

# Első tapasztalataink diabeteses maculopathia Navilas® 577s mikropulzuslézer-készülékkel történő kezelésével

Ecsedy Mónika dr.<sup>1, 2</sup> ■ Kovács Illés dr.<sup>1, 2, 3</sup> ■ Gergely Róbert dr.<sup>1, 2</sup>  
 Gombos Katalin dr.<sup>2</sup> ■ Meisel Judit dr.<sup>2</sup> ■ Kovács Andrea dr.<sup>2</sup>  
 Czakó Cecilia dr.<sup>1, 2</sup> ■ Nagy Zoltán Zsolt dr.<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Logodi Látáscentrum, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi kar, Szemészeti Klinikai Ismeretek Tanszék, Budapest

**Bevezetés és célkitűzés:** A Navilas® 577s mikropulzuslézerrel végzett kezelés biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata diabeteses maculaoedemában.

**Módszer:** Retrospektív vizsgálatunkba diabeteses maculaoedema miatt gondozott és legalább 6 hónapos utánkövetéssel rendelkező, korábban Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelésen átesett 28 beteg 46 szemét válogattuk be. Minden szemén optikai koherencia-tomográfia (OCT) vastagsági térkép navigált, nonkontakt, küszöb alatti mikropulzuslézer-kezelés történt egy alkalommal. A kezelést megelőzően és az azt követő 6. hónapban rögzítettük a látóélesség, a centrális retinavastagság értékeit és az eredetű endothelialis növekedési faktort (VEGF) gátló injekciók számát. A követési idő végén megvizsgáltuk a szemfenéki képet a digitális fundusfotográfia és az átmetszeti OCT-képek segítségével észlelhető változásait.

**Eredmények:** A vizsgált szemek közül 30 esetben a lézerkezelést korábbi centrális maculaoedema miatt VEGF-gátló injekciós kezelés előzte meg, míg 16 szem esetében primer lézerkezelés történt. A Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelést követően 6 hónappal sem a látóélesség, sem a centrális maculavastagság nem változott szignifikánsan egyik csoportban sem ( $p > 0,05$ ). Ugyanakkor a korábban injekciós kezelésben részesült szemek esetében a lézerkezelést megelőző 6 hónapban adott injekciók száma az átlagos  $2,63 \pm 1,18$  értékről átlagosan  $0,5 \pm 0,73$  értékre csökkent ( $p < 0,001$ ). A fundusfotókon és az átmetszeti OCT-scaneken a lézerkezelést követően egyetlen szem esetében sem találtunk látható pigmentelváltozásokat vagy hegeseződést.

**Következtetés:** Megfigyeléseink szerint a Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelés biztonságos a diabeteses maculaoedemás betegek kezelésében, továbbá a VEGF-gátlóval kezelt szemeken szerepet játszhat az injekciók számának csökkentésében.

Orv Hetil. 2020; 161(49): 2078–2085.

**Kulcsszavak:** Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelés, diabeteses maculaoedema

## First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy

**Introduction and objective:** To assess the safety and efficacy of Navilas® 577s micropulse subthreshold laser in the treatment of non-center involved diabetic macular edema.

**Method:** In this retrospective study, we included 46 eyes of 28 patients with diabetic macular edema, who were treated at least 6 months ago with Navilas® 577s micropulse laser. Laser treatment was navigated by optical coherence tomography (OCT) macular thickness map in subthreshold micropulse mode at one occasion. Data from visual acuity testing, retinal thickness, and the number of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections needed 6 months before and after treatment were registered. At the end of the follow-up, digital fundus photography and OCT radial scans were performed to evaluate any possible anatomical changes.

**Results:** 30 eyes had previous anti-VEGF treatment for central macular edema, and in 16 eyes we performed the laser as primary treatment. At the end of the follow-up, no significant visual acuity or central retinal thickness change were

observed ( $p > 0.05$ ). On the other hand, in the anti-VEGF pretreated group the number of injections decreased significantly from  $2.63 \pm 1.18$  to  $0.5 \pm 0.73$  ( $p < 0.001$ ). We did not find any pigmentary changes or visible signs of scarring on final fundus photography pictures or OCT radial scans.

**Conclusion:** Navilas® 577s subthreshold microsecond laser proved to be a safe option in the treatment of diabetic macular edema. It can be very useful in anti-VEGF treated eyes by decreasing the number of injections needed.

**Keywords:** Navilas® 577s micropulse laser treatment, diabetic macular edema

Ecsedy M, Kovács I, Gergely R, Gombos K, Meisel J, Kovács A, Czákó C, Nagy ZZs. [First experiences with Navilas® 577s micropulse laser in the treatment of diabetic maculopathy]. *Orv Hetil.* 2020; 161(49): 2078–2085.

(Beérkezett: 2020. június 3.; elfogadva: 2020. június 26.)

## Rövidítések

BCVA = (best corrected visual acuity) legjobb korrigált látóélesség; CRT = (central retinal thickness) centrális retinavastagság; DME = (diabetic macular oedema) diabeteses macula-oedema; ETDRS = (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) Korai Kezelésű Diabeteses Retinopathia Tanulmány; FLAG = (fluorescein angiography) fluoreszcens angiográfia; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A-1c; ILM = (internal limiting membrane) belső korlátozó membrán;  $\mu\text{m}$  = mikrométer; mW = milliwatt; ms = milliszekundum; OCT = (optical coherence tomography) optikaikoherencia-tomográfia; SMLT = (subthreshold micropulse laser treatment) küszöb alatti mikropulzuslézer-kezelés; VEGF = (vascular endothelial growth factor) eredetű endothelialis növekedési faktor

A diabeteses maculaoedema (DME) a megelőzhető vak-ság vezető okai közé tartozik a munkaképes felnőtt populációban világszerte, köztük hazánkban is [1, 2]. Az elváltozás a diabetes mellitus 20 éves fennállása után a nem inzulindependens cukorbetegség 28%-ában, az inzulindependens diabeteses betegek közel 29%-ában alakul ki [3].

A DME-terápia arany standardjának évtizedekig az ETDRS szerinti fokális/grid lézerkezelést tartották, mellyel csak a betegség stabilizálását lehetett biztosítani, látásjavulás nem volt elérhető [4]. Emellett a neuroszensoros retina hőkárosodását előidéző hagyományos lézerkezelés mellékhatásaként számos esetben észleltek prae- és subretinalis fibrosist, chorioidealis érújdonképződést, scotomákat, színlátászavart, illetve a lézerhegek későbbi növekedését akár a fovea területét is érintve, melyek a látóélesség tartós csökkenéséhez vezettek [5–8].

Az utóbbi években az eredetű endothelialis növekedési faktort (VEGF) gátló injekciók megjelenésével paradigmaváltás történt a DME kezelésében. A centrális DME esetében jelenleg az első választandó kezelési mód-ként ismert beavatkozás multicentrikus nemzetközi tanulmányokban bizonyította, hogy nemcsak a betegség stabilizálásában hatékony eszköz, hanem segítségével látásjavulás is elérhető [9–14]. A tanulmányokban publikált kedvező eredményekhez azonban sűrűn ismétlődő, nagy-számú injekciós kezelésre van szükség (átlagosan akár 7–12 injekció az első évben), ami nagyon jelentős anyag

és egyéb terhet jelent mind az egészségügyi rendszer, mind a betegek számára. A való életben következetes alkalmazása gyakran szinte teljesíthetetlen kihívás [15].

Tekintettel a fentebb felsorolt szövetkárosító hatások-ra, a lézerkezelést illetően is paradigmaváltás figyelhető meg. A maculaoedema kezelésekor egyre inkább a küszöb alatti mikropulzuslézer-kezelés (SMLT), vagy más néven fotostimulációs kezelés kerül előtérbe. A küszöb alatti kezelés után nem detektálható semmilyen retinakárosodás [16–19]. A mikropulzus-kezelés pedig a lézer behatási idejének jelentős lerövidítésével, a mikropulzusokban történő energialeadási periódusok közötti megnövelt 'off-time' időintervallumok segítségével (ciklus-üzem, vagy 'duty cycle') a subletális photothermalis hatást szelektíven a pigmenthámsejtekben fejt ki, miközben a kezelés a neuroszensoros retinát és a chorioideát teljesen megkíméli. A mikropulzuslézer-kezelés célsejtje tehát a retinalis pigmentepithelium, ahol megakadályozza a kóros citokinek képződését, helyreállítva így a microglia-sejtek működését. Jelenleg az 577 nm-es sárga lézer a leg-sokoldalúbb: jól abszorbeálja a pigmenthám-ban lévő melanin és a vérben található oxihemoglobin, nem nyelődik el viszont a fovea fontos védelmi rendszerét képező xan-tofilban, tehát a maculát nem károsítja. Ezenfelül jól pen-trál borús törőközegeken keresztül, ezért előrehaladott szürke hályog sem akadályozza a lézerkezelés elvégzését [16–19]. A sárga lézer alkalmazása mellett a másik fontos fejlesztés a navigált lézerkezelési (Navilas® 577s lézerkezelés: Navilas Laser System, OD-OS GmbH, Teltow, Né-metország) technológia. A készülékben beépített szem-mozgáskövető rendszer található. Ezenfelül külső eszközzel importálható az OCT vagy az érfestéses (fluoreszcens angiográfia) vizsgálat eredménye, amely a keze-lés megkezdésekor készített digitális fundusfotó képére illeszthető. A kezelési terv ennek alapján készíthető el, így eddig nem látott pontosságú célzott lézerkezelések végezhetők. A látható nyomot nem produkáló, küszöb alatti mikropulzuslézer-navigált technikával történő kombi-nációja további jelentős biztonságot nyújt a maculájai kezelése kivitelezésében. A lézerkészülék helyfelismerő képessége és a kezelési terület előzetes beállítási lehetőségei segítenek a gócok megfelelő sűrűségű és kiterjedésű elhelyezésében [20].

2019 júniusa óta lehetőségünk nyílt számítógépes célzott SMLT-k végzésére Navilas® 577s Laser System segítségével. Jelen tanulmányunk célja a diabeteses maculopathiás betegeinken végzett SMLT-ről szerzett első tapasztalataink ismertetése.

## Betegek és módszer

Retrospektív vizsgálatunkban azon, DME miatt a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján, illetve a Szent János Kórházban gondozott betegeink adatait válogattuk be, akik legalább 6 hónapos utánkövetéssel nem centrális macularis megvastagodás miatt egy alkalommal Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelésben részesültek. A tanulmány a Helsinki Deklaráció elveinek figyelembevételével zajlott, a kezelést megelőzően minden betegről írásos beleegyezést kaptunk. A tanulmányból való kizárási kritériumként szerepelt vitreomacularis tractio jelenléte, korábbi hagyományos lézerkezelés a macula területében, aktív proliferatív retinopathia, üvegtesti vérzés vagy a törőközegek borúsága, valamint  $\geq \pm 5$  dioptria fénytörési hiba.

## Vizsgálati paraméterek

A vizsgálatban rögzítettük a diabetes típusát, a glikált hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) értékét, a hypertonia jelenlétét, valamint a kórkép fennállási idejét. A korábbi szemészeti kezeléseket illetően vizsgáltuk, hogy történt-e korábban proliferatív retinopathia miatt panretinalis lézerkezelés vagy pars plana vitrectomia, valamint hogy a beteg kapott-e korábban centrális maculaoedema miatt valamilyen típusú intravitrealis VEGF-gátló (bevacizumab/ranibizumab/afibercept) injekciót. A VEGF-gátló injekció beadásának tényét is rögzítettük, csakúgy, mint a lézerkezelés és a következő VEGF-gátló injekció között eltelt időtartam hosszát. Feljegyeztük továbbá a lézerkezelést megelőző, illetve az azt követő 6 hónapban beadott VEGF-gátló injekciók számát. Valamennyi betegünk esetében rögzítettük az automata refraktométerrel meghatározott fénytörést, a Snellen-táblával vizsgált legjobb korrigált látóélességet (BCVA) a kezelés előtt, illetve a kezelést követő 1., 3. és 6. hónapban. A retina vastagságának változását a kezelés előtt, illetve a kezelés utáni 6. hónapban a 'spectral domain' OCT (SPECTRALIS OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Németország; verzió: 1.10.2.0) segítségével ábrázolt vastagsági adatok alapján mértük fel. A retinavastagság összehasonlításakor a gép szoftvere által automatikusan készített ETDRS vastagsági térkép 9 zónájából (a membrana limitans interna és a Bruch-membrán közötti távolság értékei alapján) a macula centrális 1,0 mm átmérőjű gyűrűjében mért átlagos retinavastagsági értékeket használtuk [21, 22]. A kezelés esetleges mellékhatásainak feltérképezésére a kezelést követő 6. hónapban digitális fundusfotográfiát és radiális OCT-leképezést készítettünk.

## Navilas-lézerkezelés

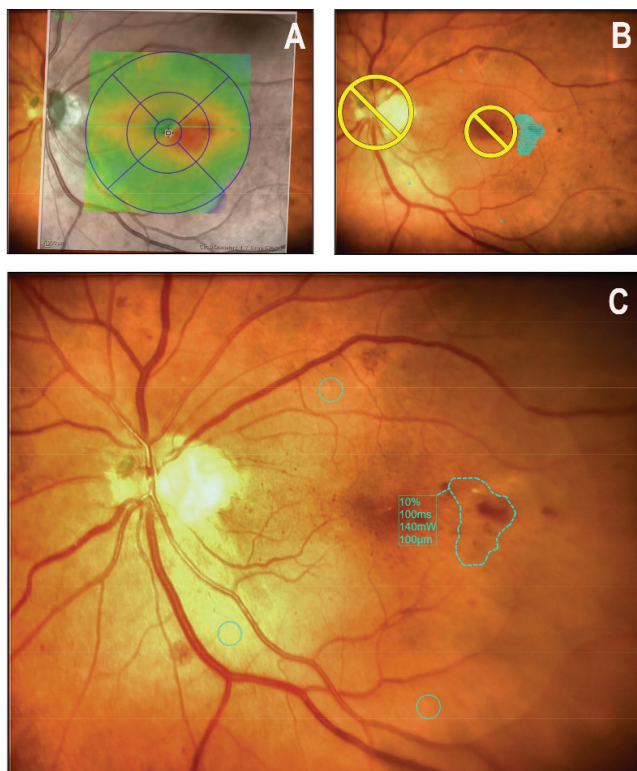
A lézerkezeléseket minden szemén egységes protokoll szerint a Logodi Látáscentrumban végeztük Navilas® 577s Laser System készülékkel. A kezeléseket három szemorvos végezte. Először minden esetben digitális fundusfotót készítettünk a készülék beépített kamerájával a hátsó pólusról, majd erre vetítettük rá a beteg ugyanazon időpontban 'spectral domain' OCT segítségével készített macularis vastagsági térképét, a lézerkezelést igénylő megvastagodott területek identifikálására. A kezelési terv kialakítása során, a digitális képen az OCT-térkép együttes jelenlétében, előre kijelöltük az összeérő góccokkal fedett kezelendő területet, illetve a kezeléstől védett, a lézer számára tiltott területeket, mint a fovea és a látóidegfő területe. A kezelést minden esetben nonkontakt módon végeztük; a beteg szemmozgásainak kompenzálására a gép beépített szemmozgáskövető rendszerét aktiváltuk. A biostimuláció alkalmazásakor a készülék felhasználói kézikönyvében ajánlott paramétereket alkalmaztuk: 100  $\mu$ m gócnagyság, 0 gócköz, 10% duty cycle, 100 ms időtartam. A megfelelő energiamennyiség kiválasztásához minden esetben egyéni titrálást végeztünk, folyamatos üzemmódban 50 mW kezdő energiáról indulva; majd az éppen látható elszűrődő góc megjelenéséhez szükséges küszöbenergia-értéket a duplájára emelve, váltottunk a 10%-os duty cycle-t alkalmazó mikropulzus üzemmódba [23]. A kezelési terv alapján a gép automatikus célzással végezte a lézergócok elhelyezését az előre kijelölt területeken. A kezelés kezdetét, illetve megszakítását, újakezdését vagy befejezését lábpedállal szabályoztuk. A kezelés végén a kezelt területről ismételt fotódokumentációt készítettünk, amelyenél a készülék automatikusan bejelölte a kezelt területet. A kezelés menetét saját betegünk példáján az 1. ábrán szemlétettjük.

A lézerkezelést primeren parafovealis maculaoedema, korábban centrális maculaoedema miatt, VEGF-gátló kezelésben részesült betegeknél pedig  $<400 \mu$ m centrális maculavastagság esetén végeztük. A lézerkezelést követően akkor döntöttünk ismételt intravitrealis VEGF-gátló injekció beadása mellett, amikor ismét centrális oedema jelent meg [12, 15].

## Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket a Statistica 13.0 programmal (Statsoft Inc., Tulsa, OK, Amerikai Egyesült Államok) végeztük. A csoportok közötti összehasonlításra kétmintás t-próbát alkalmaztunk, a látóélesség és a retinavastagság csoporton belüli változásait egymintás t-próbával értékeltük. A végső látóélességet esetlegesen befolyásoló tényezők felderítésére többváltozós regressziós analízist alkalmaztunk. A p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, amennyiben  $p < 0,05$  volt.





1. ábra

A Navilas® 577s lézerkezelés menete. A) A kezelés megkezdése előtt készített digitális fundusfotót látjuk a rávetített OCT-térképpel, melyen jól észlelhető a piros színnel jelzett parafoveális megvastagodott terület. B) Digitális fundusfotón kialakított kezelési terv, melyen kijelöltük a fovea területét és a papillát mint tiltott zónát a lézer számára. A kék pöttyökkel jelölt területen terveztük a konfluáló góccokat. C) A kezelés eredményét látjuk (melyet a készülék automatikusan elkészít): a 2 kék karikával kijelölt terület a titrálási góccok helye (a felső mutatja a választott energiaértéket, ott enyhén elféhéredő gócot kaptunk), a parafoveális kék vonallal körülhatárolt terület pedig az elvégzett mikropulzuslézer-kezelés területe, a kezelési paraméterekkel. Az éppen látható elszűrődő góc megjelenéséhez szükséges küszöbenergia-értéket a duplájára emelve váltunk a 10%-os duty cycle-t alkalmazó mikropulzus-üzemmódba

OCT = optikaikoherencia-tomográfia

## Eredmények

A 28 diabeteses beteg 46, SMLT-n átesett szemének adatait elemeztük. A vizsgált betegek fő demográfiai és klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

A vizsgált szemek átlagos refrakciós hibája  $-0,75 \pm 3,28$  D volt. A korábbi szemészeti kezeléseket illetően, panretinalis lézerkezelés 13 szemén, pars plana vitrectomia pedig 2 szemén történt. A vizsgált szemek közül 30 esetben a lézerkezelést korábbi centrális oedema miatt anti-VEGF injekciós kezelés előzte meg, míg 16 szem esetében primer módon történt a mikropulzuslézer-kezelés. A VEGF-gátló kezelésben részesült betegek közül 11 szem bevacizumab-, 2 szem ranibizumab- és aflibercept-, 17 szem pedig kizárólag afliberceptinjekciókat kapott. A lézerkezelést megelőző VEGF-gátló kezelés időtartama átlagosan  $18,6 \pm 15,0$  hónap, a korábbi összes injekciós szám pedig átlagosan  $8,5 \pm 7,2$  volt. A lézert

1. táblázat | A betegek demográfiai és klinikai jellemzői

Életkor (év, átlag, min.–max.)	59,56 (34–78)
Nemek megoszlása (férfi/nő)	14 (50%)/14 (50%)
A diabetes mellitus típusa (1-es/2-es típus)	12 (42,8%)/16 (57,2%)
A diabetes mellitus fennállási ideje (év, átlag, min.–max.)	13,9 (1,5–40)
HbA <sub>1c</sub> (% , átlag, min.–max.)	7,03 (5,97–8,1)
Hypertonia (igen/nem)	57,14% (16/12)
Követési idő (hó, min.–max.)	7,65 (6–9)

HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A-1c

megelőző injekciós szám és anti-VEGF-kezelési időtartam jelentős varianciát mutatott (volt olyan betegünk, akinél a kezelést 1 injekció előzte meg, és volt, akinél majdnem 2 éven át tartó injekciós kezelés történt korábban).

A korábban centrális maculaoedema miatt VEGF-gátló kezelésben részesült szemek esetében a primer lézerkezelést szemekhez képest szignifikánsan nagyobb kiindulási centrális maculavastagságot találtunk ( $p = 0,02$ ), mely szignifikáns különbség a 6. hónap végére is megmaradt a 2 csoport között ( $p = 0,03$ ). A Navilas® 577s mikropulzus-kezelést követően 6 hónappal sem a látóélesség, sem a centrális maculavastagság nem változott szignifikánsan egyik csoportban sem ( $p > 0,05$ ). A primer és a VEGF-gátló kezelést követően lézerezett szemek részletes adatai a 2. táblázatban láthatók.

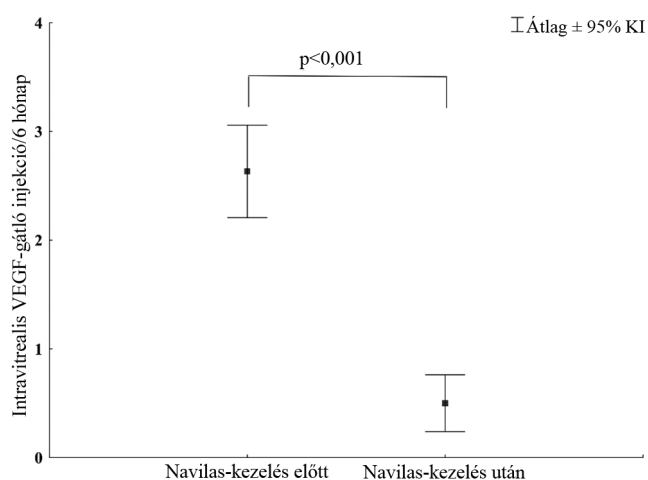
A korábban intravitrealis injekciós kezelésben részesült szemek esetében a Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelést megelőző 6 hónapban adott injekciók száma az átlagos  $2,63 \pm 1,18$  értékről a lézerkezelést követően átlagosan  $0,5 \pm 0,73$  értékre csökkent; a változás statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,001$ ; 2. ábra) A primeren

2. táblázat | A látóélesség és a centrális maculavastagság a két csoportban kiinduláskor, valamint 1, 3 és 6 hónappal a lézerkezelést követően

	Primer SMLT (n = 16)	Anti-VEGF + SMLT után (n = 30)
Kiindulási BCVA	$0,66 \pm 0,33$	$0,65 \pm 0,26$
BCVA 1. hó	$0,82 \pm 0,32$	$0,64 \pm 0,27$
BCVA 3. hó	$0,81 \pm 0,38$	$0,59 \pm 0,27$
BCVA 6. hó	$0,82 \pm 0,34$	$0,61 \pm 0,30$
Kiindulási CRT (μm)	$258,50 \pm 64,83$	$333,85 \pm 126,09$
CRT 1. hó (μm)	$252,00 \pm 46,85$	$320,33 \pm 108,76$
CRT 3. hó (μm)	$272,40 \pm 34,07$	$312,90 \pm 75,03$
CRT 6. hó (μm)	$260,45 \pm 61,85$	$337,25 \pm 94,99$

Adatok: átlag ± szórás

BCVA = legjobb korrigált látóélesség, a decimális Snellen-ekvivalens értéke; CRT = centrális retinavastagság; SMLT = küszöb alatti mikropulzuslézer-kezelés; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor



2. ábra

A VEGF-gátló injekciós szám változása a Navilas® 577s lézerkezelés előtti és utáni 6 hónap összehasonlításakor, a korábban centrális oedema miatt VEGF-gátló kezelésben részesült 30 szem esetében

anti-VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktort gátló;  
KI = konfidenciaintervallum

kezelt szemek közül 2 esetben alakult ki centrális oedema a követési idő alatt, és vált szükségessé VEGF-gátló injekció adása 1 alkalommal, a lézer után 4 hónappal. A korábban VEGF-gátló kezelésben részesült betegek esetében 16 (52%) szem igényelt újabb injekciós kezelést, átlagosan 4,5 hónappal a lézerkezelés után (min. 2, max. 7 hónap). A többi szem esetében a lézerkezelés segítségével a betegek injekciós kezelését szüneteltetni tudtuk.

A szisztémás rizikófaktorokat (hypertonia, HbA<sub>1c</sub>, a diabetes típusa és fennállási ideje, életkor, nem) többváltozós modellben vizsgálva nem találtunk szignifikáns összefüggést a végső látóélesség alakulását illetően. A kiindulási paraméterek közül a kiindulási BCVA mutatkozott szignifikáns meghatározó tényezőnek a 6. hónapban elért látóélesség tekintetében ( $p = 0,02$ ); a kezdeti retinavastagság nem bizonyult meghatározó tényezőnek.

Betegeink a kezelést minden esetben jól tolerálták, mellékhatást nem tapasztaltak sem közvetlenül a kezelés után, sem a követési idő alatt. A fundusfotókon és az át-metszeti OCT-scaneken a lézerkezelést követően egyetlen szemben sem találtunk látható pigmentelváltozásokat vagy hegeseidet.

## Megbeszélés

Tanulmányunkban diabeteses maculopathiás betegek Navilas® 577s mikropulzuslézer-kezelésével szerzett első tapasztalatainkat összegeztük. Eredményeink szerint a kezelés minden szem esetében biztonságosan, kimutatható anatómiai károsodás nélkül elvégezhető. Az enyhe, csak paracentrális oedemát mutató esetekben a korábbi irodalmi adatokkal ellentétben [17, 18, 23–32] szignifikáns látásjavulást vagy szignifikáns centrális maculavastagság-csökkenést saját beteganyagunkon nem észleltünk. A minimum 6 hónapos követési idő alatt inkább

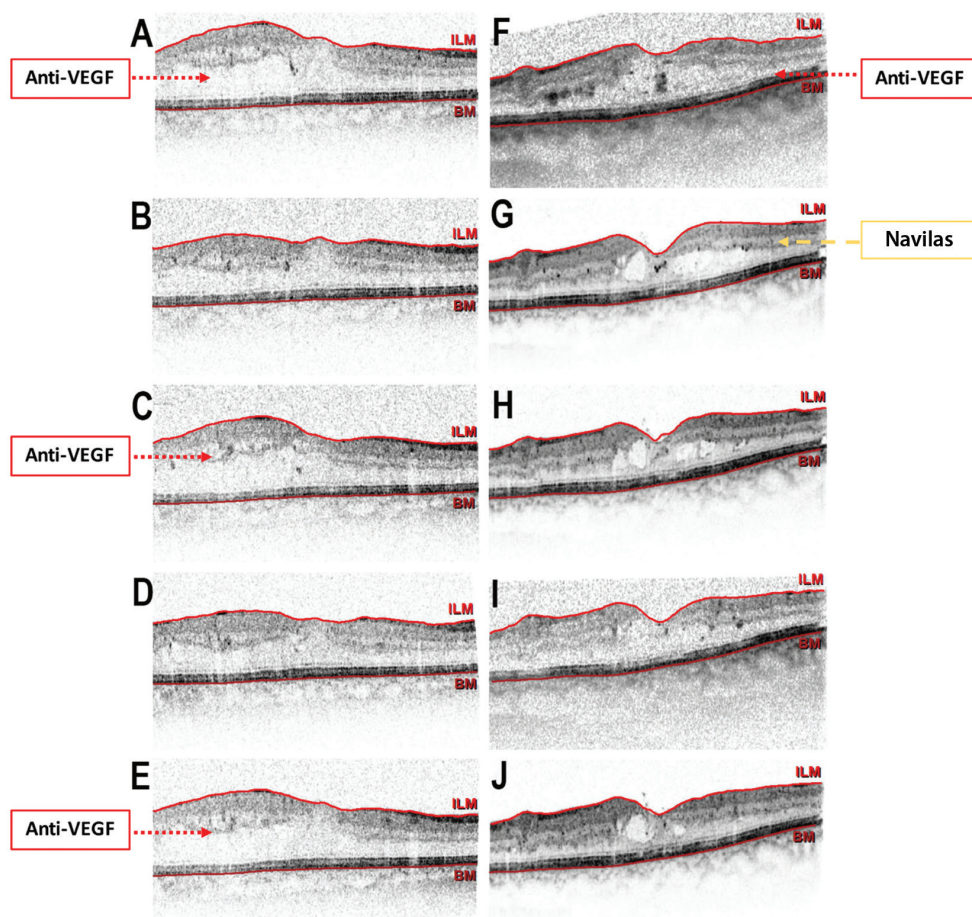
a kiindulási állapot stabilizálódása volt megfigyelhető. A korábban centrális maculaoedema miatt VEGF-gátló injekciós kezelésben részesült szemek esetében a lézerkezelés eredményeképpen az újakezelések száma viszont szignifikánsan csökkent. A lézerkezelést követő 6 hónapban betegek 48,2%-ánál az injekciós kezelést szüneteltetni tudtuk. A betegek nagy része a kezelést követően szubjektív látóélesség-javulásról számolt be, mely a leginkább a színek élénkebbé válásában, illetve az érzékelt kép kontrasztosságának növekedésében jelentkezett.

A mikropulzuslézer-kezelés klinikai alkalmazásának első, 1997. évi leírása óta [17] számos tanulmány bizonyította az SMLT hagyományos lézerekkel összehasonlítható hatásosságát különböző maculabetegségek – köztük a DME – kezelésében [16, 19]. A tanulmányok módszertana azonban nem egységes, ezért összehasonlításuk nehéz. Eredményeinket összefoglalva, az új típusú lézerkezeléssel szignifikáns látóélesség-javulás és a centrális retinavastagság (CRT) csökkenése érhető el. A kezelés sikerének egyik fő meghatározója a kiindulási retinavastagság, melynek felső határértéke primer kezelés esetén 400  $\mu\text{m}$ , a centrális oedema miatt VEGF-gátlóval előkezelt szemeken pedig 300  $\mu\text{m}$  [16, 19]. Mivel a fovea területén végzett kezelések esetében sem tapasztaltak káros mellékhatást, léteznek a foveát magukban foglaló és azt elkerülő protokollok is [18, 19]. A dióda, illetve a sárga lézerek alkalmazása egyaránt biztonságosnak és hatásosnak bizonyult 5%-os duty cycle alkalmazásakor. Az 5%-os, illetve 15%-os duty cycle összehasonlításakor az utóbbit találták eredményesebbnek mind az anatómiai, mind a funkcionális kimenetel szempontjából. Az alkalmazott energiaszintet ez idáig nem standardizálták; a legtöbbet alkalmazott módszerként a kezelést megelőző titrálást javasolják, melyet mi is alkalmaztunk betegeinken. Egyes szerzők előnyben részesítenék fix induló energiaszintek használatát az esetleges alulkezelések elkerülése érdekében [16, 19, 23–27]. Az Egyesült Királyságban 2017 óta folyamatban van egy multicentrikus randomizált prospektív klinikai vizsgálat (DIAMOND Study) az SMLT és a hagyományos lézerkezelés összehasonlítására, melynek eredményeit még nem ismerjük [17, 18, 23–35]. Saját eseteinknél minden szemben a foveát elkerülő, előzetes titrálás után kialakított energiaszintű, 10%-os duty cycle-t, egységes protokollt alkalmazó SMLT-t végeztünk a Navilas® 577s gyártójának ajánlása alapján [23]. A látásjavulás és a CRT-csökkenés tekintetében azonban az irodalomban publikált szignifikáns javulást nem tudtuk elérni. Annak ellenére sem, hogy a kiindulási CRT mindkét csoportban 400  $\mu\text{m}$  alatt, a primeren kezelt szemek esetében pedig 300  $\mu\text{m}$  alatt volt. Ugyanakkor a követési idő végéig szignifikáns romlást sem figyeltünk meg betegeinknél – a fenti paraméterek esetében –, az SMLT-t követően a kiindulási állapot stabilizálódott.

Az új lézertechnológia tagadhatatlan előnye – melyet saját megfigyeléseink is alátámasztanak –, hogy nem okoz semmilyen, anatómiailag kimutatható károsodást a retina rétegeiben [17, 18]. A lézergócok „láthatatlansá-

ga” azonban hátrányokkal is jár: nehezíti a kezelés dozírálásának pontos meghatározását, illetve a kezelés megfelelő helyének pontos beállítását, a kezelés későbbi esetleges ismétlését. Az OCT-, illetve FLAG-képek valós idejű használatán alapuló, komputervezérelt célzást biztosító Navilas® 577s technológia újabb jelentős segítségnek bizonyult az új lézerkezelési mód hatásosságának és pontosságának növelésében. A Navilas® 577s célzó technikával kombinált SMLT-t illetően is rendelkezésre állnak már irodalmi adatok, bár szerényebb számban. Ezen új technika segítségével kétféle kezelési mód terjedt el: egyrészt a komputerszabályozott célzási mód FLAG-felvételek felhasználásával pontos elérhetőséget biztosít a macula területén lévő microaneurysmák küszöb alatti koagulációs kezeléséhez. A másik, ebben a tanulmányban általunk is alkalmazott technika pedig az OCT-térképen észlelt megvastagodott területek mikropulzuslézerrel történő, küszöb alatti kezelése [20, 33, 34, 36].

A RISE- és RIDE-tanulmányok eredményeinek publikálása óta az intravitrealis anti-VEGF-kezelés vált a centrális DME terápiájának arany standardjává [9–14]. Napjainkig nem ismert azonban olyan tanulmány, mely az injekciós kezelés és az SMLT primer alkalmazásának hatékonyságát hasonlítaná össze, ezért egyelőre nem tudjuk, hogy centrális oedema esetén az SMLT megfelelő alternatívája lehetne-e az anti-VEGF-terápiának. Jól ismert tény, hogy az injekciós kezelés, bár rendkívül hatékony, jelenleg rendkívül drága, és a hatékonyságához szükséges nagy injekciószám miatt gyakran jelentős megterhelést ró mind a betegekre, mind az egészségügyi rendszerre. A hatékony kezeléshez a betegeknél az első félévben havonta, majd a következő két évben is minimum negyedévente vizsgálatokon, illetve injekciós vizitekkel kell részt venniük [9–14]. Ugyanakkor jól ismert tény, hogy a cukorbeteg páciensek jó része nem megy el az irányelvek által javasolt gyakoriságban szemfenékviz-



3. ábra

Két saját betegünk radiális OCT- (SPECTRALIS OCT) képei a követés során. A–E) Kizárólag VEGF-gátló injekciókkal kezelt 58 éves, 20 éve 1-es típusú diabetes miatt gondozott férfi beteg. Anamnézisében még kezelt hypertonia szerepel, utolsó ismert HbA<sub>1c</sub>-értéke 7,2%. Kiindulási BCVA: 0,4; a követési idő végén észlelt BCVA: 0,7. A követési idő alatt 2 havonta afliberceptinjekciós kezelés vált szükségessé a macula oedema recidívja miatt (A, C, E). F–J) VEGF-gátló és Navilas® 577s SMLT kombinált kezelésben részesülő, 66 éves, tíz éve 2-es típusú diabetes miatt gondozott férfi beteg. Hypertonia nem ismert, utolsó mért HbA<sub>1c</sub>-értéke 7,0%. Szemészeti anamnézisében 10 éve ismert nyitott zugú glaucoma és korábban mindkét szemén végzett szűrkehályog-műtét szerepel. 2019. március és június között 2 afliberceptinjekciót kapott a bal szemébe 2,5 hónap különbséggel (az utolsó injekció időpontjában a macula szerkezete az F ábrán látható), majd augusztusban Navilas® 577s lézerkezelést végeztünk (G ábra). A kezelést követő 6 hónapban állapota stabilizálódott, a centrális oedema nem tért vissza, a BCVA kezdetben és minden kontroll alkalmával 0,9 volt; további VEGF-gátló kezelést a beteg nem igényelt.

anti-VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktort gátló; BCVA = legjobb korrigált látóélesség, a decimális Snellen-ekvivalens értéke; BM = Bruch-membrán; ILM = belső korlátozó membrán; OCT = optikaikoherencia-tomográfia; SMLT = küszöb alatti mikropulzuslézer-kezelés



gálatra, ez pedig alapvető volna a megelőzés és a megfelelő időben elvégzett kezelés szemszögéből [15]. Hazánkban a betegek elegendő számú injekcióhoz juttatása különösen nehéz, mivel jelenleg az injekciók beadása egyedi méltányosság alapján, az időskori maculadegenerációs keretből, minden egyes injekció előtt kérvény beadásával lehetséges. A folyamatos kérvényezés szükségessége pedig jelentős leterheltséget jelent az egészségügyi személyzetnek. Az utóbbi években ezért a Navilas® 577s SMLT kapcsán a leginkább azt vizsgálták, hogy milyen előnyökkel jár az új típusú lézernek az injekciós kezelés melletti alkalmazása. Először 2014-ben *Liegl és mtsai* igazolták egy 12 hónapos prospektív vizsgálatban, hogy kombinált Navilas® 577s SMLT + ranibizumab kezelés esetén az injekciók száma szignifikánsan csökkenthető a ranibizumab-monoterápiához képest [33]. Eredményeiket később egy 36 hónapos retrospektív követéses vizsgálat is megerősítette, amelynél a 3. év végére is szignifikánsan kevesebb injekcióra volt szükség ugyanazon látóélesség és CRT eléréséhez, amennyiben a ranibizumabkezelést Navilas® 577s SMLT-vel kombinálták az első 3 injekció után [34]. A lézerkezelés legfőbb előnyeként saját beteganyagunkban is a lézerkezelésnek az anti-VEGF-kezelt szemeken történő alkalmazásával elért szignifikáns injekciós szám-csökkenést határozhatjuk meg. Bár tanulmányunk retrospektív jellege miatt a kezelés időzítése nem egységes protokoll szerint történt, így is sikerült elérni a korábban publikált kedvező eredményeket [33, 34]. A lézerkezelést követően megfigyeléseink szerint a betegek állapota stabilizálódik, a centrális maculaoedema visszatérése időben jelentősen kitolható, és a retinavastagság időszakos változásai kiküszöbölhetők. Irodalmi adatok szerint a retinavastagság ingadozásának megszüntetése a fotoreceptorok életképességének megőrzésével jelentős szerepet játszhat a látásromlás megelőzésében [37]. Ezt szemlélteti 3. ábránk is, amelyen egy korábban VEGF-gátló kezelést követően Navilas® 577s lézerkezelésen átesett betegünk OCT-s követését hasonlítjuk össze egy kizárólag VEGF-gátló terápián lévő DME-s betegünk körlefolysával.

Multivariábilis statisztikai vizsgálataink során a végső látóélesség tekintetében a legfőbb meghatározó tényezőnek a lézerkezelés alkalmazásakor észlelt kezdeti látóélesség bizonyult. A kiindulási CRT kevésbé volt meghatározó, bár ennek magyarázata az is lehet, hogy a lézerkezelést mindig csak olyan esetben végeztük, amikor a CRT a korábbi irodalmi ajánlásoknak megfelelően 400 µm alatt volt. Az általános anyagcsere- és egyéb komorbiditási paramétereket vizsgálva sem találtunk szignifikáns összefüggést. Ennek hátterében a leginkább az állhat, hogy a kezelésre vállalkozó betegeink általában jól kooperáló, megfelelő glykaemiás és vérnyomáskontroll alatt álló (1. táblázat) alanyok közül kerültek ki, akik minden erőfeszítést megtesznek jó látóélességük és így munkaképességük megőrzéséért.

Tanulmányunk gyengesége a kis esetszám, a retrospektív jelleg, valamint a rövid követési idő. Emellett

azonban kiemelendő, hogy egységes lézerkezelési protokollt alkalmaztunk. Magyarországon tudomásunk szerint ez az első és egyetlen, komputeres célzást alkalmazó mikropulzuslézer-kezelésre is képes lézerkészülék, és az első közlemény a vele szerzett klinikai tapasztalatokról. Tanulmányunk további erőssége lehet, hogy mivel a való életben szerzett megfigyeléseinket összegeztük benne, eredményeink a mindennapi klinikai gyakorlatban is segítséget nyújthatnak, a diabeteses maculopathiás betegek gondozásának minél hatékonyabb és költségkímélőbb kialakításában.

## Következtetés

Saját megfigyeléseink szerint a Navilas® 577s lézerkészülékkel végzett SMLT a diabeteses maculopathiás betegeknél rendkívül jól tolerálható, biztonságos kezelési mód. Első tapasztalataink alapján a legfőbb előnye, hogy a VEGF-gátló kezelést igénylő centrális maculaoedema esetén mindhárom törzskönyvezett VEGF-gátló injekciós előkezelés után a betegek látóélességének és centrális maculavastagságának stabilizálásában jelentős segítséget nyújthat, továbbá szignifikánsan csökkenti a szükséges VEGF-gátló injekciók számát. Nem centrális, enyhe maculopathiás esetekben alkalmazásának pontos időzítése, hosszú távú hasznossága egyelőre kérdéses. Igazolásához további többéves, prospektív összehasonlító vizsgálatokra van szükség.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A vizsgálat tervezése: E. M., K. I. A vizsgálatok elvégzése: E. M., G. R., G. K. Statisztikai elemzés: K. I. A közlemény megírása: E. M. Kritikai revízió: K. I., G. K., G. R., M. J., K. A., Cz. C., N. Z. Zs. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* G. K., M. J. és K. A. a Logodi Látáscentrum alapítói és tulajdonosai. E. M., K. I., G. R. és Cz. C. a Logodi Látáscentrumban egészségügyi közreműködői tevékenységet végeznek.

## Irodalom

- [1] Tóth G, Szabó D, Sándor GL, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101: 965–969.
- [2] Simon K, Dobó E, Szépvölgyi A, et al. Questions in diabetology to be elucidated. [Diabetológiai kérdőjelek.] *Orv Hetil*. 2011; 152: 1353–1361. [Hungarian]
- [3] Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2004; 18: 963–983.
- [4] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Early Treatment*

- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1796–1806.
- [5] Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1991; 109: 1549–1551.
  - [6] Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al. Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 1990; 97: 503–510; discussion 510–511.
  - [7] Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW. Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 1992; 113: 652–656.
  - [8] Rutledge BK, Wallow IH, Poulsen GL. Sub-pigment epithelial membranes after photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol. 1993; 111: 608–613.
  - [9] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al., RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011; 118: 615–625.
  - [10] 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: 2146–2151. [Erratum: Ophthalmology 2011; 118: 1016.]
  - [11] Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al., 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: 1064–1077.e35.
  - [12] Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al., READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. JAMA Ophthalmol. 2013; 131: 139–145.
  - [13] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010; 33: 2399–2405.
  - [14] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al., RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012; 119: 789–801.
  - [15] Brynskov T, Laugesen CS, Sørensen TL. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting. Acta Ophthalmol. 2013; 91: e243–e244.
  - [16] Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. Semin Ophthalmol. 1999; 14: 200–209.
  - [17] Friberg TR, Karatza EC. The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. Ophthalmology 1997; 104: 2030–2038.
  - [18] Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study laser photocoagulation. Retina 2010; 30: 908–916.
  - [19] Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 133–139.
  - [20] Kernt M, Cheuteu RE, Cserhati S, et al. Pain and accuracy of focal laser treatment for diabetic macular edema using a retinal navigated laser (Navilas). Clin Ophthalmol. 2012; 6: 289–296.
  - [21] Legarreta JE, Gregori G, Punjabi OS, et al. Macular thickness measurements in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2008; 39: S43–S49.
  - [22] Schneider M, Szekeres O, Kiss H, et al. Comparison of thickness values in nine macular subfields using time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. [Vastagságértékek összehasonlítása kilenc macularis mezőben time-domain és spectral-domain optikai koherencia tomográfiával.] Orv Hetil. 2013; 154: 2059–2064. [Hungarian]
  - [23] Fassbender B. Treatment considerations of the Navilas laser system. OD-OS GmbH | Le document version 1.9 OD-OS GmbH 2019; 1/1
  - [24] Fazel F, Bagheri M, Golabchi K, et al. Comparison of subthreshold diode laser micropulse therapy *versus* conventional photocoagulation laser therapy as primary treatment of diabetic macular edema. J Curr Ophthalmol. 2016; 28: 206–211.
  - [25] Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, et al. Comparative efficacy of pure yellow (577-nm) and 810-nm subthreshold micropulse laser photocoagulation combined with yellow (561–577-nm) direct photocoagulation for diabetic macular edema. Jpn J Ophthalmol. 2015; 59: 21–28.
  - [26] Vujosevic S, Martini F, Longhin E, et al. Subthreshold micropulse yellow laser *versus* subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema: morphologic and functional safety. Retina 2015; 35: 1594–1603.
  - [27] Othman IS, Eissa SA, Kotb MS, et al. Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema. Clin Ophthalmol. 2014; 8: 653–659.
  - [28] Venkatesh P, Ramanjulu R, Azad R, et al. Subthreshold micropulse diode laser and double frequency neodymium: YAG laser in treatment of diabetic macular edema: a prospective, randomized study using multifocal electroretinography. Photomed Laser Surg. 2011; 29: 727–733.
  - [29] Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr. et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS *versus* normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 4314–4323.
  - [30] Nakamura Y, Mitamura Y, Ogata K, et al. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. Eye (Lond). 2010; 24: 784–788.
  - [31] Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2009; 93: 1341–1344.
  - [32] Laursen M, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2004; 88: 1173–1179.
  - [33] 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.
  - [34] Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, et al. 3-year-data of combined navigated laser photocoagulation (Navilas) and intravitreal ranibizumab compared to ranibizumab monotherapy in DME patients. PLoS ONE 2018; 13: e0202483.
  - [35] Lois N, Gardner E, Waugh N, et al., DIAMONDS Study Group. Diabetic macular oedema and diode subthreshold micropulse laser (DIAMONDS): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2019; 20: 122.
  - [36] 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: 1119–1124.
  - [37] Schechet SA, Adams OE, Eichenbaum DA, et al. Macular thickness amplitude changes when switching from discontinuous to continuous therapy for diabetic macular oedema. BMJ Open Ophthalmol. 2019; 4: e000271.

(Ecsedy Mónika dr.,  
Budapest, Mária u. 39., 1085  
e-mail: ecsedy@yahoo.co.uk)