

Behandling af synstruende diabetisk retinopati

Jakob Grauslund^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Øjenafdeling E,
Odense
Universitetshospital
2) Forskningsenheden
for Oftalmologi,
Klinisk Institut,
Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V11170870

Diabetisk retinopati (DR) er den hyppigste årsag til synstab i den erhvervsaktive del af befolkningen, og det er påvist, at næsten hver tiende danske patient med type 1-diabetes mister synet i løbet af 25 år [1]. Screening for DR er omkostningseffektivt og medfører en betydelig nedsat risiko for blindhed [2]. Ved øjenscreening ønsker man at identificere patienter med synstruende DR, inden et irreversibelt synstab indtræder. Kombinationen af øjenscreening, forbedret glykæmisk kontrol og optimerede behandlingsmuligheder har medført, at DR ikke længere er den hyppigste årsag til blindhed blandt erhvervsaktive i England og Wales [2]. I en tidligere bragt statusartikel i Ugeskrift for Læger er øjenscreening ved diabetes beskrevet [3], og i forlængelse af dette er formålet med denne artikel at redegøre for behandlingen af synstruende DR og at beskrive udviklingen i denne gennem de seneste år.

PROFYLAKTISK BEHANDLING AF TIDLIG DIABETISK RETINOPATI

Øjet er et immunologisk privilegeret organ, og nethinden beskyttes af både den indre og den ydre blodretina-barriere. Dette vanskeliggør behandlingen af retinale sygdomme, idet man sjældent kan opnå terapeutisk effekt med øjendråber. Man er derfor henviset til systemisk behandling eller invasiv terapi i form af retinal laser- eller lokalbehandling med f.eks. intravitreal eller periokulær medicinering. Af samme årsag er det ikke tillokkende at behandle patienter med tidlig DR, og man bør i stedet hos disse patienter gøre op-

mærksom på vigtigheden af optimeret regulering af blodsukkerniveau [4, 5] og blodtryk [6].

Man har i store undersøgelser påvist, at tabletbehandling med hæmmere af renin-angiotensin-systemet til en vis grad kan sænke incidensen og progressionen af DR [7-9], men effekten er formentlig marginal, og behandlingen har på denne indikation ikke vundet indpas. Det er ligeledes beskrevet, at lipidsænkende behandling med fenofibrat formentlig kan være med til at bremse udviklingen af DR [10, 11], men de hidtil udførte studier har ikke været specifikt designet til undersøgelse af netop dette endepunkt.

De nugældende behandlingsrekommendationer tilskriver således, at man øjenscreener patienter med nonproliferativ DR, hvor man initialt vil kunne observere retinale mikroaneurismer, små intraretinale blødninger, hårde og bløde eksudater og i de senere stadier veneforandringer og udvikling af intraretinale mikrovaskulære abnormiteter. Man kan i enkelte tilfælde vælge at behandle patienter med svær nonproliferativ DR, men vil sædvanligvis kun gøre det ved hurtig sygdomsprogression, eller hvis man frygter udeblivelse fra kommende screeninger. I langt de fleste tilfælde vil man således først behandle, hvis der udvikles synstruende DR i form af enten proliferativ diabetisk retinopati (PDR) eller diabetisk makulært ødem (DMØ).

PROLIFERATIV DIABETISK RETINOPATI

Den progressive retinale iskæmi ved DR medfører intraokulær opregulering af en række cytokiner, hvoraf vækstoffaktoren vaskulær endotelial vækstoffaktor (VEGF) formentlig er den vigtigste [12]. VEGF inducerer proliferation af endotelcellerne [13] og dermed formation af retinale karnydannelser, som vokser på overfladen af nethinden og ofte ind i glaslegemet. Disse proliferationer er i deres natur skrøbelige og kan inducere blødning i glaslegemet eller fibrosering efterfulgt af traktionsbettinget nethindeløsning.

Patienter med type 1-diabetes har en 25-årsrisiko på 42% for at udvikle PDR [14, 15], og 30% af disse patienter vil ubehandlet blive blinde i løbet af to år [16].

Diabetic Retinopathy Study fra 1976 har dannet grundlag for panretinal laserfotokoagulation (PRP)

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandling er indiceret ved synstruende diabetisk retinopati, som omfatter proliferativ diabetisk retinopati (PDR) og diabetisk makulært ødem (DMØ). Behandlingen har tidligere alt-overvejende været retinal laserbehandling.
- ▶ Nye behandlingsmodaliteter har vundet indpas, og det anbefales nu at behandle med repetitive injektioner af intravitreale vækstoffaktorhæmmere ved centruminvolverende DMØ.
- ▶ Fremtidige studier vil adressere langtidsvirkende intravitreal terapi ved DMØ, og det kan ikke udelukkes, at man i tiltagende grad vil anvende intravitreal vækstoffaktorhæmmende behandling som erstatning for eller supplement til panretinal laserbehandling ved PDR.

(Figur 1) ved PDR. I studiet inkluderede man 1.727 patienter med svær nonproliferativ DR eller PDR på begge øjne. Patienterne blev randomiseret til PRP på det ene øje og observation på det andet og herefter fulgt i to år. Man påviste, at PRP nedsatte risikoen for svært synstab med 57% [17], og at det især var øjne med proliferationer på synsnerven eller associerede glaslegemeblødninger, som havde bedst effekt af behandlingen. PRP har efterfølgende været anset som guldstandardbehandling trods velkendte bivirkninger som tab af nattesyn, synsfeltsindskrænkning og risiko for udvikling af DMØ [18]. Behandlingsprincippet ved PRP er, at man i få ambulante seancer destruerer perifert iskæmisk retinalt væv, hvormed det retinale iltbehov reduceres, og der samtidig sikres bedre diffusionsbetinget ilttilførsel fra choroidea [19]. Disse forhold reducerer VEGF-koncentrationen, hvorved proliferationerne langsomt tilbagedannes. I svære tilfælde kan kirurgisk intervention med vitrektomi være nødvendig ved traktionsbetinget nethindeløsning eller persisterende glaslegemeblødning [20].

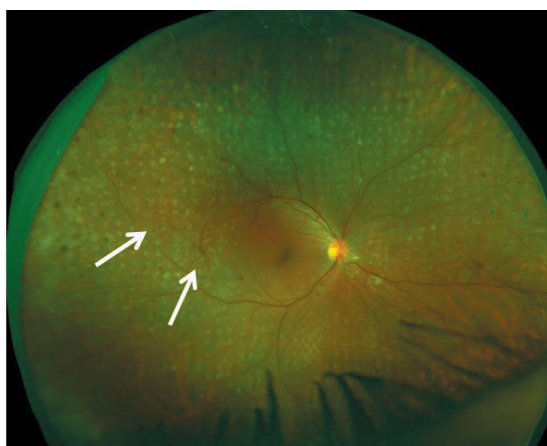
I de senere år har man undersøgt muligheden for at erstatte PRP med intravitreal anti-VEGF-terapi ved PDR. Det amerikanske Diabetic Retinopathy Clinical Research Network har i et toårigt, prospektivt, randomiseret studie sammenlignet intravitreal ranibizumab-behandling med PRP hos 394 patienter [21]. Ranibizumabgruppen fik mediant ti injektioner i løbet af studiet, og dette medførte samme behandlingseffekt, men færre bivirkninger end PRP. Senest har man i CLARITY-studiet i et etårs prospektivt, randomiseret design sammenlignet intravitreal afliberceptbehandling med PRP hos 232 patienter [22]. I løbet af studiet fik afliberceptgruppen mediant fire intravitreale injektioner og opnåede med denne behandling et lidt bedre visus (+ 3,9 bogstaver) og færre bivirkninger end PRP-gruppen.

Selv om intravitreal VEGF-hæmmende behandling i begge studier mødte det primære endepunkt, er det vigtigt at have begrænsningerne for øje. For det første er effekten kun påvist i et kortere tidsrum. Det er essentielt at foretage længerevarende studier for at adressere, om der er behov for kontinuerlig behandling (i modsætning til PRP som ofte giver en livslang effekt). Endvidere bør behandlingsomkostninger også inkluderes i overvejelserne. Det er i den forbindelse påvist, at prisen pr. kvalitetsjusteret leveår forventes at være 164.360 USD for ranibizumab og 24.005 USD for PRP [23]. Sluttelig kan behandlingen medføre fibrosedannelse og retinal traktion hos udvalgte patienter.

DIABETISK MAKULÆRT ØDEM

I løbet af 25 år vil der hos 29% af patienter med diabetes udvikles DMØ [24], der som oftest allerede er symptomgivende inden behandlingsstart pga. påvirk-

 FIGUR 1



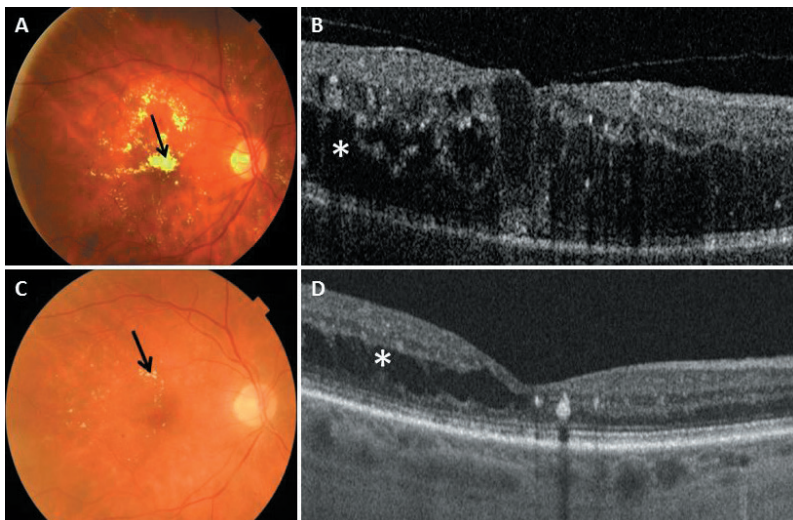
Ultradivinklet nethindefoto hos en patient, der havde proliferativ diabetisk retinopati og trods gentagen panretinal laserbehandling udviklede retinale karyndannelser (hvide pile). Nederst til højre ses artefakter i form af skygger fra øjenvippen.

ning af de makulære fotoreceptorer. I Early Treatment Diabetic Retinopathy Study påviste man i 1985, at makulær laserbehandling kunne halvere risikoen for yderligere synstab fra 24% til 12%, men at behandlingen sjældent medførte synsfremgang [25]. I forlængelse af dette studie har man i mange år ofte valgt en behandlingsstrategi med fokal laserbehandling af lækkende makulære mikroaneurismer og mere udbredt behandling i diffust ødematøse områder. Man var dog begrænset af ikke at kunne behandle nærmere end 500 mikrometer fra foveola pga. behandlingsusikkerhed og risiko for voksende arvævsdannelse. Man søgte derfor i mange år efter et sikkert behandlingsalternativ og blev i den forbindelse opmærksom på betydningen af VEGF ved DMØ. Foruden sin proangiogenetiske effekt inducerer VEGF hyperpermeabilitet af de makulære kapillærer, hvilket nedbryder den indre blod-retina-barriere og dermed medfører intraretinalt ødem [12]. Man har i en række studier påvist, at repetitiv intravitreal behandling med VEGF-hæmmere (hvoraf ranibizumab og aflibercept er godkendt på det danske marked), ofte kan medføre en væsentlig synsforbedring [26], og at behandlingen især er velegnet hos patienter med centrumsinvolverende ødem, hvor retinal laserbehandling ikke er mulig (Figur 2). Behandlingens begrænsninger er dens invasive natur, det gentagne behandlingsbehov (som dog oftest aftager efter 2-3 års behandling), prisen og procedurerelaterede risici, hvoraf panoftalmatitis er mest frygtet, men heldigvis yderst sjælden.

Behandling med intraokulært steroiddepot kan benyttes i behandlingsrefraktære tilfælde, eller hvis en reduceret behandlingsfrekvens ønskes. Ved denne behandling udnytter man, at DMØ oftest medfører opregulering af en lang række inflammatoriske molekyler. Ved et mindre, kirurgisk indgreb implementeres en lille selvopløselig stav med dexamethason, som langsomt afgives over en 3-6-månedersperiode. Selv om behand-

 **FIGUR 2**

Nethindefotos (A + C) og optikal kohærenstomografiskanning (B + D) af højre øje henholdsvis før behandling (A + B) og efter (C + D) et seksårigt intensivt behandlingsforløb for diabetisk makulært ødem, hvor patienten undervejs fik 40 intravitreale injektioner med væksthæmmer, hvilket resulterede i en bedring i synsstyrken fra 0,6 (6/9) til 1,0 (6/6). Sorte pile = hårde lipideksudater; * = intraretinalt ødem.



lingen ofte har god effekt og kan reducere behandlingsbyrden, må man være opmærksom på den øgede bivirkningsprofil, hvor 68% af patienterne får katarakt, og 36% får intraokulær trykstigning [27].

FREMTIDIGE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Ud fra devisen om, at det er bedre at forebygge end at behandle, må udviklingen af noninvasiv terapi til tidlig DR have høj prioritet. Der forskes intensivt i at udvikle øjendråber, som kan have retinal terapeutisk effekt. I den sammenhæng kan det også være relevant at angribe den retinale neurodegeneration, som ofte finder sted forud for de velkendte retinale mikrovaskulære forandringer ved DR [28].

Hvad angår behandlingen af de synstruende komplikationer, ser man især frem til, at der præsenteres langtidsresultater for intravitreal VEGF-hæmmende behandling af PDR. Hvis man i en kort årrække med få injektioner kan standse den iskæmiske proces og endvidere opnå synsbedring samt mindre risiko for bivirkninger, kan det være at foretrække. Omvendt vil et livslangt behov for intravitreal terapi hos f.eks. unge, der har type 1-diabetes med PDR, næppe være at foretrække.

Der er en betydelig industriel interesse i at udvikle den optimale terapi ved DMØ, og måske derfor synes de største landvindinger at ske på dette område. Man har bl.a. fokus på at udvikle intravitreale kombinationspræparater og langtidsvirkende depoter, således at man kan sikre en optimeret behandlingseffekt og et reduceret terapibehov.

Endelig bør man ikke glemme laserbehandling ved DMØ. Behandlingen anbefales fortsat som førstevalg ved ikkecentrumsinvolverende DMØ, og hos en lang række patienter synes det at være attraktivt at kunne kombinere den langtidsvirkende effekt af laserbehandling med synsforbedrende intravitreal terapi. I den forbindelse er det vigtigt at skele til udviklingen af nye højpræcise lasere. Blandt de nyere lasermodeller kan nævnes navigeret laserterapi, som giver mulighed for at øge behandlingspræcisionen til 92% [29]. Da man dermed har mulighed for at laserbehandle tættere på fovea, er det i et 12-månedersstudie påvist, at man kan reducere det adjungerende behov for intravitreal ranibizumab fra 84% til 35% [30].

KONKLUSION

Det må forventes, at det stigende antal patienter med diabetes fremover vil medføre et øget behandlingsbehov for at forhindre synstab og blindhed. Synstruende DR omfatter PDR og DMØ, og der er stærk evidens for at behandle patienter på disse stadier. Behandlingen koncentrerer sig overvejende om retinal laserbehandling og intravitreal VEGF-hæmmende behandling, hvoraf sidstnævnte især har vundet indpas ved DMØ. Den intravitreale behandling har generelt været til stor gavn for patienterne i form af synsforbedring og fastholdt erhvervsduelighed hos mange. Den fremtidige udfordring ligger i at tilbyde patienterne en behandling, hvor der er en optimal balance mellem behandlingseffekt og terapiinducerede bivirkninger. Ligeledes vil det have høj prioritet at udvikle noninvasiv terapi, hvormed man allerede på et tidligt sygdomsstadie kan hindre eller forsinke udviklingen af synstruende DR.

SUMMARY

Jakob Grauslund:

Treatment of sight-threatening diabetic retinopathy
Ugeskr Læger 2018;180:V11170870

In diabetic retinopathy, treatment is indicated for sight-threatening complications like proliferative diabetic retinopathy (PDR) and diabetic macular oedema (DME). For decades, treatment has been with panretinal laser for PDR and focal/grid laser for DME. In recent years, intravitreal therapy with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition or steroids has replaced laser treatment in centre-involving DME. Intravitreal VEGF-inhibition has also demonstrated effectiveness in PDR, but long-term studies are needed to address the concern of a potential continuous treatment burden.

KORRESPONDANCE: Jakob Grauslund. E-mail: jakob.grauslund@rsyd.dk

ANTAGET: 9. april 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. *Ophthalmology* 2009;116:2170-4.
2. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open* 2014;4:e004015.
3. Grauslund J. Fotoscreeening for diabetisk retinopati. *Ugeskr Læger* 2017;179:V02170170.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-86.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
7. Chaturvedi N, Sjølie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351:28-31.
8. Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-402.
9. Sjølie 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;372:1385-93.
10. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
11. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2010;363:233-44.
12. Endo M, Yanagisawa K, Tsuchida K et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and advanced glycation end products in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2001;33:317-22.
13. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S113-S119.
14. Grauslund J, Green A, Sjølie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2009;52:1829-35.
15. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115:1859-68.
16. Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F et al. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:983-91.
17. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
18. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;27:816-24.
19. Stefansson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006;51:364-80.
20. Ostri C, Lux A, Lund-Andersen H et al. Long-term results, prognostic factors and cataract surgery after diabetic vitrectomy: a 10-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2014;92:571-6.
21. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2137-46.
22. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2193-203.
23. Lin J, Chang JS, Smiddy WE. Cost evaluation of panretinal photocoagulation versus intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2016;123:1912-8.
24. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmology* 1985;103:1796-806.
26. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-9.
27. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
28. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F et al. Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes* 2017;66:2503-10.
29. Kozak I, Oster SF, Cortes MA et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology* 2011;118:1119-24.
30. Liegl R, Langer J, Seidensticker F et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014;9:e113981.