

# OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753



PROGRAM EDUKACYJNY  
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW  
**„KOMPENDIUM OKULISTYKI”**

**BIOLOGICZNE LECZENIE  
CHORÓB BŁONY NACZYNIOWEJ**

dr n. med. Joanna Przeździecka-Dołyk,  
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego  
Klinika Okulistyki  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego  
ul. Czerniakowska 231  
00-416 Warszawa  
tel.: 22 5841 185, fax: 22 6297 109  
www.pto.com.pl e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,  
Szanowny Panie Doktorze,*

*Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu*

*PROGRAM EDUKACYJNY DLA LEKARZY PRAKTYKÓW „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.*

*Kontynuujemy program w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.*

*Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.*

*Sądzę, że opracowania tematyczne, które będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej. Miłej lektury!*

Prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek  
Przewodnicząca Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY  
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

PROGRAM EDUKACYJNY  
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

**Zeszyt 3'2018 (43)**

**BIOLOGICZNE LECZENIE CHORÓB BŁONY NACZYNIOWEJ**

dr n. med. Joanna Przeździecka-Dołyk, prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

**PATRONAT**

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE

**Opiekun merytoryczny**

prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek

przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Kierownik Kliniki Okulistyki w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym  
im. prof. W. Orłowskiego, Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego

**Koordynator programu**

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OF TAL

WARSZAWA 2018

**RADA PROGRAMOWA**

prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek, prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik,  
 prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon, prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk,  
 prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz,  
 prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek, prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki,  
 prof. dr hab. n. med. Edward Wylegała, dr hab. n. med. Marcin Stopa, dr n. med. Anna M. Ambroziak

**WYDAWCA**

OFTAL Sp. z o.o., ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, tel. 22 670-47-40  
 dyrektor wydawnictwa – Elżbieta Bielecka  
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl, www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu zawodowym uczestnikom programu przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

**PROJEKT GRAFICZNY**

Robert Stachowicz

**SKŁAD KOMPUTEROWY**

– Studio Design-Express

**DRUK**

„Regis” Sp. z o.o.

**DOTYCHCZAS UKAZAŁY SIĘ:**

- ROK 2008:** 1 – Diagnostyka zmian jaskrowych – praktyczne aspekty, 2 – Leczenie przeciwbakteryjne, 3 – Powikłania okulistyczne cukrzycy, 4 – Suche oko.
- ROK 2009:** 5 – Stany zapalne narządu wzroku u dzieci i młodzieży, 6 – Alergia, 7 – Objawy chorób ogólnych w okulistyce, 8 – AMD.
- ROK 2010:** 9 – Tętniaki mózgu – objawy okulistyczne, 10 – Współczesne aspekty diagnostyki i leczenia stwardnienia rozlanego z uwzględnieniem roli lekarza okulisty, 11 – Objawy okulistyczne przetoki szyjno-jamistej, 12 – Leczenie jaskry.
- ROK 2011:** 13 – Rola lekarza okulisty w diagnostyce i leczeniu guzów przysadki mózgowej, 14 – Gruczoły Meiboma – podstawy anatomii, fizjologii oraz regulacji wydzielania, 15 – Okulistyczne aspekty orzekania o inwalidztwie, 16 – Krótkowzroczność – podstawy epidemiologii i patogenety, zasady postępowania i leczenia, pałapki codziennej praktyki.
- ROK 2012:** 17 – Normy okulistyczne w medycynie pracy, 18 – Odwarstwienie siatkówki, 19 – Widzenie barw, 20 – Zaburzenia powierzchni oka w ujęciu immunologicznym ze szczególnym uwzględnieniem spojówki i nabłonka rogówki.
- ROK 2013:** 21 – Zagadnienia z orzecznictwa w okulistyce, 22 – Zaburzenia powierzchni oka, 23 – Zaburzenia powierzchni oka po zabiegach refrakcyjnych, 24 – Wpływ przewlekłego leczenia przeciwjaskrowego na powierzchnię gałki ocznej i leczenie operacyjne.
- ROK 2014:** 25 – Ciężki ZSO – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych ODDISEY Algorytm, 26 – Cztery płaszczyzny relacji lekarz-pacjent, 27 – Prawne i ekonomiczne aspekty komunikacji z pacjentem, 28 – Rola lekarza okulisty we wczesnym rozpoznawaniu wybranych chorób endokrynologicznych.
- ROK 2015:** 29 – Współpraca alergologów, okulistów i dermatologów w leczeniu alergicznych chorób narządu wzroku, 30 – Leczenie bólu u pacjentów okulistycznych, 31 – Chemioterapia infekcji bakteryjnych – jak połączyć wiedzę kliniczną z podstawami mikrobiologii i farmakologii. Część I, 32 – Chemioterapia infekcji bakteryjnych, jak połączyć wiedzę kliniczną z podstawami mikrobiologii i farmakologii. Część II.
- ROK 2016:** 33 – Zakrzep żyły środkowej siatkówki – od postawienia diagnozy do leczenia, 34 – Badania elektrofizjologiczne w okulistycznej praktyce klinicznej. Część I. Diagnostyka nerwu wzrokowego i drogi wzrokowej, 35 – Badania elektrofizjologiczne w okulistycznej praktyce klinicznej. Część II. Diagnostyka nabłonka barwnikowego i siatkówki, 36 – Soczewki wieloogniskowe, terażniejszość i przyszłość.
- ROK 2017:** 37 – Immunomodulacja miejscowa w przebiegu zespołu dysfunkcyjnych łez i schorzeń powierzchni oka – cyklosporyna, 38 – Zastosowanie badań elektrofizjologicznych w diagnostyce ZBN, 39 – Jaskra, 40 – Nowoczesne postępowanie w terapii cukrzycowego obrzęku plamki.
- ROK 2018:** 41 – Badania elektrofizjologiczne w diagnostyce neuropatii jaskrowej, 42 – Zespół suchego oka a algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne – wytyczne do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ściągane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

## 1. Wstęp

Terapie biologiczne stosowane w wielu dziedzinach medycyny – reumatologii, dermatologii, gastroenterologii, neurologii i angiologii, przeżywają rozkwit. W obrębie oka celami stosowania terapii biologicznych są osiągnięcie kontroli stanu zapalnego oraz zmniejszenie dawki dobowej stosowanego doustnie prednizolonu poniżej 7,5 mg. Terapie biologiczne znajdują zastosowanie głównie w przypadkach nieinfekcyjnych (idiopatycznych) zapaleń błony naczyniowej (ZBN) opornych na konwencjonalne leczenie, braku tolerancji tego leczenia lub tolerancji niewielkiej – jako leczenie immunosupresyjne drugiego rzutu lub jako leki zmniejszające zapotrzebowanie na steroidy. Nie powinny natomiast być traktowane jako leczenie immunosupresyjne pierwszego rzutu wszystkich jednostek chorobowych. W czasie leczenia biologicznego i po jego zakończeniu (od 6 miesięcy do 1,5 roku od zakończenia terapii, zależnie od zastosowanego preparatu) konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Zahamowanie kaskady prozapalnej stanowi najważniejszy element strategii postępowania terapeutycznego. Zarówno steroidowe, jak i niesteroidowe leki przeciwzapalne są z dobrym skutkiem wykorzystywane w leczeniu schorzeń, u podłoża których leży proces autozapalny. Z uwagi na istotną rolę cytokin, np. interleukiny 1 (IL-1), opracowano różne strategie blokowania tego szlaku (anty-IL-1 $\beta$ ): anakonda (blokuje receptor dla IL-1), rilonacept (wolny receptor dla IL-1, który neutralizuje IL-1 $\beta$ ), kanakinumab (monoklonalne przeciwciało anty-IL-1 $\beta$ ) oraz gewokizumab (humanizo-

wane przeciwciało anty-IL-1 $\beta$ ). Inne cytokiny biorące udział w procesie autozapalnym również mogą być celem postępowania terapeutycznego: przeciwciała anty-TNF (entanercept, infliksymab czy adalimumab) oraz anty-IL-6 (tocilizumab).

## 2. Leki biologiczne

### 2.1 Blokery TNFa<sup>1</sup>

TNF $\alpha$  to cytokina o charakterystyce silnie prozapalnej produkowana przez: limfocyty Th, aktywowane makrofagi, monocyty, neutrofile oraz komórki śródbłonka naczyniowego. Odgrywa istotną rolę w odporności przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym, a w szczególności w tworzeniu ziarniników w trakcie infekcji *Mycobacterium tuberculosis*. Ta cytokina występuje w dwóch postaciach: rozpuszczalnej i związanej z błoną komórkową. Występują również dwa typy receptorów dla TNFa: TNFR1 i TNFR2 aktywowane silniej przez odpowiednio rozpuszczalną i związaną z błoną komórkową formą TNFa.

Przed wdrożeniem leczenia blokerami TNFa należy omówić z pacjentem cały proces terapeutyczny, ponieważ to leczenie może spowodować wiele powikłań:

- ujawnić nierozpoznane do tej pory stwardnienie rozsiane,
- doprowadzić do reaktywacji gruźlicy,
- doprowadzić do reakcji alergicznych podczas wlewu (powolny wlew lub

<sup>1</sup> Zgodnie z pracą opublikowaną przez prof. Zierhuta blokery TNFa to grupa substancji blokujących efekt biologiczny TNFa niezależnie od dokładnego mechanizmu działania. Do tej grupy możemy zaliczyć przeciwciała przeciw TNFa oraz antagonistów receptora dla TNFa.

wcześniejsze podanie hydrokortyzonu zwykle skutecznie zapobiegają tego rodzaju powikłaniom) oraz reakcji w miejscu wkłucia (schłodzenie miejsca wkłucia zmniejsza objawy),

- wywołać nagłą śmierć sercową, zastoinową niewydolność serca,
- doprowadzić do infekcji, w tym histoplazmozy, i inwazyjnych zakażeń grzybiczych,
- wywołać toczeń lub zespół toczniopodobny,
- wywołać reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B (konieczna konsultacja z gastroenterologiem – do rozważenia profilaktyka przed włączeniem terapii),
- wywołać pancytopenię i anemię aplastyczną (rzadkie powikłania); bardzo rzadko w leczeniu infliksymabem raportowano występowanie izolowanej leukopenii, neutropenii i trombocytopenii,
- wywołać chłoniaki (u chorujących na ZBN w przypadku adalimumabu częstość występowania równa się częstości populacyjnej, w przypadku infliksymabu brak pełnych danych).

Istnieje 5 typów blokerów TNFa aprobowanych przez FDA (tabela I): entanercept (Embrel®), imfliksymab/ IFX (Remicade®), adalimumab/ ADA (Humira®), golimumab (Simponi®) oraz certolizumab (Cimzia®). Wszystkie wymienione preparaty blokują receptor dla TNFa na powierzchni komórek (entanercept) lub wolną cząsteczkę TNFa (infliksymab, adalimumab, certolizumab i golimumab). Do objawów niepożądanych zaliczamy zarówno objawy miejscowe wynikające z podania leku, jak i ogólne

takie jak: gorączka, zespół grypopodobny, nagłe reakcje uczuleniowe, również reakcja anafilaktyczna, zakażenia (zwłaszcza górnych dróg oddechowych), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienna serca, w tym dławica, niewydolności krążenia, złośliwe nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, incydenty zatorowo-zakrzepowe), zmiany neurologiczne (zapalenie nerwu wzrokowego – n. II), wytwarzanie przeciwciał (przeciwciała przeciwjadrowe i przeciwciała przeciw podawanym lekom), indukowanie ZBN i przyspieszony rozwój nowotworów (prawdopodobnie nie indukuje powstawania nowotworu *de novo*). Przeciwciała przeciw podawanym lekom mogą w istotny sposób zmniejszać skuteczność tych leków, dla infliksymabu i adalimumabu re-edukacja w odpowiedzi na dawkę leku wynosi około 68%. Równoczesne stosowanie metotreksatu (MTX) lub azatiopryny (AZA) redukuje ryzyko wystąpienia autoprzeciwciał przeciw podawanym lekom o 47%. FDA oceniła blokery TNFa w kontekście stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią jako substancje klasy B (badania na zwierzętach nie wykazały uszkodzeń płodu, nie przeprowadzono jednak badań z udziałem ludzi). Do leków, które w sposób znamienny dla dalszego postępowania klinicznego wpływają na farmakokinetykę blokerów TNFa, możemy zaliczyć: metotreksat, anakinrę, abatacept oraz sulfasalazynę.

Dodatkową możliwość agresywnego leczenia opornych przypadków stwarza podawanie tych leków dożylnie. Podawanie leku wg tego schematu pozwala uniknąć powikłań terapii lub w znacznym

Bloker	Czas półtrwania	Dawkowanie	Dodatkowe informacje
<b>Etanercept</b>	4 dni	s.c. 25 mg/ co 2 tygodnie maksymalne stężenie w surowicy w początkowym okresie leczenia 1,2 µg/ml, po 24 tygodniach terapii wzrasta do 3 µg/ml <sup>1</sup>	
<b>Infliksymab</b>	8–9,5 dnia	i.v. 5 mg/ kg masy ciała w 0, 2 i 6 tygodniach leczenia, a następnie co 8 tygodni <sup>2</sup>	
<b>Adalimumab</b>	10–20 dni	s.c. 40 mg co 2 tygodnie <sup>2</sup>	biodostępność 64%, klirens leku 12 ml/ h
<b>Golimumab</b>	11 dni	s.c. 50 mg co miesiąc, w przypadku pacjentów ważących ponad 100 kg niereagujących na dawkę podstawową dopuszczalne jest zwiększenie dawki do 100 mg co miesiąc	biodostępność 50%, klirens leku 6,9 ± 2 ml/ dzień/ kg miesiąc
<b>cetrolizumab</b>	14 dni	s.c. 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniach leczenia jako dawka nasycająca, a następnie 200 mg co 2 tygodnie	biodostępność 80%, klirens leku 28 ml/ h

**Tab. 1. Stosowanie blokerów TNFa w praktyce – podsumowanie.**

<sup>1</sup> należy jednak pamiętać, że u zdrowych ochotników wykazano znaczne wahania stężenia tego leku w surowicy (8-krotne)

<sup>2</sup> stężenie leku w surowicy pacjentów znacznie się różni międzyosobniczo

stopniu je ograniczyć. Preparaty o udowodnionej skuteczności niewykazujące toksycznego efektu względem komórek siatkówki to infliksymab oraz adalimumab. Zgodnie jednak z wynikami systematycznego przeglądu, który w 2017 roku przeprowadzili Leal i wsp. (zarejestrowanego pod numerem CRD42016041946), brakuje dowodów na kliniczną skuteczność takiego postępowania będących podstawą do stworzenia rekomendacji terapeutycznych. Doszkliskowe iniekcje przeciwciał anty-TNFa pozostają możliwą opcją terapeutyczną, która jednak wymaga wnikliwych badań zarówno nad kliniczną skutecznością leku, jak i bezpieczeństwem jego podania (jedynie

w dwóch badaniach wykorzystano elektroretinografię jako metodę oceny ewentualnego wpływu leku na siatkówkę).

Do tej pory nie opracowano międzynarodowych rekomendacji w odniesieniu do stosowania blokerów TNFa w leczeniu nieinfekcyjnych ZBN jako zespołu jednostek chorobowych – z powodu znacznych różnic zarówno w przebiegu różnych schorzeń, jak i w rokowaniu. Niemniej jednak wyniki wielu badań sugerują, że zastosowanie infliksymabu w leczeniu ciężkich nieinfekcyjnych ZBN, takich jak np. choroba Behçeta, może mieć istotny wpływ na rokowanie. Dodatkowo skuteczność stosowania adalimumabu została udowodniona

w badaniach VISUAL I i VISUAL II. Niestety, te badania nie wnoszą istotnych informacji odnoszących się do skuteczności terapii adalimumabem w porównaniu do skuteczności klasycznie prowadzonej terapii rekomendowanej przez europejską organizację zapobiegania reumatyzmowi (The European League Against Rheumatism – EULAR), to istotnie degradowuje ich wagę.

Innym podejściem jest retrospektywne porównanie skuteczności adalimumabu i infliksymabu w leczeniu nieinfekcyjnych ZBN części pośredniej, tylnej oraz panuveitis. W sierpniu 2018 roku Fabiani i wsp. przedstawili wyniki obserwacji ponad stu pacjentów (66 i 44 leczonych odpowiednio ADA i IFX). Zmniejszenie częstości występowania ZBN w pierwszych 12 miesiącach leczenia oszacowano na 66,7% w grupie IFX i na 84,2% w grupie ADA, w porównaniu do stanu w 12 miesiącach przed terapią ( $p = 0,09$ ). Stosowanie IFX było związane z mniejszym zużyciem kortykosteroidów, rzadziej występującym obrzękiem płamki w przebiegu ZBN oraz mniejszą grubością siatkówki w porównaniu do ADA. Oba preparaty wykazują podobną skuteczność w kontrolowaniu występowania nawrotów zapalenia. Wyniki zaprezentowane przez grupę Fabiani stoją w kontraście do wyników badania z 2017 roku, które przeprowadzili Lejoyeux i wsp. z udziałem małej grupy pacjentów (25 osób) z obrzękiem płamki w przebiegu ZBN, nie wykazali istotnych różnic między grupami ADA i IFX zarówno w grubości siatkówki, jak i w liczbie nawrotów obrzęku w 6. i 12. miesiącach od wdrożenia terapii.

W doniesieniach naukowych opisano, że z dużym prawdopodobieństwem go-

limumab jest skuteczny w leczeniu serii przypadków niereagujących na ADA i IFX, w sytuacji wytworzenia się przeciwciał przeciw lekowi lub utraty efektu terapeutycznego w trakcie leczenia.

Interesujące wyniki leczenia ZBN w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) uzyskano w badaniu SYCAMORE. W badaniu po raz pierwszy oceniano skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo i opłacalność postępowania terapeutycznego (podawanie stałej dawki MTX z włączaniem adalimumabu lub bez jego włączenia) w leczeniu MIZS związanego z zapaleniem stawów. ADA podawano co 2 tygodnie w dawce 20 mg lub 40 mg w zależności od masy ciała pacjentów: w dawce 20 mg u pacjentów o masie ciała  $<30$  kg, a w dawce 40 mg u pacjentów o wadze  $\geq 30$  kg. W badaniu jako *placebo* podawano podskórnie roztwór soli fizjologicznej. Wszystkie dawki substancji (leku lub soli fizjologicznej) podawane podskórnie miały takie same objętości (0,8 ml). Tygodniowa dawka doustnie lub podskórnie podawanego MTX wynosiła od 10 mg do 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała, maksymalna zaś to 25 mg. Terapia adalimumabem w połączeniu z MTX skutecznie kontrolowała stan zapalny i wiązała się z niższą częstością niepowodzeń leczenia (i nawrotów) niż w przypadku przyjmowania *placebo* (jedynie stała dawka MTX). U pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, odnotowano znacznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych niż u tych, którzy otrzymywali *placebo*.

W sierpniu 2018 roku ogłoszono rekomendacje dotyczące ZBN związanego



Zalecenia	Poziom	Moc
Nr 16. Zalecane jest stosowanie leczenia anty-TNF $\alpha$ (adalimumab > infliksymab > golimumab) u pacjentów opornych na leczenie preparatami modyfikującymi przebieg choroby (głównie metotreksatem)	3	C
Nr 17. Na podstawie aktualnych wyników badań etanercept nie powinien być brany pod uwagę w planowaniu terapii	1B	A
Nr 18. Zmiana preparatów anty-TNF może być alternatywnym rozwiązaniem leczenia ZBN, jeśli jest ono oporne na preparaty anty-TNF $\alpha$ stosowane w pierwszym rzucie (choć dowody na to uzyskano z badań prowadzonych z udziałem małych grup pacjentów)	3	C
Nr 19. W przypadku braku skuteczności leczenia anty-TNF $\alpha$ należy rozważyć zbadanie stężenia przeciwciał przeciw lekowi i minimalnego stężenia leku. Jeśli nie stwierdza się przeciwciał, ale stwierdza niskie stężenie minimalne, należy rozważyć zwiększenie dawki leku lub skrócenie przerwy między podawaniem kolejnych dawek	4	D
Nr 20. Tocilizumab, rytuksymab i abatacept mogą stanowić potencjalne opcje lecznicze w przypadkach opornych na wcześniejsze terapie preparatami anty-TNF $\alpha$	3	C

**Tab. II. Zalecenia dotyczące prowadzenia terapii lekami biologicznymi u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu młodzieńczego zapalenia stawów (z uwzględnieniem poziomu dowodów w postaci wyników badań i mocy rekomendacji).**

**Poziomy dowodów w postaci badań:** 1A – metaanaliza badań kohortowych, 1B – metaanaliza badań przypadku, 2A – kontrolowane badanie bez randomizacji, 2B – badanie quasi-eksperymentalne, 3 – badanie opisowe, 4 – opinia eksperta; **Moc rekomendacji:** A – na podstawie dowodów z poziomu 1., B – na podstawie dowodów z poziomu 2. lub ekstrapolowanych z poziomu 1., C – na podstawie dowodów z poziomu 3. lub ekstrapolowanych z poziomów 1. lub 2., D – na podstawie dowodów z poziomu 4. lub ekstrapolowanych wg opinii eksperckiej z poziomów 3. lub 4.

z MIZS wydane z inicjatywy SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe). Zalecenia dotyczące leczenia biologicznego podsumowano w tabeli II. Posługiwano się procedurami operacyjnymi EULAR dotyczącymi najlepszej praktyki klinicznej. Dokument dotyczy zarówno kryteriów diagnostycznych, oceny aktywności schorzenia i postępowania terapeutycznego, jak i oceny skuteczności terapii.

W 2018 roku EULAR zaktualizowała rekomendacje dotyczące postępowania w przy-

padku zmian w narządzie wzroku powstałych wskutek choroby Behçeta. Zgodnie z rekomendacjami infliksymab i adalimumab na równi z interferonem, cyklosporyną A i azatiopryną są zalecane jako leki długotrwanie kontrolujące przebieg tego schorzenia. Jednocześnie podkreśla się konieczność stosowania wysokich dawek steroidów w połączeniu z ww. lekami w celu szybkiej indukcji remisji. Rekomendacje dotyczące przeciwciał anty-TNF $\alpha$  w zajęciu oka zmianami powstałymi wskutek choro-

by Behçeta zwracają uwagę na to, że pomimo większego doświadczenia w stosowaniu infliksymabu, leczenie adalimumabem stanowi ważną alternatywę. Dodatkowo możliwość zamiany obu leków – infliksymabu i adalimumabu – w razie pierwotnego lub wtórnego braku odpowiedzi na terapię jest ważnym jej aspektem.

## 2.2. Immunoglobuliny

Pierwsze wyniki skutecznego dożylnego zastosowania immunoglobulin u pacjentów z ZBN obserwowano w latach 90. XX wieku niezależnie dwa zespoły – Rosenbaum i wsp.

oraz LeHoang i wsp. Niemniej jednak upowszechnienie terapii immunoglobulinami obserwowane w innych dziedzinach medycyny nie miało odzwierciedlenia w okulistyce. W czasie badań na zwierzętach udowodniono, że dożylnie stosowanie immunoglobulin (IV Ig) skutkowało zmniejszeniem proliferacji limfocytów efektorowych i uszkodzenia tkanek. Do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań, dostępne są wyniki badań prospektywnych o typie „open-label” oraz serii przypadków (tab. III).

Do wskazań do ewentualnej terapii „off-label” IV Ig należą: 1. objawowe zapalenia

Autorzy (rok)	Podtyp ZBN	n	Dawkowanie	Skuteczność
Rosenbaum i wsp. (1999)	ciężkie, oporne na leczenie ZBN	10	0,5 g/ kg m.c. przez 3 dni co 4 tygodnie	50%
Le Hoang i wsp. (2000)	retinopatia Birdshot	18	0,8 g/ kg m.c. przez 2 dni co 4 tygodnie przez 6 miesięcy potem co 6–8 tygodni	67% poprawy ostrości wzroku i 50% redukcji CME*
Cassoux i wsp. (2002)	retinopatia Birdshot	19	0,8 g/ kg m.c. przez 2 dni	58% poprawy ostrości wzroku i 65% redukcji CME*
Seider i wsp. (2004)	choroba Behçeta	4	0,4 g/ kg m.c. przez 5 dni; podtrzymująca: 0,4 g/ kg co 6 tygodni	100% poprawy ostrości wzroku i kontrolowania zapalenia
Onal i wsp. (2006)	ciężkie, oporne na leczenie ZBN	5	0,33–0,85 g/ kg m.c. przez 3 dni co 2–4 tygodnie; podtrzymująca: 0,33–0,85 g/ kg m.c. przez 3 dni co 5–6 tygodni	60% poprawy ostrości wzroku i kontrolowania zapalenia
Garcia-Geremias i wsp. (2015)	ciężkie, oporne na leczenie ZBN	4	0,5 g/ kg m.c. przez 3 dni powtarzane w razie potrzeby	75% poprawy ostrości wzroku i kontrolowania zapalenia

**Tab. III. Podsumowanie wybranych badań dotyczących dożylnego zastosowania immunoglobulin w terapii nieinfekcyjnych zapaleń błony naczyniowej.**

\* CME – cystowaty obrzęk płamki

naczyń siatkówki w przebiegu choroby Kawasaki, i 2. wybrane przypadki ciężkiego, opornego na leczenie ZBN. Zalecana dawka wynosi 1–2 g/ kg masy ciała/ miesiąc i jest podawana przez 2–4 następujące po sobie dni co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Następne podania IV Ig powinny być uzależnione od skuteczności terapii i występujących działań niepożądanych. Po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii czas między kolejnymi podaniami leku można wydłużyć do 6 tygodni. W czasie podawania IV Ig konieczne jest wnikliwe monitorowanie pacjentów pod względem:

- odpowiedniego nawodnienia przed podaniem infuzji,
- monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy,
- monitorowania wydalania moczu,
- unikania stosowania diuretyków pętlowych.

### 2.3 Interferon

Interferony (INF) są produkowane w naturalnych warunkach głównie przez komórki dendrytyczne po infekcji wirusowej, ale również przez monocyty/ makrofagi. Różne typy rekombinowanych ludzkich INF  $\alpha$  i  $\beta$  (podsumowanie w tabeli IV) zostały zapobowane jako leki w monoterapii takich schorzeń jak: wirusowe zapalenie wątroby typu B i C u osób dorosłych, różnych rozrostów komórek linii hematopoetycznej, czerniaka złośliwego i stwardnienia rozsianego.

Interferon jest w całości wydalany przez nerki, przeszedłszy zmiany proteolityczne w czasie resorpcji zwrotnej w kanalikach. Średni czas połowicznego rozpadu standardowego preparatu INF wynosi 2–5 h, ten czas jednak może się różnić w zależności od drogi podania oraz substancji. Większość pacjentów (prawie 90%) stosujących INF doświadcza objawów grypopodobnych

Nazwa handlowa	Związek chemiczny
Roferon®	INF $\alpha$ -2a
Pegasys®	glikolowany <sup>1</sup> INF $\alpha$ -2a
Intron A®	INF $\alpha$ -2b
PegIntron®	glikolowany INF $\alpha$ -2b
Avonex®	INF $\beta$ -1a
Rebif®	INF $\beta$ -1a
Betaferon®	INF $\beta$ -1b
Extavia®	INF $\beta$ -1b

**Tab. IV. Podsumowanie nazw handlowych i chemicznych komercyjnie dostępnych interferonów.**

<sup>1</sup> Dokładnie z ang. pegylated (pegylowany). Oznacza to dołączenie do interferonu cząsteczki glikolu polietylenowego. Zabieg ma na celu spowolnienie jego usuwania przez nerki. W teorii formy pegylowane są bardziej skuteczne od swoich niezmodyfikowanych odpowiedników.

w pierwszych tygodniach od rozpoczęcia terapii, mogą one być skutecznie kontrolowane za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Na uwagę zasługuje to, że wystąpienie objawów grypopodobnych jest pozytywnym zjawiskiem świadczącym o prawidłowej reakcji organizmu na wprowadzoną cytokinę. Z drugiej strony brak objawów grypopodobnych odnotowany w wielu badaniach wskazywał na już występujące lub indukowane w czasie terapii przeciwciała przeciw IFN (pozostałe działania niepożądane przedstawiono w tabeli V). Interesujące jest zjawisko występowania różnych zespołów objawów niepożądanych w czasie leczenia interferonem w różnych grupach jednostek chorobowych. Dla przykładu: w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby oraz tylnego ZBN niezwiązanego z chorobą Behçeta

po leczeniu IFN obserwowano hipoplazję i włóknienie szpiku, przednią niedokrwienną neuropatię n. II i retinopatię indukowaną przez IFNa. Częstość występowania poważnych objawów niepożądanych skutkujących koniecznością przerwania leczenia wahała się między 4% a 7,5%.

Do leków, które mogą wpływać na farmakokinetykę interferonu, zaliczamy: allopurinol, warfarynę, aminosalicylany oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę. Zgodnie z zaleceniami IFN nie powinny być rozważane jako opcja terapeutyczna u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Interferon uzyskał rekomendacje EULAR do stosowania w przypadku zajęcia narządu wzroku zmianami powstałymi wskutek choroby Behçeta (podsumowanie w tabeli VI). Zgodnie z omawianymi wy-

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Indukcja przeciwciał anti-DNA (skutkująca wystąpieniem schorzenia o podłożu autoimmunologicznym lub jego pogorszeniem)	< 1%
Łagodna leukopenia	30%
Zaczerwienienie w miejscu wkłucia	10%
Łysienie	10%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	> 1%
Przejściowe podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy	< 1%
Depresja	8%
Parestezje	< 1%
Łuszczyca	< 1%
Zaburzenia funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (w tym epilepsja) inne niż depresja	< 1%

**Tab. V. Podsumowanie częstości występowania działań niepożądanych w czasie leczenia interferonem.**

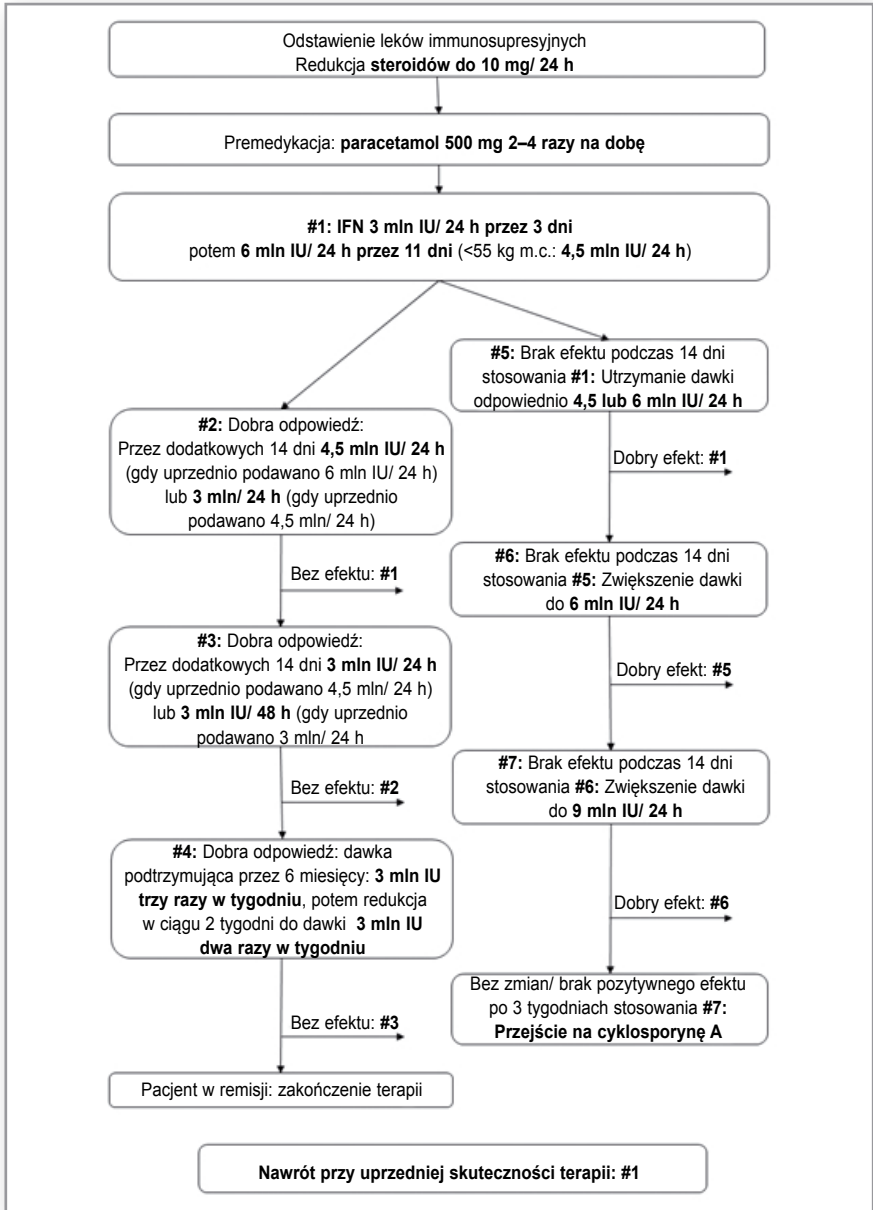
Zalecenia		poziom	moc
Zajęcie narządu wzroku	Postępowanie terapeutyczne w przypadku pacjenta z ZBN wymaga ściślejszej współpracy reumatologów z okulistami, ostatecznymi celami są indukcja i utrzymanie remisji	1B	A
	W razie tylnego ZBN powinno być włączone leczenie immunosupresyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna (IB),</li> <li>• cyklosporyna A (IB),</li> <li>• IFN<math>\alpha</math> (IIA)</li> <li>• monoklonalne przeciwciała anty-TNF (IIA)</li> </ul>	• 1B • 1B • 2A • 2A	A A B B
	Ogólnoustrojowe sterydy należy stosować wyłącznie w połączeniu z azatiopryną lub innymi układowymi lekami immunosupresyjnymi (IIA)	2A	
	Pacjenci, u których wystąpił epizod zagrożenia wzroku z powodu ZBN na początkowym lub nawrotowym etapach choroby powinni być leczeni dużymi dawkami glikokortykosteroidów, infliksymabem lub interferonem	2A	B
	Doszklistkowa iniekcja glikokortykosteroidu jest opcją u pacjentów z jednostronnym zaostreniem jako uzupełnienie leczenia układowego	2A	B
Izolowane przednie ZBN	Zastosowanie systemowych leków immunosupresyjnych może być brane pod uwagę u pacjentów charakteryzujących się gorszymi rokowniczo czynnikami prognostycznymi, takimi jak młody wiek, płeć męska i początek wczesnej choroby	4	D

**Tab. VI. Zalecenia dotyczące prowadzenia terapii lekami biologicznymi u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu choroby Behceta (z uwzględnieniem dowodów z poziomów wyników badań i moc rekomendacji).**

**Poziomy dowodów w postaci badań:** 1A – metaanaliza badań randomizowanych, 1B – metaanaliza badań nierandomizowanych, 2A – kontrolowane badanie bez randomizacji, 2B – badanie quasi-eksperymentalne, 3 – badanie opisowe, 4 – opinia eksperta; **Moc rekomendacji:** A – na podstawie dowodów z poziomu 1., B – na podstawie dowodów z poziomu 2. lub ekstrapolowanych z poziomu 1., C – na podstawie dowodów z poziomu 3. lub ekstrapolowanych z poziomów 1. lub 2., D – na podstawie dowodów z poziomu 4. lub ekstrapolowanych wg opinii eksperckiej z poziomów 3. lub 4.

tycznymi wysokie dawki steroidów mogą być wykorzystywane do szybkiej indukcji remisji, jednak nie w monoterapii w przypadku tylnego ZBN. Preparatami wskazywanymi przez EULAR, które mają długo-

trwały wpływ modyfikujący na chorobę są: azatiopryna, cyklosporyna A, interferon  $\alpha$ , infliksymab i adalimumab. Zgodnie z dostępnymi wynikami badań skuteczność leków biologicznych stosowanych w przy-



Ryc. 1. Zmodyfikowany schemat terapii IFN-α2a.

padku zajęcia oka zmianami powstałymi wskutek choroby Behçeta jest porównywalna i decyzja o wdrożonym leczeniu powinna z jednej strony uwzględniać czynniki związane z pacjentem, z drugiej jednak takie zmienne jak doświadczenie ośrodka w prowadzeniu terapii i możliwości kontynuowania terapii podyktowane polityką zdrowotną danego kraju. Dodatkowo leczenie biologiczne może być rozważane w przypadku izolowanego ZBN w odcinku przednim wobec współwystępowania niekorzystnych rokowniczo czynników.

Niektórzy autorzy zalecają również stosowanie IFN- $\alpha$ 2a jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zapaleniem naczyń siatkówki, zwłaszcza gdy występują już neowaskularyzacja lub ostre okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki. Dodatkowo do wskazań stosowania IFN jako leku drugiego rzutu zaliczamy ciężkie idiopatyczne ZBN z przewlekłym obrzękiem plamki. Opisywane w literaturze przedmiotu serie przypadków sugerują skuteczność leczenia IFN w przebiegu takich chorób jak: mięsak Kaposiego, ZBN związane z zakażeniem wirusem z grupy *herpes*, chorioidopatia pelzająca, zespół Vogta-Koyanagi-Harady<sup>2</sup>, zapalenie współczulne oraz chorioretinopatia typu birdshot.

Zalecenia dotyczące prowadzenia terapii IFN- $\alpha$ 2a zebrano na rycinie 1. W przypadku aktywnego ZBN konieczne jest zaprzestanie stosowania leków immunosupresyjnych (z wyjątkiem steroidów) z uwagi na możliwe interakcje. Dawka doustnych steroidów po-

winna być zmniejszona do 10 mg/ dobę. Po osiągnięciu remisji steroidy należy stopniowo odstawić. Stosowanie w sarkoidozie preparatów IFN- $\beta$  jest podyktowane głównie własnymi obserwacjami i doświadczeniami każdego z ośrodków prowadzących tego typu terapię (brak badań weryfikujących). Odpowiednio do odpowiedzi klinicznej pacjentowi można podawać IFN- $\beta$ 1a podskórnie (trzy razy w tygodniu w dawce 22–44  $\mu$ g) lub domięśniowo (30  $\mu$ g/ tydzień).

## 2.4 Rytuksymab

Rytuksymab to przeciwciało skierowane przeciw CD20 na krążących w krwiobieg limfocytach B indukujące reakcję lizy komórek B w mechanizmie m.in. aktywacji dopełniacza oraz zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej. W odpowiedzi na podanie rytuksymabu obserwuje się znamienne spadki liczby limfocytów B we krwi obwodowej wobec prawidłowego stężenia immunoglobulin. Efekt delecji komórek B jest redukowany przez nową populację tych komórek, do 8 miesięcy. Udowodniono skuteczność leczenia rytuksymabem takich schorzeń jak reumatoidalne zapalenie stawów (Rheumatoid Arthritis – RA) oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Granulomatosis with Polyangiitis – GPA). Średni czas połowicznego rozpadu rytuksymabu wynosi 18 dni w protokole dawkowania RA i 23 dni w protokole dawkowania GPA.

Do powikłań terapii rytuksymabem (opisywanych w warunkach podarży leku z przyczyn innych niż okulistyczne) należą: zespół grypopodobny, reakcja nadwrażliwości, hipotensja i zaburzenia rytmu serca podczas wlewu, zespół Stevensa-Johnsona, anemia,

<sup>2</sup> zespół naczyńniówkowo-oponowy, ang. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKHS), uveodermatologic syndrome

trombocytopenia, leukopenia i neutropenia. Licznie opisywane działania niepożądane stosowania rytuksymabu trudno odnieść do zastosowania w przypadku zapaleń nieinfekcyjnych tkanek oka z uwagi na to, że jedynie wyniki kilku badań opisują leczenie tym preparatem. W tych badaniach rytuksymab nie był stosowany jako leczenie pierwszego rzutu, a jako terapia przypadków opornych na inne schematy terapeutyczne. W takiej sytuacji rytuksymab cechował się dobrym profilem działań niepożądanych; był dobrze tolerowany przez pacjentów, jak również nie spowodował wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego. Obserwowano natomiast reakcje podczas wlewu tego preparatu, dlatego zachodzi konieczność stosowania premedykacji w postaci steroidów przed każdą iniekcją rytuksymabu.

Dowody na skuteczność terapii rytuksymabem nieinfekcyjnych chorób tkanek oka są ograniczone do serii przypadków czy wyników badań retrospektywnych. Wyniki pojedynczych badań dowodzą skuteczności jego podawania w przypadku opornego na leczenie klasyczne zapalenia przedniej części błony naczyniowej, przedniego zapalenia twardówki związanego z zespołem Sjögerna, obwodowego wrzodziejącego zapalenia rogówki związanego z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (dawna nazwa: ziarniniak Wegenera) oraz zapalenia naczyń siatkówki. U pacjentów poddanych terapii tym lekiem opisano przeciwciała przeciwko rytuksymabowi, ich pojawienie się jednak nie zmniejszało skuteczności terapii. Nadal trwa randomizowana próba kliniczna weryfikująca podawanie rytuksymabu w leczeniu choroby Behçeta.

Opisano dwa główne protokoły dawkowania tego leku: schemat dla RA (dwie dożylnie iniekcje 1000 mg co 2 tygodnie; następne dawki po 16 tygodniach w zależności od odpowiedzi klinicznej) oraz schemat dla GPA (pojedynczy wlew dożylny 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/ tydzień podawany co 4 tygodnie wraz ze steroidami).

## 2.5 Interleukiny

### 2.5.1 Anty-IL-1R (anakinra)

Jest to przeciwciało przeciw receptorowi dla interleukiny-1. Badania z udziałem niewielkich grup chorych prezentują obiecujące wyniki u pacjentów cierpiących na *pars planitis*, zapalenie błony naczyniowej w przebiegu choroby Bechçeta oraz w przebiegu przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular syndrome – CINCA). Opisano pojedynczy przypadek skutecznego zastosowania anakinry u dziecka z ZBN opornym na leczenie konwencjonalne. Preparat okazał się również skuteczny w dwóch przypadkach zapalenia twardówki w przebiegu RA. Nie jest zalecane łączenie go z preparatami anty-TNF $\alpha$  (pomimo zapisu producenta w opisie leku). Obserwowane powikłania u pacjentów stosujących anakinrę z przyczyn nieokulistycznych obejmują: predyspozycję na infekcje, niewydolność nerek, neutropenię oraz zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka (3,6 raza).

### 2.5.2 Anty-IL-2R (daclizumab)

Humanizowane monoklinalne przeciwciało wiążące CD25 receptora dla interleukiny-2 (IL-2R) – funkcjonalnie daclizumab



jest antagonistą receptora dla IL-2. Czas jego połowicznego rozpadu wynosi 20 dni. Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych *placebo* wykazały brak skuteczności tego preparatu w przypadkach ZBN w przebiegu choroby Bechçeta, wyniki badań z udziałem małych grup pacjentów (5–25 chorych) natomiast dowodzą jego skuteczności w przypadkach idiopatycznego zapalenia części pośredniej i tylnej błony naczyniowej, retinopatii typu birdshot oraz ZBN w przebiegu choroby Bechçeta, jak również młodzieńczego zapalenia stawów. Do opisywanych powikłań należą: reakcje nadwrażliwości, zmęczenie, zakażenie, wysypki skórne, zaburzenia funkcji wątroby, bóle mięśniowe, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych oraz leukopenia. Dawkowanie dacilizumabu różniło się w zależności od użytego protokołu badania. W leczeniu ZBN dawka 1 mg/ kg m. c. w infuzji podawanej co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a później co 3 tygodnie przez następne 3 miesiące, dawka podtrzymująca podawana raz na miesiąc skutecznie wysyca receptor dla interleukiny 2 na komórkach CD4<sup>+</sup>. Ostatnie próby z podskórnym podawaniem preparatu dacilizumab wydają się obiecujące.

### 2.5.3 Anty-IL-15 (HuMax-IL 15)

Jest to przeciwciało przeciw produkowanej przez jednojądrzaste komórki żerne interleukinie 15. (IL-15) wykazującej działanie synergistyczne z interleukiną 2. IL-15 ma znaczenie dla: indukcji komórek pamięci T CD8<sup>+</sup>, różnicowania, aktywacji i proliferacji komórek B oraz cytotoksyczności komórek NK. Promuje ponadto różnicowanie limfo-

cytów Th do podtypu Th1 o udowodnionym charakterze prozapalnym. Badania eksperymentalne zastosowania anty IL-15 na modelach laboratoryjnych ZBN prezentują obiecujące wyniki.

### 2.5.4 Anty-IL-6R (tocilizumab)

Interleukina 6, produkowana głównie przez limfocyty T oraz monocyty/makrofagi wykazuje działanie plejotropowe. Działa silnie prozapalnie, indukując proliferację i różnicowanie limfocytów T oraz końcową fazę różnicowania komórek B. W eksperymentalnych modelach ZBN (np. EAU) odgrywa istotną rolę w różnicowaniu limfocytów T w kierunku Th17 (o charakterze prozapalnym, zdominowanym przez neutrofile i zwykle tkankowej lokalizacji) w sytuacji jednoczesnej supresji Treg (limfocytów T regulatorowych). Ten preparat wykazywał skuteczność w badaniach eksperymentalnych na modelach laboratoryjnych. Wyniki badania z udziałem niewielkiej grupy dorosłych pacjentów cierpiących na oporne na klasyczne leczenie oraz terapię biologiczną (anty-TNF $\alpha$ ) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej w przebiegu młodzieńczego zapalenia stawów wykazały skuteczność takiego postępowania u 2/3 pacjentów (objawy stawowe zmniejszyły się u wszystkich pacjentów).

### 2.5.5 Anty-IL-17 (AIN457)

Limfocyty Th17 inicjują odpowiedź zapalną zdominowaną przez neutrofile, mają udowodnione znaczenie w wielu chorobach autoimmunologicznych (np. stwardnieniu rozsianym). Uczestniczą również w patogenezie ZBN. Interleukina 17, promuje róż-

nicowanie limfocytów T do komórek Th17. Przeprowadzono 3 badania kontrolowane placebo zastosowania anty IL-17: SHIELD (ZBN w przebiegu choroby Bechçeta), ENDURE (ZBN w stadium remisji) oraz INSURE (aktywne ZBN). Pomimo uzyskania obiecujących wstępnych wyników dotyczących oczu, wszystkie te badania zakończono przed czasem i jak do tej pory nie powrócono do nich.

## 2.6 Alemtuzumab (Campath)

Jest to humanizowane przeciwciało wiążące CD52 („pan-lymphocyte antygen”). Badania z udziałem niewielkich grup pacjentów (4–8 pacjentów) potwierdzają jego skuteczność w leczeniu opornych na klasyczne leczenie ZBN oraz wrzodu Moorena.

Podczas leczenia oraz do 2 miesięcy od jego zakończenia lub do czasu osiągnięcia liczby komórek CD4+ przekraczającej 200 komórek/ $\mu$ l pacjenci otrzymujący alemtuzumab powinni przyjmować doustną profilaktykę przeciw *Pneumocystis jiroveci* (dawna nazwa: *Pneumocystis carinii*) – trimetoprim/sulfametoksazol 960 mg 1 raz dziennie przez 3 dni w tygodniu, oraz przeciw wirusom herpes (famcyklowir 250 mg 2 razy dziennie).

Terapia alemtuzumabem wiąże się z ryzykiem powikłań, do których należą: reakcje nadwrażliwości i toksyczność względem szpiku kostnego (limfopenia występuje u wszystkich pacjentów, dodatkowo mogą występować neutropenia, trombocytopenia oraz anemia). Powikłania dotąd nieopisane u pacjentów leczonych z przyczyn okulistycznych, a opisywane w trakcie leczenia tym preparatem innych jednostek chorobowych, to: ciężkie zakażenia (w tym: toksoplazmoza, aspergiloza, zakażenie cytomegalowirusowe

oraz wieloogniskowa leukoencefalopatia), zawał serca oraz niedoczynność tarczycy.

## 2.7 Abatacept

Abatacept jest w pełni ludzkim rekombinowanym rozpuszczalnym białkiem fuzyjnym. Składa się z części zewnątrzkomórkowej – CD152<sup>3</sup> – połączonej ze zmodyfikowaną domeną Fc ludzkiego IgG4. CTLA4 charakteryzuje się silniejszym wiązaniem z cząsteczkami CD80/CD86 niż CD28, a to skutkuje inaktywacją i zakończeniem odpowiedzi zależnej od limfocytów T. Zgodnie ze sposobem działania abatacept był podawany głównie w leczeniu RA i MIZS, w tych przypadkach udowodniono jego skuteczność. W terapii MIZS z ZBN pacjenci dobrze reagowali na abatacept nawet wtedy, kiedy nie reagowali na wcześniejsze terapie, w tym na anty-TNF i rytuksymab. Nadal jednak badania dotyczą głównie serii przypadków ZBN lub są to analizy wtórne badań prowadzonych przez reumatologów. Nie ma jeszcze rekomendacji w odniesieniu do leczenia abataceptem izolowanego ZBN, jest on zaś rekomendowany zarówno w terapii RA (w monoterapii) i MIZS (w monoterapii), jak i terapii łączonej z MTX u pacjentów powyżej 6. roku życia. Zalecana dawka abataceptu wynosi 10 mg/ kg m. c. w czasie pojedynczego wlewu (podawanego 2-krotnie co 2 tygodnie po dawce inicjującej). Dawka podtrzymująca jest podawana od 4. wlewu co miesiąc.

<sup>3</sup> CD152 – znane jest również jako ang. cytotoxic T cell antigen 4/ CTLA4 – białko kodowane przez gen *CTLA4*, który u człowieka znajduje się w obrębie pąčka 2q33 na chromosomie 2.

## Piśmiennictwo:

- Al Rashidi A, Al Fowez A, Kangave D, Abu el-Asrar AM: *A Long-term clinical outcomes in patients with refractory uveitis associated with Behçet disease treated with infliximab*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21: 468–474.
- American Academy of Ophthalmology: *IOL Implantation in Uveitic Patients – PPP*. Clinical Question; 2013 June.
- American Academy of Ophthalmology: *Preoperative Control of Uveitis – PPP*. Clinical Question; 2013 June.
- American Academy of Ophthalmology: *Uveitis and Cataract Surgery – PPP*. Clinical Question; 2013 June.
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al., for the SYCAMORE Study Group: *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1637–1646. DOI: 10.1056/NEJMoa1614160
- Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin SH: *Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 18: 226–232.
- Fabiani C, Vitale A, et al.: *Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients*. *Clinical Rheumatology*; Published online: 11 August 2018.
- CME MONOGRAPH: *Chronic noninfectious posterior uveitis*. 2015 March.
- Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al.: *Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative*. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1107–1117.
- Cordero-Coma M, Yilmaz T, Onal S: *Systematic review of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for treatment of immune-mediated uveitis*. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21: 12–20.
- Dobner BC, Maz R, Becker MD, et al.: *A three-center experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis*. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97: 134–138.
- Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M: *Rituximab in refractory Vogt-Koyanagi-Harada disease*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2011; 177–180.
- Miserocchi E, Modorati G, Foster CS: *New Treatments in Noninfectious Uveitis*. 2012.
- Elhai M, Deslandre CJ, Kahan A: *Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: two new cases*. Comment on the article by Zulian et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63: 307–308.
- Erkens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, et al.: *Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250: 713–720.
- Farvardin M, Afarid M, Shahrzad S: *Long-term effects of intravitreal infliximab for the treatment of sight threatening chronic non-infectious uveitis*. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28: 628–631.
- Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E: *The immunogenicity of anti-TNF therapy in immunemediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1947–1955.
- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al.: *Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence*. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 67–76.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al.: *Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition*. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1114–1123.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al.: *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome*. *Ann Rheum Dis*. Epub ahead of print: [15.09.2018]. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225.
- Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al.: *Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab)*. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 1390–1394.
- Huerta V, Sanchez MC, Traveset A, et al.: *Rituximab for peripheral ulcerative keratitis with Wegener granulomatosis*. *Cornea*. 2010; 29: 708–710.
- Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al.: *Rituximab treatment for persistent scleritis associated*

- with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010; 18: 223–225.
24. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al.: *Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249: 297–300.
  25. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al.: *Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis.* *JAMA.* 2012; 308: 898–908.
  26. Markomichelakis N, Delicha E, Massles S, Sfika-kis P.: *Intravitreal infliximab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease: a pilot study.* *Am J Ophthalmol.* 2012; 154: 534–541.
  27. Martel JN, Esterberg E, Nagpal A, Acharya NR.: *Infliximab and adalimumab for uveitis.* *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20: 18–26.
  28. Masson PL.: *Thromboembolic events and antitumor necrosis factor therapies.* *Int Immunopharmacol.* 2012; 14: 444–445.
  29. Melo GB, Moraes Filho MN, Rodrigues EB, et al.: *Toxicity and retinal penetration of infliximab in primates.* *Retina.* 2012; 32: 606–612.
  30. Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, et al.: *Rituximab for uveitis.* *Ophthalmology.* 2011; 118: 223–224.
  31. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, et al.: *Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis.* *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 288–294.
  32. Orange JS, Hossny EAM, Weiler CR, et al.: *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.* *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: S525–S553.
  33. Papaliodis GN, Chu D, Foster CS.: *Treatment of ocular inflammatory disorders with daclizumab.* *Ophthalmology.* 2003; 110: 786–789.
  34. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al.: *Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.* *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1792–1802.
  35. Sen HN, Levy-Clarke G, Faia LJ, et al.: *High dose daclizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated active anterior uveitis.* *Am J Ophthalmol.* 2009; 148: 696–703.e1
  36. Seror R, Richez C, Sordet C, et al.: *Pattern of demyelination occurring during anti-TNF a therapy: a French national survey.* *Rheumatology.* 2013; 52: 868–874.
  37. Stübiger N, Winterhalter S, Pleyer U, et al.: *Janus-faced? Effects and side effects of interferon therapy in ophthalmology.* *Ophthalmologe.* 2011; 108: 204–212.
  38. Tellier Z.: *Human immunoglobulins in intraocular inflammation.* *Ann NY Acad Sci.* 2007; 1110: 337–347.
  39. The Scottish Uveitis National Managed Clinical Network: *Treatment guidelines for noninfectious uveitis.* 2010 September.
  40. Pleyer U, Alió JL, Barisani-Asenbauer T, Le Hoang P, Rao NA.: *Immune Modulation and Anti-Inflammatory Therapy in Ocular Disorders. IOIS Guidelines.* 2014.
  41. Winthrop KL, Chen L, Fraunfelder FW, et al.: *Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the safety assessment of biologic therapy (SABER) study.* *Am J Ophthalmol.* 2013; 55: 183–189.
  42. Wroblewski K, Sen HN, Yeh S, et al.: *Long-term daclizumab therapy for the treatment of non-infectious ocular inflammatory disease.* *Can J Ophthalmol.* 2011; 46: 322–328.
  43. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al.: *Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, doubleblind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta.* *Lancet Neurol.* 2010; 9: 381–390.
  44. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, et al.: *High dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis.* *J Autoimmun.* 2008; 31: 91–97.
  45. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, et al.: *Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year follow-up data from the Italian registry.* *J Rheumatol.* 2013; 40: 74–79.
  46. Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Oréface F, Rao NA.: *Intraocular Inflammation.* 2016.
  47. Zulian F, Balzarin M, Falcini F, et al.: *Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis.* *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 821–825.

## Pytania:

### 1. Zgodnie z wynikami badania SYCAMORE adalimumab powinien być stosowany:

- A. Wraz z MTX w stałej dawce 20 mg.
- B. W dawce 20 mg co 2 tygodnie u wszystkich pacjentów.
- C. W leczeniu choroby Behçeta.
- D. W dawce zależnej od masy ciała.
- E. W dawce zależnej od masy ciała z MTX, którego dawka również jest uzależniona od masy ciała.

### 2. Interferon to:

- A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.
- B. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-2.
- C. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-1.
- D. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.
- E. Żadna spośród ww. odpowiedzi nie jest prawdziwa.

### 3. Zalecenia EULAR w leczeniu choroby Behçeta dotyczą:

- A. Jedynie izolowanego przedniego ZBN.
- B. Leczenie biologiczne jest wskazane jako leczenie pierwszego rzutu we wszystkich prezentacjach klinicznych w obrębie narządu wzroku.
- C. Leki biologiczne o udowodnionej skuteczności to IFN $\alpha$  i anty-TNF.
- D. W przypadku zagrożenia wzroku z powodu ZBN postępowaniem z wyboru jest stosowanie dużych dawek steroidów w monoterapii.
- E. Lekami immunosupresyjnymi mającymi udowodnioną skuteczność są metotreksat i azatiopryna.

### 4. Rituximab to:

- A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.
- B. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-2.
- C. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-1.
- D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.
- E. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.

### 5. Wskazaniem do rozważenia włączenia terapii biologicznej jest:

- A. Brak możliwości całkowitej redukcji dawki steroidów.
- B. To, że są to leki I rzutu w większości zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej.
- C. Brak możliwości redukcji dawki steroidu poniżej 7,5 metyloprednisolonu.
- D. To, że są to leki I rzutu w wybranych ZBN, np. chorobie Behçeta.
- E. Wszystkie ww. odpowiedzi są nieprawidłowe.

### 6. Zgodnie z rekomendacjami SHARE w leczeniu ZBN związanym z MIZS zastosuj:

- A. Etanercept jako lek II rzutu.
- B. Metotreksat jako lek modyfikujący przebieg schorzenia.
- C. Golimumab w przypadkach opornych na monoterapię steroidami.
- D. Tocilizumab jako lek skuteczniejszy niż preparaty anty-TNF.
- E. Nieprowadzenie po steroidoterapii, skierując pacjenta do reumatologa z powodu braku preparatów zarejestrowanych do leczenia tego schorzenia.

### 7. Anakinra to:

- A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.
- B. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-2.
- C. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-1.
- D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.
- E. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.

### 8. Do brokerów TNF $\alpha$ zaliczysz wszystkie oprócz:

- A. Etanerceptu.
- B. Infliksymabu.
- C. Adalimumabu.
- D. Cetrolizumabu.
- E. Tocilizumabu.

### 9. Stosowanie immunoglobulin:

- A. Nie jest skuteczne w leczeniu ZBN.
- B. Może stanowić alternatywę równorzędną z adalimumabem czy interferonem.
- C. Jest zalecane w przypadku objawowego zapalenia naczyń w przebiegu choroby Kawasaki.

D. Może stanowić alternatywę w wybranych ciężkich przypadkach ZBN opornego na klasyczne terapie (w tym leki biologiczne).

E. Prawidłowe są odpowiedzi C i D.

#### 10. Dacilizumab to:

A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.

B. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-2.

C. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-6.

D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.

E. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.

#### 11. Przeciwciała przeciw lek:

A. Najczęściej występują w odpowiedzi na leczenie interferonem.

B. Ich powstawaniu można zapobiec, stosując metotreksat równocześnie z włączanym anty-TNF.

C. Zarówno metotreksat, jak i azatiopryna skutecznie zmniejszają odsetek występowania autoprzeciwciał przeciw lek.

D. Reedukacja w odpowiedzi na dawkę leku wynosi 79% i jest większa u młodszych pacjentów.

E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.

#### 12. Tocilizumab to:

A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.

B. Przeciwciało przeciw IL-2.

C. Przeciwciało przeciw receptor dla IL-6.

D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.

E. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.

#### 13. Terapia doszkliskowa lekami biologicznymi:

A. Nie była do tej pory stosowana.

B. Stosowano jedynie adalimumab, który jest rekomendowany do takiego stosowania przez SHARE.

C. Stosowano zarówno adalimumab, jak i interferon, żaden z nich jednak nie był skuteczny.

D. Stosowano zarówno adalimumab, jak i inflixymab, obecnie jednak brak dowodów na jego kliniczną skuteczność.

E. Żadna spośród ww. odpowiedzi nie jest prawdziwa.

#### 14. Abatacept to:

A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.

B. Przeciwciało przeciw IL-2.

C. Białko wiążące CD52.

D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.

E. Białko fuzyjne składające się z CD152 i domeny Fc ludzkiego IgG4.

#### 15. Wymień badania oceniające skuteczność stosowania adalimumabu:

A. Visual I i VISUAL II.

B. SHIELD.

C. ENDURE.

D. SYCAMORE.

E. Prawidłowe są odpowiedzi A i D.

#### 16. Alemtuzumab to:

A. Białko wiążące receptor TNF na powierzchni komórek efektorowych.

B. Przeciwciało przeciw IL-2.

C. Białko wiążące CD52.

D. Białko wiążące CD20 na limfocytach B.

E. Żadna spośród ww. odpowiedzi nie jest prawdziwa.

#### 17. Schemat podawania interferonu $\alpha 2a$ zakłada:

A. Rozpoczęcie terapii od dawki 3 mln IU/ 24 h przez 3 dni.

B. Redukcję steroidów do dawki 7,5 mg/ 24 h lub MTX w dawce do max 25 mg/ tydzień.

C. Premedykację ibuprofenem w dawce 500 mg 1 raz na dobę.

D. Rozpoczęcie terapii od dawki 6 mln IU/ 24 h przez 3 dni.

E. Dawka początkowa jest uzależniona od powierzchni ciała i może wynosić 3 lub 4,5 mln/ 24 h przez 3 dni.

#### 18. Interferon może być stosowany:

A. Jednorazowo, każdy nawrót wymaga zmiany leku z uwagi na wytwarzanie przeciwciał przeciw lek.

B. Jednorazowo, w nawrocie skuteczniejsza jest cyklosporyna A.

C. Zarówno w czasie pierwszego zachorowania, jak i w nawrotach (w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta).

D. Jedynie w przypadku MIZS opornych na leczenie ADA.

E. Jedynie w chorobie Behçeta.

**19. Rytuksymab może być skutecznie stosowany w leczeniu:**

- A. Zapalenia naczyń siatkówki w przebiegu choroby Kawasaki.
- B. Wrzodzącego zapalenia rogówki w przebiegu ziarniniakowości z zapaleniem naczyń.
- C. ZBN w przebiegu MIZS.
- D. Zespołu Sjögrena.
- E. Żadna spośród ww. odpowiedzi nie jest prawidłowa.

**20. Do interleukin prozapalnych zaliczysz wszystkie oprócz:**

- A. Il-15.
- B. Il-17a.
- C. Il-10.
- D. Il-6.
- E. Il-1.

**21. Badanie SHIELD dotyczyło:**

- A. Zastosowania anty-Il-17 w leczeniu choroby Behçeta.
- B. Zastosowania przeciw receptor dla Il-6 w leczeniu MIZS.
- C. Zastosowania anty-Il-1 w leczeniu GPA.
- D. Skuteczności terapii łączonych w leczeniu choroby Behçeta.
- F. Żadna spośród ww. odpowiedzi nie jest prawidłowa.

**22. W leczeniu wrzodu Moorena opornego na klasyczną terapię immunosupresyjną wykazano skuteczność stosowania:**

- A. Infliksymabu.

- B. Adalimumabu.
- C. Abaterceptu.
- D. Tocilizumabu.
- E. Alemtuzumabu.

**23. Udowodniono skuteczność stosowania abaterceptu w leczeniu:**

- A. Izolowanego ZBN – posiada nawet rekomendacje w tym zakresie.
- B. ZBN w przebiegu MIZS jako terapia łączona z MTX u dzieci powyżej 6. roku życia.
- C. RA, jest zalecany w monoterapii.
- D. Choroby Behçeta, zwłaszcza w tylnym ZBN.
- E. Prawidłową są odpowiedzi B i C.

**24. Głównym celem terapii biologicznych jest:**

- A. Przerwanie lub zahamowanie kaskady prozapalnej.
- B. Ograniczenie stosowania steroidów.
- C. Zapobieganie zawrotom choroby.
- D. Modyfikacja przebiegu choroby podstawowej.
- E. Wszystkie ww. odpowiedzi są prawidłowe.

**25. Przeciwciała przeciw lek powstają w przypadku stosowania wszystkich wymienionych preparatów z wyjątkiem:**

- A. Rytuksymabu.
- B. Adalimumabu.
- C. Infliksymabu.
- D. Interferonu.
- E. Wszystkie preparaty mogą powodować re-edukację.

PROGRAM EDUKACYJNY DLA LEKARZY PRAKTYKÓW  
**„KOMPENDIUM OKULISTYKI”**  
**Zeszyt 2'2018 (42)**

**ZESPÓŁ SUCHEGO OKA A ALGORYTMY DIAGNOSTYCZNE  
 I TERAPEUTYCZNE – WYTYCZNE DO ZASTOSOWANIA  
 W GODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ**

**dr n. med. Anna M. Ambroziak**

**Odpowiedzi na pytania**

<b>1A</b>	<b>6E</b>	<b>11E</b>	<b>16C</b>	<b>21D</b>
<b>2E</b>	<b>7D</b>	<b>12A</b>	<b>17A</b>	<b>22C</b>
<b>3B</b>	<b>8A</b>	<b>13B</b>	<b>18D</b>	<b>23C</b>
<b>4E</b>	<b>9D</b>	<b>14D</b>	<b>19E</b>	<b>24E</b>
<b>5E</b>	<b>10D</b>	<b>15E</b>	<b>20E</b>	<b>25E</b>





PROGRAM EDUKACYJNY DLA LEKARZY PRAKTYKÓW  
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

**Zeszyt 3'2018 (43)**

**BIOLOGICZNE LECZENIE CHOROÓB BŁONY NACZYNIOWEJ**

dr n. med. Joanna Przeździecka-Dołyk, prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

**Odpowiedzi na pytania\***

imię i nazwisko .....

adres .....

tel. ....e-mail: .....

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

\*Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytce 3'2018 (43) prosimy odsyłać do 31 grudnia 2018 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis .....

data .....

## Nowe tendencje praktyczne i naukowe w diagnostyce jaskry

Jaskra jest grupą schorzeń powodowanych przez śmierć komórek siatkówki. Dotyka 60 mln ludzi na świecie i nadal jest jedną z podstawowych przyczyn ślepoty w skali globalnej. Detekcja zmian apoptotycznych komórek zwojowych pozwalająca na wczesną i odpowiednio indywidualnie dobraną terapię to nie tylko podstawowe wyzwanie dla naukowców i praktyków z zakresu okulistyki, ale potencjalny wspólny cel w zakresie diagnozowania innych chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroby Parkinsona, Alzheimer'a i stwardnienie rozsiane.

Nowa technologia DARC (Detection of Apoptosing Retinal Cells) umożliwia detekcję apoptozy dzięki użyciu specjalnych markerów fluorescencyjnych ANX776 przyłączających się do białek komórkowych i pozwala na rozpoznanie choroby nawet o 10 lat wcześniej niż powszechnie stosowane metody.

Szeroko zakrojone są również prace badawcze z zakresu diagnostyki z wykorzystaniem procedur genetycznych i metod podstawowych z zakresu biologii molekularnej, szczególnie w ocenie uwarunkowań ekspresji fenotypowej.

Aktualnie w diagnostyce przeprowadzamy nieinwazyjne obrazowanie kąta przesączania oraz soczewki z użyciem nowej generacji optycznej koherencyjnej tomografii przedniego odcinka (AS-OCT CASIA2).

Zgodnie ze światowymi wytycznymi do rozpoznawania jaskry i monitorowania jej leczenia wykorzystujemy m.in. pierwszy komercyjnie dostępny perymetr (COMPASS) z funkcją obrazowania siatkówki w trybie „na żywo” i systemem śledzenia oka będący skanującym oftalmoskopem w najdokładniejszej dostępnej technologii „true color”, który oferuje nieskończenie wiele możliwych strategii badania.

Ciśnienie wewnątrzgałkowe jest jednym z czynników ryzyka jaskry, a nie jej objawem, a tym samym nie jest w nowoczesnej okulistyce podstawowym parametrem diagnostycznym. Tonometria nadal jest wykorzystywana jako proste i łatwo dostępne narzędzie do oceny działania hypotensyjnego prowadzonego leczenia.

Icare HOME to urządzenie pozwalające lekarzom mierzyć ciśnienie wewnątrzgałkowe nie tylko podczas wizyt w gabinecie lekarskim. Światła czerwone i zielone pomagają pacjentowi wyrównać urządzenie do odpowiedniej powierzchni oka i pozwalają na automatyczne rozpoznawanie oczu prawego i lewego. Badanie wykonuje się bez konieczności znieczulenia.

W zależności od ustawienia, po naciśnięciu przycisku, Icare HOME może przyjąć jeden odczyt do szybkiej oceny lub serię sześciu odczytów dla maksymalnej dokładności. Odczyty są wysyłane bezpośrednio do lekarzy za pośrednictwem oprogramowania, to umożliwia kontrolę ciśnienia wewnątrzgałkowego w dowolnym momencie.

Wykorzystujemy zatem dostępne narzędzia, aby rozpoznawać jaskrę, zanim pojawią się zmiany w polu widzenia (jaskra preperymetryczna). W praktyce największe znaczenie zwracamy na holistyczne spojrzenie na pacjenta i leczenie całego organizmu oraz szczególnie troskliwe i uważne połączenie elementów naczyniowych i neuroprotekcji.

*Opracowała dr n. med. Anna M. Ambroziak  
Dyrektor Medyczna i Naukowa Centrum Okulistycznego Świat Oka w Warszawie*

**Informacje dotyczące programu  
dostępne są na stronie [www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi  
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY  
Przedstawicielstwo w Polsce  
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce  
Al. Jerozolimskie 162  
02-342 Warszawa

W przypadku pytań prosimy o kontakt telefoniczny:  
+48 22 501 66 19  
lub mailowy na adres:  
[radoslaw.rajkowski@santen.com](mailto:radoslaw.rajkowski@santen.com)