



OKLUZYJNE ZAPALENIE NACZYŃ SIATKÓWKI PO DOSZKLISTKOWYM PODANIU BROLUCIZUMABU W TERAPII WYSIĘKOWEGO ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM



Occlusive retinal vasculitis following intravitreal
brolucizumab for wet age-related macular degeneration

Małgorzata Figurska, Beata Anna Pawlik

Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Okulistyki, Polska

Małgorzata Figurska – 0000-0002-6366-802X

Beata Anna Pawlik – 0009-0005-4190-6380

Streszczenie

Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego, blokującym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń. W pracy przedstawiono przypadek okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki z zapaleniem wewnątrzgałkowym, które wystąpiło po doszkliskowym podaniu brolucizumabu u pacjentki z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem. 84-letnia kobieta zgłosiła się z powodu osłabienia ostrości wzroku w prawym oku oraz mętów w polu widzenia. Objawy te pojawiły się 54 dni po pierwszej iniekcji doszkliskowej 6 mg brolucizumabu. Ostrość wzroku pogorszyła się z przediniekcyjnej wartości 0,6 według tablicy Snellena do 0,05. Stwierdzono obecność wewnątrzgałkowego odczynu zapalnego. W badaniu oftalmoskopowym prawego oka uwidoczono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, blade ogniska niedokrwienia (tzw. kłęбки waty), drobne krwotoki siatkówkowe, pochowki zapalne przy naczyniach tętniczych siatkówki z ich wieloogniskową okluzją – całkowitą lub częściową. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań diagnostycznych rozpoznano okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki z towarzyszącym zapaleniem wewnątrzgałkowym jako powikłanie po podaniu brolucizumabu. W leczeniu zastosowano steroidoterapię miejscową i ogólną. Odnotowano poprawę ostrości wzroku w prawym oku do 0,4 wg Snellena. Zaobserwowano wtórne sektorowe zmniejszenie grubości warstwy włókien nerwowych tego oka, z ubytkiem w polu widzenia. Wnioski: U pacjentów z rzadkim naczyniowym powikłaniem zapalnym po doszkliskowym podaniu brolucizumabu, wczesne rozpoznanie i jak najszybsze wdrożenie odpowiedniego leczenia w większości przypadków może zapobiec ciężkiej utracie widzenia. Jednak niedokrwienie towarzyszące zapaleniu naczyń może trwale zmienić morfologię włókien nerwowych siatkówki i ograniczyć pole widzenia.

Abstract

Brolucizumab is a humanized single-chain fragment of a monoclonal antibody that blocks vascular endothelial growth factors. The aim of this paper is to present a case of occlusive retinal vasculitis with intraocular inflammation following intravitreal administration of brolucizumab in a patient with wet age-related macular degeneration. An 84-year-old woman complained of decreased visual acuity in the right eye and floaters in the visual field. These symptoms occurred 54 days after the first intravitreal injection of 6 mg brolucizumab. Snellen visual acuity decreased from the pre-injection level of 0.6 to 0.05. An intraocular inflammatory reaction was detected. Ophthalmoscopy of the right eye revealed oedema of the optic nerve disc, pale foci of ischemia in the form of "cotton wool spots", retinal haemorrhages, and perivascular sheathing of retinal arteries with their multifocal complete or partial occlusion. Based on the clinical picture and diagnostic tests, the patient was diagnosed with occlusive retinal vasculitis with intraocular inflammation as a complication of intravitreal brolucizumab. Treatment included local and systemic steroid therapy. Right eye visual acuity improved reaching 0.4. A secondary sectoral reduction in the thickness of the nerve fibre layer of the right eye was found, with visual field defect. Conclusions. Early diagnosis and initiation of appropriate treatment as soon as possible can prevent severe vision loss in most cases of rare vascular inflammatory complication after intravitreal brolucizumab. However, ischemia associated with vasculitis may cause permanent changes in the morphology of retinal nerve fibres and lead to visual field deficits.

Słowa kluczowe: wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem; zapalenie wewnątrzgałkowe; brolucizumab; okluzyjne zapalenie naczyń

Keywords: wet age-related macular degeneration; intraocular inflammation; brolucizumab; occlusive vasculitis

DOI 10.53301/lw/194967

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.08.2024

Zaakceptowano do druku: 21.10.2024

Autor do korespondencji:

Małgorzata Figurska
 Wojskowy Instytut Medyczny –
 Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Okulistyki,
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl

Wstęp

Brolucizumab jest doszklistkowym lekiem blokującym czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Został zatwierdzony do leczenia wysiękowego zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. *wet age-related macular degeneration*, wAMD) przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2019r., a w 2020 r. przez Europejską Agencję Leków. Brolucizumab jest humanizowanym jednoczącym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv), wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*. Stanowi najmniejszą cząsteczkę spośród dostępnych obecnie leków o działaniu anty-VEGF. Jego masa cząsteczkowa wynosi 26 kDa i jest istotnie mniejsza w porównaniu z afliberceptem (114 kDa) i ranibizumabem (48 kDa) [1–3].

Brolucizumab podawany jest do ciała szklistego w dawce 6 mg. Równoważnik molowy tej dawki jest 12-krotnie większy w porównaniu z 2 mg afliberceptu i 22-krotnie większy w zestawieniu z 0,5 mg ranibizumabu [1]. Lek wykazuje silne działanie hamujące i wysokie powinowactwo wobec wszystkich izoform VEGF-A. Wykazano, że blokowanie szlaku VEGF spowalnia wzrost zmian neowaskularnych i proliferację komórek śródbłonna oraz zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych.

Budowa cząsteczkowa brolucizumabu przekłada się na istotnie lepsze efekty morfologiczne w terapii wAMD, takie jak redukcja grubości centralnej siatkówki oraz zmniejszenie przestrzeni płynowych (śródo-, podsiatkówkowych i pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki), świadczących o aktywności choroby [2–4]. W praktyce klinicznej brolucizumab stosowany jest w leczeniu wAMD zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u osób, które utraciły odpowiedź na inne preparaty anty-VEGF [5].

Pomimo bezspornie dobrych wyników, jakie daje doszklistkowa terapia wAMD, obserwuje się zarówno zapalne, jak i niezapalne zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) związane ze stosowaniem leków anty-VEGF, w tym brolucizumabu. Najpoważniejszymi powikłaniami są zapalenia wewnątrzgałkowe – sterylne lub infekcyjne. Zapalenie naczyń siatkówki jest nowo poznany AE, swoistym dla brolucizumabu [6, 7].

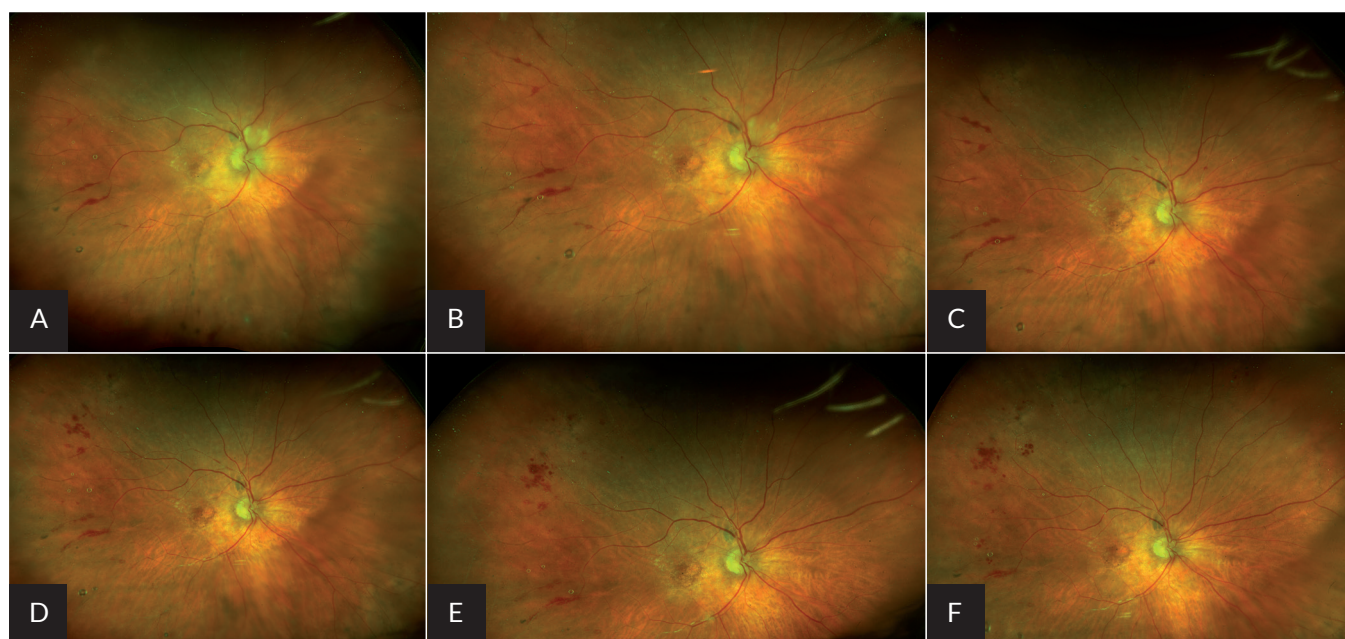
W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki z zapaleniem wewnątrzgałkowym (ang. *intraocular inflammation*, IOI), które wystąpiło po doszklistkowym podaniu brolucizumabu u chorej na wAMD.

Opis przypadku

84-letnia kobieta zgłosiła się do Kliniki Okulistyki WIM-PIB z powodu „zamglenia widzenia”, z towarzyszącym osłabieniem ostrości wzroku (ang. *visual acuity*, VA) w oku prawym (OP) i mętami w polu widzenia. Dolegliwości te wystąpiły 54 dni po pierwszej iniekcji doszklistkowej 6 mg brolucizumabu do OP z powodu wAMD, jednak pacjentka zgłosiła się dopiero po upływie czterech dni od pojawienia się objawów. Wcześniej leczona była w ramach programu lekowego i przyjmowała do OP doszklistkowo inny lek o działaniu anty-VEGF – aflibercept. Pomimo wielokrotnych iniekcji afliberceptu utrzymywała się aktywność błony neowaskularnej z obecnością przestrzeni płynowych. W związku z tym podjęto decyzję o zmianie leku na brolucizumab. Oko lewe pacjentki nie wykazywało istotnych nieprawidłowości. Kobieta leczona się przewlekłe z powodu schorzeń ogólnoustrojowych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i dny moczanowej.

W badaniu okulistycznym VA OP obniżyła się z poziomu przediniekcyjnego 0,6 wg Snellena do 0,05. Czynność wzrokowa oka lewego była pełna. Ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP) w obu oczach prawidłowe. W badaniu w lampie szczelinowej przedniego odcinka OP stwierdzono minimalny nastrzyk głęboki, drobne osady na śródbłonu rogówki oraz komórki zapalne w komorze przedniej w stopniu +1, bez hypopyonu. Badanie tylnego odcinka OP uwidoczniło odczyn zapalny w komorze ciała szklistego w stopniu +1. Badanie oftalmoskopowe i ultraszerokokątne kolorowe zdjęcia dna OP, oprócz zmian zwyrodnieniowych plamki, wskazały na obecność bladej tarczy nerwu wzrokowego z zatartymi granicami o charakterze obrzęku, przytarczowych bladych ognisk niedokrwienia typu „kłębków waty”, obwodowych krwotoczków siatkówkowych oraz na przebiegu naczyń, a także pochewek zapalnych przy naczyńkach tętniczych siatkówki, z ich wieloogniskową okluzją –całkowitą (szarawy materiał o etiologii zapalnej wewnątrz światła naczyń) bądź częściową, z przerwaniem słupa krwi w naczyniu (ryc. 1A). Odcinek przedni i tylny oka lewego były prawidłowe.

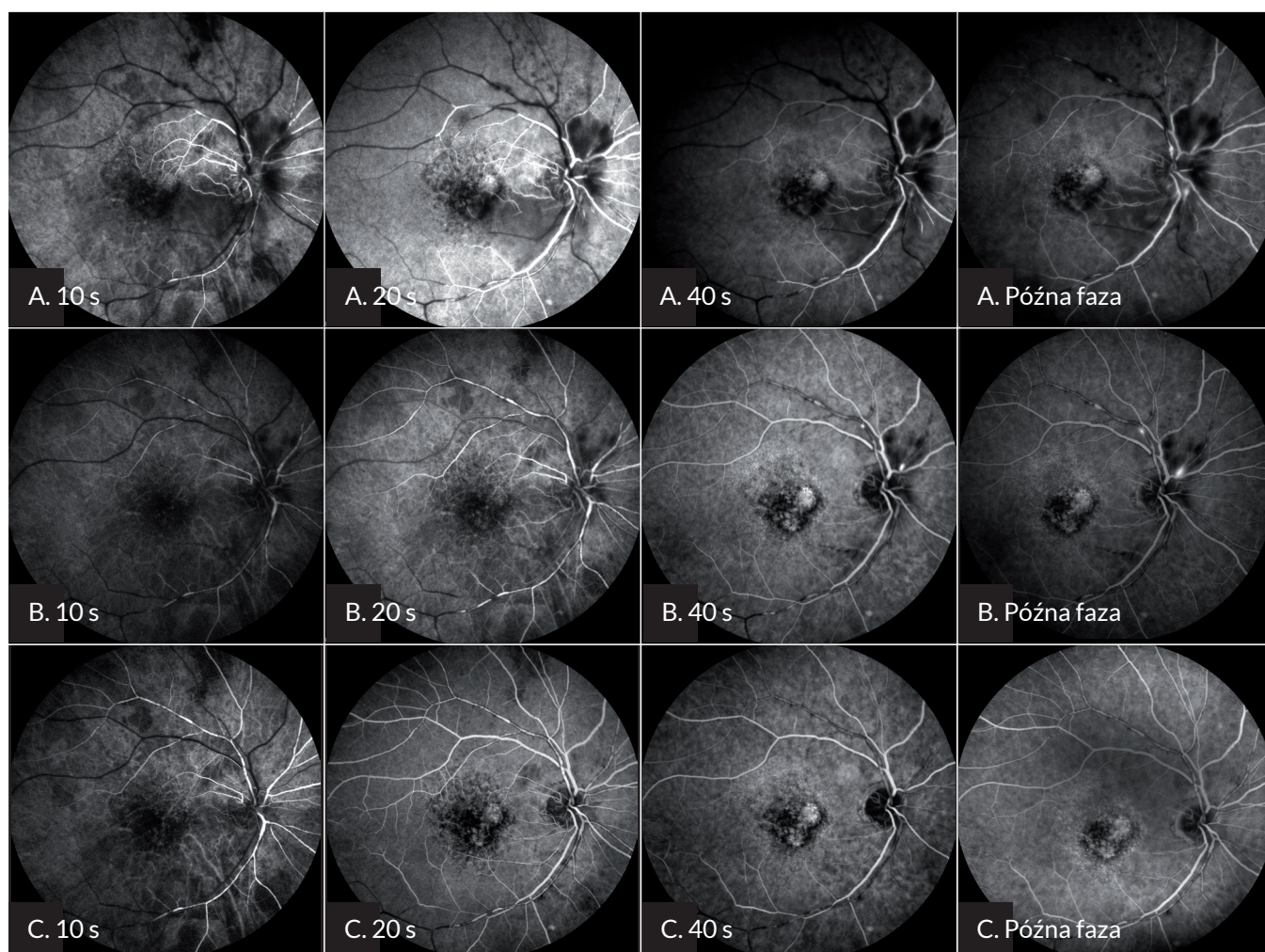
Angiografia fluoresceinowa (ang. *fluorescein angiography*, FA) (ryc. 2A) wykazała w OP opóźnione wypełnianie łożyska naczyniowego siatkówki ze wstecznym napływem barwnika do naczyń, rozległe strefy braku perfuzji zlokalizowane okołotarczowo i obwodowo w tylnym biegunie (kwadranty skroniowe), częściowo zachowaną perfuzję w plamce żółtej, całkowitą lub częściową okluzję naczyń tętniczych z odcinkowym przerwaniem przepływu barwnika, przeciek barwnika przez ściany naczyń w późnych fazach badania w nielicznych naczyniach tętniczych siatkówki, przeciek barwnika na tarczy nerwu wzrokowego.



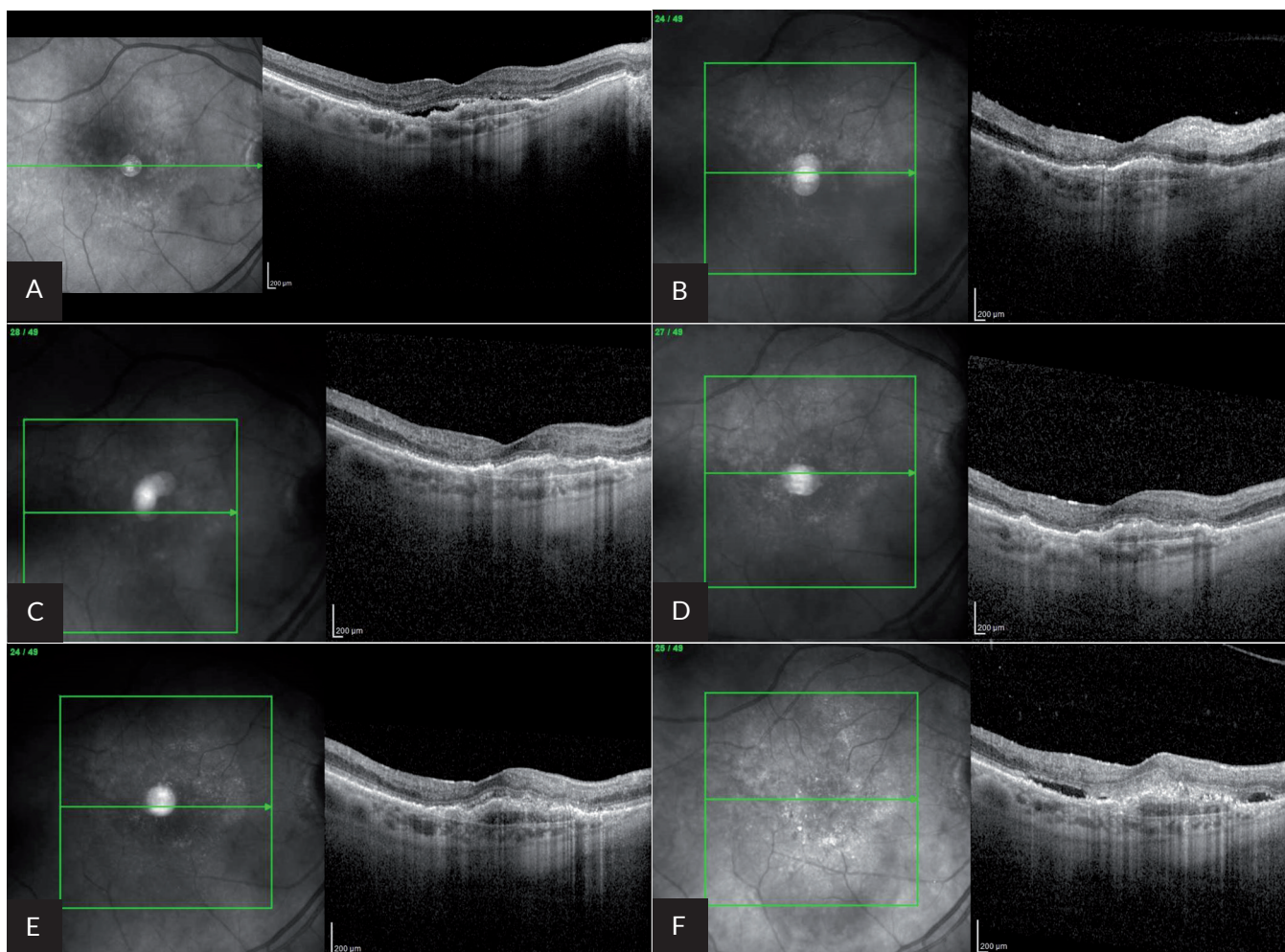
Rycina 1. Kolorowe zdjęcia dna oka prawego. **A.** W dniu przyjęcia do Kliniki. **B.** Po tygodniu od rozpoczęcia leczenia. **C.** Po 2 tygodniach. **D.** Po 6 tygodniach. **E.** Po 8 tygodniach. **F.** Po 10 tygodniach

W spektralnej optycznej koherentnej tomografii (ang. *spectral domain optical tomography*, SD-OCT) plamki OP

obecne było uniesienie nabłonka barwnikowego siatkówki bez obecności płynu śródsiatkówkowego i pod-



Rycina 2. Angiografia fluoresceinowa oka prawego. **A.** W dniu przyjęcia do Kliniki i rozpoznania okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki. **B.** Po tygodniu od rozpoczęcia leczenia. **C.** Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia



Rycina 3. Optyczna koherentna tomografia oka prawego. **A.** Przed iniekcją brolucizumabu; widoczny płyn podsiatkówkowy. **B.** Po 2 miesiącach od iniekcji brolucizumabu, w dniu zgłoszenia się do Kliniki z objawami okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki. **C.** Po tygodniu od rozpoczęcia steroidoterapii. **D.** Po 3 tygodniach od rozpoczęcia steroidoterapii. Nie stwierdza się cech aktywności neowaskularyzacji, widoczne znaczące ustąpienie hiperrefleksyjności siatkówki okołodołkowej. **E.** Po miesiącu od rozpoczęcia steroidoterapii i 3 miesiącach po podaniu brolucizumabu. Widoczna szczelina płynu podsiatkówkowego (stopniowy nawrót aktywności choroby) i progresja parametrów odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki. **F.** Po 4 miesiącach od podania brolucizumabu; widoczny wyraźnie płyn podsiatkówkowy

siatkówkowego. Stwierdzono wzmożoną refleksyjność wewnętrznych warstw siatkówki w strefie okołodołkowej z zatarciem struktury warstwowej siatkówki, co wskazuje na niedokrwienie (ryc. 3B).

Z powodu objawów stanu zapalnego OP wykonano badania laboratoryjne, obejmujące między innymi oznaczenie szybkości sedymentacji erytrocytów, białka C-reaktywnego oraz morfologią krwi obwodowej z rozmazem. Wyniki nie wykazały nieprawidłowości, co pozwoliło między innymi na wykluczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań obrazowych oraz w świetle zgłoszonych przez Amerykańskie Towarzystwo Specjalistów Siatkówki (ang. *American Society of Retinal Specialists*, ASRS) podobnych przypadków klinicznych, u chorej rozpoznano powikłanie po doszklistkowym podaniu brolucizumabu, w postaci okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (ang. *brolucizumab-associated retinal vasculitis*, BARV) z zapaleniem wewnątrzgałkowym. W leczeniu zastosowano miejscową i ogólną steroidoterapię. Podano okołogałkowo octan prednizolonu,

miejscowo w kroplach deksametazon 0,1% (początkowo co godzinę, następnie 5 × dziennie), niesteroidowy lek przeciwzapalny oraz mydriatyki. Wdrożono dożylną steroidoterapię metyloprednizolonem 2 × 500 mg na dobę do łącznej dawki 3 g. Następnie kontynuowano steroidoterapię doustną prednizonem w dawce początkowej 40 mg na dobę, którą stopniowo redukowano o 5 mg w kolejnych tygodniach.

Tydzień po rozpoznaniu BARV stwierdzono poprawę VA OP do 0,3 wg Snellena. Badanie w lampie szczelinowej nie wykazało obecności komórek zapalnych w komorze przedniej OP. Wysiłek zapalny w komorze ciała szklistego uległ ograniczeniu. Badanie oftalmoskopowe i kolorowe zdjęcia dna OP wykazały stopniowe ustępowanie pochwów naczyń (ryc. 1), a w FA stwierdzono zmniejszenie przecieku naczyniowego z odcinkowym okołonaczyniowym zastojem barwnika, opóźnione wypełnianie tętniczek z częściową poprawą perfuzji siatkówki w stosunku do badania wyjściowego (ryc. 2) oraz brak przecieku barwnika na tarczy nerwu wzrokowego. W badaniu SD-OCT nie stwierdzono cech aktywności wAMD (ryc. 3).

Sześć tygodni po rozpoznaniu BARV ostrość wzroku OP ustabilizowała się na poziomie 0,4 wg Snellena. Angiografia fluoresceinowa OP wykazała brak przecieku naczyniowego, opóźnione i częściowe wypełnianie gałązek skroniowych tętnicy środkowej siatkówki, występowanie stref braku perfuzji w kwadrantach skroniowych oraz ciemną, niedokrwioną tarczę nerwu wzrokowego (ryc. 2). Badanie oftalmoskopowe i kolorowe zdjęcia dna oka w kolejnych punktach kontrolnych ujawniły ustąpienie zmętnień zapalnych w ciele szklistym, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, tzw. kłębków waty, częściową rewerskularyzację naczyń tętniczych z odcinkowym pojawieniem się słupa krwi w zajętych naczyniach, utrzymujące się krwotoczki śródsiatkówkowe (ryc. 1). Analiza grubości włókien nerwowych siatkówki OP umożliwiła zobrażowanie wtórnego, sektorowego ich ścięczenia w obrębie tarczy nerwu wzrokowego (ryc. 4). W polu widzenia OP stwierdzono mroczek, obejmujący górną połowę pola widzenia (ryc. 5).

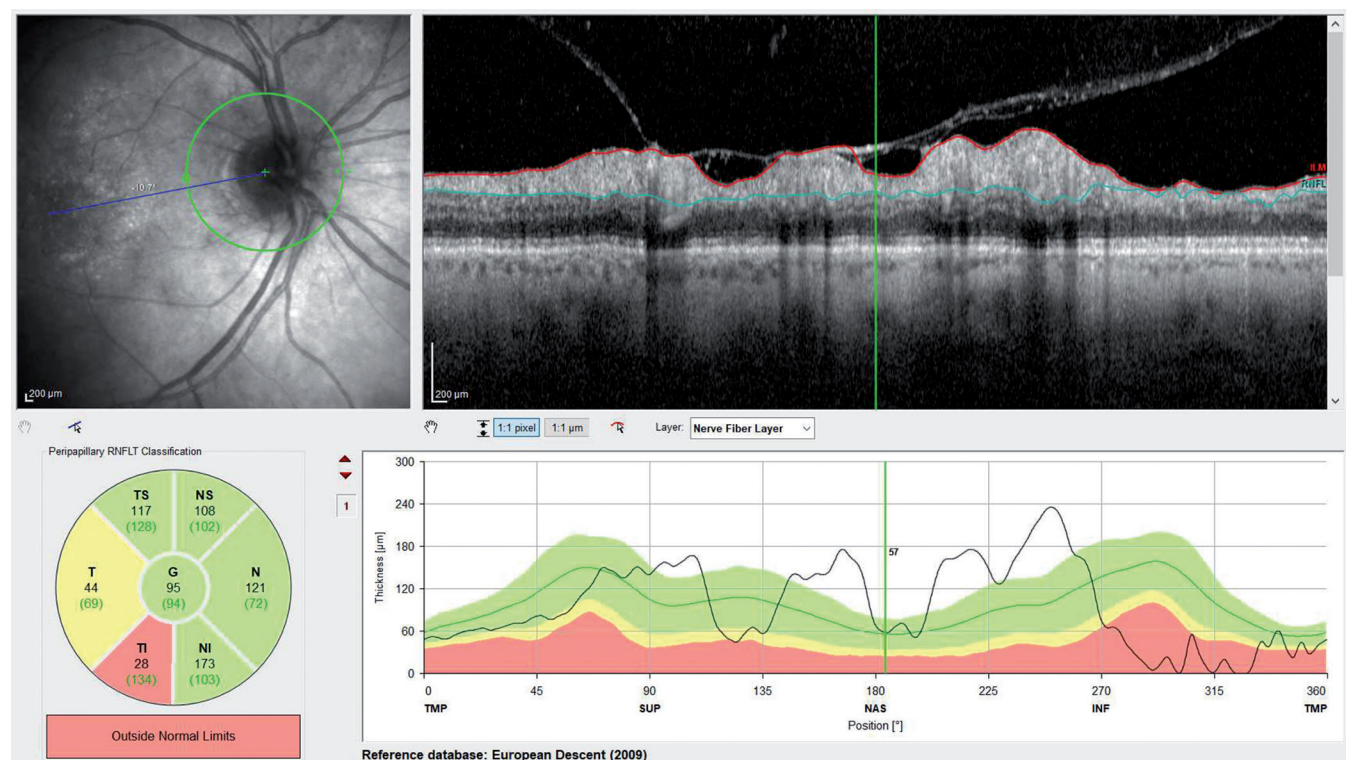
Po rozpoznaniu BARV terapia doszkliskowa OP została wstrzymana. Kolejne badania kontrolne, przeprowadzone po 3 i 4 miesiącach od podania brolucizumabu, wykazały obniżenie VA OP do poziomu 0,16 wg Snellena. W badaniu SD-OCT plamki OP stwierdzono nawrót aktywności wAMD, z obecnością płynu podsiatkówkowego oraz zwiększeniem parametrów odwarstwienia nabłonka barwnikowego (ryc. 3). Pacjentkę zakwalifikowano do kontynuacji leczenia iniekcjami anti-VEGF, ale z zastosowaniem leku innego niż brolucizumab.

Omówienie

Sterylnie zapalenie wewnątrzgałkowe (ang. *sterile intraocular inflammation*, SII), występujące po podaniu leków

anti-VEGF, charakteryzuje się ostrym początkiem, z zajęciem wnętrza gałki ocznej, bez udziału czynnika infekcyjnego. Częstość jego występowania różni się w zależności od badania i wynosi od 0,02% do 0,37% [8, 9]. Objawy SII pojawiają się zwykle w okresie od 24 godzin do siedmiu dni po iniekcji doszkliskowej [10–12]. Najczęstsze z nich to niewyraźne widzenie, męty w polu widzenia, ból oka (zwykle łagodny lub umiarkowany) oraz – rzadziej – światłowstręt [12, 13]. Po leczeniu (obejmującym steroidy miejscowe i ogólnoustrojowe, mydriatyki, antybiotyki, a w ciężkich przypadkach witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego) i ustąpieniu SII, ostrość widzenia zazwyczaj powraca do średniej wartości 20/55, jednak w około 15% przypadków dochodzi do trwałej utraty widzenia o co najmniej dwie linie lub więcej, czemu sprzyja zaawansowany stan zapalny z obecnością włókienka i starszy wiek pacjenta [12, 14].

Sterylnie zapalenie wewnątrzgałkowe związane z brolucizumabem, pod względem samych objawów, leczenia i wyników terapii nie wykazuje istotnych różnic w porównaniu z zapaleniami występującymi po podaniu innych leków anti-VEGF [14]. Dane z praktyki klinicznej wskazują jednak, że ma ono bardziej opóźniony przebieg. W przypadkach bez zajęcia naczyń objawy pojawiają się średnio po 24 dniach od iniekcji [15]. Brolucizumab charakteryzuje się większym odsetkiem SII (>4%) w porównaniu z innymi lekami anti-VEGF. Może to wynikać z wyższego poziomu przeciwciał przeciwko brolucizumabowi w surowicy pacjentów poddanych terapii leczonych chorych, w porównaniu z innymi lekami z tej grupy [2, 15]. W badaniach HAWK i HARRIER wykazano, że przeciwciała te były obecne u 36–52% pacjentów już przed rozpoczęciem leczenia brolucizumabem, a po rozpoczęciu terapii ich odsetek wzrósł do 53–67% [2, 15]. Wyższy odsetek



Rycina 4. Optyczna koherentna tomografia nerwu wzrokowego oka prawego. Widoczny sektorowy ubytek włókien nerwowych w dolnej części

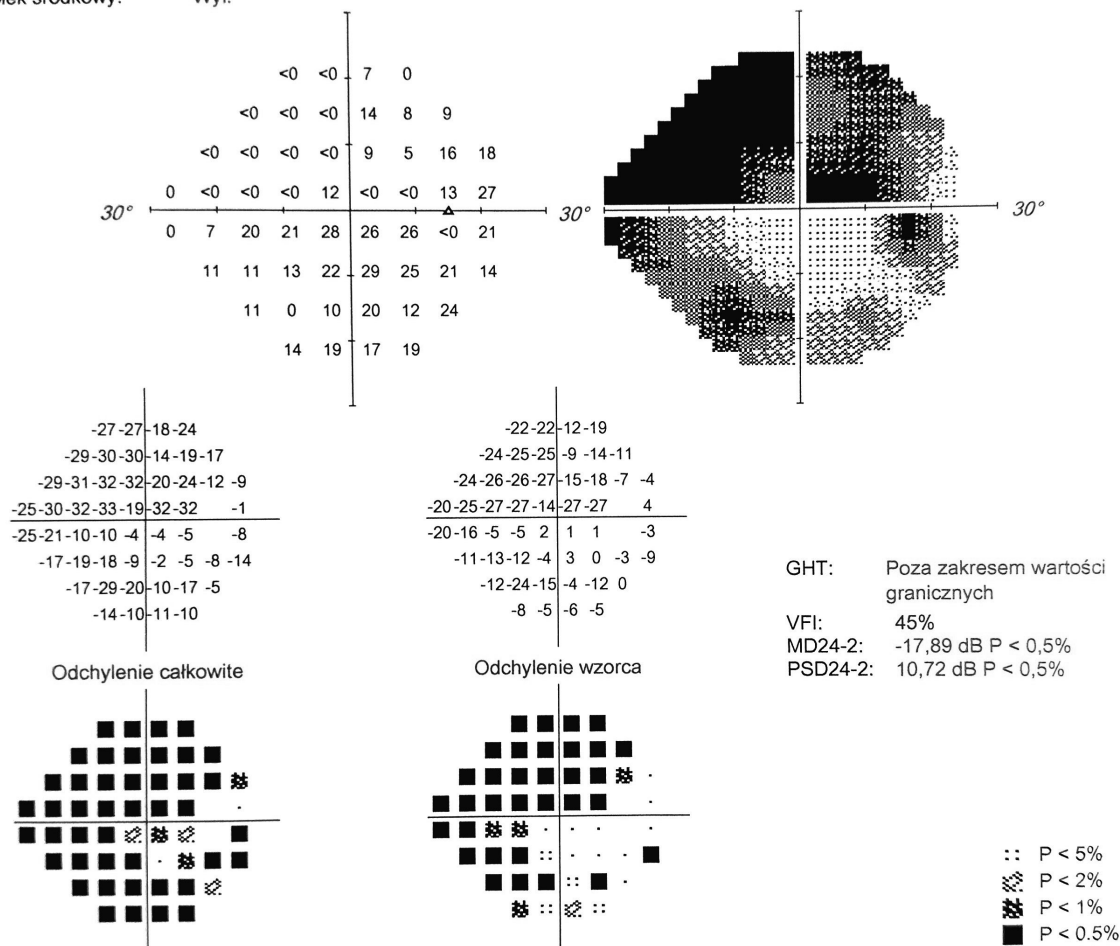
OD Analiza pojedynczego pola

Środkowe 24-2 Badanie progowe

Monitor fiksacji: Plamka ślepa
 Punkt fiksacji: Środkowy
 Utraty fiksacji: 1/17
 Błędy fałszywie dodatnie: 2%
 Błędy fałszywie ujemne: 6%
 Czas trwania badania: 08:04
 Dolek środkowy: Wyl.

Bodziec:
 Tło: III, Białe
 Strategia: 31,5 asb
 Średnica źrenicy: SITA Standard
 Ostrość widzenia: Rx: +3,50 DS

Data: maj 29, 2023
 Godzina: 13:13
 Wiek: 84



Rycina 5. Wynik badania pola widzenia oka prawego. Widoczne ograniczenie pola widzenia, przede wszystkim w górnych kwadrantach

przypadków SII (6%) odnotowano właśnie u osób z obecnymi przeciwciałami, w porównaniu z osobami, u których przeciwciała nie występowały (2%) [15].

W lutym 2020 r., zaledwie kilka miesięcy po zatwierdzeniu brolucizumabu przez FDA, ASRS ogłosiło, że otrzymało raporty o kilkunastu przypadkach BARV. Ponad dwie trzecie z nich uznano za okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki, które wiązały się ze znaczną utratą VA [16, 17]. Raporty te, a także opisy przypadków pochodzące z codziennej praktyki klinicznej, skłoniły firmę Novartis Pharma AG do stworzenia komitetu monitorującego dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania brolucizumabu. W analizie *post hoc* przeprowadzonej na podstawie danych z badań HARRIER i HAWK [18] wykazano, że wśród 1088 oczu leczonych brolucizumabem, w 36 przypadkach (3,3%) rozwinęło się „prawdopodobne lub pewne” zapalenie naczyń siatkówki. W 24 z tych 36 przypadków (67%) zapalenie naczyń współistniało z IOI. Odsetki

BARV (wynoszące odpowiednio 3,3% i 2,1% dla poszczególnych badań) oraz okluzji naczyń były znacznie wyższe niż te odnotowane w oryginalnych badaniach HARRIER i HAWK. Jednak pomimo realnego zagrożenia utratą wzroku w wyniku tych zdarzeń, ogólny odsetek wystąpienia umiarkowanej do ciężkiej utraty VA (≥ 15 liter w skali ETDRS) był podobny dla grup leczonych brolucizumabem (7,4%) i afliberceptem (7,7%) [2, 4, 18].

Etiologia zapalenia naczyń siatkówki związanego ze stosowaniem brolucizumabu pozostaje nieznana. Mało prawdopodobne jest, aby sama cząsteczka bezpośrednio wywoływała zapalenie, zwłaszcza że nie posiada ona regionu Fc i nie aktywuje układu dopełniacza ani mechanizmu cytotoksyczności zależnej od przeciwciał [19]. Chociaż zanieczyszczenia związane z produkcją, przechowywaniem lub dostawą leku mogą powodować SII, mało prawdopodobne jest, aby odpowiadały one za większość przypadków BARV, zwłaszcza przy opóźnio-

nym początku objawów i kazuistycznym występowaniu tego powikłania. Jedną z hipotez zakłada, że mniejsza masa cząsteczkowa brolucizumabu ułatwia jego głębszą penetrację w siatkówce i silniejsze hamowanie VEGF. Przy towarzyszącym zapaleniu te właściwości mogą dodatkowo zmniejszać perfuzję naczyniową i zwiększać ryzyko niedokrwienia, szczególnie w oczach z już wyjściowo zmniejszonym przepływem krwi w siatkówce [6, 17]. Alternatywnie, BARV może wynikać ze wspomnianej już obecności przeciwciał przeciwko brolucizumabowi [2, 15]. Gdy obecne są przeciwciała przeciwleukowe, ogólnoustrojowa terapia przeciwciałami monoklonalnymi, w tym lekami anty-VEGF, np. w leczeniu chorób onkologicznych, wywołuje reakcję nadwrażliwości typu III, prowadzącą do zapalenia naczyń [20]. BARV może reprezentować podobną reakcję, w której dochodzi do wewnątrznaczyniowego odkładania kompleksów IgG/IgM, powodujących zapalenie i niedrożność naczyń. Mechanizm ten byłby podobny do patogenyzy krwotocznego okluzyjnego zapalenia naczyń siatkówki (ang. *hemorrhagic occlusive retinal vasculitis*, HORV), które jest obserwowane u niektórych chorych otrzymujących do wnętrza oka wankomycynę, a już wcześniej leczonych tym antybiotykiem z innego powodu [21].

Aktualnie badania histopatologiczne związane z HORV sugerują również możliwy udział reakcji nadwrażliwości typu IV z dominującą rolą limfocytów T [22]. Opis przypadku, w którym analizowano próbkę ciała szklistego pobraną podczas witrektomii u pacjenta z BARV wykazał obecność białek CD3, CD4, CD8 i CD68. Wyniki te wskazują na obecność limfocytów T i histiocytów, sprzyjających reakcji typu IV [23]. Stwierdzona koincydencja obecności limfocytów B i T może wskazywać na odpowiedź mieszaną typu III i IV [23, 24]. Czas pojawienia się objawów BARV również wskazuje na opóźnioną reakcję nadwrażliwości, w przypadku której powtarzana ekspozycja na lek może skutkować szybszą odpowiedzią immunologiczną. W opisanych seriach przypadków BARV objawy pojawiały się średnio po 30–53 dniach po wstrzyknięciu [6, 15]. Baumał i wsp. zaobserwowali jednak, że zapalenie naczyń siatkówki występowało wcześniej u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż jedną iniekcję brolucizumabu [6]. W patogenyzie BARV mogą mieć również znaczenie dodatkowe czynniki, takie jak podtyp HLA, stan odporności organizmu, choroby współistniejące lub wcześniejsze narażenie na związki strukturalnie podobne do brolucizumabu [6].

Dotychczasowe badania sugerują, że BARV częściej występuje u kobiet (88–100%), w wieku średnio między 77 a 79 lat. Większość przypadków (92–96%) dotyczy rasy kaukaskiej [6, 15]. Choroby układu krążenia (np. nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca), cukrzyca oraz przebyte zapalenie płuc mogą stanowić czynniki ryzyka BARV. Wszyscy chorzy, u których w badaniach HARRIER i HAWK wystąpiło okluzyjne zapalenie naczyń, mieli schorzenia sercowo-naczyniowe [18]. Podobne spostrzeżenia pochodzą z retrospektywnych serii przypadków [4, 6]. Rzadko stwierdzono występowanie chorób nowotworowych lub autoimmunologicznych (np. stwardnienia rozsianego, choroby Gravesa-Basedowa lub zespołu Raynau- da) [4, 6]. Objawy zapalenia pojawiają się w czasie od 7 do 56 dni po ostatnim podaniu brolucizumabu [4, 6, 16, 17]. Najczęstsze objawy to: niewyraźne widzenie (58–62%),

męty w polu widzenia (46–67%), nastrzyk gałki ocznej (19%), ból (17–31%) i mroczek (12–25%) [4, 6, 16–17]. Ostrość widzenia zazwyczaj ulega pogorszeniu – od średnio 20/53 w chwili podania brolucizumabu do średnio 20/191 w momencie rozpoznania zapalenia [6]. Zwykle występuje IOI (92–100% przypadków). Odczyn zapalny może być zlokalizowany w komorze przedniej (0–31%), w ciele szklistym (27%) lub w obu tych kompartmentach (35–73%) [4, 16, 17]. Ponadto opisywano drobne osady rogówkowe, nastrzyk spojówki oraz pofałdowania błony Descemeta. Nie odnotowano przypadków hypopyonu. Kliniczne objawy zapalenia naczyń są zwykle, choć nie zawsze, obecne w chwili rozpoznania. U nielicznych chorych może dojść do nawrotu IOI z zajęciem naczyń, pomimo wcześniejszego leczenia steroidami i ograniczenia odczynu zapalnego [25]. Zapalenie naczyń może obejmować tętnice, żyły i kapilary – naczynia zarówno małego i dużego kalibru. Pojawia się zwężenie ich światła, okluzja i pochwłki okołonaczyniowe. Objawy niedokrwienia siatkówki obejmują zbielenie siatkówki, tzw. kłębki waty, krwotoczki śródsiatkówkowe oraz ostrą środkową makułopatię. Okluzja naczyń towarzyszy zapaleniu w 67–85% przypadków [6, 15].

Przedstawiony przez nas przypadek kliniczny BARV z zapaleniem wewnątrzgałkowym wpisuje się w czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania, znane z piśmiennictwa i przytoczone wyżej. Typowe objawy pojawiły się także w określonym, późnym przedziale czasowym od iniekcji brolucizumabu. Zapaleniem objęty został zarówno odcinek przedni, jak i ciało szkliste oka. Miało ono charakter jałowy, chociaż w diagnostyce różnicowej IOI zawsze należy brać uwagę czynniki zakaźne (wówczas objawy zapalne pojawiają się typowo w ciągu 3–4 dni od podania leku, podczas gdy w przypadku odczynów jałowych po brolucizumacie okres ten wynosi zwykle kilka tygodni) oraz choroby ogólnoustrojowe, które mogą prowadzić do zapalenia naczyń. Badania diagnostyczne – FA, SD-OCT i obrazowanie szerokokątne – pozwoliły na wykrycie cech zapalenia naczyń siatkówki i ich okluzji, a także na dokładną ocenę dalszego obwodu siatkówki. Obrazowanie szerokokątne jest niezwykle ważne w tym powikłaniu, ponieważ objawy zapalenia naczyń mogą być dyskretne, skąpe i zlokalizowane właśnie poza centrum tylnego bieguna. Zmianom zapalnym w przedstawionym przypadku towarzyszyło istotne pogorszenie VA. Najgroźniejszymi objawami pod względem rokowniczym były niedokrwienia w kluczowych dla widzenia obszarach tylnego bieguna oka, czyli w strefie okołotarczowej i plamce, gdzie stwierdzono ograniczoną perfuzję oraz wtórne zatarcie struktury warstwowej siatkówki dołka.

Leczenie IOI, zarówno z towarzyszącym zapaleniem naczyń, jak i bez niego, powinno być szybkie i intensywne. W przypadku zapalenia ograniczonego do komory przedniej, przy zachowanych dobrych parametrach czynnościowych, wystarczające może okazać się częste miejscowe podawanie silnych steroidów, z iniekcją steroidów pod pochwłkę Tenona. Jednocześnie należy monitorować odcinek tylny. Pojawienie się odczynu zapalnego w ciele szklistym stanowi wskazanie do włączenia steroidów ogólnoustrojowych, początkowo w dużych dawkach doustnie, następnie podtrzymując do ustnie przez okres zwykle 6–12 tygodni [6, 15, 16, 26–29]. W przypadkach ze znacznym zajęciem ciała szklistego wskazana może

być witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego (*pars plana*) [28]. W badaniach przypadków BARV obserwuje się u części chorych poprawę czynności wzrokowej po zastosowaniu steroidoterapii [6, 15–17, 21–29], choć nie zawsze do wartości sprzed leczenia brolucizumabem. W publikacji Wykoffa i wsp. z 2023 r. przeanalizowano łącznie dane z 19 publikacji (70 oczu) dotyczących BARV. Spośród oczu, w których oceniano VA przed i po zdarzeniu, 22/42 oczu (52,4%) wykazało niezmienną wartość ($\pm 0,08$ logMAR) lub poprawę widzenia w porównaniu z ostatnią zarejestrowaną oceną sprzed zdarzenia, natomiast w 15/42 oczu (35,7%) stwierdzono pogorszenie VA o $\geq 0,30$ logMAR (≥ 15 liter). Pacjenci bez utraty VA byli średnio nieco młodszy i cechowali się większym odsetkiem zdarzeń nieokluzyjnych [30].

W prezentowanym przez nas przypadku z odczynem zapalnym w ciele szklistym intensywną steroidoterapię miejscową i ogólnoustrojową wdrożono natychmiast po zgłoszeniu się chorej. W pierwszym tygodniu leczenia uzyskano istotną poprawę czynnościową oraz ograniczenie zapalenia. Po sześciu tygodniach terapii odnotowano ostrość wzroku na poziomie 0,4 wg Snellena, czyli o dwa rzędy niższą w porównaniu z wartościami sprzed iniekcji brolucizumabu. Obserwacja długoterminowa, mimo ustąpienia czynnego zapalenia i częściowej rewaskularyzacji siatkówki, wykazała jednak trwałe następstwa przebytego niedokrwienia – w postaci zaniku włókien nerwu wzrokowego i ograniczenia pola widzenia. Wtórne do BARV niedokrwienie, zdaniem autorów niniejszego manuskryptu, należy uznać za jeden z najważniejszych czynników ryzyka trwałych ograniczeń czynnościowych po przebytym powikłaniu.

Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci BARV, nasuwa się pytanie, jak zmniejszyć ryzyko utraty widzenia z nim związane. Chorzy powinni być edukowani w zakresie możliwych objawów IOI po podaniu brolucizumabu oraz informowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do kliniki po wystąpieniu niepokojących dolegliwości [26, 27]. W prezentowanym przypadku pacjentka zgłosiła się kilka dni po wystąpieniu objawów, co opóźniło wdrożenie odpowiedniego leczenia. Z dostępnych danych wynika, że objawy IOI po brolucizumacie mogą rozwinąć się w szerokim przedziale czasowym od iniekcji. Nie zaleca się dodatkowych monitorujących wizyt kontrolnych między iniekcjami brolucizumabu, ale właśnie szczególny nacisk kładzie się na edukację chorych. Przed każdym kolejnym podaniem brolucizumabu ważne jest przeprowadzenie dokładnego badania okulistycznego w lampie szczelinowej – po rozszerzeniu źrenic i z oceną ciała szklistego – w celu wykrycia komórek zapalnych oraz subtelnych okluzji naczyń obwodowych. W badaniach HAWK i HARRIER większość przypadków IOI (74%) stwierdzono w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, jednak 14% wystąpiło między 6. a 12. miesiącem, a kolejne 12% po 12 miesiącach [4]. Dlatego też okuliści powinni zachować czujność pod kątem objawów zapalenia nawet po pierwszych 6 miesiącach terapii.

W prezentowanym przez nas przypadku, po kilku miesiącach od wystąpienia BARV i po ustąpieniu stanu zapalnego odnotowano kolejne istotne pogorszenie widzenia OP. W przeprowadzonych dokładnych badaniach diagno-

stycznych z zastosowaniem obrazowania szerokokątne- go wykluczono nawrót zapalenia. Przyczyną pogorszenia VA było uaktywnienie wAMD, potwierdzone w badaniu SD-OCT. Pacjentka została zakwalifikowana do wznowienia terapii anty-VEGF, ale innym preparatem. Jest to jeden z elementów profilaktyki. Ponadto należy unikać jednoczesowego podawania brolucizumabu do obu oczu [31]. Dalsze leczenie wAMD u naszej pacjentki jest ściśle monitorowane.

Podsumowanie

Brolucizumab jest szeroko stosowany na świecie w terapii wAMD i cukrzycowego obrzęku plamki. Jego skuteczność, jak i działania niepożądane, są szczegółowo monitorowane w oparciu o aktualne piśmiennictwo [30, 32–34]. W kwalifikacji pacjentów do iniekcji doszkliskowych brolucizumabu oraz podczas monitorowania leczenia należy pamiętać o rzadkim, lecz zagrażającym widzeniu powikłaniu, jakim jest zapalenie naczyń siatkówki, zwykle współistniejące z zapaleniem wewnątrzgałkowym. Edukacja pacjentów, wczesna diagnoza i jak najszybsze włączenie odpowiedniego leczenia mogą w większości przypadków zapobiec ciężkiej utracie widzenia. Jednak niedokrwienie towarzyszące zapaleniu naczyń może prowadzić do trwałych zmian morfologicznych w obrębie włókien nerwowych siatkówki oraz do ograniczenia pola widzenia.

Piśmiennictwo

1. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology*, 2017; 124: 1296–1304. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.057
2. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al.; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2020; 127: 72–84. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
3. Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020; 127: 963–976. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
4. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2021; 128: 89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028. Erratum in: *Ophthalmology*, 2022; 129: 593–596. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.02.022
5. Kumar A, Ferro Desideri L, Ting MYL, Anguita R. Perspectives on the currently available pharmacotherapy for wet macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*, 2024; 25: 755–767. doi: 10.1080/14656566.2024.2354921
6. Bauman CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology*, 2020; 127: 1345–1359. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017
7. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections. *J Clin Med*, 2021; 10: 98. doi: 10.3390/jcm10050981

8. Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al.; Fight Retinal Blindness! Study Group. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018; 125: 66–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.005
9. Knickelbein JE, Chew EY, Sen HN. Intraocular inflammation following intravitreal injection of anti-VEGF medications for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*, 2016; 23: 69–70. doi: 10.3109/09286586.2015.1122067
10. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1911–1915. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.05.007
11. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, et al.; Post-Injection Endophthalmitis (PIE) Study Team. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*, 2011; 118: 2028–2034. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.034
12. Greenberg JP, Belin P, Butler J, et al.; Aflibercept Sterile Inflammation Research Group. Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes. *Ophthalmol Retina*, 2019; 3: 753–759. doi: 10.1016/j.oret.2019.04.006
13. Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm*, 2013; 943409. doi: 10.1155/2013/943409
14. Hahn P, Chung MM, Flynn HW Jr, et al. Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol*, 2015; 133: 421–426. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5650
15. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, et al. Brolucizumab-associated intraocular inflammation in eyes without retinal vasculitis. *J Vitreoretin Dis*, 2021; 5: 326–332. doi: 10.1177/2474126420975303
16. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020; 18: 100680. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100680
17. Jain A, Chea S, Matsumiya W, et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020; 18: 100687. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100687
18. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolucizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*, 2021; 128: 1050–1059. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011
19. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*, 2010; 9: 325–338. doi: 10.1038/nrd3003
20. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology*, 2013; 2: e26333. doi: 10.4161/onci.26333
21. Witkin AJ, Shah AR, Engstrom RE, et al. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: expanding the clinical spectrum and possible association with vancomycin. *Ophthalmology*, 2015; 122: 1438–1451. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.016
22. Todorich B, Faia LJ, Thanos A, et al. Vancomycin-associated hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: a clinical-pathophysiological analysis. *Am J Ophthalmol*, 2018; 188: 131–140. doi: 10.1016/j.ajo.2018.01.030
23. Iyer PG, Peden MC, Suner IJ, et al. Brolucizumab related retinal vasculitis with exacerbation following ranibizumab retreatment: a clinicopathologic case study. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020; 20: 100989. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100989
24. Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Understanding retinal vasculitis associated with brolucizumab: complex pathophysiology or occam's razor? *Ocul Immunol Inflamm*, 2022; 30: 1508–1510. doi: 10.1080/09273948.2021.1897628
25. Moisseiev E, Loewenstein A. Abicipar pegol—a novel anti-VEGF therapy with a long duration of action. *Eye (Lond)*, 2020; 34: 605–606. doi: 10.1038/s41433-019-0584-y
26. Hikichi T. Three Japanese cases of intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injections in one clinic. *Jpn J Ophthalmol*, 2021; 65: 208–214. doi: 10.1007/s10384-021-00819-7
27. Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, et al. Three cases of brolucizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy. *Jpn J Ophthalmol*, 2021; 65: 199–207. doi: 10.1007/s10384-021-00818-8
28. Holz FG, Iida T, Maruko I, Sadda SR. A consensus on risk mitigation for brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment. *Retina*, 2022; 42: 1629–1637. doi: 10.1097/IAE.0000000000003556
29. Antaki F, Vadboncoeur J. Retinal vasculitis after intravitreal injection of brolucizumab. *Can J Ophthalmol*, 2022; 57: e40. doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.004
30. Wyckoff CC, Matsumoto H, Barakat MR, et al. Retinal vasculitis or vascular occlusion after brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of real-world evidence. *Retina*, 2023; 43: 1051–1063. doi: 10.1097/IAE.0000000000003769
31. Kessler LJ, Mayer CS, Bagautdinov D, et al. Bilateral Vasculitis after Single Intravitreal Brolucizumab Injection. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2022; 239: 196–201. doi: 10.1055/a-1675-2829
32. Bauman CR, Sørensen TL, Karcher H, et al. Efficacy and safety of brolucizumab in age-related macular degeneration: a systematic review of real-world studies. *Acta Ophthalmol*, 2023; 101: 123–139. doi: 10.1111/aos.15242
33. Zubricky R, McCoy J, Donkor R, et al. Real-world frequency and management of ocular adverse events in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with brolucizumab. *Ophthalmol Ther*, 2023; 12: 2397–2408. doi: 10.1007/s40123-023-00741-w
34. Kilmartin DJ. Literature review and proposal of best practice for ophthalmologists: monitoring of patients following intravitreal brolucizumab therapy. *Ir J Med Sci*, 2023; 192: 447–456. doi: 10.1007/s11845-022-02929-8