



Dolgoročni potek in izid boleznih pri bolnikih z intermediarnim uveitisom s spremljanjem vsaj 20 let

Long term course and visual outcome in patients with intermediate uveitis with a follow up of at least 20 years

Nina Krhlikar,¹ Lan Umek,² Nataša Vidović Valentinčič¹

Izvleček

Izhodišča: Intermediarni uveitis (IU) je kronična vnetna očesna bolezen z glavnino vnetja v steklovini. Gre za redko bolezen s kroničnim potekom, ki prizadene predvsem delovno aktivno populacijo in lahko povzroči začasno ali trajno izgubo vida. Namen naše študije je preučiti dolgoročni potek IU pri bolnikih z vsaj 20-letnim spremljanjem.

Metode: Gre za retrospektivno presečno študijo dolgoročnega poteka IU pri bolnikih z vsaj 20-letnim spremljanjem. V študijo so bili vključeni vsi bolniki z IU z začetkom spremljanja v uveitični ambulanti Očesne klinike med letoma 1985 in 1995. Študija je zastavljena kot nadaljevanje že objavljene študije Vidović Valentinčič in sodelavcev z 10-letnim spremljanjem iste kohorte bolnikov.

Rezultati: Iz začetne kohorte 29 bolnikov z IU smo 20 bolnikov spremljali vsaj 20 let s povprečnim časom spremljanja 25,3 let (95% IZ 23,2–27,4). Po 20 ali več letih spremljanja je remisijo doseglo 17/20 bolnikov s povprečnim časom do remisije 11,14 let (95% IZ 7,94– 14,34). Do ponovnega zagona boleznih je po povprečno 8,2 letih (95% IZ 2,8–13,6) prišlo pri 6/17 bolnikov z remisijo. Odstotek slepih in slabovidnih oči je postopoma naraščal do 10 let, nato pa se je stabiliziral. Po 20 ali več letih je bilo slepih ali slabovidnih 28,2 % oči. Glavni vzrok za izgubo vida je bil cistoidni makularni edem (CME) z razvojem makularne atrofije.

Zaključek: IU je kronična bolezen z dolgotrajnim potekom, pogostimi zapleti, ki lahko povzročijo trajno izgubo vida, in ponovnimi zagoni, zaradi česar je potrebno dolgoročno vodenje bolnikov z IU, zgodnje diagnosticiranje in intenzivno zdravljenje CME.

¹ Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Fakulteta za upravo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Nataša Vidović Valentinčič, e: natasa.vidovicvalenticic@mf.uni-lj.si

Ključne besede: intermediarni uveitis; dolgoročni potek; remisija; cistoidni makularni edem; ponovni zagon

Key words: intermediate uveitis; long-term follow up; remission; cistoid macular oedema; relapse

Prispelo / Received: 29. 3. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 25. 4. 2022

Citirajte kot/Cite as: Krhlikar N, Umek L, Vidović Valentinčič N. Dolgoročni potek in izid boleznih pri bolnikih z intermediarnim uveitisom s spremljanjem vsaj 20 let. Zdrav Vestn. 2022;91(9–10):373–81. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3349>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Background: Our study aimed to investigate the long-term course and visual outcome of intermediate uveitis (IU).

Methods: We performed a retrospective cohort institutional study of patients with IU, first seen in our clinic between 1985 and 1995, with a follow-up of at least 20 years.

Results: We studied 20/29 patients with IU for at least 20 years with a mean follow-up of 25.3 ± 2 years. Remission was observed in 17/20 patients with a completed follow-up of 20 years with a mean time to remission of 11.14 years (95% CI 7.94 - 14.34). After performing Kaplan Meier analysis, the systemic diagnosis was associated with a longer time to remission. Relapses of IU were observed in 6/17 patients after achieving remission with a mean time to relapse of 8.2 years (95% CI 2.8 - 13.6). After 20 years of follow-up, 11/39 eyes had developed visual loss. Cystoid macular oedema (CMO) with macular atrophy was associated with an increased risk for visual impairment.

Conclusion: The visual prognosis of IU after 20 or more years of follow-up is favourable in most patients achieving remission. However, the disease course of IU is long with frequent complications and possible relapse even after stable remission for a longer period achieved. Regular long-term follow-up of patients with IU is important.

1 Uvod

Intermediarni uveitis (IU) je kronična vnetna očesna bolezen z glavnino vnetnega procesa v steklovinici (1). IU predstavlja 7–22 % vseh bolnikov z uveitisom s prevalenco 5,4 na 100.000 prebivalcev (2). Bolezen prizadene predvsem osebe, mlajše od 40 let (3). Vnetje je najpogosteje idiopatsko, v 9–31 % pa je povezano s sistemsko boleznijo, najpogosteje s sarkoidozo, multiplo sklerozo (MS) ali nekaterimi infekcijskimi boleznimi (4,5). Večina študij z dolgoročnim sledenjem je pokazala ugoden izid IU, vendar je potek bolezni lahko zelo raznolik, število študij z dolgoročnim sledenjem pa je majhno. Poleg cistoidnega makularnega edema (CME), ki je najpogostejši zaplet, povezan s slabšim izidom bolezni, in se pojavlja pri 38–47 % bolnikov z IU, so potencialni vid ogrožujoči zapleti IU tudi pojav epiretinalne membrane (ERM), mrežničnih neovaskularizacij in odstopa mrežnice (5–10). Verjetnost za remisijo pri bolnikih zaradi majhnega števila dolgoročnih študij ni natančno znana (10–13). Namen naše študije je proučiti dolgoročen potek IU, ugotoviti povprečen čas do nastopa remisije, opredeliti zaplete, ki so povezani s slabšim izidom bolezni, in ugotoviti vpliv bolezni na vidno ostrino.

2 Metode

Zasnova študije: Gre za retrospektivno kohortno študijo z dolgoročnim, vsaj 20-letnim, spremljanjem bolnikov z IU s pričetkom vodenja v uveitični ambulanti Očesne klinike v Ljubljani med letoma 1985 in 1995. Študija je bila osnovana kot nadaljevanje presečne

študije Vidovič Valentinčič in sodelavcev z naslovom Intermediate uveitis: long term course and visual outcome, ki je 10 let spremljala isto kohorto bolnikov (6).

Z retrospektivnim pregledom dokumentacije bolnikov smo pridobili podatke o spolu, starosti ob pričetku bolezni, pridruženih sistemskih boleznih, vidni ostrini, zapletih IU, vključno s katarakto, sekundarnim glavkomom, CME, ERM, odstopom mrežnice in keratopatijo, sistemsko in lokalno terapijo, morebitnih kirurških posegih in časom do remisije, ob začetku vodenja v uveitični ambulanti, nato po 10, 15 in 20 ali več letih spremljanja.

Vključitvena merila so bila začetek spremljanja v uveitični ambulanti med letoma 1985 in 1995 in postavljena diagnoza IU. Izključitvena merila so bila prisotnost pridruženih očesnih boleznih z vplivom na vidno ostrino, ki niso posledica zapletov IU, pridruženi anteriorni uveitis (AU) pa ni bil izključitveno merilo.

Diagnoza IU je bila postavljena v skladu z diagnostičnimi merili Standardizacijske skupine za uveitično nomenklaturu (*angl.* Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group, SUN). Po merilih skupine SUN je remisija odsotnost vnetja brez sistemske ali lokalne terapije vsaj 3 mesece, vendar je v predhodno objavljeni študiji pri vseh bolnikih z remisijo, daljšo od 3 mesecev in krajšo od 1 leta, med 10-letnim spremljanjem prišlo do ponovitve bolezni (1,6). Merilo za remisijo smo tako povzeli po izhodiščni študiji, ki je remisijo opredelila z odsotnostjo očesnega vnetja s trajanjem vsaj 12 mesecev brez sistemske ali lokalne terapije, ob čemer je bila dovoljena prisotnost posameznih celic (6).

Definicija slepote je v Sloveniji povzeta po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), po kateri je slepota vidna ostrina boljšega očesa z optimalno korekcijo manj kot 0,05, slabovidnost pa kot optimalno korigirano vidno ostrino boljšega očesa enako ali manjšo od 0,3 po Snellenu (14).

Spremljanje bolnikov: Vsi bolniki so bili, tudi med obdobji remisij, redno, najpogosteje vsaj 1-krat letno, vabljeni na kontrolni pregled v uveitično ambulantno. Ob vsakem kontrolnem pregledu je bil opravljen natančen oftalmološki pregled s sprednjo in zadnjo biomikroskopijo, pregled vidne ostrine po Snellenu, meritve očesnega tlaka in slikanje z optično koherentno tomografijo (OCT) za oceno prisotnosti CME in drugih zapletov v makuli. Pri bolnikih s ponovnimi zagoni boleznij je bila opravljena fluoresceinska angiografija (FA).

Pri vseh bolnikih so bile opravljene osnovne presejalne preiskave, vključno s hemogramom, diferencialno krvno sliko, vnetnimi parametri in serumskim

angiotenzin konvertirajočim encimom (sACE), serološkimi testi na *Treponema pallidum*, testom Mantoux ali kvantiferonskim testom in rentgenogramom prsnih organov. Pri bolnikih s sumom na infekcijski vzrok uveitisa so bila opravljena dodatna serološka testiranja na borelijo.

Vsi bolniki s sumom na MS so bili napoteni na nevrološki pregled. Diagnozo MS je vedno postavljala nevrolog, glede na prisotnost demielinizacijskih sprememb pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI) in oligoklonalnih trakov v likvorju.

Diagnoza sarkoidoze je bila vedno potrjena cito- ali histopatološko po odvzemu vzorcev z bronhoalveolnim izpirkom ali bronhoskopijo.

Zdravljenje: Pristop k zdravljenju je bil stopenjski. Bolniki z enostranskim CME so se primarno zdravili lokalno s periokularno ali intravitrealno injekcijo steroida. S sistemskimi steroidi so bili zdravljeni bolniki z obojestranskim CME in bolniki z neodzivnim CME

Tabela 1: Klinične značilnosti, remisije in ponovni zagoni pri bolnikih z intermediarnim uveitisom.

| Klinične značilnosti | Čas sledenja | | | |
|--|--|--------|--------|----------------|
| | predstavitvev | 10 let | 15 let | 20 ali več let |
| | Število bolnikov s klinično značilnostjo / število vseh bolnikov z IU v obdobju sledenja | | | |
| Obojestranska prizadetost | 20/27 | 23/27 | 19/21 | 19/20 |
| Bolniki z IU na sistemski terapiji | 8/27 | 3/27 | 2/21 | 2/20 |
| Bolniki z IU, ki so kdaj koli prejeli sistemsko terapijo | 8/27 | 10/27 | 11/21 | 12/20 |
| Bolniki z IU, zdravljeni s parabolbranimi ali intravitrealnimi steroidi | 5/27 | 7/27 | 4/21 | 2/20 |
| Bolniki z IU, ki so bili kdaj koli zdravljeni s parabolbranimi ali intravitrealnimi steroidi | 5/27 | 9/27 | 10/21 | 12/20 |
| Pridružena MS | 1/27 | 2/27 | 3/21 | 2/20 |
| Pridružena sarkoidoza | 2/27 | 3/27 | 4/21 | 4/20 |
| Pridružen JIA | 3/27 | 3/27 | 3/21 | 3/20 |
| Pridružene druge sistemske bolezni povezane z IU * | 2/27 | 1/27 | 0/21 | 1/20 |
| Remisija | 0/27 | 10/27 | 14/21 | 17/20 |
| Ponovni zagon boleznij** | 0/0 | 0/10 | 1/10 | 6/17 |

Legenda: IU – intermediarni uveitis; JIA – juvenilni idiopatski artritis; MS – multipla skleroza.

* Vključno z diagnozo granuloma annulare, seronegativni artritis, latentna tuberkuloza (n=1 za vsako sistemsko bolezen).

** Število bolnikov s ponovnim zagonom boleznij glede na število bolnikov v remisiji.

*** Pri 1 bolniku, ki so mu v otroštvu diagnosticirali JIA, je bila ob predstavitvi postavljena diagnoza granuloma annulare, po 15 letih pa še MS, pri 1 bolnici s sarkoidozo je bila po 20 letih diagnosticirana latentna tuberkuloza, oba bolnika sta v tabeli prisotna z vsemi sistemskimi diagnozami.

na zdravljenje s periokularnimi ali intravitrealnimi steroidi.

Z imunosupresivnim zdravljenjem smo pričeli pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje s sistemskimi steroidi po treh mesecih neučinkovito ali premalo učinkovito, in pri bolnikih, ki so zdravljenje s sistemskimi steroidi slabo prenašali.

Statistična analiza: V statistični analizi smo uporabili povprečno vrednost s 95-odstotnim intervalom zaupanja. Za oceno povezanosti CME, sistemske bolezni in sistemske terapije s končno vidno ostrino smo uporabili Fisherjev test. Za oceno časa do razvoja CME in remisije smo izvedli Kaplan-Meierjevo analizo. Čas do remisije pri bolnikih s sistemsko boleznijo ali brez nje, smo primerjali s testom log-rank. Za statistično značilno je veljala p-vrednost, ki je bila enaka ali manjša od 0,05.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-137-2020 z dnem 10. 6. 2020).

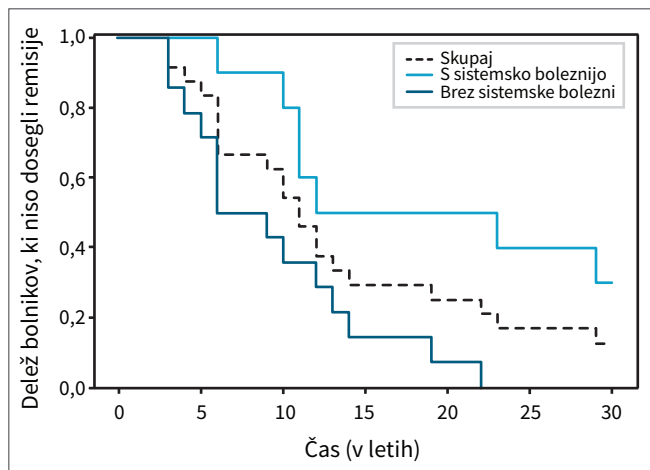
3 Rezultati

Zaradi IU so v uveitični ambulanti Očesne klinike med letoma 1985 in 1995 začeli spremljati 29 bolnikov. Zaradi izpolnitve izključitvenega merila, naknadno postavljene diagnoze Possner-Schlosmanov in Usherjev sindroma, sta bila 2/29 bolnikov začetne kohorte izločena iz študije.

Po 10 letih spremljanja je prišlo do izgube podatkov o 6 bolnikih, od katerih so bili 3 ob koncu 10-letnega spremljanja v remisiji, ostali 3 pa z aktivno boleznijo. Dodatno je po 15 letih spremljanja umrla 1 bolnica, ki je tako v študijo vključena s spremljanjem do 15 let, ob koncu spremljanja pa je bila v remisiji. Preostalih 20 bolnikov so redno spremljali v uveitični ambulanti vsaj 20 let, in sicer s povprečnim časom spremljanja 25,3 let (95% IZ 23,17–27,41).

Povprečna starost 27 bolnikov, 11 moških in 16 žensk, ob predstavitvi je bila 31,70 (95% IZ 24,73–38,67), pri čemer je bilo 33 % (9/27) bolnikov mlajših od 16 let. Osnovne klinične značilnosti bolnikov so v **Tabeli 1**.

Pridružena sistemska bolezen je bila potrjena pri 10/27 bolnikih z IU. Po več kot 10 letih sledenja smo pri 1 bolniku, ki je v otroštvu preboleval JIA, ob predstavitvi pa je imel pridruženo diagnozo granuloma annulare, dodatno potrdili MS. Pri 1 bolnici s kroničnim potekom IU brez remisije je bila po 15 letih spremljanja potrjena sarkoidoza. Po 20 letih spremljanja je bila pri bolnici s prej potrjeno sarkoidozo še dodatno



Slika 1: Kaplan-Meierjeva analiza časa do remisije pri vseh bolnikih z intermediarnim uveitisom, pri bolnikih z intermediarnim uveitisom s pridruženo sistemsko boleznijo in pri bolnikih z intermediarnim uveitisom brez pridružene sistemske bolezni. Bolniki z intermediarnim uveitisom s pridruženo sistemsko boleznijo dosegajo remisijo kasneje kot bolniki brez pridružene sistemske bolezni (log-rank test, p-vrednost < 0,001).

diagnosticirana latentna tuberkuloza (TBC).

Po 10 letih spremljanja je remisijo, daljšo od 1 leta, doseglo 37 % (10/27) bolnikov, do konca spremljanja je remisija bolezni nastopila pri dodatnih 8 bolnikih. Po 20 letih spremljanja je remisijo IU, daljšo od 1 leta, doseglo 85 % (17/20) bolnikov; vsi bolniki, ki remisije niso dosegli, so imeli pridruženo sarkoidozo. Povprečni čas do remisije je bil 11,14 let (95% IZ 7,94–14,34). Na **Sliki 1** je prikazana Kaplan-Meierjeva analiza časa do remisije. Bolniki z IU s pridruženo sistemsko boleznijo so imeli statistično značilno daljši čas do nastopa remisije kot bolniki z IU brez pridružene sistemske bolezni (log-rank test: p-vrednost < 0,001). Ob koncu spremljanja so imele 3 bolnice, vse 3 s pridruženo sarkoidozo, aktivno bolezen, 1 od njih je imela po 20 letih dodatno diagnosticirano latentno TBC in se je ob koncu študije zdravila s sistemskimi steroidi, metotreksatom in rifinahom. Ostali 2 bolnici sta prejemale zgolj lokalno – topično terapijo. Ponovni zagon bolezni je po 4–15 letih bolezni, s povprečnim časom do zagona 8,2 leti (95% IZ 2,76–13,58), imelo 6/17 bolnikov z remisijo. Vsi bolniki s ponovnim zagonom so bili brez pridružene sistemske bolezni. 2 bolnici sta imeli ponovni zagon bolezni po posegu na očeh (pri 1 bolnici po operaciji katarakte in pri 1 po vitrektomiji pars plana (VPP) zaradi subluksirane intraokularne leče (IOL)). Pri 1 bolnici je bila ob ponovnem uveitičnem presejalnem testiranju pozitivna serologija na borelijo in odziven kvantiferonski test.

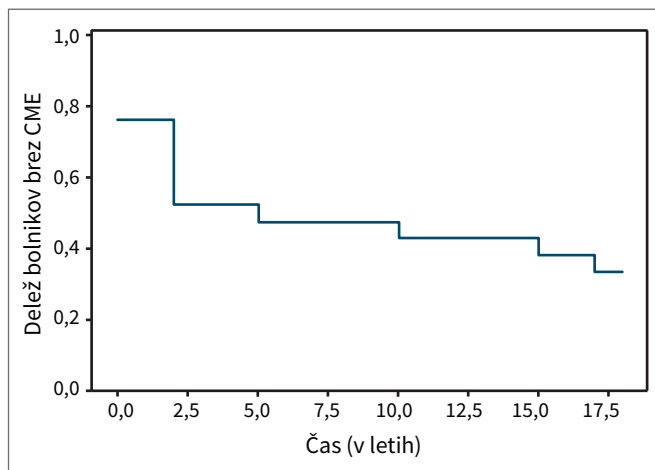
Tabela 2: Pojavnost zapletov in kirurških posegov pri bolnikih z intermediarnim uveitisom med 20- ali večletnim spremljanjem.

| Zapleti IU in kirurški posegi | Čas sledenja | | | |
|-------------------------------|--|--------|--------|----------------|
| | predstavitvev | 10 let | 15 let | 20 ali več let |
| | Število bolnikov z zapletom ali kirurškim posegom / število vseh bolnikov v obdobju sledenja | | | |
| CME | 5/27 | 12/27 | 13/21 | 14/20 |
| Atrofija makule po CME* | 0/6 | 6/12 | 9/13 | 11/14 |
| Katarakta+ IOL | 12/27 | 24/27 | 18/21 | 20/20 |
| Odstop mrežnice | 0/27 | 3/27 | 4/21 | 4/20 |
| Sekundarni glavkom | 0/27 | 3/27 | 5/21 | 7/20 |
| Ostali zapleti** | 1/27 | 3/27 | 5/21 | 7/20 |
| Operacija katarakte | 0/27 | 9/27 | 9/21 | 17/20 |
| VPP | 0/27 | 4/27 | 7/21 | 9/20 |

Legenda: IU – intermediarni uveitis; CME – cistoidni makularni edem; IOL – intraokularna leča; VPP – vitrektomija pars plana.

* Število bolnikov z makularno atrofijo glede na število bolnikov s CME.

** Med drugim težka oblika sindroma suhega očesa, keratopatija, epiretinalna membrana, lamelarni foramen, zapora centralne retinalne vene.



Slika 2: Kaplan-Meierjeva analiza časa do pojava cistoidnega makularnega edema pri bolnikih z intermediarnim uveitisom z 20- ali večletnim spremljanjem. Ob predstavitvi je bil cistoidni makularni edem prisoten pri 5/27 bolnikov. Povprečni čas do razvoja cistoidnega makularnega edema pri bolnikih z intermediarnim uveitisom je $4,0 \pm 3$ let.

Legenda: CME – cistoidni makularni edem.

Napotena je bila k infektologu in pulmologu, a nista bili potrjeni niti okužba z borelijo niti tuberkuloza.

V Tabeli 2 je prikazan razvoj zapletov pri bolnikih z IU. Najpogostejši zaplet pri bolnikih z IU v naši študiji je bila katarakta, ki se je po več kot 20 letih pojavila pri

vseh 20 bolnikih. Drug najpogostejši zaplet je bil pojav CME, ki se je med študijo pojavil pri 14/20 bolnikov s povprečnim časom do razvoja 4,0 let (95% IZ 0,76–7,38). Po 10 letih spremljanja se je CME na novo razvil le pri 2 bolnikih. Na Sliki 2 je prikazana Kaplan-Meierjeva analiza pojavnosti CME pri bolnikih z IU skozi vsaj 20-letno spremljanje. Do pojava atrofije makule je po 20 ali več letih spremljanja prišlo pri 11/14 bolnikov s CME. Pri 8/11 bolnikov z razvojem atrofije se je CME pojavil do 5 let po predstavitvi. Do razvoja sekundarnega glavkoma je med 20- ali večletnim spremljanjem prišlo pri 7/20 bolnikov, pri 4 bolnikih zaradi anteriornih sinehij, pri 2 bolnikih ob injekciji periokularnih steroidov, pri 1 bolniku pa je prišlo do neovaskularnega glavkoma. Do odstopa mrežnice je prišlo pri 5 bolnikih – pri 2 je prišlo do seroznega dviga mrežnice (oba sta se zgodila po več kot 10 letih), pri 1 bolnici je prišlo do traksijskega odstopa mrežnice po krvavitvi v steklovinno, pri 2 bolnikih pa je bil odstop mrežnice regmatogen (pri 1 kot zaplet operacije katarakte, pri drugem je prišlo do raztrganine v notranjih slojih periferne retinoshize). Pri 5 bolnikih je prišlo do razvoja ERM.

Pri 4 bolnikih z odstopom mrežnice je bila opravljena vitrektomija pars plana (VPP), 1 bolnik s seroznim dvigom mrežnice pa je bil zdravljen z intravitrealnim anti-VEGF. Dodatno je bila VPP opravljena pri 5 bolnikih, pri 2 ob operaciji katarakte, pri 1 bolnici po

subluksaciji IOL, pri 1 bolnici zaradi ERM in pri 1 bolnici zaradi CME. Med 20- ali večletnim spremljanjem je bila pri 17/20 bolnikov opravljena operacija katarakte.

Odstotek slepih in slabovidnih oči je postopoma naraščal do 10 let sledenja, od 19,15 % (9/47 prizadetih oči) ob predstavitvi do 28 % (14/50 prizadetih oči) po 10 letih sledenja. Po 10 letih spremljanja pa se je delež slepih in slabovidnih oči stabiliziral, od 28 % (14/50) slepih in slabovidnih oči po 10 letih spremljanja do 30,8 % (12/39) oči po 15 letnih in 28,2 % (11/39) oči po 20 letih spremljanja. Po 20 letih spremljanja sta bila CME in atrofija makule po CME vzrok za 8/11 slepih in slabovidnih oči. Naraščanje slepih in slabovidnih oči skozi čas in vzroki za slepoto in slabovidnost so prikazani v **Tabeli 3**. Po 20 letih ali več spremljanja so bili slabovidni 3/20 bolnikov, do razvoja bilateralne legalne slepote ni prišlo. Pri vseh 3 slabovidnih bolnikih je bila izguba vida trajna, razlog za okvaro vida pa je bil CME s posledičnim razvojem atrofije makule. Pri primerjavi bolnikov glede na izid boleznimi nismo našli statistično značilne povezave med končno vidno ostrino in pridruženo sistemsko boleznijo ($p = 0,21$) ali sistemskim zdravljenjem ($p = 0,1$). Slabši izid boleznimi pri bolnikih z IU je bil statistično značilno povezan s pojavnostjo CME ($p = 0,015$).

Med 20- ali večletnim spremljanjem je sistemsko terapijo potrebovalo skupno 12 bolnikov. Od tega so bili 4 bolniki zdravljeni le s sistemskimi steroidi, ostalih 8 bolnikov je med spremljanjem prejelo sistemske steroide in imunosupresivo zdravljenje. 5 bolnikov je

prejemalo sistemske steroide in metotreksat, 2 bolnika sta bila zdravljeni s sistemskimi steroidi, mofetil mikofenolat in metotreksatom, 1 bolnica je prejela sistemske steroide in ciklosporin. Poleg sistemske terapije je 9 bolnikov prejelo tudi parabolbarne (7/9) ali intravitrealne (2/9) steroide, 4 bolniki pa so bili zdravljeni le s parabolbarnimi steroidi.

4 Razprava

Naša študija je pokazala, da je IU bolezen z dolgoročnim, tj. kroničnim potekom, pri kateri remisija nastopi pozno v poteku boleznimi. Po več kot 20 letih spremljanja je večina bolnikov naše kohorte, 85 % (17/20), doživela remisijo, daljšo od 1 leta. Povprečni čas do remisije pri bolnikih, ki so remisijo dosegli, je bil 11,14 let (95% IZ 7,94–14,34), pri čemer po 20 ali več letih 3/20 bolnikov remisije še niso dosegli. Po 10 letih spremljanja je bilo v remisiji 37 % (10/27) bolnikov. Po 20 letih spremljanja je v remisijo prešlo še 8 bolnikov (44 % bolnikov, ki so kdaj koli doživeli remisijo boleznimi). Manj kot 20 % remisij se je zgodilo prej kot v 5 letih od predstavitve.

V razpoložljivi literaturi je malo podatkov o remisijah pri bolnikih z IU. Predhodnica naše študije z 10-letnim spremljanjem iste kohorte bolnikov je zaključila, da je bil povprečni čas do remisije 8,6 let (6). Študija Smitha in sodelavcev iz leta 1937 je opisala remisijo pri 5 % bolnikov s ciklitisom s 4- do 26-letnim časom sledenja (11). Študija De Boer in sodelavcev s 6-mesečnim do 12-letnim sledenjem otrok z IU je poročala o

Tabela 3: Pojavnost slepih in slabovidnih prizadetih oči in vzroki za slepoto in slabovidnost.

| Zapleti IU in kirurški posegi | Čas sledenja | | | |
|-----------------------------------|--|--------|--------|----------------|
| | predstavitve | 10 let | 15 let | 20 ali več let |
| | Število bolnikov z zapletom ali kirurškim posegom / število vseh bolnikov v obdobju sledenja | | | |
| Število slepih in slabovidnih oči | 9/47 | 14/50 | 12/39 | 11/39 |
| Vzroki za slepe in slabovidne oči | Število oči s posameznim vzrokom / število slepih in slabovidnih oči | | | |
| CME | 3/9 | 5/14 | 4/12 | 2/11 |
| Atrofija po CME | 0/9 | 3/14 | 3/12 | 6/11 |
| Katarakta | 1/9 | 3/14 | 2/12 | 0/11 |
| Eksudacija v steklovino | 3/9 | 0/14 | 0/12 | 0/11 |
| Ostalo* | 2/9 | 3/14 | 3/12 | 3/11 |

Legenda: IU – intermediarni uveitis; CME – cistoidni makularni edem.

* Vključno z ambliopijo, odstopom mrežnice in zaporo centralne retinalne vene (n=1 za vsako).

remisiji pri 7/15 bolnikih s sledenjem, daljšim od 5 let (47 %), s povprečnim časom do remisije 6,4 let (12). Študija avtorjev Kempna in sodelavcev, z raznolikim časom spremljanja (vsega skupaj 1.934 oči-let) 849 oči, je opisala nizko stopnjo incidence remisij (8,6/100 oči-let), daljših od 3 mesecev, pri bolnikih z IU, pri čemer mera oči-let predstavlja seštevek obdobja ogroženosti posameznega očesa za pojav dogodka; v tem primeru remisije bolezní (torej do pojava remisije ali do zaključka spremljanja) za vse oči, vključene v študijo (10). Ob tem je pomembno opozoriti na razliko v definiciji remisije, saj so Kempen in sodelavci remisijo opredelili kot odsotnost vnetja v trajanju vsaj 90 dni, naša študija pa je merilo za remisijo povzela po predhodnici naše študije – študiji Vidovič Valentinčič in sodelavcev, v kateri so zaradi ponovnih zagonov, ki so se zgodili pri vseh remisijah, daljših od 3 mesecev in krajših od 1 leta, opredelili remisijo IU kot odsotnost vnetja v trajanju vsaj 1 leta (6,10). Vse navedene študije so poročale o nižji incidenci in krajšem povprečnem času do remisije, kot je bilo ugotovljeno v naši študiji. Bistvena razlika med navedenimi študijami in našo študijo je v tem, da so imele vse ostale študije krajši povprečni čas sledenja bolnikov, zaradi česar se je povprečni čas do remisije podcenil, pri čemer pa je le-ta podcenjen tudi v naši študiji, v kateri po 20 ali več letih spremljanja 25 % bolnikov ni doseglo remisije. Prav tako je po 10 letih spremljanja prišlo do izpada podatkov o 3 bolnikih, o katerih nimamo podatka o doseženi remisiji. Vseeno je delež bolnikov, ki so remisijo dosegli v naši študiji, zaradi daljšega časa spremljanja, večji kot v vseh doslej objavljenih študijah. Rezultati naše študije dolgoročnega spremljanja bolnikov z IU kažejo na to, da je IU samoomejujoča bolezen s kroničnim dolgotrajnim potekom, pri kateri večina bolnikov preide v remisijo, čas, ki je potreben za umiritev bolezní pri večini bolnikov, pa je glede na našo študijo daljši od 15 let.

Za razliko od prej navedenih študij so v naši študiji bolniki s pridruženo sistemsko boleznijo remisijo dosegali kasneje, ali pa je sploh niso dosegli (10,12). V naši študiji so zajeti bolniki s terciarno obravnavo, daljšo ali enako 20 let, zato so to bolniki s težjim in daljšim potekom IU. Odstotek bolnikov s pridruženo sistemsko boleznijo je v naši študiji višji kot v ostalih študijah, ki so poročale o remisijah pri bolnikih z IU in sicer 9/21 (42,9 %) bolnikov v naši študiji v primerjavi z 94/849 (11,1 %) oči študije Kempna in sodelavcev. Prav tako je odstotek bolnikov, ki so remisijo dosegli, zaradi daljšega časa spremljanja, višji kot v ostalih študijah, zaradi česar je možno, da se je razlika statistično značilno izrazila. Tudi v študiji Kempna in sodelavcev so bolniki s

pridruženimi sistemskimi boleznimi remisije v povprečju dosegli kasneje kot bolniki z IU brez pridružene sistemske bolezní, vendar razlike, za razliko od naše študije, niso bile statistično značilne (10). Glede na to, da so v naši študiji bolniki s sistemskimi boleznimi remisijo dosegali kasneje, ali pa je sploh niso dosegli, je mogoče, da v ostali študijah s krajšim časom sledenja remisije še niso dosegli, zaradi česar se razlika ni izrazila. Vsekakor bi bile za trden dokaz daljših povprečnih časov doseganja remisij pri bolnikih s pridruženimi sistemskimi boleznimi potrebne dodatne raziskave z dolgoročnim časom spremljanja in z večjim vzorcem bolnikov z IU.

Med 20- ali večletnim spremljanjem bolnikov z IU je 35,3 % (6/17) bolnikov z remisijo, daljšo od 1 leta, doživelo ponoven zagon bolezní s povprečnim časom do zagona 8,2 let (95% IZ 2,76 do 13,58). Vsi bolniki s ponovnim zagonom so bili brez pridruženih sistemskih bolezní. Pri 2 bolnicah je do zagona bolezní prišlo po kirurškem posegu. Pri 1 bolnici smo po ponovnem presejalnem testiranju ugotovili pozitivno serologijo na borelijo in pozitiven kvantiferonski test, vendar do konca študije še nismo uspeli dokazati nobene sistemske bolezní. Drugih povezav med ponovnim zagonom bolezní in kliničnimi značilnostmi bolnikov nismo opažali. Kempen in sodelavci so prav tako po vsaj 3 mesece trajajočem obdobju remisije opisovali ponovne zagone bolezní z nizko incidenco (9,7/100 oči let), kot dejavnik tveganja za pogostejše relapse pa so identificirali JIA (10). Povezave med relapsom bolezní in JIA v naši študiji nismo opažali. Razlog za to bi bila lahko že prej omenjena različna definicija remisije. Pri bolnikih z IU je dolgotrajno in redno vodenje tudi bolnikov z remisijo bolezní izjemnega pomena, saj lahko tudi po daljšem obdobju umirjenosti bolezní pride do ponovnega zagona bolezní s potrebo po zgodnjem diagnostičiranju in zdravljenju.

Zapleti IU so v literaturi dobro raziskani in pogosto opisani, vendar pa je študij z dolgoročnim spremljanjem bolnikov z IU malo (5-8,15). Najpogostejši zaplet, ki se je končal z začasno izgubo vida, je bila katarakta. V naši kohorti se je katarakta med vsaj 20-letnim spremljanjem pojavila pri vseh bolnikih, 17/20 bolnikov pa je imelo operacijo katarakte. Ostale študije so prav tako poročale o katarakti kot o najpogostejšem zapletu z začasno izgubo vida, vendar pri manjšem odstotku bolnikov z IU kot v naši študiji (5-8,15). Po našem mnenju gre manjši odstotek katarakte v ostalih študijah pripisati krajšemu povprečnemu času spremljanja bolnikov z IU kot v naši študiji. Najpogostejši zaplet, ki je pomenil trajno izgubo vida, je bil CME z razvojem makularne atrofije, ki je bila razlog za trajno izgubo vida pri 55 %

slepih in slabovidnih oči in pri vseh slabovidnih bolnikih. Delež bolnikov s CME je najbolj strmo naraščal v prvih 2 letih spremljanja, po več kot 10 letih spremljanja pa se je CME na novo pojavil pri 2/12 bolnikov s CME. Pri 8/11 bolnikov z razvojem atrofije se je CME pojavil do 2 leti po predstavitvi. Naše ugotovitve glede CME sovpadajo s podatki drugih študij, iz katerih izhaja, da je CME glavni vzrok trajnim izgubam vida, razvoj CME pa je najpogostejši v začetku bolezni (5-8,12,13,15). Vse to kaže na pomembnost zgodnjega odkrivanja in zdravljenja CME za preprečevanje trajne izgube vida pri bolnikih z IU.

Naša študija, tako kot ostale študije z dolgoročnim sledenjem, kaže na ugodno napoved izida pri bolnikih z IU. Po več kot 20 letih je 28/39 (71,8 %) oči z IU imele vidno ostrino boljšo kot 0,5 po Snellenu, kar je primerljivo s podatki predhodnih študij, v katerih je od 70–87 % oči z IU imele vidno ostrino, ki je bila boljša kot 0,5 oz. 0,4 po Snellenu (5-9,15). Število slepih in slabovidnih oči je naraščalo do 10 let spremljanja. Po več kot 20 letih spremljanja je bilo število slepih in slabovidnih oči primerljivo s številom po 10 letih spremljanja (12/39 pri 10 letih in 11/39 po več kot 20 letih spremljanja), kar je primerljivo s podatki študij pred našo (7,15). Bolniki s CME imajo večje tveganje za slabši vidni izid glede na našo in prejšnje študije, zaradi česar je izjemnega pomena zgodnje in intenzivno zdravljenje CME s periokularnimi ali intravitrealnimi steroidi ali sistemsko imunosupresivno terapijo, s čimer bi lahko v prihodnosti še izboljšali izid pri bolnikih z IU (5,7,15-17).

V naši študiji smo spremljali bolnike z intermediarnim uveitisom najdlje - povprečni čas spremljanja bolnikov v naši študiji je večji od vseh do sedaj objavljenih študij z dolgoročnim spremljanjem bolnikov z IU in s tem predstavlja pomembne podatke o dolgoročnem

poteku in napovedi izida bolezni.

Omejitev naše študije je manjši vzorec bolnikov, zaradi česar so za statistično značilni dokaz dejavnikov tveganja za slabši izid bolezni potrebne velike razlike v končni vidni ostrini med posameznimi skupinami bolnikov s prisotnim dejavnikom tveganja. Naša študija je zajela bolnike, vodene v terciarnem centru več kot 20 let, zato so zajeti bolniki z daljšim in težjim potekom IU. Očesna klinika v Ljubljani je namreč edini terciarni center za obravnavo uveitičnih bolnikov v Sloveniji, ki jih napotijo k nam hitro, zato lahko sklepamo, da so izgubljeni bolniki po 10 letih bolniki z remisijo, a brez ponovnih zagonov. Delež bolnikov z remisijo v naši študiji bi tako lahko bil lažno prenizek, delež bolnikov s ponovnimi zagoni bolezni pa lažno višji, zaradi česar bi bil izid bolezni lahko še nekoliko boljši.

5 Zaključek

IU je kronična bolezen z dolgotrajnim potekom. Po 20 letih ali več remisijo doseže 85 % bolnikov z IU. Dolgoročni izid pri bolnikih z IU je dober in s stabilno vidno ostrino po več kot 10 letih spremljanja. Po 20 ali več letih je glede na podatke naše študije slabovidnih le 15 % (3/20) bolnikov z IU. Trajna okvara vida je najpogosteje posledica makularne atrofije po CME, ki pa je najpogostejši v prvih nekaj letih po predstavitvi, zaradi česar je zgodnje odkrivanje in intenzivno zdravljenje CME izjemnega pomena za preprečevanje okvare vida. Kljub stabilni remisiji IU se po več letih umirjenosti bolezni lahko pojavijo ponovni zagoni vnetja, zaradi česar je v klinični praksi pomembno redno in dolgoročno sledenje vseh bolnikov z IU.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.03.057](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057) PMID: 16196117
- Valentinčič N, Kraut A. Intermediarni uveitis. *Zdrav Vestn.* 2010;79:1131-9.
- Vitale AT, Zierhut M, Foster CS. Intermediate uveitis. In: Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and treatment of uveitis.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. pp. 844-57.
- Ness T, Boehringer D, Heinzlmann S. Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):81. DOI: [10.1186/s13023-017-0638-9](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0638-9) PMID: 28449695
- Niederer RL, Sharief L, Bar A, Lightman SL, Tomkins-Netzer O. Predictors of Long-Term Visual Outcome in Intermediate Uveitis. *Ophthalmology.* 2017;124(3):393-8. DOI: [10.1016/j.ophtha.2016.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.013) PMID: 28017424
- Vidovic-Valentincic N, Kraut A, Hawlina M, Stunf S, Rothova A. Intermediate uveitis: long-term course and visual outcome. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(4):477-80. DOI: [10.1136/bjo.2008.149039](https://doi.org/10.1136/bjo.2008.149039) PMID: 19066184
- Abásolo L, Prieto-García Á, Díaz-Valle D, Benítez-Del-Castillo JM, Pato E, García-Feijoo J, et al. Influence of baseline demographic and clinical characteristics in the visual outcome of intermediate uveitis: a survival analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1651-5. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2015-307774](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307774) PMID: 27030281

8. Sancho L, Kramer M, Koriat A, Eiger-Moscovich M, Sharon Y, Amer R. Complications in Intermediate Uveitis: Prevalence, Time of Onset, and Effects on Vision in Short-Term and Long-Term Follow-Up. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(3):447-55. DOI: [10.1080/09273948.2017.1420203](https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1420203) PMID: [29370567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370567/)
9. Donaldson MJ, Pulido JS, Herman DC, Diehl N, Hodge D. Pars planitis: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):812-7. DOI: [10.1016/j.ajo.2007.08.023](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.023) PMID: [18036872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036872/)
10. Kempen JH, Gwilym DY, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al.; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Research Group. Remission of Intermediate Uveitis: Incidence and Predictive Factors. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:110-7.e2. DOI: [10.1016/j.ajo.2015.12.034](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.12.034) PMID: [26772874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26772874/)
11. Smith RE, Godfrey WA, Kimura SJ. Chronic cyclitis. I. Course and visual prognosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1973;77(6):OP760-8. PMID: [4772536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4772536/)
12. de Boer J, Berendschot TT, van der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(4):616-21. DOI: [10.1016/j.ajo.2005.09.035](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.09.035) PMID: [16564794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16564794/)
13. Borrego-Sanz L, Abásolo L, López-Abad C, Fernández-Gutiérrez B, García-Feijoo J, Díaz-Valle D, et al. Disease Remission in Children and Adolescents with Intermediate Uveitis: A Survival Analysis. *Ophthalmologica.* 2018;239(2-3):151-8. DOI: [10.1159/000485262](https://doi.org/10.1159/000485262) PMID: [29241207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241207/)
14. Vidovič Valentinčič N. Slepota, slabovidnost in rehabilitacija: izbrana poglavja iz oftalmologije. Ljubljana: Očesna klinika, Univerzitetni klinični center; 2016.
15. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, Lula A, Taylor SR, Joshi L, et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2387-92. DOI: [10.1016/j.optha.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.optha.2014.07.007) PMID: [25178807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178807/)
16. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(9):1159-62. DOI: [10.1136/bjo.2003.037226](https://doi.org/10.1136/bjo.2003.037226) PMID: [15317708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317708/)
17. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):263-70. DOI: [10.1097/00005792-200107000-00005](https://doi.org/10.1097/00005792-200107000-00005) PMID: [11470987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11470987/)