

Nepafenac 0,1% (Nevanac) szemcsepp hatásának vizsgálata nem trakciós maculaödéma kezelésében

DEÁK TAMÁS, SOHAJDA ZOLTÁN

Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Kft., Szemészeti Osztály, Debrecen (Osztályvezető: Dr. Sohajda Zoltán főorvos)

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja annak megállapítása volt, hogy a nepafenac (Nevanac) nemszteroid antiinflammatorikus szemcsepp csökkenti-e a nem trakciós eredetű maculaödémát.

Módszer: 18 beteg 18 szemét vizsgáltuk – valamennyi közös jellemzője volt a nem trakciós (12 diabéteszes, 4 posztoperatív, 2 egyéb) eredetű maculaödéma. Meghatároztuk a legjobb korrigált látásélességet, optikai koherencia tomográf készülékkel megmértük a centrális maculáris vastagságot és a totális maculáris térfogatot. Nevanac csepp napi négyszeri, 4 héten át történő cseppentését követően ismételtén meghatároztuk a fenti paramétereket.

Eredmények: A vizsgált jellemzők átlaga a kezelés előtt és után az alábbiak szerint alakult – látásélesség: 0,55/0,61; centrális maculáris vastagság: 341 mikron/333 mikron; totális macularis térfogat: 7,81 mm³/7,82 mm³. A teljes betegcsoportot vizsgálva egyik vizsgált paraméter tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget, ugyanakkor a diabéteszes alcsoportban a centrális macularis vastagság csökkenése statisztikailag szignifikáns mértékű volt (p=0,041).

Következtetések: Nepafenac csepp monoterápiaként már 4 heti alkalmazást követően mérsékelte a diabéteszes eredetű maculaödémát.

Topical nepafenac 0,1% (Nevanac) in the treatment of non-tractional macular edema

Aim: To examine whether nepafenac (Nevanac) nonsteroid antiinflammatory eye drop is able to reduce a non-tractional macular edema.

Method: We enrolled 18 eyes of 18 patients – all of them suffered from non-tractional macular edema (12 diabetic, 4 postoperative, 2 other patients). We examined the best corrected visual acuity, central subfoveal mean thickness and total macular volume by optical coherence tomography. After the treatment with nepafenac eye drop four times a day for 4 weeks we checked all the parameters mentioned above.

Results: Before and after treatment – visual acuity: 0.55/0.61; central subfield mean thickness: 341 micron/333 micron; total macular volume: 7.81 mm³/7.82 mm³. Although we haven't found significant difference between pre- and posttreatment parameters of the whole group, in the diabetic subgroup we have found a statistically significant reduction (p=0.041) in central subfield mean thickness.

Conclusion: Nepafenac eye drop as a 4 weeks duration monotherapy is able to reduce diabetic macular edema.

KULCSSZAVAK nepafenac, maculaödéma

KEYWORDS nepafenac, macular edema

BEVEZETÉS

Az akutan kialakuló maculaödéma okozta látásélesség romlás visszafordítható, azonban krónikus fenn-

állás esetén a fotoreceptorok károsodása irreverzibilis látásromláshoz vezet. Míg a pseudophakias és az uveitishez kapcsolódó ödéma ese-

tén a gyulladás kóroki szerepe jól ismert, relatíve új felfedezés a gyulladásos mediátorok emelkedett intraokularis szintjének ismerete, il-

1. táblázat: A teljes betegcsoport adatai (18 szem) CMV: centrális macularis vastagság; TMT: totális macularis térfogat

| | Kezelés előtt | Kezelés után | Szignifikancia szint |
|------------------------|---------------|--------------|----------------------|
| Látásélesség | 0,55 | 0,61 | 0,984 |
| CMV (mikron) | 341 | 333 | 0,462 |
| TMT (mm ³) | 7,81 | 7,82 | 0,909 |

2. táblázat: Diabéteszes alcsoport adatai (12 szem) CMV: centrális macularis vastagság

| | Kezelés előtt | Kezelés után | t-próba | Wilcoxon teszt |
|--------------|---------------|--------------|---------|----------------|
| CMV (mikron) | 354 | 337 | 0,087 | 0,041 |

letve a gyulladásos folyamat szerepe az összetettebb patomechanizmusú diabéteszes maculaödéma esetén (8). A nepafenac 0,1%-os szemészeti szuszpenzió (Nevanac) a nemsteroid-gyulladásgátló cseppek új generációs tagja: kémiai szerkezetéből fakadó jobb intraokuláris penetrációja, a hátsó szegmentum szöveteiben kimutatható jelenléte, valamint a célszövetekben az erős ciklooxygenáz-enzimgátló hatású aktív alak kialakulása (1. ábra) felveti a kérdést: hatékony-e a készítmény a maculaödéma kezelésében. Vizsgálatunk célja annak a meghatározása volt, hogy nepafenac 0,1% (Nevanac) szemészeti szuszpenziót 4 héten át, naponta 4× cseppentve nem trakciós eredetű maculaödémában kimutatható-e a látásélesség javulása, valamint a maculaödéma csökkenése.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

18 beteg, 18 szemét vizsgáltuk: 4 szemén (komplikációmentes phacoemulsificatiót és hátsócsarnoklencse implantációt követően kialakult) pseudophakias maculaödémát, 12 szemén diabéteszes – 3 esetben diffúz, 9 esetben cisztoid – maculaödémát, 1 szemén pars platinissal összefüggő, 1 szemén ismeretlen etiológiájú cisztoid maculaödémát észleltünk. Az általános szemészeti vizsgálat részeként Kettesy-féle decimális visustáblán meghatároztuk a legjobb korrigált látásélességet, valamint optikai ko-

herencia tomográf (Stratus OCT 3000, Zeiss Humphrey Instruments, Dublin, CA, USA) segítségével megállapítottuk a centrális 1 mm-es zóna átlagos vastagságát (CMV: centrális macularis vastagság) és a totális macularis térfogatot (TMT: totális macularis térfogat). 4 hétig monoterápiában történő napi 4×1 csepp Nevanac 0,1% (törzskönyvi szám: EU/ 1/07/433/001) kezelést követően ismételtlen meghatároztuk a fenti paramétereket. A nyert adatokat párosított mintás t-próba, valamint Wilcoxon-teszt segítségével elemeztük: a teljes csoport adatain túl külön elemzésre kerültek a diabéteszes maculaödéma miatt kezelt betegcsoport eredményei.

EREDMÉNYEK

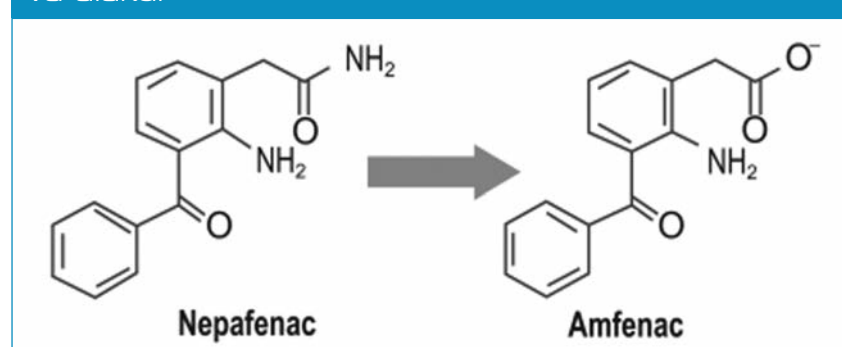
A látásélesség és a totális macularis térfogat tekintetében egyetlen csoportban sem mutatkozott szignifikáns eltérés (1. táblázat). A centrális

macularis vastagság a teljes betegcsoportot vizsgálva nem mutatott eltérést; ugyanakkor a diabéteszes alcsoportban – bár a párosított mintás t-próba alapján a paraméter változása nem érte el a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,08$), a kisebb minták esetén érzékenyebb Wilcoxon-próba alapján a centrális macularis vastagság szignifikáns mértékben csökkent (2. táblázat).

MEGBESZÉLÉS

Jól ismert tény, hogy a szemegnyitó műtétek okozta trauma gyulladásos mediátorok és sejtek intraokuláris megjelenéséhez vezet. A szövődménymentes phacoemulsificatio és műlencse-beültetést követően is az esetek 30%-ában angiográfiával észlelhető, szubjektíve tünetmentes, míg 1-2%-ban klinikailag szignifikáns cisztoid maculaödéma alakul ki a perifovealis kapillárisok permeabilitás fokozódása következtében (4). A kórkép súlyossága az enyhe, spontán gyógyuló esetektől a terápia ellenére perzisztáló, krónikus formáig változhat (9). Ugyanez a gyulladásos kaszkád felelős az uveitisek szövődményeként megjelenő cisztoid maculaödéma esetén is. Relatív friss azonban a gyulladásos mediátorok szerepének felismerése a komplex patomechanizmusú diabéteszes maculaödéma kialakulásában: a hyperglykaemia proinflammatorikus transzkripciós faktorok emelkedett szintjén, a ciklooxygenáz enzim következményes aktiválódásán, emel-

1. ábra: A nepafenac szöveti hidrolázok hatására erős ciklooxygenáz gátló hatású amfenac molekulává alakul



kedett prosztoglandin-szinten, leukostasis kialakulásán át a kapillárisok degenerációjához vezet (8).

A klasszikusan gyulladáshoz vezető mechanizmusú kórképeken túl tehát a diabéteszes maculaödéma kezelése esetén is szerepet kaphatnak a gyulladáscsökkentő készítmények.

Míg a gyulladáshoz vezető kaskád elején – a foszfolipáz-A2 gátlásán keresztül hatnak a szteroid gyulladásgátlók, addig a nemszteroid-gyulladásgátló készítmények a ciklooxygenáz (COX) enzim gátlásán keresztül csökkentik a prosztoglandinok termelését (3).

A Nevanac 0,1% szemészeti szuszpenzió hatóanyaga a nepafenac, mely vegyület a nemszteroid-gyulladásgátlók csoportjába tartozik. Bár a ciklooxygenáz gátló hatása gyenge, neutrális kémiai szerkezet folytán a gyógyszer csoport egyéb képviselőihez viszonyítva igen jól penetrál a szaruhártyán keresztül, valamint a szem mélyebben fekvő szöveteiben is megfelelő szintet ér el. Az irisen és corpus ciliaren túl a hátsó szegmentumban – az ideghártyában és az érhártyában is kimutatható a jelenléte. A nepafenac előalak, aktív metabolitja az amfenac a célszövetben a szöveti hidrolázok hatására jön létre (1. ábra), a célszövetben a ciklooxygenáz enzim erős inhibitoraként gátolja a prosztoglandinok képződését (3, 6).

A preklinikai vizsgálatokat követően – amelyek igazolták a hatóanyag gyors penetrációját, a hátsó szegmentumban való megjelenését, az erős és elhúzódó COX-enzim-gátló hatást – többnyire kis esetszámú humán vizsgálatok (1, 2, 4, 5, 7, 9,

10, 11) hatékonynak találták a készítményt a pseudophakias maculaödéma kialakulásának megelőzésében és kezelésében, valamint az uveitises és diabéteszes maculaödéma kezelésében. A fenti kórképekben mind a maculaödéma mérséklésében, mind a látásélesség javításában szignifikáns eltérést sikerült kimutatni. Az egyes vizsgálatok ugyanakkor eltértek egymástól a Nevanac 0,1% csepp adagolásában (minimálisan napi 1, maximálisan napi 4 csepp), a kezelés időtartamában (3 hét – 7 hónap), míg egyes vizsgálatok monoterápiában, mások kombinált kezelésként alkalmazták a készítményt. Jellemzően a kezelés eredménye leghamarabb 3-4 hét elteltével volt kimutatható, hosszan tartó terápiára volt azonban szükség az uveitises és a diabéteszes betegek esetén, amely több hónapon át történő kezelést jelentett.

Saját beteganyagunkban a kezelés ideje 4 hét volt. A teljes betegcsoportot vizsgálva érdemi eltérést sem a látásélesség, sem a maculaödéma mértékében nem sikerült kimutatni. Az uveitises és posztoperatív betegek tekintetében az igen alacsony betegszám miatt az eredmények nem mérvadók. A diabéteszes betegeket külön alcsoportként vizsgáltuk: a maculaödéma mértéke (a centrális 1 mm-es zóna átlagvastagsága) a kisebb minták esetén érzékenyebb Wilcoxon-próba alapján statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott; klinikai szempontból az elért változás ugyanakkor mérsékelt volt – a kezelés végén észlelt átlagos centrális macularis vastagság (337 mikron) megközelítőleg 100 mik-

ronnal meghaladta a Stratus OCT-vel meghatározott normálértéket. Látásélesség tekintetében a diabéteszes alcsoportban sem volt érdemi változás igazolható.

Ismerve a diabéteszes csoportra jellemző hosszabb szükséges terápiás időtartamot a már 4 hét elteltével észlelt, statisztikailag igazolható macula ödéma csökkenés biztató eredmény; a készítmény a rendelkezésre álló adatok alapján a lézerkezelésre várakozó betegek kiegészítő terápiájaként szolgálhat, azonban a klinikai alkalmazás szempontjából optimális kezelési idő meghatározása, valamint az esetleges monoterápiaként elérhető hatékonyság felmérése szükségessé teszi a hosszabb kezelési idővel történő vizsgálat ismétlését, csakúgy mint a pseudophakias és uveitises betegek esetén a nagyobb betegszámú és hosszabb kezelési idejű vizsgálat elvégzését.

KÖVETKEZTETÉSEK

Korai eredményeink bár némileg eltérnek az irodalmi adatoktól, a diabéteszes maculaödéma kezelésében a jelenleg rendelkezésre álló terápiás eszköztárunk lehetséges kibővítését jelzik: a Nevanac 0,1% szemészeti szuszpenzió kiegészítő terápiaként szolgálhat ezen betegek kezelésében.

Megjegyzés

A tanulmány az Alcon 2011. évi Spes Futuri Pályázatán „A retina, macula degeneratív betegségei” témakörben 3. díjat nyert.

IRODALOM

- Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2008 Dec; 2 (4): 689–92.
- Cervantes-Coste G, Sánchez-Castro YG, Orozco-Carroll M, et al. Inhibition of surgically induced myopia and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 219–26.
- Gaynes BI, Onyekwulije A. Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. *Clin Ophthalmol* 2008 June; 2 (2): 355–368.
- HariPrasad SM, Akduman L, Clever JA, et al. Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 147–54.
- HariPrasad SM, Callanan D, Gaine S, et al. Cystoid and diabetic macular edema treated with nepafenac 0.1%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007 Dec; 23 (6): 585–90.
- Lindstrom R, Kim T. Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr Med Res Opin* 2006 Feb; 22 (2): 397–404.

7. Miyake K, Ota I, Miyake G, et al. Nepafenac 0,1% versus fluoromet-holone 0,1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011 Sep; 37 (9): 1581–8.
8. Kern TS. Contributions of Inflammatory Processes to the Development of the Early Stages of Diabetic Retinopathy *Exp Diabetes Res.* 2007; 2007: 95103. Published online 2007 October 1. doi: 10.1155/2007/95103.
9. Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010 Feb; 30 (2): 260–6.
10. Warren KA, Fox JE. Topical nepafenac as an alternate treatment for cystoid macular edema in steroid responsive patients. *Retina* 2008 Nov-Dec; 28 (10): 1427–34.
11. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, et al. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg* 2007 Sep; 33 (9): 1546–9.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Deák Tamás
4043 Debrecen, Bartók Béla út 2-26., E-mail: tamasdeak@gmail.hu

