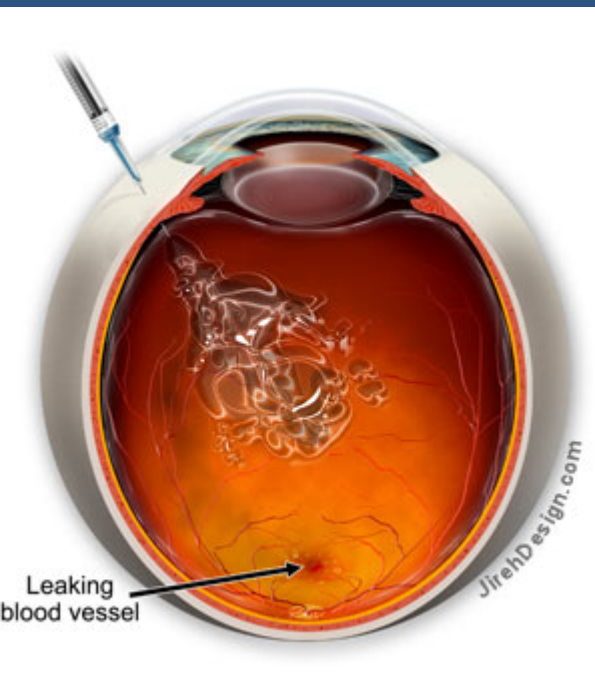


ΕΝΔΟΪΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΗΣ



Σωκράτης Κωτσίδης

Α' Πανεπιστημιακή
Οφθαλμολογική Κλινική
Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι η συνηθέστερη μικροαγγειακή επιπλοκή του διαβήτη
- Κύρια αιτία νέων περιπτώσεων νομικής τύφλωσης σε άτομα παραγωγικής ηλικίας στο δυτικό κόσμο
- Μια από τις κύριες αιτίες τυφλότητας παγκοσμίως

Fong DS, Diabetes Care, 2004

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

■ ΣΔ τύπου 1:

- Μετά από 5 έτη 25% παρουσιάζουν ΔΑ
- Μετά από 10 έτη 60% παρουσιάζουν ΔΑ
- Μετά από 15 έτη 80% παρουσιάζουν ΔΑ
- Στα 15 έτη το 25% παρουσιάζει παραγωγική ΔΑ

Klein R, Arch Ophthalmol, 1984

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- ΣΔ τύπου 2:
 - Σε νόσο γνωστή <5 έτη, 40% των ινσουλινοεξαρτώμενων και 24% των μη παρουσιάζουν ΔΑ
 - Σε νόσο 20 ετών τα ποσοστά είναι 84% και 53% αντίστοιχα
 - Παραγωγική ΔΑ έχει το 2% σε νόσο <5 έτη και το 25% σε νόσο 25 ετών

Klein R, Arch Ophthalmol, 1984

ΔΙΕΘΝΗΣ ΚΛΙΜΑΚΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΔΑ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ)

Χωρίς ΔΑ	Καθόλου ανωμαλίες
Ήπια μη παραγωγική ΔΑ	Μικροανευρύσματα μόνο
Μέτρια μη παραγωγική ΔΑ	Πλέον των μικροανευρυσμάτων και λιγότερα από τη βαριά μη παραγωγική
Βαριά μη παραγωγική ΔΑ	Οποιοδήποτε από τα παρακάτω: ->20 ενδοαμφ/κές αιμορραγίες σε κάθε τεταρτημόριο -Κομβίωση φλεβών σε 2 ή περισσότερα τεταρτημόρια -IRMA σε 1 ή περισσότερα τεταρτημόρια
Παραγωγική ΔΑ	Τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: -Νεοαγγείωση -Ενδοϋαλοειδική/προαμφιβληστροειδική αιμορραγία

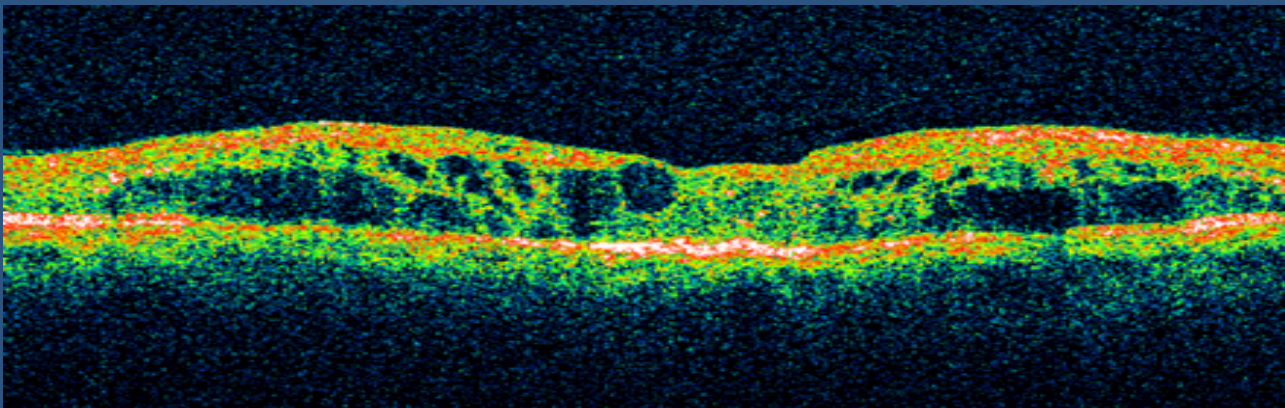
ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΤΗΣ ΩΧΡΑΣ (ΔΟΩ)

- Μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ
- Αιτία για το 75% των περιπτώσεων απώλειας όρασης λόγω του ΣΔ
- Περίπου το 30% των ασθενών θα εμφανίσουν ΔΟΩ μετά από 20 χρόνια

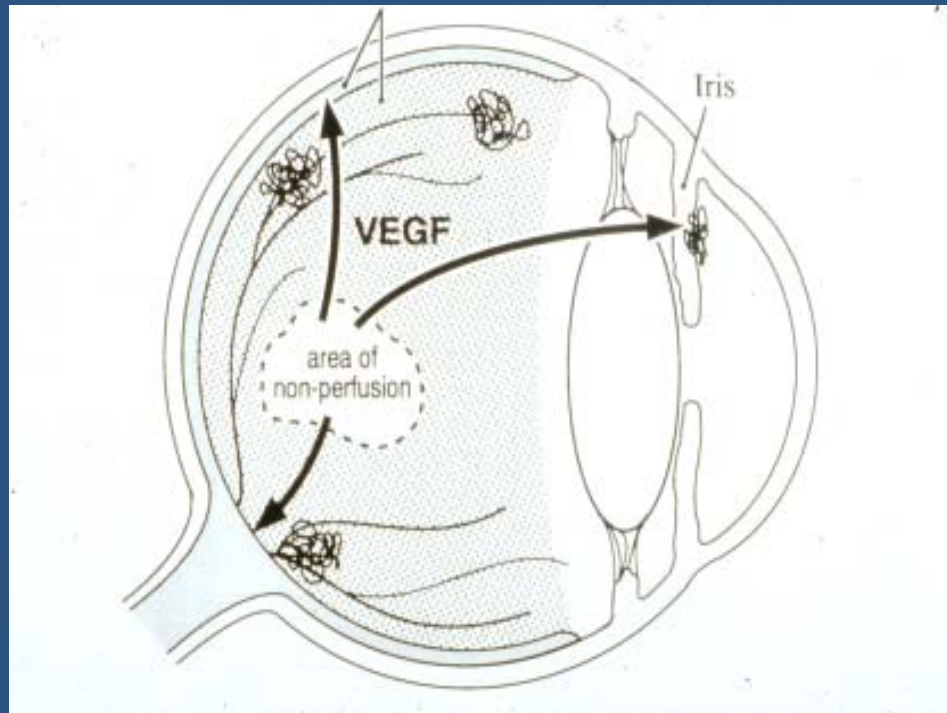


ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΟΩ

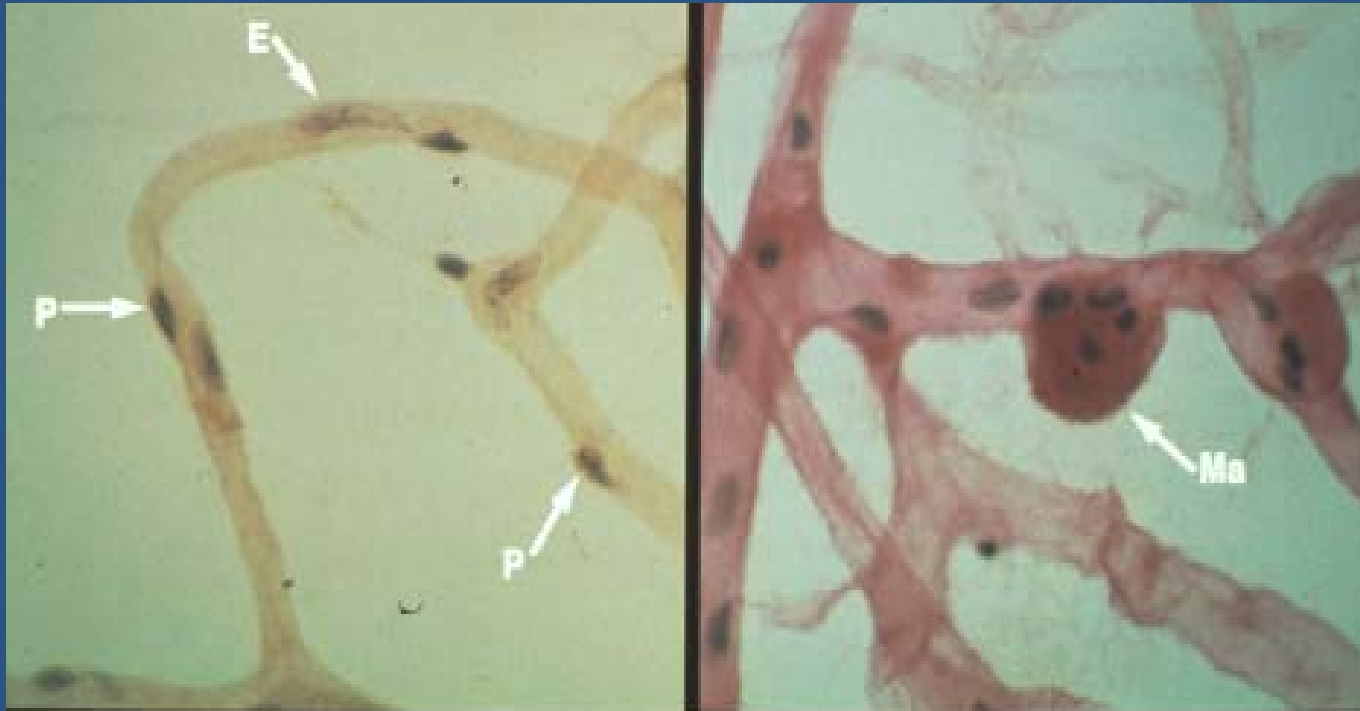
- Παθολογικός μεταβολισμός γλυκόζης
- Δυσλειτουργία τριχοειδών
- Διάσπαση αιματοαμφ/κού φραγμού λόγω ισχαιμίας
- Διαβητική λευκόσταση-διάρροη λόγω απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων
- Αγγειογενετικοί παράγοντες



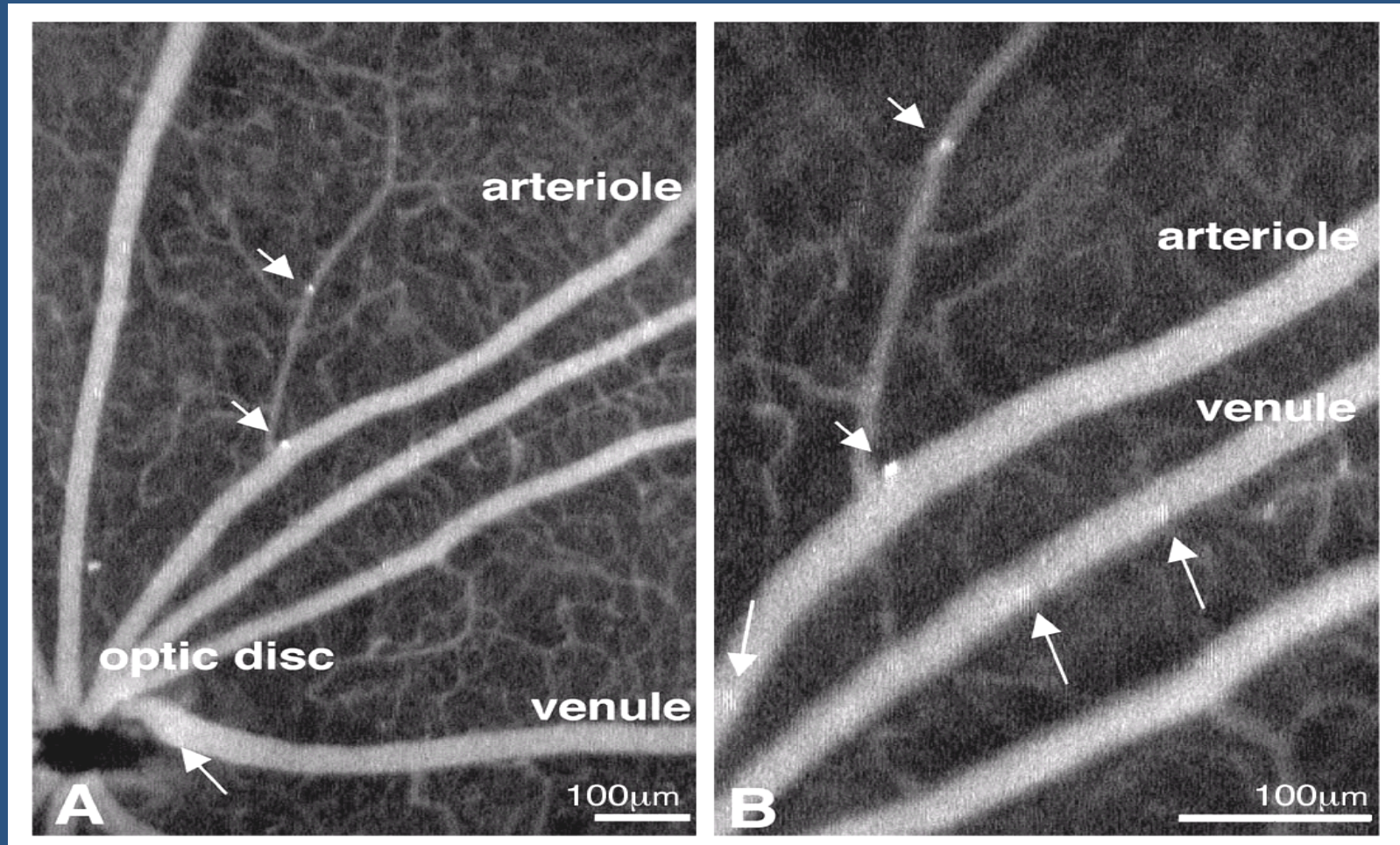
Ο VEGF στοχεύει σε διάφορα σημεία του οφθαλμού



Κλασσική διδασκαλία: μη διαπερατά τριχοειδή = νεκρά τριχοειδή

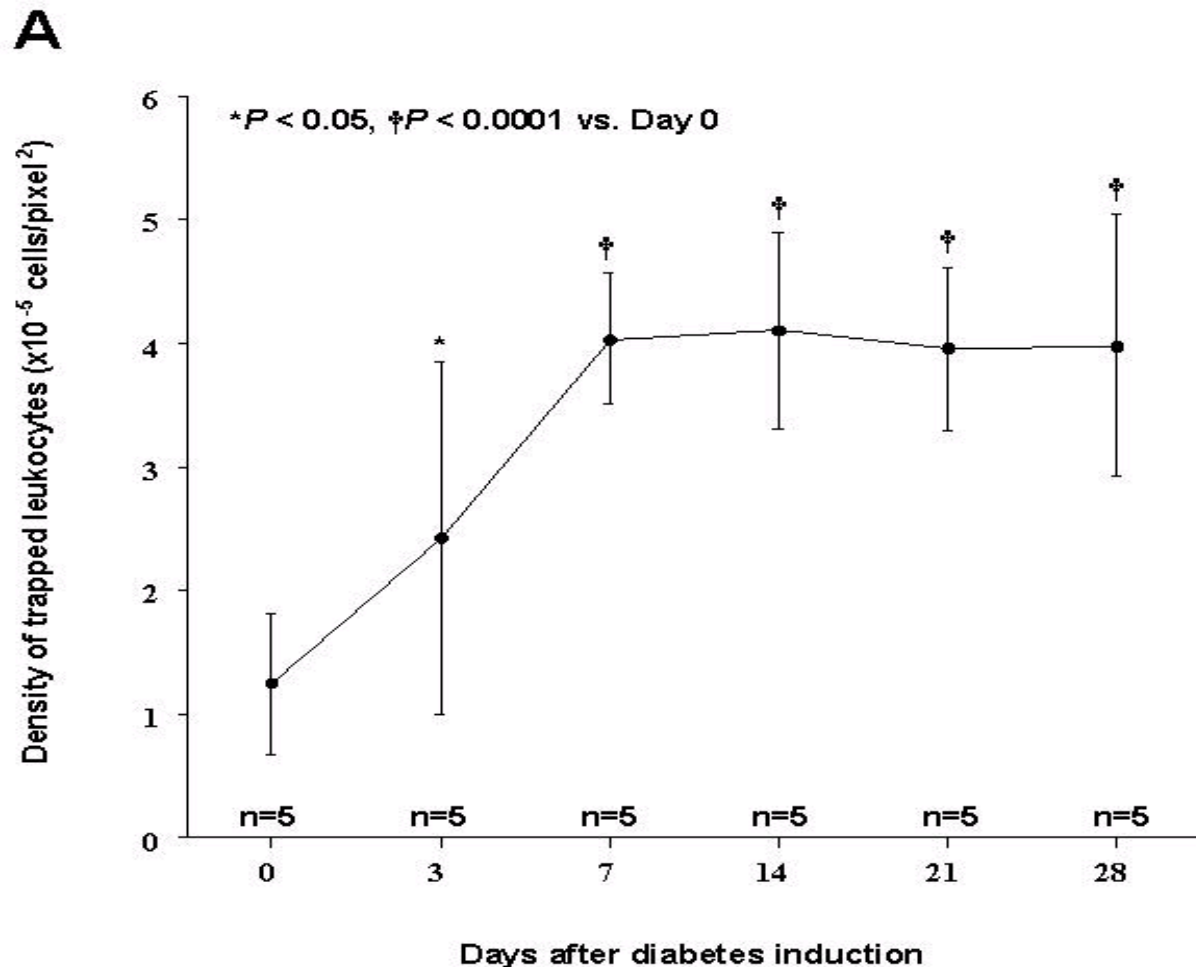


Λευκόσταση σε διαβητικά μικροαγγεία

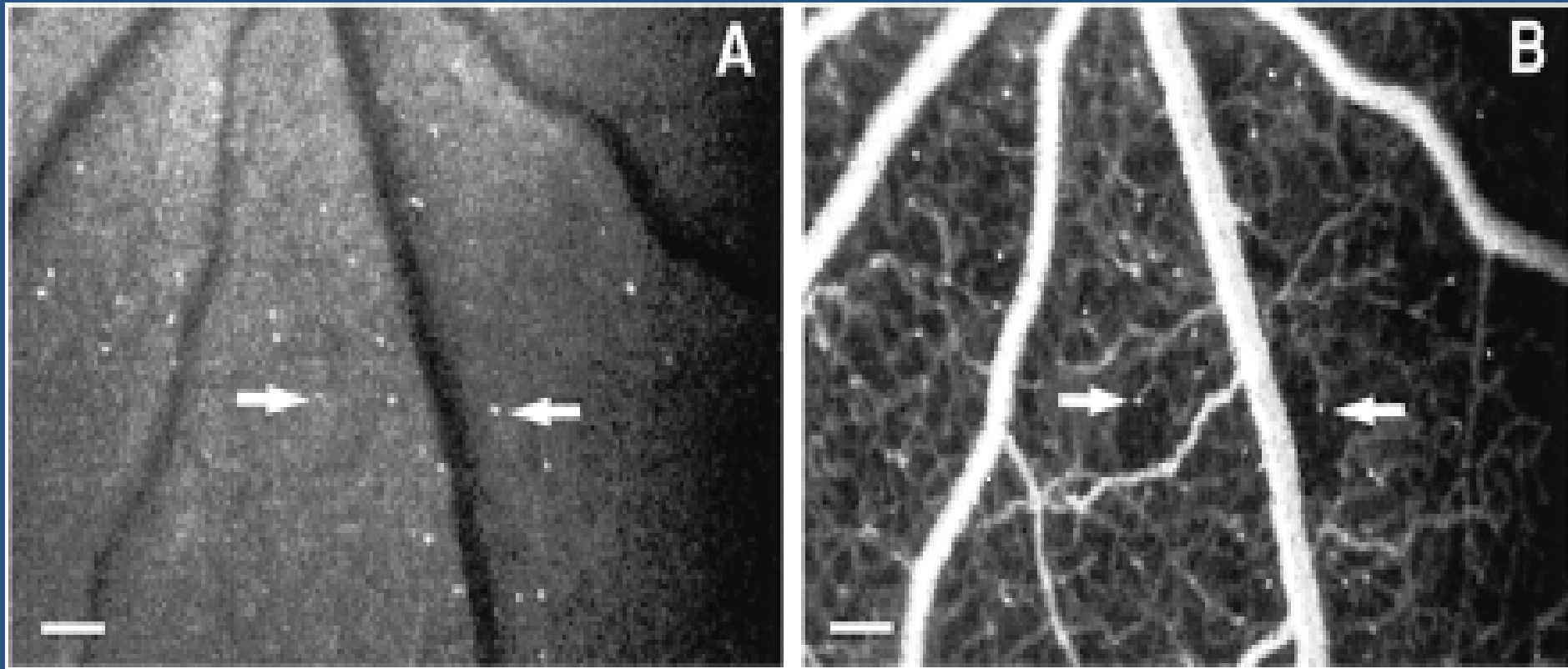


Miyamoto et al, PNAS 1999;96:10836

Συγκέντρωση λευκοκυττάρων 7 ημέρες από την έναρξη του διαβήτη

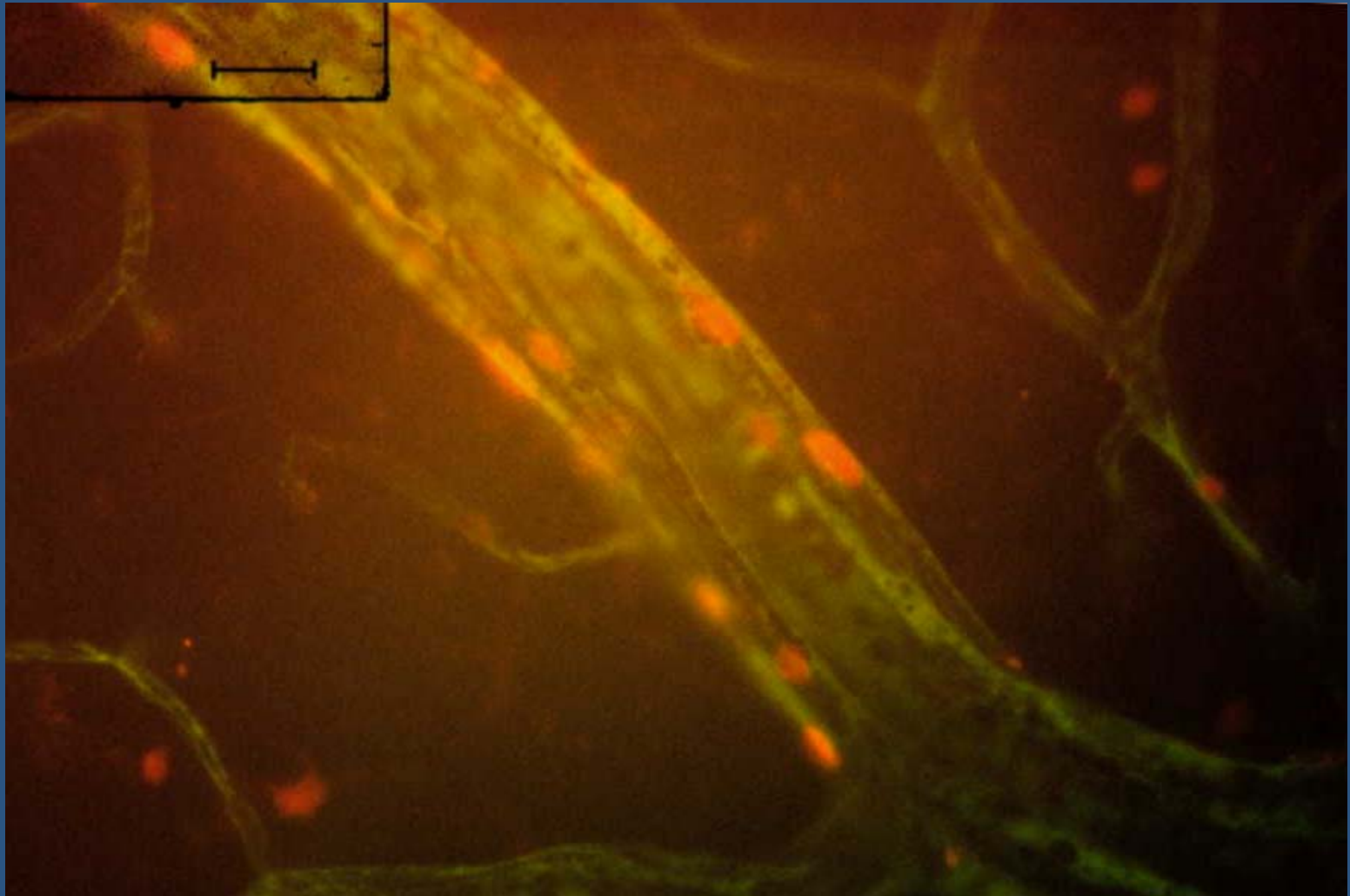


Τα λευκοκύτταρα μπορούν να εμποδίσουν τη ροή στα αγγεία



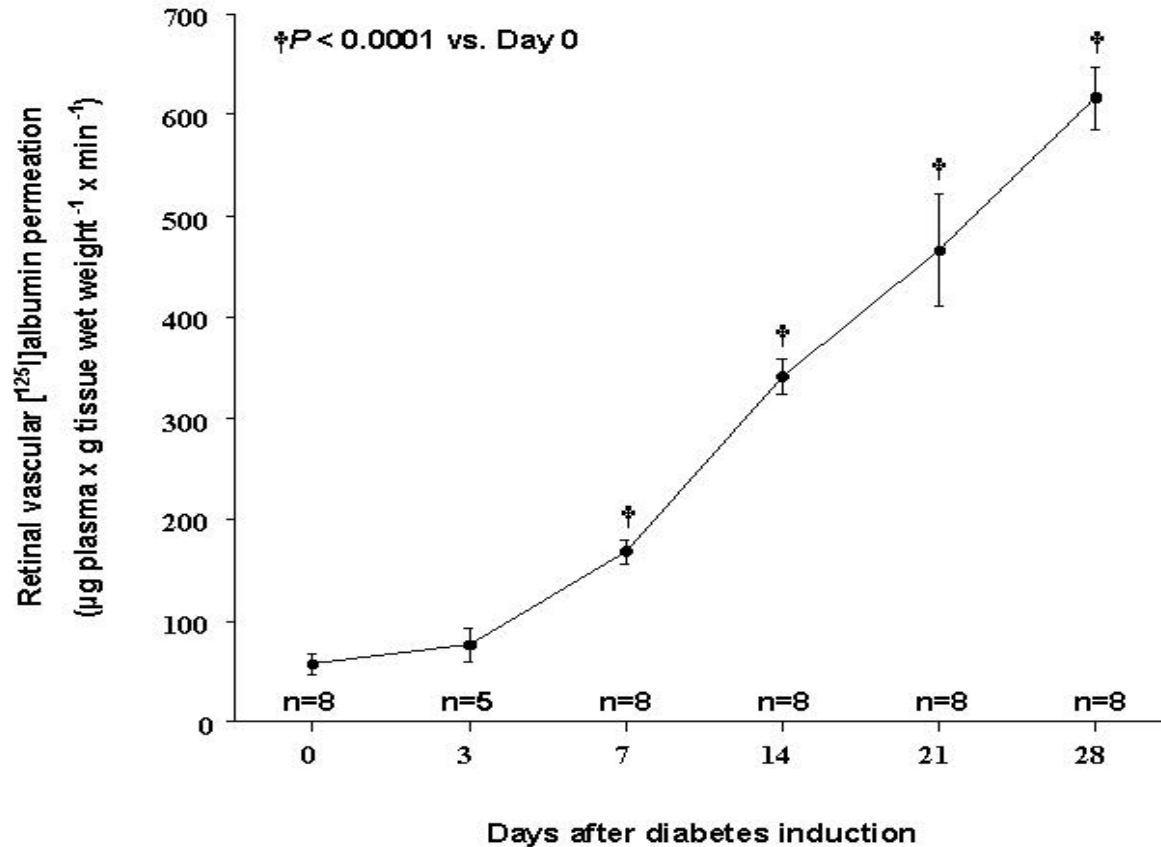
Miyamoto et al., Am J Pathol 2000; 156:1733

Τα λευκοκύτταρα συμπίπτουν με τα σημεία μικροαγγειακής βλάβης



Λευκοκύτταρα και διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού

B



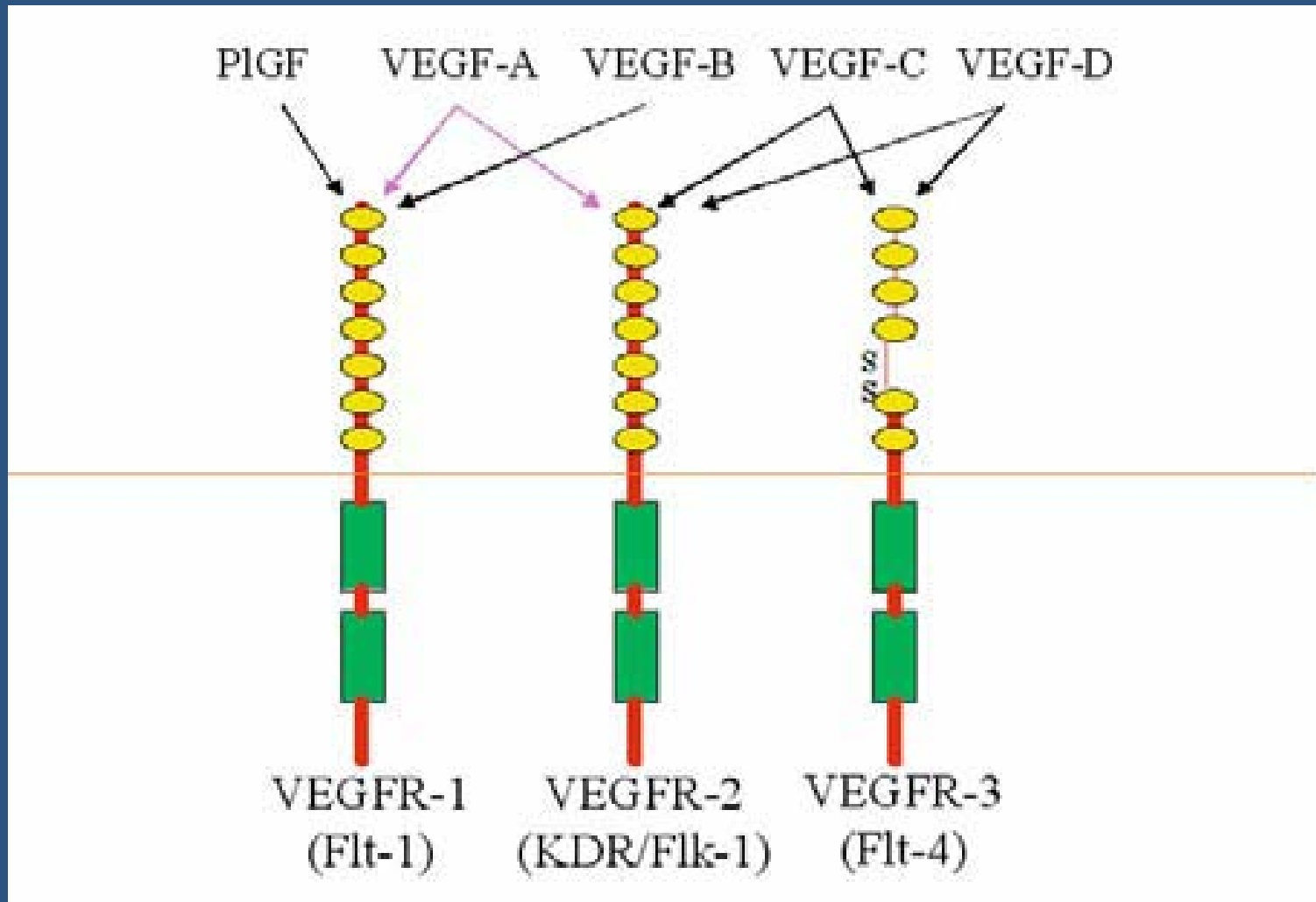
Miyamoto et al, PNAS 1999;96:10836

VEGF

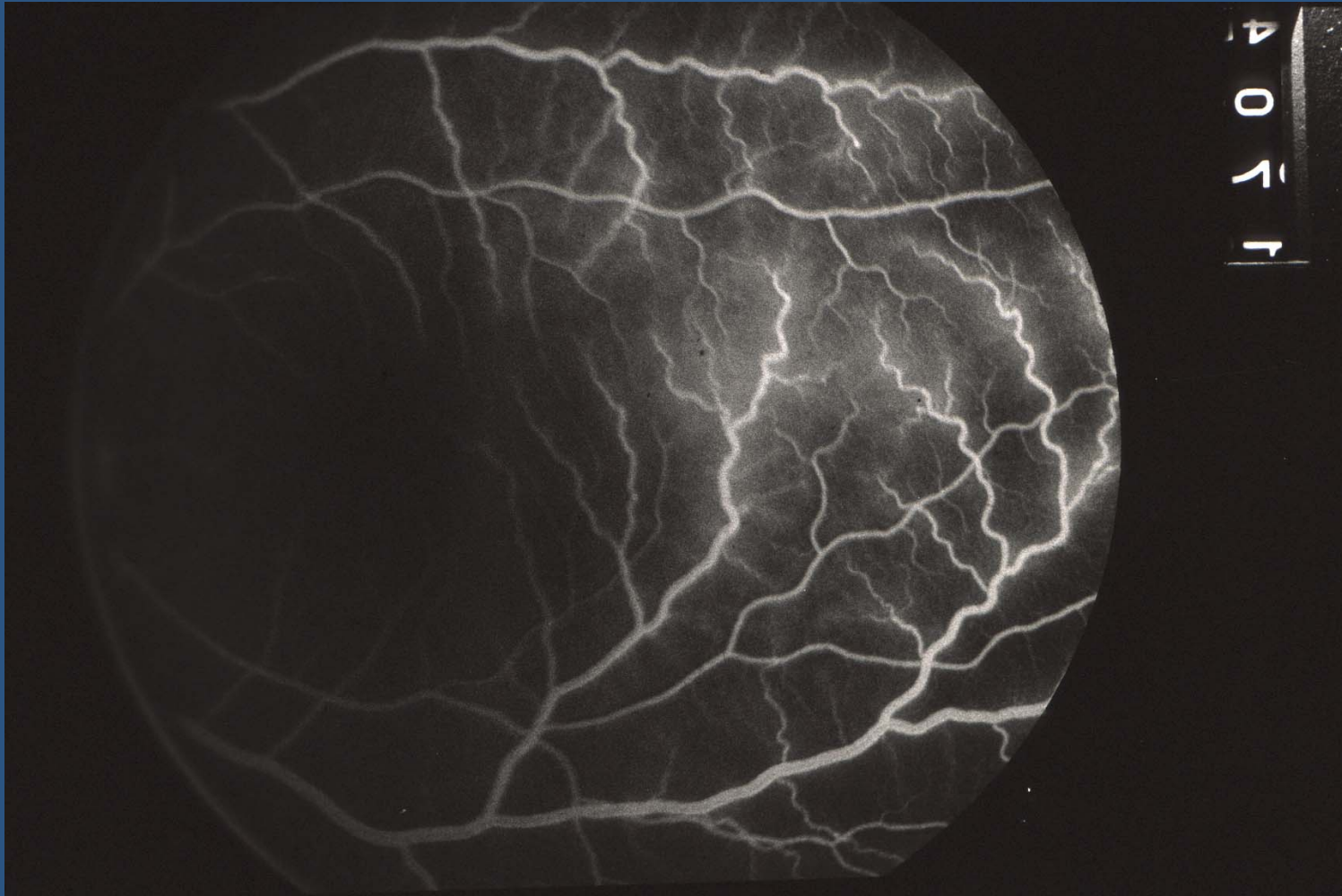
(Vascular Endothelial Growth Factor)

- Αγγειογενετικός και παράγοντας ρύθμισης της αγγειακής διαπερατότητας
- Αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας
- Χρήσιμος στο έμφραγμα μυοκαρδίου, ενέχεται όμως στην παθογένεια της ΔΑ
- Ρόλο στην ΠΔΑ και στο οίδημα της ωχράς
- Αυξάνεται και από την υπέρταση

Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ VEGF

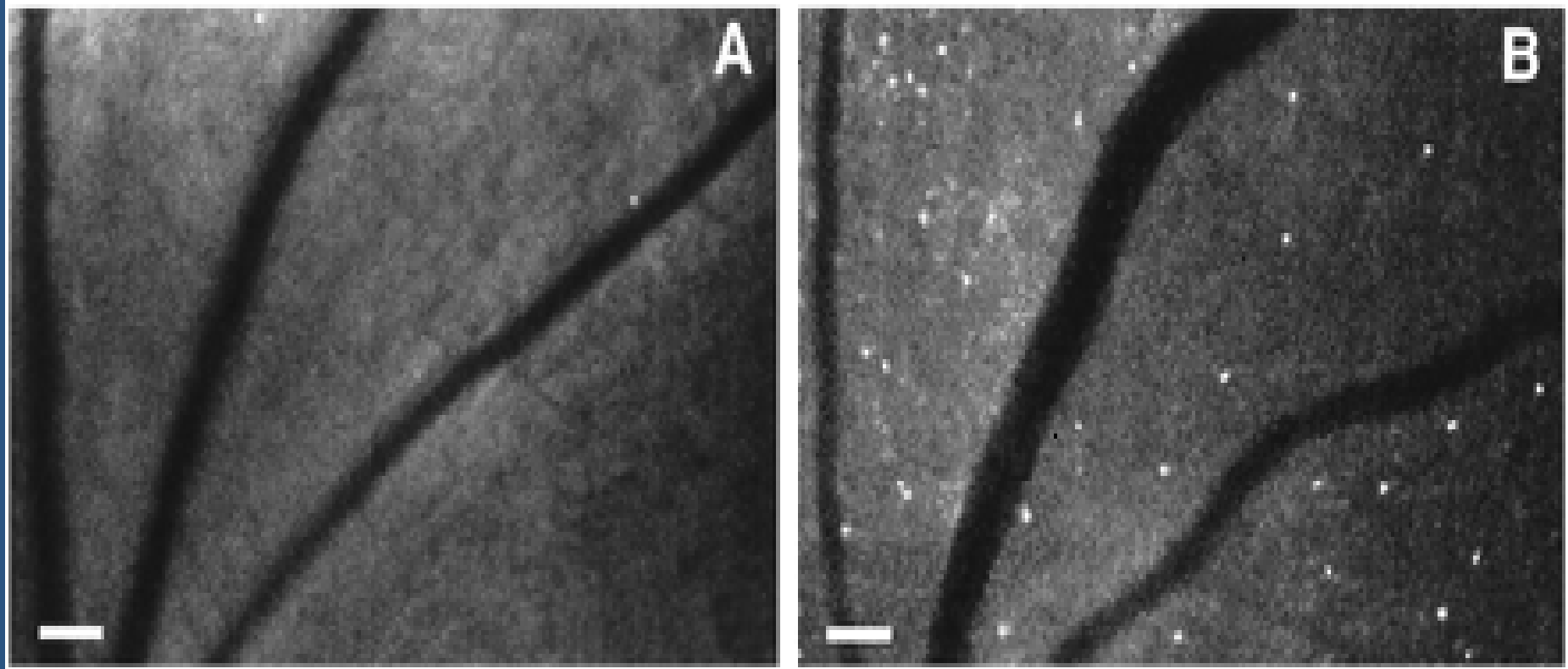


Ενέσεις VEGF προκαλούν διάσπαση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού



Tolentino et al., Ophthalmology 1996;103:1820-1828

Ενέσεις VEGF προκαλούν λευκόσταση

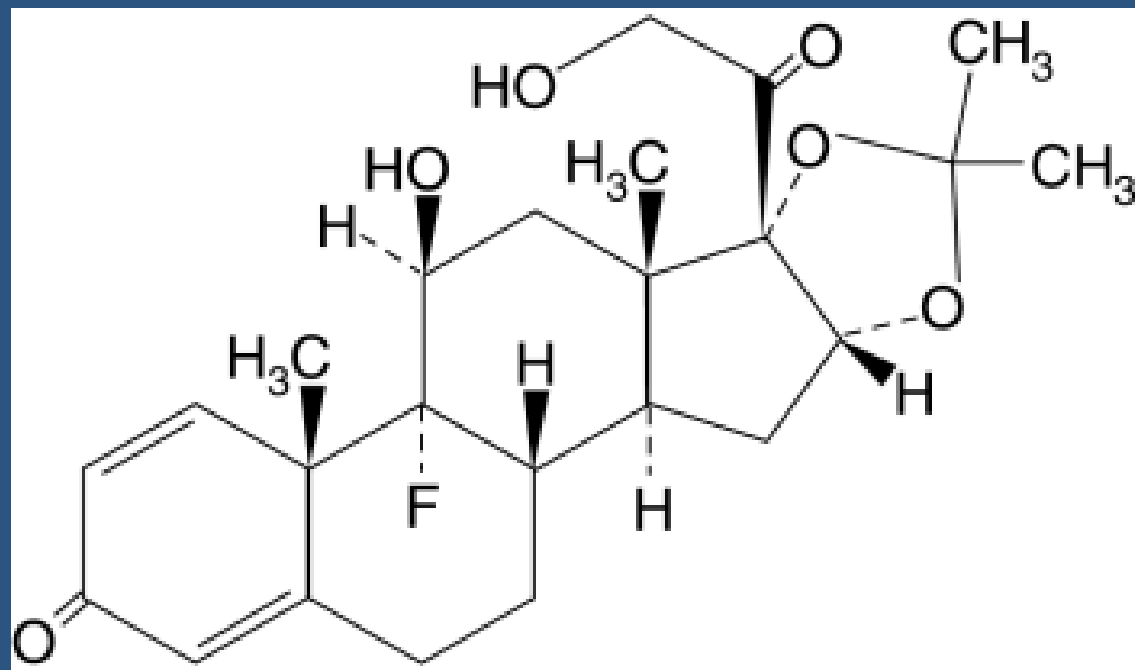


Miyamoto et al., Am J Pathol 2000; 156:1733

ΕΝΔΟΪΑΛΟΕΙΔΙΚΗ ΕΓΧΥΣΗ ΤΟΥ ΑΚΕΤΟΝΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Πρωτοπόροι οι Machemer, Tano, Ryan και Peyman (1979-1980)
- Πολύ μεγάλη η συγκέντρωση του φαρμάκου στο υαλοειδές (4mg αντιστοιχούν σε 40g i.m. ένεσης)
- Μεγαλύτερος χρόνος απορρόφησης (παραμονή 21-41 ημέρες) από άλλα στεροειδή (κρυσταλλική μορφή)
- Χρόνος ημίσειας ζωής στο υαλοειδές 1,6 ημέρες, ενώ της δεξαμεθαζόνης 2,5 ώρες

Scholes et al, Arch Ophthalmol 103 (1985)



ΑΚΕΤΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Ισχυρό ανασταλτικό αποτέλεσμα σε αγγειακή διαρροή που οφείλεται στον VEGF

Edelman et al. Exp Eye Res 2005

Brooks et al. Arch Ophthalmol. 2004

ΑΚΕΤΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Βελτιωμένη λειτουργία του αιματοαμφ/κού φραγμού
- Ελάττωση πάχους αμφιβληστροειδή
- Βελτίωση της οπτικής οξύτητας

Massin et al. Ophthalmology 2004

Jonas et al. Arch Ophthalmol 2003

Martidis et al. Ophthalmol 2002

Jonas et al. Am J Ophthalmol 2001

ΑΚΕΤΟΝΙΔΙΟ ΤΗΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Χρήσιμο στην αναστολή νεοαγγείων

Danis Ophthalmology 1996

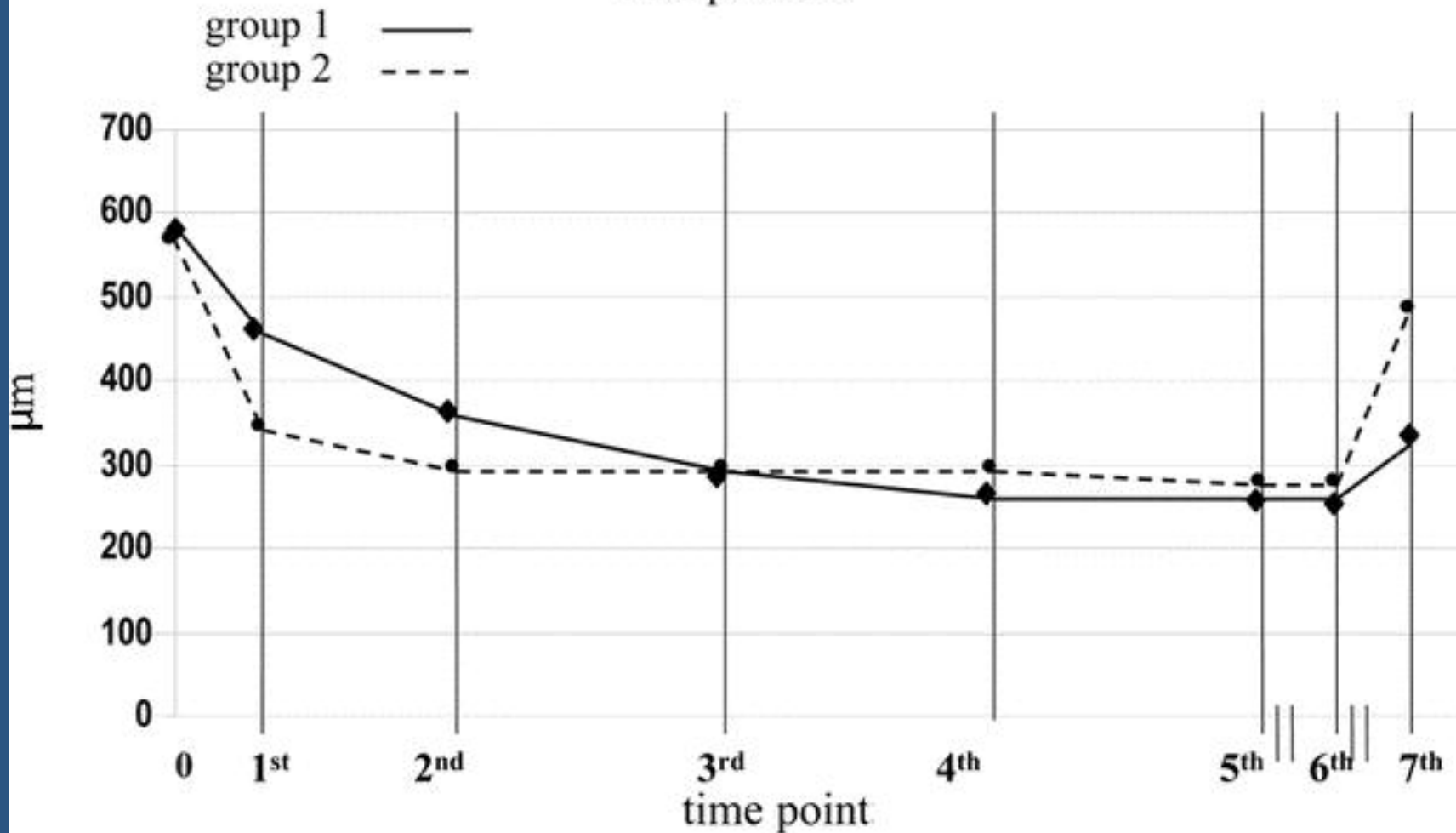
Bandello et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004

Zacks et al. Retina 2005

ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗ

- Αποτελεσματική στο διάχυτο διαβητικό οίδημα της ωχράς και ιδιαίτερα στο ανθεκτικό στη θεραπεία με φωτοπηξία
- Ελάττωση οιδήματος και βελτίωση οπτικής οξύτητας από την 1η εβδομάδα

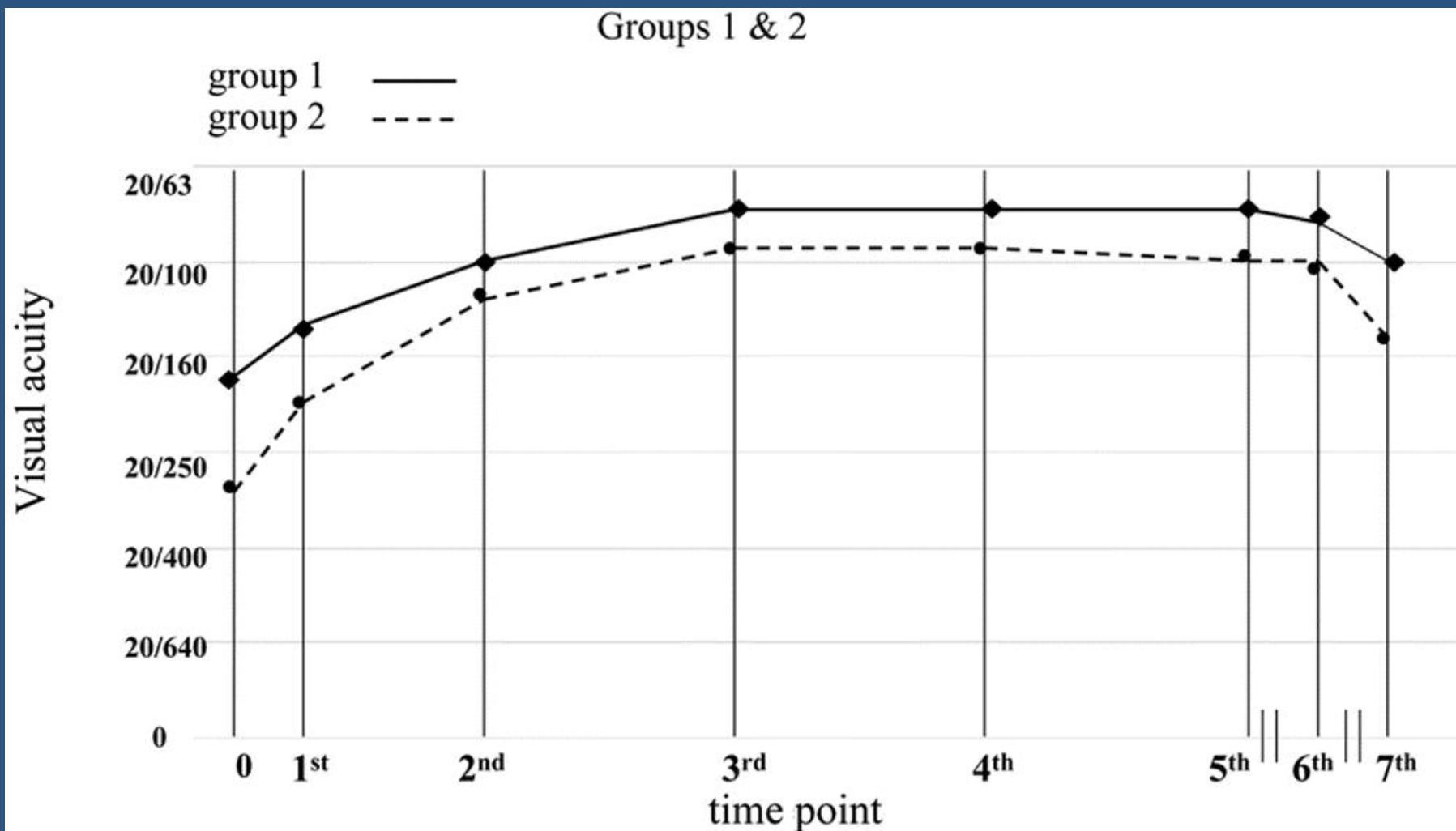
Groups 1 & 2



Group 1: ΔΟΩ ανθεκτικό σε προηγούμενη φωτοπηξία

Group 2: ΔΟΩ χωρίς προηγούμενη θεραπεία με φωτοπηξία

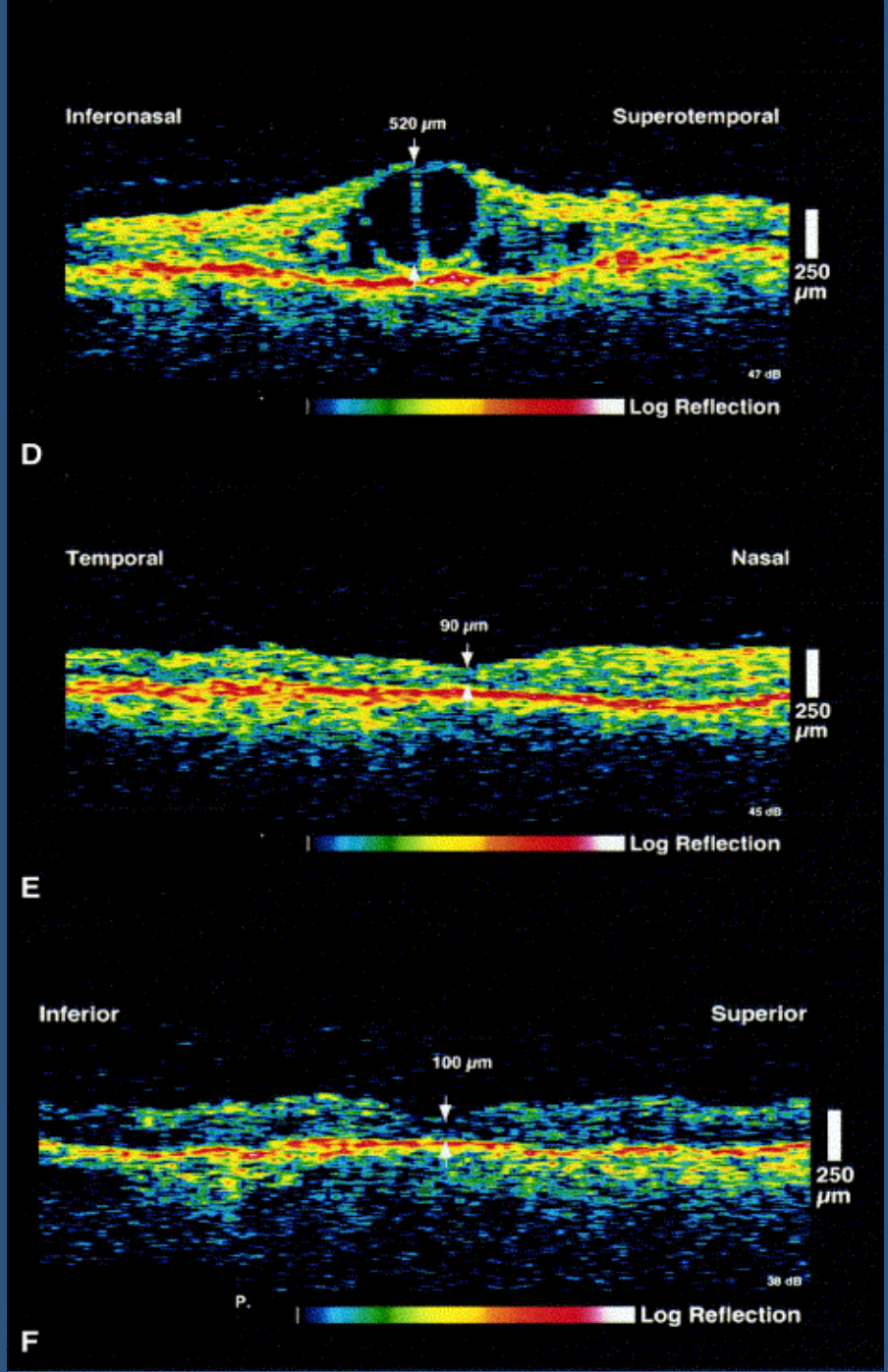
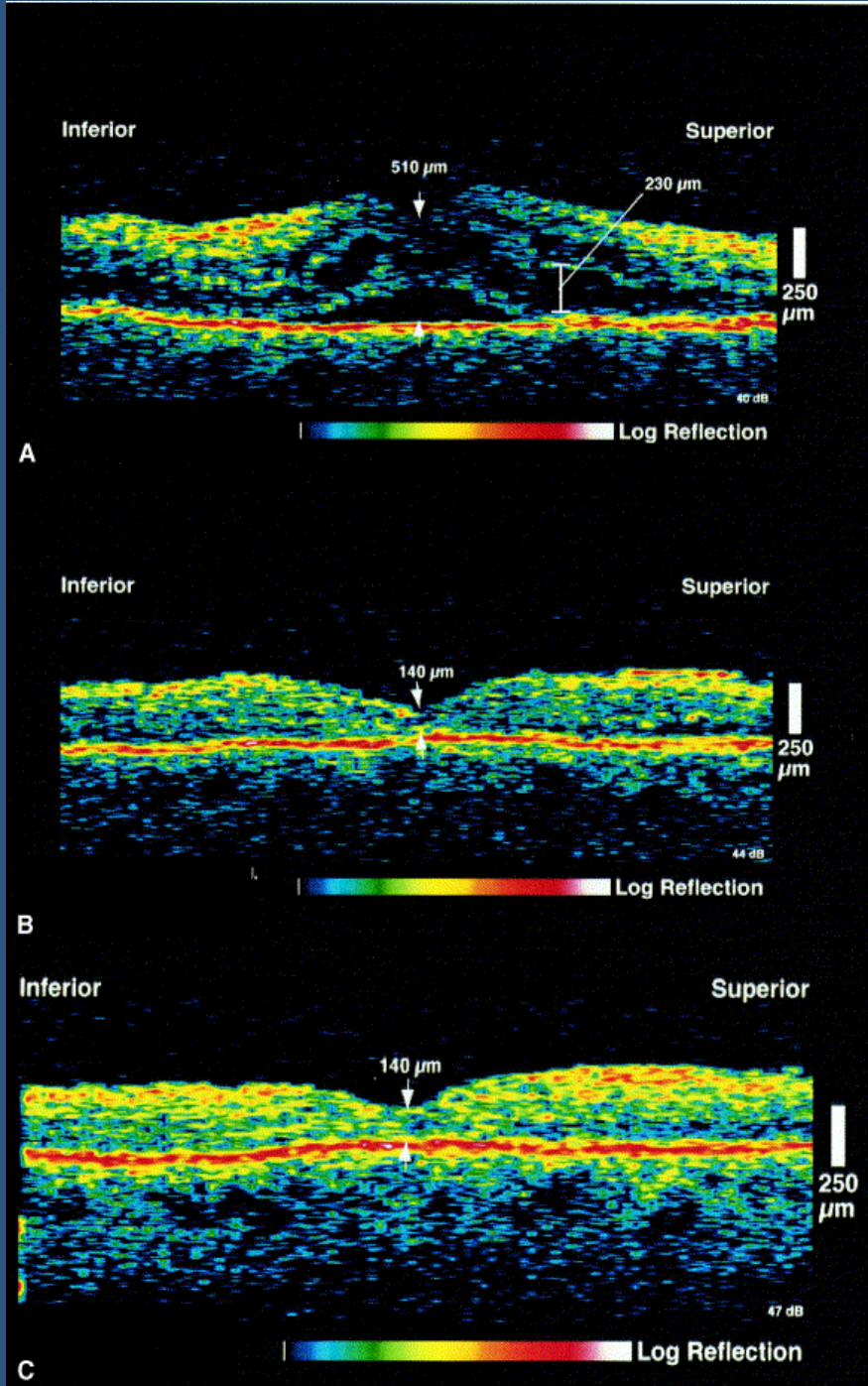
Χρονικές στιγμές: 1:48 ώρες, 2:1 εβδ, 3:2 εβδ, 4:3 εβδ, 5:1 μήνας, 6:3 μήνες, 7:6 μήνες



Group 1: ΔΟΩ ανθεκτικό σε προηγούμενη φωτοπηξία

Group 2: ΔΟΩ χωρίς προηγούμενη θεραπεία με φωτοπηξία

Χρονικές στιγμές: 1:48 ώρες, 2:1 εβδ, 3:2 εβδ, 4:3 εβδ, 5:1 μήνας, 6:3 μήνες, 7:6 μήνες



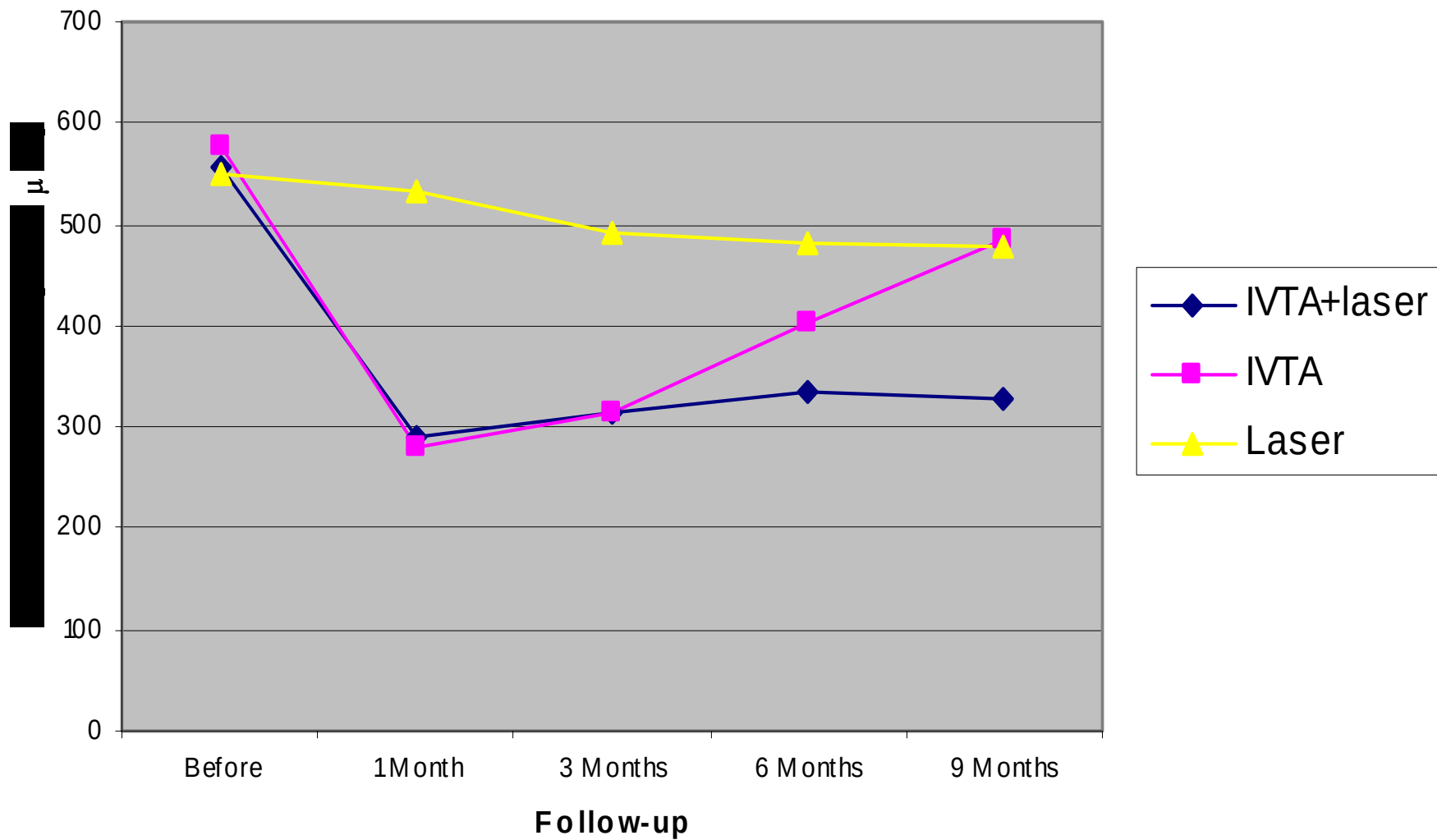
ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗ

- Με δόση 20mg καλά αποτελέσματα τους πρώτους 3-6 μήνες, μετρήσιμα μέχρι τους 9 μήνες
- Με δόση 4mg ελάττωση του πάχους του αμφ/δη (OCT) για λιγότερο από 6 μήνες

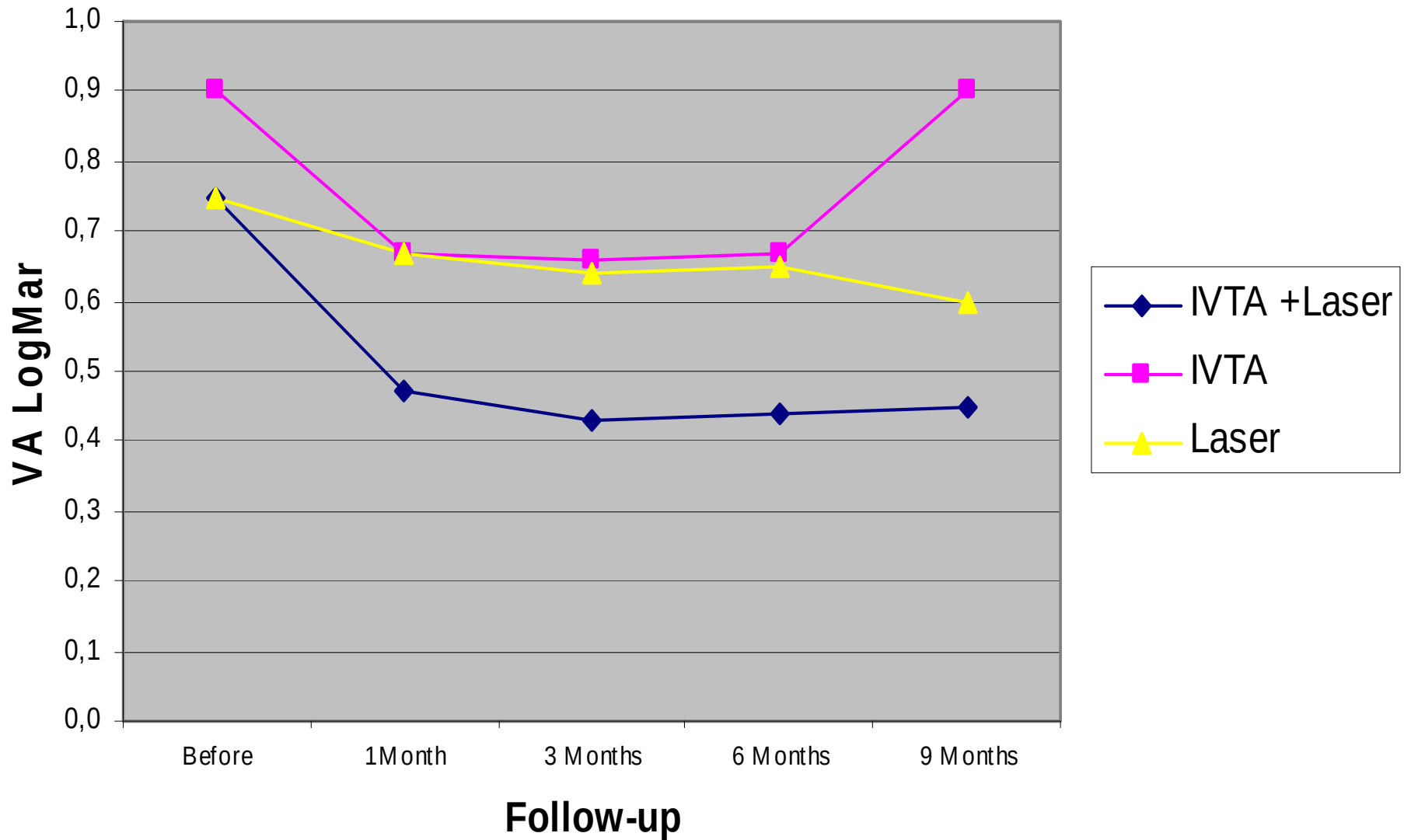
ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗ

- Σε βελτίωση του οιδήματος με την 1η ένεση μπορούμε να επαναλάβουμε
- Το οίδημα συνήθως υποτροπιάζει
- Μεγαλύτερης διάρκειας αποτέλεσμα όταν συνδυαστεί με συνεδρίες φωτοπηξίας

IVTA + grid laser για $\Delta O\Omega$



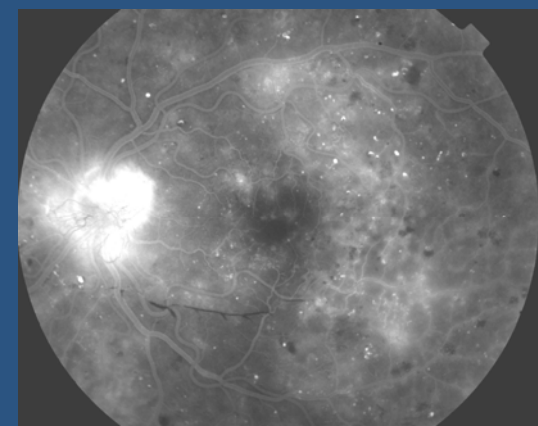
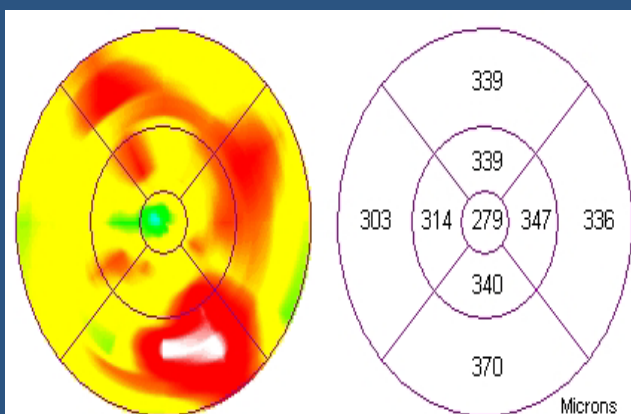
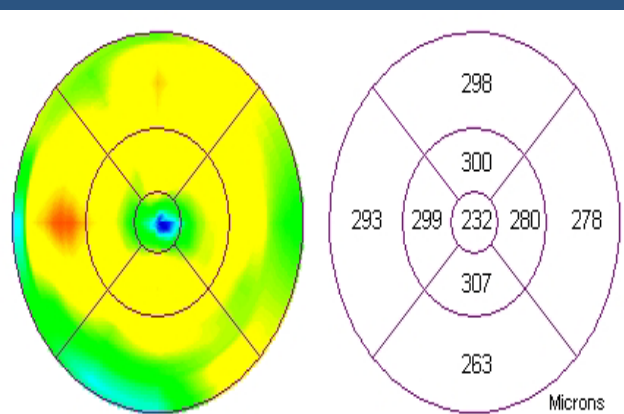
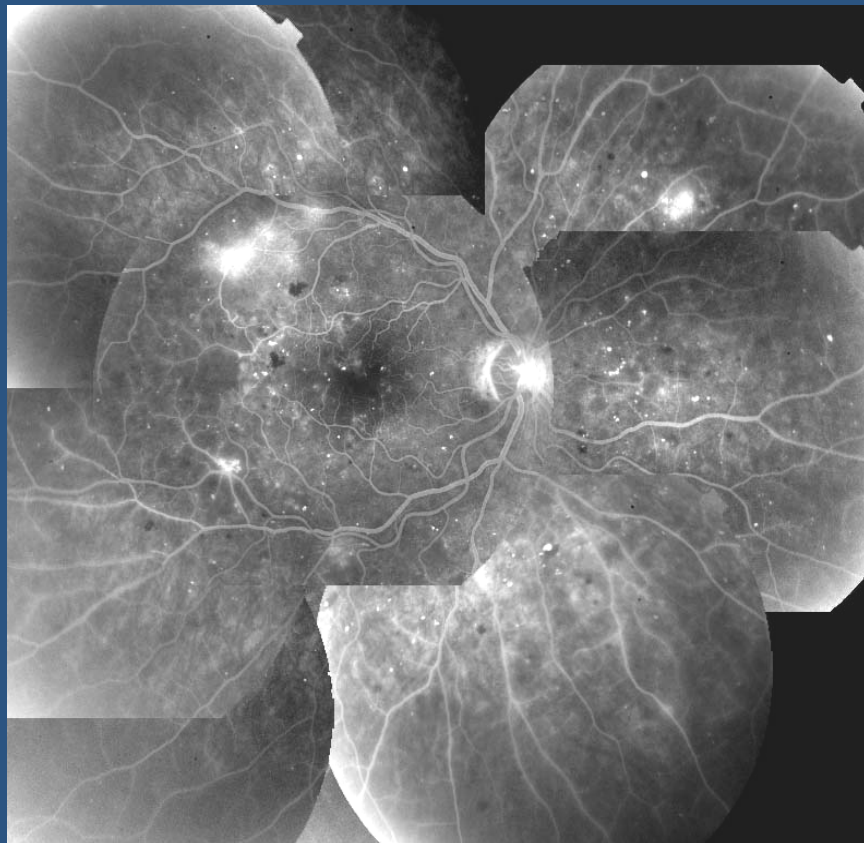
IVTA + grid laser για $\Delta O\Omega$



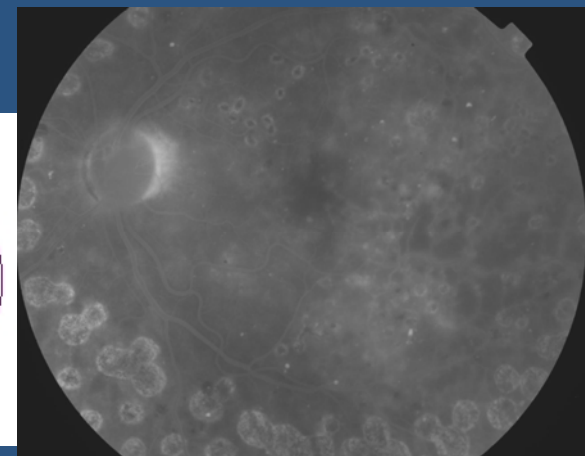
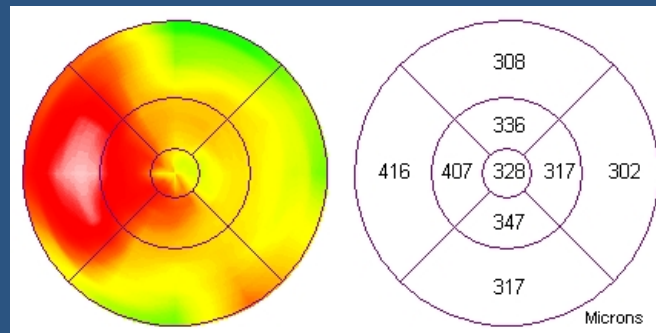
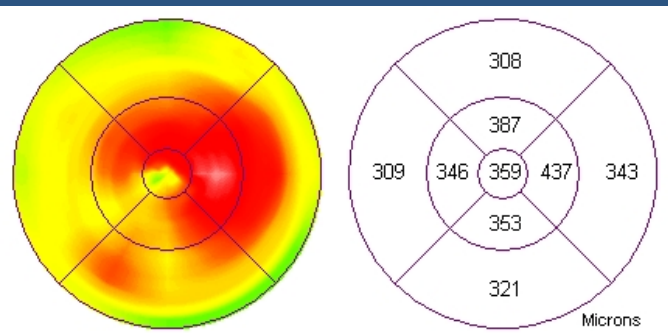
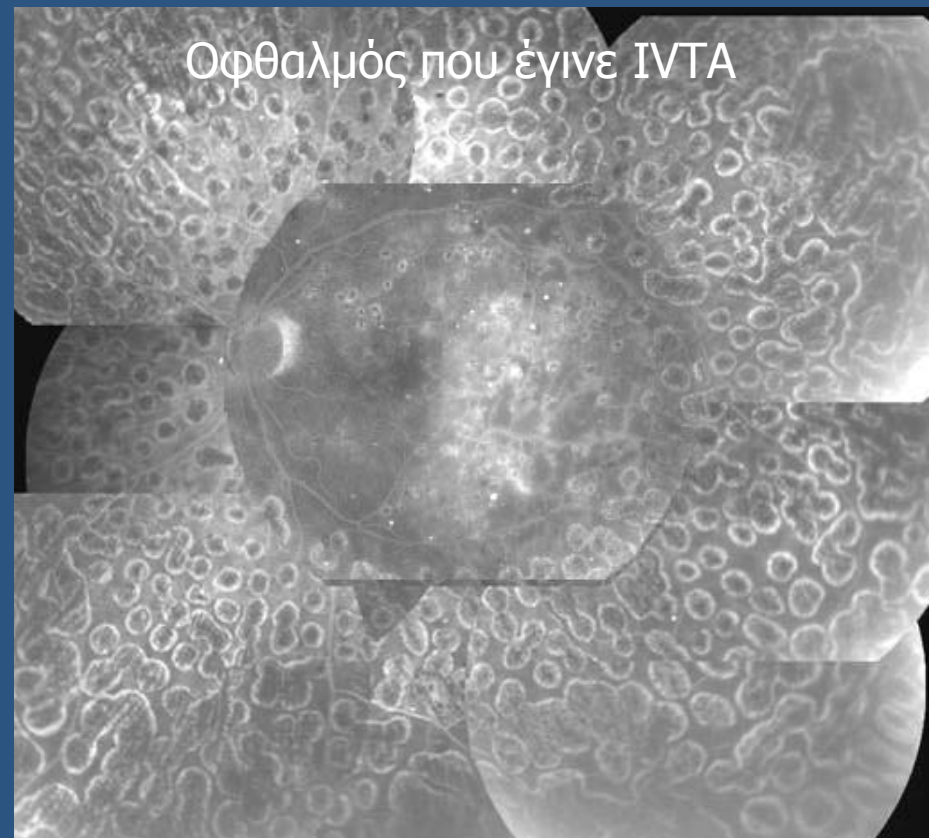
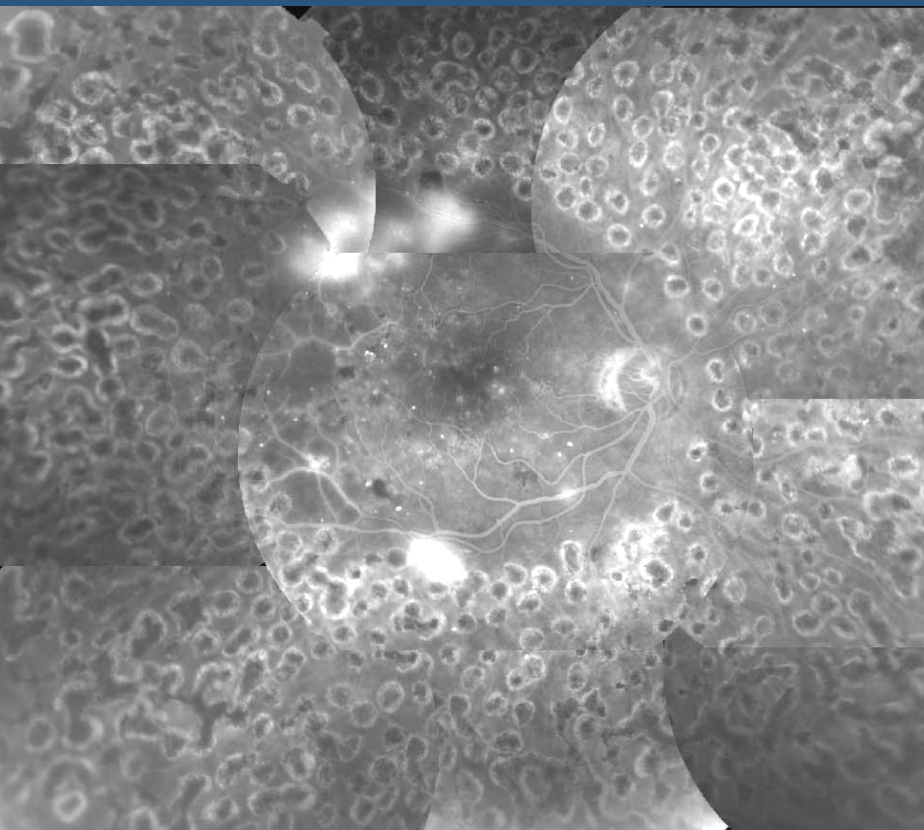
ΑΛΛΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Νεοαγγείωση ίριδας – νεοαγγειακό γλαύκωμα (υποστροφή νεοαγγείωσης, έλεγχος ΕΟΠ)
- Σε συνδυασμό με υαλοειδεκτομή για ενδοϋαλοειδική αιμορραγία
- Σε συνδυασμό με επέμβαση καταρράκτη σε διαβητικούς (πρόληψη μετεγχειρητικού οιδήματος της ωχράς)
- Συνδυασμός με παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία σε παραγωγική ΔΑ

IVTA σε συνδυασμό με PRP σε παραγωγική ΔΑ (πριν)



IVTA σε συνδυασμό με PRP σε παραγωγική ΔΑ (12 μήνες μετά)



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης
 - Δοσοεξαρτώμενη (μεγαλύτερη με δόση 20mg από 4mg)
 - Μεγαλύτερη διάρκεια υπερτονίας με μεγαλύτερη δόση
 - 40% των ασθενών χρειάζονται αντιγλαυκωματική αγωγή
 - 6% των ασθενών χρειάζονται αντιγλαυκωματική επέμβαση

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗΣ

- Ενδοφθαλμίτιδα (<1%)
- Άσηπτη ενδοφθαλμίτιδα (οφείλεται στο διαλυτικό παράγοντα του σκευάσματος)
- Ψευδοενδοφθαλμίτιδα (καθίζηση κρυστάλλων στον ΠΘ)
- Αποκόλληση αμφιβληστροειδή (σπάνια)
- Καταρράκτης (15-20% θα χρειαστούν επέμβαση 1-2 χρόνια μετά την ένεση)

ΤΡΙΑΜΚΙΝΟΛΟΝΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

■ ***IVTA + grid laser για διάχυτο ΔΟΩ***

- Η βελτίωση του ΔΟΩ φαίνεται να έχει μεγαλύτερη διάρκεια από ότι μόνο με IVTA
- Η βελτίωση της οπτικής οξύτητας συμβαδίζει με την ελάττωση του πάχους της ωχράς

■ ***IVTA + PRP για παραγωγική ΔΑ***

- Ελάττωση και υποστροφή νεοαγγείων
- Ελάττωση της ανάγκης για νέες συνεδρίες
- Βελτίωση ή πρόληψη του οιδήματος της ωχράς
- Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενή με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα

ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- ***Pegaptanib sodium (Macugen, Eyetech)***
 - απταμερές, συνδέεται με την ισομορφή VEGF165
- ***Ranibizumab (Lucentis, Genentech)***
 - τμήμα αντισώματος, συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF
- ***Bevacizumab (Avastin, Genentech)***
 - ολόκληρο αντίσωμα, συνδέεται με όλες τις ισομορφές του VEGF

MACUGEN

- Επίσημη έγκριση για χρήση στη νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ
- Εφαρμόζεται ενδοϋαλοειδικά κάθε 6 εβδομάδες
- Συνιστώμενη συγκέντρωση 0,3mg

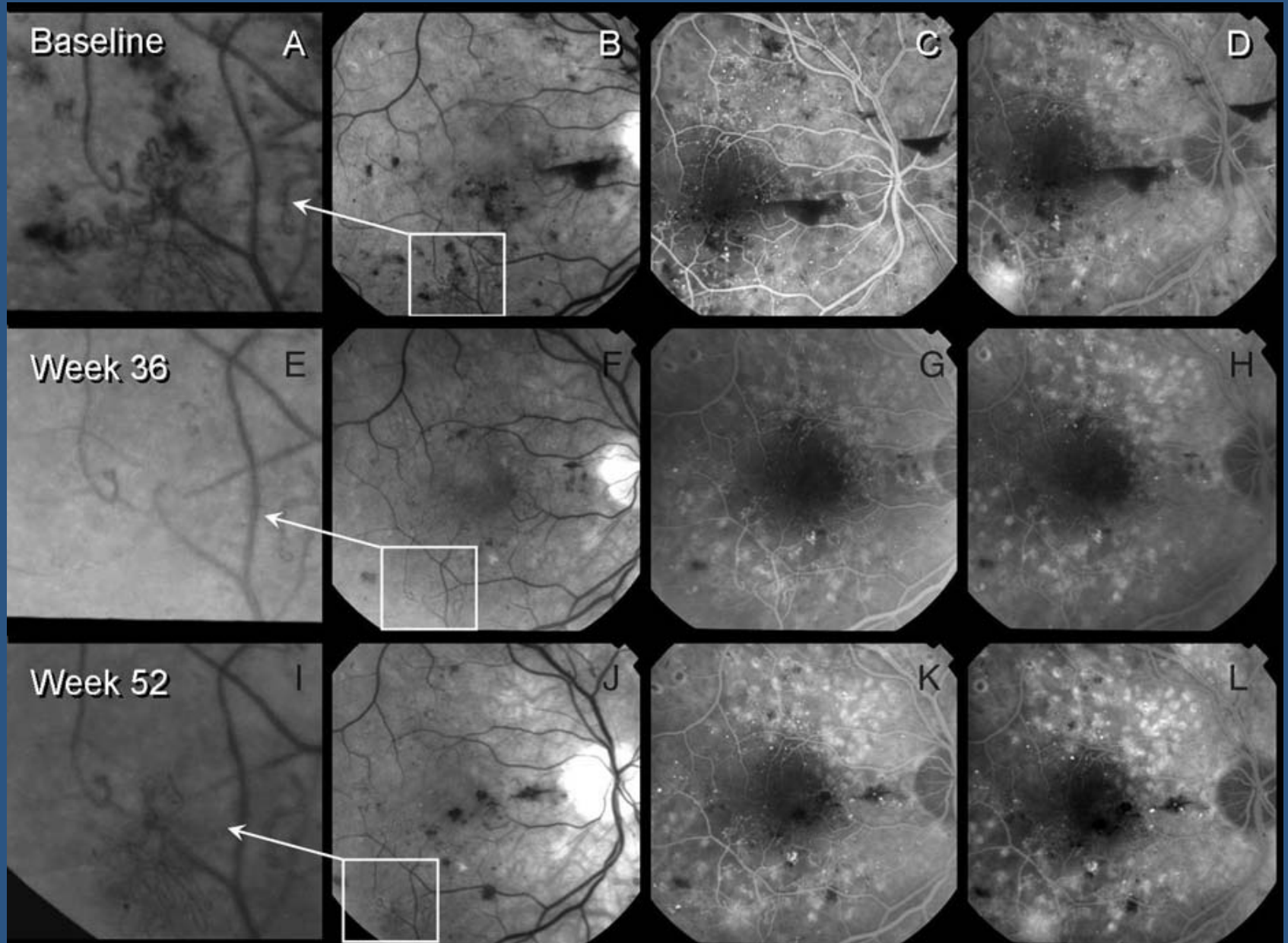
MACUGEN – ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΩΧΡΑΣ

- Βελτίωση οπτικής οξύτητας
- Ελάττωση κεντρικού αμφ/κού πάχους
- Ελάττωση ανάγκης για επιπρόσθετη φωτοπηξία
- Μηδαμινές ανεπιθύμητες ενέργειες

MACUGEN – ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΑ

- Ελάττωση διαρροής στη φλουροαγγειογραφία
- Υποστροφή νεοαγγείων
- Υποτροπή μετά τη διακοπή των ενέσεων

MACUGEN



LUCENTIS

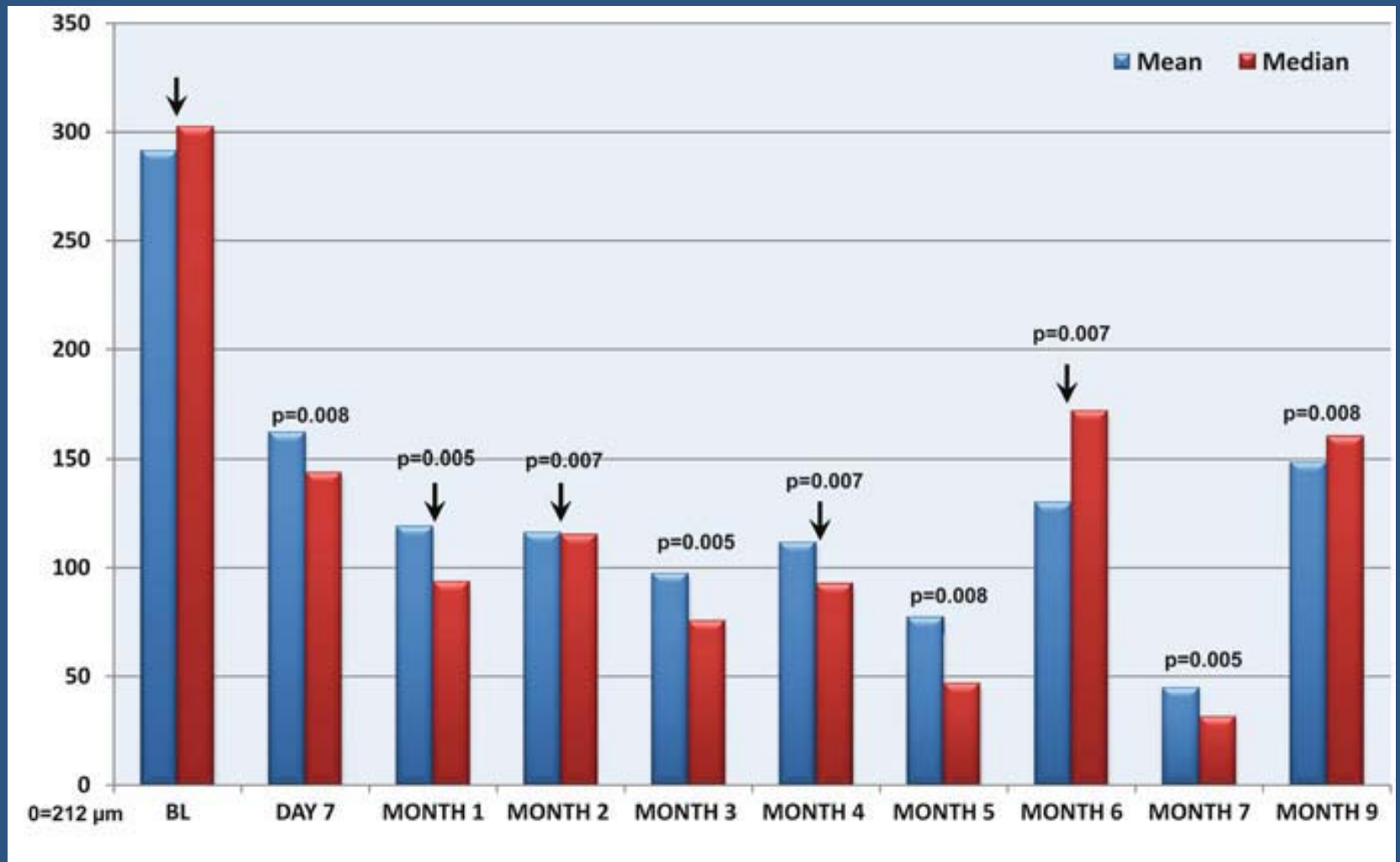
- Ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
- Δεσμεύει όλες τις ισομορφές του VEGF
- Επίσημη έγκριση για χρήση στη νεοαγγειακή μορφή της ΗΕΩ



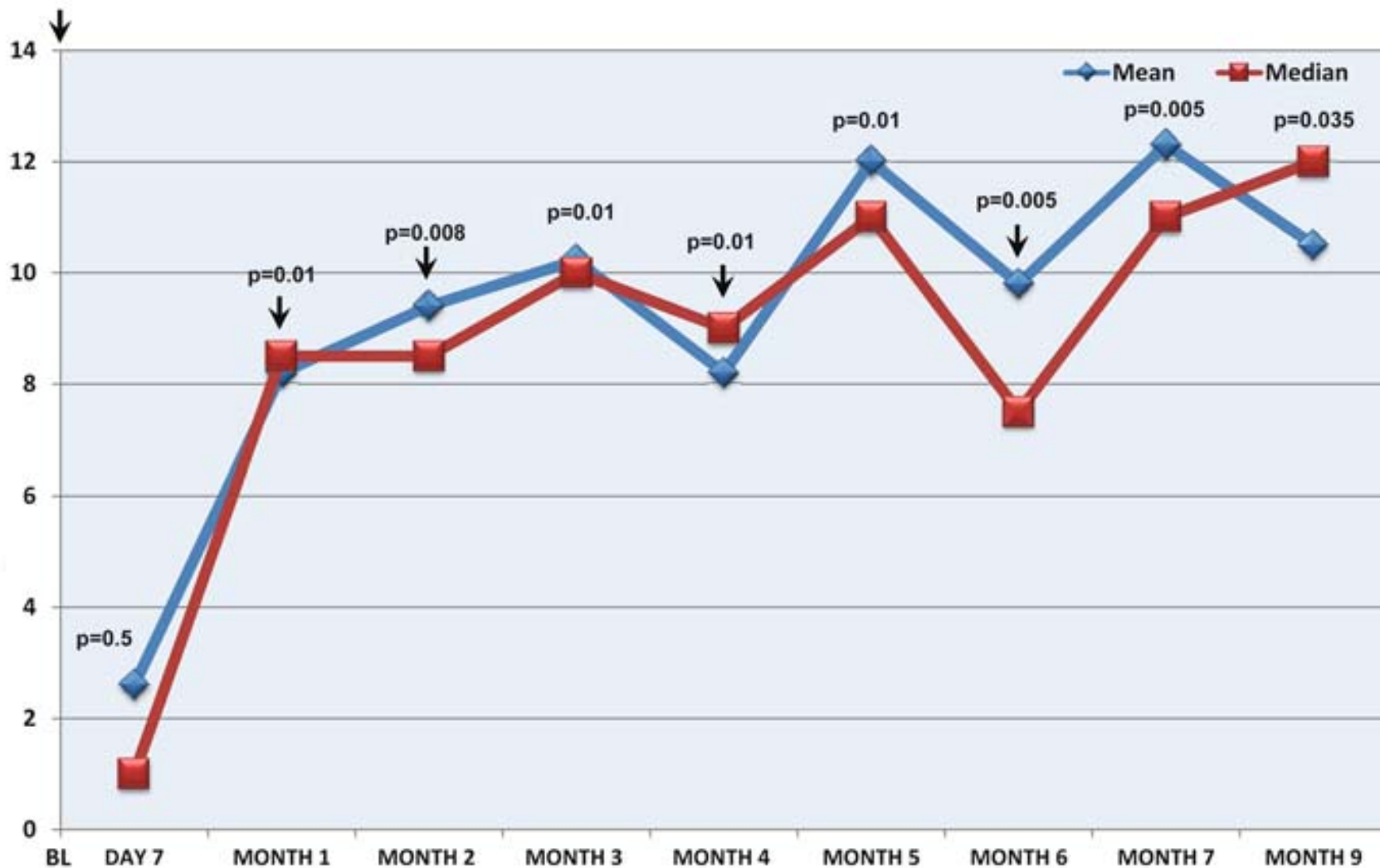
LUCENTIS

- Βελτίωση οπτικής οξύτητας
- Ελάττωση πάχους ωχράς
- Εφαρμόζεται ανά 1 μήνα
- Κλινική αίσθηση ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από το Macugen (ελεγχόμενες μελέτες είναι σε εξέλιξη)
- Μηδαμινές ανεπιθύμητες ενέργειες

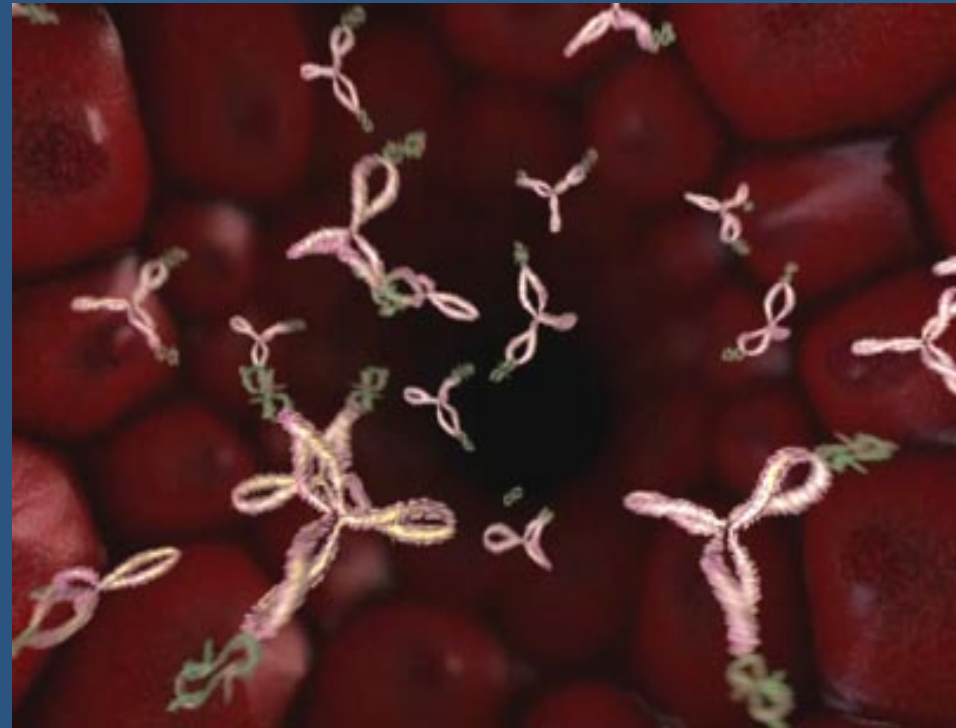
LUCENTIS



LUCENTIS



AVASTIN



AVASTIN

- Ολόκληρο, εξανθρωπισμένο, μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει όλες τις ισομορφές του VEGF
- Εγκεκριμένη χρήση για μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου
- Off-label χρήση στην Οφθαλμολογία (ΗΕΩ)

AVASTIN

- Καλά ανεκτό ενδοϋαλοειδικά
- Ταχεία υποστροφή αμφ/κής και ιριδικής νεοαγγείωσης
- Παροδική υποστροφή ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας
- Ελάττωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς
- Παροδικό αποτέλεσμα (περίπου 6-8 εβδομάδες)

Avery et al, Ophthalmology 2006

Silva Paula et al, Acta Ophthalmol Scand 2006

Mason et al, Am J Ophthalmol 2006

ANASTIN (ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ)

- Πριν από PRP (καθαρότερα μέσα)
- Σε βαριά παραγωγική ΔΑ συνδυασμός με PRP για πρόληψη πυροδότησης οιδήματος της ωχράς
- Πριν από υαλοειδεκτομή για ελκτική αποκόλληση αμφ/δή (υποστροφή ινοαγγειακών μεμβρανών, καθαρότερο χειρουργικό πεδίο)

Avery et al, Ophthalmology 2006
Spaide, Retina 2006

AVASTIN

- Προσοχή στη συστηματική απορρόφηση
- Έχει περιγραφεί βελτίωση και του έτερου οφθαλμού

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η τριαμκινολόνη βοηθά στον έλεγχο του ανθεκτικού διαβητικού οιδήματος της ωχράς
- Σε αντένδειξη ή έπειτα από ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν θέση οι αντι-VEGF παράγοντες
- Επανειλημμένες εφαρμογές των αντι-VEGF φαρμάκων μπορεί να επιτείνουν τα ισχαιμικά φαινόμενα στον αμφ/δή

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Καλύτερα αποτελέσματα όταν η χρήση των παραγόντων συνδυάζεται με την κλασσική θεραπεία με φωτοπηξία
- Τριαμκινολόνη και Avastin δεν έχουν άδεια για οφθαλμική χρήση (χαμηλό κόστος θεραπείας)
- Macugen και Lucentis δεν έχουν άδεια για χρήση στη ΔΑ (υψηλό κόστος θεραπείας)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Πολλές οι ανακοινώσεις παγκοσμίως (μικρές σειρές)
- Βρίσκονται σε εξέλιξη επίσημες πολυκεντρικές μελέτες
- Αναμένονται τα αποτελέσματα για «νομιμοποίηση» της χρήσης τους από FDA και ΕΕ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

