

# Diyabetik Maküla Ödeminde Kombine Tedavi

## *Combined Therapy in Diabetic Macular Edema*

Nihal DEMİRCAN<sup>1</sup>

### ÖZ

Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) diyabetes mellitusun görme kaybıyla sonlanabilen en önemli oküler komplikasyonlarından biridir. Etiyopatogenezinde çok sayıda etkenin rol oynadığı DMÖ'nin ideal tedavisi de henüz bulunabilmiş değildir. Günümüzde lazer fotokoagülasyon, intravitreal veya perioküler enjeksiyon, pars plana vitrektomi tedavi seçenekleri arasındadır. Bu makalede mevcut yöntemlerin etkisini artırmak ve yan etkilerini en aza indirmek amacıyla uygulanan kombine DMÖ tedavileri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik maküla ödemi, steroid, lazer fotokoagülasyon, anti-VEGF, kombine tedavi.

### SUMMARY

Diabetic macular edema (DME) is the most important ocular complication of diabetes mellitus that can result with visual loss. Many factors are responsible in ethiopathogenesis and ideal treatment is not mentioned yet. Nowadays, laser photocoagulation, intravitreal or periocular injection, pars plana vitrectomy are among therapeutic options. In this review, we discussed application of combined DME therapy in order to potentialise the current methods and degrade side effects.

**Key Words:** Diabetic macular edema, steroid, laser photocoagulation, anti-VEGF, combination therapy.

### GİRİŞ

Diyabetik maküla ödeminin (DMÖ) patogenezi karmaşık ve multifaktöryeldir. Vazoaktif faktörler, kan-retina bariyerinde bozulma, vitreoretinal yüzey değişiklikleri maküla ödeminin gelişiminde etkilidir.<sup>1-4</sup>

Diyabetes mellitusun önemli oküler komplikasyonlarından olan DMÖ'nin ideal tedavisinin de iskemi, enflamasyon gibi farklı patojenik mekanizmalara etkili olması beklenmektedir.<sup>5-9</sup> Kombine tedavide amaç farklı etki mekanizmalarına sahip uygulamalarla daha güçlü bir yanıt almak, tek başına kullanıldıklarında görülebilen olumsuz etkilerini de olabildiğince azaltmaktır. Örneğin intravitreal uygulanan ilaçlar maküla kalınlığını azaltarak lazerin etkisini artırır. Öte yandan lazer uygulaması da maküladaki hipoksiyi azaltarak DMÖ rekürrensini azaltır ve intravitreal ilacın etki süresinin uzamasını sağlar. Bu amaçla uygulanan kombine tedavi yöntemleri şunlardır;

1. M.D. Professor, Cukurova University  
Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Adana/TURKEY  
DEMİRCAN N., nihaldemircan@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 19.03.2014  
Kabul Tarihi - Accepted: 26.03.2014  
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:62-66

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:  
M.D. Professor, Nihal DEMİRCAN  
Cukurova University Faculty of Medicine, Department  
of Ophthalmology, Adana/TURKEY

Phone: +90 322 338 64 42  
E-Mail: nihaldemircan@gmail.com

## 1- İntravitreal Anti VEGF-Lazer

-Bevasizumab

-Ranibizumab

## 2- Steroid-Lazer

-İntravitreal Steroid

•Triamsinolon

•Deksametazon implant

-Peribulber Steroid

•Triamsinolon

## 3- İntravitreal Anti VEGF-Steroid

-Bevasizumab-Triamsinolon

## 4- Subtenon Triamsinolon-İntravitrel Bevasizumab-Lazer

## 5- Fakoemülsifikasyon-İlaç

-Triamsinolon

- Anti VEGF

•Bevasizumab

•Ranibizumab

- Triamsinolon-Bevasizumab

## 6- Pars plana vitrektomi-İlaç-Lazer

## 1- İntravitreal Anti VEGF-Lazer

**Bevasizumab-Lazer Kombinasyonu:** İntravitreal bevasizumabın grid lazerle kombine edildiği retrospektif, çok merkezli bir çalışmada 3 ayrı grup oluşturulmuştur.<sup>10</sup> Bir gruba bevasizumab (1.25 mg veya 2.5 mg), bir gruba lazer fotokoagülasyon, bir gruba da bevasizumab (1.25 mg veya 2.5 mg) enjeksiyonuyla kombine lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Yirmi dört aylık takibin sonunda tek bevasizumab veya kombine tedavinin tek lazerden daha etkili olduğu görülmüştür. Bevasizumabın primer tedavi olarak etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak kontrol grubunun bulunmaması, randomize olmaması, kombine tedavi uygulanan grupta insüline bağımlı diabetes mellitusun %75 gibi yüksek oranda bulunması, bevasizumab uygula-

nanlarda başlangıç maküla kalınlığının fazla olması çalışmanın eksikleri arasındadır.

Bevasizumabın lazerle kombine uygulanmasının değerlendirildiği prospektif, pilot bir çalışmada ise bilateral diffüz DMÖ'ü olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.<sup>11</sup> Hastaların bir gözüne 1.25 mg bevasizumab, diğer gözüne 1.25 mg bevasizumab enjeksiyonundan 3 hafta sonra grid lazer fotokoagülasyon uygulanmıştır. Olgular 14 ay takip edilmişlerdir. Bu sürenin sonunda görme keskinliği artışı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak kombine tedavinin bevasizumabın etki süresini uzatarak enjeksiyon sayısını azalttığı görülmüştür.

**Ranibizumab-Lazer Kombinasyonu:** Diabetik maküla ödeminde ranibizumab ile kombine lazerin etkisini değerlendiren RESTORE (Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema), READ (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes)-2, DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) Protokol 1 çalışmaları mevcuttur.

RESTORE prospektif, randomize, çok merkezli, faz 3 çalışmadır (12,13). DMÖ'üli olgular 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 0.5 mg ranibizumab-sham lazer, ikinci gruba 0.5 mg ranibizumab-lazer fotokoagülasyon (enjeksiyondan hemen önce), üçüncü gruba ise sham enjeksiyon ve lazer uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 12 aydır. Ortalama enjeksiyon sayısı birinci grupta 7.1, ikinci grupta 6.8, üçüncü grupta 7.5'tir. Kombine tedavinin enjeksiyon sayısını azalttığı tesbit edilmiştir. Tek ranibizumab ile kombine tedavinin görme keskinliği ve maküla kalınlığına etkilerinin benzer ve lazerden daha fazla olduğu görülmüştür.

READ-2 prospektif, randomize, çok merkezli, faz 2 çalışmadır.<sup>14-16</sup> Üç grup olgu mevcuttur. Birinci gruba 0.5 mg ranibizumab, ikinci gruba 0.5 mg ranibizumab-lazer (enjeksiyondan 1 hafta sonra), üçüncü gruba ise sadece lazer uygulanmıştır. 6.24 ve 36. ay sonuçları değerlendirilmiştir. Altıncı aydan sonra tek lazer uygulananlara da gerektiğinde ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Ortalama enjeksiyon sayısı tek ranibizumab uygulananlarda 5.4, kombine uygulananlarda 3.3, tek lazer uygulananlarda ise 2.3'tür. Kombine tedavinin RESTORE çalışmasına benzer şekilde enjeksiyon sayısını azalttığı görülmüştür.<sup>16</sup>

Sonuçta ranibizumab ve kombine tedavinin görme keskinliği artışında etkili olduğu görülmüştür.

Kombine tedavilerin farklı uygulamalarla sonuçlarını irdeleyen bir başka çalışma DRCR.net Protokol 1'dir.<sup>17</sup> Çalışma prospektif, çok merkezli, randomize, faz 3 olarak yapılmıştır. Çalışmanın 4 kolu mevcuttur. Bunlar; sham enjeksiyon-erken lazer (enjeksiyondan 1 hafta sonra), 0.5 mg ranibizumab-erken lazer, 0.5 mg ranibizumab-geç lazer (enjeksiyondan 24 hafta sonra), 4 mg triamsinolon-erken lazer gruplarıdır. 12, 24 ve 36. ay sonuçları değerlendirilmiştir. 12 ve 24. aylarda ranibizumabla kombine erken ve geç lazerin etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Çalışmada oküler komplikasyonlardan endoftalmi %0.8 oranında saptanmıştır. Otuz altıncı ay sonuçlarına bakıldığında ise ranibizumab ve geç lazer kombinasyonunun görme keskinliği ve maküla kalınlığına etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak ortalama enjeksiyon sayılarının erken lazerle kombine grupta 12, geç lazerle kombine edilenlerde 15 olduğu saptanmıştır. Bu bağlamda geç lazer uygulananlardaki başarılı sonucun enjeksiyon sayısının fazla olmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Çalışmanın 5. yıl sonuçları beklenmektedir.<sup>18</sup>

## 2. Steroid-Lazer

**İntravitreal Triamsinolon-Lazer Kombinasyonu:** İntravitreal triamsinolon ve lazer kombinasyonu DRCR.net protokol 1 çalışmasının 4. kolunda uygulanmıştır.<sup>17</sup> Bu kombinasyonun 12. ayda maküla kalınlığını azaltıcı etkisinin lazerden daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak görme keskinliği artışında fark bulunmamıştır. Bunun da fakik gözlerde triamsinolonun neden olduğu kataraktan kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Kombine tedavinin psödo fakik gözlerdeki etkileri incelendiğinde görme keskinliği artışının tek lazerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak steroidin göz içi basıncı (GİB) artışındaki etkisi de vurgulanmıştır.

Triamsinolon ve lazerin birlikte uygulandığı farklı özellikteki olguları içeren değişik çalışmalarda kombine tedavinin tek lazerden etkili olduğu, ancak tek triamsinolona üstün olmadığı görülmüştür. Steroidin neden olduğu katarakt ve GİB'daki artışa dikkat çekilmiştir.<sup>19-21</sup>

**Deksametazon İmplant-Lazer Kombinasyonu:** Son yıllarda özellikle retina ven tıkanıklığı ve DMÖ tedavisinde kullanılan deksametazon implant da lazerle kombine uygulanmıştır.<sup>22</sup> Randomize, çok merkezli bu çalışmada bir grup olguya deksametazon implant ve lazer (1 ay sonra), diğer gruba da sham enjeksiyon ve lazer (1 ay sonra) uygulanmıştır. Tedavi sonuçları görme keskinliği, maküla kalınlığı ve anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Olgular 12 ay takip edilmiştir. Sonuçta iki tedavi grubu arasında maküla kalınlığı ve görme keskinliği değişimi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Anjiyografik olarak ise kombine grupta diffüz vasküler sızıntıda anlamlı azalma olduğu tesbit edilmiştir. Steroidin yan etkileri açısından irdelendiğinde GİB artış oranının %20'nin altında olduğu görülmüştür.

**Peribulber Triamsinolon-Lazer Kombinasyonu:** DRCR.net'in pilot çalışmasında bu kombinasyonun uygulandığı olgular 34 hafta izlenmiştir. Hafif DMÖ'de kombine tedavinin tek lazere göre üstün olmadığı görülmüş ve faz 3 çalışmasına geçilmemiştir.<sup>23</sup>

## 3. İntravitreal Anti VEGF-Steroid

**Bevasizumab-Triamsinolon Kombinasyonu:** Anti-VEGF enjeksiyon sıklığını azaltmak, steroidin ilave etkilerinden yararlanmak amacıyla bevasizumab ve triamsinolonun kombine uygulandığı farklı özellikteki olgularla yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Sonuçlar farklı olmakla birlikte tek bevasizumab ile kombine uygulamanın etkileri genellikle benzer bulunmuştur.<sup>24-27</sup>

## 4. Subtenon Triamsinolon-İntravitreal Bevasizumab-Lazer

Anti-VEGF, steroid ve lazer kombinasyonu lazere yanıt vermeyen DMÖ tedavisinde pilot çalışmada uygulanmıştır.<sup>28</sup> 70 mg subtenon triamsinolon ve 1.25 mg bevasizumab enjeksiyonundan 1 veya 2 ay sonra lazer yapılan olgular tek lazer uygulananlarla karşılaştırılmıştır. 12 aylık takibin sonunda maküla kalınlığında anlamlı azalma gözlenirken görme keskinliği artışı anlamlı bulunmamıştır. Katarakt, GİB artışı ve pitozis görülen önemli yan etkiler olarak belirtilmiştir.

## 5. Fakoemülsifikasyon-İlaç Uygulaması

Diyabete bağlı mikrovasküler değişiklik olan gözlerde periorbitatif enflamasyon ve kan-retina bariyerinde bozulma mevcut maküla ödemi artırır , ya da normal makülada ödem oluşmasına neden olur. Bu nedenle kombine tedavi seçenekleri arasında fakoemülsifikasyonla aynı anda ilaç uygulaması da sayılabilir.

Bu uygulamalar subtenon triamsinolon, intravitreal triamsinolon, bevasizumab, ranibizumab, triamsinolon-bevasizumabdır . Ancak bu tedavilerin özellikle uzun dönem etkinliği tartışmalıdır.<sup>29-33</sup>

## 6- Pars Plana Vitrektomi-İlaç Uygulaması-Lazer

DMÖ'nin tedavi seçenekleri arasında olan pars plana vitrektominin ilaç ve lazerle kombine edilmesi de söz konusudur. Lazer veya triamsinolona dirençli DMÖ'de vitrektomi-intravitreal 4 mg triamsinolon ve postoperatif 2. hafta lazer uygulanmıştır. Olguları 3 yıl takip edilmişlerdir. Sonuçta bu kombinasyonun etkili olduğu görülmüştür.<sup>34</sup> Aynı kombinasyonun anti -VEGF'e dirençli olgularda ise 6 aylık takipte etkili olduğu saptanmıştır (35). Ancak son grupta olgu sayısının az ve kontrol grubunun olması çalışmanın eksikleri arasında belirtilmiştir .

Vitrektominin kombine tedavi olarak uygulandığı bir başka çalışmada ise olgular ikiye ayrılmıştır.<sup>36</sup> İlk gruba vitrektomi-40 mg triamsinolon-1.25 mg bevasizumab enjeksiyonu yapılmıştır. İkinci gruba ise intravitreal 40 mg triamsinolon-1.25 mg bevasizumab enjeksiyonu, 2 hafta sonra da lazer uygulanmıştır. 12 ayın sonunda tedaviye yanıtın 2. grupta daha iyi olduğu saptanmıştır. Yan etkilerden katarakt ilk, GİB artışı ise 2. grupta daha fazla görülmüştür .

Kombine tedavi uygulanan çalışmaların tümü gözden geçirildiğinde DMÖ'nin özelliğinin, süresinin, DR'nin evresinin, uygulanan tedavi protokollerinin, ilaç dozlarının ve lazer uygulama zamanlarının farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir. Hastaların diyabet regülasyonu ve buna eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, nefropati, nöropati gibi diğer sistemik risk faktörlerinin de kontrolü DMÖ tedavisinde başarıyı etkileyen önemli faktörlerdir.<sup>37</sup>

Sonuç olarak görsel sonuçlar Anti-VEGF-lazer ile tek anti-VEGF'de benzer olup kombine tedavinin monoterapiye üstünlüğü yoktur. Kombine tedavi intravitreal enjeksiyon sayısı azaltmaktadır. Bu da ilaca ve uygulamaya bağlı yan etkileri, maliyeti, hasta ve hekimde kontrol, uygulama sıklığının yaratıldığı sıkıntıları azaltmaktadır. Kombine uygulamalar özellikle tedaviye dirençli DMÖ'de alternatif tedavi olarak düşünülebilir, bilateral DMÖ'li olgularda ise tedavi sıklığını azaltması nedeniyle avantajlı olabilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jain A, Varshney N, Smith C. The evolving treatment options for diabetic macular edema. *Int J of Inflamm* 2013;1:1-10.
2. Hammes HP. Optimal treatment of diabetic retinopathy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013;4:61-71.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
4. Lang GE. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2012;227:21-9.
5. Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-Vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema (A report by the American Academy of Ophthalmology). *Ophthalmology* 2012;119:2179-88.
6. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, et al. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol* 2013;48:22-30.
7. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye* 2012;26:485-93.
8. Tigrel G, Sarıcı AM: Diyabetik maküla ödeminin tedavisinde kombine tedaviler. *T Klin J Ophthalmol* 2013;6:113-6.
9. Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal bevacizumab versus combined with macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:299-304.
10. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema (Results of the Pan-American collaborative retina study group at 24 months). *Retina* 2013;33:403-13.
11. Solaiman K, Diab MM, Dabour SA. Repeated intravitreal bevacizumab injection with and without macular grid photocoagulation for treatment of diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013;33:1623-9.
12. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurt U, et al. The Restore Study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
13. Lang GE, Berta A, Eldem B, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema (Interim analysis of the RESTORE extension study). *Ophthalmology* 2013;120:2004-12.



14. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
15. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ 2 study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
16. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study (3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment). *Arch Ophthalmol* 2013;131:139-45.
17. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network): Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt vs deferred laser treatment: 3 year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-18.
19. Cho HY, Kang SW, Kim YT, et al. A three-year follow-up of intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:362-8.
20. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema (24-month results of a randomized controlled trial). *Ophthalmology* 2011;118:866-72.
21. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six month outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:2162-7.
22. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120:1843-51.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1190-96.
24. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, et al. Two-year results of randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina* 2012; 32: 314-21.
25. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: A randomized clinical trial. *Ophthalmologica* 2012;227:100-6.
26. Marey HM, Ellakwa AF. Intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone acetonide as the primary treatment for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmol* 2011;5:1011-16.
27. Shoeibi N, Ahmadi H, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema: Long term results of a clinical trial. *J Ophthalmic Vis Res* 2013;8:99-106.
28. Chan CK, Lai TYY, Mohamed S, et al. Combined high-dose sub-tenon triamcinolone, intravitreal bevacizumab, and laser photocoagulation for refractory diabetic macular edema (A pilot study). *Retina* 2012;32:672-8.
29. Cetin EN, Yıldırım C. Adjuvant treatment modalities to control macular edema in diabetic patients undergoing cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2013;33:605-10.
30. Rauen PI, Ribeiro JA, Almedia FP, et al. Intravitreal injection of ranibizumab during cataract surgery in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:1799-1803.
31. Chen CH, Liu YC, Wu PC. The combination of intravitreal bevacizumab and phacoemulsification surgery in patients with cataract and coexisting diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:83-9.
32. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Phacoemulsification with intravitreal triamcinolone in patients with cataract and coexisting diabetic macular oedema: a 6 month prospective pilot study. *Eye* 2005;19:885-90.
33. Kim SY, Yang J, Lee YC, et al. Effect of a single intraoperative sub-tenon injection of triamcinolone acetonide on the progression of diabetic retinopathy and visual outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:823-6.
34. Kim JH, Kang SW, Ha HS, et al. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:186-93.
35. Kim YT, Kang SW, Kim SJ, et al. Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:679-84.
36. Saeed AM. Combined vitrectomy and intravitreal injection versus combined laser and injection for treatment of intractable diffuse diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013;7:283-97.
37. Mitchell P, Wong TY. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157:505-13.