

(07)

# Całkowita i trwała regresja przetrwałego torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej po jednorazowym podaniu doszklistkowym afliberceptu u pacjenta uprzednio leczonego wielokrotnymi iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu i bewacyzumabu

*Complete and permanent regression of persistent uveitic cystoid macular edema after single intravitreal injection of aflibercept in patient previously treated with multiple intravitreal injections of ranibizumab and bevacizumab*

Marcin Świtula

Centrum Medyczne Mavit w Warszawie

**Streszczenie:** Opis przypadku pacjenta, 20-letniego mężczyzny z nieaktywnym, idiopatycznym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej w oku prawym po leczeniu kortykosteroidami ogólnie, z przetrwałym torbielowatym obrzękiem plamki, który zgłosił się z powodu obniżonej ostrości wzroku w celu dalszego leczenia. Włączono leczenie iniekcjami doszklistkowymi ranibizumabu (Lucentisem) i następnie bewacyzumabem (Avastinem), uzyskano przemijającą poprawę ostrości wzroku i zmniejszenie wielkości obrzęku potwierdzone badaniem optycznej koherentnej tomografii. Zdecydowano o zmianie terapii – ranibizumab i bewacyzumab zastąpiono podawanym doszklistkowo afliberceptem (lekiem Eylea). Po jednorazowej iniekcji afliberceptu uzyskano całkowite i trwałe ustąpienie obrzęku plamki.

**Słowa kluczowe:** torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie błony naczyniowej, aflibercept.

**Summary:** A case report of a twenty-year-old man with quiescent, idiopathic intermediate uveitis in his right eye treated with systemic corticosteroids and persistent cystoid macular edema, admitted for further treatment due to chronic reduction in visual acuity, is presented. A therapy involving intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis), followed by bevacizumab (Avastin) was started, leading to transient improvement of visual acuity and edema reduction confirmed in optical coherent tomography. A decision of switching to intravitreal aflibercept (Eylea) was made. After a single intravitreal injection of aflibercept, a complete and sustained resolution of macular edema was achieved.

**Key words:** aflibercept, uveitis, cystoid macular edema.

## Wstęp

Torbielowaty obrzęk plamki (Cystoid Macular Edema – CME) może być powikłaniem każdego typu zapalenia błony naczyniowej oka, zarówno postaci ostrych, jak i przewlekłych, zapaleń odcinków błony naczyniowej: przedniego, pośredniego i tylnego. Powikłanie to jest najczęstszą przyczyną obniżenia ostrości wzroku u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej. Pomimo skutecznej kontroli wewnątrzgałkowego stanu zapalnego, obrzęk plamki może mieć w niektórych przypadkach charakter przetrwały. Przewlekający się obrzęk plamki prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia fotoreceptorów (1). Torbielowaty obrzęk plamki można rozpoznać za pomocą badania dna oka w lampie szczelinowej oraz badania angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA), która uwidacznia charakterystyczny obraz przecieku barwnika w okolicy dołkowej.

Obecnie najlepszą metodą jego oceny jest optyczna koherentna tomografia (Optical Coherence Tomography – OCT), która pozwala także na wykonanie pomiarów wielkości obrzęku i jego monitorowanie oraz ma znaczenie prognostyczne (2). Patomechanizm obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej jest złożony i nie w pełni poznany. Obrzęk plamki powstaje w wyniku przerwania bariery krew–siatkówka – zarówno wewnętrznej, jak i zewnętrznej, czyli uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych siatkówki oraz nabłonka barwnikowego. Mediatorami uszkodzenia bariery krew–siatkówka są nie tylko limfocyty i produkowane przez nie cytokiny, lecz także wiele innych czynników, spośród których kluczowe znaczenie ma czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) (1, 3). W leczeniu obrzęku plamki towarzyszącemu zapaleniu błony naczyniowej podstawowe znaczenie mają leki

steroidowe, które hamują odpowiedź zapalną i pozostają także najważniejszymi środkami farmakologicznymi w leczeniu samego zapalenia błony naczyniowej (4). Steroidy mogą być stosowane ogólnie, a także miejscowo w postaci iniekcji okołogałkowych, iniekcji doszklistkowych (triamcynolonu) lub implantu doszklistkowego powoli uwalniającego substancję czynną np. deksametazon (Ozurdex). Wykazano wysoką skuteczność leków steroidowych w leczeniu obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej, lecz stosowanie tych środków może być obciążone wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi ogólnymi oraz miejscowymi (wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz powstaniem zaćmy) (5). W przypadkach przetrwałego obrzęku plamki, czyli obrzęku obecnego pomimo skutecznego opanowania stanu zapalnego błony naczyniowej, zaleca się zastosowanie doszklistkowo kortykosteroidów, taka forma podania leku pozwala na uzyskanie wysokich jego stężeń wewnątrz gałki ocznej (6) lub przeciwciał przeciw czynnikowi VEGF (7, 8).

### Cel

W niniejszej pracy autor przedstawia przypadek pacjenta z jednostronnym przetrwałym torbielowatym obrzękiem plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej, leczonym wielokrotnymi iniekcjami ranibizumabu (Lucentis) i bewacyzumabu (Avastinu) doszklistkowo, który uległ całkowitej i trwałej regresji (w ponad 10-miesięcznej obserwacji) po jednorazowym podaniu doszklistkowo afliberceptu (leku Eylea).

### Opis przypadku

Pacjent lat 20, ogólnie zdrowy, zgłosił się do Centrum Medycznego Mavit w Warszawie z powodu długotrwałego obniżenia ostrości wzroku w oku prawym (OP) (podczas przyjmowania pacjenta  $V_{od}=0,5$ ,  $V_{os}=1,0$ ). W wywiadzie pacjent podawał, że objawy pogorszenia ostrości wzroku pojawiły się około dwóch lat wcześniej. Pacjenta diagnozowano i leczono w innym ośrodku – tam rozpoznano zapalenie części pośredniej błony naczyniowej OP i wykonano wiele badań diagnostycznych: m.in. badanie serologiczne w kierunku boreliozy – ujemne, antygen HLA B27 – nieobecny, badanie rentgenowskie płuc – prawidłowe, rezonans magnetyczny głowy (Magnetic Resonance Imaging – MRI) – prawidłowy, których wyniki nie wykazały obecności towarzyszącego zapalenia schorzenia układowego. Pacjent był leczony kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W dniu, w którym przyjmowano pacjenta, wykonano badanie dna oka i wykryto cechy torbielowatego obrzęku plamki z towarzyszącym mu jedynie niewielkim drobnopłytkowym wysiękiem zapalnym w ciele szklistym. Wykonano badanie FA – potwierdziło ono obecność CME (ryc. 1. i 2.) – oraz badanie OCT (ryc. 3.).

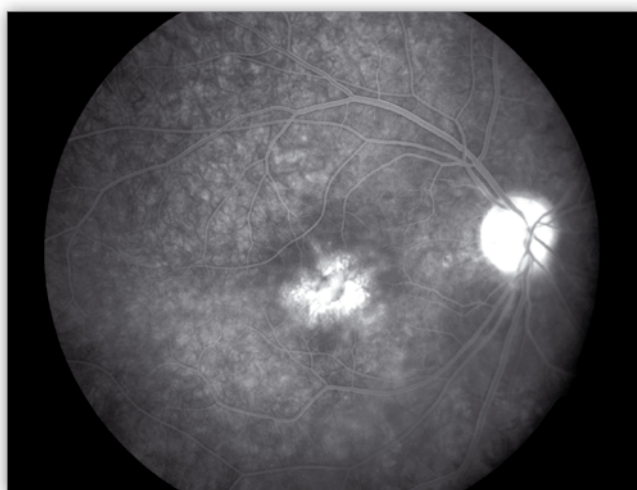
Ponieważ obraz kliniczny wskazywał na przetrwały CME bez cech aktywnego zapalenia błony naczyniowej, a pacjent nie wyraził zgody na leczenie kortykosteroidami, zdecydowano, aby podać doszklistkowo preparat anty-VEGF – ranibizumab w dawce 0,5 mg (Lucentis). Badanie kontrolne po 7 dniach od podania leku wykazało poprawę ostrości wzroku do poziomu  $V_{od}=0,7$  oraz wyraźne, choć niecałkowite, zmniejszenie obrzęku plamki (ryc. 4.).

Poprawa obiektywna wiązała się z bardzo wyraźną poprawą subiektywną. Po 4 tygodniach od podania ranibizumabu



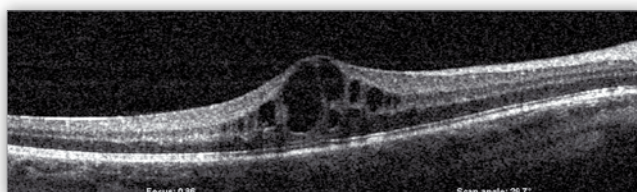
Ryc. 1. Wczesna faza angiografii fluoresceinowej wykonanej podczas przyjmowania pacjenta.

Fig. 1. Early phase of fluorescein angiography performed at the initial appointment.



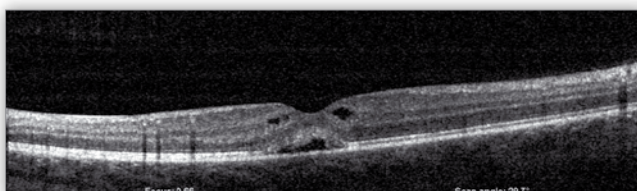
Ryc. 2. Późna faza angiografii fluoresceinowej – przeciek barwnika w okolicy dołkowej.

Fig. 2. Late phase of fluorescein angiography – leakage of dye within the foveal area.



Ryc. 3. Obraz badania OCT wykonanego podczas przyjmowania pacjenta ukazujący torbielowaty obrzęk plamki.

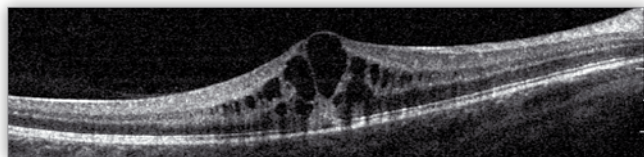
Fig. 3. OCT image at the initial visit showing cystoid macular edema.



Ryc. 4. Obraz badania OCT po 7 dniach od pierwszej iniekcji ranibizumabu.

Fig. 4. OCT image 7 days after first ranibizumab injection.

stwierdzono pogorszenie ostrości wzroku (do  $Vod=0,6$ ) i zwiększenie ilości płynu śródsiatkówkowego w plamce, który obrazowano badaniem OCT. Kontynuowano leczenie ranibizumabem – w ciągu 6 miesięcy podano łącznie 4 iniekcje leku i uzyskano poprawę ostrości wzroku do 0,9 oraz niemal całkowite ustąpienie obrzęku obrazowane badaniem OCT. Badanie kontrolne przeprowadzone po 4 tygodniach od ostatniej iniekcji wskazało, że ponownie doszło do obniżenia ostrości wzroku do 0,3 i do nawrotu obrzęku w plamce (ryc. 5.).

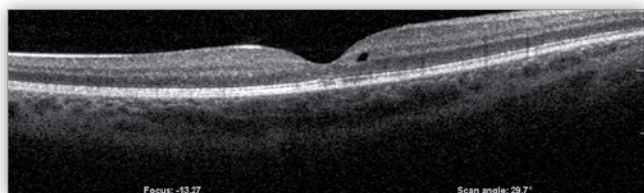


**Ryc. 5.** Obraz badania OCT po 4 tygodniach od ostatniej iniekcji ranibizumabu.

**Fig. 5.** OCT image 4 weeks after last ranibizumab injection.

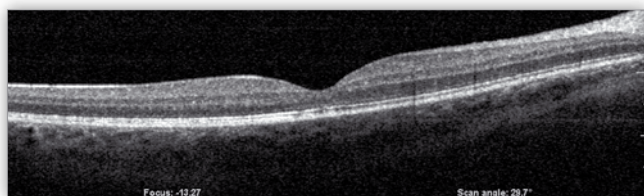
Pacjent przerwał leczenie z powodów pozamedycznych; zgłosił się po 24 miesiącach, aby je kontynuować. Podczas ponownego przyjmowania ostrość wzroku  $Vod=0,5$ , w obrazie OCT rozwinięty obrzęk plamki. Wdrożono terapię doszkliskową bewacyzumabem w dawce 1,25 mg (Avastinem). W trakcie 14-miesięcznej obserwacji podano łącznie 10 iniekcji bewacyzumabu, po każdym podaniu leku uzyskano poprawę obiektywną (do  $Vod=0,7-0,8$ ) oraz wyraźną poprawę subiektywną i znaczne, lecz niecałkowite, zmniejszenie obrzęku plamki. Dobry efekt po każdym podaniu leku był jednak przemijający, utrzymywał się od 4 do 6 tygodni.

Chociaż iniekcje doszkliskowe bewacyzumabu podawano wielokrotnie, dobry efekt terapeutyczny był krótkotrwały, dlatego podjęto decyzję o zamianie leku na nowo zarejestrowany preparat anti-VEGF – aflibercept (Eylea). W czerwcu 2013 roku pacjentowi podano jednorazowo aflibercept w dawce 2,0 mg, uzyskano niemal całkowite ustąpienie obrzęku plamki – udokumentowane kontrolnym badaniem OCT wykonanym po 5 tygodniach od podania leku (ryc. 6.), oraz stopniową poprawę ostrości wzroku do wartości  $Vod=1,0$ , wyniki kolejnych badań kontrolnych potwierdziły całkowite ustąpienie obrzęku. Taki efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 10 miesięcy od podania leku (ryc. 7.).



**Ryc. 6.** Obraz badania OCT po 5 tygodniach od iniekcji afliberceptu.

**Fig. 6.** OCT image 5 weeks after aflibercept injection.



**Ryc. 7.** Obraz badania OCT po 10 miesiącach od iniekcji afliberceptu.

**Fig. 7.** OCT image 10 months after aflibercept injection.

## Omówienie

W leczeniu torbielowatego obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej największe znaczenie ma skuteczne opanowanie stanu zapalnego w obrębie gałki ocznej. W większości przypadków CME ustępuje jednocześnie z ustąpieniem odczynu zapalnego (4, 5, 9). Istnieją jednakże przypadki, w których pomimo wycofania się odczynu zapalnego błony naczyniowej obrzęk plamki pozostaje (przetrwwały CME).

Badanie wykonane podczas przyjmowania wyżej opisanego pacjenta, wcześniej poddanego terapii kortykosteroidami podawanymi ogólnie, uwidocznilo przetrwwały obrzęk plamki w oku z nieaktywnym, idiopatycznym zapaleniem błony naczyniowej. W podobnych przypadkach zaleca się doszkliskowe podawanie kortykosteroidów lub przeciwciał przeciw czynnikowi VEGF (6, 7, 9). W wielu pracach naukowych autorzy dowodzą skuteczności doszkliskowych iniekcji triamcynolonu w leczeniu przetrwalego CME, one bowiem umożliwiają uzyskanie wysokich stężeń leku w miejscu zajęтым procesem chorobowym (10), terapię tę ograniczają jednak: możliwość braku odpowiedzi na leczenie (11), konieczność zwielokrotniania liczby iniekcji ze względu na przemijający efekt terapeutyczny trwający maksymalnie do 3 miesięcy oraz ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (u 30–50% pacjentów) i rozwoju zaćmy posterooidowej (6). Obecnie możliwe jest także zastosowanie implantu wewnątrzgałkowego uwalniającego deksametazon (leku Ozurdex) przez okres od 3 do 6 miesięcy. Skuteczność implantu deksametazonu w leczeniu CME – pod postacią poprawy ostrości wzroku i zmniejszenia przecieku w plamce w badaniu FA – wykazano w randomizowanym badaniu na dużej grupie chorych (12). Terapia ta jednak także jest obciążona ryzykiem wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwoju zaćmy (13).

W 2001 roku Fine i wsp. wykazali obecność wysokich stężeń VEGF u pacjentów z CME w przebiegu zapalenia błony naczyniowej (3). Wyniki licznych badań retrospektywnych wskazują na skuteczność przeciwciał przeciw czynnikowi VEGF w leczeniu przetrwalego CME. Dotyczą one zarówno podawanego doszkliskowo bewacyzumabu (Avastinu) (7, 14–17), jak i ranibizumabu (Lucentisu) (18). Wyniki tych badań, prowadzonych co prawda z udziałem niewielkiej liczby chorych, dowiodły, że u pacjentów leczonych oboma ww. lekami doszło do znamiennej poprawy ostrości wzroku i zmniejszenia wielkości obrzęku plamki, wskazywały jednak, że efekt terapeutyczny był przemijający, zachodziła zatem konieczność zwielokrotniania iniekcji. W wielu przypadkach zaobserwowano jedynie częściową poprawę (19). Autorzy wszystkich doniesień naukowych, w których omawiano wyniki tych badań, wskazywali też na brak działań ubocznych stosowanych leków. Podobne wnioski nasuwa analiza przebiegu leczenia u omawianego w tej pracy pacjenta z przetrwłym, zapalnym CME.

W dostępnej literaturze medycznej brakuje doniesień na temat zastosowania doszkliskowych iniekcji afliberceptu (leku Eylea) w leczeniu przetrwalego CME. W powyżej opisanym przypadku jednorazowe podanie afliberceptu poskutkowało pełną i trwałą poprawą ostrości wzroku i widocznym w obrazie badania OCT ustąpieniem cech obrzęku plamki. Cho i wsp. przedstawili ostatnio przypadki poprawy stanu plamki pod postacią zmniejszenia ilości zalegającego śródsiatkówkowego płynu obrzękowego po zmianie sposobu leczenia (wprowadzono affi-

bercept) u chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związane z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD) opornych na wcześniejsze podawanie wielokrotnych iniekcji dozklistkowych ranibizumabu i/lub bewacyzumabu. Autorzy ci donoszą, że wskutek zamiany wcześniej stosowanych leków na aflibercept poprawę anatomiczną uzyskano u 89% chorych, w tym u 18% chorych do całkowitego ustąpienia płynu śródsiatkówkowego doszło już po podaniu pierwszej dawki leku (20). Podobny efekt – całkowite ustąpienie zmian wysiękowych u chorych na AMD, którzy przez wiele lat byli leczeni ranibizumabem, wskutek jednorazowego podania afliberceptu – opisali Chaikitmongkol i wsp. (21).

### Wniosek

Doszklistkowa iniekcja afliberceptu może być skuteczną metodą leczenia przetrwałego obrzęku plamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej, nawet po jednorazowym podaniu.

### Piśmiennictwo

- Rothova A: *Inflammatory cystoid macular edema*. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 Nov; 18(6): 487–492.
- Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S: *Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular oedema*. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007 Nov; 35(8): 719–723.
- Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB: *Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema*. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 794–796.
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al.: *Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel*. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130: 492–513.
- Ossewaarde-van Norel A, Rothova A: *Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Feb; 19(1): 75–83.
- van Kooij B, Rothova A, de Vries P: *The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Apr; 14(2): 73–85.
- Weiss K, Steinbrugger I, Weger M, Ardjomand N, Maier R, Wegscheider BJ, et al.: *Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab*. *Eye (Lond)*. 2009 Sep; 23(9): 1812–1818.
- Gulati N, Forooghian F, Lieberman R, Jabs DA: *Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review*. *Br J Ophthalmol*. 2011 Feb; 95(2): 162–165.
- Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Georgalas I, Chrysanthi K, Theodossiadis P, et al.: *Course of macular edema in uveitis under medical treatment*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007 Mar-Apr; 15(2): 71–79.
- Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y: *Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection*. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec; 138(6): 1046–1048.
- Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG, Sacu SG, Benesch T, Barisani-Asenbauer T: *Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis*. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 May; 37(4): 389–396.
- Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al.: *Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome*. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun; 147(6): 1048–1054.
- Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al.: *OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion*. *Ophthalmology*. 2010 Jun; 117(6): 1134–1146.
- Cervantes-Castaneda RA, Giuliani GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, MacDonell RE, Quinones K, et al.: *Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up*. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug; 19(4): 622–629.
- Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS: *Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema*. *Ophthalmology*. 2007 Aug; 114(8): 1574–1579.
- Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A: *Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study*. *Retina*. 2008 Jan; 28(1): 41–45.
- Lott MN, Schiffman JC, Davis JL: *Bevacizumab in inflammatory eye disease*. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov; 148(5): 711–717.
- Acharya NR, Hong KC, Lee SM: *Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema*. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug; 148(2): 303–309.
- Ziemssen F, Deuter CM, Stuebiger N, Zierhut M: *Weak transient response of chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin)*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun; 245(6): 917–918.
- Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS: *Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab*. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug; 97(8): 1032–1035.
- Chaikitmongkol V, Bressler NM: *Dramatic resolution of choroidal neovascular abnormalities after single aflibercept injection following years of ranibizumab use*. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb; 131(2): 260–262.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.04.2014 r. (890868)  
Zakwalifikowano do druku 02.02.2015 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr n. med. Marcin Świtula  
Centrum Medyczne Mavit  
ul. Podleśna 61  
01-673 Warszawa  
e-mail: marcin.switula@gmail.com