

גישה טיפולית חדשה בעין הסוכרתית

ד"ר עירית רוזנבלט

אחד מסיבוכי הסוכרת השכיחים ביותר הוא פגיעה בעין ובראייה. הפגיעה העיקרית היא פגיעה ברשתית העין הנקראת רטינופתיה סוכרתית (Diabetic Retinopathy (DR או ס.ס. פגיעה כזו יכולה לגרום לירידה בראייה ולעיתים אף לראייה ירודה ביותר ולעיוורון.

ר.ס. היא אחד הגורמים המובילים לעיוורון בעולם המערבי והסיבה השכיחה ביותר לאובדן ראייה חמור בקרב אנשים צעירים בגילאי 20-65, אנשים בגיל העבודה.

בישראל, לפי נתוני משרד הרווחה/השירות לעיוור, גורמת הר.ס. לכ-12% ממקרי העיוורון החדשים מדי שנה בכלל האוכלוסייה, ול-30% (!) ממקרי העיוורון החדשים בגילאי 40-65.

אף שיש ירידה בשכיחות אלה בשנים האחרונות - עקב שילוב של מודעות גוברת וטיפולים יעילים - עדיין מדובר בנתונים גבוהים, גבוהים מדי! של ירידה משמעותית בראייה ועיוורון בגלל סוכרת.

למרות שלא ניתן עדיין למנוע את התפתחות הרטינופתיה הסוכרתית, הרי שניתן להקטין את שכיחותה וחומרתה ע"י איזון הסוכרת, מעקב מסודר אצל רופא עיניים וטיפול נכון ובזמן בסיבוכים ברשתית.

ר.ס. היא מחלה שכיחה! שכיחותה עולה עם משך הסוכרת והיא קיימת בכ-85% מכלל חולי הסוכרת החולים בה מעל 25 שנה. שכיחות הר.ס. ובעיקר חומרתה, משתנה. היא יכולה להתבטא בכל קשת האפשרויות - החל משינויים עדינים מאד ובחלק מסוכנים שאינם דורשים כל טיפול, ועד לעיוורון מוחלט.

ר.ס. המאיימת על הראייה נמצאת בכ-10% מכלל חולי הסוכרת המבוגרים.

ללא טיפול, תפתח ר.ס. קשה, שגשוגית, ב-60% מהחולים ובמחציתם היא תוביל לירידה חמורה בראייה.

גורמי הסיכון להתפתחות המחלה ולהחמרתה:

1. משך הסוכרת.
2. איזון לקוי של הסוכרת.
3. קיום מחלות נלוות כמו יתר לחץ דם, אי ספיקת כליות וכד'.
4. סיפור משפחתי של ר.ס. קשה.
5. הריון.

סימני המחלה

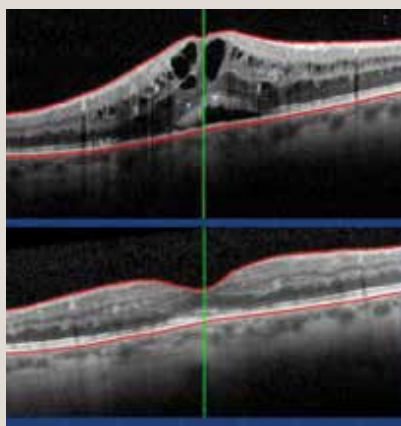
למרות הנוק הקשה שיכול להיגרם לראייה במחלה זו, אין היא מלווה בכאבים. לעיתים אין כלל סימני אזהרה והראייה נשארת טובה למרות התקדמות המחלה.

הירידה בראייה מופיעה רק כשהמחלה נמצאת כבר בשלבים מתקדמים או כשהיא מערבת את אזורי הרשתית המרכזיים: במקרים בהם יש בצקת באזור מרכז הראייה ברשתית (המקולה) מופיע עיוות התמונה וירידה בראייה. במקרים בהם יש דימום אל תוך הזוגית מכלי הדם החדשים מופיעים כתמים שחורים בשדה הראייה וכאשר הדימום רב או במקרים בהם כבר קיימת הפרדה של הרשתית, יתכן אובדן ראייה מוחלט. בשלב זה הטיפול יעיל פחות ולא תמיד יכול להחזיר ראייה שאבדה. לכן, אין לחכות עד להופעת סימנים וכל חולה סוכרת חייב להיבדק ע"י רופא עיניים בצורה מסודרת ותקופתית. הצורך בטיפול או בשכיחות הביקורות יקבע ע"י רופא העיניים.

אבחון

- **בדיקת הרשתית:** ע"י רופא עיניים, לאחר הרחבת האישונים. לרטינופתיה הסוכרתית מראה אופייני בבדיקת קרקעית העין. למרות זאת לא תמיד ניתן לאבחן את השינויים הראשונים של המחלה גם אם הבדיקה מתבצעת ע"י רופא עיניים מיומן: כשהשינויים עדיין קטנים ועדינים מאד, יש צורך בבדיקות עזר. בבדיקות אלו נחוצות גם לצורך מעקב, הערכת תוצאות הטיפולים השונים והחלטה על הצורך בהם.
- **צילום פלואורסצאין:** צילום של רשתית העין לצורך אבחון מדויק יותר או לפני טיפול בלייזר. בצילום מיוחד זה מודגמים כלי הדם של הרשתית באמצעות חומר צבע (פלואורסצאין) המוזרק לפני הבדיקה לווריד ביד. צילום זה מזהה מקורות דלף מכלי הדם, אזורי חסימות בכלי דם ואת כלי הדם החדשים החולניים.
- **OCT (Optical Coherent Tomography):** בדיקה לא חודרנית המתבצעת כצילום דרך אישונים מורחבים ובה מקבלים מיפוי מדויק של פני הרשתית. ניתן להדגים בה את מבנה שכבות הרשתית, עובייה, אזורים המכילים נוזלים, בצקת או משיכת רשתית.
- בדיקה זו מתאימה מאד לאבחון בצקת מקולרית סוכרתית וחשובה במיוחד בהערכת מצב הרשתית בחולים עם רגישות לפלואורסצאין.
- הבדיקה נותנת גם מדידים כמותיים לעובי הרשתית ולכן משמשת להערכה ולמעקב אחר השינויים במצב המחלה או לאחר מתן טיפולים.
- **Ultra sound:** בדיקת US חיצונית של גלגל העין מספקת תמונה אנטומית של מנח הרשתית ויכולה לאבחן הפרדת רשתית משיכתית בעיקר אם יש עכירות וקושי בראיית הרשתית עקב קטרקט או דימום בחלל העין.

תמונה 1. בדיקת OCT



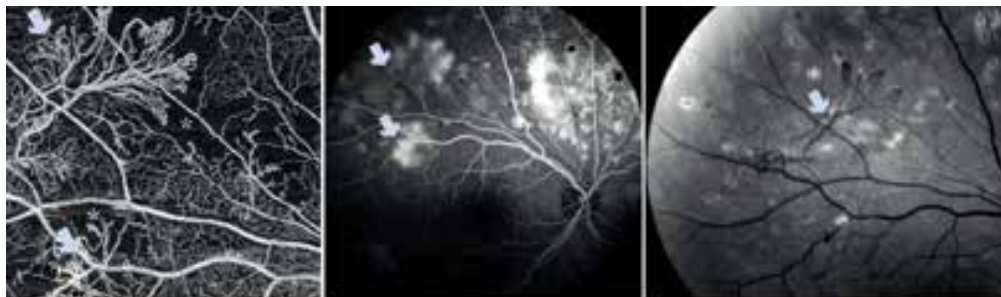
בצקת במרכז הראיה (מקולה),
כפי שמודגמת ב-OCT

מראה תקין ב-OCT

חידושים בהדמיה

OCT ANGIO: בדיקת הדמיה חדשה, לא פולשנית, שנכנסה לשימוש בשנת 2016 ונמצאת עדיין רק בחלק מהמרכזים בעולם אם כי חלקה באבחון עולה בהתמדה. בישראל היא כבר מופעלת במספר מרכזים. הבדיקה מזהה באמצעות קרן אור (בדומה ל-OCT) תזוזות כדוריות דם ולכן יכולה להדגים וזימת דם, נוכחות כלי דם תקינים או חולים, כלי דם חדשים וכן אזורים בהם יש חסימות כלי דם. בחלק מהמקרים ממצאי הבדיקה דומים לממצאים שמתקבלים בבדיקת ה-FA, אך ללא הצורך בהזרקת חומר ניגוד. חידוש זה משמעותי בעיקר לאנשים הרגישים לחומר הניגוד. בנוסף, עם הפעלתה, ניתן לחסוך בצורך בנוכחות רופא בעת ההדמיה, דבר, שעשוי להקל מאד על העומס ולייצר זמינות טובה יותר של הבדיקות. ההדמיה מסוגלת להבחין בין שכבות הרשתית השונות ולמפות את אזורי הפתולוגיה בצורה שלא באה לידי ביטוי בשום הדמיה הקיימת עד כה.

תמונה 2. צילומי קרקעית של חולה סוכרת עם רטינופטיה שגשוגית (PDR): מימין, צילום בשחור לבן המדגים כלי דם מפותל עם חשד ל-Neovascularization (NV). במרכז, צילום לאחר הזרקת חומר פלואורסנטי FA המדגים כלי דם חדשים עם דלף מהם. משמאל, צילום ב-OCT-A המדגים היטב את כל רשת כלי הדם החדשים, ללא הזרקת חומר ניגוד.



הטיפול במחלה

בחלק מהצורות הקלות של המחלה אין צורך לטפל, אך יש להתמיד במעקב מסודר על מנת לקבל טיפול בעת הצורך. איזון טוב של הסוכרת, לחץ הדם וטיפול בדיסליפידמיה יכול לעכב ולפעמים אף למנוע הופעת רטינופטיה סוכרתית. במידה וקיימת ר.ס. המצריכה טיפול, קיימים מס' סוגי טיפול:

- טיפול בפוטו-קואגולציה ע"י לייזר.
 - הזרקת תוך עינית של מעכבי VEGF או סטרואידים.
 - ניתוח וויטרקטומי וניתוחי רשתית.
- במקרים רבים, הטיפול בשלבים המתקדמים יותר של המחלה מורכב משילוב של הטיפולים הנ"ל.

טיפול בלייזר

זהו הטיפול הוותיק ביותר ברטינופטיה סוכרתית ונמצא בשימוש למעלה מ-40 שנה. בשנים האחרונות הולך ופוחת השימוש בו, עם כניסתם של טיפולים חדשים.

הטיפול בלייזר יכול למנוע ירידה משמעותית בראייה. טיפולי הלייזר מספקים מענה לעצירת התהליך אך אינם משפרים את הראייה או את איכות החיים של החולים.

לאחרונה, תופסים טיפולים חדשים מקום נכבד בטיפול ברטינופטיה הסוכרתית.

הטיפולים החדשים מתמקדים בהזרקות תוך עיניות ונועדו גם לשפר את מצב הרשתית ואת הראייה.

הנטייה בשנים האחרונות היא לצמצם את הטיפול בלייזר למינימום ההכרחי ולטפל במקומו או בשילוב איתו בהזרקות תוך עיניות.

מחקרים אחרונים מגלים שגם ברטינופטיה שגשוגית, עם צמיחת כלי דם חדשים, יש ערך להזרקות חוזרות של נוגדי VEGF, עם או ללא שילוב הטיפול בלייזר.

הזרקות תוך עיניות ברטינופטיה סוכרתית

• **נוגדי VEGF:** VEGF נמצא במחקרים כאחראי להעלאת חדירות כלי דם, לדלף וליצירת כלי דם חדשים פתולוגיים. כ"כ נמצאו ריכוזים גבוהים של VEGF בנחל הלשכה, ברשתית ובזוגית של חולים עם רטינופטיה סוכרתית, ולכן הועלתה הסברה שעיסוב VEGF יכול להוות מרכיב חשוב בטיפול ברטינופטיה סוכרתית: הן בבצקת המקולרית בסוכרת והן בשגשוג כלי הדם החדשים.

ואכן, מחקרים גדולים רבים הראו שהזרקות תוך עיניות של נוגדי VEGF שיפרו את חדות הראייה, שיפרו בצורה משמעותית את ממצאי הרשתית, הפחיתו את הבצקת, והביאו לנסיגת כלי דם חדשים.

השיפור בחדות הראייה באמצעות VEGF היה ניכר בהשוואה ללייזר בלבד, לסטרואידים, או לשילוב לייזר עם נוגדי VEGF, או לייזר עם סטרואידים.

כיום נמצאים בשימוש בקבוצה זו שלושה תכשירים (LUCENTIS, EYLEA ו-AVASTIN). LUCENTIS היא התרופה הראשונה שנרשמה בארץ להתווית DME לאחרונה לכל סוגי הרטינופטיה הסוכרתית.

גם EYLEA, שהיא תרופה מסוג VEGF-TRAP, רשומה להתוויות אלה. תרופה נוספת בשימוש היא AVASTIN, אשר אינה תרופה המיוצרת לשימוש בהזרקות תוך עיניות ואינה רשומה ככזו. למרות זאת משתמשים בה כ-"OFF LABEL" בשימוש נרחב בארץ ובעולם עם תוצאות טובות ודומות לתוצאות בשאר טיפולי ההזרקות. האוסטין נמצא היום בסל הבריאות לטיפול כקו ראשון ברטינופטיה סוכרתית.

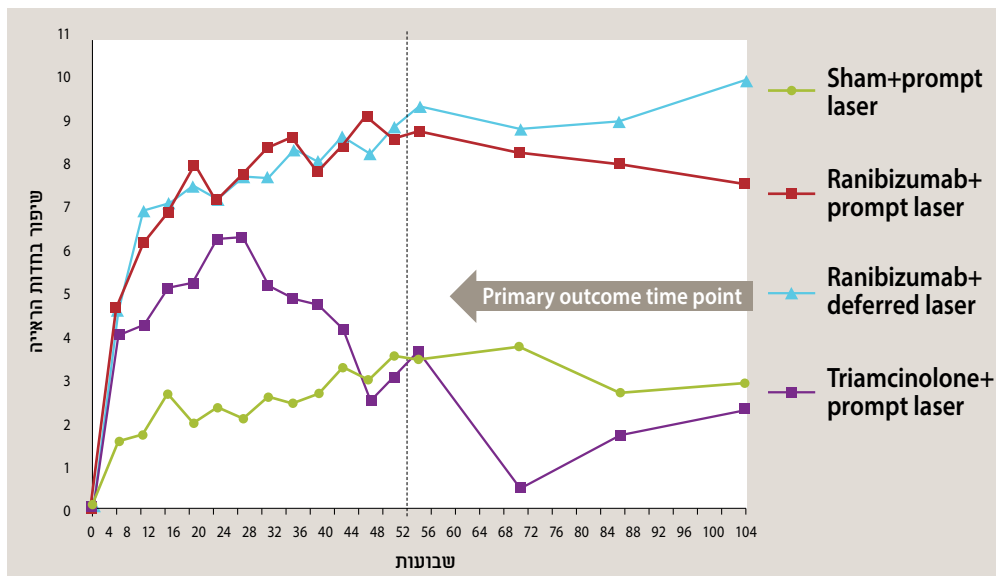
LUCENTIS, EYLEA מאושרים בסל כקו שני לאחר כשלון של לפחות 4 הזרקות רצופות של אוסטין. הטיפול בנוגדי VEGF השונים ניתן כיום בהזרקת תוך עינית בלבד! ההזרקת נעשית בתנאים סטרייליים, לאחר הרדמה מקומית ואינה דורשת אשפוז. בעקבות הזריקה חלה בחלק ניכר מהמקרים הפחתה בדרך כלל מכלי הדם, נסיגת בצקת, ירידה משמעותית בעובי הרשתית (מודגם בבדיקת OCT) נסיגת כלי דם חדשים ושיפור בראייה. בד"כ יש צורך בהזרקות חוזרות. ההזרקות ניתנות אחת לחודש עד להשגת התוצאה הרצויה ולאחר נכך במרווחים עולים, לפעמים עד להפסקתם (תרשימים 1-3).

• **סטרואידים:** בבצקת מקולרית מסוכרת (Diabetic macular edema), ניתן להוסיף גם טיפול בסטרואידים בהזרקת תוך עינית. הבצקת המקולרית, הנגרמת ע"י דלף מדפנות כלי הדם הקטנים של הרשתית יכולה להיות גם משנית לתהליך דלקתי (Inflammation). במקרים אלה יש לסטרואידים תפקיד חשוב בעצירת תהליך זה.

• **Dexamethasone:** תכשיר המוזרק לחלל הזוגית כתכשיר לשחרור איטי, בהזרקת אחת ל-4 עד 6 חודשים. מחקרים בתכשיר זה, המשווק היום בשם המסחרי OZURDEX, הראו שיפור ניכר בחדות הראייה של חולי הסוכרת המטופלים כעבור 3 ו-6 חודשים והפחתה משמעותית בתופעות הלוואי שנצפו בהזרקת סטרואידים חודשית ובהן עליית הלחץ התוך עיני או היווצרות קטרקט.

OZURDEX מאושרת כיום לשימוש ומתוויית לשימוש במקרים של בצקת מקולרית עקב חסימות כלי דם ברשתית ולטיפול בבצקת מקולרית כתוצאה מסוכרת. היא מאושרת בסל לשימוש ברטינופטיה סוכרתית כקו שני לאחר כשלון טיפולי ב-AVASTIN, או בנוכחות התווית נגד לטיפול בהם (כמו סמוך מאוד לאירוע לבבי או מוחי).

תרשים 1. תוצאות ה-DRCR NET. השיפור בחדות הראייה (באותיות) בטיפול בלייזר לעומת טיפולים בהזרקות LUCENTIS עם וללא לייזר. טיפול בלייזר בלבד - הקו הסגול. רואים שחדות הראייה אמנם נשמרת לאורך המעקב בן השנתיים אך אינה משתפרת משמעותית (משתפרת בממוצע של 2 אותיות, שזה מעט מאד). הקווים העליונים מציגים טיפול בהזרקות לוסנטיס עם (קו אדום) וללא (קו תכלת) לייזר, המראה על שיפור משמעותי של בין 8 ל-10 אותיות במהלך השנתיים עם העדפה קלה לטיפול בהזרקות בלבד (הקו התכלת)

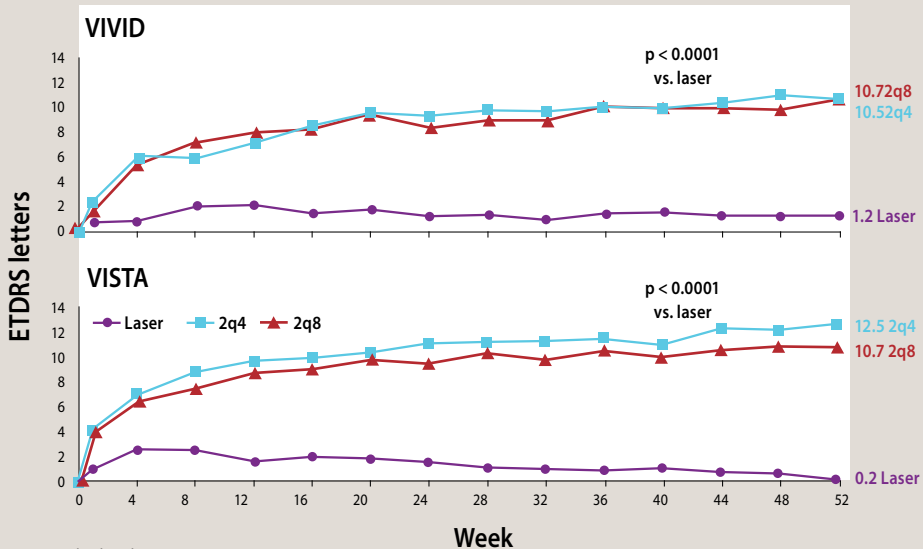


ניתוח (ויטרקטומיה)

ויטרקטומיה מבוצעת כאשר יש משיכת רקמות פיברוטיות על הרשתית, כאשר כלי הדם החדשים מרמזים וחלל העין מתמלא בדם שאינו נספג ואינו מאפשר ראייה, או במצבים בהם הרשתית כבר ניתקה ממקומה. הניתוח, המתבצע בחדר ניתוח בהרדמה מקומית או כללית ודורש בד"כ אשפוז קצר, יכול לשפר ירידה קשה בראייה בעקבות הדימום. שיפור זה לאחר הניתוח יהיה תלוי במצב הרשתית ובנזקים שנגרמו לה עקב המחלה לפני הניתוח.

ניתוחי הויטרקטומיה מבוצעים היום בעזרת מכשור ממוזער, דרך פתחים קטנטנים (23-25G), דבר המשפר את תוצאות הניתוח ומקטין בצורה משמעותית את משך הניתוח ואת מהלך ההחלמה. במקרים של דימום בחלל העין, הויטרקטומיה משפרת בצורה משמעותית את הראייה ואת מהלך מחלת הרשתית ומאפשרת המשך טיפול ברשתית. במקרים קשים במיוחד של הפרדות רשתית והצטלקויות, יהיה צורך בניתוחי רשתית מסובכים.

תרשים 2. תוצאות מחקרי VIVID ו-LEA-EY בטיפול ב-EYLEA בבצקת מקולרית מסוכרת. גם כאן מוכח יתרון טיפולי להזרקות על פני לייזר



*Compared to baseline; FAS; LOCF

VIVID - Laser: n-132; 2q4: n-136; 2q8: n-135; VISTA - Laser and 2q4: n-154; 2q8: n-151

מניעת המחלה ומניעת החמרתה

אין עדיין בידינו תרופה אשר תמנע את התפתחות הרטינופתיה הסוכרתית או תגרום לריפוייה. מאידך, נמצא באופן ברור שאיזון טוב של הסוכרת ורמות הסוכר הקרובות ככל האפשר לערכים הנורמלים, מעכב בצורה משמעותית הן את התפתחות סיבוכי הסוכרת (ובהם הרטינופתיה, מחלת הכליות והעצבים) והן את החמרתם אם הם כבר קיימים – כפי שהוכח במחקרים.

בבדיקת השפעת איזון הסוכרת לטווח ארוך נמצא קשר ישיר בין התפתחות המחלה וחומרתה לבין איזון הסוכרת, כפי שמבוטא בערכי ה-HbA1c ואיזון לחץ הדם, המורידים את קצב התקדמות המחלה ואת הירידה בראייה. יש לזכור שבמחקרים בהם יש כבר רטינופתיה סוכרתית- יש לאזן את מצב הסוכרת בצורה הדרגתית, כדי למנוע החמרה ראשונית במצב הרטינופתיה כתוצאה מתהליך דמוי איסכמיה זמנית.

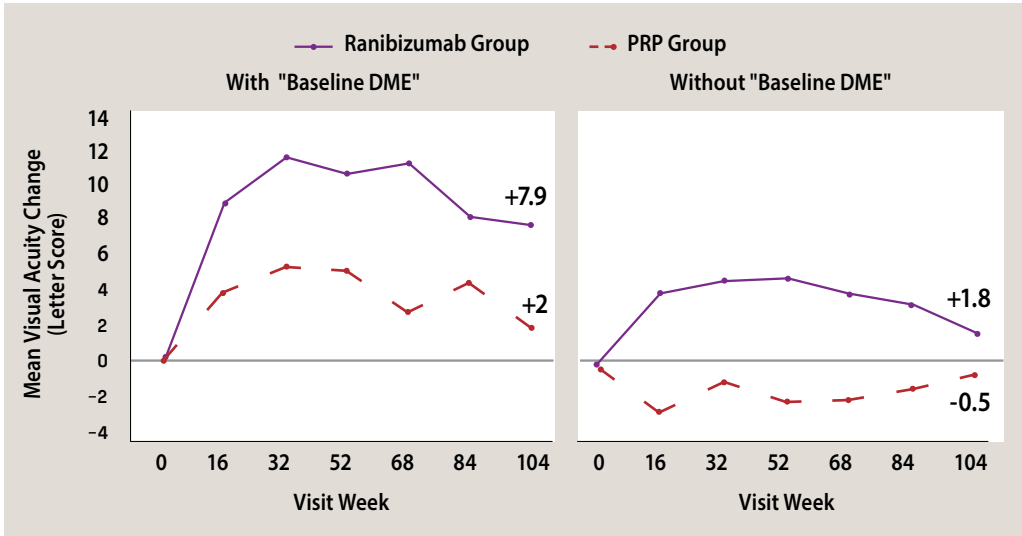
כיום הדרך לשמור על ראייה טובה לאורך זמן היא באמצעות:

- איזון הסוכרת.
- איזון לחץ הדם.
- טיפול נכון ובזמן ולפני הופעת מחלה קשה ומתקדמת.
- בדיקה תקופתית מסודרת ע"י רופא עיניים.
- מודעות החולה הסוכרתי לסכנה הנשקפת לראייה.

פגיעות נוספות של הסוכרת בעיניים

בחולי סוכרת עולה גם שכיחות מחלות עיניים אחרות כגון קטרקט (ירוד), גלאוקומה (ברקית), מחלות עצב הראייה ופגיעות ניורולוגיות אחרות.

תרשים 3. תוצאות הראיה בטיפול של שנתיים בהזרקות לוסנטיס (בקו רציף) לעומת לייזר מלא (PRP) (קו מקווקו) בחולים עם רטינופתיה שגשוגית, עם או ללא בצקת מקולרית מתלווה



סיכום והמלצות

סוכרת היא עדיין הסיבה המובילה למקרי עיוורון חדשים וראייה ירודה בקרב אנשים בגיל העבודה (20-60). חלק ניכר מעיוורון זה הוא בר-מניעה!

המלצות לטיפול:

- מתחילים בטיפול בכל מקרה של רטינופתיה עם בצקת מרכזית. ניתן לשקול טיפול בהזרקות בלבד, או טיפול משולב עם לייזר בהתאם לממצאים.
- במקרים עקשניים במיוחד או בנוכחות התוויות נגד לטיפול בוגדי VEGF מטפלים בהזרקות סטרואידים בהזרקה תוך עינית.
- במקרים של רטינופתיה סוכרתית שגשוגית מתחילים בטיפול באמצעות הזרקות או לייזר. ניתן לשלב בין הטיפולים. בהתאם למקרה ניתן היום גם לשקול טיפול בהזרקות במקום טיפול בלייזר.
- לא מומלצים ניתוחים לטיפול ברטינופתיה בלבד.
- ניתוחים מומלצים במקרים של דימומים בזוגית או משיכת הרשתית.

המלצות למעקב:

- בסוכרת מסוג 1: בדיקה ראשונה 3-5 שנים מגילוי המחלה.
- בסוכרת מסוג 2: בדיקה ראשונה סמוך לגילוי המחלה.
- בשני סוגי המחלה: בדיקות המשך של רופא עיניים מיומן, אחת לשנה, בדיקות תכופות יותר אם קיימת ר.ס.
- נשים סוכרתיות חייבות בבדיקת עיניים והערכת מצב ר.ס. בעת תכנון ההיריון. בזמן ההיריון מומלץ על בצוע בדיקה בשליש הראשון ומעקב צמוד במהלך כל ההיריון (אין מדובר בסוכרת הריונית!).
- יש להפנות חולים עם ר.ס. לרופא עיניים מומחה בשטח הרשתית ולא להשהות את ההפניה עד להחמרת המחלה.

ד"ר עירית רוזנבלט, רופאה בכירה, מומחית למחלות הרשתית ואחראית מחקרים קליניים, מחלקת עיניים, בית חולים בילינסון, פתח תקוה והמועצה הלאומית לסוכרת; לשעבר יו"ר חוג רשתית

חשוב לזכור - גישה טיפולית חדשה בעין הסוכרתית

מחלת הסוכרת היא עדיין הגורם המוביל לעיוורון בגיל העבודה. ניתן להילחם בתופעה.

1. על החולה לעבור בדיקות תקופתיות מסודרות.

2. הבדיקה צריכה להיעשות על ידי רופא עיניים מומחה ולאחר הרחבת האישונים.

3. אין לחכות להופעת סימנים. המחלה אינה מלווה בכאב או בסימנים חיצוניים.

4. אין לחכות לירידה בראייה, טשטוש או תלונות ראייתיות אחרות. תיתכן מחלה מסכנת ראייה גם עם חדות ראייה טובה.

5. יש לאזן היטב את הסוכרת, לחץ הדם והמצב הכללי, גם כהגנה על העין והראייה.

6. יש כיום טיפול לרטינופתיה סוכרתית שיכול לא רק לייצב את הראייה אלא גם לשפרה.

7. בעת מחלה, יש להקפיד על ביקורים מסודרים אצל רופא עיניים ועל המשך משטר טיפולי.

8. יש ליידע את החולה שהטיפול כיום יכול להיות מורכב ממספר מסלולי טיפול, הכוללים ליזר ו/או הזרקות תוך עיניות.

9. הטיפול הוא כרוני וכמוהו כמחלת הסוכרת עצמה. יש לפעמים צורך בהזרקות חוזרות לאורך זמן ואין זה סימן לכישלון הטיפול.

10. בדיקות ההדמיה (פלאורסצאין ו-OCT/OCTA) מהוות חלק מהמעקב המסודר.