

Czy terapia implantem doszklistkowym deksametazonu jest lepszym wyborem niż iniekcje leków anti-VEGF w leczeniu powikłań zakrzepu naczyń żylnych siatkówki?

Is intravitreal dexamethasone implant a better choice than anti-VEGF therapy to treat complications of RVO in the retina?

Katarzyna Michalska-Małecka^{1,2}, Dorota Śpiewak²

¹Klinika Okulistyki, Katedra Okulistyki, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek

²Oddział Okulistyki Dorosłych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. Kornela Gibirskiego,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek



NAJWAŻNIEJSZE

Celem pracy jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii deksametazonem podawanym doszklistkowo i leków anti-VEGF w zakrzepie naczyń żylnych siatkówki w zakresie poprawy parametrów funkcjonalnych i morfologicznych siatkówki oraz omówienie indywidualizacji optymalnej terapii.

HIGHLIGHTS

The aim of the study was to analyze the efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant and the anti-VEGF therapy in retinal vein occlusion (RVO) in terms of improving the functional and morphological parameters of the retina and to discuss the individualization of optimal therapy.

STRESZCZENIE

Zakrzep naczyń żylnych siatkówki (RVO, *retinal vein occlusion*) to choroba naczyń siatkówki, której powikłania mogą prowadzić do obniżenia ostrości wzroku, a nawet ślepoty. Najczęstszą przyczyną obniżenia ostrości wzroku w przebiegu RVO jest przewlekły torbielowaty obrzęk plamki. W terapii stosuje się preparaty o udowodnionej skuteczności z grupy anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept i *off-label* bewacyzumab, oraz glikokortykosteroidy: deksametazon w postaci implantu o przedłużonym uwalnianiu, fluocynolon i *off-label* triamcynolon, charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania.

Liczne doniesienia naukowe oraz badania kliniczne potwierdzają skuteczność preparatów anti-VEGF oraz glikokortykosteroidów w leczeniu RVO. Terapia powinna być dobrana indywidualnie dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem chorób towarzyszących, zarówno ogólnoustrojowych, jak i miejscowych. Leki anti-VEGF i glikokortykosteroidy poprawiają morfologię siatkówki i naczyńiówki oraz przywracają funkcję siatkówki poprzez poprawę jej czułości potwierdzoną w badaniu mikroperymetrycznym, co przekłada się na poprawę ostrości wzroku.

Leczenie preparatami z grupy anti-VEGF związane jest z koniecznością reiniekcji w razie wystąpienia nawrotu obrzęku plamki i obniżenia ostrości wzroku, co z kolei wiąże się z możliwością wystąpienia zmniejszonej odpowiedzi na stosowany lek. W takiej sytuacji zaleca się zamianę na inny lek anti-VEGF (*switch*) lub na deksametazon.

Słowa kluczowe: zakrzep naczyń żylnych siatkówki, doszklistkowy implant deksametazonu, leczenie anti-VEGF

ABSTRACT

Retinal vein occlusion (RVO) is a retinal vein disease whose complications can lead to decreased visual acuity and even blindness. The most common cause of decreased visual acuity during RVO is a chronic cystoid macular edema. The therapy involves medications with proven efficacy from the anti-VEGF group: ranibizumab, aflibercept, off-label bevacizumab and corticosteroids: dexamethasone in the form of a prolonged-release implant, fluocinolone, and off-label triamcinolone, characterized by short half-life.

Scientific reports and clinical trials confirm the efficacy of anti-VEGF drugs and corticosteroids in the treatment of RVO. Therapy should be selected individually for each patient, including accompanying diseases, both systemic and local ailments. Anti-VEGF drugs and corticosteroids improve the retinal and choroidal morphology and restore the function of the retina by improving its sensitivity; confirmed in the microperimetric examination, which translates into improved visual acuity.

Anti-VEGF therapy is associated with the necessity of reinjection, especially in the case of recurrence of macular edema and decreased visual acuity, which may result in the possibility of a reduced response to the medicine being used. In this situation, it is recommended to switch to another anti-VEGF drug or to a dexamethasone treatment.

Key words: retinal vein occlusion, intravitreal dexamethasone implant, anti-VEGF therapy

WSTĘP

W niniejszej pracy przedstawiono wielokierunkowe podejście do leczenia zamknięcia naczyń żylnych siatkówki (RVO, *retinal vein occlusion*) z uwzględnieniem stosowanej terapii i jej wpływu m.in. na morfologię siatkówki, morfologię naczyniówki i komórki śródbłonka rogówki oraz omówiono odpowiedź na leczenie w zależności od wieku pacjentów. Ocenie poddano również wpływ terapii na parametry kliniczne, takie jak ostrość wzroku i czułość siatkówki.

Zamknięcie naczyń żylnych siatkówki jest drugą po retinopatii cukrzycowej chorobą naczyń siatkówki prowadzącą do obniżenia ostrości wzroku, a nawet ślepoty. Zakrzep gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO, *branch retinal vein occlusion*) najczęściej rozwija się w wyniku ucisku naczynia tętniczego na żyłę, powodując okluzję, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą [1]. Nielezione RVO prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku, nawet znacznego (ostrość wzroku na poziomie poczucia światła lub ruchów ręki przed okiem), lub do ślepoty (brak poczucia światła), co się wiąże najczęściej z rozwojem jaskry wtórnej neowaskularnej, która stanowi jedno z najcięższych powikłań ocznych tzw. jaskry 100 dni. Pod względem lokalizacji neowaskularyzacja może być określana mianem NVE (*new vessels elsewhere*), która rozwija się częściej niż NVD (*new vessels on the disc*) i powstaje najczęściej na granicy obszarów pozbawionych perfuzji, drenowanych przez zamkniętą żyłę. Proliferyjące naczynia

mogą być przyczyną nawrotowych krwotoków do ciała szklanego, trakcyjnego odwarstwienia siatkówki, zmian zwyrodnieniowych nabłonka barwnikowego siatkówki oraz mogą prowadzić do powstania błony nasiatkówkowej. Przyczyną słabej ostrości wzroku po zakrzepie żyły siatkówki jest najczęściej przewlekły obrzęk płamki [2], który wymaga leczenia farmakologicznego. W terapii stosuje się preparaty o udowodnionej skuteczności z grupy anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept i *off-label* bevacizumab oraz glikokortykosteroidy – deksametazon w postaci implantu o przedłużonym uwalnianiu, fluocynolon – niezarejestrowany w Polsce do leczenia RVO i *off-label* triamcynolon charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania. Czynniki wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) biorące udział w patomechanizmie zakrzepu żyły środkowej siatkówki odgrywają istotną rolę w procesie angiogenezy i zwiększonej przepuszczalności naczyń [3, 4]. Wzrost stężenia VEGF w surowicy i cieple szklanym dodatnio koreluje z ciężkością obrzęku płamki. Inhibitory VEGF zmniejszają obrzęk siatkówki i poprawiają ostrość wzroku, jeżeli funkcja fotoreceptorów siatkówki została zachowana.

W zakrzepie naczyń żylnych siatkówki glikokortykosteroidy zmniejszają obrzęk płamki poprzez stabilizację bariery krew-siatkówka oraz redukcję odczynu zapalnego. Glikokortykosteroidy zmniejszają ponadto napływ leukocytów do obszaru niedokrwienia, hamują odkładanie fibryny, syntezę prostaglandyn, cytokin prozapalnych, m.in. inter-

leukiny-1, interleukiny-6, interleukiny-8, TNF- α , a także hamują ekspresję VEGF i zapobiegają uwalnianiu prostaglandyn, wśród których zidentyfikowano mediatory torbielowatego obrzęku plamki [5–7]. Podanie glikokortykosteroidu bezpośrednio do komory ciała szklanego pozwala na osiągnięcie w tkankach oka optymalnego stężenia terapeutycznego. Stosowanie biodegradowalnych implantów z deksametazonem, które mają przedłużony czas działania, umożliwia rzadsze ich stosowanie [8, 9].

DYSKUSJA

W niniejszej pracy nie omówiono dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badań, takich jak: GENEVA (deksametazon), CRUISE i BRAVO (ranibizumab), GALILEO i COPERNICUS (aflibercept), które potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo ww. leków i nie wymagają komentarza.

Celem retrospektywnego, wieloośrodkowego badania *Remido 2 Study*, trwającego 2 lata, było zbadanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa powtarzanych implantacji doszkliskowych deksametazonu oraz ocena redukcji obrzęku plamki (ME, *macular edema*) u pacjentów z zamknięciem naczyń żylnych siatkówki. Analizie poddano następujące punkty końcowe: ostrość wzroku, konieczność ponownego leczenia, liczbę implantacji, centralną grubość siatkówki oraz zmniejszenie obrzęku plamki, który został zdefiniowany jako trwały w przypadku utrzymywania się przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej implantacji deksametazonu. Oceniono również występowanie działań niepożądanych. Spośród zbadanych 94 oczu średnia liczba implantacji deksametazonu (IVT, *intravitreal treatment*) wynosiła 2,6 (maks. 6), 58,6% pacjentów uzyskało poprawę ≥ 15 liter, średnia grubość siatkówki centralnej uległa redukcji z $688 \pm 177 \mu\text{m}$ do $325 \pm 54 \mu\text{m}$, u 51,1% stwierdzono trwałe ustąpienie obrzęku plamki. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych. Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego powyżej 25 mmHg stwierdzono u 15% pacjentów i było ono skutecznie obniżane lekami przeciwjaskrowymi o działaniu miejscowym. Zaćmę posteroიდową wymagającą leczenia chirurgicznego zdiagnozowano u 31% pacjentów. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że deksametazon implantowany doszkliskowo pozwala na osiągnięcie długoterminowej poprawy anatomicznej i funkcjonalnej plamki przy minimalnej liczbie IVT [10].

Guller i wsp. w badaniu prospektywnym analizowali zmiany morfologiczne oraz liczbę komórek śródbłonna rogówki po doszkliskowym podaniu 0,7 mg deksametazonu u pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do zamknięcia żyły środkowej siatkówki. Do badania włączono 22 oczu, a ocenę przeprowadzono przed podaniem deksametazonu oraz w 1. i 3. miesiącu po podaniu leku. Oceniano gęstość ko-

mórek śródbłonna (ECD, *endothelial cell density*), współczynnik zmienności wielkości komórek (CV, *coefficient of variation of cell size*), procent heksagonalności (Hex, *percentage of hexagonality*) i centralną grubość rogówki (CCT, *central corneal thickness*). Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie średniej ECD w 3. miesiącu po implantacji deksametazonu w porównaniu z gęstością komórek przed podaniem i w 1. miesiącu po podaniu leku do komory ciała szklanego, ale średnia ECD nie wykazała istotnej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego CV i Hex, jak również nie zaobserwowano istotnych zmian średnich wartości CCT.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że deksametazon może powodować krótkotrwałe zmniejszenie gęstości komórek śródbłonna rogówki bez zmiany ich morfologii [11].

W publikacji Altunel i wsp. oceniali skuteczność leczenia deksametazonem w zależności od wieku pacjentów. Do badania włączono 73 pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO. Pacjentów przydzielono do 4 grup wiekowych: grupa 1. (< 60 lat), grupa 2. (60–69 lat), grupa 3. (70–79 lat) oraz grupa 4. (≥ 80 lat). Wszystkim pacjentom podano pojedynczą dawkę deksametazonu. Skuteczność leczenia deksametazonem obrzęku plamki oceniano za pomocą optycznej koherencyjnej tomografii komputerowej (OCT, *optical coherence tomography*) według grup wiekowych. Średnie zmniejszenie grubości siatkówki centralnej w grupach 1., 2., 3. i 4. po 2 miesiącach od implantacji Ozurdexu do komory ciała szklanego wynosiło odpowiednio: $-466,4 \pm 149,6 \mu\text{m}$; $-379,7 \pm 238,7 \mu\text{m}$; $-280,1 \pm 233,0 \mu\text{m}$ i $-180,5 \pm 81,4 \mu\text{m}$. Po analizie statystycznej stwierdzono, że wiek pacjentów był ujemnie skorelowany ze średnim zmniejszeniem grubości centralnej siatkówki w całej badanej grupie, co wskazuje, że skuteczność leczenia deksametazonem zmniejsza się wraz z wiekiem [12].

Singer i wsp. przeprowadzili interesującą analizę terapii łączonej anti-VEGF i deksametazonem podawanym doszkliskowo. Ograniczeniem monoterapii anti-VEGF jest potrzeba comiesięcznego podawania leku w celu utrzymania skuteczności. Celem tego badania było określenie czasu trwania poprawy w oczach z obrzękiem plamki (ME, *macular edema*) wtórnym do okluzji gałęzi lub żyły środkowej siatkówki (BRVO lub CRVO), leczonym terapią łączoną anti-VEGF i deksametazonem o przedłużonym uwalnianiu. Badaniem objęto 62 oczu z ME i centralną grubością siatkówki (CFT, *central foveal thickness*) $> 300 \mu\text{m}$ oraz najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*) 20/40 lub gorszą. Każdy cykl leczenia obejmował iniekcję anti-VEGF oraz podanie implantu deksametazonu 2 tygodnie później. Pacjenci kwalifikowali się do ponownego leczenia, jeśli CFT wzrosła do $> 290 \mu\text{m}$, wzrosła o $> 50 \mu\text{m}$ od najniższego pomiaru lub

jeśli BCVA zmniejszyła się o 6 lub więcej liter według tablicy Snellena. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano po 2 i 4–6 tygodniach od rozpoczęcia każdego cyklu leczenia, a następnie co 4 tygodnie, aż do spełnienia kryteriów ponownego leczenia. Średni interwał ponownego leczenia dla wszystkich pacjentów wynosił $135,5 \pm 36,4$ dnia. Nie było statystycznie istotnej różnicy w średnim przedziale interakcji dla maksymalnie 6 cykli leczenia lub między oczami z BRVO lub CRVO. Średnia poprawa BCVA wynosiła 13,8 litery, 47,6% oczu uzyskało 3 lub więcej linii według tablicy Snellena. Średnia redukcja CFT we wszystkich cyklach leczenia wynosiła $200,9 \mu\text{m}$ dla oczu z BRVO i $219,2 \mu\text{m}$ dla oczu z CRVO. Na podstawie tej analizy autorzy pracy udowodnili, że w oczach z ME spowodowanym RVO terapia anti-VEGF i implantem deksametazonu zapewniała przewidywalny czas działania, jak również znaczącą poprawę BCVA i CFT [13].

Altunel i wsp. w kolejnej pracy oceniali centralną grubość siatkówki (CRT, *central retinal thickness*), grubość zewnętrznej warstwy jądrowej (ONLT, *outer nuclear layer thickness*), grubość warstwy fotoreceptorów (PLT, *photoreceptor layer thickness*), integralność warstwy fotoreceptorów oraz korelację pomiędzy ostrością wzroku a PLT w oczach z BRVO 2 miesiące po leczeniu za pomocą doszkliskowego implantu deksametazonu. Do badania włączono 32 oczu. Wszystkim pacjentom jednorazowo podano deksametazon. CRT, ONLT i PLT mierzono za pomocą OCT spektralnej przed implantacją i 2 miesiące po implantacji. Oceniono również najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (BCVA według skali logMAR) oraz integralność komórek fotoreceptorów. Średnie wartości CRT, ONLT, PLT i BCVA przed leczeniem były następujące: odpowiednio $707 \pm 261 \mu\text{m}$, $608 \pm 288 \mu\text{m}$, $70 \pm 25 \mu\text{m}$ oraz $0,96 \pm 0,22 \mu\text{m}$ według skali logMAR. Średnie wartości CRT, ONLT, PLT i BCVA po 2 miesiącach od podania deksametazonu wynosiły odpowiednio: $299 \pm 149 \mu\text{m}$, $211 \pm 138 \mu\text{m}$, $77 \pm 20 \mu\text{m}$ i $0,63 \pm 0,30 \mu\text{m}$ według skali logMAR. Dwa miesiące po implantacji deksametazonu BCVA korelowała z ONLT i PLT, podczas gdy BCVA nie była skorelowana z CRT. W przedstawionym badaniu autorzy wykazali, że grubość warstwy fotoreceptorów u pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO koreluje ujemnie z BCVA oraz że redukcja grubości warstwy ONLT wydaje się bardziej związana z poprawą ostrości wzroku niż redukcja CRT [14].

Optyczna koherentna tomografia komputerowa dzięki postępowi technologicznemu umożliwia coraz dokładniejsze obrazowanie struktur histologicznych siatkówki i naczyniówki oraz ich zmian w procesach chorobowych, co przekłada się na precyzyjniejsze postępowanie terapeutyczne oraz lepsze rokowanie co do poprawy ostrości wzroku. Arifoglu i wsp. dzięki wykorzystaniu ulepszonej optycznej koherentnej tomografii komputerowej (EDI-OCT, *Enhanced Depth Imaging of the choroid Optical Coherence Tomo-*

graphy) dokonali oceny poddołkowej grubości naczyniówki (SFCT, *subfoveal choroidal thickness*) u pacjentów z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO) przed doszkliskowym podaniem implantu deksametazonu i po jego podaniu. Do prospektywnego badania włączono 39 pacjentów z jednostronnym BRVO i 35 zdrowych osób. Grubość naczyniówki oceniano za pomocą EDI-OCT na początku badania i miesiąc po implantacji deksametazonu. Średnia SFCT mierzona u 39 pacjentów z BRVO wynosiła $299,41 \pm 55,86 \mu\text{m}$, a w oczach kontrolnych $276,14 \pm 39,06 \mu\text{m}$. Średnia SFCT po leczeniu wynosiła $279,64 \pm 50,96 \mu\text{m}$, czyli była znacznie mniejsza niż przed doszkliskową terapią deksametazonem. Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że SFCT w nieleczonych wcześniej oczach z BRVO była istotnie statystycznie większa niż w oczach zdrowych. Zaobserwowano również, że SFCT uległa znacznej redukcji po doszkliskowym podaniu implantu deksametazonu, a uzyskane wartości były zbliżone do oczu w grupie kontrolnej [15].

Po zastosowaniu zarówno leków anti-VEGF, jak i deksametazonu uzyskuje się poprawę morfologiczną siatkówki oraz poprawę ostrości wzroku i czułości siatkówki. Bandello i wsp. w swojej pracy dokonali obserwacji i analizy 35 pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu naczyń żylnych siatkówki pod kątem poprawy ostrości wzroku, redukcji grubości siatkówki centralnej oraz poprawy parametrów czułości siatkówki w badaniu mikroperymetrycznym po zastosowaniu deksametazonu. Podczas 12-miesięcznego badania 8 pacjentom (23%) podano 1 implant doszkliskowy deksametazonu, 13 pacjentom (37%) – 2, a 14 pacjentom (40%) – 3. Po miesiącu od podania implantu średnia BCVA, czułość siatkówki i centralna grubość plamki (CMT, *central macular thickness*) znacząco się poprawiły w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Po 3 miesiącach średnia poprawa BCVA nie była już bardziej znacząca, podczas gdy czułość siatkówki uległa dalszej poprawie, a CMT nieznacznie się pogorszyła, ale i tak pozostawała znacznie lepsza niż wyjściowo. Na podstawie tej pracy autorzy sformułowali wniosek, że w oczach z ME wtórnym do RVO deksametazon daje korzyści funkcjonalne już w 1. miesiącu po jego zastosowaniu. Wyniki badania mikroperymetrycznego potwierdzają koncepcję, że w większości przypadków optymalny okres ponownego leczenia deksametazonem powinien wynosić < 6 miesięcy [16].

Analizę czułości siatkówki za pomocą mikroperymetrii przeprowadzili również Winterhalter i wsp. u 13 pacjentów z niedrożnością naczyń żylnych siatkówki. Leczenie polegało na doszkliskowym podaniu bewacyzumabu w połączeniu z panretinalną fotokoagulacją laserową w przypadku niedokrwienia obwodowego. Przy utrzymującym się obrzęku plamki wykonywano reiniekcje bewacyzumabu lub podawano do komory ciała szklistego triamcynolon bądź wykonywano ogniskową koagulację laserową. Obser-

wacja trwała 6–14 miesięcy. Analizę przeprowadzono dla 6-miesięcznej obserwacji. W grupie pacjentów z zamknięciem pnia żyły środkowej siatkówki średnia czułość siatkówki w badaniu mikroperymetrycznym poprawiła się po 6 miesiącach z $8,62 \pm 5,69$ dB do $10,98 \pm 5,42$ dB, ale nie wykazano istotności statystycznej. Z kolei w grupie pacjentów z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki wykazano poprawę z $6,02 \pm 5,71$ dB do $9,0 \pm 6,07$ dB i poprawa ta była istotna statystycznie. Łączne wyniki dla obu grup, tj. dla zakrzepu pnia i gałęzi żyły środkowej siatkówki, również były istotne statystycznie. Badanie mikroperymetryczne okazało się skuteczną metodą do wykrywania nawet subtelnych zmian funkcjonalnych podczas przebiegu i leczenia zakrzepu gałęzi żyły środkowej siatkówki, bardziej niż badanie ostrości wzroku do dali i do bliży. Mikroperymetria może być cennym narzędziem w monitorowaniu leczenia zakrzepów żylnych siatkówki [17].

Interesującą pracę przedstawili Campochiaro i wsp., wykazali w niej korelację pomiędzy ilością białek wazoaktywnych w cieczy wodnistej u pacjentów z obrzękiem płamki wtórnym do RVO a ich redukcją po zastosowaniu implantu deksametazonu. Do badania włączono 23 pacjentów z CRVO i 17 z BRVO, którzy wcześniej otrzymywali iniekcje anti-VEGF. Stężenia wazoaktywnego białka w cieczy wodnistej mierzono za pomocą mikromacierzy białkowej lub testu immunoenzymatycznego. Przed podaniem deksametazonu wykryto 32 białka wazoaktywne w cieczy wodnistej u pacjentów z obrzękiem płamki spowodowanym RVO. Redukcja centralnej grubości siatkówki po implantacji deksametazonu korelowała ze zmniejszeniem poziomu persefyny i pentraksyny 3. U ok. 50% pacjentów wykazano zmniejszenie poziomu czynnika wzrostu hepatocytów, VEGF, białek wiążących insulinopodobny czynnik wzrostu oraz endostatyny o ok. 30%. W teście immunoenzymatycznym w 18 oczach (12 CRVO, 6 BRVO) stężenie czynnika wzrostu hepatocytów i VEGF wynosiło wyjściowo: $168,2 \pm 20,1$ pg/ml i $78,7 \pm 10,0$ pg/ml i każdy z nich został zredukowany w 12 oczach po implantacji deksametazonu. Na podstawie tego badania stwierdzono, że pacjenci z RVO są grupą heterogenną pod względem wywołujących obrzęk płamki czynników wazoaktywnych. W podgrupie pacjentów, u których możliwe jest wystąpienie przewlekłego obrzęku płamki, zaobserwowano obecność w cieczy wodnistej m.in.: persefyny, czynnika wzrostu hepatocytów i VEGF [18]. Implanty deksametazonu, obok innych mechanizmów działania, redukują stężenia kilku białek w cieczy wodnistej, zapewniając wielopłaszczyznowe podejście do RVO. Analizę danych dotyczących terapii deksametazonem podawanym doszkliskowo w porównaniu z terapią anti-VEGF przeprowadzili Garweg i wsp. na podstawie publikacji dostępnych w literaturze zagranicznej do sierpnia 2015 r. Celem tej pracy było stworzenie klinicznie uzasadnionego schematu terapeutycznego na podstawie klinicznego doświadczenia

wielu autorów. Analizie poddano 15 pacjentów według projektu prospektywnego oraz 30 pacjentów według projektu retrospektywnego, a minimalny okres obserwacji wynosił 6 miesięcy i wykonano co najmniej 2 implantacje deksametazonu do każdego badanego oka. W zdecydowanej większości oczu zadowalające wyniki osiągnięto w czasie 3–5 miesięcy i wykazano podobną skuteczność w porównaniu z terapią anti-VEGF, która uznawana jest za terapię pierwszego rzutu. Obawy dotyczące bezpieczeństwa związanego z długotrwałym i wielokrotnym stosowaniem deksametazonu nie znajdują potwierdzenia, ponieważ jego implantacja nie jest związana ze stałym wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*) lub z liczbą podań. W porównaniu z terapią anti-VEGF ciężar ponownego leczenia jest zredukowany. U pacjentów z przewlekłym obrzękiem płamki, nieodpowiadających na wielokrotne iniekcje leków anti-VEGF, wynik leczenia deksametazonem jest zachęcający. Jednakże należy zwrócić uwagę na występowanie działań niepożądanych typowo związanych z glikokortykosteroidami. U maksymalnie 20% pacjentów leczonych deksametazonem stwierdzono podwyższenie wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, które w większości przypadków było skutecznie kontrolowane miejscowymi lekami przeciwjaskrowymi, jak również zaobserwowano powstawanie lub progresję zaćmy posteroideowej [19].

Standardem postępowania w zakrzepie naczyń żylnych siatkówki z wtórnym torbielowatym obrzękiem płamki są iniekcje leku anti-VEGF. Niestety, pomimo wielokrotnie wykonywanych iniekcji i często przejściowej poprawy morfologicznej i funkcjonalnej siatkówki stwierdza się nawrót obrzęku płamki (ME). Tservakis i wsp. ocenili w swojej pracy bezpieczeństwo i skuteczność implantu deksametazonu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 0,7 mg u pacjentów z obrzękiem płamki leczonych uprzednio 3 kolejnymi iniekcjami anti-VEGF i niewykazujących poprawy anatomicznej (CRT > 250 μ m w OCT), jak również poprawy ostrości wzroku (BCVA – brak zmiany lub pogorszenie). W badaniu uczestniczyło 10 pacjentów (5 z CRVO i 5 z BRVO), którzy otrzymali deksametazon do komory ciała szklatego w ilości 1–5 implantacji, podawany według schematu „w razie potrzeby”. W 9 na 10 przypadków uzyskano poprawę BCVA, któremu towarzyszyła redukcja CRT. Najczęściej obserwowane działania niepożądane były typowe dla glikokortykosteroidów i opisywane w licznych publikacjach: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (20%), progresja zaćmy (10%) i powstanie zaćmy (10%). Wskaźnik powikłań w postaci zaćmy odnotowany w tym badaniu jest stosunkowo wysoki w porównaniu z opublikowanymi raportami, co można przypisać wielokrotnym implantacjom, ponieważ częstość występowania zaćmy wzrasta z czasem. Nie obserwowano poważnych ogólnoustrojowych lub miejscowych działań niepożądanych w oczach poddawanych powtarzanym implantacjom deksametazonu. Co ciekawe,

u jednego z pacjentów zaobserwowano, że implant został złamany na 2 części, ale nie wpłynęło to na jego skuteczność ani nie spowodowało żadnych innych skutków ubocznych. Ozurdex wydaje się bezpieczną i korzystną opcją leczenia ME w przebiegu RVO, zwłaszcza u pacjentów ze słabą odpowiedzią lub jej brakiem po co najmniej 3 kolejnych comiesięcznych iniekcjach leku anti-VEGF do komory ciała szklстого [20].

W dobie iniekcji doszkliskowych laseroterapia w zakrzepach naczyń żylnych siatkówki nie jest już terapią pierwszego rzutu. W pracy Yuksel i wsp. autorzy porównali rzeczywiste działania ranibizumabu, deksametazonu i laseroterapii siatkówki w obrzęku plamki z powodu zakrzepu gałęzi żyły środkowej siatkówki (BRVO). Do obserwacji włączono 44 pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO. Ramiona leczenia obejmowały standardową opiekę (StCARE, $n = 15$), ranibizumab (RNB, $n = 14$) i implant deksametazonu (DEX, $n = 15$). W grupach DEX i RNB nie wykonywano laseroterapii siatkówki. U pacjentów obserwowano zmiany grubości centralnej siatkówki (CRT) oraz badano ostrość wzroku (VA, *visual acuity*) ze wskazaniem osób, które uzyskały 10 lub więcej liter w porównaniu z wartością wyjściową w okresie 6 miesięcy. W tym okresie poprawa ostrości wzroku w skali logMAR ($p = 0,642$) nie była istotna statystycznie w żadnej badanej grupie. Średni okres obserwacji w RNB wynosił $13,9 \pm 10,7$ miesięcy, w DEX $11,9 \pm 6,3$ miesięcy a w StCARE $11,4 \pm 6,6$ miesięcy. Średnia liczba iniekcji w RNB wynosiła $2,4 \pm 1,4$ (zakres miesięcy: 1–6), a w grupie DEX $1,9 \pm 0,7$ (zakres miesięcy: 1–3). Poprawa ostrości wzroku wynosiła 13,5 w DEX, 7,1 w RNB i 4,5 w StCARE. Średnia CRT na początku badania wynosiła $512,8 \mu\text{m}$ w DEX, $505,1 \mu\text{m}$ w RNB i $345,5 \mu\text{m}$ w grupie StCARE. Średnia redukcja CRT wynosiła: $-146,5 \mu\text{m}$ (28,6%) w DEX, $-241,3 \mu\text{m}$ (47,8%) w RNB i $-45,6 \mu\text{m}$ (13,2%) w StCARE. Statystycznie istotne podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego wystąpiło w grupie DEX. Zarówno RNB, jak i DEX istotnie statystycznie zredukowały obrzęk plamki. Wpływ ranibizumabu na ostrość wzroku był ograniczony, co można przypisać zbyt rzadkim reiniekcjom. Implanty deksametazonu z kolei ze względu na powolne uwalnianie leku cechuje lepsza kontrola i poprawa ostrości wzroku. Niewątpliwie ścisła obserwacja jest niezbędna w celu wykrycia podwyższenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Monoterapia laserowa siatkówki nie jest opcją pierwszego rzutu w dobie terapii iniekcjami doszkliskowymi [21].

W krajowych i zagranicznych czasopismach przedstawiane są liczne prace, które potwierdzają skuteczność zarówno terapii anti-VEGF, jak i deksametazonu podawanego w postaci implantu do komory ciała szklстого o przedłużonym uwalnianiu. W publikacji Ozkaya i wsp. autorzy przedstawiają swoje wyniki z 2-letniej obserwacji w grupie 87 pacjentów, które potwierdzają wysoką skuteczność ranibizumabu w uzyskaniu zarówno poprawy morfologicz-

nej, jak i funkcjonalnej plamki. Implant deksametazonu, co stanowi duże zaskoczenie, poprawił morfologię siatkówki, ale nie ostrość wzroku, co spowodowane było najprawdopodobniej progresją zaćmy. Progresję zmętnienia soczewki wykryto u 5,7% pacjentów w grupie ranibizumabu i aż u 46,1% w grupie deksametazonu. Poprawa ostrości wzroku w grupie ranibizumabu podawanego doszkliskowo na początku badania i po 24 miesiącach wynosiła: $0,64 \pm 0,48$ i $0,49 \pm 0,44$ logMAR. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku w grupie pacjentów leczonych deksametazonem na początku badania i po 24 miesiącach wynosiła: $0,98 \pm 0,56$ i $0,92 \pm 0,61$ logMAR. Centralna grubość siatkówki w grupie ranibizumabu na początku badania i po 24 miesiącach wynosiła: $530 \pm 150 \mu\text{m}$ i $337 \pm 103 \mu\text{m}$. Istotność statystyczną wykazano również w grupie pacjentów leczonych implantacjami deksametazonu, porównując centralną grubość siatkówki na początku badania i po 24 miesiącach, która wynosiła odpowiednio $591 \pm 113 \mu\text{m}$ i $335 \pm 99 \mu\text{m}$. Autorzy tej publikacji nie zaobserwowali w żadnej grupie wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego o więcej niż 10 mmHg [22].

PODSUMOWANIE

Na podstawie analizy powyższych prac można wnioskować, że terapia w przebiegu RVO powinna być zindywidualizowana i dostosowana pod względem chorób ogólnoustrojowych i miejscowych pacjenta. Według *The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusion* zarówno leki anti-VEGF, jak i implant deksametazonu mogą być lekami pierwszego rzutu w leczeniu CRVO. U większości pacjentów z RVO terapię rozpoczyna się obecnie od preparatów anti-VEGF ze względu na ich dobrze udokumentowaną skuteczność oraz przystępność cenową [1, 23]. W pracy Ligiong i wsp. autorzy wykazali, że terapię anti-VEGF cechuje dłuższa skuteczność niż inne formy leczenia, a ponadto wydaje się ona lepszym wyborem w przypadku BRVO niż CRVO [24]. Po kilkuletniej terapii anti-VEGF pacjentów z RVO zaobserwowano, że poprawa i stabilizacja BCVA najczęściej następuje dopiero po 4 latach leczenia [25, 26]. Terapia anti-VEGF jest skuteczna nie tylko w leczeniu obrzęku plamki, ale również w powikłaniach RVO, jak neowaskularyzacja siatkówkowa czy jaskra neowaskularna. Niedogodnością przy stosowaniu anti-VEGF są częste iniekcje i związane z nimi zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej, możliwość wystąpienia zjawiska tachyfilaksji, która powinna skłonić do zamiany leku (*switch*) na inną substancję czynną lub deksametazon. Obecnie zaleca się zastosowanie najpierw 3 comiesięcznych iniekcji anti-VEGF w interwałach, a następnie *switch* w razie utrwalonego lub nawrotowego obrzęku plamki [25, 27–30]. Przy wystąpieniu przewlekłego obrzęku plamki, który związany jest ze stałym, znacz-

nym pogorszeniem ostrości wzroku, wielu autorów skłania się do kontynuowania terapii deksametazonem o przedłużonym uwalnianiu, jednakże należy pamiętać, że potwierdzona w wielu pracach wysoka skuteczność ograniczona jest do pierwszych 2–3 miesięcy leczenia deksametazonem, a następnie stężenie deksametazonu obniża się, co jest zgodne z farmakokinetyką leku [1, 31]. Ze względu na możliwe wystąpienie działań niepożądanych po implantacji deksametazonu do komory ciała szklatego, jak wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, nie zaleca się jego podawania u pacjentów z jaskrą. Podwyższone wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego są najczęściej przejściowe i dają się skutecznie kontrolować miejscowymi lekami obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe. Ze względu na możliwość wystąpienia zaćmy posteroideowej bezpieczniej jest zastosować implant deksametazonu u pacjentów z wszczepem sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej niż w oczach fałszywych, natomiast przeciwwskazaniami do zastosowania implantu glikokortykosteroidu są: afakia, wszczepy sztucznych soczewek przedniokomorowych z uszkodzoną torebką tylną soczewki oraz soczewki z fiksacją tęczykową lub twarówkową. Implant deksametazonu jest lepszym wyborem niż lek anti-VEGF u osób po niedawno przebytych incydentach sercowo-naczyniowych oraz u pacjentów, którzy nie tolerują comiesięcznych iniekcji doszkliskowych.

Deksametazon jako syntetyczny glikokortykosteroid hamuje syntezę i uwalnianie cytokin, m.in. interleukiny-1, interleukiny-6, interleukiny-8 oraz TNF- α , a hamując aktywność fosfolipazy A2, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego i w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Deksametazon zmniejsza ponadto stężenie VEGF w komorze ciała szklatego i w tym aspekcie jego działanie jest spójne z głównym działaniem leków anti-VEGF [1, 23, 32], co jest najpewniej przyczyną coraz większej liczby prac podejmujących temat terapii łączonej w leczeniu zakrzepicy naczyń żylnych siatkówki. Zarówno leki anti-VEGF, jak i glikokortykoste-

roidy wydają się bezpieczne dla rogówki, nie redukują ilości komórek śródbłonka rogówki, poprawiają morfologię siatkówki i naczyńówki potwierdzone w badaniu OCT, jak również przywracają funkcję siatkówki poprzez poprawę ostrości wzroku w badaniu BCVA oraz czułości siatkówki potwierdzone w badaniu mikroperymetrycznym.

Autorzy wielu prac podkreślają skuteczność terapii anti-VEGF w interwałach, w schemacie 3 comiesięcznych iniekcji, a przy braku poprawy lub nawrotach obrzęku płamki zalecają *switch* na inny preparat anti-VEGF lub implant deksametazonu. Przy zadowalającym efekcie terapeutycznym po iniekcjach leku anti-VEGF, podawanych co miesiąc, wymagane są ścisła obserwacja i ewentualne podanie leku anti-VEGF w schemacie PRN (*pro re nata*) lub T&E (*treat and extend*).

W przyszłości warto przeprowadzić badanie porównujące np. terapię PRN z zastosowaniem implantu deksametazonu i leków anti-VEGF, zwłaszcza z podziałem pacjentów na grupę BRVO i CRVO oraz podziałem na postać niedokrwienną i bez niedokrwienia w celu dokonania analizy wyników leczenia związanych z poprawą funkcjonalną narządu wzroku, występowaniem działań niepożądanych oraz analizą kosztów [1]. Niezbędne są również randomizowane badania kliniczne (RCTs, *randomized clinical trials*) porównujące bezpośrednio skuteczność terapii anti-VEGF z doszkliskowymi glikokortykosteroidami i ewentualnie laseroterapią w leczeniu obrzęku płamki wtórnym do RVO [24].

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Michalska-Małecka

Klinika Okulistyki, Katedra Okulistyki, Wydział Lekarski
w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

40-514 Katowice, ul. Ceglana 35

e-mail: k.michalska-malecka@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Gao L, Zhou L, Tian C, et al. Intravitreal dexamethasone implants versus intravitreal anti-VEGF treatment in treating patients with retinal vein occlusion: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology* 2019; 19(1): 8.
2. Laouri M, Chen E, Looman M, et al. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye* 2011; 25(8): 981-988.
3. Yagi H, Sumino H, Aoki T, et al. Impaired blood rheology is associated with endothelial dysfunction in patients with coronary risk factors. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 62(2): 139-150.
4. Zhang Y, Yao Z, Kaila N, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab after intravitreal administration in patients with retinal vein occlusion or diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2237-2246.
5. Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Inflammatory factors in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2012; 227(3): 146-152.
6. Damasceno EF, Neto AM, Damasceno NA, et al. Branch retinal vein occlusion and anabolic steroids abuse in young bodybuilders. *Acta Ophthalmologica* 2009; 87(5): 580-581.
7. Kaiser PK. Steroids for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(6): 1095-1096.

8. Proenca Pina J, Turki K, Labreuche J, et al. Efficacy and Safety in Retinal Vein Occlusion Treated with at Least Three Consecutive Intravitreal Dexamethasone Implants. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 6016491.
9. Kim M. Usefulness of anti-vascular endothelial growth factor combined with dexamethasone implant for retinal vein occlusion. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1451-1453.
10. Pommier S, Meyer F, Guigou S, et al. Long-Term Real-Life Efficacy and Safety of Repeated Ozurdex(R) Injections and Factors Associated with Macular Edema Resolution after Retinal Vein Occlusion: The REMIDO 2 Study. *Ophthalmologica* 2016; 236(4): 186-192.
11. Guler HA, Ornek N, Ornek K, et al. Effect of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) on corneal endothelium in retinal vein occlusion patients: Corneal endothelium after dexamethasone implant injection. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 235.
12. Altunel O, Goktas A, Duru N, et al. The Effect of Age on Dexamethasone Intravitreal Implant (Ozurdex(R)) Response in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion. *Seminars Ophthalmol* 2018; 33(2): 179-184.
13. Singer MA, Jansen ME, Tyler L, et al. Long-term results of combination therapy using anti-VEGF agents and dexamethasone intravitreal implant for retinal vein occlusion: an investigational case series. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 31-38.
14. Altunel O, Duru N, Goktas A, et al. Evaluation of foveal photoreceptor layer in eyes with macular edema associated with branch retinal vein occlusion after ozurdex treatment. *Int Ophthalmol* 2017; 37(2): 333-339.
15. Arifoglu HB, Duru N, Altunel O, et al. Short-term effects of intravitreal dexamethasone implant (OZURDEX(R)) on choroidal thickness in patients with naive branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79(4): 243-246.
16. Bandello F, Parravano M, Cavallero E, et al. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2015; 53(4): 207-216.
17. Winterhalter S, Lux A, Maier AK, et al. Microperimetry as a routine diagnostic test in the follow-up of retinal vein occlusion? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(2): 175-183.
18. Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, et al. Pro-Permeability Factors After Dexamethasone Implant in Retinal Vein Occlusion; the Ozurdex for Retinal Vein Occlusion (ORVO) Study. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(2): 313-321 e319.
19. Garweg JG, Zandi S. Retinal vein occlusion and the use of a dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in its treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(7): 1257-1265.
20. Tservakis I, Koutsandrea C, Papaconstantinou D, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of persistent macular edema secondary to retinal vein occlusion in eyes previously treated with anti-vascular endothelial growth factors. *Curr Drug Saf* 2015; 10(2): 145-151.
21. Yuksel B, Karti O, Celik O, et al. Low frequency ranibizumab versus dexamethasone implant for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Exp Optom* 2018; 101(1): 116-122.
22. Ozkaya A, Tarakcioglu HN, Tanir I. Ranibizumab versus Dexamethasone Implant in Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion: Two-year Outcomes. *Optom Vis Sci* 2018; 95(12): 1149-1154.
23. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(2): 167-180.
24. Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(5): 519-529.
25. Pielen A, Buhler AD, Heinzelmann SU, et al. Switch of Intravitreal Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion from Anti-VEGF to Dexamethasone Implant and Vice Versa. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 5831682.
26. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 209-219.
27. Berger AR, Cruess AF, Altomare F, et al. Optimal Treatment of Retinal Vein Occlusion: Canadian Expert Consensus. *Ophthalmologica* 2015; 234(1): 6-25.
28. Bajor A, Pielen A, Danzmann L. [Retinal Vein Occlusion – Which Treatment When?]. *Klin Monbl Augenheilkund* 2017; 234(10): 1259-1265.
29. Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology* 2016; 123(1): P182-208.
30. Feltgen N, Pielen A. [Retinal vein occlusion: Therapy of retinal vein occlusion]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2015; 112(8): 695-704; quiz 705-696.
31. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 80-86.
32. Park SP, Ahn JK. Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and interleukin-6 after intravitreal triamcinolone for branch retinal vein occlusion. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36(9): 831-835.