(19)

Leczenie farmakologiczne chorych na nawrotowe idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka

Pharmacological treatment of recurrent idiopathic anterior uveitis

Jerzy Szaflik[1], Artur Bachta[2], Maciej Kulig[2], Mateusz Tłustochowicz[3], Andrzej Stankiewicz[3], Witold Tłustochowicz[2]

[1] Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik
[2] Z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz
[3] Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Streszczenie: Nawrotowe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ZPOBN) to choroba autoimmunologiczna, która u ok. 20% chorych doprowadza do trwałego ciężkiego upośledzenia widzenia lub ślepoty i, co z tego wynika, ciężkiego kalectwa i istotnego pogorszenia jakości życia. Dlatego oprócz intensywnego leczenia fazy ostrej zapalenia i jej powikłań bardzo ważne jest leczenie przewlekłe w celu utrzymania remisji w możliwie jak najdłuższym czasie. Aż u 50% chorych na nawrotowe ZPOBN nie udaje się potwierdzić współistnienia żadnej choroby układowej. Sytuacja ta, określana mianem idiopatycznego ZPOBN (IZPOBN), stwarza duże problemy w doborze strategii terapeutycznej. Tym niemniej uważa się, że IZPOBN może być pierwszym, zwiastunowym objawem spondyloartropatii, który nawet o kilkadziesiąt lat może wyprzedzać pojawienie się objawów typowych dla tego zespołu chorobowego. Dotychczas na temat skuteczności terapii IZPOBN lekami z grupy leków przeciwreumatycznych, które modyfikują przebieg tej choroby, opublikowano jedynie pojedyncze doniesienia uwzględniające obserwacje małych grup pacjentów.
Przedstawione w niniejszym artykule zalecenia do leczenia systemowego IZPOBN zostały opracowane na podstawie doświadczeń ośrodków klinicznych, w których praktykują autorzy artykułu, oraz analizy dostępnych opracowań naukowych.

Słowa kluczowe: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, nawrotowe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Summary: Recurrent anterior uveitis (AU) is an autoimmune disease that in 20% of patients leads to severe visual loss or blindness, thereby a severe disability and significant quality of life impairment. That is why, it is important to conduct a long term treatment after an acute phase of the disease, to keep the remission as long as possible. Up to 50% of patients with recurrent AU have no additional symptoms of systemic disease. This situation, classified as idiopathic AU (IAU), causes a lot of problems when a therapeutic strategy has to be chosen. Nevertheless, IAU is considered to be a first symptom of spondylarthropathy (SpA), even several dozen years prior to other typical manifestations of SpA. There have been published few papers concerning only small groups of patients with IAU, treated with disease modifying anti-rheumatic drugs.
The authors present the recommendations for systemic treatment of IAU, based on their own clinical experience, and systematic review of the literature.

Key words: anterior uveitis, recurrent anterior uveitis, idiopathic anterior uveitis, disease modifying anti-rheumatic drugs.

1. Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w chorobach reumatycznych

Terminem zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ZPOBN) określa się proces zapalny w obrębie gałki ocznej, który obejmuje tęczówkę i/lub ciało rzęskowe, współistniejący z odczynem zapalnym w przedniej komorze oka (1). W przeszłości ZPOBN określane było często terminem zapalenie tęczówki.

Czynniki etiologiczne ZPOBN można podzielić na egzogenne i endogenne (2). Wśród czynników egzogennych, stwierdzanych w około 25% przypadków ZPOBN, najczęstsze są zakażenia wirusami z rodziny Herpes i zakażenia bakteryjne, które szerzą się z ognisk ropnych w obrębie twarzoczaszki. Do tej grupy zalicza się także ZPOBN w przebiegu zakażeń układowych (np. gruźlicy czy boreliozy), ZPOBN w przebiegu zakażeń pasożytniczych często występujące u dzieci, opisywano także pojedyncze przypadki polekowego ZPOBN. Czynniki endogenne, będące przyczyną pozostałych 75% przypadków, to najczęściej choroby układowe o podłożu autoimmunologicznym, a także rzadkie schorzenia oczne (takie jak *pars planitis*, zespół Fuscha czy choroidopatia typu Birdshot) oraz choroby nowotworowe. Spośród chorób układowych, w przebiegu których może występować ZPOBN, zdecydowanie najczęstsze (do 90% przypadków endogennego ZPOBN, w których udało się ustalić czynnik etiologiczny) są choroby z grupy spondyloartropatii (SpA). Najczęściej są to zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

(71% przypadków) i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) (7% przypadków) (1,3,4). Zespół Sjögrena, sarkoidoza oraz cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek z zapaleniem tęczówki (TINU) stanowią łącznie ok. 9% przypadków, pozostałe choroby układowe – mniej niż 1% przypadków. Szczególny typ ZPOBN o przebiegu przewlekłym, skąpo- lub bezobjawowym, szybko doprowadzającym do trwałego upośledzenia widzenia, występuje u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Według różnych doniesień aż u 23-44% chorych, u których wykluczono egzogenne tło ZPOBN, nie ma możliwości rozpoznania towarzyszącej choroby układowej (5-8). Przypadki takie zaliczane do grupy endogennych ZPOBN określane są mianem idiopatycznego ZPOBN (IZPOBN). Tym niemniej uważa się, że IZPOBN może być pierwszym, zwiastunowym objawem SpA, który nawet o kilkadziesiąt lat może wyprzedzać pojawienie się objawów typowych dla tego zespołu chorobowego. Niektórzy autorzy postulują nawet, aby IZPOBN uznać za niezależny typ SpA (9).

Do dzisiaj nie opracowano jednolitych wytycznych do leczenia farmakologicznego chorych na IZPOBN. Rozważać należy dwie sytuacje kliniczne wymagające osobnych strategii terapeutycznych: (i) ostry rzut ZPOBN, kiedy leczenie farmakologiczne ma na celu jak najszybsze wygaszenie stanu zapalnego w obrębie tęczówki, niedopuszczenie do rozszerzania się stanu zapalnego na pozostałe struktury oka i powstania trwałych zmian w obrębie narządu wzroku; (ii) nawroty lub przewlekanie się ZPOBN, kiedy w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń ZPOBN oraz ich nasilenia można stosować przewlekłą terapię systemową lekami z grupy leków przeciwreumatycznych, które modyfikują przebieg choroby (ang. Disease Modyfying Anti-Rheumatic Drugs – DMARDs).

Autorzy niniejszego artykułu koncentrują się na problemach leczenia farmakologicznego chorych na IZPOBN, szczególnie leczenia systemowego, oraz podsumowują w formie wytycznych wyniki analizy dostępnej literatury fachowej na ten temat i doświadczenia własne.

2. Leczenie okresu zaostrzenia IZPOBN

W okresie zaostrzeń IZPOBN, podobnie jak w przypadku zaostrzeń pozostałych typów endogennego ZPOBN, stosuje się intensywne leczenie przeciwzapalne (10). Stosowane są mydriatyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne miejscowo, kortykosteroidy miejscowo, w iniekcjach okołogałkowych oraz systemowo w zależności od aktywności stanu zapalnego oraz powikłań obrzękowych w obrębie gałki ocznej.

Dawkowanie kortykosteroidów systemowo zależne jest od nasilenia stanu zapalnego i współistniejących objawów spoza narządu wzroku. Stosowane są dawki prednisonu 0,5-1,5 mg kg m.c./dobę doustnie (maksymalnie 80 mg/dobę). Leczenie takie powinno być prowadzone aż do uzyskania remisji, zazwyczaj przez 4-6 tygodni (11,12), następnie podejmuje się próbę stopniowego zmniejszania dawki, najczęściej o 5 mg prednisonu co 2 tygodnie. W szczególnie ciężkich przypadkach (np. przebiegających z obecnością poziomu ropy w przedniej komorze oka lub obrzękiem plamki) można rozważyć rozpoczęcie leczenia dożylnymi pulsami methyloprednisolonu 0,5-1,0 g dziennie przez 3-5 dni, a następnie wdrożenie kortykosteroidów doustnie.

3. Wskazania do leczenia systemowego lekami z grupy DMARDs u chorych z IZPOBN

Wydaje się, że przewlekłe leczenie systemowe lekami z grupy DMARDs u chorych na IZPOBN powinno być wdrożone, gdy:

1. mimo intensywnego leczenia fazy ostrej nawrotów obserwuje się trwałe, postępujące upośledzenie widzenia. Należy zwrócić uwagę, że nasilenie i progresja trwałych zmian w obrębie narządu wzroku będą zależały zarówno od częstości nawrotów ZPOBN, ich nasilenia, jak i reakcji na leczenie miejscowe. Należy pamiętać, że ciężkie upośledzenie widzenia związane jest ze znacznego stopnia niepełnosprawnością i niezdolnością do pracy, a więc z bardzo wysokimi kosztami społecznymi. Najlepszym parametrem wskazującym na konieczność wdrożenia przewlekłej terapii lekami z grupy DMARDs będzie więc ocena rokowania co do ciężkiego upośledzenia widzenia, szczególnie w okresie aktywności zawodowej pacjenta, dokonana na podstawie dotychczasowego przebiegu choroby. Oceny takiej należy dokonać każdorazowo w przypadku wystąpienia zaostrzenia ZPOBN i krytycznie przeanalizować dotychczas przyjętą strategię postępowania;
2. próba redukcji dawki kortykosteroidów skutkuje nawrotem zapalenia i/lub przedłużające się leczenie kortykosteroidami związane jest z istotnymi działaniami ubocznymi tych leków. Wydaje się, że długotrwałe leczenie kortykosteroidami w dawce nie większej niż 7,5-10 mg/dobę prednisonu nie jest obciążone ciężkimi działaniami ubocznymi i jeśli jest skuteczne, może być stosowane w monoterapii bez konieczności dodawania leków z grupy DMARDs. Może też być stosowane jako leczenie uzupełniające u chorych, u których mimo stosowania DMARDs nadal występują zaostrzenia zagrażające uszkodzeniem narządu wzroku. Gdy wymagana dawka kortykosteroidów w leczeniu przewlekłym przekroczy 10 mg/dobę prednisonu, należy bezwzględnie poszukiwać innych schematów leczenia DMARDs, które pozwolą na redukcję dawki kortykosteroidów;
3. stwierdza się tendencję do przewlekania się ZPOBN mimo intensywnego leczenia miejscowego i glikokortykosteroidami systemowo.

4. Skuteczność DMARDs w leczeniu nawrotowego ZPOBN – przegląd literatury i zalecenia do stosowania w leczeniu IZPOBN

4.1. Klasyczne DMARDs

4.1.1. Cyclosporyna A

Większość autorów za lek systemowy pierwszego rzutu w leczeniu nawrotowego ZPOBN uważa cyclosporynę A (CsA) (11). Jedną z pierwszych prac potwierdzających skuteczność tej terapii opublikowali Nussenblatt i wsp. pod koniec lat 80. minionego stulecia. Potwierdzili oni skuteczność CsA (w dużej dawce tj. 10 mg/kg m.c./dobę) u chorych z obustronnym autoimmunologicznym zapaleniem błony naczyniowej oka, uzyskując długotrwałą remisję w 7 z 8 przypadków (13). Ci sami autorzy opublikowali w 1991 r. wyniki randomizowanego, podwójnie ślepego badania porównującego skuteczność leczenia chorych z różnymi typami IZPOBN CsA w standardowych w reumatologii dawkach (3-5 mg/kg m.c./d) w monoterapii

ISSN 0023-2157 Index 362646

ze skutecznością leczenia prednisonem w monoterapii (14). W badaniu, w którym wzięło udział 56 chorych, skuteczność CsA i prednisonu w utrzymaniu remisji okazała się porównywalna, wyniosła ok. 50% w obu grupach. W 1996 r. Vitale i wsp. opublikowali retrospektywną analizę dotyczącą 50 pacjentów (94 zajęte gałki oczne) chorych na ZPOBN, którzy byli leczeni CsA w monoterapii lub w połączeniu z prednizolonem i/lub azatiopryną (15). Całkowita remisja została osiągnięta aż w 74% oczu, a pogorszenie widzenia podczas obserwacji stwierdzono tylko w 12% oczu. Była to jednak bardzo niejednorodna grupa zarówno pod względem etiologii ZPOBN, schematu leczenia, jak i czasu obserwacji (od 6 do 64 miesięcy). Poza ww. pracami ukazało się jeszcze tylko kilka doniesień, w których autorzy potwierdzają skuteczność leczenia CsA w ZPOBN, dotyczyły one 10-50 osobowych grup chorych lub pojedynczych przypadków, w tym opis przypadku polskich autorów z 1992 r. (16-19).

Rekomendacje: obecnie rekomendowane dawki CsA w leczeniu autoimmunologicznego ZPOBN to 2-5 mg/kg m.c./dobę. Wyższe dawki nie są obecnie stosowane ze względu na konieczność regularnego monitorowania stężenia leku we krwi oraz częste działania uboczne, takie jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia funkcji nerek i wątroby, hirsutyzm i obrzęk dziąseł. W procesie monitorowania leczenia podczas każdej wizyty kontrolnej poza oceną stanu klinicznego zaleca się regularne wykonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego oraz kontrolowanie stężenia kreatyniny we krwi.

4.1.2. Methotrexat

Lekiem uważanym za alternatywę dla CsA jako leku pierwszego rzutu w leczeniu IZPOBN jest methotrexat (MTX). Lek ten, jak się wydaje, jest szczególnie przydatny w sytuacjach współistnienia z ZPOBN innych pozastawowych lub stawowych objawów choroby układowej (12). W badaniu z 1992 r. obserwowano 14 pacjentów z ZPOBN o różnej etiologii – opornych na systemową steroidoterapię, leczonych MTX 15 mg/tydzień, co poprzedzone było pulsem MTX w dawce 40 mg dożylnie (20). U wszystkich chorych stwierdzono remisję zapalenia, a u 11 z nich także istotną poprawę widzenia. W innym badaniu z 1992 r. dotyczącym podobnej grupy chorych autorzy stwierdzili remisję ZPOBN u 17 z 22 pacjentów leczonych MTX w dawkach 12,5 lub 15 mg/tydzień, na leczenie nie zareagowało 5 pacjentów (21). W największym jak do tej pory prospektywnym badaniu chorych z ZPOBN leczonych MTX (2003 r.) Kaplan i wsp. stwierdzili skuteczność tego leczenia u 23 z 39 chorych (59%), a w analizie wykluczającej chorych, którzy przerwali leczenie z powodu objawów ubocznych, skuteczność wzrosła nawet do 80% (22). Grupa chorych uczestniczących w tym badaniu była bardzo niejednorodna pod względem etiologii układowej ZPOBN, poza tym obejmowała także chorych z zapaleniem twardówki. Kiss i wsp. w 2003 r. opublikowali wyniki analizy bazy danych swojego ośrodka, która dotyczyła pacjentów z ZPOBN związanym z reaktywnym zapaleniem stawów z okresu 20 lat, w tym wyniki leczenia skojarzonego MTX w dawce 15 mg/tydzień i prednisonem doustnie u 13 pacjentów z tej grupy (23). Remisję uzyskano tylko u 6 pacjentów (46%). Zbliżone wyniki u chorych z przewlekłym ZPOBN uzyskali Bom i wsp. w podobnej analizie, która objęła 11 chorych (24). Największą retrospektywną analizę dotyczącą leczenia MTX u chorych z ZPOBN o różnej etiologii przeprowadzili Samson i wsp. w 2001 r. (25). Zebrali oni dane 160 pacjentów z okresu 15 lat. Stwierdzili, że leczenie to pozwoliło na długotrwałe utrzymanie remisji u 76% chorych, a na zatrzymanie progresji trwałych zmian upośledzających widzenie w obrębie narządu wzroku – u 90% chorych. W ostatnim okresie opublikowano badanie Munoz-Fernandez i wsp. dotyczące 4-letniej obserwacji 10 chorych z nieinfekcyjnym ZPOBN o ciężkim przebiegu, których leczono MTX w dawce 15 mg/tydzień (26). W trakcie leczenia średnia częstość rzutów ZPOBN zmniejszyła się istotnie z 3,4 na rok do 0,9 na rok.

Rekomendacje: obecnie rekomendowane dawki methotrexatu to 20-30 mg/tydzień. Leczenie rozpoczyna się od wstępnej dawki 15 mg/tydzień, później zwiększa się ją do docelowej o 5 mg co 2-4 tygodnie. W leczeniu można stosować methotrexat w formie doustnej, a w przypadku objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego – w postaci iniekcji podskórnych i domięśniowych. Zaleca się jednoczesne przyjmowane kwasu foliowego w dawce 15 mg/tydzień. W procesie monitorowania leczenia podczas każdej wizyty kontrolnej poza oceną stanu klinicznego zaleca się kontrolowanie parametrów morfologicznych, aktywności transaminaz i stężenia kreatyniny we krwi.

4.1.3. Sulfasalazyna

Udowodniono, że w zapobieganiu nawrotom ZPOBN wysoce skuteczna jest także sulfasalazyna (SSA). Jej skuteczność opisywano w licznych doniesieniach nt. badań dotyczących leczenia pacjentów z ZZSK, które prowadzono w latach 80. i 90. ubiegłego wieku (27,28). W 2003 r. opublikowano wyniki prospektywnego, randomizowanego, otwartego badania chorych z bardzo częstymi rzutami ZPOBN (co najmniej 3 zaostrzenia rocznie lub 2 zaostrzenia w ciągu 3 miesięcy), których leczono SSA w dawce 3 g/dobę. Średnia liczba rzutów zmniejszyła się w badanej grupie pacjentów z 3,4 na rok do 0,9 na rok. Wyniki tego badania praktycznie były identyczne jak wyniki badania podobnej grupy chorych, których leczono MTX, opublikowane 5 lat później przez ten sam zespół badaczy.

Rekomendacje: obecnie rekomendowane dawki SSA to 2-3 g na dobę w dawkach podzielonych. Leczenie należy rozpocząć od dawki 1 g na dobę w dwóch dawkach podzielonych, a następnie zwiększać ją do docelowej po ok. 4 tygodniach leczenia w przypadku dobrej tolerancji. W procesie monitorowania leczenia podczas każdej wizyty kontrolnej poza oceną stanu klinicznego zaleca się kontrolowanie parametrów morfologicznych, aktywności transaminaz i stężenia kreatyniny we krwi. SSA należy uważać za lek z wyboru jedynie w przypadku braku skuteczności CsA i MTX lub przeciwwskazań do ich stosowania.

4.1.4. Azatiopryna

Spośród innych leków immunosupresyjnych opisywano stosowanie w leczeniu ZPOBN azatiopryny, głównie w leczeniu skojarzonym (29). Jedyne dostępne badanie z zastosowaniem azatiopryny w monoterapii pochodzi z końca lat 70. XX wieku. Wykazano w nim skuteczność jej działania w długoterminowym leczeniu u 12 z 22 pacjentów z nawrotowym nieinfekcyjnym ZPOBN, u których wcześniej trzeba było odstawić glikokortykosteroidy z powodu ich poważnych działań ubocznych (30).

4.1.5. Inne leki

Dostępne są także publikacje nt. leczenia zapalenia błony naczyniowej oka lekami cytostatycznymi: chlorambucylem, cyclo-

fosfamidem (31) i mycofenolatem mofetilu (32), w przypadkach o ciężkim przebiegu i niereagujących na leki z grupy DMARDs. Szczególnie dobre wyniki w leczeniu błony naczyniowej oka uzyskano, stosując mycofenolat mofetilu, należy jednak zauważyć, że lek ten stosowany był najczęściej z powodu zapalenia części pośredniej i tylnej błony naczyniowej oka oraz zazwyczaj włączano go do leczenia ze wskazań innych niż okulistyczne.

Zastosowanie leków cytostatycznych w leczeniu IZPOBN jest znacznie ograniczone. Wydaje się, że można rozważać ich użycie w sytuacji bezpośredniego zagrożenia utraty wzroku, gdy nie udaje się uzyskać remisji zapalenia ZPOBN za pomocą leków miejscowych i kortykosteroidów stosowanych w pełnych dawkach oraz CsA, MTX i SSA.

4.2. Leki biologiczne

4.2.1. Blokery TNFα

Nową i bardzo obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na ZPOBN są leki biologiczne. Do tej pory zebrano dosyć duże doświadczenia w tym względzie z grupą leków blokujących czynnik nekrozy guza – alfa (anty-TNFα). Pierwsze obserwacje chorych na ZPOBN leczonych anty-TNFα pochodzą z lat 2000-2002, kiedy to opisywano efekty leczenia małych grup chorych na SpA z towarzyszącym ZPOBN (33). Szerokie zastosowanie w ostatnich 8 latach anty-TNFα w leczeniu chorób układowych, w tym ZZSK, pozwoliło na analizę przebiegu choroby w bardzo dużych grupach pacjentów i dostarczyło wiarygodnych dowodów na dużą, porównywalną z klasycznymi DMARDs skuteczność tych leków w zapobieganiu nawrotom ZPOBN, ale także istotną poprawę u chorych, u których wcześniej nie uzyskano zadowalającego efektu leczenia klasycznymi DMARDs (34).

Obecnie spośród leków z grupy anty-TNFα zastosowanie w leczeniu chorób układowych w Polsce mają: infliximab, etanercept i adalimumab. Skuteczność tych leków w zmniejszaniu liczby rzutów ZPOBN różniła się znacznie w zależności od tego, na co wskazywały wyniki opublikowanych badań i sposoby analizy statystycznej grup. I tak w trakcie leczenia infliximabem raportowano o średniej częstości występowania ZPOBN u chorych na ZZSK od 2,2/100 pacjentów/rok do 18,9/100 pacjentów/rok (35). W przypadku etanerceptu częstość ta wynosiła od 0/100 pacjentów/rok do 16,6/100 pacjentów/rok (35, 36), a w przypadku adalimumabu – 7,4/100 pacjentów/rok (37). Częstość występowania ZPOBN w grupach *placebo* również znacznie się różniła w każdym z wyżej wymienionych badań (od 0 do 37, średnio 13/100 pacjentów/rok), jednak porównanie z grupami leczonymi lekami biologicznymi wykazało różnice istotne statystycznie na ich korzyść. Jak dotąd nie opublikowano żadnych badań porównujących skuteczność poszczególnych preparatów anty-TNFα w zapobieganiu nawrotom ZPOBN. W sytuacji, gdy wyniki są tak rozbieżne i brakuje badań porównawczych typu head-to-head, należy przyjąć, że wszystkie leki z grupy anty-TNFα mają porównywalną skuteczność w leczeniu ZPOBN, a skuteczność etanerceptu pod tym względem nie różni się od skuteczności SSA (36).

Leki biologiczne pomimo swej niekwestionowanej wysokiej skuteczności w leczeniu ZPOBN nie rozwiązują z pewnością wszystkich problemów związanych z terapią tej choroby. Na łamach specjalistycznej prasy opisywano niedawno problem pojawiania się pierwszego w życiu rzutu ZPOBN w trakcie terapii anty-TNFα i to zarówno w przebiegu SpA, jak i reumatoidalnego zapalenia stawów (38,39). Efekt ten dotyczy wszystkich leków z grupy anty-TNFα, jednak wyniki analizy danych z rejestrów pacjentów leczonych anty-TNFα oraz obserwacje prospektywne sugerowały, że leki zawierające fałszywy rozpuszczalny receptor dla TNFα mogą częściej indukować ZPOBN niż leki zawierające przeciwciała przeciwko TNFα.

Rozpowszechnienie zastosowania blokerów TNFα w leczeniu chorób reumatologicznych, doniesienia z literatury o ich skuteczności w leczeniu ZPOBN u chorych na ZZSK oraz doświadczenia własne wynikające z leczenia chorych na IZPOBN pozwalają na rekomendowanie tych leków do leczenia IZPOBN. Zarówno względy farmakoekonomiczne, jak i potwierdzona wysoka skuteczność klasycznych DMARDs przemawiają jednak za potrzebą ograniczenia wskazań do leczenia blokerami TNFα chorych na IZPOBN do następujących przypadków:

1. gdy mimo leczenia co najmniej dwoma klasycznymi DMARDs, w pełnych lub maksymalnych tolerowanych dawkach, obserwuje się postępujące upośledzenie widzenia związane z nawrotami ZPOBN;
2. gdy mimo próby leczenia co najmniej dwoma klasycznymi DMARDs nie udaje się odstawić glikokortykosteroidów włączonych do leczenia w trakcie fazy ostrej ZPOBN lub znacząco zmniejszyć ich dawki, tzn. gdy próba ich odstawienia skutkuje nawrotem aktywnego zapalenia tęczówki;
3. optymalną sytuacją jest, gdy bloker TNFα stosuje się w leczeniu skojarzonym z klasycznym DMARDs.

Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia czasu trwania terapii blokerami TNFα w przypadku uzyskania długotrwałej remisji ZPOBN. Dotychczas nie została nawet sformułowana definicja długotrwałej remisji w odniesieniu do nawrotowego ZPOBN. Z pewnością decyzje w tym względzie należy podejmować na podstawie wnikliwej analizy obrazu klinicznego choroby, rokowania, jak i możliwości finansowania tego wciąż bardzo kosztownego leczenia.

4.2.2. Inne leki biologiczne

Dostępne są doniesienia o poprawie ZPOBN u chorych leczonych takimi lekami biologicznymi jak abatacept (modulator kostymulacji limfocytów T), tocilizumab (przeciwciało przeciwko receptorom dla interleukiny 6), daclizumab (przeciwciało przeciwko receptorom dla interleukiny 2), anakinra (antagonista receptora dla interleukiny 1), alemtuzumab (przeciwciało przeciwko antygenowi CD52 limfocytów T) (40,41). Niewielkie doświadczenia z użyciem ww. leków, ograniczające się do małych grup chorych lub pojedynczych przypadków, nie pozwalają obecnie na formułowanie rekomendacji do ich stosowania, jednak dzięki bardzo dynamicznemu rozwojowi nauki o lekach biologicznych i licznym badaniom klinicznym z ich użyciem w najbliższym czasie można spodziewać się kolejnych doniesień na ten temat.

5. Uwagi końcowe

Mimo dostępności wielu preparatów i przeprowadzania licznych doświadczeń w leczeniu IZPOBN nadal proces terapeutyczny jest niewątpliwym wyzwaniem dla klinicystów i z pewnością musi być zindywidualizowany pod kątem charakterystyki danego przypadku. Z punktu widzenia odległych wyników lecze-

ISSN 0023-2157 Index 362646

nia oraz farmakoekonomiki kluczowe w podejmowaniu decyzji odnośnie strategii leczenia IZPOBN wydają się: nasilenie trwałych zmian narządu wzroku i tempo ich powstawania oraz wiek chorego (42). Leki z grupy DMARDs charakteryzują się wysoką skutecznością w zmniejszaniu częstości nawrotów ZPOBN oraz zmniejszaniu ich nasilenia, mogą stanowić opcję terapeutyczną u chorych, u których leczenie miejscowe oraz systemowe kortykosteroidami w okresach zaostrzenia nie przynoszą zadowalających efektów. W wybranych przypadkach uzasadnione jest użycie leków biologicznych.

Przewlekłe leczenie systemowe lekami z grupy DMARDs chorych na IZPOBN wymaga z pewnością ścisłej współpracy i efektywnej komunikacji specjalistów z dziedzin okulistyki i reumatologii, a tym samym wypracowania skutecznych schematów takiej współpracy.

Przedstawione w tym artykule zalecenia zostały opracowane na podstawie doświadczeń ośrodków klinicznych, w których praktykują autorzy artykułu, oraz analizy dostępnych opracowań naukowych. Mamy nadzieję, że to opracowanie stanie się cenną pomocą dla okulistów i reumatologów, którzy stają przed wyzwaniem, jakim jest długoterminowa opieka nad pacjentami chorymi na nawrotowe idiopatyczne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.

W artykule zaprezentowano stanowisko konsultantów krajowych w dziedzinach okulistyki – prof. dr. hab. n.med. Jerzego Szaflika – i reumatologii – prof. dr. hab. n.med. Witolda Tłustochowicza – w sprawie leczenia farmakologicznego nawrotowego idiopatycznego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka.

Piśmiennictwo:

1. Munoz-Fernandez S, Martin-Mola E: *Uveitis*. Best Pract Clin Rheumatol 2006, 20, 487-505.
2. Kański JJ, Turno-Kręcicka A: *Zapalenie błony naczyniowej oka*. Elsevier Urban & Partner 1999, wyd 1.
3. Pato E, Banares A, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Godoy F, Morado C, Mendez R, Hernandez-Garcia C: *Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis*. J Rheumatol 2000, 27, 2198-2202.
4. Szechiński J, Wildand P, Wiland G: *Reumatologia. Zmiany narządowe*. Górnicki Wyd Med 2001, wyd 1, pp. 237-270.
5. Chung YM, Liao HT, Lin KC, Lin YC, Chou CT, Chen CH, Tsai CP: *Prevalence of spondyloarthritis in 504 Chinese patients with HLA-B27 associated acute anterior uveitis*. Scand J Rheumatol 2008, 25, 1-7.
6. Bachta A, Tłustochowicz M: *Czy idiopatyczne zapalenie tęczówki jest chorobą reumatyczną – obserwacje własne*. Reumatologia 2006, 44(6), 304-308.
7. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT: *Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies*. Curr Op Rheum 2002, 14, 337-341.
8. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, La Cava M, Colabelli Gisoldi RA, Abdulaziz MA: *Endogenous uveitis: an analysis of 1,417 cases*. Ophtalmologica 1996, 210, 234-238.
9. Schumacher HR, Bardin T: *The spondyloarthropathies. Classification and diagnosis. Do we need new terminologies*. Bailleres Clin Rheumatol 1998, 12, 551-565.
10. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L: *Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review*. Ann Rheum Dis 2008, 67, 955-959.
11. Anglade E, Whitcup SM: *The diagnosis and management of uveitis.* Drugs 1995, 49, 213-223.
12. Smith JR, Rosenbaum JT: *Management of uveitis. A rheumatologic perspective*. Arthritis Rheum 2002, 46, 309-318.
13. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, Scher I, Wacker WB, Gery I: *Treatment of intraocular inflammatory disease with cyclosporin A*. Lancet 1983, 2, 235-238.
14. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB: *Randomized double-masked study of cyclosporine compared to prednisone in the treatment of endogenous uveitis*. Am J Ophthalmol 1991, 112, 138-146.
15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS: *Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis*. Ophthalmology 1996, 103, 365-373.
16. Trzcińska-Dąbrowska Z: *Cyclosporine in the treatment of uveitis*. Klin Oczna 1992, 94, 133-134.
17. BenEzra D, Cohen E, Rakotomalala M et al.: *Treatment of endogenous uveitis with cyclosporine A.* Transplant Proc 1988, 20, 122-127.
18. Secchi AG, De Rosa C, Pivetti-Pezzi P et al.: *Open noncontrolled multicenter long-term trial with cyclosporin with endogenous non-infectious uveitis*. Ophtalmologica 1991, 202, 217-224.
19. Pascalis L, Pia G, Aresu G et al.: *Combined cyclosporin A-steroid-MTX treatment in endogenous non-infectious uveitis.* J Autoimmun 1993, 6, 467-480.
20. Holz FG, Krastel H, Breitbart A, Schwarz-Eywill M, Pezzutto A, Volcker HE: *Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids.* Ger J Ophthalmology 1992, 1, 142-144.
21. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, Wilke WS, Kosmorsky GS, Meisler DM: *Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease*. Ophthalmology 1992, 99, 1419-1423.
22. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, Neumann R: *Methotrexate as a first line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis*. Ocul Immunol Inflamm 2003, 11, 131-139.
23. Kiss S, Letko E, Qamruddin S, Baltatzis S, Foster CS: *Long-term progression, prognosis and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome*. Ophthalmology 2003, 110, 1764-1769.
24. Bom S. Zamir P, Lightman S: *Use of methotrexate in the management of sight-threatening uveitis*. Ocul Immunol Inflamm 2001, 9, 35-40.
25. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS: *Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients*. Ophthalmology 2001, 108, 1134-1139.
26. Munoz-Fernandez S, Garcia-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, Pombo M, Morente P, Sanpedro J, Martin-Mola E: *Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis*. Eye AOPM, 8 Aug 2008, 198.
27. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A: *Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis.* Eye. 2000 Jun, 14, 340-343.
28. Chen J, Liu C: *Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials.* J Rheumatol 2006 Apr, 33(4), 722-731.

29. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV: *Azathioprine in the management of autoimmune uveitis*. Ocul Immunol Inflamm 2008, 16, 161-165.
30. Andrasch RH, Pirofsky B, Burns RP: *Immunosuppressive therapy for severe chronic uveitis.* Arch Ophthalmol 1978, 96, 247-251.
31. Durrani K, Papaliodis GN, Foster CS: *Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety*. Ophthalmology 2004, 111, 960-965.
32. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP: *Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease*. Ophthalmology 2005, 112, 1472-1477.
33. El-Shabrawi Y, Hermann J: *Anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis*. Ophtalmology 2002, 109, 2342-2346.
34. El-Shabrawi Y, Mangge H, Hermann J: *Anti-tumor necrosis factor treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eve in patients resistant to standard immunomodulatory treatment*. Ann Rheum Dis 2003, 62, 1243-1244.
35. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J: *Decreased incidence of anterior uveitis with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept*. Arthritis Rheum 2005, 52, 2447-2451.
36. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, Freundlich B: *Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials.* Ann Rheum Dis 2010 Jan, 69(1), 226-229.
37. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, Kupper H: *Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study.* Ann Rheum Dis 2009 May, 68(5), 696-701.
38. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT: *Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study*. Arthritis Rheum 2007, 56, 3248-3252.
39. Cobo-Ibanez T, del Carmen-Ordonez M, Munoz-Fernandez S, Maredo-Prado R, Martin-Mola E: *Do TNF-blockers reduce or induce uveitis?* Rheumatology 2008, 47, 731-741.
40. Lim LL, Suhler EB, Smith JR: *Biologic therapies for inflammatory eye disease*. Clin Exp Ophthalmol 2006, 34, 365-374.
41. Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB: *Advances in the diagnosis and immunotherapy for ocular inflammatory disease*. Semin Immunopathol 2008, 30, 145-164.
42. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehm ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D: *Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel.* Am J Ophtalmol 2000, 130, 492-513.
43. Rothova A, Suttorp-van Schulten MSA, Treffers WF, Kijlstra A: *Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease*. Br J Ophtalmology 1996, 80, 332--336.

Zarząd Sekcji Okulistyki Dziecięcej
Polskiego Towarzystwa Okulistycznego
informuje, że w dniach 11-12 listopada 2011 roku
w Warszawie odbędzie się X Forum Okulistyki Dziecięcej

Miejsce obrad:
Centrum Konferencyjno-Szkoleniowe „BOSS",
ul. Żwanowiecka 20, Warszawie-Miedzeszyn.

Organizator:
Klinika Okulistyczna
Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie.

Główny temat obrad:
Nowe możliwości leczenia
schorzeń narządu wzroku u dzieci

Informacje o zjeździe oraz formularze zgłoszenia uczestnictwa i prac można znaleźć na stronie internetowej Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej www.wiml.waw.pl

 ISSN 0023-2157 Index 362646