

Intravitreal triamcinolonbehandling

Ny behandlingsmulighed for patienter med synstruende øjensygdomme

Reservelæge Torben Lykke S. Klitgaard,
overlæge Per H. Haamann, overlæge Jørgen E. Villumsen &
overlæge Michael Larsen

Amtssygehuset i Herlev, Øjenafdelingen

Påvirkning af nethinden, frem for alt macula, er en kendt følgetilstand ved flere øjensygdomme. Den aldersrelaterede maculadegeneration (AMD) er således en meget hyppig årsag til synsnedsættelse, men også inflammatoriske tilstande og diabetisk øjensygdom medfører ofte en maculapåvirkning med et retinalt ødem, der medfører et nedsat syn. Desuden ses retinalt ødem efter i øvrigt ukompliceret kataraktkirurgi og ved karokklusioner i nethinden. Antiinflammatorisk behandling lokalt eller systemisk og laserbehandling har været de terapeutiske muligheder tidligere, men med åbenbare begrænsninger.

Gennem de seneste par år er intravitreal triamcinolonbehandling blevet foretaget med stigende hyppighed fordi behandlingen har en slående umiddelbar effekt på både det retinale ødem og inflammationen. Desuden er man begyndt at anvende steroids angiogenesehæmmende effekt i forbindelse med AMD. Artiklen gennemgår kontraindikationer, procedurer, opfølgning og erfaringer med intravitreal triamcinolonbehandling.

Det tungtopløselige glukokortikosteroid triamcinolon har været anvendt i mere end 20 år til langtidsvirkende lokal depotsteroidbehandling af inflammatoriske lidelser i led og muskler m.m. samt til ekstraokulær behandling af inflammation i konjunktiva og sclera samt øjets indre.

Det umiddelbart mest oplagte mål for behandling er cystoidt makulaødem sekundært til autoimmun uveitis, som ikke responderer på systemisk behandling. Desuden har man på grund af kortikosteroidets evne til at hæmme nydannelse af kar og stabilisere den vaskulære permeabilitet, anvendt teknikken ved makulaødem og subfoveal karydannelse i forbindelse med AMD.

En enkelt intravitreal injektion af triamcinolon (4 mg Kenalog) resulterer i en intravitreal koncentration på omkring 5.000 ng pr. ml og en halveringstid ($T_{1/2}$) på 19 dage i et ikkevitrektomeret øje, dvs. et øje hvor glaslegemet er intakt, mens halveringstiden er tre dage i et vitrektomeret øje [1]. Teoretisk vil man altså ved en enkelt intravitreal injektion kunne vedligeholde målelige koncentrationer af triamcinolon i tre måneder hos en patient, der ikke er vitrektomeret.

Kontraindikationer

Ud fra teoretiske overvejelser kan man anbefale, at behandlingen kun gives ved sygdomstilstande, som ikke har responderet på konventionel behandling, eller hvor patienterne ikke har kunnet tåle behandlingen. Man bør i almindelighed have forsøgt systemisk behandling og lokal dråbebehandling med kortikosteroid, bl.a. for at opklare, om patienten får intraokulær trykforhøjelse, hvilket er en kendt bivirkning ved både lokal og systemisk kortikosteroid. Kasuistisk ved man desuden, at denne komplikation også kan ske efter intravitreal steroidinjektion, selv om patienten ikke har fået trykforhøjelse på dråbebehandling eller systemisk behandling. Patienter med glaukom bør som udgangspunkt behandles med intravitreal depotsteroid med den allerstørste forsigtighed, og man bør i alle tilfælde forud for behandling vurdere risikoen for efterfølgende problemer fremkaldt af steroidinduceret intraokulær trykforhøjelse og kataraktudvikling.

Overfladisk infektion af hornhinde, bindehinde, øjenomgivelser eller øjenlåg er forbundet med forhøjet risiko for intraokulær infektion efter okulær kirurgi og bør saneres før injektion.

Procedure og opfølgning

Injektionen udføres på en operationsstue i ambulant regi efter forudgående sterilisation af conjunctiva og øjenomgivelser. Lokal dråbeanæstesi efterfulgt af en subkonjunktival anæstesi er tilstrækkelig. Det er vigtigt at undgå kontakt med cilier, hvorfor anvendelse af øjenspærre anbefales. Injektionen foretages lettest temporalt nedad ca. 3 mm bag limbus i afake og pseudo-fake øjne og 4 mm bag limbus i øjne med intakt linse.

Vi har hidtil anvendt injektion af 0,05 ml triamcinolon (Kenalog)suspension svarende til 2 mg triamcinolon. Andre har anvendt 4 mg og 25 mg triamcinolon. Da der er rapporteret om øget forekomst af endoftalmitis ved anvendelse af samme flaske Kenalog, anbefales det, at en ny anvendes hver gang. Efter injektion foretages der øjendrypning med en dråbe kloramfenikol. Der anlægges en øjenforbinding, som patienten selv fjerner efter nogle timer. Der informeres om mulige bivirkninger frem for alt mulig infektion.

Det synes at være relevant at foretage den første ambulante opfølgning efter cirka en uge, med kontrol af synsstyrke, intraokulærtryk og observation for eventuelle komplikationer, primært endoftalmitis, nethindeløsning og trykstigning. Den terapeutiske effekt bedømmes ud fra synsstyrke og ændringer af inflammationstegn, primært cystoidt foveaødem, og evt. fluoresceinangiografisk påviselig vaskulær lækage fra nethindens

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

blodkar. Den mest solide dokumentation af ændringer i retinal morfologi opnås ved optisk kohærenstomografisk undersøgelse af nethinden i øjets bagre pol. Den morfologiske vurdering er vigtig, fordi synsstyrken målt ad modum Snellen ofte vil være uændret, trods elimination af fovealt ødem. Vurdering af behandlingseffekten kræver, at der er foretaget kohærenstomografi før behandlingsstart. Patienterne beretter ofte om markant forbedring af synsfunktionen, selv om den målte synsstyrke er uændret. Det skyldes forbedring af kontrastsensitivitet og farvesyn, som afspejler sig bedre i dynamisk synsstyrke. Opfølgningen bør udstrækkes til et halvt år for at give mulighed for at detektere tilbagefald efter elimination af triamcinolon.

Potentielle bivirkninger og komplikationer

Den alvorligste komplikation ved intraokulær injektion af triamcinolon er infektion (endoftalmatitis). Symptomerne er stærkt forringet syn og eventuelt smerter, lysskyhed og hyperæmi af bulbus. Infektionen manifesterer sig ofte inden for den første uge efter injektionen. Der er rapporteret om endoftalmatitis hos færre end 1% af patienterne [2]. Dette er en forbløffende høj frekvens set i relation til, at kataraktkirurgi kan gennemføres med en infektionsrisiko på omkring 0,5%. Problemet er formentlig procedureafhængigt, således at risikoen ideelt burde kunne elimineres. Endoftalmatitis kræver omgående behandling og er en akut synstruende tilstand. I den ovenstående undersøgelse fik otte ud af 922 øjne en infektion. Tre af disse øjne blev blinde, og på fire af øjnene skete der en væsentlig synsforringelse. På Øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev er der foretaget mere end 60 injektioner uden komplikationer ud over postoperativ trykstigning.

Behandlingskrævende stigning i intraokulærtryk (>5 mmHg forøgelse og/eller tryk >21 mmHg postoperativt) ses hos op til 20-30% af patienterne. Trykket kan i de fleste tilfælde kontrolleres med et enkelt tryksænkende præparat. I enkelte tilfælde har man måttet benytte flerstoffbehandling, og filtrerende tryksænkende operation har været nødvendig. Trykstigningen noteres oftest 2-8 uger efter injektionen, og ophører i reglen seks måneder efter, hvorefter den tryksænkende behandling kan seponeres. Udvikling af katarakt er en velkendt komplikation ved behandling med kortikosteroid, lokalt okulært såvel som systemisk. Det er en dosisafhængig reaktion, som uvægerligt vil indtræffe ved gentagen og langvarig behandling. Komplikationen er sædvanligvis let at håndtere, men risikoen ved kataraktoperation og de efterfølgende gener - især hos yngre patienter - i form af ophævet akkomodation er så betydelige, at intravitreal triamcinolonbehandling kun bør udføres på synstruede øjne. Det skal erindres, at sygdomme, som kan indicere steroid, dvs. uveitis og diabetes, i sig selv kan disponere til udviklingen af katarakt. Nethindeløsning er kun beskrevet kasuistisk.

Behandlingsresultater

Værdien af den foreliggende dokumentation vedrørende intravitreal depotsteroidbehandling er begrænset af kort opføl-

ningstid, lavt antal patienter og mangel på placebokontrol og randomisering.

Cystoidt makulaødem ved uveitis

Den hyppigste årsag til synsnedsættelse ved intraokulær non-infektøs inflammation er cystoidt makulaødem. En undersøgelse af behandlingsrefraktært cystoidt makulaødem viste væsentlig forbedring af synsstyrke og morfe hos alle seks ud af seks patienter efter intravitreal depotsteroidinjektion. Fremgangen i synsstyrke var bevaret 12 måneder efter injektionen [3].

Diabetisk makulaødem

Vedvarende klinisk signifikant makulaødem trods adækvat makulær laserbehandling er årsag til omtrent halvdelen af alle tilfælde af social blindhed (visus under 0,1 på begge øjne) hos diabetikere. Muligheden for at begrænse synstabet afhænger af, om ødemet bliver reduceret inden for få måneder. Behandling af patienter i den aktive synstabende fase medførte seks måneder efter injektionen betydelig bedring i synsstyrke, reduktion af angiografisk lækage og reduktion af kohærenstomografisk nethindetykkelse [4-5]. Der var ikke tegn på recidiv efter disse seks måneder på behandling med hhv. 4 mg og 25 mg triamcinolon.

Aldersrelateret makuladegeneration med subretinal karnydannelse

Intravitreal triamcinolonbehandling har været forsøgt i øjne med subretinal karnydannelse som følge af AMD på baggrund af kortikosteroidets angiogenesehæmmende virkning både in vitro og dyreeksperimentelt. Behandlingseffekten har ikke umiddelbart været overbevisende, idet man ikke finder bedring af synsstyrke eller angiografisk status [6]. Man har dog ikke udelukket muligheden for, at behandlingen kan begrænse det ellers obligatoriske synstab, men det vil kræve kontrollerede forsøg for at opklare.

Centralvene- og grenveneokklusion

Ved behandling af øjne med persisterende makulaødem og manglende synsfremgang trods adækvat fotokoagulationsbehandling med intravitreal triamcinolon har man kunnet mindske den foveale fortykkelse og angiografiske lækage samt forbedre synsstyrken marginalt [7, 8].

Pseudofakt makulaødem

Det velkendte postoperative makulaødem hos kataraktopererede optræder særlig hyppigt hos patienter med diabetisk retinopati. Behandling med kortikosteroid- eller indometacin-øjendråber har ofte god effekt, ligesom sygdommen i reglen er selvlimiterende. Undertiden forekommer der persisterende tilfælde med synsnedsættelse, og derfor har man også til denne gruppe patienter forsøgt intravitreal triamcinolon. I alle de foreliggende rapporter beskrives en bedring af syns-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

styrken og reduktion af det foveale ødem, som er uafhængigt af intervallet fra operation til injektion. Effekten synes dog ikke at være permanent, selv ikke efter gentagen injektion [9], om end modstridende konklusioner er fremkommet [10].

Konklusion

Intravitreal depotsteroidinjektion er på kort tid blevet en hyppigt anvendt behandlingsform ved inflammatorisk og i mindre omfang ved neovaskulær øjensygdom. Det skyldes overbevisende umiddelbare behandlingseffekter. Der er imidlertid behov for at få kortlagt de mulige behandlingseffekter samt indikationer og kontraindikationer. Særlig interesse knytter der sig til genbehandlingsintervaller, indikation for genbehandling og håndtering af trykstigning. Det må foreløbig konkluderes, at intravitreal triamcinoloninjektion synes at være en attraktiv behandlingsmetode ved svær synstruende og behandlingsrefraktær uveitis og visse former for eksudativt makulaødem, som man indtil videre bør anvende under iagttagelse af manglen på langtidsopfølgning.

Korrespondance: *Torben Lykke S. Kliitgaard*, Øjenafdelingen, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: torbens@dadlnet.dk

Antaget: 25. februar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-6.
2. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003;136:791-6.
3. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR et al. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001;108:765-72.
4. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
5. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
6. Gillies MC, Simpson JM, Luo W et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:667-73.
7. Degenring RF, Kampeter B, Kreissig I et al. Morphological and functional changes after intravitreal triamcinolone acetonide for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:399-401.
8. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003;136:419-25.
9. Benhamou N, Massin P, Haouchine B et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246-9.
10. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cat Ref Surg* 2003;29:27-33.

Fulvestrant

Overlæge Michael Andersson

H:S Rigshospitalet, Finsencenter, Onkologisk Klinik

Resumé

Aromatasehæmmere og antiøstrogenet tamoxifen er integrerede dele af behandlingen af hormonelt påvirkelig brystkræft. Fulvestrant er et »rent« antiøstrogen, der i modsætning til tamoxifen nedregulerer østrogenreceptoren uden at have nogen agonistisk effekt. I to store randomiserede undersøgelser er den antineoplastiske effekt og bivirkningsprofilen af fulvestrant (250 mg givet intramuskulært (i.m.) hver 28. dag) blevet sammenlignet dels med aromatasehæmmeren anastrozol som andenlinjeendokrinbehandling af metastaserende brystkræft (n = 851) og dels med tamoxifen som førstelinjebehandling af metastaserende sygdom (n = 587). I ingen af studierne fandt man forskelle på stofferne, hverken hvad angår antineoplastisk aktivitet eller toksicitet. Fulvestrant er en ny behandlingsmulighed hos patienter med metastaserende hormonelt påvirkelig brystkræft. Fulvestrant er for nylig blevet registreret i EU på denne indikation.

Brystkræft adskiller sig fra de fleste andre kræftsygdomme ved ofte at være hormonelt påvirkelig. Dette forhold hænger sammen med forekomsten af intracellulære østrogenreceptorer i tumorcellerne i ca. 70% af tilfældene. Binding af østrogen til østrogenreceptorer i brystkræftceller medfører DNA-transkription og cellevækst. Østrogenreceptorpositivitet defineres til klinisk brug oftest empirisk som forekomst af en receptor i mere end 10% af tumorcellerne [1].

Endokrinbehandling af brystkræft blev introduceret allerede i 1896 [1], og nu anvendes der sædvanligvis det nonsteroide antiøstrogen tamoxifen som adjuverende behandling efter operation for brystkræft og som andenlinjebehandling af metastaserende brystkræft samt aromataseinhibitorer (letrozol eller anastrozol) som førstevalg ved denne indikation. Andre endokrine behandlingsmetoder er ovariel suppression hos præmenopausale patienter, gestagen (f.eks. megestrolacetat) og aromataseinaktiverer (f.eks. exemestan).

Tamoxifen bindes til østrogenreceptoren kompetitivt med østrogen. Bindingen udløser dels antiøstrogene (antagonistiske) dels østrogene (agonistiske) effekter. Uønskede østrogen-