

**lek. Piotr Wnorowski**

**Ocena wyników leczenia cukrzycowego obrzęku plamki  
doszkliskowymi iniekcjami preparatów anti-VEGF  
w skojarzeniu z laseroterapią z zastosowaniem  
mikropulsów.**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Prost

Promotor pomocniczy: dr n. med. Jaromir Wasyluk



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

## STRESZCZENIE

### Wstęp

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) jest główną przyczyną ślepoty w populacji osób chorych na cukrzycę, a zarazem w krajach rozwiniętych najczęściej odpowiada za utratę widzenia u osób w wieku produkcyjnym. Najważniejszą rolę w etiopatogenezie DME odgrywa załamanie bariery wewnętrznej krew-siatkówka. Na skutek przewlekłej hiperglikemii oraz hipoksji w ścianach drobnych naczyń krwionośnych siatkówki dochodzi do zmian o charakterze mikroangiopatii, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności okołodołkowych kapilar oraz przechodzenia osocza oraz lipoprotein do przestrzeni śródsiatkówkowej.

U pacjentów z DME bardzo istotne jest właściwe wyrównanie parametrów metabolicznych, przede wszystkim wartości glikemii, ciśnienia tętniczego oraz ewentualnych zaburzeń lipidowych. W leczeniu DME przez ponad 30 lat złotym standardem pozostawała konwencjonalna fotokoagulacja laserowa z zastosowaniem fali ciągłej lasera (FKL). Przeprowadzone na początku lat osiemdziesiątych badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study wykazało, że w 3-letnim okresie obserwacji laseroterapia typu focal/grid zmniejsza o połowę ryzyko umiarkowanego pogorszenia ostrości wzroku (BCVA) u pacjentów z DME. Konwencjonalna FKL powoduje jednak zawsze nieodwracalne anatomiczne oraz czynnościowe uszkodzenie siatkówki oraz wiąże się z ryzykiem wielu innych działań niepożądanych. Dużo bezpieczniejsze są nowsze metody aplikacji energii laserowej takie, jak laseroterapia podprogowymi wartościami energii z zastosowaniem mikropulsów (sMLP). Dzięki zastosowaniu pulsów laserowych o bardzo krótkim czasie trwania i niskiej energii, przedzielonych dłuższymi okresami przerwy, działanie termiczne lasera zostaje ograniczone jedynie do warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE). W ten sposób nie dochodzi do uszkodzenia naczyńki oraz pozostałych warstw siatkówki w tym warstwy fotoreceptorów. W piśmiennictwie istnieje wiele prac potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo sMLP w leczeniu DME, tym niemniej w codziennej praktyce klinicznej skuteczność sMLP u pacjentów z DME wydaje się niewystarczająca. W ostatnich latach przełomem w leczeniu DME stały się podawane doszklstkowo inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (anty-VEGF). Ich wysoka skuteczność oraz bezpieczeństwo potwierdzone w wielu wielośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych sprawiły, iż to właśnie preparaty anty-VEGF stały się leczeniem z wyboru według wytycznych krajowych i międzynarodowych towarzystw okulistycznych. Negatywnymi aspektami terapii anty-VEGF pozostają:

stosunkowo wysoki koszt, długi czas trwania oraz konieczność częstych iniekcji i wizyt kontrolnych. W celu ich ograniczenia podejmowane są próby stosowania terapii skojarzonej preparatami anti-VEGF z laseroterapią. W piśmiennictwie większość prac oceniających skuteczność terapii skojarzonej iniekcjami anti-VEGF z konwencjonalną FKL nie wykazało jednoznacznej przewagi tej formy leczenia nad monoterapią preparatami anti-VEGF. Dotychczas brak jest prospektywnych badań oceniających skuteczność preparatów anti-VEGF w skojarzeniu z sMLP. W niniejszej pracy porównano wyniki leczenia DME terapią skojarzoną doszklistkowymi iniekcjami ranibizumabu z sMLP do monoterapii ranibizumabem.

## **Cel pracy**

Celem pracy była ocena wyników leczenia DME terapią skojarzoną doszklistkowymi iniekcjami ranibizumabu z sMLP w porównaniu do monoterapii doszklistkowymi iniekcjami ranibizumabu .

## **Material i metody**

Badanie zostało przeprowadzone w grupie 65 oczu 47 pacjentów z rozpoznaniem DME obejmującego część centralną plamki. Chorych rekrutowano w latach 2015 - 2016 spośród pacjentów leczonych w poradni okulistycznej chorób plamki przy Oddziale Okulistyki Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie przy ul. Wołoskiej 137. Badane oczy przydzielono do dwóch grup: badanej i kontrolnej. W grupie badanej obejmującej 34 oczu zastosowano leczenie skojarzone iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu z sMLP. W grupie kontrolnej obejmującej 31 oczu zastosowano monoterapię ranibizumabem. Do oczu z obu grup podano 3 iniekcje ranibizumabu w dawce 0,5 mg w odstępie 1 miesiąca każda. W grupie badanej dodatkowo po drugiej iniekcji wykonano zabieg sMLP. Następnie wszystkich pacjentów obserwowano przez okres 3 miesięcy od ostatniej iniekcji. Podczas każdej wizyty zbadano przedni odcinek i dno oka, BCVA oraz dokonano pomiarów grubości (CSMT) i objętości (CMV, TMV) siatkówek w badaniu OCT. W grupie badanej podczas drugiej wizyty kontrolnej w zależności od grubości centralnej siatkówki wykonano dodatkowo drugi zabieg sMLP.

## Wyniki

W całym okresie obserwacji w grupie badanej i kontrolnej zaobserwowano istotną statystycznie poprawę BCVA wynoszącą odpowiednio 0,11 i 0,12 w skali dziesiętnej Snellena ( $p=2,14E-05$ ,  $p=9,15E-05$ ) oraz redukcję CSMT, która wyniosła średnio  $31,77\text{mm}^3$  i  $77,19\text{mm}^3$  ( $p=4,79E-02$ ,  $p=1,31E-04$ )<sup>3</sup>. Po 5 miesiącach obserwacji nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniej poprawy BCVA oraz redukcji CSMT (odpowiednio  $p=0,931$  i  $p=0,057$ ). We wszystkich oczach z grupy badanej oraz w 97% oczu z grupy kontrolnej zaobserwowano stabilizację lub poprawę BCVA. W 85% oczu z grupy badanej oraz w 94% oczu z grupy kontrolnej odnotowano stabilizację lub redukcję CSMT. Po 5 miesiącach obserwacji w grupie badanej stwierdzono istotnie mniejszą średnią redukcję CMV w porównaniu do grupy kontrolnej ( $0,02\text{mm}^3$ , vs  $0,06\text{mm}^3$ ,  $p=0,0312$ ). Ponadto istotna statystycznie była różnica w średnim tempie redukcji CSMT oraz CMV w obu grupach w trakcie całego okresu obserwacji. W grupie kontrolnej spadek CSMT był szybszy i wyniósł średnio  $11,8\text{ }\mu\text{m/miesiąc}$ , podczas gdy w grupie badanej wynosił  $0,82\text{ }\mu\text{m/miesiąc}$  ( $p=0,0262$ ). Podobnie średnia redukcja w czasie CMV w grupie kontrolnej i badanej wynosiła odpowiednio  $0,01\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  oraz  $0,001\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  ( $p=0,0245$ ). Po zakończeniu terapii iniekcjami ranibizumabu, w 2-miesięcznym okresie obserwacji w grupie badanej zaobserwowano szybszy i większy wzrost CSMT, CMV oraz TMV w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie badanej i kontrolnej średni wzrost CSMT wniósł odpowiednio  $90,1\text{ }\mu\text{m}$  i  $44,1\text{ }\mu\text{m}$  ( $p=0,03$ ). CMV oraz TMV uległy zwiększeniu w grupie badanej o odpowiednio  $0,07\text{mm}^3$  i  $0,7\text{mm}^3$ , a w grupie kontrolnej o  $0,04\text{mm}^3$  i  $0,38\text{mm}^3$  ( $p=0,031$ ,  $p=0,038$  dla różnic pomiędzy zmianami CMV oraz TMV w obu grupach). Dodatkowo w tym samym okresie obserwacji w grupie badanej zaobserwowano większą dynamikę zmian CSMT, CMV oraz TMV w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie badanej tempo wzrostu CSMT wynosiło średnio  $45,4\text{ }\mu\text{m/miesiąc}$ , podczas gdy w grupie kontrolnej  $22\text{ }\mu\text{m/miesiąc}$  ( $p=0,03$ ). W przypadku CMV tempo wzrostu wynosiło odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej  $0,04\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  oraz  $0,02\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  ( $p=0,031$ ), a dla TMV  $0,35\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  i  $0,19\text{mm}^3/\text{miesiąc}$  ( $p=0,038$ ). W całym okresie obserwacji nie odnotowano działań niepożądanych związanych z zabiegiem sMLP.

## Wnioski

W 5-miesięcznym okresie obserwacji zastosowanie iniekcji doszklistkowych ranibizumabu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z sMLP pozwoliło na stabilizację lub

poprawę stanu funkcjonalnego i anatomicznego siatkówki u pacjentów z DME. Nie wykazano przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią w zakresie wielkości lub szybkości poprawy BCVA oraz redukcji CSMT, CMV oraz TMV. W oczach leczonych terapią skojarzoną zaobserwowano mniejszą redukcję CMV w ciągu całego okresu obserwacji, a także szybszy i większy wzrost CSMT, CMV oraz TMV po zaprzestaniu iniekcji w porównaniu do oczu leczonych monoterapią. Zjawisko to może być związane z przejściowym upośledzeniem funkcji komórek RPE w wyniku zabiegu laserowego. Skuteczność terapii skojarzonej sMLP z iniekcjami anti-VEGF w leczeniu DME wymaga oceny w dalszych prospektywnych badaniach na większej grupie pacjentów z pełną randomizacją oraz dłuższymi okresami obserwacji.

# SUMMARY

## Introduction

Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of severe visual impairment among diabetic patients and a leading cause of legal blindness among working-aged adults in most developed countries.

The key role in the pathogenesis of DME plays a disruption of the blood-retinal barrier. Chronic hyperglycemia and hypoxia lead to the development of microangiopathy, increased leakage from the perimacular capillaries and accumulation of fluid and lipid deposits in the intraretinal space.

The treatment of DME requires systemic approach including strict control of glycemia, blood pressure and lipid disorders. For over 30 years the gold standard of DME therapy was continuous-wave conventional laser photocoagulation. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study conducted in early eighties demonstrated that in 3-year follow-up focal/grid laser therapy decreased by half the risk of moderate visual loss in eyes with mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy and clinically significant DME. Nevertheless, the conventional continuous-wave laser photocoagulation involves several serious adverse effects including irreversible destruction of the retina and its functional damage. Given that, some new methods of laser application sparing the retina tissue were introduced. One of them is subthreshold micropulse laser photocoagulation (sMLP). The technic is based on application of trains of very short, repetitive, low energy pulses separated by rest periods. This prevents the excessive rise of temperature in the retina, heat spreading and tissue damage during the laser treatment. The thermal effect of sMLP is limited only to the retinal pigment epithelium layer, sparing choriocapillaries and other retinal layers including photoreceptors. Many published studies demonstrated the efficacy and safety of sMLP in the treatment of DME. However, in daily clinical practice the efficacy of micropulse laser therapy seems insufficient. Moreover, in recent years the introduction of intravitreally administrated VEGF inhibitors (anti-VEGF) have become a breakthrough in the management of DME. Many multicentered, randomized, clinical trials demonstrated high efficacy and safety of anti-VEGF therapy in DME, establishing its position as the first-line treatment according to guidelines of many Polish and international ophthalmic societies. In order to limit some negative aspects of the anti-VEGF therapy like high cost, chronicity and logistic problems, many trials evaluating the efficacy of the combination therapy of anti-VEGF drugs and focal/grid laser photocoagulation in DME have been conducted. Most studies have not demonstrated any important benefits of such combination

compared with anti-VEGF monotherapy. There are no prospective trials evaluating the efficacy of the combination therapy of anti-VEGF and sMLP. The objective of this study is to compare the efficacy of intravitreal ranibizumab combined with sMLP to ranibizumab monotherapy in patients with center-involving DME.

## **Aim**

To evaluate the efficacy of the combination therapy of sMLP and intravitreal 0,5 mg ranibizumab compared with 0,5 mg ranibizumab monotherapy for the treatment of DME.

## **Material and Methods**

65 eyes of 47 individuals with center-involving DME were enrolled in the study. Patients were recruited from diabetic patients followed for diabetic retinopathy and DME in the outpatient clinic of Ophthalmology Department of MSWiA Hospital in Warsaw from 2015 to 2016. All patients signed informed consent. Eyes were assigned to the treatment or control groups. The treatment group consisted of 34 eyes treated with 0,5 mg of ranibizumab combined with sMLP. The control group which included 31 eyes received 0,5 mg of ranibizumab in monotherapy. All eyes in both groups received monthly 0,5 mg of ranibizumab intravitreal injections for three months. During 3-month follow-up 3 control visits were conducted every one month. In the treatment group sMLP session was performed after second injection, at month 2 and depending on the central subfield macular thickness (CSMT) during second control visit (if  $CSMT \geq 300 \mu m$ ), at month 4. During each treatment and follow-up visits all patients underwent full ophthalmological examination including BCVA assessment on Snellen charts, intraocular pressure measurement, evaluation of anterior and posterior segment. Additionally, CSMT, central macular volume (CMV) and total macular volume (TMV) was measured on OCT scans.

The study was approved by the local ethics committee.

## **Results**

After five month follow-up, at the end of the study there was a significant improvement of mean BCVA in the treatment and control groups (0,11, vs. 0,12,  $p=2,14E-05$ ,  $p=9,15E-05$ ).

A significant reduction of mean CSMT in both groups was also observed ( $31,77\text{mm}^3$  vs.  $77,19\text{mm}^3$  respectively,  $p=4,79\text{E-}02$ ,  $p=1,31\text{E-}04$ ). However, there were no statistically significant differences in BCVA and CSMT changes between both groups ( $p=0,931$  and  $p=0,057$  respectively). In all eyes in the treatment group and in 97% of eyes in the control group BCVA stabilized or improved. Accordingly, in 85% of eyes in the treatment group and in 94% of eyes in the control group a stabilization or reduction of CSMT was observed. After 5 months, the mean decrease of CMV in the treatment group was significantly lower compared with the control group ( $0,02\text{mm}^3$  vs.  $0,06\text{mm}^3$ ,  $p=0,031$ ). There was also a statistically significant difference between groups regarding a speed of CSMT and CMV decrease. The reduction of CSMT and CMV was faster in the control group (on average  $11,8\text{ }\mu\text{m/month}$  and  $0,01\text{mm}^3/\text{month}$  respectively) compared with the treatment group ( $0,82\text{ }\mu\text{m/month}$  and  $0,001\text{mm}^3/\text{month}$ ,  $p=0,025$  and  $p=0,026$ ). In addition, after ranibizumab injections had been stopped a significantly faster and higher increase of CSMT, CMV and TMV was observed in the treatment group. After four months the mean increase of CSMT was  $90,1\text{ }\mu\text{m}$  compared with  $44,1\text{ }\mu\text{m}$  in the control group ( $p=0,03$ ). CMV raised on average by  $0,07\text{mm}^3$  and  $0,04\text{mm}^3$  and TMV by  $0,7\text{mm}^3$  and  $0,38\text{mm}^3$  in the treatment and control groups respectively ( $p=0,031$ ,  $p=0,038$ ). The increase of CSMT was faster in the treatment group ( $45,4\text{ }\mu\text{m/month}$ ) compared with the control group ( $22\text{ }\mu\text{m/month}$ ,  $p=0,03$ ). Similar findings concerning CMV ( $0,04\text{mm}^3/\text{month}$  and  $0,02\text{mm}^3/\text{month}$  for the treatment and the control group respectively,  $p=0,031$ ) and TMV ( $0,035\text{mm}^3/\text{month}$  and  $0,019\text{mm}^3/\text{month}$ ,  $p=0,038$ ) have been observed.

No adverse effects related to sMLP have been reported.

## Conclusions

The DME therapy with intravitreal ranibizumab injections resulted in the improvement or stabilization of function and morphology of the retina in vast majority of eyes during 5 months follow-up. Ranibizumab combined with sMLP was safe but not superior to ranibizumab monotherapy in improving BCVA and reducing CSMT, CMV and TMV. After ranibizumab injections had been stopped, in eyes treated with the combination therapy faster and higher increase of CSMT, CMV and TMV was observed. This might be due to temporary RPE dysfunction induced by sMLP. Further large prospective randomized clinical trials with longer follow-up periods are required to evaluate the efficacy of the combination therapy of anti-VEGF and sMLP for DME.



