

Uredniški odbor

Mojca Globočnik Petrovič, Barbara Cvenkel, Nataša Vidovič Valentinčič, Branka Stirn Kranjc

Zunanji recenzent

Slavica Podgoršek, dr. med.

Očesni oddelek, Splošna bolnišnica Celje

Seznam avtorjev

Barbara Cvenkel, Vladimir Debelič, Mojca Globočnik Petrovič, Polona Jaki Mekjavič, Xhevat Lumi, Davorin Sevšek, Mojca Urbančič, Nataša Vidovič Valentinčič

Strokovni odbor:

Barbara Cvenkel, Vladimir Debelič, Mojca Globočnik Petrovič, Marko Hawlina Polona Jaki Mekjavič, Xhevat Lumi, Dušica Pahor, Vladimir Pfeifer, Davorin Sevšek, Branka Stirn Kranjc, Mojca Urbančič, Nataša Vidovič Valentinčič

Smernice so nastale na osnovi številnih, relevantnih kliničnih študij naravnega poteka, kot tudi zdravljenja diabetične retinopatije. S poznavanjem študij, implementacijo rezultatov in napotkov lahko za več kot 90% preprečimo nastanek slepote. Najpogosteje zajete študije, katerih izsledke pri svojih napotkih upoštevajo naše Smernice so naslednje:

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)
- Follow-up study to the DCCT titled Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)
- Diabetic Retinopathy Study (DRS)
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)
- Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)
- Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) Protocol I study
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) Protocol T study

Slovenske smernice smo uskladili s trenutno aktualnimi smernicami naslednjih organizacij in združenj:

AAO: American Academy of Ophthalmology; CDA: Canadian Diabetes Association; DM: Diabetes mellitus; ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; NHMRC: National Health and Medical Research Council; RCO: Royal College of Ophthalmologists; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, ICO International Council of Ophthalmology; EURETINA: European Society of Retina Specialists in s
Slovenskimi smernicami za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2.

POJASNILO

1. Smernice za diagnostiko in zdravljenje diabetične retinopatije nadomeščajo Smernice iz leta 2010.
2. Priporočila Smernic za diagnostiko in zdravljenje diabetične retinopatije so usklajena z mnenjem članov strokovnega odbora.
3. Priporočila Smernic za diagnostiko in zdravljenje diabetične retinopatije so bila sprejeta na sestanku Razširjenega strokovnega kolegija za oftalmologijo dne 20. Septembra 2017.
4. Smernice za diagnostiko in zdravljenje diabetične retinopatije so v celoti objavljene na spletni strani Združenja za oftalmologijo SZD www.zos-szd.si.

Merila za kategorizacijo ravni dokaza za klinična priporočila

Raven A

Jasen dokaz iz dobro izvedenih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav z dovolj veliko statistično močjo: multicentričnih raziskav, metaanaliz z izborom raziskav s kriterijem njihove kakovosti. Podpora iz dobro izvedenih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav z dovolj veliko statistično močjo: dobro izvedene raziskave v enem ali več centrih, metaanalize z izborom raziskav s kriterijem njihove kakovosti.

Raven B

Podpora iz dobro izvedenih kohortnih opazovalnih raziskav: prospektivnih raziskav kohort ali registrov, ali metaanaliz kohortnih raziskav.

Raven C

Podpora iz slabo kontroliranih ali nekontroliranih raziskav: randomiziranih, vendar z eno ali več napakami, ki lahko vplivajo na rezultat. Podpora iz opazovalnih raziskav z možno napako. Podpora iz serije primerov ali poročil o primerih. Sporen dokaz s težo v prid priporočilu.

Raven E

Lasten konsenz delovne skupine.

S črko opišemo raven dokaza, z rimsko številko nivo priporočila:

I – priporočamo za večino bolnikov

II – nekateri bolniki bi lahko imeli koristi od priporočila

VSEBINSKO KAZALO

Mojca Globočnik Petrovič Priporočila za osnovno vodenje bolnikov s sladkorno bolezni s stališča diabetične retinopatije (presejani pregled, klinični očni pregled napotitev na zdravljenje, presejanje za diabetično retinopatijo)	1
Polona Jaki Mekjavič Diagnostika diabetične retinopatije	13
Vladimir Debelić, Davorin Sevšek Lasersko zdravljenje diabetične retinopatije in diabetičnega makularnega edema	19
Davorin Sevšek Navodila za uporabo mikropulznega laserja pri diabetični makulopatiji	26
Mojca Urbančič Intravitrealna farmakoterapija	29
Mojca Globočnik Petrovič, Xhevat Lumi, Mojca Urbaničič Vitrektomija	43
Nataša Vidović Valentinčič, Mojca Globočnik Petrovič Operacija sive mreže	50
Barbara Cvenkel Priporočila za odkrivanje neovaskularizacije in zdravljenje neovaskularnega glavkoma	57

Kratice

DME diabetični makularni edem
DR diabetična retinopatija
ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA fluoresceinska angiografija
LFK laserska fotokoagulacija
NPDR neproliferativna diabetična retinopatija
NSAR nesteroidna protivnetna zdravila
NV neovaskularizacija
NVG neovaskularni glavkom
PDR proliferativna diabetična retinopatija
PRFK panretinalna laserska fotokoagulacija
SB sladkorna bolezen
VEGF žilni endotelni rastni dejavnik

PRIPOROČILA ZA OSNOVNO VODENJE BOLNIKOV S SLADKORNO BOLEZNIJO S STALIŠČA DIABETIČNE RETINOPATIJE

(PRESEJALNI PREGLED, KLINIČNI OČESNI PREGLED, NAPOTITEV NA ZDRAVLJENJE, PRSEJANJE ZA DIABETIČNO RETINOPATIJO)

Mojca Globočnik Petrovič

S poznavanjem dejavnikov tveganja za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije, s sistematičnim presejanjem za diabetično retinopatijo, ki nam omogoči zgodnje odkritje bolnikov z visoko stopnjo tveganja za poslabšanje vida in s pravočasno napotitvijo na zdravljenje, lahko v veliki meri preprečimo poslabšanje vida in slepoto zaradi diabetične retinopatije.

PRIPOROČILA

1. SEZNANJENOST BOLNIKA O BOLEZNI

Bolniku pojasnimo tveganje za nastanek diabetične retinopatije in poslabšanja vida zaradi diabetične retinopatije. (E, I)

Bolniku razložimo pomen preventivnih očesnih pregledov in intravitrealnega ter laserskega zdravljenja v smislu preprečevanja poslabšanja vida. (E, I)

2. KONTROLA DEJAVNIKOV TVEGANJA

Za preprečevanje in upočasnjevanje napredovanja diabetične retinopatije svetujemo kontrolo dejavnikov tveganja:

1. Ustrezno urejenost glikemije. (A, I) Ciljni HbA1c je med 6,5% - 7,5%, v nekaterih primerih tudi do 8%.
2. Kontrolo krvnega tlaka. (A, I) Ciljni krvni tlak je 140/85 mmHg ali manj.
3. Ciljno raven lipidov v krvi. (A, I)

3. DIAGNOZA DIABETIČNE RETINOPATIJE

Diagnozo DR in določitev stopnje DR opredelimo na osnovi presejalnega pregleda, kliničnega očesnega pregleda in dodatnih diagnostičnih preiskav. (E, I)

Tabela 1. Razvrstitev DR

Brez DR R0	Brez kliničnih znakov, značilnih za DR
Lahka NPDR R1a	Vsaj ena ali več mikroanevrizem Ne vključuje drugih kliničnih značilnosti
Zmerna NPDR R1b	Krvavitve, mikroanevrizme Mehki eksudati Venske abnormnosti, IRMA (intraretinalne mikrovaskularne anomalije) Ne vključuje kliničnih znakov težke in zelo težke NDR
Težka NPDR R1c	Krvavitve, mikroanevrizme v vseh 4 kvadrantih ali Venske abnormnosti v 2 ali več kvadrantih ali IRMA v vsaj 1 kvadrantu
Zelo težka NPDR R1c	Vsaj dve od meril za težko NPDR

Zgodnja PDR R2a	NV Ne vključuje meril kliničnih sprememb, značilnih za PDR z visokim tveganjem in napredovalo PDR
PDR z visokim tveganjem R2b	NV papile, ki obsega več kot $\frac{1}{4}$ velikosti premera papile NV papile in krvavitve pred mrežnico ali v steklovini ali NV ob krvnih žilah, ki obsega več kot $\frac{1}{2}$ premera papile in krvavitve pred mrežnico ali v steklovino
Napredovala PDR R2c	Očesno ozadje nepregledno zaradi krvavitve pred mrežnico ali v steklovino Odstop mrežnice v makuli

Mednarodna klasifikacija razvrstitve DR, ki jo uporabljajo pri presejalnih pregledih (Royal College of Ophthalmologists. 1997. Guidelines for the management of diabetic retinopathy, London.)

DME opredelimo kot klinično pomemben edem makule in zadebelitev mrežnice 250 ali več mikronov (Stratus TD-OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA))

Tabela 2. Klinično pomemben edem makule (ETDRS)

Klinično pomemben edem rumene pege
Edem mrežnice ≤ 500 mikronov od središča rumene pege
Trdi eksudati ≤ 500 mikronov od središča rumene pege z edemom okolne mrežnice
Edem rumene pege velikosti vsaj 1 premera papile v področju največ 1 premera papile od središča rumene pege

Tabela 3. DME glede na lokacijo (ICO smernice):

DME glede na lokacijo	
ne zajema centra rumene pege	zadebelitev mrežnice 1 mm premera, ki ne zajema centralnega ETDRS podpolja mrežnice
zajema center rumene pege	zadebelitev mrežnice 1 mm premera, ki zajema centralno ETDRS podpolje mrežnice

4. PRESEJALNI PREGLED, KLINIČNI OČESNI PREGLED, NAPOTITEV NA ZDRAVLJENJE

Vsakega bolnika s sladkorno boleznijo napotimo na presejalni pregled ali klinični očni pregled, če za to obstaja indikacija (Tabela 4).

1. Presejalni pregled

OSNOVNI DELOVNI PROCES

Opravi diplomirana medicinska sestra in zdravnik oftalmolog.

1. Kratka anamneza
 - osnovni podatki o sladkorni bolezni; tip, kdaj je bila postavljena diagnoza, zdravljenje, dejavniki tveganja: glikiran hemoglobin, hipertenzija, holesterol, lipidi, nefropatija,
 - od kdaj poslabšanje vida, predhodno zdravljenje, druga obolenja
2. Korigirana vidna ostrina po Snellenu (z očali)
3. Midriaza
4. Dve 45° - 50° fotografiji očesnega ozadja (papila v centru, makula v centru)
 - če je fotografija nepregledna, je potrebno slikati sprednji segment
5. Odčitavanje slik in napotitev na ponovni presejalni pregled, klinični očni pregled ali zdravljenje je v domeni zdravnika oftalmologa glede na stopnjo DR (Tabela 2) in glede na določeno vidno ostrino. Če je vidna ostrina pod 0,60 je potrebno bolnika, ne glede na prisotnost ali stopnjo DR, napotiti na klinični očni pregled
6. Vnos podatkov v register

2. Klinični očni pregled

OSNOVNI DELOVNI PROCES

1. Kratka anamneza
 - osnovni podatki o sladkorni bolezni; tip, kdaj je bila postavljena diagnoza, zdravljenje, dejavniki tveganja: glikiran hemoglobin, hipertenzija, holesterol, lipidi, nefropatija
 - od kdaj poslabšanje vida, predhodno zdravljenje, druga obolenja
2. Najboljša korigirana vidna ostrina po Snellenu, merjenje očesnega tlaka
3. Pregled sprednjega segmenta z biomikroskopom in gonioskopija pri ozki zenici

4. Pregled očesnega ozadja z indirektno biomikroskopijo ali oftalmoskopijo v midriazi

3. Na presejalni pregled napotimo

- vsakega bolnika z novoodkrita SB tipa 2 v dveh mesecih po postavljeni diagnozi SB
- vsakega otroka
 - s SB tipa 1 prvič
 - v starosti 10 let ali
 - v začetku pubertete, če je zgodnejša ali
 - 2-5 let po postavljeni diagnozi
 - s SB tipa 2 ob odkritju v adolescenci
- vsakega bolnika s SB brez DR ali z lahko, zmerno DR enkrat letno
- vsakega bolnika z zmerno DR s prisotnimi dejavniki tveganja na 6 do 12 mesecev
- vsakega bolnika z zdravljeno PDR ali makulopatijo, ki je stabilna vsaj 1 leto po končanem zdravljenju
- vsako bolnico s SB, ki načrtuje nosečnost (točka 9)
- vsako nosečnico s SB (točka 9), ki nima retinopatije

4. Po presejalnem pregledu napotimo na klinični očesni pregled z možnostjo napotitve na zdravljenja (E, I)

- vsakega bolnika, pri katerem iz fotografije ne moremo odčitati stopnje DR
- vsakega bolnika, pri katerem ne moremo določiti vidne ostrine ali je le ta pri prvem pregledu manjša od 0,60
- vsakega bolnika s težko in zelo težko obliko NPDR in s PDR z napotitvijo na laser v 1-3 mesecih
- vsakega bolnika z DME z napotitvijo na laser ali intravitrealno farmakoterapijo v 1-6 mesecih glede na lokacijo DME
- vsakega bolnika s predhodno stabilno PDR ali makulopatijo, pri katerem ugotovimo ponovno poslabšanje

5. Na izredni klinični očesni pregled napotimo vse bolnike s SB, ki imajo: (E, I)

- visoko tveganje za napredovanje DR zaradi prisotnih sistemskih dejavnikov tveganja za DR, kot je na novo nastala neurejena hiperglikemija, neurejena hipertenzija, ledvična bolezen v 3 mesecih
- poslabšanje vida:
 - v 4 tednih, če bolnik opaža postopno poslabšanje vida

- v 24 urah, če bolnik opazi nenadno pomembno poslabšanje vida, še posebej, če je enostransko, kar je lahko posledica krvavitve v steklovino ali odstopa mrežnice

Tabela 4. Napotitve na pregled in zdravljenje

RAZVRSTITEV DR		NAPOTITEV	ZDRAVLJENJE
Brez kliničnih znakov DR, R0 Lahka NPDR, R1a brez DME, M0		PP 1 leto	
Zmerna NPDR R1b		PP 6-12 mesecev KOP 3-6 mesecev	
Težka, zelo težka NPDR R1c		KOP	PRFK < 3 mesece
Zgodnja PDR R2a		KOP	PRFK < 3 mesece
PDR z visokim tveganjem R2b		KOP	PRFK < 2 mesece
Napredovala PDR R2c	Hemativitreus	KOP UZ	Opazovanje 1 mesec, če ni resorpcije vitrektomija 1-6 mesecev
	Odstop mrežnice v makuli	KOP	Vitrektomija 1 teden
Stabilna PDR (zdravljena) R2		KOP na 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju če je stabilno 1 leto sledi PP na 6-12 mesecev	
DME, ki ne zajame centra makule M1		KOP	Opazovanje Fokalni laser 3-6 mesecev
DME, ki zajame center makule M2		KOP	IVT 1-3 mesece
			MPL 1-3 mesece
Stabilna DME M		KOP na 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju, če je stabilno 1 leto sledi PP na 6-12 mesecev	

Legenda:

DME diabetični makularni edem

IVT intravitrealna farmakoterapija

KOP klinični očesni pregled

MPL mikropulzni laser

NPDR neproliferativna diabetična retinopatija

PDR proliferativna diabetična retinopatija

PP presejalni pregled

PRFK panretinalna laserska fotokoagulacija

6. Ukrepanje pri načrtovanju nosečnosti in v nosečnosti

1. Ženske z znano sladkorno boleznijo, ki načrtujejo nosečnost (A, I):
 - morajo biti seznanjene, da je potreben klinični očesni pregled pred in med nosečnostjo
 - hitra ureditev glikemije se lahko opravi po kliničnem očesnem pregledu (B, I)
2. Nosečnice z znano sladkorno boleznijo ali s sumom na prej obstoječo sladkorno bolezen, ki jo odkrijemo med nosečnostjo, napotimo na klinični očesni pregled (A, I):
 - čimprej po zanositvi
 - v 28. tednu, če nosečnica nima predhodno ugotovljene DR
 - v 16. do 20. tednu in v 28. tednu, če je že predhodno ugotovljena DR
 - vsaj 6 mesecev po porodu, če je prisotna težka ali zelo težka NPDR (preproliferativna) ali PDR
 - tudi pri zdravljeni DR je potrebno čimprej uravnati neurejeno glikemijo
 - Anti-VEGF je pri nosečnicah kontraindiciran

Očesno ozadje pregledamo po širjenju zenice s kratkodelujočim midriatikom tropikamidom.

DIABETIČNA RETINOPATIJA IN SLEPOTA

Diabetična retinopatija (DR) je med najpogostejšimi kroničnimi zapleti sladkorne bolezni saj jo ima po 20 letih sladkorne bolezni skoraj vsak bolnik.¹ DR se lahko kaže z raznoliko klinično sliko in večinoma ne ogrozi vida. Vid se običajno poslabša pri proliferativni diabetični retinopatiji (PDR) in pri edemu mrežnice v rumeni pegi.

Diabetična retinopatija je najpogostejši vzrok slepote in slepote med delovnim prebivalstvom (v starosti od 16 do 64 let) v razvitem svetu.² Približno odstotek bolnikov s sladkorno boleznijo oslepi zaradi DR.³

V pred kratkim objavljeni raziskavi na Škotskem, kjer so v primerjali incidenco slepote zaradi DR v različnih časovnih obdobjih, so ugotovili, da je bila incidenca slepote 64 na 100.000 na leto v letih od 1990 do 1999, v letih od 2000 do 2009 pa 43 na 100.000 na leto ali po ekstrapolaciji na celotno prebivalstvo 14 na milijon celotnega prebivalstva na leto. Incidenca slepote se je pri bolnikih s SB v letih 2000 - 2009 zmanjševala za 10% na leto.⁴ Relativno tveganje za slepoto je bilo 0,89 na leto, izračunano v obdobju 2000 - 2009.⁴ Prevalenca slepote zaradi DR je bila 210 na 100.000 bolnikov s SB decembra 1999, po desetih letih, decembra 2009 pa skoraj za četrtno manjša in sicer 167 na 100.000 bolnikov s SB.⁴

V zadnjih letih se pogostost slepote med bolniki s SB zmanjšuje zaradi boljšega preventivnega in učinkovitejšega terapevtskega vodenja bolnikov.^{4,5} Najpomembnejši ukrep, ki zmanjšuje delež slepote, je reden očesni pregled. V populacijah, kjer so zagotovljeni redni očesni pregledi in posledično pravočasno zdravljenje (Velika Britanija, Islandija), DR ni več najpogostejši vzrok

slepote.^{4,6,7} Med dejavniki, ki vplivajo na očesno pregledanost bolnikov s SB je najpomembnejša pravočasna apotitev družinskega zdravnika.⁸

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA DIABETIČNO RETINOPATIJO

Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje diabetične retinopatije

Dejavniki tveganja za nastanek in napredovanje DR so: daljše trajanje SB, višja raven HbA1c, arterijska hipertenzija, dislipidemija, proteinurija in nosečnost.⁹⁻¹³

Kronična hiperglikemija je najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek in napredovanje DR in poslabšanje vida.^{9,10,14} Višja raven glikiranega hemoglobina (HbA1c) poveča tveganje za nastanek in napredovanje DR. Z intenzivno insulinsko terapijo znižamo raven glikiranega hemoglobina, kar je povezano z manjšim tveganjem za nastanek in napredovanje DR.⁹ Pri primerjavi skupine bolnikov na intenzivni insulinski terapiji s povprečnim HbA1c 7,0 % s skupino, kjer je bil povprečni HbA1c 7,9 %, so ugotovili 21 % manjše tveganje za napredovanje DR v 12 letih (z definicijo dveh stopenj po Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)).⁹ Podobno so dokazali v Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes ACCORD Eye študiji: pri bolnikih z znižanjem HbA1c s 7,5 % na 6,4 % se je napredovanje DR znižalo za 42%.¹⁴ Ob strogemu zniževanju glukoze in ob striktni glikemični kontroli je bilo prisotno povečano tveganje za hipoglikemijo in za srčno-žilne dogodke, smrtnost je bila večja za 22% (4 % v skupini s povprečno ravniyo HbA1c 7,5% in 5% v skupini s povprečno ravniyo HbA1c 6,4%).¹⁴ Če je HbA1c višji od 7,5 %, je tveganje za nastanek DR 2,5, za napredovanje DR pa 8,1 v šestih letih.¹⁰ Uporaba pioglitazona, ki se uporablja za peroralno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, se odsvetuje pri bolnikih z edemom makule. Pri bolnikih, ki so prejeli pioglitazon, je opisana za 2,6-krat večja verjetnosti edema makule.¹⁵

Višji krvni tlak je neodvisni dejavnik tveganja za napredovanje DR.^{10,11} Pri nižjem krvnem tlaku so ugotovili manjšo stopnjo napredovanja DR (34 % manjše tveganje za napredovanje DR pri skupini s krvnim tlakom 150/85 mmHg v primerjavi s skupino s krvnim tlakom 160/90 mmHg) in boljši vid (47 % manjše tveganje za poslabšanje vida, opredeljeno s tremi vrsticami po ETDRS-optotipu) v devetih letih.¹¹ Vpliv zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema na napredovanje DR še ni dokončno opredeljen. Po metaanalizi z vključitvijo kontroliranih randomiziranih raziskav, ki primerjajo vpliv monoterapije ACE zaviralcev ali zaviralcev angotenzinskih receptorjev z drugimi antihipertenzivi, so ugotovili manjše tveganje za napredovanje in povečano verjetnost regresije DR pri zdravljenju z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema.¹⁶

V Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT)-Protect 2 raziskavi so ugotovili statistično pomembno, za 34% večjo regresijo DR pri zdravljenih hipertoničnih, ki so prejeli antagonist angiotenzin 2 receptorja in manjše napredovanje DR, vendar razlika ni bila statistično pomembna v primerjavi s placebom.¹⁷

Regresija DR je bila prisotna pri bolnikih z začetno lahko ali zmerno DR.¹⁷ Zaključimo lahko, da je uporaba zaviralcev renin-angiotenzinskega sistema kot antihipertenzivnega zdravila lahko učinkovita za zdravljenje začetnih oblik DR.¹⁸

Dislipidemija je povezana s povečanim tveganjem za napredovanje DR, višji celokupni holesterol je povezan s poslabšanjem vida.¹² Višji LDL holesterol je povezan z večjo incidenco DR.¹⁹

Raziskave s statini v terapevtskih odmerkih za zdravljenje hiperholesterolemije, niso pokazale vpliva na napredovanje DR.^{20,21} Vpliv fenofibrata so raziskovali v dveh randomiziranih kontroliranih raziskavah. Ugotovili so, da fenofibrat samostojno ali v kombinaciji s statini zmanjša napredovanje DR.^{22,23} Pri zdravljenju dislipidemije statin v kombinaciji s fenofibratom učinkoviteje zavira napredovanje DR v primerjavi s statinom v kombinaciji s placebom. Statin v kombinaciji s fenofibratom za 40% zmanjša napredovanje DR in potrebo po laserski terapiji ali vitrektomiji v 4 letih, kar posebjaj velja za bolnike z zgodnjo zmerno NPDR.²⁴ Natančno delovanje fenofibrata na napredovanje DR ni pojasnjeno, verjetno deluje neodvisno od ravni maščob v krvi.²⁵

Nefropatija je povezana z večjo incidenco in napredovanjem retinopatije, z večjim tveganjem za edem rumene pege in PDR.²⁶ Nefropatija je običajno povezana s hipertenzijo, kar je verjetno vzrok za vpliv na DR. Aspirin ne vpliva na nastanek ali napredovanje DR in ne povzroča večjega tveganja za krvavitve v steklovino.²⁷⁻²⁹

Pri nekaterih nosečnicah lahko DR hitro napreduje, zato je potrebno skrbno spremljanje in zdravljenje tako med nosečnostjo, kot tudi po porodu.³⁰ Večje tveganje za napredovanje DR je prisotno pri nosečnicah, ki imajo slabo glikemično in antihipertenzivno kontrolo in že prisotno retinopatijo ob zanositvi.³¹

PRESEJALNI PREGLED, KLINIČNI OČESNI PREGLED

Za očesni pregled uporabimo metodo, ki ima vsaj 80% občutljivost in 95% specifičnost. Taki metodi sta oftalmološki pregled z biomikroskopom in nekontaktno lečo in indirektna oftalmoskopija ter fotografiranje očesnega ozadja.³²

Fotografiranje očesnega ozadja se priporočeno opravlja pri široki zenici,³² izjemoma tudi pri ozki zenici z nemidriatično kamero, kar je tehnično sicer najlažje izvedljivo, vendar je večji delež fotografij, ki se jih ne da gradirati.³³ Fotografiranje očesnega ozadja, ki ga lahko opravi usposobljen tehnik ali zdravstveno osebje, omogoča dokumentiranje, sledenje napredovanja DR in nadzor nad kvaliteto dela.

V sistematični metaanalizi raziskav, kjer so analizirali vpliv podaljšanja časovnega intervala rednega presejanja na več kot eno leto pri bolnikih s SB tipa 2, so ugotovili, da ni dovolj dokazov, da bi lahko varno podaljšali in priporočali interval presejanja na več kot eno leto.³⁴ Presejanje na eno leto je priporočeno tako v večini evropskih, kot ameriških smernicah (NHS,

ICO, AAO).

Priporočen začetek in interval presejanja pri otrocih in adolescentih s SB tipa 1 in 2 sta povzeta po ISPAD smernicah.

PROGRAM PRESEJANJA DIABETIČNE RETINOPATIJE

Zgodnje odkrivanje DR in pravočasna napotitev na zdravljenje sta najpomembnejša ukrepa za preprečitev napredovanja bolezni in poslabšanje vida. Od leta 2015 imamo v Sloveniji s strani Ministrstva za zdravje odobren Program presejanja diabetične retinopatije. Nosilec programa je Očesna klinika UKC Ljubljana. Namen programa je uvesti sistematično, na predpisan način, pregledovanje vseh bolnikov s SB in pravočasno napotitev na zdravljenje. Za vsako napotitev bolnik pridobi točno določen datum naslednje obravnave, tako presejalnega pregleda kot kliničnega očesnega pregleda in/ali zdravljenja.

Prvi in osnovni cilj presejalnega programa je zmanjšati pogostost poslabšanja vida in slepote zaradi diabetične retinopatije. Nadalje želimo zagotoviti, da so bolniki, ki so napoteni na presejalni pregled prvič po postavitvi diagnoze SB, pravočasno presejani, da so ponovno presejani vsako leto, da so napoteni pravočasno na zdravljenje in da je celoten delovni proces presejanja opravljen strokovno. Za ta namen je vzpostavljenih 9 regionalnih presejalnih centrov, ki opravljajo presejalne preglede s predvidenim opisanim osnovnim delovnim procesom in zagotavljajo napotitev na zdravljenje.

Vzpostavljeni regionalni centri za presejanje diabetične retinopatije:

Osnovno zdravstvo Gorenjske Kranj: Očesna ambulantna Zdravstveni dom Bled, Očesna ambulantna Zdravstveni dom Kranj

Očesni oddelek SB Celje

Očesni oddelek SB dr. Franca Derganca Nova Gorica

Očesni oddelek UKC Maribor

Očesni oddelek SB Murska Sobota

Očesni oddelek SB Novo mesto

Očesni oddelek SB Izola

Očesna Klinika UKC Ljubljana

Oddelek za ambulantno diabetološko dejavnost Interna klinika-Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana

V Centrih za presejanje diabetične retinopatije na osnovi fotografij mrežnice, vidne ostrine in osnovnih podatkov o sladkorni bolezni, zdravnik oftalmolog napoti bolnika na ponovni presejalni pregled v določenem časovnem obdobju ali na klinični očesni pregled ali zdravljenje, če za to obstaja indikacija.

Literatura

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
2. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124–36.
3. Fong DS, Sharza M, Chen W, et al. Vision loss among diabetics in a group model Health Maintenance Organization (HMO). *Am J Ophthalmol* 2002;133:236-41.
4. Hall H, Chinn DJ, Sinclair A, Styles CJ. Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population. *Diabet Med* 2013;30:349–54.
5. Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications* 2009;23:229-38.
6. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016;100:105-14.
7. Arun CS, Al-Bermani A, Stannard K, Taylor R. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. *Diabet Med* 2009;26:489-92.
8. Dervan E, Lillis D, Flynn L, et al. Factors that influence the patient uptake of diabetic retinopathy screening. *Irish Journal of Medical Science* 2008;177:303-8.
9. United Kingdom Prospective Diabetes 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. *Lancet* 1998;352:837-53.
10. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-63.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
12. Chew EY, Klein ML, Ferris 3rd FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
13. Chew EY, Mills JL, Metzger BE. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes Care 1995;18:631-637.
14. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
15. Merante D, Menchini F, Truitt KE, Bandello FM. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies-evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE. *Drug Saf.* 2010;33:643-52.
16. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes and associated risk factors. UKPDS 30. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303.

17. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;378:1385-93.
18. Wright AD, Dodson PM. Diabetic retinopathy and blockade of the renin-angiotensin system: new data from the DIRECT study programme. *Eye (Lond)* 2010;24:1-6.
19. Salinero-Fort MA, San Andres-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gomez-Campelo P. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76417. doi: 10.1371/journal.pone.0076417
20. Dodson PM. Medical treatment for diabetic retinopathy: do the FIELD microvascular study results support a role for lipid lowering? *Practical Diabetes* 2008; 25:76-79.
21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
22. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
23. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
24. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–51.
25. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687-1697.
26. Skyler JS. Microvascular complications. Retinopathy and nephropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:833-56.
27. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:779-793.
28. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:760-776.
29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8 *Ophthalmology* 1991;98:757-765.
30. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000; 23:1084-91.
31. Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy?: an update. *Current Diabetes Reports* 2008;8:270-3.
32. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1258-63.

33. Singer DE, Nathan DM, Fogel HA, Schachat AP. Screening for diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1992;116: 660-71.
34. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016;100:105-14.

DIAGNOSTIKA DIABETIČNE RETINOPATIJ

Polona Jaki Mekjavić

Diagnozo DR postavimo na podlagi kliničnega očesnega pregleda ali presejalnega pregleda, za natančnejšo opredelitev stanja žilja in prekrvavitve mrežnice, v makuli ali preiferno, pa potrebujemo angiografijo. Za opredelitev prisotnosti DME in predvsem za spremljanje učinkov zdravljenja le-tega, pa je neobhodna optična koherentna tomografija.

PRIPOROČILA

1. Osnovno opredelitev prisotnosti ali stopnje DR opravimo s kliničnim očesnim pregledom ali s presejalnim pregledom. (B, I)

1. Optično koherentno tomografijo (OCT) uporabimo za opredelitev in spremljanje zdravljenja DME. Opredelimo centralno debelino mrežnice (CRT), podmrežnično tekočino (SRF), znotrajmrežnične ciste (IRC), neurejenost notranjih slojev mrežnice (DRIL), spremembe v sloju fotoreceptorjev in v zunanji mejni membrani, steklovinsko-mrežnični stik (VMT), debelino žilnice. (A, I)

2. Fluoresceinsko angiografijo (FA) zadajšnjega pola in periferije ali širokokotno FA opravimo

- pred začetkom zdravljenja DME in napredovale NPDR (težke in zelo težke NPDR)
- pred začetkom ali med zdravljenjem PDR
- med zdravljenjem, kadar ni ustreznega odgovora na zdravljenje in/ali pri dolgotrajnem spremljanju bolnika. (A, I)

3. OCT angiografijo (OCT-A) uporabimo kot dopolnilno metodo FA za prikaz povrhnjega in globokega kapilarnega pleteža mrežnice. (B, II)

DIAGNOSTIKA DIABETIČNE RETINOPATIJ

1. presejalni pregled
2. klinični očesni pregled
3. dodatna diagnostika:
 - FA zadajšnjega pola in periferije ali širokokotna FA
 - OCT
 - OCT-A

DIAGNOSTIKA DME

1. klinični očesni pregled

2. izhodna FA, ki se lahko dopolnjuje z OCT-A
3. optična koherenčna tomografija (OCT)

SPREMLJANJE DME MED ZDRAVLJENJEM

1. vidna ostrina
2. OCT: merjenje CRT in specifičnih biomarkerjev

Ukrepi

Klinične značilnosti DR opredelimo s prisotnostjo značilnih mikrovaskularnih sprememb pri kliničnem očesnem pregledu ali pri presejalnem pregledu.

Pregled očesnega ozadja opravimo po predhodni razširitvi zenice. Ozadje pregledamo z direktno ali z indirektno oftalmoskopijo. Pregledamo zadajšnji pol in periferijo.

Utemeljitev

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih postavimo diagnozo diabetična retinopatija (DR), vidimo značilne mikrovaskularne spremembe na očesnem ozadju. Najzgodnejše spremembe so mikroanevrizme (MA); vidimo jih kot drobne ostro omejene rdeče pikice. Najdemo tudi krvavitve na očesnem ozadju, ki so lahko plamenaste, če so v plasti živčnih vlaken ali pikaste, če so v srednjih plasteh mrežnice. Znotrajmrežnične žilne nepravilnosti (IRMA) se vidijo kot skupki zvijuganih in razširjenih žilic v mrežnici. Vene so lahko spremenjene, razširjene in mestoma klobasasto zažete. Lahko so prisotni trdi eksudati, znotrajmrežnični rumenkasti depoziti, ki nastanejo zaradi kroničnega lokaliziranega spuščanja retinalnih žil. Mehki eksudati so svetlejši, so v živčnih vlaknih mrežnice in so odraz lokalne ishemije.¹ Diabetični makularni edem (DME) nastane zaradi okvare mrežničnožilne pregrade. DME je lokaliziran, če je posledica fokalnega spuščanja iz kapilar, če pa je spuščanje iz kapilar bolj generalizirano, nastane difuzen DME.² Kadar je mrežnica hipoksična, se lahko iz mrežničnih žil razrastejo nove žile. Nove žile najdemo na površini mrežnice, razraščajo se lahko tudi v steklovino. Nove žile nimajo pericitov, zato so krhke, iz njih krvavi. Sčasoma iz njih lahko nastanejo vezivni trakovi, ki dvignejo mrežnico.¹

ANGIOGRAFIJA OČESNEGA OZADJA

Ukrepi

Fluoresceinska angiografija (FA) je pomembno diagnostično orodje za pregled centralne in periferne mrežnice. Opravimo pred začetkom zdravljenja, da se opredeli stopnjo DME in spremembe DR ter med zdravljenjem, kadar ni ustreznega odgovora na zdravljenje in/ali pri dolgotrajnem spremljanju bolnika. S FA prikažemo zadajšnji pol mrežnice in periferno

mrežnico. Za prikaz perifernih a-kapilarnih predelov in/ali novih žil na periferiji mrežnice se lahko uporablja širokokotno angiografijo. Kot dopolnilna metoda FA za prikaz povrhnjega in globokega kapilarnega pleteža mrežnice se lahko uporabi OCT angiografija (OCT-A).

Utemeljitev

Z angiografijo prikažemo stanje mrežničnih žil in kapilarne mreže v centru in na perifernih delih mrežnice. FA ostaja zlati standard za diagnostiko DR in DME, saj je trenutno edina splošno uveljavljena preiskava, ki prikaže spuščanje iz kapilar. Pri DR prikaže različne spremembe, kot do mikroanevrizme (MA), intraretinalne drobnožilne nepravilnosti (IRMA), področja mrežnice brez kapilar (a-kapilarne predele mrežnice) ter velikost in meje centralnega dela makule brez žil (FAZ – fovealnaavaskularna zona).³ S FA ločimo zaradi sladkorne bolezni spremenjene žile v makuli od drugih stanj, pri katerih žile v makuli tudi spuščajo, kot je to npr. pri makularnih telangiektazijah.⁴ Prikažemo spremembe v mrežnici, ki so ev. predmet fokalnega laserskega zdravljenja. Povečanje FAZ je pomemben napovedni dejavnik za učinek zdravljenja.⁵ FAZ lahko prikažemo s FA, lahko pa tudi z neinvazivno preiskovalno metodo OCT-A. Z OCT-A prikažemo ne le povrhnji, ampak tudi globoki žilni pletež mrežnice; slednji je pri DR najprej prizadet. S to preiskavo pa ne prikažemo vseh MA in ne moremo ločiti med tistimi, ki spuščajo in tistimi, ki ne spuščajo. OCT-A je diagnostična metoda, ki se sicer še razvija, je pa že poznanih nekaj značilnih sprememb, ki jih vidimo z OCT-A pri DR: MA, venske zanke, področja brez kapilarne mreže, povečanje FAZ, zažemanje ven.⁶ Z OCT-A istočasno prikažemo omejeno področje mrežnice, do velikosti 9x9 mm na enem posnetku, zato tudi ne prikažemo dobro sprememb na perifernih delih mrežnice. Tudi na perifernih delih nastanejo spremembe pri bolnikih z DR, zlasti področja brez kapilarne mreže in nove žile; vse to prikažemo na enem posnetku s širokokotno FA ali z več posnetki perifernih delov mrežnice z lečo 55 oz. 50 stopinj, ki jo običajno uporabljamo pri FA. Prikaz prekrvavitve periferne mrežnice je pomemben tudi zato, ker je vse več dokazov o vplivu ishemije perifernih delov na DME.⁷

OPTIČNA KOHERENČNA TOMOGRAFIJA (OCT)

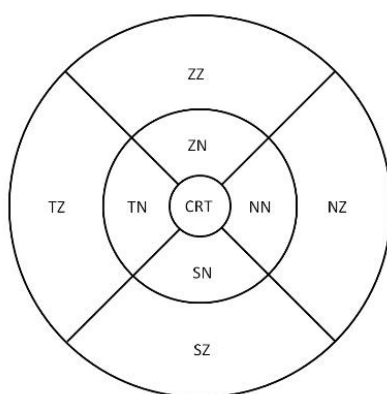
Ukrepi

OCT se uporablja za presejanje, razvrščanje in spremljanje DME ter za sledenje zdravljenja DME. Prikaže centralno debelino mrežnice (CRT), podmrežnično tekočino (SRF), znotrajmrežnične ciste (IRC), neurejenost notranjih slojev mrežnice (DRIL), spremembe v sloju fotoreceptorjev in v zunaji meni membrani, steklovinsko-mrežnični stik (VMT) in debelino žilnice.

Utemeljitev

OCT je hitra in neinvazivna slikovno diagnostična preiskava, ki se najpogosteje uporablja za ugotavljanje sprememb v makuli. Pri DME opazujemo morfološke spremembe, kvantitativne kazalce in kvantitativne kazalce.

Napredovanje bolezni in učinke zdravljenja lahko sedaj kvantitativno spremljamo z avtomatičnim merjenjem centralne debeline mrežnice (CRT), ki odraža prisotnost znotrajmrežničnih cist in/ali tekočine pod mrežnico in/ali difuzne zadebelitve mrežnice. Merimo debelino mrežnice z določanjem razdalje med steklovinsko-mrežničnim stikom in bazalno membrano retinalnega pigmentnega epitelijskega. OCT aparati lahko avtomatično izmerijo debelino mrežnice (RT-retinal thickness); najpogosteje se uporablja protokol, ki pokaže povprečno debelino mrežnice v vsakem od 9 podpolj definiranih v ETDRS študiji (Slika 1). Debelino centralne mrežnice izražamo s CRT (iz angl. Central Retinal Thickness), ki pove povprečno debelino mrežnice v centralnem podpolju.



Slika 1: Podpolja ETDRS

CRT = centralno, NN = nazalno notranje, ZN = zgornje notranje, TN = temporalno notranje, SN = spodnje notanje, NZ = nazalno zunanje, ZZ = zgornje zunanje, TZ = temporalno zunanje, SZ = spodnje zunanje

Najznačilnejši kvalitativni kazalci ali biomarkerji OCT so nizkoreflektivni okrogli ali ovalni prostori v senzorni mrežnici, napolnjeni s tekočino, ki so lahko različno veliki, t.i. Znotrajmrežnične cisoidne spremembe (IRC). Tekočina se pri DME lahko nakopiči tudi pod mrežnico (SRF), kar z OCT vidimo kot optično prazen prostor med senzorno mrežnico in pigmentnim epitelijem. Neurejenost notranjih slojev mrežnice (DRIL) se kaže s prekinitvami in/ali spremenjeno debelino sloja ganglijskih celic, notranjega in zunanjega plexiformnega ter notranjega in zunanjega jedrnega sloja; DRIL ugotavljamo v centralnem milimetru makule.⁸ Z analizo značilnih OCT znakov, ki jih opazimo pri DME, v kliničnih raziskavah o učinku

zdravljenja ugotavljajo, da imajo OCT biomarkerji verjetno lahko tudi napovedno vrednost za učinek zdravljenja. Boljši vid po zdravljenju DME so opazili pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem manj cist v mrežnici (IRC),⁹ subretinalno tekočino (SRF),^{10,11} še neodstoplo steklovino¹¹ in/ali debelejšo žilnica pod foveolo. Slabši vid po zdravljenju pa je bil pri bolnikih, ki so imeli neurejene notranje sloje mrežnice (DRIL) v več kot polovici centralnega milimetra makule ali pri katerih se je DRIL pojavil v prvih štirih mesecih zdravljenja¹² in pri tistih, ki so imeli spremembe v zunajih slojih mrežnice – zunanji mejni membrani in elipsoidni coni.¹³ Naštete kvalitativne kazalce je potrebno še preveriti v dodatnih raziskavah, vsekakor pa bodo imeli še večji pomen, če jih bo z razvojem tehnologije mogoče avtomatično kvantificirati.

Literatura

1. Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghorne P. Lesions of diabetic retinopathy. In: Management of diabetic retinopathy. BMJ Publishing Group; 1996. p.96-156.
2. Das A, McGuire PG, Rangesamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. Ophthalmology. 2015 Jul;122:1375-94.
3. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. Ophthalmology 1986; 93:989-97.
4. Chew EY, Murphy RP, Newsome DA et al. Parafoveal telangiectasias and diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1986;104:71-5.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Ophthalmology 1987; 94:761–774.
6. Lee J, Rosen R. Optical coherence tomography angiography in diabetes. Curr Diabetes Rep 2016;16:123.
7. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S: Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2012; 96:694–698.
8. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al: Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol 2014;132:1309–1316.
9. Gerendas B, Simader C, Deak GG, Prager SG, Lammer J, Waldstein SM, Kundi M, Schmidt-Erfurth U: Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:1791–1791.
10. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA: Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. Ophthalmology 2015;122:1395–1401,
11. Gerendas B, Simader C, Deak GG, Prager SG, Lammer J, Waldstein SM, Kundi M, Schmidt-Erfurth U: Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55:1791–1791.

12. Sun JK, Radwan S, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, Silva PS, Aiello LB, Aiello LP: Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes* 2015;64:2560–2570.
13. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC: Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:61–70.

LASERSKO ZDRAVLJENJE DIABETIČNE RETINOPATIJE IN DIABETIČNEGA MAKULARNEGA EDEMA

Vladimir Debelić, Davorin Sevšek

PRIPOROČILA

1. Težka ali zelo težka NPDR ali zgodnja PDR:

- napotitev na zdravljenje v obdobju do 3 mesecev
- zdravljenje z LFK v predelu ishemičnih področij ugotovljenih s FA v enem ali več posegih (B, II)

2. PDR z visokim tveganjem, NV šarenice, očesnega zakotja ali NVG

- napotitev na zdravljenje v obdobju do 2 mesecev
- zdravljenje s PRFK v dveh ali več posegih (A, I)

3. PDR, kjer kljub maksimalni PRFK nastajajo nove NV mrežnice:

- napotitev na zdravljenje v obdobju 1 do 6 mesecev
- večkratno zdravljenje z intravitrealno anti-VEGF do regresije in vzpostavitve stabilnega stanja (C, II)

4. Težka ali zelo težka NPDR ali PDR z DME v centru makule:

- napotitev na zdravljenje v obdobju 1 meseca
- zdravljenje z intravitrealno anti-VEGF do regresije edema in nadaljevanje z LFK oziroma PRFK kot je opisano v točkah 1 in 2 (C, II)

5. DME v centru makule (do 350/ 400 µm; E, II)

- napotitev na zdravljenje v obdobju 1-3 mesecev
- večkratno zdravljenje s podpraznim mikropulznim laserjem do regresije edema (B, II)

TEŽKA, ZELO TEŽKA NEPROLIFERATIVNA DIABETIČNA RETINOPATIJA IN ZGODNJA PROLIFERATIVNA DIABETIČNA RETINOPATIJA

Ukrepi

V primeru težke, zelo težke NPDR ali zgodnje PDR opravimo širokokotno FA mrežnice pred laserskim posegom in ocenimo prisotnost in obseg ishemičnih področij v perifernem predelu. Laserski poseg naredimo ambulantno s pomočjo špranjske svetilke in z uporabo primerne kontaktnega stekla (npr.: Mainster® 165 PRP, Volk® TransEquator). Po novejših priporočilih pri argon laserju (532 nm) namestimo ekspozicijski čas laserskega žarka na 10 do 50 ms in premer laserskih pečatov od 300 do 400 µm. Moč laserskega žarka je odvisna od njegovega

učinka oziroma blede rumene obarvanosti laserskega pečata. Lasersko fotokoagulacijo opravimo v predelu ishemičnih področij v enem ali več posegih v obdobju 3 mesecev. Razdalja med laserskimi pečati sega od 1 do 1,5 njihovega premera. Število pečatov je odvisno od površine ishemičnih področij in redko presega število 2500. Lasersko ne smemo zdraviti ishemičnih področij v predelu rumene pege in mrežnice 1,5 mm od papile optičnega živca. Pri zdravljenju lahko uporabimo tudi dvojnofrekvenčni Nd:YAG laser (532 nm), dye laser (600 nm ali 577 nm), kripton laser (647 nm) ali diodni laser (810 nm) s prilagojenimi nastavitvami. Po primarnem zdravljenju so potrebni kontrolni pregledi na 3 do 6 mesecev, odvisno od stopnje DR in po potrebi dodatna laserska terapija.

PROLIFERATIVNA DIABETIČNA RETINOPATIJA Z VISOKIM TVEGANJEM, NEOVASKULARIZACIJA IRISA IN/ALI OČESNEGA ZAKOTJA IN NEOVASKULARNI GLAVKOM

Ukrepi

Pri PDR z visokim tveganjem, NVI, NVA ali NVG začnemo laserski poseg v obdobju do dveh mesecev. V primeru velike nevarnosti napredovanja bolezni ali krvavitev začnemo zdravljenje že v prvem tednu. Za oceno obsega ishemičnih področij ter neovaskularizacij opravimo diagnostiko s širokokotno FA mrežnice, ki pa ni nujna v začetku zdravljenja. Pri posegu z argon laserjem (532 nm) po novjših priporočilih namestimo ekspozicijski čas laserskega žarka od 10 do 50 ms in premer laserskih pečatov od 300 do 400 μ m. Moč laserskega žarka je odvisna od blede rumene obarvanosti laserskega pečata. Panretinalno fotokoagulacijo opravimo v področju od nazobčanega roba do temporalnih žilnih lokov ter do razdalje 1,5 mm od papile optičnega živca. Medsebojna oddaljenost laserskih pečatov je razdalja enega njihovega premera, hkrati pa se med posegom izognemo rumeni pegi. V obdobju 3 do 4 tednov naredimo skupno približno do 3000 laserskih pečatov v dveh do treh posegih. Če v toku spremljanja bolnika na 1 do 6 mesecev ne pride do regresije neovaskularizacij, nadaljujemo z dodatno lasersko fotokoagulacijo med starimi laserskimi pečati. Skupno število redko preseže 4000 pečatov. Pri zdravljenju lahko uporabimo že prej omenjene druge vrste laserskih naprav s prilagojenimi nastavitvami. V primerih, ko kljub maksimalni laserski terapiji ne pride do regresije neovaskularizacij in nastane vitrealna oziroma preretinalna krvavitev, nadaljujemo zdravljenje z enkratno ali večkratno intravitrealno aplikacijo anti-VEGF na 1 do 3 mesece.

Utemeljitev zdravljenja neproliferativne in proliferativne diabetične retinopatije

Napredek pri zdravljenju PDR je bil opisan v DRS (začetek leta 1971), kjer so ugotovili 60% manjšo verjetnost hude izgube vida v obdobju 2 let pri bolnikih, kjer je bila opravljena PRFK z argon laserjem.¹ V ETDRS (med letoma 1980 do 1985) so spremljali vse bolnike z NPDR in zgodnjo PDR v 5-letnem obdobju in ugotovili, da je prišlo pri bolnikih zdravljenih s PRFK do hude izgube vida pri 2-6% in pri nezdravljenih v 4-10% primerov. Polovica bolnikov s težko NPDR je v enem letu razvila PDR in v 15% PDR z visokim tveganjem.² Pri bolnikih z zelo težko NPDR je bil delež nastanka PDR še večji (75%), medtem pa je nastala PDR z visokim tveganjem pri 45% bolnikov.^{2,3} PRFK je pogosto povzročila težave pri zoženju vidnega polja, nočnem vidu in poslabšanju vidne ostrine, kar je dodatno pripomoglo k odločitvi glede zdravljenja.² Ugotovili so, da takojšnja PRFK ni bila indicirana pri NPDR, kakor tudi ne pri blagi in zmerni PDR, temveč so bile potrebne redne kontrole. Po priporočilih EDTRS zdravljenje pri teh bolnikih ni bilo potrebno. Izjeme so bile v primerih, ko bolnik ni mogel redno prihajati na kontrolne preglede vsake 3 do 4 mesece zaradi operacije katarakte ali nosečnosti.²

Dodatne analize rezultatov ETDRS pri bolnikih s SB tip 2 pri težki NPDR in PDR z visokim tveganjem so pokazale, da je takojšnja PRFK zmanjšala verjetnost hude izgube vida za 50% (pri 2,5% in 5,0% primerov). Pri teh bolnikih so predlagali lasersko zdravljenje še pred nastankom PDR z visokim tveganjem.¹³ Pri bolnikih s SB tipa 1 ni bilo postavljene indikacije za takojšnje zdravljenje, temveč le pogostejše spremljanje.³ Z uporabo krajšega ekspozicijskega časa laserskih pulzov in manjših laserskih pečatov po mETDRS protokolu je nastala manjša in blažja opeklina mrežnice ter manjša poškodba okolnega tkiva. Bolečine med laserskim posegom so bile manjše.⁴ Sčasoma so bili laserski pečati stabilni in je nastala manjša fibrozacija in okolna atrofija.⁵ Med posegom je bilo potrebnih napraviti več laserskih pečatov za enak učinek zdravljenja. Po posegu je prišlo do manjših izpadov v vidnem polju ter manjših motenj nočnega vida.^{6,7} Spoznanje, da zgodnji laserski poseg prepreči napredovanje težke in zelo težke NPDR in začetne PDR v visoko rizično PDR⁸ in s tem zmanjša verjetnost hude izgube vida,⁹ je bilo ugotovljeno že v DRS in ETDRS. Tudi pri bolnikih s SB tip 1 so ugotovili, da je bila verjetnost napredovanja težke oblike NPDR v PDR z visokim tveganjem in poslabšanja vidne ostrine precej manjša, če je bila opravljena zgodnja PRFK po mETDRS protokolu.¹⁰

Zaradi hipoksije mrežnice in sproščanja vazoaktivnih snovi je verjetnost napredovanja NVI in NVA pri nezdravljenih bolnikih s SB velika. Osnova pri laserskem zdravljenju NVI in NVG je zmanjšanje hipoksije in obnova homeostatskega ravnotežja med pro- in anti-angiogenimi molekulami.¹¹ V eni izmed raziskav so primerjali skupino zdravljenih bolnikov s PRFK in nezdravljenih bolnikov. V prvih 12 mesecih je prišlo do nastanka NVG pri 41,4% bolnikov prve in 1% druge skupine, medtem ko se je obseg neovaskularizacij povečal pri 20,5% in 8%

bolnikov.¹² PRFK ni bila indicirana le pri zdravljenju NVI, temveč tudi v poznih fazah NVG z goniosinehijami.¹³

TEŽKA, ZELO TEŽKA NEPROLIFERATIVNA IN PROLIFERATIVNA DIABETIČNA RETINOPATIJA, KJER JE HKRATI PRISOTEN DIABETIČNI MAKULARNI EDEM

Ukrepi

Pri bolnikih, kjer je prisoten centralni DME skupaj z NPDR ali PDR z izpolnjenimi pogoji za zdravljenje, začnemo z aplikacijo anti-VEGF po protokolu zdravljenja DME. Po nekajkratni aplikaciji zdravila in regresiji DME nadaljujemo z laserskim zdravljenjem ali pa bolnike pogosteje opazujemo na 3 do 4 mesece. Kriteriji in protokoli za lasersko zdravljenje so bili opisani v besedilu zdravljenja težke in zelo težke NPDR ter blažje PDR in PDR z visokim tveganjem. Laserska terapija v obdobju zdravljenja DME z anti-VEGF ni potrebna, če je stanje DR stabilno ali pride do regresije bolezni. V primeru napredovanja DR z možnostjo poslabšanja vidne ostrine kljub anti-VEGF terapiji opravimo takojšnje lasersko zdravljenje.

Utemeljitev

Pri zdravljenju DME v sklopu napredovane NPDR ali PDR ni bilo popolnoma jasno, kdaj začeti z lasersko terapijo in kako jo nadaljevati v daljšem časovnem obdobju. V sklopu **DRCR.net** protokola so v obdobju dveh let primerjali učinkovitost zdravljenja PDR s PRFK pri 169 in intravitrealnimi injekcijami ranibizumaba pri 160 očeh. Ugotovili so enako verjetnost regresije NV, nastanka NVG, trakcijskega odstopa mrežnice in hematovitreusa, medtem ko je prišlo pri bolnikih zdravljenih z laserskim posegom pogosteje do izpada v vidnem polju, nastanka DME in končnega vitreoretinalnega posega. Končna vidna ostrina je bila pri obeh skupinah enaka. Zaključili so, da je kratkotrajno zdravljenje PDR z anti-VEGF enakovredno laserski terapiji, vendar bodo potrebne dodatne preiskave za daljše obdobje.¹⁴ Iz rezultatov študije sklepamo, da ni potrebno hiteti z lasersko terapijo pri bolnikih z DME in napredovalo diabetično retinopatijo in jo lahko opravimo kasneje v toku zdravljenja.

DIABETIČNI MAKULARNI EDEM

Ukrepi

Centralni DME lahko zdravimo s podpražnim mikropulznim laserskim (SMPL) posegom z laserskim aparatom (npr.: Iridex IQ 577 nm ali 810 nm). Po opredelitvi DME s FA in OCT ter oceni vidne ostrine opravimo ambulantni laserski poseg v podobnih pogojih kot klasični laserski poseg. Za poseg se odločimo, ko je debelina mrežnice v centru manjša od 350 oziroma 400 µm (odvisno od OCT aparata) in je hkrati zaradi edema vidna ostrina manjša od

74 črk merjena z ETDRS ali 0,6 s Snellenovo tablico. Premer laserskih pečatov je od 100 do 200 μm , medtem ko je delež aktivne faze (duty cycle) z omenjenima aparatoma 5%. Moč laserskih žarkov je odvisna od učinka s predhodnim poizkusom na srednji periferiji mrežnice, kjer ne sme biti vidnih kliničnih znakov laserskega pečata (npr.: približno 250 mW z Iridex IQ 577 nm ali 800 mW z Iridex IQ 810 nm pri laserskem pečatu premera 200 μm). Laserske pečate fokusiramo en poleg drugega v obliki mreže v predelu DME in se ne izognemo fovei. Le-tega lahko ponovimo na istem mestu, če nismo gotovi, da je bil tu že narejen. Zdravljenje opravimo v več posegih z vmesnimi obdobji od 4 do 6 tednov, dokler oteklina ne izgine, nato pa bolnika redno spremljamo in po potrebi poseg ponovimo.

Utemeljitev

Pomemben napredek pri laserski fotokoagulaciji DME je zdravljenje s SMPL- terapijo. Med laserskim posegom s 100 ms trajajočim mikropulznim laserskim žarkom in z 50% trajanjem aktivne faze se je temperatura v predelu RPE in žilnice na zadnjem polu očesa dvignila za 41 in 27 °C. Med hitro prekinjajočim laserskim žarkom je prišlo v tkivu mrežnice do hitrega ohlajanja tkiva in je bil obseg višje temperature zelo omejen.¹⁵ Med posegom so nastale manjše termalne poškodbe tkiva s posledično nekrozo in vnetjem predvsem v predelu RPE in zunanji polovici mrežnice.¹⁶ Po posegu laserski pečati niso bili vidni ali pa so bili le nakazani.¹⁷ Kasneje je nastala zelo majhna fibrozacija tkiva mrežnice v primerjavi s klasičnim laserskim pečatom in ni prišlo do nastanka atrofičnih sprememb in kasneje napredovanja okolne atrofije mrežnice.¹⁸ Bolniki po posegu niso imeli subjektivnih težav glede poslabšanja vidne ostrine ali izpada v vidnem polju. Pri spremljanju bolnikov z OCT v toku zdravljenja s SMPL-terapijo v prvih 12 tednih so ugotovili pomembno zmanjšanje edema.¹⁹ V drugi študiji so pri 95 očeh z DME zdravljenih s to metodo v obdobju 3 do 29 mesecev ugotovili pomembno zmanjšanje edema pri 96% in popolno regresijo pri 79% primerov.¹⁷ Naslednja študija je po 4 mesečnem zdravljenju DME s SMPL pri 34 očeh ugotovila izboljšanje vidne ostrine, medtem ko je pri 34 očeh zdravljenih s klasično lasersko terapijo ta ostala enaka. Debelina edema se je pri obeh skupinah bistveno zmanjšala.²⁰ V multicentrični študiji so DME zdravili s SMPL pri 203 očeh in s fokalno lasersko terapijo po mETDRS protokolu pri 195 očeh. V prvi skupini je bila vidna ostrina po 3, 9 in 12 mesecih očitno boljša, medtem ko razlike v debelini edema med obema skupinama niso ugotovili.²¹ Do sedaj ni bilo opravljene študije, ki bi primerjala učinkovitost zdravljenja s SMPL in z anti-VEGF terapijo.

Literatura

1. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
2. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
3. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:505-37.
4. Muqit MM, Gray JC, Marcellino GR, et al. In vivo laser-tissue interactions and healing responses from 20- vs 100-millisecond pulse Pascal photocoagulation burns. *Arch Ophthalmol* 2010;128:448-55.
5. Muqit MM, Marcellino GR, Gray JC, et al. Pain responses of Pascal 20 ms multi-spot and 100 ms single-spot panretinal photocoagulation: Manchester Pascal Study, MAPASS report 2. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1493-8.
6. Chappelaw AV, Tan K, Waheed NK, et al. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 2012;153:137-42 e2.
7. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, et al. Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. *Eye (Lond)* 2011;25:1447-56.
8. Flynn HW, Jr., Chew EY, Simons BD, et al. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1992;99:1351-7.
9. Janghorbani M, Jones RB, Allison SP. Incidence of and risk factors for proliferative retinopathy and its association with blindness among diabetes clinic attenders. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:225-41.
10. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, et al. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:221-5.
11. Wang JW, Zhou MW, Zhang X, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of vascular endothelial growth factor-A and pigment epithelium-derived factor in neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:415-21.
12. Fernandez-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:89-93.
13. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:470-85.
14. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:2137-46.
15. Berger JW. Thermal modelling of micropulsed diode laser retinal photocoagulation. *Lasers Surg Med* 1997;20:409-15.
16. Chidlow G, Shabeeb O, Plunkett M, et al. Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2319-32.

17. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:74-80.
18. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1341-4.
19. Luttrull JK, Spink CJ. Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:370-7.
20. Fazel F, Bagheri M, Golabchi K, et al. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy versus conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol* 2016;28:206-211.
21. Chen G, Tzekov R, Li W, et al. Subthreshold micropulse diode laser versus conventional laser photocoagulation for diabetic macular edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Retina* 2016;36:2059-2065.

NAVODILA ZA UPORABO MIKROPULZNEGA LASERJA PRI DIABETIČNI MAKULOPATIJ

Davorin Sevšek

Spremembe v rumeni pegi (macula lutea) lahko nastanejo pri kateremkoli stadiju diabetične retinopatije (DR). To spremembo imenujemo diabetična makulopatija (DM). V makuli nastane edem (DME), ki ga spremljajo mikroanevrizme, različne retinalne krvavitve in trdi eksudati. Vzrok za nastanek makularnega edema in krvavitev je povečana permeabilnost kapilar v tem predelu in okvarjen retinalni pigmentni epitelij (RPE). Pacienti opazijo poslabšanje vida, slabše prepoznavanje barv in če otekline napreduje tudi izkrivljeno sliko pred očesom.

KAKO ODKRIJEMO DME:

1. Pri pacientu določimo vidno ostrino z in brez dioptrije (Snellenove tablice ali ETDRS)
2. Z midriatikom razširimo zenico
3. Očesno ozadje pregledamo s + 90D lečo pri 16 kratni povečavi
4. Napravimo OCT, da izmerimo centralno debelino mrežnice (CRT)
5. FA in ali Angio OCT

KAKO UKREPAMO pri DME:

Za terapijo DME se odločimo glede na vidno ostrino in OCT ali FA izvid.

Če je vidna ostrina manj kot 0,8 in če je prisoten makularni edem s CRT manjšo ali enako 350- 400 mikronov, se odločim za zdravljenje z mikropulznim laserjem (MPL).

KAJ JE MIKROPULZNI LASER

Na Univerzitetni očesni kliniki v Ljubljani smo začeli zdraviti retinalna obolenja z mikropulznim laserjem (MPL -angl.: Subthreshold Diode Micropulse Laser) junija 2010. To zdravljenje še vedno predstavlja novost v Evropi in je za razliko od ZDA pri nas zapostavljeno zaradi močno razvite farmakoterapije DME.

Pri običajni laserski fotokoagulaciji (LFK) melanin v retinalnem pigmentnem epiteliju (RPE) in horoideji absorbira lasersko svetlobo. Toplota ki se pri tem sprošča direktno poškoduje RPE, nad njim ležečo mrežnico in notranjo plast horoideje. To opekline med laserskim posegom vidimo kot bel pečat. LFK lahko povzroči zmanjšanje vidnega polja, prizadene vidno ostrino, barvni in nočni vid ter kontrastno občutljivost. Kot dodatna komplikacija LFK lahko nastane horoidalna neovaskularizacija (CNV), krvavitve, epiretinalna fibroza in serozni odstop periferne mrežnice.

Pri mikropulznem laserju je energija razdeljena na ponavljajoče kratke pulze (običajno 100 do 300 mikrosekund aktivnih, toplih in 1700 do 1900 mikrosekund neaktivnih, hladnih pulzov). Ta laser ima zato le manjši toplotni učinek (maksimalno 15% LFK) in ne poškoduje RPE in nevrosenzorne mrežnice. Vpliva le na celično toplotno sproščanje proteinov zaradi toplotnega stresa (heat shock protein expression), ki imajo pomembno vlogo pri obnovi celične strukture. Z MPL lahko pečatimo ob centru makule, ne da bi s tem poškodovali mrežnico. Ker ta laser ne povzroča retinalnih okvar, tudi laserski pečati med in po posegu niso vidni in se ne da določiti okvar v RPE z OCT ali FA. Laserski žarek MPL ima valovno dolžino 577nm in seva rumeno svetlobo, ki pri posegih v makuli dodatno preprečuje okvaro retine, ker se ne absorbira v ksantofilnem pigmentu.

Z MPL zdravimo bolnike s klinično signifikantnim makularnim edemom (znotraj 500 mikronov od centra makule).

Za zdravljenje uporabljamo MPL s 577nm valovne dolžine. Velikost laserske značke je 100 ali 200 mikronov in energija 100mW z 12% do 15% aktivne faze. S tem laserjem se pečati ob fovei v obliki mreže (grid). Pečatov se med posegom z MPL ne vidi, ker ta laser ne povzroča vidnih okvar mrežnice.

NAŠI REZULTATI ZDRAVLJENJA DIABETIČNEGA MAKULARNEGA EDEMA(2012)

Ob kontrolnem mesečnem pregledu je bil bila napravljena OCT. Pri vseh pacientih je bil izmerjen manjši makularni edem kot pred zdravljenjem z MPL.

Ob prvi kontroli po zdravljenju DME se je vidna ostrina (VO) izboljšala za 2 vrstici pri štirinajstih moških (25%), za eno vrstico pri triindvajsetih moških (41%) in ostala nespremenjena pri devetnajstih moških (34%).

Pri petih ženskah se je izboljšala VO za 2 vrstici (8,5%), za eno vrstico pri triindvajsetih (39%), nespremenjena je ostala pri osemindvajsetih (34%), zmanjšala pa se je za eno vrstico pri treh ženskah (5%).

Zdravljenje makularnega edema z MPL za razliko od drugih metod zdravljenja (LFK, PDT, intravitrealne injekcije steroidov in zaviralcev rastnega faktorja) ne poškoduje mrežnice in nima škodljivih stranskih učinkov. Tudi sam poseg z MPL v predelu makule ne predstavlja stresne obremenitve za zdravnika.

NASVET PRI ODLOČANJU ZA ZDRAVLJENJE Z MPL

1. PRISOTEN DME S CDR do 400mikrov

2. VIDNA OSTRINA 0,8 ali manj
3. PRIJETNEJŠI POSEG za PACIENTA in ZDRAVNIKA kot INTRAVITREALNE INJEKCIJE
4. PRI ZDRAVLJENJU z MPL NI KOMPLIKACIJ
5. DO 10X CENEJŠE ZDRAVLJENJE z MPL kot z ANTI-VEGF
6. REZULTATI ZDRAVLJENJA z MPL so ENAKI ali BOLJŠI kot po terapiji z ANTI-VEGF.

Literatura (uporabljena pri naši študiji):

1. Kiire C, Sivaprasad S, Chong V. Subthreshold micropulse laser therapy for retinal disorders. *Retina Today*. 2011; 1: 67-70.
2. Sramek C, Mackanos M, Spitler R, Leung L, Nomoto H, Contag CH, Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: Dynamic range of heat shock protein expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52: 1780-1787.
3. Pasechnikova N. 577nm micropulse laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Reti na Today*. 2011; 4(suppl): 11-13.
4. Luttrull J K. Is effective photocoagulation without laser-induced damage possible. *Retina Today*. Winter 2006/2007: 22-25.
5. Kumar V, Ghosh B, Mehta D K. Functional outcome of subthreshold versus threshold diode laser photocoagulation in diabetic macular oedema. *Eye*. 2010;24(9): 1459-1465.
6. Lanzetta P, Furlan F, Morgante D, Veritti D, Bandello F. Nonvisible subthreshold micropulse diode laser (810nm) treatment of central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 934-940.
7. Gemenetzi M, De Salvo G, Lotery AJ. Central serous chorioretinopathy: An update on pathogenesis and treatment. *Eye*. 2010;24(12): 1743-1756.
8. Mainster MA. Evolving retinal laser phototherapy: less damage is better. *Retina Today*. 2011; 4 (suppl): 3-5.
9. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sept; 88(9): 1173-9.
10. Luttrul JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jan;89(1): 74-80.

INTRAVITREALNA FARMAKOTERAPIJA

Mojca Urbančič

Intravitrealna farmakoterapija zmanjšuje prepustnost mrežničnega žilja in zavira angiogenezo. Uporabljamo jo predvsem za zdravljenje edema makule, ki je posledica večje prepustnosti mrežničnega žilja. Pri zdravljenju težke in zelo težke neproliferativne ali proliferativne diabetične retinopatije, kjer je istočasno prisoten edem makule, intravitrealna farmakoterapija izboljša učinkovitost laserskega zdravljenja (PRLFK). Pred načrtovano vitrektomijo zaradi zapletov aktivne proliferativne diabetične retinopatije je indicirana preoperativna aplikacija zdravila anti-VEGF.

PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE EDEMA MAKULE (DME)

Najprimernejši način zdravljenja je odvisen od prevladujočega patogenetskega mehanizma DME in od lokacije ter debeline edema (preglednice 1-4).

1. DME, ki ne zajema centra makule:
 - a) spremljanje do progresije v center makule (A, I)
 - b) v nekaterih primerih fokalna klasična laserska fotokoagulacija puščajočih mikroanevrizem, ki so v bližini fovee (A,II) ali mikropulzni laser (A,II)
2. DME, ki zajema center makule, in dobra vidna ostrina ($> 0,6$):
 - a) skrbno spremljanje in anti-VEGF zdravljenje le ob poslabšanju (C,II); ali
 - b) anti-VEGF zdravljenje (C,II); ali
 - c) laserska fotokoagulacija (klasična laserska fotokoagulacija po modificiranem ETDRS protokolu ali mikropulzni laser) v kombinaciji z anti-VEGF zdravljenjem (C,II)
3. DME, ki zajema center makule, in vidna ostrina med 0,6 in 0,05:
 - a) intravitrealna farmakoterapija:
 - i. zdravila anti-VEGF: ranibizumab (A, I), aflibercept (A, I), bevacizumab (A, II)
 - ii. kortikosteroidi: deksametazon (A, II) triamcinolon (A, II), fluocinolon (A,II)
 - b) laserska fotokoagulacija (klasična laserska fotokoagulacija po modificiranem ETDRS protokolu ali mikropulzni laser) – ponudimo bolniku, pri katerem je intravitrealna farmakoterapija kontraindicirana ali je bolnik ne želi (A, II)
4. DME, ki zajema center makule, in zelo slaba vidna ostrina (manj kot 0,05), kroničen edem, ishemija makule: spremljanje (C,I)
5. DME, ki zajema center makule, in zelo slaba vidna ostrina (manj kot 0,05), akutno nastali edem, brez obsežne ishemije na FA: eventuelno anti-VEGF zdravljenje ali kortikosteroidi ali lasersko zdravljenje (C,II)

6. DME in PDR: intravitrealno anti-VEGF zdravljenje; po resorpciji edema ponovna ocena glede dodatne PRLFK ali nadaljevanja z anti-VEGF zdravljenjem (A,I) ali anti-VEGF v kombinaciji s PRLFK
7. DME z vitreomakularno trakcijo ali epiretinalno membrano: vitrektomija, eventuelno v kombinaciji z zdravili anti-VEGF ali kortikosteroidi (C,I)

EDEM, KI ZAJEMA CENTER MAKULE

Ukrepi

Indikacijo za začetek intravitrealnega zdravljenja postavimo na podlagi kliničnega pregleda, fluoresceinske angiografije (FA) in optične koherentne tomografije (OCT). FA nam prikaže ishemična področja in prepustnost retinalnega žilja. Z OCT dobimo informacije o debelini in strukturnih spremembah mrežnice v makuli ter o vitreoretinalnem stiku. Pri oceni debeline mrežnice moramo upoštevati normativne vrednosti OCT naprave, ki jo uporabljamo. Meritve, ki jih dobimo z različnimi OCT napravami, med seboj niso direktno primerljive (preglednica 1).¹⁻⁷ Z neinvazivno OCT-angiografijo lahko natančneje ocenimo pretok v kapilarnih pletežih makule.

Indikacija za intravitrealno zdravljenje je klinično pomemben edem, ki zajema center makule, in ki je posledica večje prepustnosti mrežničnega žilja, t.i. mrežnično-žilni edem (preglednice 2, 3 in 4; slika 1).⁸⁻¹⁰

Ob prvi obravnavi bolnika seznanimo z načinom zdravljenja, možnimi zapleti in ukrepi.

Ponovna injiciranja zdravila indiciramo na podlagi kliničnega pregleda in OCT, po potrebi še FA (preglednica 5, slika 2).^{1, 11}

Intravitrealno aplikacijo zdravil izvajamo v čisti sobi ali operacijski dvorani. Uporabljamo sterilne rokavice in kirurško masko. Poseg izvedemo v topični anesteziji. Injiciramo 3,5-4 mm od limbusa med horizontalno in vertikalno premo mišico. Pri izbiri kvadranta, kamor injiciramo, upoštevamo morebitne posebnosti bolnika.¹²

Pred intravitrealno aplikacijo zdravila bolniku v ambulantni določimo najboljšo korigirano vidno ostrino, po potrebi izmerimo očesni tlak, pregledamo bolnika na biomikroskopu (sprednja in zadajšnja biomikroskopija) in, v kolikor gre za ponovni obisk, ponovimo OCT slikanje. Vidno ostrino določamo s pomočjo ETDRS tabel. Oko, v katerega je predvidena intravitrealna injekcija zdravila, označimo s piko, ki jo narišemo na kožo nad obrvjo.

Bolniku pred vstopom v čisto sobo ali operacijsko dvorano nadenemo kapo. Neposredno pred vstopom v čisto sobo ali operacijsko dvorano (ali v njej) apliciramo kapljice anestetika in povidon jodid v oko, ki je predvideno za zdravljenje. V čisti sobi ali operacijski dvorani preverimo podatke bolnika, kožo vek očistimo 1x s 5% povidon jodidom in alkoholom, vstavimo blefarostat, 10 sekund na mestu aplikacije držimo z jodom in anestetikom prepojeno vatirano

palčko, nato injiciramo zdravilo. Po aplikaciji zdravila ocenimo vid, speremo površino očesa in odstranimo blefarostat.

Po intravitrealni aplikaciji zdravila bolniku v ambulantni izmerimo očesni tlak, mu damo navodila glede ukrepanja ob morebitnem zapletu ter ga obvestimo o datumu kontrolnega pregleda in/ali ponovne aplikacije zdravila.

Utemeljitev

Zaradi kronične hiperglikemije in ishemije se v očesu poruši krvno-mrežnična pregrada, začne se proces angiogeneze. Porušenje krvno-mrežnične pregrade ima za posledico večjo prepustnost mrežničnega žilja in nastanek edema mrežnice. V procesu angiogeneze nastajajo neovaskularizacije oziroma fibrovaskularne membrane.

V kompleksnih patogenetskih procesih, ki so posledica kronične hiperglikemije, imajo pomembno vlogo vnetni citokini in rastni dejavniki. Intravitrealna farmakoterapija zavira učinke ravnega dejavnika VEGF (rastni dejavnik žilnega endotelija) ter nekaterih drugih citokinov. Zdravila, ki se danes uporabljajo za intravitrealno farmakoterapijo, so zdravila anti-VEGF in kortikosteroidi. Uporabljajo se predvsem za zdravljenje edema v makuli, ki je posledica večje prepustnosti mrežničnega žilja.

Novejše multicentrične študije, ki so proučevale učinkovitost anti-VEGF zdravljenja v zdravljenju DME, so klinično pomemben edem makule razdelile v dve skupini: edem, ki zajema center makule in edem, ki ne zajema centra makule. Študije so pokazale, da je intravitrealno zdravljenje z zdravili anti-VEGF učinkovito pri edemu, ki zajema center makule. Iz teh rezultatov izhaja priporočilo, da je anti-VEGF zdravljenje prvi izbor za začetek zdravljenja edema, ki zajema center makule, kasneje pa lahko dodamo lasersko zdravljenje ali intravitrealno apliciramo kortikosteroid.

Ne glede na zaključke študij pri odločitvi o načinu zdravljenja upoštevamo vse dejavnike, ki lahko vplivajo na učinkovitost zdravljenja, zato po natančni oceni stanja postopamo v skladu s priporočili za zdravljenje.

Zdravila anti-VEGF

Retinalna neovaskularizacija in edem makule sta glavni klinični značilnosti diabetične retinopatije. Eden od ključnih dejavnikov za angiogenezo in porušenje krvno-mrežnične pregrade v patogenezi diabetične retinopatije je VEGF. Zdravila anti-VEGF zavirajo učinke VEGF: zavirajo angiogenezo in zmanjšujejo prepustnost mrežničnega žilja.

Ranibizumab

Prvi študiji, ki sta proučevali učinkovitost ranibizumaba pri bolnikih z DME sta bili READ-2 (faza I/II) in RESOLVE (faza II). Sledilo je več študij (faza III): RESTORE, RISE in RIDE, DRCR.net Protocol I, REVEAL, PRIDE.

V READ-2 študiji so primerjali tri skupine bolnikov: ene so zdravili samo z ranibizumabom, druge samo z lasersko fotokoagulacijo, tretje pa s kombinacijo obeh načinov zdravljenja. Po 2 letih je bilo povprečno izboljšanje vida pri bolnikih prve skupine 7,7 črk, pri drugi skupini 5,1 črke in pri tretji 6,8 črk.¹³

V RESOLVE študiji (faza II) so ugotavljali varnost in učinkovitost dveh doz ranibizumaba (0,3 mg in 0,5 mg) v primerjavi s placebom za zdravljenje DME. Po enem letu je bilo povprečno izboljšanje vida pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab kar 7,8 črk. Zdravilo se je izkazalo za dovolj učinkovito in varno za zdravljenje DME.¹⁴

RESTORE študija (faza III) je primerjala 3 skupine bolnikov z DME. Ena skupina je bila zdravljena samo z ranibizumabom, druga z ranibizumabom in lasersko fotokoagulacijo, tretja pa samo z lasersko fotokoagulacijo. Po enem letu je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine v prvi skupini 6,1 črke, v drugi 5,9 črke, v tretji (samo laserska fotokoagulacija) pa samo 0,8 črke.¹⁵ Po prvem letu so od 330 bolnikov, ki so sodelovali v RESTORE študiji, 240 bolnikov vključili v RESTORE Extension študijo, vsi so bili nadaljnji dve leti zdravljeni z ranibizumabom.¹⁶ Glede na začetno vidno ostrino ob vstopu v RESTORE študijo se je vidna ostrina po treh letih izboljšala pri bolnikih, ki so bili zdravljeni samo z ranibizumabom, za 8 črk, pri bolnikih, ki so bili sprva zdravljeni s kombinacijo ranibizumaba in lasersekega zdravljenja, za 6,7 črk in pri bolnikih, ki so bili prvo leto zdravljeni samo z lasersko fotokoagulacijo, za 6 črk. Študija REVEAL je prav tako primerjala skupine bolnikov zdravljenih samo z ranibizumabom, s kombinacijo ranibizumaba in laserskega zdravljenja ter bolnike zdravljenih samo z lasersko fotokoagulacijo. Rezultati so bili po enem letu podobni kot pri RESTORE študiji.¹⁷

Podobne rezultate je dala študija DRCR.net Protokol I, ki je primerjala lasersko zdravljenje s kombinacijami laserskega zdravljenja z ranibizumabom ali triamcinolonom. Po dveh letih je bila povprečna sprememba vidne ostrine pri skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s kombinacijo ranibizumaba in takojšnje laserske fotokoagulacije, za 3,7 črk boljša kot pri skupini zdravljeni samo z lasersko fotokoagulacijo. Pri skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z ranibizumabom in kasnejšo lasersko fotokoagulacijo pa je bila povprečna sprememba vidne ostrine v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni samo z lasersko fotokoagulacijo, za 5,8 črk boljša.^{18,19} Po petih letih so bolniki še vedno ohranili izboljšano vidno ostrino, ki so jo dosegli v prvih dveh letih.²⁰

RISE in RIDE multicentrični študiji sta imeli enak protokol, raziskovalci so primerjali učinkovitost in varnost dveh doz ranibizumaba (0,3 mg in 0,5 mg) v primerjavi s placebom. Bolnike so spremljali 24 mesecev, po 24 mesecih so bolnike, ki so sicer prejeli placebo, lahko začeli zdraviti z 0,5 mg ranibizumaba, da bi ovrednotili posledice zakasnelega

zdravljenja. Po 24 mesecih so bili rezultati RISE študije naslednji: pri 44,8% bolnikov, zdravljenih z 0,3 mg ranibizumaba, se je vidna ostrina izboljšala za več kot 15 črk, pri bolnikih, zdravljenih z 0,5 mg ranibizumaba je bilo takih bolnikov 39,2%, v placebo skupini pa je bilo takih bolnikov le 18,1%. Tudi RIDE študija je pokazala, da je zdravljenje z ranibizumabom učinkovito: bolnikov, pri katerih se je vidna ostrina izboljšala za več kot 15 črk, je bilo v skupini, zdravljeni z 0,3 mg ranibizumaba, 33,6%, v skupini, ki je prejela 0,5 mg ranibizumaba, 45,7% in v placebo skupini 12,3%. Po 36 mesecih so bili rezultati podobni.²¹

Aflibercept

V DA VINCI študiji (faza II) so primerjali učinkovitost monoterapije z afliberceptom v primerjavi z laserskim zdravljenjem. Bolniki so bili razdeljeni v pet skupin: v štiri skupine z različnim protokolom in dozo aflibercepta in skupino, ki je bila zdravljena z lasersko fotokoagulacijo. Po 52 tednih je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine v skupinah, zdravljenih z afliberceptom 9,7 do 13,1 črk. Bolnikom, ki so bili zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo, se je vidna ostrina po 52 tednih v povprečju poslabšala za 1,3 črke.²²

VIVID in VISTA sta bili multicentrični študiji (faza III), v katerih so primerjali tri skupine bolnikov: prvi so prejeli 2 mg aflibercepta na štiri tedne, drugi 2 mg aflibercepta na 8 tednov, tretji pa so bili zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo. Po 52 tednih je bilo izboljšanje vidne ostrine pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom pomembno boljše kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo. Razlika se je ohranila tudi po 100 tednih, ko je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept mesečno, 11,4 črke (VIVID) oziroma 11,5 črke (VISTA), pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept na dva meseca, pa 9,4 črke (VIVID) oziroma 11,1 črke (VISTA). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo, je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine le 0,7 črke (VIVID) oziroma 0,9 črke (VISTA). Izboljšanje vida pri bolnikih zdravljenih z afliberceptom se je ohranilo tudi po 148 tednih s povprečnim izboljšanjem vida glede na začetno vidno ostrino za 10,4 do 11,7 črk.²³⁻²⁵

Bevacizumab

Zdravilo ni registrirano za znotrajočesno aplikacijo, vendar se ponekod po svetu uporablja za zdravljenje DME. Več študij je potrdilo učinkovitost in varnost bevacizumaba v zdravljenju DME.²⁶⁻²⁸

Študija DRCCR.net Protokol T je primerjala učinkovitost ranibizumaba (0,3 mg), aflibercepta (2 mg) in bevacizumaba (1,25 mg) v zdravljenju DME. Bolnike so spremljali dve leti. Vsa tri zdravila so izboljšala vidno ostrino. V prvem letu zdravljenja je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine največje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z afliberceptom. Razlika je bila izrazitejša pri bolnikih s slabšo začetno vidno ostrino. Po dveh letih razlika med učinkovitostjo aflibercepta in ranibizumaba ni bila več statistično pomembna. Povprečno izboljšanje vidne ostrine po dveh

letih pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, je bilo 12,8 črk, pri bolnikih, zdravljenih z ranibizumabom, 12,3 črke in pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, 10 črk.^{29-30.}

Sistemijski stranski učinki zdravil anti-VEGF so redki, vendar možni (miokardni infarkt, možganska kap, smrt). Pri bolnikih z visokim tveganjem za srčnožilne bolezni je zato priporočljivo razmišljati o drugih načinih zdravljenja DME.³¹

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi delujejo protivnetno, antiangiogeno in zmanjšujejo prepustnost žilja. Natančen mehanizem delovanja še ni poznan.

Kortikosteroidi imajo dva pomembna, dokaj pogosta stranska učinka, in sicer nastanek katarakte ter glavkoma³², zato niso zdravilo prvega izbora za zdravljenje edema makule. Uporabimo jih pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z zdravili anti-VEGF ni bilo učinkovito ali je kontraindicirano (nosečnost, nestabilna angina pectoris, nedavno prebolel miokardni infarkt ali nedavna možganska kap). Pri odločitvi glede uvedbe zdravljenja s kortikosteroidi upoštevamo stanje leče. Lažje se odločimo za uporabo kortikosteroida pri bolnikih, ki so pseudofaki. Po injiciranju kortikosteroida v oko moramo redno kontrolirati očesni tlak. Kortikosteroidi v obliki vsadka so primernejši kot anti-VEGF zdravljenje pri bolnikih, ki so že imeli vitrektomijo. Zaradi daljšega trajanja učinka je uporaba kortikosteroidnega vsadka primerna tudi za bolnike, ki iz različnih razlogov ne morejo na kontrolo ali zdravljenje vsak mesec.

Deksametazon

Več študij faze II in III je potrdilo učinkovitost deksametazonskega (DEX) biorazgradljivega intravitrealnega vsadka.

V multicentrični randomizirani študiji PLACID (faza II), ki je trajala 52 tednov, so primerjali skupino bolnikov, ki je bila zdravljena s kombinacijo DEX vsadka in laserskim zdravljenjem ter skupino, zdravljeno samo z lasersko fotokoagulacijo.³³

CHAMPLAIN študija, ki je trajala 26 tednov, je proučevala učinkovitost in varnost DEX vsadka pri bolnikih z DME, ki so predhodno imeli vitrektomijo. Vidna ostrina se je izboljšala, debelina mrežnice stanjšala, učinek je trajal 6 mesecev.³⁴

MEAD študija je zajela 1048 bolnikov z DME. Po prvi aplikaciji DEX vsadka je bila dovoljena ponovna aplikacija po 6 mesecih, če je bil DME še vedno prisoten ali se je povečal. Bolniki so lahko prejeli do 7 vsadkov med trajanjem študije. Pri 22% bolnikov z DEX vsadkom se je vidna ostrina v 36 mesecih izboljšala za več kot tri vrstice, v kontrolni skupini je bil delež takih bolnikov le 12%. Tekom študije je 59% bolnikov potrebovalo operacijo katarakte, pri 36% je prišlo do dviga očesnega tlaka, antiglavkomske operacije je potrebovalo 0,6% bolnikov.³⁵

V BEVORDEX študiji so učinkovitost in varnost DEX vsadka primerjali z učinkovitostjo in varnostjo bevacizumaba. Po 12 mesecih se je vidna ostrina izboljšala za dve ali več vrstic 40%

bolnikom z DEX vsadkom in 41% bolnikom, ki so bili zdravljeni z bevacizumabom. Izboljšanje vida se je ohranilo tudi v drugem letu.³⁶ V drugi prospektivni študiji so primerjali bolnike z DEX vsadkom in bolnike, ki so mesečno prejemali bevacizumab. Po treh mesecih je bila učinkovitost DEX vsadka boljša (8,5 črk v primerjavi z 4 črkami), po 6 mesecih se je učinek izenačil (2,5 črk v primerjavi z 2 črkama).³⁷ Tudi več drugih manjših študij je dalo podobne rezultate.

Fluocinolon

Zdravilo je v obliki nerazgradljivega vsadka fluocinolon acetonida (FAC) za intravitrealno uporabo.

FAME študija je proučevala učinkovitost in varnost FAC vsadka pri bolnikih s kroničnim DME (primerjali so FAC 0,2 µg/dan, 0,5 µg/dan in placebo. Za več kot tri vrstice se je vidna ostrina izboljšala pri 28,7% bolnikov v prvi skupini, pri 27,8% bolnikov v drugi skupini in pri 18,9% bolnikov v kontrolni skupini. Po treh letih je bilo povprečno izboljšanje vidne ostrine pri bolnikih, ki so prejeli FAC vsadek, 7,6 črk, pri kontrolni skupini pa 1,8 črke. Pri skoraj vseh bolnikih je nastala katarakta. Izboljšanje vida po operaciji katarakte je bilo enako kot pri pseudofakih bolnikih. Pri približno 35% bolnikov je prišlo do zvišanja očesnega tlaka. Zaključki študije so, da FAC učinkovito vzdržuje izboljšano vidno ostrino do treh let.^{38,39}

Triamcinolon

Zdravilo ni registrirano za zdravljenje DME. Več multicentričnih študij je potrdilo njegovo učinkovitost v zdravljenju DME.

V randomizirani kontrolirani študiji DRCCR.net protokol B so primerjali učinkovitost laserskega zdravljenja edema makule z 1 mg in 4 mg triamcinolona intravitrealno. Po 4 mesecih so bili rezultati zdravljenja glede vidne ostrine najboljši v skupini, ki je bila zdravljena s 4 mg triamcinolona intravitrealno. Po 12 mesecih med tremi skupinami ni bilo več pomembne razlike v izboljšanju vidne ostrine. Po 16 mesecih pa je bila vidna ostrina pomembno slabša v obeh skupinah, ki sta bili zdravljeni s triamcinolonom, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo. V obeh skupinah, zdravljenih s triamcinolonom, so opažali večjo pojavnost višjega očesnega tlaka in katarakte.⁴⁰

V študiji DRCCR.net protokol I, ki je primerjala lasersko zdravljenje s kombinacijami laserskega zdravljenja z ranibizumabom ali triamcinolonom, po enem letu ni bilo pomembnega izboljšanja vidne ostrine pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinacijo laserskega zdravljenja in triamcinolona v primerjavi z bolniki, zdravljenimi samo z lasersko fotokoagulacijo, kljub zmanjšanju centralne debeline mrežnice. Analiza podskupin je pokazala pomembno izboljšanje vidne ostrine pri pseudofakih bolnikih, zdravljenih s kombinacijo laserskega zdravljenja in triamcinolona, v primerjavi z bolniki, ki so imeli samo lasersko zdravljenje, kar kaže na pomemben vpliv katarakte na vidno ostrino v obdobju spremljanja učinkov zdravljenja.

Zaključek študije je bil, da je zdravljenje z ranibizumabom kot monoterapijo ali v kombinaciji z lasersko terapijo učinkovitejše od kombinacije triamcinolona z laserskim zdravljenjem.¹⁸⁻²⁰

PROLIFERATIVNA DIABETIČNA RETINOPATIJA IN EDEM, KI ZAJEMA CENTER MAKULE

Ukrepi

Ukrepi so enaki kot je opisano pri edemu, ki zajema center makule, le da pri indikaciji ali nadaljevanju zdravljenja upoštevamo tudi stopnjo diabetične retinopatije. V nekaterih primerih lahko z intravitrealno farmakoterapijo odložimo lasersko zdravljenje diabetične retinopatije.

Utemeljitev

V študijah, ki so proučevale učinkovitost in varnost intravitrealne farmakoterapije v zdravljenju edema makule, so ugotovili delno regresijo diabetične retinopatije.^{23-25,41,42} V študiji DRRCR.net protokol S so eno skupino bolnikov s proliferativno diabetično retinopatijo zdravili z laserskim zdravljenjem (PRLFK), drugo pa z ranibizumabom. Rezultati dvoletne študije so pokazali, da bi intravitrealna farmakoterapija z ranibizumabom lahko bila primerna alternativa laserskemu zdravljenju vsaj za dve leti.⁴³ V teku so še druge študije, ki proučujejo možnost intravitrealne farmakoterapije kot zamenjavo za lasersko zdravljenje pri proliferativni diabetični retinopatiji.

Literatura:

1. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:e5-e14.
2. Terasaki H, Shirasawa M, Yamashita T, Yamashita T, Yamakiri K, Sonoda S, Sakamoto T. Comparison of foveal microstructure imaging with different spectral domain optical coherence tomography machines. *Ophthalmology*. 2012;119:2319-27.
3. Eriksson U, Holmstrom G, Alm A, Larsson E. A population-based study of macular thickness in full-term children assessed with Stratus OCT: normative data and repeatability. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87:741-5.
4. Kakinoki M, Sawada S, Sawada T. Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2008;39:37-42.
5. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol*. 2009;148:266-71.
6. Sull AC, Vuong LN, Price LL, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina*. 2010;30:235-45.

7. Huang J, Liu X, Wu Z, Xiao H, Dustin L, Sadda S. Macular thickness measurement in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2009;29:980-7.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
9. International Council of Ophthalmology. Guidelines for Diabetic Eye Care. <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> (dostop marec 2017)
10. Coscas G (ed.): Macular edema. *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger, 2010, vol 47, pp 73-110.
11. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye*. 2012; 26(4): 485-93.
12. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Bruckner AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014;34 Suppl 12:S1-S18.
13. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Boyer DS et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010; 117 (11): 2146-51.
14. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11): 2484-5.
15. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. The RESTORE Study. Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011; 118: 615-625.
16. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-53.
17. Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122:1402-15.
18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 June;117(6):1064-1077.e35
19. 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 Apr;118(4):609-14.
20. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015;122:375-81.
21. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Results from 2 phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119: 789-801.

22. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R et al. DA VINCI study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119(8): 1658-65.
23. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54.
24. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-52.
25. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123:2376-85.
26. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-7.
27. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1078-86.e2.
28. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130: 972-9.
29. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.
30. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016;123:1351-9.
31. Avery RL, Gordon GM. Systemic Safety of Prolonged Monthly Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134:21-9.
32. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:139-49.
33. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al.; Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120:1843-51.
34. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al.; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31:915-23.
35. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-14.

36. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*.2014;121:2473-81.
37. Shah SU, Harless A, Bleau L, Maturi RK. Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus Dexamethasone implant monotherapy in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Retina*.2016;36:1986-96.
38. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*.2012;119:2125-32.
39. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, et al.; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*.2014;121:1892-903.
40. Diabetic Retinopathy Research Group. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*.2009;127:245-251.
41. Bressler SB, Qin H, Melia M, Bressler NM, Beck RW, Chan CK, et al. Exploratory Analysis of Effect of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone on Worsening of Diabetic Retinopathy in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*.2013;131:1033-40.
42. Wykoff CC, Chakravarthy U, Campochiaro PA, Bailey C, Green K, Cunha-Vaz J. Long-term Effects of Intravitreal 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Implant on Progression and Regression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*.2017 Jan 9. pii: S0161-6420(16)31433.6.
43. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.2015;314:2137-46.

Tabela 1. DME glede na debelino mrežnice (primerjava nekaterih OCT naprav)

Pomembne klinične študije so opredelile makularni edem kot zadebelitev centralnega dela mrežnice (povprečna debelina mrežnice v centralnem ETDRS podpolju), ki je vsaj dve standardni deviaciji nad povprečno normalno debelino. S TD-OCT 3000 napravo (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) je bil edem makule opredeljen kot povprečna debelina mrežnice v centralnem ETDRS podpolju (CRT), ki je bila enaka ali večja kot 250 mikrometrov.¹		
Pri opredelitvi edema moramo upoštevati normativne vrednosti OCT naprave, ki jo uporabljamo.²		
Vrednosti, izmerjenih z različnimi OCT napravami, kljub relativno dobri korelaciji, ne moremo enostavno pretvarjati in zamenjevati, ker bi bile napake zaradi širokih intervalov zaupanja prevelike!		
OCT naprava	povprečna debelina mrežnice v centralnem ETDRS podpolju (CRT) [μm]	edem mrežnice [μm]
Stratus TD-OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)	168-239 ³	enako ali več kot 250 (oziroma vsaj dve standardni deviaciji nad povprečno normalno debelino) ¹
Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)	256 ⁴	
Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Vista, CA)	270 ± 22,5 ⁵	
3D-OCT 1000 (Topcon, Paramus, NJ)	231 ± 16 ⁶	
RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA)	208,62 ± 21,71 ⁷	

Tabela 2. Klinično pomemben edem makule (ETDRS):⁸

Klinično pomemben edem makule
Edem mrežnice ≤ 500 μm od centra makule
Trdi eksudati ≤ 500 μm od centra makule z edemom okolne mrežnice
Edem makule velikosti vsaj 1 premera papile v področju največ 1 premera papile od centra makule

Tabela 3. DME glede na lokacijo (ICO smernice):⁹

DME glede na lokacijo	
ne zajema centra makule	zadebelitev mrežnice 1 mm premera, ki ne zajema centralnega ETDRS podpolja mrežnice
zajema center makule	zadebelitev mrežnice 1 mm premera, ki zajema centralno ETDRS podpolje mrežnice

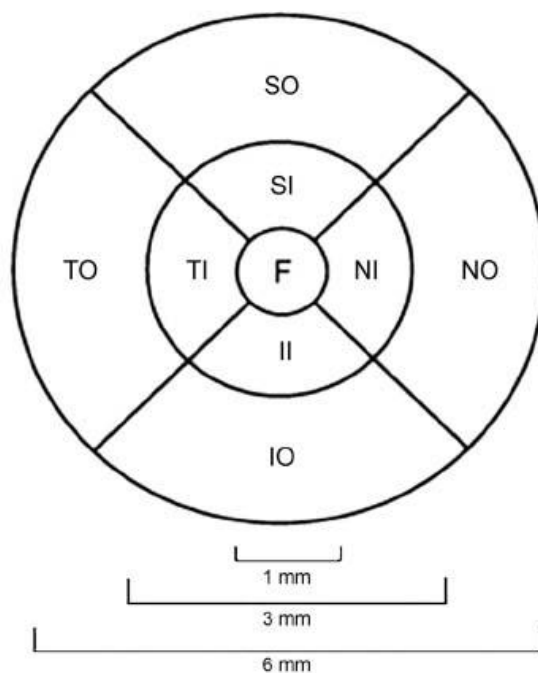
Tabela 4. Oblike DME glede na prevladujoči patogenetski mehanizem (ugotovimo s pomočjo FA in OCT):¹⁰

Patogenetska oblika DME	Patogenetski mehanizem
mrežnično-žilni edem	večja prepustnost mrežničnega žilja
ishemični edem	ishemija - zapore mrežničnih kapilar
trakcijski edem	vlek hialoidee ali epiretinalne membrane

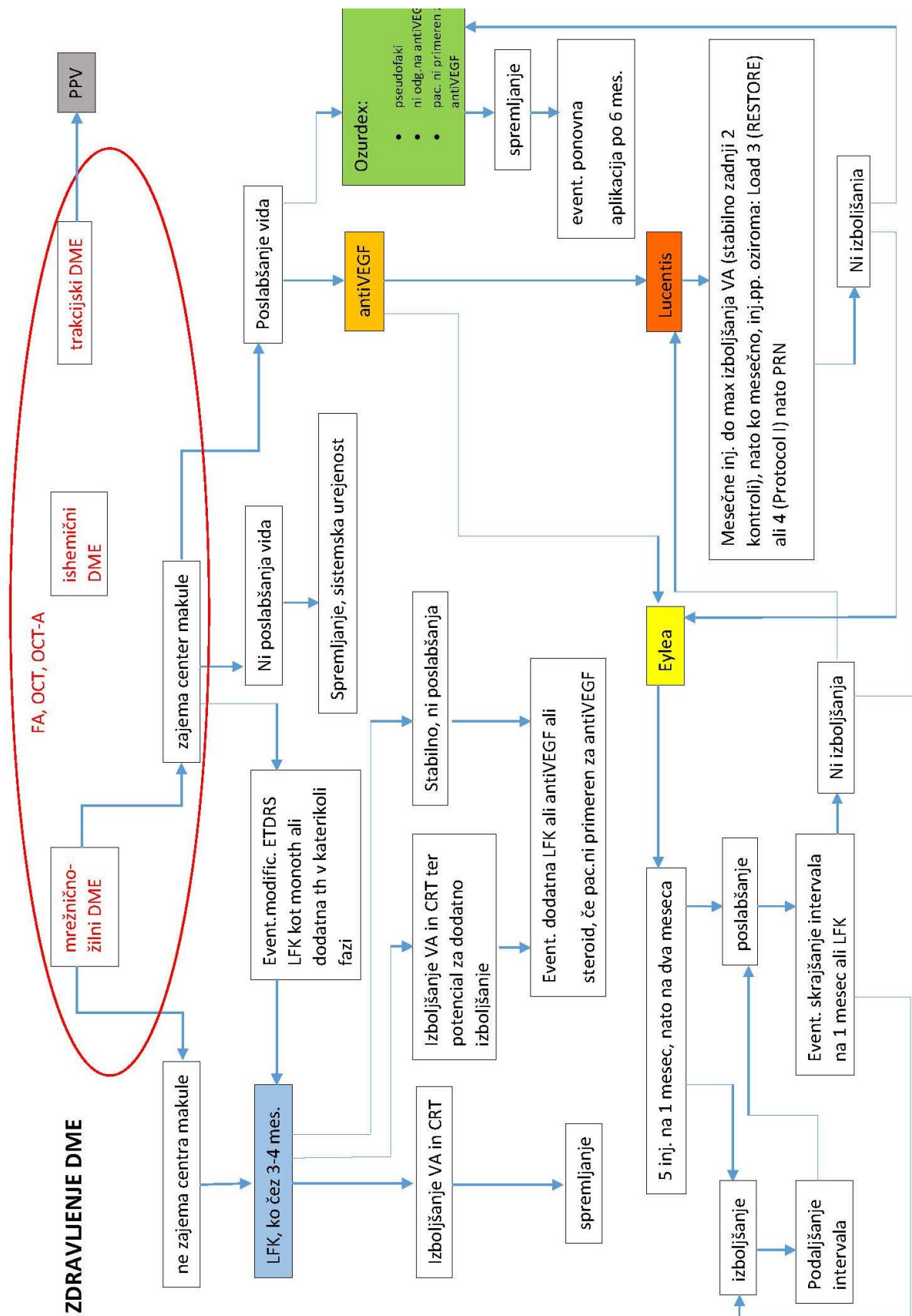
Tabela 5. Opredelitev odgovora na anti-VEGF zdravljenje – DRCR algoritem:¹

izboljšanje	OCT: > 10% zmanjšanje CRT
	VA: izboljšanje za ≥ 5 črk (če ni že VA 1,0 ali boljše)
ni več izboljševanja	OCT: < 10% zmanjšanje CRT
	VA: izboljšanje za < 5 črk
uspešno zdravljenje	OCT: CRT < 250 μm
	VA: 1,0 ali boljše
neuspešno zdravljenje	slabšanje kljub zdravljenju
	resni stranski učinki zaradi katerih je potrebna ukinitvev zdravljenja

Slika 1. ETDRS podpolja⁸



Slika 2. Algoritem zdravljenja DME – shema



VITREKTOMIJA

Mojca Globočnik Petrovič, Xhevat Lumi, Mojca Urbančič

Vitrektomija je indicirana pri napredovali PDR, kot tudi pri DME s posebnostmi v vitreo-makularnem stiku. Izboljšanje vida po vitrektomiji je odvisno od pravočasno izvedene operacije in funkcionalnega, kot morfološkega stanja makule.

PRIPOROČILA

1. Hematovitreus, ki ne kaže znakov resorpcije v prvem mesecu, je indikacija za pars plana vitrektomijo:
 - pri bolnikih s SB tipa 1 po 1 do 3 mesecih od nastopa krvavitve (A, I)
 - pri bolnikih s SB tipa 2 po 1 do 6 mesecih od nastopa krvavitve (B, I)
2. Hematovitreus ob prisotnosti NV šarenice ali NVG, če predhodno ni bila opravljena PRFK, in ob slabi funkciji drugega očesa, je indikacija za pars plana vitrektomijo v 1 mesecu. (B, I)
3. Subhialoidna krvavitev v makuli je indikacija za pars plana vitrektomijo v 1 mesecu. (C, I)
4. Trakcijski odstop mrežnice v makuli ali kombiniran trakcijskoregmatogen odstop mrežnice je indikacija za vitrektomijo v 1 tednu (B, I) in grozeč trakcijski odstop v makuli je indikacija za vitrektomijo v 1 mesecu (C, I)
5. Edem makule, ki je prisoten zaradi vitreomakularne trakcije ali nalegle in zadebeljene hialoidne membrane je indikacija za vitrektomijo v 4 mesecih (C, I)
6. Neishemičen edem makule, ki je neodziven na intravitrealno terapijo in/ali laser, in ima ohranjeno integriteto zunanje mejne membrane in elipsoidne cone je indikacija za vitrektomijo (C, II)
7. Preoperativna intravitrealna aplikacija anti-VEGF, 3-5 dni pred vitrektomijo, je indicirana pri aktivni PDR (B, I)

HEMATOVITREUS

Ukrepi

Ob načrtovanju ukrepov pri nastanku hematovitreusa je potrebno izključiti odstop mrežnice. Če je mrežnica nepregledna, je potrebno za izključitev odstopa narediti ultrazvok (UZ) v roku 1 tedna. Če mrežnica ni odstopla, pacienta spremljamo, kontroliramo po 1 mesecu, če ni znakov resorpcije krvi, ga napotimo na vitrektomijo. Če zaradi objektivih razlogov vitrektomija ni možna znotraj časovnega okvirja opisanega zgoraj, se stanje bolnika spremlja s kliničnim pregledom in s pomočjo UZ.

Hematovitreus po vitrektomiji je pogosto prisoten, potrebno je opazovanje, večinoma se spontano resorbira v obdobju 1-3 mesecev, V primeru zelo gostega perzistentnega pooperativnega hematovitreusa, je potrebno narediti UZ očesa za izključitev odstopa mrežnice.

Utemeljitev

Vitrektomija zaradi hematovitreusa ob diabetični retinopatiji je bil prvi opisan vitreoretinalni poseg v literaturi.¹ Prve analize zdravljenja napredovale diabetične retinopatije so opisane v DCCT študijah.² V DRVS študiji so po dveh letih spremljanja ugotovili boljši uspeh za vid z zgodnjo vitrektomijo (opravljeno 1-6 mesecev po nastopu hematovitreusa), 25% bolnikov je imelo boljšo vidno ostrino od 0,5, v primerjavi s 15% po vitrektomiji, ki je bila opravljena 12 mesecev od nastanka hematovitreusa pri bolnikih s SB tipa 1.³ Če se vitrektomija ne opravi v prvih mesecih po nastopu hematovitreusa, obstaja večja verjetnost progresije vezivno-žilnih proliferacij in trakcijsko ali regmatogeno trakcijskega odstopa makule, predvsem pri bolnikih s SB tipa 1.⁴ Od prvih objavljenih študij pa do danes je prisoten trend k hitreje opravljeni vitrektomiji pri bolnikih tako s SB tipa 1 in tipa 2.⁵ Tudi vidna prognoza je boljša, po vitrektomiji zaradi hematovitreusa skoraj 90% bolnikov pridobi vsaj tri vrstice po ETDRS po 12 mesecih pooperativnega spremljanja.⁶

Recidivantni ali perzistentni hematovitreus je pogost po vitrektomiji, prisoten je pri 13%-40% bolnikov in je običajno posledica razlitja preostanka neočiščenega hematovitreusa s periferije ali krvavitve iz rezidualnih ali na novo nastalih vezivno-žilnih membran.⁷⁻⁹

Uspeh vitrektomije pri diabetični retinopatiji je velikokrat težko napovedati, saj na napoved vplivajo številni sistemski in očesni dejavniki. Pomembni sistemski dejavniki so starost, daljše trajanje SB, inzulin, ishemična bolezen srca, pozno opravljena vitrektomija, neredno zdravljenje,^{6,10} medtem ko so očesni dejavniki slaba preoperativna vidna ostrina, kot tudi odsotnost predhodnega laseriranja, odstop makule, ishemija makule, neovaskularizacija šarenice in neovaskularni glavkom.^{6,10-13}

Če je prisotna subhialoidna krvavitev, je končna vidna ostrina boljša, če je bolnik operiran v

obdobju 1 meseca od nastanka krvavitve.¹⁴

Siva mrena je najpogostejša komplikacija vitrektomije, nastane pri 75-95% bolnikov po vitrektomiji v dveh letih in skoraj pri vseh po 5 letih.¹⁵⁻¹⁷ Operacija sive mreže je neizbežna, možno jo je operirati konsektivno ali s kombinirano operacijo. Rezultati študij kažejo, da je s kombinirano operacijo funkcionalna rehabilitacija po štirih letih enako uspešna, kot če bi bila katarakta konsektivno operirana, hkrati pa kombiniran operativni poseg omogoči hitrejšo rehabilitacijo vida.^{18,19} Pri kombinirani operaciji ali če predvidimo vitrektomijo, ne vstavljamo silikonskih leč.²⁰

TRAKCIJSKI, KOMBINIRANI TRAKCIJSKOREGMATOGENI ODSTOP V MAKULI

Ukrepi

Trakcijski odstop mrežnice nastane zaradi kontrakcije vezivno-žolnih membran, ki se razraščajo iz žilnih lokov po površini mrežnice in hialoidne membrane. Če trakcija membran povzroči nastanek raztrganine mrežnice, govorimo o trakcijskoregmatogenem odstopu mrežnice, ki običajno nastane na zadnjem polu.

Lokaliziran trakcijski odstop mrežnice, ki ne sega v makulo in ni ogrožujoč za makulo, ni indikacija za vitrektomijo. Takega bolnika je potrebno opazovati, če pa gre za aktivno vezivno-žilno membrano ob trakcijskem odstopu, pa je potrebno narediti panretinalno fotokoagulacijo, če že ni predhodno opravljena ali dodatno laserirati, ali kombinirati lasersko zdravljenje z anti-VEGF zdravili. Če je prisoten ponavljajoč hematovitreus in če odstop mrežnice napreduje proti makuli in se PRFK ne da izvesti zaradi hematovitreusa ali vezivno-žilne membrane na površini mrežnice, je indicirana vitrektomija.

Če je prisoten trakcijski odstop makule ali trakcijskoregmatogeni odstop mrežnice ne glede na lokacijo, je za zagotovitev dobre vidne prognoze potrebno opraviti vitrektomijo čimprej.

Z OCT-jem potrdimo klinično ugotovljen odstop makule in ga ločimo od trakcijske razslojitve mrežnice.

Tehnike odstranitve vezivno-žilne membrane pri vitrektomiji so različne, njihova izbira je pogojena predvsem od adherence, obsežnosti in aktivnosti membran in od stanja mrežnice. Odstranitev membran lahko izvedemo uni- ali bimanualno z delaminacijo ali segmentacijo, z uporabo zelo tankega- 'small gauge' vitrektoma ali z različnimi prijemalkami in škarijami.

Utemeljitev

Trakcijski odstop mrežnice, ki ne zajema makule, ni indikacija za vitrektomijo. Ob trakcijskem odstopu mrežnice, ki ne sega v makulo in ob aktivni NV svetujemo LFK mrežnice, če le-ta še

ni narejena ali ni narejena v zadostni meri. Pri neaktivni NV svetujemo samo opazovanje, saj se le pri 14% traksijski odstop iz perifernih področij mrežnice razširi v makulo.²¹

V študiji, kjer so pri skupini bolnikov s težko PDR primerjali funkcionalni uspeh po panretinalni fotokoagulaciji (PRFK) ali po PRFK in vitrektomiji, so ugotovili manj poslabšanja vida pri bolnikih, kjer je bila opravljena samo PRFK (18% proti 42%).²² Do poslabšanja vida v skupini, kjer je bila opravljena vitrektomija, je prišlo predvsem v podskupini s traksijskim odstopom mrežnice, ki ne sega v makulo.²²

Odstop mrežnice v makuli je najpogostejši slab prognostični znak za pričakovano vidno ostrino po vitrektomiji.^{10-13, 23} V Yorstonovi študiji je imelo le 57 % bolnikov z odstopom makule boljšo pooperativno vidno ostrino od 0,05, enako vidno ostrino je doseglo kar 84 % bolnikov s hematovitreusom, ki odstopa v makuli niso imeli.¹¹ V naši študiji je imelo 58 % bolnikov z odstopom makule boljšo vidno ostrino od 0,1, kot tudi 87 % bolnikov s hematovitreusom brez odstopa makule.²³ Zelo pomembno je hitro ukrepanje, čas poslabšanja vida do vitrektomije je pomemben prognostični dejavnik za vid.²⁴

Oči s traksijskoregmatogenim odstopom mrežnice imajo slabšo vidno prognozo. Pooperativna vidna ostrina, boljša od 0,05 je bila prisotna pri 48 % bolnikov²⁵ in kar pri 70 % bolnikov v novejši študiji.²⁶ V novejši študiji boljši pooperativni vid razlagajo z zajetjem bolnikov, ki so imeli manj kroničnih vezivno-žilnih membran. Prognoza je odvisna tudi od lokacije in obsega odstopa mrežnice.^{25,26}

EDEM MAKULE

Ukrepi

Edem makule z zadebeljeno hialoideo ali prisotno trakcijo v makuli je indikacija za vitrektomijo. Če je prisoten DME in epiretinalna membrana je smiselno začeti zdravljenje z anti-VEGF in nato nadaljevati z vitrektomijo in odstranitvijo membrane.

Rezistentni, neishemični DME, ki ne odgovori na intravitrealno in ali lasersko zdravljenje, ima po vitrektomiji lahko dobre rezultate, če se upošteva prognostični znak in sicer ohranjena integriteta zunanje mejne membrane in elipsoidne cone na OCT-ju.

Utemeljitev

Lewis et al. je že pred več kot 20 leti opredelil uspešnost vitrektomije za izboljšanje vidne funkcije in zmanjšanja edema makule pri očeh z edemom in adherentno zadebeljeno membrano hialoideo.²⁷

Dobri rezultati vitrektomije pri vitreomakularni trakciji so opisani v študiji DRRCR networka.²⁸

V literaturi si sledijo različni izsledki študij glede vpliva vitrektomije na debelino mrežnice in vidno funkcijo pri makularnem edemu brez trakcije. Po nekaterih študijah vitrektomija ne vpliva

na makularni edem, po drugih pa zmanjša edem makule,²⁹⁻³⁴ vendar ne korelira vedno z izboljšanjem vidne ostrine.²⁹⁻³⁷ Izboljšanje vidne ostrine za 2 vrstici po Snellenu je po vitrektomiji prisotno pri 25 % do 92 % bolnikov.²⁹⁻³⁴ Tako velika variabilnost pooperativne vidne ostrine je lahko posledica funkcionalno morfoloških posledic, ki nastopijo ob dolgo trajajočem edemu in so prisotne v manjši meri, če je operacija narejena hitro. Poleg različne časovne komponente od nastanka edema do operacije, je za funkcionalni rezultat gotovo pomembna še prisotnost in obseg ishemije makule. V dveh pred kratkim objavljenih sistematičnih meta analizah vpliva vitrektomije na makularni edem ugotavljajo, da ni dovolj močnih dokazov za uspešnost vitrektomije pri DME v odsotnosti vitreomakularne trakcije ali epiretinalne membrane.^{38,39} Dober prognostični znak za pooperativni vid je ohranjena integriteto elipsoidne cone in zunanje mejne membrane. S pilingom notranje mejne membrane ugotavljajo večji vpliv na zmanjšanje debeline mrežnice po vitrektomiji.^{40,41}

Literatura

1. Machemer R, Buettner H, Norton RWD, Parel JM. Vitrectomy in the management of severe diabetic retinopathies. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75:813–20.
2. Flynn HW, Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL., 3rd Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1992;99:1351–7.
3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1644–52.
4. The DRVS Research Group. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report #1. *Ophthalmology.* 1985;92:492–502.
5. Ratnarajan G, Mellington F, Saldanha M, de Silva SR, Benjamin L. Long-term visual and retinopathy outcomes in a predominately type 2 diabetic patient population undergoing early vitrectomy and endolaser for severe vitreous haemorrhage. *Eye* 2011; 25:704–708.
6. Gupta B, Sivaprasad S, Wong R, Laidlaw A, Jackson TL, McHugh D, et al. visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: The Drive UK study. *Eye (Lond)* 2012;26:510–6.
7. Mason JO, 3rd, Colagross CT, Vail R. Diabetic vitrectomy: Risks, prognosis, future trends. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:281–5.
8. Yeh PT, Yang CM, Yang CH, Huang JS. Cryotherapy of the anterior retina and sclerotomy sites in diabetic vitrectomy to prevent recurrent vitreous hemorrhage: An ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2005;112:2095–102.
9. Yan H, Cui J, Lu Y, Yu J, Chen S, Xu Y. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010;35:308–13.
10. La Heij EC, Tecim S, Kessels AGH, Liem ATA, Japung WJ, Hendrikse F. Clinical

variables and their relation to visual outcome after vitrectomy in eyes with diabetic retinal traction detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:210-217.

11. Yorston D, Wickham L, Benson S, Bunce C, Sheard R, Charteris D. Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:365-368.
12. Mason JO III, Colagross CT, Halem T, et al. Visual Outcome and Risk Factors for Light Perception and No Light Perception Vision After Vitrectomy for Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 140:231-235.
13. Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 1994;87:223–34.
14. O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage: A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology.* 1985;92:507–11.
15. Thompson JT, Glaser BM, Sjaarda RN, Murphy RP. Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:48–54.
16. Smiddy WE, Feuer W (2004) Incidence of cataract extraction after diabetic vitrectomy. *Retina* 2004;24:574–581.
17. Chang MA, Parides MK, Chang S, Braunstein RE. Outcome of phacoemulsification after pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 2002;109:948–954.
18. Silva PS, Diala PA, Haman RN, Arig PH, Shah ST, Murtha TL, Schlossman DK, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LP. Visual outcomes from pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in patients with diabetes. *Retina.* 2014;34:1960-8.
19. Lahey, JM, Francis, RR, Kearney, JJ. Combining phacoemulsification with pars plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: a series of 223 cases. *Ophthalmology.* 2003;110:1335-1339.
20. Elgohary M, Zaheer A, Werner L, Ionides A, Sheldrick J, Ahmed N. [Opacification of Array SA40N silicone multifocal intraocular lens.](#) *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:342-7.
21. Charles S, Flinn CE. The natural history of diabetic extramacular traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1981;99:66–68.
22. Avitabile T, Bonfiglio V, Castiglione F, Castaing M, Contarino F, Mistrett A. Severe proliferative diabetic retinopathy treated with vitrectomy or panretinal photocoagulation: a monocenter randomized controlled clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2011;46:345-351.
23. Petrovič MG, Korošec P, Košnik M, Hawlina M. [Association of preoperative vitreous IL-8 and VEGF levels with visual acuity after vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy.](#) *Acta Ophthalmol.* 2010;88:311-6.
24. Cohen HB, McMeel JW, Franks EP. Diabetic traction detachment. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:1268-72.
25. Yang CM, Su PY, Yeh PT, Chen MS. Combined rhegmatogenous and traction retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: Clinical manifestations and surgical outcome. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:192–8.
26. Hsu YJ, Hsieh YT, Yeh PT, Huang JY, Yang CM. Combined Tractional and Rhegmatogenous Retinal Detachment in Proliferative Diabetic Retinopathy in the Anti-VEGF Era. *J Ophthalmol.* 2014;2014:917375.
27. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction. *Ophthalmology.* 1982;99:753–9.

28. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Haller J.A., Qin H., Apte R.S. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117:1087–1093.
29. Gandorfer A, Messmer EM, Uibig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*. 2000;20:126–133.
30. Dillingner P, Mester U. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242:630–637.
31. Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:20–25.
32. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:447–454.
33. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:795–801.
34. Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier B. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:295–301.
35. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:5–13.
36. Mochizuki Y, Hata Y, Enaida H, Yoshiyama K, Miyazaki M, Ueno A, et al. Evaluating adjunctive surgical procedures during vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:143–148.
37. Kumagai K, Ogino N, Furukawa M, Demizu S, Atsumi K, Kurihara H, et al. Internal limiting membrane peeling in vitreous surgery for diabetic macular edema. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002;106:590–594.
38. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Haller J.A., Qin H., Apte R.S. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;(6):1087–1093.
39. Simunovic M.P., Hunyor A.P., Ho I.V. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr;49:188–195.
40. Jackson T.L., Nicod E., Angelis A., Grimaccia F., Pringle E., Kanavos P. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review, meta-analysis, and synthesis of safety literature. *Retina* 2016;0:1–10.
41. Chhablani J.K., Kim J.S., Cheng L., Kozak I., Freeman W. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:1415–1420.
42. Hoerauf H, Bruggemann A, Muecke M, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:997-1008.

OPERACIJA SIVE MRENE

Nataša Vidovič Valentinčič Mojca Globočnik Petrovič

Operacija sive mreene pospeši napredovanje diabetične retinopatije. Bolnika je potrebno na operativni poseg pripraviti tako sistemsko kot očesno, če je le mogoče,

PRIPOROČILA

Vsakega bolnika s sivo mreeno napotimo na ustrezno obravnavo.

1. Operativni poseg izvedemo ob kontrolirani glikemiji in ob kontrolirani arterijski hipertenziji, če je le ta prisotna (B, I)
2. Začetna siva mreena – pred operacijo ocenimo prisotnost in stopnjo DR. Operacija sive mreene je indicirana kadar siva mreena pomembno vpliva na kvaliteto vida.
Bolniki z minimalnim poslabšanjem vida in začetno sivo mreeno morda ne potrebujejo operacije. (E, I)
3. Zmerna siva mreena - pred operacijo ocenimo prisotnost in stopnjo DR, če je to mogoče. Če je prisotna težka, zelo težka NPDR ali PDR ali DME, bolniku zagotovimo zdravljenje DR pred operacijo sive mreene (E, I)
Šele ko je DR, ki ogroža vid in jo je potrebno zdraviti (težka, zelo težka NPDR, PDR in/ali DME) zdravljen in stabilna, lahko operiramo sivo mreeno. (E, I)
 - Če je kljub zdravljenju prisoten DME, potem apliciramo perioperativno intravitrealno anti-VEGF (B, I)
4. Napredovala siva mreena s slabo preglednostjo očesnega ozadja:
 - zaradi slabe preglednosti ne moremo oceniti stanja mrežnice – bolnika napotimo na operacijo sive mreene v roku enega meseca in nato v 2-3 dneh po operaciji ocenimo prisotnost ali stopnjo DR ter upoštevamo priporočila za zdravljenje (E, I)
 - zaradi slabe preglednosti ne moremo zdraviti DR, bolnika napotimo na operacijo sive mreene v roku enega meseca in pooperativno zdravljenje (E, I)
5. Pred in po operaciji sive mreene predpišemo topična NSAR (bromfenak, nepafenak) in topične steroide, oboje bolnik prejema 3 dni pred posegom in nato pooperativno:
 - topične NSAR dva meseca bolniki z diabetesom in brez znakov DR, bolniki z DR tri mesece, ob previdnostih ukrepih ob boleznih očesne površine (suho oko, blefaritis...) (E, I)
 - topične steroide bolnik prejema 2 tedna po operaciji (B, I)

6. Vstavitev multifokalnih in akomodativnih znotraj očesnih leč ne priporočamo pri bolnikih z DR. (E, I)

UKREPI

1. Operativni poseg izvedemo ob stabilnem stanju sladkorne bolezni;
 - ob kontrolirani glikemiji (ob priporočenem glikiranem hemoglobinu)
 - ob kontrolirani hipertenziji, če je prisotna in
 - ob stabilnem stanju DR, če je prisotna.
2. Bolnik mora imeti opravljene vse standardne očne preiskave za operacijo katarakte, opredeljeno prisotnost ali stopnjo DR, izvid OCT-ja.
3. Bolniku diabetiku, ki je napoten na operacijo sive mreže, lečeči okulist predpiše topične NSAR – bromfenak ali nepafenak, in topične steroide, ki jih bolnik jemlje 3 dni pred posegom. Preventivno zdravljenje s topičnimi NSAR traja pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez znakov DR dva meseca, pri bolnikih z DR tri mesece, ob previdnostih ukrepih ob suhem očesu in blefaritisu. Topično zdravljenje s steroidi traja štiri tedne.
4. Če ob perioperativnem pregledu ni DME (CRT je manjši ali enak 250 mikronov) ali težke NPDR ali PDR, potem dodatno zdravljenje, razen topičnega pred- in pooperativnega, ni potrebno.
5. Če je prisoten DME in/ali težka NPDR ali PDR, je indicirano predoperativno zdravljenje.
6. Če je prisoten DME in/ali težka NPDR ali PDR in je operacija katarakte nujno potrebna, potem je v primeru DME ob koncu operacije katarakte potrebna aplikacija anti-VEGF intravitrealno in pooperativno nadaljno zdravljenje, v primeru indikacije za lasersko zdravljenje pa je le-to indicirano čimprej po operaciji.
7. Če očno ozadje ni pregledno in ni podatkov o DR, je potrebna operacija katarakte in v naslednjih 2-3 dneh ocena stanja mrežnice.
8. Če pooperativna vidna ostrina ne ustreza pričakovanju, je potrebno opraviti OCT za spremljanje sprememb v smislu edema makule, tako v smislu DME, psevdofakega makularnega edema (PME), kot tudi spremljanja vitreo-makularnega stika. V primeru pooperativnega PME je potrebno poskusiti najprej zdravljenje s topičnimi NSAR, vendar pa je potrebno pred tem opraviti fluoresceinsko angiografijo za izključitev DME. Če PME ne odreagira na topično zdravljenje z NSAR, je potrebno uporabiti intra/periokularne aplikacije steroidov. Če je pooperativno prisoten DME, je potrebno ustrezno zdraviti DME.

UTEMELJITEV

Operacija sive mreže diabetikom izboljša vidno ostrino. Bolniki s sladkorno boleznijo brez obstoječe retinopatije ali z lahko in zmerno retinopatijo lahko pričakujejo podobno izboljšanje vida kot bolniki brez diabetične retinopatije (v povprečju dve vrstici izboljšanja).¹ Predhodna napredovala retinopatija in lasersko zdravljenje pred operacijo katarakte pa imata na izboljšanje vida po operaciji katarakte negativen vpliv.¹

Predoperativna obravnava

Operacija sive mreže pri diabetikih pomeni povečano tveganje za očesne zaplete (OR 1,8),² ki so lahko povezani s specifičnimi faktorji vsakega bolnika, kot so slabo širjenje zenice, neovaskularizacija šarenice - rubeoza - vse naštetu povečuje tveganje za zaplete.

Pred operacijo prisoten DME, napredovala DR in slab nadzor nad dejavniki tveganja za nastanek in razvoj DR, kot je predvsem neurejena glikemija, so povezani z napredovanjem diabetične makulopatije.³ Intenzivno zdravljenje hiperglikemije in hipertenzije zmanjšata verjetnost nastanka in napredovanja diabetične retinopatije.^{4,5}

Urejenost osnovne bolezni in zdravljenje ter stabilnost diabetične retinopatije, kolikor je to le mogoče, so priporočeni že pred napotitvijo na operacijo katarakte.⁶

Pseudofaki makularni edem (PME)

Incidenca makularnega edema v celotni populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo je 4%, pri bolnikih s težko in zelo težko NPDR in PDR naraste na 10 – 12%.⁷ Tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki nimajo diabetične retinopatije, so opisovali večje tveganje za razvoj PME (relativno tveganje - RR 1,8) v primerjavi z zdravimi, torej pri osebah brez sladkorne bolezni (RR 1,17).⁷ Prav tako je opisana manjša občutljivost mrežnice v makuli 6 mesecev po operaciji katarakte pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez DR.⁸ Če je DME prisoten pred operacijo katarakte ali, če je DME predhodno zdravljen se pogostost pooperativnega DME poveča na 20 – 50%.^{9,10} PME se pogosteje pojavi pri diabetikih¹⁰ in lahko pomembno vpliva na rehabilitacijo vida,¹² zato je pri teh bolnikih preprečevanje in takojšnje zdravljenje PME nujno. Kombinacija topičnih NSAR in topičnih steroidov zmanjša tveganje za nastanek PME v primerjavi s samimi topičnimi steroidi.¹³ Incidenca PME po operaciji katarakte je manjša ob perioperativni in pooperativni rabi topičnega NSAR s topičnim steroidom ali brez njega.^{14,15} Poleg zmanjšane incidence PME je boljša tudi vidna ostrina in manjši volumen makule kot pri kontrolni skupini brez topičnih NSAR. Številne študije so dokazale, da je uporaba topičnih NSAR v kombinaciji s steroidi ali brez za bolnike s sladkorno boleznijo brez predhodnega makularnega edema koristna.¹⁵⁻¹⁸ To velja tudi za bolnike z nizkim tveganjem za PME.¹⁹⁻²⁵

Topični NSAR deluje sinergistično s topičnim kortikosteroidom, ker zavirata pot vnetja (razgradnje arahidonske kisline) vsak na svojem prijemališču, vendar učinek posameznega zdravila ni jasno poznan predvsem zaradi hkratne uporabe obeh.²⁶ Dolgotrajnejši učinek (> 1 leto) profilaktične terapije ni potrjen.

Izbira znotrajočesne leče

Številne študije so analizirale biokompatibilnost različnih materialov znotrajočesnih leč. Pri akrilnih hidrofilnih lečah je verjetnost posteriorne opacifikacije kapsule večja kot pri hidrofobnih, hkrati pa je pri hidrofilnih lečah zgodaj pooperativno prisotno manj vnetnega eksudata (flare).²⁷ Adhezija silikona na lečno površino je pri hidrofilnih lečah najmanjša.²⁸ Raven fosfata v krvi in prekatni vodki je višja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kar lahko vodi v opacifikacijo hidrofilne leče.^{29,30}

Vstavev multifokalnih in akomodativnih znotrajočesnih leč pri bolnikih s SB je kontraverzno, pri bolnikih z DR se ne priporoča zaradi z obstoječe makulopatije ali zaradi možnosti nastanka makulopatije.

Perioperativna obravnava

Operacija katarakte je lahko indicirana tudi ob prisotnem DME-ju, ali težki neproliferativni ali proliferativni DR, če je zaradi slabe preglednosti ocena stanja makule in mrežnice neizvedljiva ali zdravljenje ni mogoče. Različne študije opisujejo prednosti sočasnega zdravljenja DME ob operaciji katarakte.³¹⁻³³ Diabetično oko ima visoke koncentracije citokinov in VEGF, ki jih operacija sive mreže še dodatno zviša; ti nato vplivajo na pooperativno debelino makule.³⁴ Do sedaj je bilo objavljenih 5 prospektivnih, kontroliranih študij^{30,35-38} (in ena retrospektivna³¹), ki so dokazale, da je aplikacija anti-VEGF ob času operacije smiselna: debelina mrežnice se je zmanjšala in bila stabilna vsaj 12 tednov po operaciji, prav tako se je izboljšala vidna ostrina.

Pooperativna obravnava

Bolniki s sladkorno boleznijo potrebujejo skrbno spremljanje v zgodnjem pooperativnem obdobju zaradi večje verjetnosti nastanka ali napredovanja DR in makularnega edema po operaciji sive mreže.³⁹⁻⁴¹

Tako prisotnost sladkorne bolezni poveča tveganje za nastanek makularnega edema po operaciji katarakte za 1.8x, prisotnost DR za 6.2x.⁴² Napredovanje DR lahko v 12 mesecih po operaciji katarakte prizadene do 20% bolnikov.² Napredovanje retinopatije je bilo opaziti pri 28% oči v 12 mesecih po operaciji katarakte v primerjavi s 14% fakičnih oči v populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo.⁴⁴ Po operaciji sive mreže je zaradi večjega tveganja za napredovanje DR priporočljivo pogostejše spremljanje.⁴³

Če je mogoče ustrezno oceniti makulo tik pred operacijo in DME takrat ni, nato pa se razvije PME v prvih nekaj tednih po operaciji, je le ta lahko posledica Irvine - Gass reakcije, ki se lahko še poslabša zaradi prisotnosti diabetičnih mikrovaskularnih sprememb v makuli. PME se odziva na periokularne in intraokularne steroide, poleg nesteroidnih protivnetnih zdravil.^{18,44}

Literatura

1. Sze-Un Fong C, Mitchell P, Rochtchina E et al. Visual outcomes 12 months after phacoemulsification cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmologica* 2010;1755-3768.
2. Greenberg PB, Tseng VL, Wu WC et al. Prevalence and predictors of ocular complications associated with cataract surgery in United States veterans. *Ophthalmology* 2011;118:507-14.
3. Pollack A, Leiba H, Bukelman A et al. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1992;76: 221-4.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med.* 1993;329:977–986.
5. United Kingdom Prospective Diabetes 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) *Lancet.* 1998;352:837–853.
6. Schatz H, Aticnza D, McDonald HR et al. Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1994;117:314-21.
7. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81984 eyes. *Ophthalmology* 2016;123:316–323.
8. Stunf Pukl S, Vidović Valentinčič N, Urbančič M et al. Visual Acuity, Retinal Sensitivity, and Macular Thickness Changes in Diabetic Patients without Diabetic Retinopathy after Cataract Surgery. *J Diabetes Res* 2017;2017:3459156.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:870–879.
10. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:881-9
11. Chen XY, Song WJ, Cai HY. Macular edema after cataract surgery in diabetic eyes evaluated by optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2016;9:81–85.
12. Boscia F, Giancipoli E, D'Amico Ricci G et al. Management of macular oedema in diabetic patients undergoing cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmology* 2017;1:23-8.
13. Wielders LH, Lambermont VA, Schouten JS et al. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:968-81.
14. Wittppenn JR, Silverstein S, Heier J, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:554-60.
15. Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:804-7.

16. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1259–1269.
17. Elsayy MF, Badawi N, Khairy HA. Prophylactic postoperative ketorolac improves outcomes in diabetic patients assigned for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1245–1249.
18. Endo N, Kato S, Haruyama K et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmologica* 2010;88: 896-900.
19. Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:64-9.
20. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1546-9.
21. Miyake K, Nishimura K, Harino S et al. The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5647-52.
22. Asano S, Miyake K, Ota I, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:57-63.
23. Miyake K, Ota I, Miyake G, Numaga J. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1581-8.
24. Roberts CW. NSAID to decrease postoperative macular edema. Presented at the 2005 ASCRS meeting in Washington, DC.
25. Donnenfeld ED, Perry HD, Wittpenn JR et al. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes: pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1474-82.
26. [O'Brien TP](#). Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care. [Curr Med Res Opin](#) 2005;21:1131-7.
27. Eaton AM, Jaffe GJ, McCuen BW. Condensation on the posterior surface of silicone intraocular lenses during fluid-air exchange. *Ophthalmology* 1995;102:733–736.
28. Arthur SN, Peng Q, Apple DJ, et al: Effect of heparin surface modification in reducing silicone oil adherence to various intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1662-9.
29. Kim CJ, Choi SK. Analysis of aqueous humor calcium and phosphate from cataract eyes with and without diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21:90–94.
30. Lee H, Seo Y, Joo CK. Progressive opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:1271–1275.
31. Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo Rozalen JL et al. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Retina* 2009;29:530-5.

32. Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011;31:755-58.
33. Fard MA, Yazdane A, Malihi M. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery: prospective randomized study. *European Journal of Ophthalmology* 2011;21;276-81.
34. Dong N, Xu B, Wang B. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int* 2015;126984.
35. Chen CH, Liu YC, Wu PC. The combination of intravitreal bevacizumab and phacoemulsification surgery in patients with cataract and coexisting diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:83–89.
36. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amin YM. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:18–25.
37. Salehi A, Beni AN, Razmjoo H. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab injection in patients with cataract and coexisting diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28:212–8.
38. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009;116:1151–7.
39. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG et al. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.
40. Dowler J, Hykin PG. Cataract surgery in diabetes. Review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:175-8.
41. Menchini U, Cappelli S, Virgili G. Cataract surgery and diabetic retinopathy *Semin Ophthalmol* 2003;18:103-8.
42. Hong T, Mitchell P, de Lorn T et al. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 2009;116:1510-4.
43. Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY et al. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:238-42.
44. Chew EY, Benson WE, Remaley NA et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1600-6.

PRIPOROČILA ZA ODKRIVANJE NEOVASKULARIZACIJE IN ZDRAVLJENJE NEOVASKULARNEGA GLAVKOMA

Barbara Cvenkel

Uvod

Priporočila so napisana na temelju izsledkov in kritičnega ovrednotenja obstoječe literature, ki vključuje pretežno kohortne opazovalne raziskave, redke metaanalize kohortnih raziskav in serije primerov. Upam, da bodo v podporo in pomoč oftalmologom pri odkrivanju in zdravljenju NV ter NVG. Priporočila se nanašajo na povprečnega bolnika, pri odločitvi o najbolj primernem zdravljenju/spremljanju za vsakega posameznega bolnika pa je potrebno upoštevati tudi druge dejavnike kot so: raven ogroženosti za razvoj NV/NVG v poteku DR, kvaliteto življenja, stroškovno učinkovitost intervencij glede na vidni potencial, pridružene bolezni bolnika ter tudi izkušnje lečečega oftalmologa.

PRIPOROČILA

Diagnostika

Pri vsakem kliničnem očesnem pregledu bolnika z DR napravimo (B, I):

1. Merjenje očesnega tlaka (B, I)
2. Pregled sprednjega segmenta z biomikroskopijo in gonioskopijo pri ozki zenici: določimo prisotnost, obseg NV in odprtost zakotja (B, I)
Če je NV zakotja prisotna, jo razvrstimo glede na obseg NV, odprtost zakotja in raven očesnega tlaka v 3 stopnje:
 - 1. stopnja: NV šarenice in/ali zakotja, odprto zakotje, normalen očesni tlak
 - 2. stopnja: več NV šarenice in zakotja, lahko hifema in vnetje v sprednjem prekatu, goniosinehije, zvišan očesni tlak, z ali brez glavkomske nevropatije
 - 3. stopnja: vezivno-žilne membrane na šarenici in zakotju, ektropij uvee, lahko hifema in vnetje v sprednjem prekatu, zakotje zaprto večinoma v celem obsegu, zvišan očesni tlak, napredovala glavkomska nevropatija
3. Pregled očesnega ozadja pri široki zenici z usmerjenim pregledom papile vidnega živca in sloja retinalnih živčnih vlaken

Zdravljenje/Ukrepi

1. Prva stopnja NV: spremljanje bolnika (biomikroskopija z gonioskopijo) in napotitev na FA, PRFK (B, I)
2. Druga in 3. stopnja NV: znižanje očesnega tlaka z zdravili in zmanjšanje bolečine, vnetja
 - Topično: beta adrenergični blokatorji, alfa-2 adrenergični agonisti in zaviralci encima karboanhidraza (prostaglandinski analogi in pilokarpin niso indicirani)
 - cikloplegija (1% atropin 3x) in
 - protivnetna terapija (npr. deksametazon) pri akutnem poteku
 - Sistemsko: per os zaviralci encima karboanhidraza (acetazolamid do 1000 mg/dan)
3. Intravitrealna aplikacija anti-VEGF pred PRFK je indicirana pri (C, I):
 - 2. in 3. stopnji NV z akutnim potekom, pri aktivni neovaskularizaciji, bolečinah in vnetju
 - pri motnih optičnih medijih (edem roženice, hifema)
4. Operativna terapija je indicirana po PRFK, kadar z zdravili ne znižamo dovolj očesnega tlaka (zaprto zakotje z goniosinehijami) (C, I)

UTEMELJITEV

Neovaskularni glavkom (NVG) lahko nastane zaradi mrežnične ishemije, ki jo povzročijo različna obolenja. Najpogostejša vzroka sta zapora centralne mrežnične vene (36%) in proliferativna diabetična retinopatija (32%).¹ Ishemija zadnjega očesnega segmenta sproži nastanek in razraščanje novih žil na sprednji površini šarenice in v zakotju, ki je na začetku še odprto, pozneje pa kontrakcija vezivno-žilnih membran povzroči sekundarno zaprtje zakotja z goniosinehijami. Očesni tlak je v začetni fazah lahko normalen, pozneje z zaprtjem zakotja se močno zviša. Zato so bolniki najprej asimptomatski, kadar pa se očesni tlak hitro močno zviša imajo bolniki bolečine in slabši vid (edem roženice, vnetje, hifema).

Diagnostika

Za pravočasno detekcijo ishemije v sprednjem očesnem segmentu je *pri vsakem bolniku z DR* potreben klinični očesni pregled z biomikroskopijo in gonioskopijo, ki ga naredimo pred širjenjem zenice.²⁻⁵

Prva stopnja NV- začetne spremembe na šarenici in/ali zakotju, ki nakazujejo ishemijo sprednjega očesnega segmenta pri asimptomatskih bolnikih so:

- NV ali rubeoza šarenice: največkrat se pojavi najprej ob zeničnem robu kot kapilarne zanke, ki so vidne pri večji povečavi in/ali nove žile drugje na šarenici, ki ne potekajo radiarno kot zdrave žile.

- NV zakotja: lahko je prisotna in se razlikuje od "normalnih" žil v zakotju. Normalne žile potekajo krožno, se ne razcepijo in ne prehajajo preko skleralnega grebena. Zakotje je odprto, očesni tlak je normalen.

Druga stopnja NV – razraščanje vezivno-žilnih membran na šarenici in v zakotju je pogosto povezano z bolečinami, rdečim očesom, poslabšanjem vida in se kaže:

- z obsežnejšo NV šarenice, vnetjem v sprednjem prekatu, lahko hifemo
- gonioskopija: več NV, goniosinehije, kongestija Schlemmovega kanala
- očesni tlak je (močno) zvišan

Tretja stopnja NV – večinoma zaprto zakotje, bolniki so lahko brez težav ali pa so prisotni simptomi in znaki kot pri drugi stopnji NV. Značilno je:

- razraščanje in kontrakcija vezivno-žilnih membran, ektropij uveje, pogosto hifema in vnetje
- gonioskopija: zaprto zakotje večinoma 360 stopinj
- očesni tlak je zvišan

Zdravljenje

Zdravljenje je usmerjeno na znižanje očesnega tlaka in zmanjšanje ishemije mrežnice.

Odvisno je od stopnje NV, obsega goniosinehij, očesnega tlaka, prisotnosti vnetja, prozornosti optičnih medijev.^{6,7}

1. Prva stopnja NV: spremljanje bolnika (biomikroskopija z gonioskopijo) in napotitev na FA ter PRFK. Na ta način zmanjšamo ishemijo mrežnice, raven VEGF, NV šarenice in zakotja ter preprečimo nastanek goniosinehij (napredovanje v 2. in 3. stopnjo NV).
2. Druga in 3. stopnja NV: Znižanje očesnega tlaka z zdravili in zmanjšanje bolečine
 - topično: beta adrenergični blokatorji, alfa-2 adrenergični agonisti in topično ali sistemsko zaviralci encima karboanhidraza (prostaglandinski analogi in pilokarpin niso indicirani, ker povečajo vnetje in prepustnost hemato-okularne pregrade).
 - cikloplegija (atropin) in topična protivnetna terapija pri akutnem poteku zmanjšata vnetje in recidivantne hifeme.
3. Intravitrealna aplikacija anti-VEGF pred PRFK lahko kratkotrajno zniža IOP, povzroči hitro regresijo NV, zmanjša prepustnost žil, vnetje in bolečino. To pa pri še odprtem zakotju omeji širjenje goniosinehij in pridobi čas za PRFK, ki jo napravimo takoj ko je to možno.⁷⁻

Intravitrealna aplikacija anti-VEGF je indicirana pred PRFK pri:

- 2. in 3. stopnji NV z akutnim potekom, pri aktivni neovaskularizaciji, bolečinah in vnetju in pri
- motnih optičnih medijih (edem roženice, hifema)

Intravitrealna aplikacija anti-VEGF je *začasna* terapija, ki odloži glavkomsko operacijo. PRFK pa je ključna in vpliva na potek NVG, saj pomembno zmanjša število oči, pri katerih je potrebna glavkomska operacija.¹⁰

4. Operativna terapija NVG je indicirana po PRFK kadar z medikamentno terapijo ne znižamo očesnega tlaka (večinoma zaprto zakotje z goniosinehijami).

- Filtracijska operacija (trabekulektomija) z antimetaboliti (mitomicin-C in 5-fluorouracil) in drenažni implantati imajo slabši uspeh kot pri drugih oblikah glavkoma.¹¹ Aplikacija anti-VEGF pred operativnim posegom zmanjša pogostost zgodnjih pooperativnih zapletov (hifema), vendar ne vpliva na uspeh operacije in vidno funkcijo 12 mesecev po operaciji.^{8,12-15}
- Ciklodestruktivni posegi (transkleralno ciklodiodni laser) znižajo očesni tlak, vendar je pri NVG več hipotonij s ftizo zrkla kot pri drugih oblikah glavkoma, kar je verjetno posledica slabše funkcije ciliarnika zaradi ishemije.^{16,17} Znižanje očesnega tlaka in vidna ostrina po ciklofotokoagulaciji sta bili primerljivi z implantacijo drenažnega implanta po 2 letih.^{18,19}
- Pars plana vitrektomija z endolasersko fotokoagulacijo mrežnice kombinirana z endociklofotokoagulacijo ciliarnika ali vstavitvijo drenažnega implanta pride v poštev pri bolnikih z NVG in hematovitreusom, ki imajo vidni potencial. Objavljene raziskave vključujejo majhno število bolnikov s spremljanjem 12 mesecev po operaciji in ne poročajo o pomembnih intraoperativnih zapletih. Kombinacija pars plana vitrektomije z implantacijo Ahmed valvule je po 12 mesecih bolj znižala očesni tlak kot kombinacija pars plana vitrektomije s trabekulektomijo.^{20,21}

Zaključek

NVG je sekundarni angularni glavkom, ki nastane zaradi mrežnične ishemije in ima slabšo prognozo kot druge oblike sekundarnih glavkomov. Zdravljenje je odvisno od stopnje NV. Ker se začetna ishemija v sprednjem segmentu kaže z NV ob zeničnem robu in/ali zakotju je pomembno, da s kliničnim očesnim pregledom dovolj zgodaj odkrijemo te spremembe, zmanjšamo ishemijo in preprečimo napredovanje NV in nastanek NVG. S PRFK, napravljeno pred zvišanjem očesnega tlaka in pri začetni NV zakotja, zmanjšamo ishemijo mrežnice z regresijo NV in preprečimo nastanek NVG. Kadar je očesni tlak že zvišan in velik del zakotja zaprt z goniosinehijami, je potrebna dodatna terapija - medikamentna in/ali operativna.

Uspešnost zdravljenja, znižanje očesnega tlaka in ohranitev vidne funkcije, je odvisna od zvišanja očesnega tlaka, stopnje NV zaradi ishemije, statusa zakotja in že nastale glavkomske optične nevropatije. Zdravljenje z anti-VEGF je učinkovito in inducira prehodno regresijo NV, zmanjša prepustnost žilne stene in vnetje ter pri odprtem zakotju pridobi čas za PRFK, vendar ne nadomesti skrbnega spremljanja in dokončne terapije NVG. PRFK ostaja edina terapija, s katero lahko vplivamo na potek NVG in zmanjšamo število kirurških posegov potrebnih za kontrolo očesnega tlaka.

Literatura

1. Brown GC, Magargal LE, Schachat A, Shah H. Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. *Ophthalmology* 1984;91:315-20.
2. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:470-85.
3. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009;24:113-21.
4. Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: a review. *Int J Retina Vitreous* 2016;2:26.
5. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1767-76; quiz77, 800.
6. Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51:27-36.
7. Andres-Guerrero V, Perucho-Gonzalez L, Garcia-Feijoo J, Morales-Fernandez L, Saenz-Frances F, Herrero-Vanrell R, et al. Current Perspectives on the Use of Anti-VEGF Drugs as Adjuvant Therapy in Glaucoma. *Adv Ther* 2017;34:378-95.
8. Kim M, Lee C, Payne R, Yue BY, Chang JH, Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: A review. *Surv Ophthalmol* 2015;60:524-35.
9. Aref AA. Current management of glaucoma and vascular occlusive disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:140-5.
10. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, Gedde SJ, Rosenfeld PJ, Shi W, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye* 2016;30:463-72.
11. Netland PA, Ishida K, Boyle JW. The Ahmed Glaucoma Valve in patients with and without neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:581-6.
12. Marey HM, Ellakwa AF. Intravitreal bevacizumab with or without mitomycin C trabeculectomy in the treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:841-5.
13. Tang M, Fu Y, Wang Y, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16:7.
14. Takihara Y, Inatani M, Kawaji T, Fukushima M, Iwao K, Iwao M et al. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20:196-201.

15. Hwang HB, Han JW, Yim HB, Lee NY. Beneficial effects of adjuvant intravitreal bevacizumab injection on outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma: systematic literature review. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:198-203.
16. Ramli N, Htoon HM, Ho CL, Aung T, Perera S. Risk factors for hypotony after transscleral diode cyclophotocoagulation. *J Glaucoma* 2012;21:169-73.
17. Ishida K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:102-10.
18. Lima FE, Magacho L, Carvalho DM, Susanna R, Jr., Avila MP. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed drainage implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:233-7.
19. Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, Ozer A, Bozca T. A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve implant in neovascular glaucoma: a long-term follow-up. *J Glaucoma* 2009;18:192-6.
20. Wang MH, Li QM, Dong HT, Dong SQ, Li Y, Zheng CY. Ahmed valves vs trabeculectomy combined with pars plana vitrectomy for neovascular glaucoma with vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2017.
21. Faghihi H, Hajizadeh F, Mohammadi SF, Kadkhoda A, Peyman GA, Riazi-Esfahani M. Pars plana Ahmed valve implant and vitrectomy in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:292-300.