

Η έγχυση τριαμκινολόλης συνοδευόμενη από Laser φωτοπηξία βελτιώνει άμεσα και μακροπρόθεσμα την όραση ασθενών με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς

Γ. Τριανταφύλλου
Ε. Δραγκιώτης
Μ. Τροχόπουλος
Ε. Θωίδου
Κ. Μαλάμος
Κ. Κοραΐδης

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη της εξέλιξης της όρασης ασθενών με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς με μόνη την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης ή και ταυτόχρονο (στα όρια 3 ημερών) εφαρμογή Laser φωτοπηξίας. **Υλικό-Μέθοδος:** 16 ασθενείς της Οφθαλμολογικής Κλινικής με φλουροαγγειογραφικά διαπιστωμένο εμμένον μετά από Laser φωτοπηξία διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης και ταυτόχρονη (στα όρια 3 ημερών) διενέργεια Laser φωτοπηξίας. Η εκτίμηση της πορείας του οιδήματος έγινε βιομικροσκοπικά και η όραση λαμβανόταν με την καλύτερη οπτική διόρθωση στον μήνα, στο τρίμηνο, και σχετικά μακροπρόθεσμα (μετά 12 μήνες). Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με αντίστοιχη ομάδα 16 ασθενών χωρίς ταυτόχρονο συμπληρωματικό Laser. **Αποτελέσματα:** Βελτίωση της όρασης κατά 2 τουλάχιστο γραμμές παρατηρήθηκε στον πρώτο μήνα σε 10 από τους ασθενείς με μόνη την έγχυση και σε 12 από τους ασθενείς με επιπρόσθετο Laser. Το αποτέλεσμα όμως διατηρήθηκε ικανοποιητικά έως τον 12ο μήνα σε πολύ περισσότερους ασθενείς της ομάδας του Laser και πολύ λιγότερους στην ομάδα με μόνη την έγχυση. **Συμπεράσματα:** Η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης με ταυτόχρονη διενέργεια Laser φωτοπηξίας σε ασθενείς με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς δίνει μικρό άμεσο πλεονέκτημα στην όραση, το ευεργετικό όμως πλεονέκτημα σαφώς διαρκεί στον χρόνο.

Εισαγωγή

Η Laser φωτοπηξία στο διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς, έχει καθιερωθεί εδώ και πολλά χρόνια σαν την κλασική θεραπεία για την ελάττωση της απώλειας όρασης, η δε στρατηγική της θεραπείας έχει τυποποιηθεί με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (ETDRS)¹.

Τα τελευταία χρόνια στη θεραπευτική φαρέτρα προστέθηκε και η τριαμκινολόνη σε ενδοϋαλοειδική έγχυση (ή πολύ λιγότερο δραστικά σε έγχυση υπό την τενόνιο κάψα). Παρά το περιορισμένο χρονικά θετικό αποτέλεσμα στην όραση (6-9 μήνες) και την ανάγκη για επανειλημμένες ενέσεις με τους σχετικούς κινδύνους (κυρίως υπερτονία), για τον γενικό γιατρό φαίνεται γοητευτικό ότι επιτέλους μετά 30 χρόνια μονόδρομο στα Laser μια απλή και φτηνή μέθοδος, που μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια και στο ια-

τρείο, είναι αποδοτική σε ποσοστό 55%-81% στο τόσο ανθεκτικό διαβητικό οίδημα της ωχράς²⁻⁴.

Όπως ήταν αναμενόμενο η έρευνα εστιάστηκε στην αμιγή χρήση της έγχυσης της τριαμκινολόνης σε περιστατικά που δεν είχε προηγηθεί Laser ή σε περιστατικά που είχε προηγηθεί πριν καιρό Laser με υπολειπόμενο οίδημα. Η σκέψη ήταν προφανώς η μελέτη της δράσης της τριαμκινολόνης μόνης ή πέραν της χρήσης Laser. Μόνο στη φετινή βιβλιογραφία παρουσιάστηκαν δύο εργασίες για ταυτόχρονη χρήση Laser και τριαμκινολόνης με εστιακή⁵ ή παναμφιβληστροειδική⁶ φωτοπηξία.

Σκοπός

Η μελέτη της εξέλιξης της όρασης ασθενών με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς με ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης και ταυτόχρονη (στα όρια 3 ημερών) εφαρμογή Laser φωτοπηξίας.

Υλικό – Μέθοδος

16 ασθενείς της Οφθαλμολογικής Κλινικής με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς υποβλήθηκαν σε ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης και ταυτόχρονη (στα όρια 3 ημερών) διενέργεια Laser φωτοπηξίας.

Όλοι είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε Laser φωτοπηξία τουλάχιστο 4 μήνες νωρίτερα και η αγωγή έγινε για αντιμετώπιση του φλουροαγγειογραφικά διαπιστωμένου εμμένουστος κυστικού οιδήματος της ωχράς, συνοδευόμενου από χαμηλή –έως 2/10 – οπτική οξύτητα.

Η εκτίμηση της πορείας του οιδήματος έγινε βιομικροσκοπικά και φλουροαγγειογραφικά και η όραση λαμβανόταν με την καλύτερη οπτική διόρθωση στον μήνα, στο τρίμηνο, στο εξάμηνο, και σχετικά μακροπρόθεσμα (μετά 12 μήνες).

Τα αποτελέσματα συγκρίνονται με στοιχεία εκ των φακέλων αντίστοιχης ομάδας 16 ασθενών αναλόγου ηλικίας και οπτικής οξύτητας κατά την εκκίνηση, που υποβλήθηκαν σε έγχυση τριαμκινολόνης χωρίς ταυτόχρονο συμπληρωματικό Laser.

Η έγχυση της τριαμκινολόνης (4 mg σε 0,1ml Kenacort) γινόταν υπό τοπική αναισθησία με τετρακαΐνη, 3,5 χιλ. όπισθεν του σκληροκερατοειδούς ορίου κροταφικά, με βελόνα 25 gauge σε σύριγγα ινσουλίνης.

Η Laser φωτοπηξία γινόταν εστιακά ή υπό τύπου δικτύου ανάλογα με την κλινική και φλουροαγγειογραφική εικόνα, με τη χρήση τυπικού Argon Laser. Η διενέργεια του Laser γινόταν την ίδια ημέρα με την έγχυση της τριαμκινολόνης (προηγείτο κατά τι της ένεσης), ή για όσα περιστασιακά υποβλήθηκαν σε ένεση από άλλους συναδέλφους

εκτός Νοσοκομείου η φωτοπηξία γινόταν την δεύτερη ή τρίτη ημέρα.

Αποτελέσματα

Η ηλικία των ασθενών ήταν 60.1 (SD 11.64) έτη (38 έως 78 έτη).

Η όραση κατά την εκκίνηση κυμαινόταν από μικρότερη των 1/20 έως 2/10 όπως αναλυτικά φαίνεται στον πίνακα 1.

Βελτίωση της όρασης κατά 2 τουλάχιστο γραμμές παρατηρήθηκε στον πρώτο μήνα σε 10 από τους ασθενείς με μόνη την έγχυση και σε 12 από τους ασθενείς με επιπρόσθετο Laser. Το αποτέλεσμα όμως διατηρήθηκε ικανοποιητικά έως τον 12^ο μήνα σε πολύ περισσότερους ασθενείς της ομάδας του Laser και πολύ λιγότερους στην ομάδα με μόνη την έγχυση.

Η εξέλιξη της όρασης φαίνεται ομαδοποιημένη ανάλογα με την όραση κατά την εκκίνηση στα σχήματα 1 έως 3.

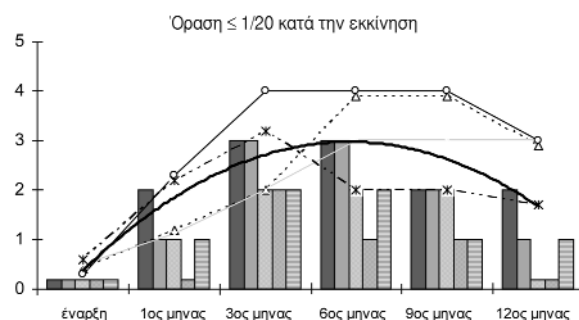
Όλα τα περιστατικά με όραση \leq 1/20 είχαν παρακολούθηση 12 μηνών.

Μόνο ένας ασθενής με μόνη την τριαμκινολόνη βελτιώθηκε κατά 2/10 στον πρώτο μήνα, και είναι ο μόνος που κράτησε τα 2/10 ως και τον 12^ο μήνα. Αντιθέτως 2 από τους 4 ασθενείς με συνδυασμένη αγωγή επέτυχαν τα 2/10 τον 1^ο μήνα και όλοι είχαν τουλάχιστο 2/10 στον 12^ο.

Μόνο 9 από τα 13 περιστατικά με όραση 1/10

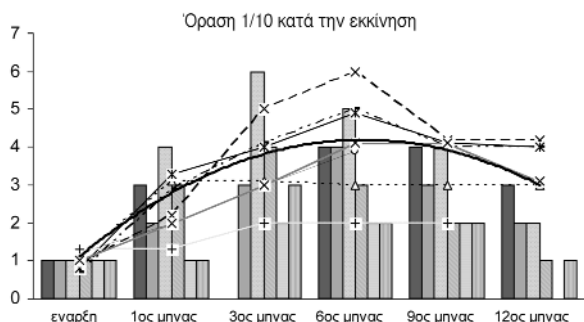
Πίνακας 1. Όραση κατά την εκκίνηση

Όραση	τριαμκινολόνη και Laser	μόνο τριαμκινολόνη
έως 1/20	4	5
1/10	7	6
2/10	5	5

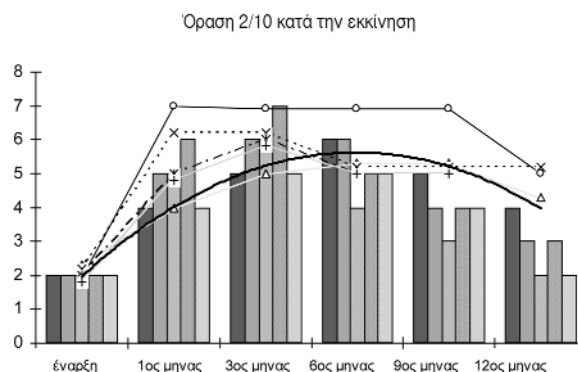


Σχ. 1. Όραση κατά την εκκίνηση \leq 1/20.

Τριαμκινολόνη + Laser: γραμμές. Μόνο Τριαμκινολόνη: αβδογράμματα. Γραμμή τάσης (πολυνωνμική): η συνεχής παχιά γραμμή.



Σχ. 2. Όραση κατά την εκκίνηση 1/10. Τριαμκινολόνη + Laser: γραμμές. Μόνο Τριαμκινολόνη: ραβδογράμματα. Γραμμή τάσης (πολυωνυμική): η συνεχής παχιά γραμμή.



Σχ. 3. Όραση κατά την εκκίνηση 2/10. Τριαμκινολόνη + Laser: γραμμές. Μόνο Τριαμκινολόνη: ραβδογράμματα. Γραμμή τάσης (πολυωνυμική): η συνεχής παχιά γραμμή.

είχαν παρακολούθηση 12 μηνών.

4 ασθενείς με μόνη την τριαμκινολόνη βελτιώθηκαν κατά 2/10 στον πρώτο μήνα, και 3 κράτησαν τα 2/10 ως και τον 12^ο μήνα. Αντιθέτως 6 από τους 7 ασθενείς με συνδυασμένη αγωγή επέτυχαν τα 2/10 τον 1^ο μήνα και όλοι αυτοί είχαν τουλάχιστο 2/10 στον 12^ο.

Από τα 10 περιστατικά με όραση 2/10 κατά την εκκίνηση 8 είχαν παρακολούθηση 12 μηνών.

Όλοι οι ασθενείς με μόνη την τριαμκινολόνη βελτιώθηκαν κατά 2/10 στον πρώτο μήνα, αλλά μόνο ένας κράτησε τα 2/10 της βελτίωσης ως και τον 12^ο μήνα. Αντιθέτως όλοι οι ασθενείς με συνδυασμένη αγωγή επέτυχαν τα 2/10 τον 1^ο μήνα και όλοι διατήρησαν την βελτίωση έως τον 12^ο.

Φλουροαγγειογραφική βελτίωση, υπό τον τύπο μικρότερης διαφυγής απ' ότι στην προ της έγχυσης φλουροαγγειογραφία, παρατηρήθηκε σε όλα τα περιστατικά και των δύο ομάδων και η βελτίωση ήταν εμφανής και κατά την επανάλληψη της φλουροαγγειογραφίας στο εξάμηνο. Δεν υπήρξαν εμφανείς φλουροαγγειογραφικές διαφορές στις δύο ομάδες, εκτός από τις εσχάρες των βολών του Laser. Κατά τον 9^ο και 12^ο μήνα η φλουροαγγειογραφική εικόνα ταυτιζόταν σχεδόν μ'αυτήν την προ της αγωγής.

Βιομικροσκοπικά η ελάττωση του οιδήματος ήταν εμφανής και στις δύο ομάδες και παρέμεινε ελαττωμένο σε όλο το χρόνο παρακολούθησης χωρίς προφανείς διαφορές μεταξύ των περιστατικών με επιπλέον Laser.

OCT: Δυστυχώς η Κλινική μας δεν διαθέτει OCT το οποίο θα οπτικοποιούσε τις διαφορές.

Συζήτηση

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία του οιδήματος της ωχράς είναι άγνωστος. Η λογική πίσω από τη χρή-

ση τους είναι η ικανότητα της κορτιζόνης να αναστέλλει την οδό του αραχιδωνικού οξέος μέσω της οποίας παράγονται προσταγλαδίνες⁷. Τα κορτικοστεροειδή είναι πιθανόν επίσης να ρυθμίζουν προς τα κάτω την παραγωγή VEGF (αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα). Επιπλέον η τριαμκινολόνη έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ελαττώνει τον αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό⁸. Είναι γνωστό ότι στο διαβητικό οίδημα της ωχράς υπάρχει ρήξη του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού, και ότι οι προσταγλαδίνες και ο VEGF παίρνουν μέρος σ' αυτή τη διαδικασία.

Ο μηχανισμός δράσης της Laser φωτοπηξίας είναι τριπλός: 1. καταστροφή όσων τριχοειδικών ανευρυσμάτων έχουν απώλεια και συντηρούν το οίδημα, 2. εμφάνιση γύρω από κάθε βολή ενός όχθου από αναγεννημένα κύτταρα του μελάγχρου επιθηλίου σε καλύτερη λειτουργική κατάσταση, 3. αύξηση της τοπικής συγκέντρωσης του PEDF (Pigment epithelium – derived factor), του παράγοντα που παράγεται στο μελάγχρου επιθήλιο⁹ και ο οποίος παράγων αφ ενός αναστέλλει κατευθείαν την νεοαγγείωση που προέρχεται από την ισχαιμία και αφ ετέρου αναστέλλει την προκαλούμενη από τον VEGF αύξηση και μετανάστευση των αμφιβληστροειδικών ενδοθηλιακών κυττάρων¹⁰.

Από μέρος μας προτιμήθηκε η ταυτόχρονη διενέργεια της Laser φωτοπηξίας με την ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης γνωστού όντως ότι η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης ελαττώνει τη διάσπαση του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού που προκαλείται από τη Laser φωτοπηξία¹¹, ένας σοβαρός λόγος για το ικανοποιητικό άμεσο και απώτερο αποτέλεσμα. Επιπλέον θεωρούμε ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι εξαιρετικά ψηλή μόνο τα πρώτα 24ωρα μια και η

clearance της τριαμκινολόνης από το υαλοειδές είναι ταχεία με την ημιπερίοδο ζωής να ανέρχεται στις 1,6 ημέρες¹² παρ' ότι εξακολουθεί να ανιχνεύεται σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις για 3 μήνες¹³.

Στα περιστατικά μας και για τις 3 κατηγορίες -με όραση κατά την εκκίνηση $\leq 1/20$, $1/10$ και $2/10$ -ο συνδυασμός ενδοϋαλοειδικής έγχυσης τριαμκινολόνης με Laser φωτοπηξία έδωσε ικανοποιητικότερα αποτελέσματα από πλευρά όρασης σε σχέση με τη σκέτη έγχυση (Σχ. 1,2 & 3). Το κύριο όμως είναι ότι το θετικό αποτέλεσμα διαρκεί στο χρόνο.

Συμπεράσματα: Η ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης με ταυτόχρονη διενέργεια Laser φωτοπηξίας σε ασθενείς με διαβητικό κυστικό οίδημα της ωχράς δίνει μικρό άμεσο πλεονέκτημα στην όραση, το ευεργετικό όμως πλεονέκτημα σαφώς διαρκεί στον χρόνο.

Abstract

Triantafyllou G, Dragkiotis E, Trohopoulos M, Thodou E, Malamos K, Koraides K. Triamcinolone injection combined with Laser photocoagulation provides short and long term improvement of the visual acuity of patients with diabetic cystic macular edema. Hellen Diabetol Chron 2006; 1: 55-58.

Purpose: To study the visual acuity evolution in patients with diabetic cystic macular edema with intravitreal triamcinolone injection and/or simultaneous (within three days) Laser photocoagulation. **Patients-Methods:** 16 patients with fluoroangiographic diagnosed, persistent cystic macular edema, have been undergone to intravitreal triamcinolone injection and simultaneous (within tree days) Laser photocoagulation. The edema evolution was evaluated with biomicroscopy and the visual acuity was measured (with the best optical correction) in 1 month, 3, 6, 9 and 12 months. The results are compared with a corresponded 16 patient group, without simultaneous Laser photocoagulation. **Results:** A visual acuity amelioration (at least 2 lines) was noticed in the first month in 10 patients with only intravitreal triamcinolone injection and in 12 patients with additional Laser photocoagulation. The results were satisfactory maintained up to 12 months in more patients of the Laser group and in much less patients with injection only. **Conclusions:** Intravitreal triamcinolone injection with simultaneous Laser application, in patients with diabetic cystic macular edema has a small short beneficial effect on the visual acuity but this effect lasts in time.

Λέξεις κλειδιά:

Διαβητικό οίδημα της ωχράς
Ενδοϋαλοειδική έγχυση τριαμκινολόνης

Βιβλιογραφία

1. *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.
2. *Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, Caulin C, Gaudric.* Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. Ophthalmology 2004; 111: 218-24.
3. *Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, Bauman C.* Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology 2002; 109: 920-7.
4. *Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF.* Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2003; 121: 57-61.
5. *Tunc M, Onder HI, Kaya M.* Posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2005; 112: 1086-91.
6. *Zacks DN, Johnson MW.* Combined intravitreal injection of triamcinolone acetate and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. Retina 2005; 25: 135-40.
7. *Ciardella A P, Klanchnik J, Schiff W, Barile G, Langton K, Chang S.* Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. British Journal of Ophthalmology 2004; 88: 1131-1136.
8. *Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al.* Treatment with intravitreal steroids reduces blood-retina barrier breakdown due to laser photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992; 110: 155-9.
9. *Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M.* Up regulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. Am J Ophthalmol 2001; 132: 427-9.
10. *Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, Miyagi M, Youngman E, et al.* Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 821-9.
11. *Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, Ando N, Handa JT, de Juan E Jr.* Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992; 110: 1155-9.
12. *Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF.* Clearance of triamcinolone from vitreous. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1567-9.
13. *Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters GB 3rd, Miller M.* Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetate after a single intravitreal injection. Ophthalmology 2003; 110: 681-6.

Key words:

Diabetic Macular Edema
Intravitreal Injection of Triamcinolone