

Intravitreální implantáty v terapii uveitid

Michaela Brichová

Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Intravitreální implantáty se využívají v terapii uveitid buď samostatně, nebo v kombinaci s celkovou terapií. V případě kortikoidních implantátů (dexamethason, fluocinolon acetonid) významně snižují potřebu celkové léčby a tedy i četnost systémových vedlejších účinků. Implantát s ganciklovirem u cytomegalovirové retinitidy eliminuje nutnost opakovaných intravitreálních injekcí. Výhody této formy léčby výrazně převyšují riziko a závažnost lokálních nežádoucích účinků (katarakta, glaukom, amoce).

Klíčová slova: uveitida, intravitreální implantát, dexamethason, fluocinolon acetonid, ganciklovir.

Intravitreal implants for the treatment of uveitides

Intravitreal implants are used to treat uveitides either alone or in combination with systemic therapy. In the case of corticoid implants (dexamethasone, fluocinolone acetonide), they significantly reduce the need for systemic therapy and thus the frequency of side effects. Ganciclovir implant in cytomegalovirus retinitis eliminates the need for repeated intravitreal injections. The benefits of this form of treatment significantly outweigh the risk and severity of local side effects (cataract, glaucoma, retinal detachment).

Key words: uveitis, intravitreal implant, dexamethasone, fluocinolone acetonide, ganciclovir.

Úvod

Uveitida je zánět postihující duhovku, řasnaté těleso a cévnatku, který může přecházet na okolní struktury (sítnice, retinální cévy, zrakový nerv, skléra, rohovka). Dle anatomického členění rozlišujeme přední uveitidu (iritida, iridocyklitida), intermediální uveitidu (vitritida, pars planitida), zadní uveitidu (retinitida, chorioretinitida, choroiditida, vaskulitida) a panuveitidu s projevy zánětu v celém bulbu (1). Především při projevech nitroočního zánětu v oblasti zadního segmentu oka se jedná o zrak ohrožující onemocnění, které se v západním světě podílí v 10–15 % na všech případech slepoty (2). Kauzálně lze ovlivnit necelých 30 % uveitid, které jsou infekčního původu (viry, bakterie, paraziti, plísňe). V takovém případě je cílená terapie indikována dle identifikovaného patogenu (PCR, sérologie) nebo na základě charakteristického klinického obrazu. Většina uveitid je neinfekčních a patří do skupiny imunitně podmíněných

zánětlivých onemocnění. Asi 25–30 % neinfekčních uveitid je součástí některé systémové choroby: např. ankylózující spondylartritida, juvenilní idiopatická artritida, sarkoidóza, roztroušená skleróza, Behçetova nemoc (3). Zánětlivou aktivitu v oblasti předního segmentu (přední uveitidu) lze většinou ovlivnit aplikací léčiv lokálně ve formě kapek, mastí nebo gelů. V případech, kdy aktivita uveitidy ohrožuje zrakovou funkci oka (intermediální, zadní nebo panuveitida či přední uveitida s komplikacemi na zadním segmentu), je indikováno nasazení celkové terapie. Výběr léku závisí na řadě faktorů: typ uveitidy, stáří a zdravotní stav pacienta, druh případné asociované systémové choroby. Léky první volby jsou většinou systémově podané kortikoidy, následují kortikoidy šetřící imunosupresiva a biologika. Terapie nitroočního zánětu je u řady pacientů limitována účinností léčiva, snášenlivostí léku a rozvojem případných očních či systémových vedlejších účinků.

Intravitreální implantáty

Zkoumání nových možností terapie imunitně podmíněných chorob je vedeno snahou o cílené ovlivnění kaskády zánětlivých procesů na úrovni prozánětlivých cytokinů s minimalizací celkových nežádoucích projevů léčby. Proto se i systémová léčba uveitid rozšiřuje, a to především o nové formy biologických léčiv. U takto lokalizované patologie je možné využít také lékové formy podané do okolí oka (parabulbární aplikace depotních kortikoidů) nebo aplikovat léčiva přímo do oka.

Pro intravitreální aplikace byly vyvinuty depotní intravitreální implantáty kortikoidů, které lze cestou pars plana aplikovat do bulbu. Používají se u neinfekčních uveitid postihujících zadní segment (intermediální, zadní a panuveitidy), často doprovázených cystoidním makulárním edémem. Tato forma terapie nevykazuje systémové nežádoucí účinky. Může být však spojena s očními komplikacemi (sufuse v oblasti vpichu, katarakta, glaukom,

poškození sítnice, hemoftalmus, amoce, infekční endoftalmitida, nekrotizující retinitida, centrální serózní chorioretinopatie aj.). Ideální pro indikaci intravitreálních kortikoidních implantátů je jednostranný zánět nebo projevy bilaterální, ale výrazně asymetrické, u kterých je zrak ohrožen jen v jednom bulbu. V případě oboustranné aktivity nitroočního zánětu je vhodnější použít systémovou terapii. Pokud je uveitida asociována s některou ze systémových chorob, pak výběr léku závisí na volbě vzešlé ze společných konzultací. V takových případech má léčba implantáty své místo jako adjuvantní terapie, která doplňuje systémovou léčbu při relapsu nitroočního zánětu na udržovací nízké dávce imunosuprese.

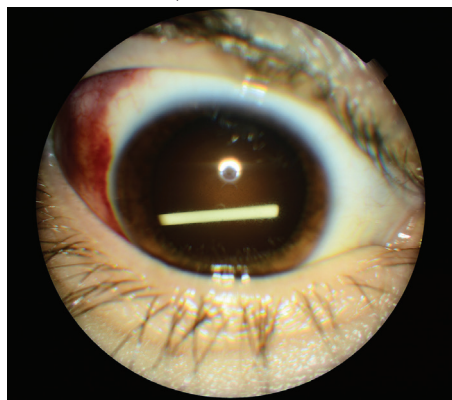
V klinické praxi se používá přípravek Ozurdex (Allergan Pharmaceuticals Ireland, Irsko). Jedná se o intravitreální tyčinkový implantát (délka 6 mm, průměr 0,46 mm) obsahující 700 µg dexamethasonu a pomocné látky – polyglaktin (1 : 1) zakončený esterem a polyglaktin (1 : 1) zakončený kyselinou. Vedle aktivní neinfekční uveitidy s projevy v oblasti zadního segmentu oka je přípravek indikován u makulárního edému při diabetické retinopatii nebo po větrové či centrální venózní okluzi (4). Kontraindikace zahrnují hypersenzitivitu na léčivou či pomocné látky, infekci oka nebo periokulární krajiny, pokročilý dekompenzovaný glaukom a porušené diafragma čočka-duhovka, kde hrozí přesun implantátu ze sklivce do přední komory (afakie, arteficiální nitrooční čočka v přední komoře či fixovaná na duhovce nebo transsklerálně, ruptura zadního pouzdra čočky). Podávání v době gravidity a laktace

se nedoporučuje. Ozurdex se za sterilních podmínek pomocí aplikátoru zavádí cestou pars plana do sklivce, kde volně plave (Obr. 1. a 2.). Z plně biodegradabilního implantátu se postupně uvolňuje účinná látka. Koncentrace dexamethasonu ve sklivci dosahuje maxima během 7 dní a na této úrovni se udržuje po dobu 2 měsíců, poté postupně klesá. V případě uveitidy bylo prokázáno ovlivnění zánětlivých pochodů po dobu 3–6 měsíců (4). Ozurdex potlačuje zánětlivou proliferaci a migraci buněk, snižuje poškození hematookulární bariéry a redukuje makulární edém (5). Publikované studie dokumentují snížení nebo vymizení cystoidního makulárního edému (Obr. 3.), projasnění sklivcových zákalů s funkčním zlepšením oka (4). Dle studie HURON došlo k statisticky významnému zlepšení centrální zrakové ostrosti, které přetrvalo až 6 měsíců (6). Zároveň aplikace Ozurdexu signifikantně častěji umožnila snížení celkové terapie, především systémových kortikoidů (4, 6). Off-label byl dexamethasonový implantát užít u dalších závažných chorob zadního segmentu (retinitis pigmentosa, Coatsova nemoc, vasoproliferativní tumor sítnice apod.), ale i u infekčních uveitid (za předpokladu současné kauzální terapie), většinou k ovlivnění komplikujícího makulárního edému (4). U neinfekčních uveitid je možné Ozurdex použít ke zklidnění nitroočního zánětu po operaci komplikované katarakty. V těchto případech je bezpečnější variantou v porovnání s navýšením celkově podávaných kortikoidů v období před výkonem a po něm (4). Po aplikaci dexamethasonového implantátu

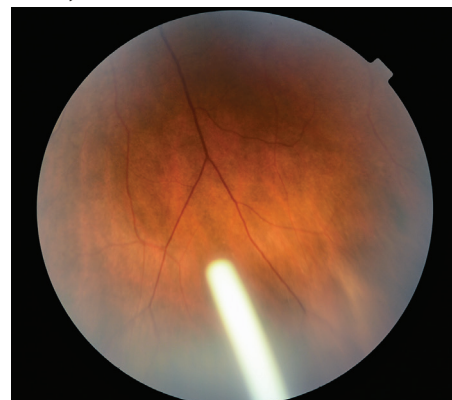
je nutné pacienty pravidelně sledovat a monitorovat případné vedlejší účinky. Zatímco riziko vzniku méně častých komplikací (hemoftalmus, amoce, endoftalmitida) se rychle snižuje, k elevaci nitroočního tlaku (NOT) nebo vzniku katarakty může dojít s časovým odstupem. Především nitrooční hypertenzi či rozvoji glaukomu (NOT > 25 mmHg) se v souvislosti s Ozurdexem věnovala řada studií (4). K elevaci NOT (o 10 mmHg proti výchozí hodnotě) došlo maximálně u 30 % očí (4, 6). Nejčastěji NOT vzrůstal během 2 týdnů a nejvyšších hodnot dosahoval 45.–60. den po implantaci. V 90 % případů postačila k bezpečnému snížení NOT lokální anti-glaukomová terapie, bez nutnosti indikovat chirurgickou intervenci (4, 6). Na rozdíl od glaukomu není katarakta u dospělých pacientů považována za závažnou komplikaci a přínos intravitreální léčby výrazně převyšuje riziko spojené s rozvojem katarakty včetně případného operačního řešení. Opakované aplikace Ozurdexu jsou v indikovaných případech možné, nedoporučují se však dříve než po 6 měsících (4, 6).

Druhým intravitreálním implantátem s kortikoidy je Iluvien (Alimera Sciences Europe, Irsko). Přípravek je v České republice registrován, ale jeho širšímu uplatnění v současnosti brání vysoká cena. Implantát (velikost 3,7 × 0,7 mm) obsahuje 190 µg fluocinolonu acetonidu a pomocné látky (polyvinylalkohol, polyimidová trubička a upravený dimetikon). Účinná látka se postupně uvolňuje v množství 0,2 µg denně po dobu 36 měsíců. Přípravek je schválen k léčbě neinfekční uveitidy postihující zadní segment

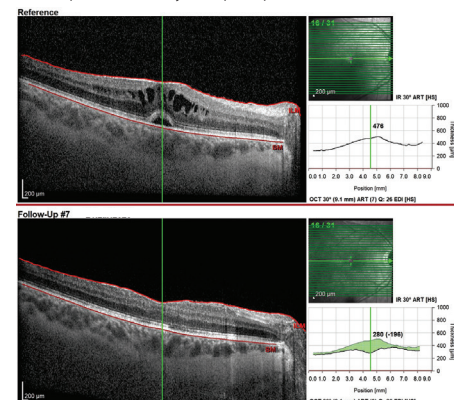
Obr. 1. Snímek předního segmentu oka po aplikaci Ozurdexu: temporálně sufuse spojivky po aplikaci, za čočkou ve sklivci implantát



Obr. 2. Snímek zadního segmentu oka po aplikaci Ozurdexu: implantát ve sklivci v dolní polovině zadní komory



Obr. 3. Optická koherenční tomografie, horizontální transfoveolární řez: cystoidní makulární edém a ústup nálezu 3. týden po aplikaci Ozurdexu



a k léčbě diabetického makulárního edému (7). V případě uveitid platí podobné zásady jako u přípravku Ozurdex. Při možnosti výběru se obecně doporučuje volit implantát s dexamethasonem u chronických uveitid s vyšší aktivitou a Iluvien použít v méně aktivní a v udržovací fázi. Implantát se zavádí pomocí jednorázového aplikátoru za aseptických podmínek do sklivce cestou pars plana. Jaffe a kol. publikovali výsledky potvrzující jak snížení rizika recidivy, tak prodloužení času do recidivy a zlepšení centrální zrakové ostrosti u očí léčených fluocinolonem proti kontrolní skupině. Vzestup NOT byl v případě Iluvienu v průběhu sledování popisován až ve 42,5 % očí, přičemž až u 5,7 % očí selhala konzervativní terapie a byla indikována chirurgická intervence. Operace komplikované katarakty byla provedena u 74 % očí (8). Z výsledků fáze 3 klinické studie vyplývá, že i po 36 měsících po aplikaci Iluvienu přetrvává u léčené skupiny signifikantně nižší riziko recidivy uveitidy, lepší úroveň centrální zrakové ostrosti a nižší potřeba navyšovat celkovou terapii kortikoidy (7, 8). Navíc u 42 % očí se remise udržela po celou sledovací dobu, tj. až po dobu 80 měsíců (9).

Pokud dojde k relapsu uveitidy, je možné opakovat aplikaci fluocinolonu acetonidu po 12 měsících (7, 8, 9).

Kauzální léčba infekční uveitidy je volena podle identifikovaného nebo předpokládaného infekčního agens. Uplatňují se zde antivirotika, antibiotika, antimykotika či tuberkulostatika. Většina infekčních nitroočních zánětů se léčí celkově (oční toxoplasmóza, luetická uveitida, oční forma tuberkulózy, herpetické infekty). Některé přípravky lze aplikovat formou injekce intravitreálně většinou na závěr pars plana vitrektomie (antimykotika, antivirotika, antibiotika). Pro léčbu cytomegalovirové (CMV) retinitidy bylo vyvinuto několik typů intravitreálních implantátů. Od roku 1996 se u CMV retinitidy u pacientů se syndromem získané imunodeficiency (AIDS) používá ganciklovirový implantát Vitrasert (Bausch & Lomb, USA), který není v České republice dostupný (10). Přípravek obsahuje tabletu gancikloviru (4,5–6,4 mg) a neaktivní složku, stearat hořčnatý. Tableta je potažena polyvinylalkoholem a polymery ethylenvinylacetátu. Intravitreální implantát se fixuje ke sklěře v oblasti pars plana. Účinná látka se uvolňuje v množství 1 µg/hodinu po

dobu 6 měsíců. Po zavedení vysoce aktivní antiretrovirové léčby (HAART) se významně snížila incidence AIDS, a tedy i provázejících oportunních infekcí včetně CMV retinitidy. S prodloužením života pacientů se v souvislosti s používáním Vitrasertu zkoumala dlouhodobá bezpečnost přípravku a četnost významných vedlejších účinků implantátu (hemoftalmus, amoce, jizvení sítnice). Oktavec a kol. publikovali studii s kohortou 115 pacientů a 166 očí. Použito bylo celkem 257 implantátů. U 57 očí došlo k 126 komplikacím (0,19 komplikací/oko/rok). Nejčastěji se jednalo o kataraktu, hemoftalmus či amoci sítnice. Autoři potvrdili, že riziko těžké ztráty vize v souvislosti s aplikací ganciklovirového implantátu je nízké (0,005/rok) (11).

Závěr

Intravitreální implantáty představují především v případě kortikoidních přípravků výrazný posun v léčbě nitroočních zánětů a jsou v indikovaných případech vhodnou alternativou systémové terapie. Jejich základním přínosem je možnost redukovat či vysadit celkovou léčbu, a tím snížit četnost systémových vedlejších účinků.

LITERATURA

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(3): 509–516.
2. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007; 18(6): 487–492.
3. Barisani-Asenbauer T. Uveitis – a rare disease often associated with systemic diseases and infections – a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 57.
4. Iovino C, Mastropasqua R, Lupidi M, et al. Intravitreal dexamethasone implant as a sustained release drug delivery device for the treatment of ocular diseases: a comprehensive review of the literature. *Pharmaceutics* 2020; 12(8): 703.

5. Wang K, Wang Y, Gao L, et al. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Biol Pharm Bull*. 2008; 31(8): 1541–1546.
6. Lowder C, Rubens Belfort Jr R, Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011; 129(5): 545–553.
7. Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G, et al. Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye – evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2020; 10(1): 32.

8. Jaffe GJ, Pavesio C. Effect of an fluocinolone acetonide insert on recurrence rates in noninfectious intermediate, posterior, or panuveitis: 3-year results. *Ophthalmology*. 2020; 127(10): 1395–1404.
9. Meira J, Madeira C, Falcão-Reis F, et al. Sustained control from recurring non-infectious uveitic macular edema with 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant – a case report. *Ophthalmol Ther* 2019; 8: 635–641.
10. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997; 337(2): 83–90.
11. Oktavec KC, Nolan K, Brown DM. Clinical outcomes in patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 728–733.