

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta

Získaná onemocnění žluté skvrny - diagnostika a léčba

Habilitační práce

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D.

Oční klinika FN Brno a LF MU

Brno 2021

Prohlašuji, že jsem habilitační práci vypracovala samostatně s využitím zdrojů uvedených v soupisu literatury.

.....

podpis autorky

Poděkování

Chtěla bych poděkovat prof. MUDr. Evě Vlkové, CSc. za dlouholeté vedení, odbornou podporu a motivaci v mém dosavadním profesním životě.

Dále bych chtěla poděkovat prof. RNDr. Omaru Šerému, Ph.D. za to, že jsem měla možnost s ním spolupracovat a pootevřit dveře vědeckovýzkumné práce.

Poděkování náleží i všem mým kolegům a kolegyním z Oční kliniky FN Brno a LF MU a především spolupracovníkům z makulární poradny.

Velký dík také patří mému manželovi za veškerou podporu a trpělivost.

1. Obsah

1.	Obsah.....	4
2.	Úvod.....	8
3.	Věkem podmíněná makulární degenerace.....	10
3.1	Výskyt VPMD.....	10
3.2	Rizikové faktory VPMD.....	10
3.3	Etiopatogeneze VPMD.....	10
3.4	Genetické aspekty VPMD.....	11
3.4.1	Komplement faktor H (CFH).....	12
3.4.2	Komplement faktor 3.....	13
3.4.3	ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility).....	13
3.4.4	HTRA 1 (high temperature requirement A serine peptidase 1).....	14
3.5	Klasifikace VPMD.....	14
3.6	Diagnostika VPMD.....	16
3.7	Diferenciální diagnostika VPMD.....	21
3.8	Terapie věkem podmíněné makulární degenerace.....	22
3.8.1	Terapie suché formy.....	22
3.8.2	Terapie vlhké formy.....	23
4.	Komentář ke článkům na téma VPMD.....	30
5.	Myopické choroidální neovaskulární membrány.....	91
5.1	Etiologie myopických CNV.....	91
5.2	Diagnostika myopických CNV.....	91
5.3	Diferenciální diagnostika myopických CNV.....	92
5.4	Terapie myopických CNV.....	93
6.	Pozánětlivé choroidální neovaskulární membrány.....	94
6.1	Etiologie pozánětlivých CNV.....	94
6.2	Diagnostika pozánětlivých CNV.....	94
6.3	Diferenciální diagnostika pozánětlivých CNV.....	95
6.4	Terapie pozánětlivých CNV.....	96
7.	Komentář k publikacím na téma myopických a pozánětlivých neovaskulárních choroidálních membrán.....	97
8.	Centrální serózní chorioretinopatie (CSCHR).....	115
8.1	Pachychoroidní onemocnění.....	115
8.2	Etiologie onemocnění.....	115

8.3	Klasifikace pachychoroidních onemocnění	116
8.4	Akutní CSCHR	116
8.5	Chronická CSCHR.....	117
8.6	Diferenciální diagnostika CSCHR.....	118
8.7	Terapie	119
9.	Komentář ke článkům na téma centrální serózní chorioretinopatie	120
10.	Postižení makuly následkem cévního onemocnění oka u dospělých pacientů	140
10.1	Etiopatogeneze makulárního edému	140
10.2	Etiologie makulárního edému následkem cévního onemocnění sítnice.....	140
10.3	Diagnostika makulárního edému.....	141
10.4	Diferenciální diagnostika makulárního edému	144
10.5	Terapie makulárního edému.....	144
10.5.1	Terapie diabetického makulárního edému.....	144
10.5.2	Terapie makulárního edému následkem žilní okluze	147
11.	Komentář ke článkům na téma postižení makuly následkem cévního onemocnění oka u dospělých pacientů	151
12.	Závěr.....	188
13.	Soupis literatury a pramenů.....	189
14.	Seznam zkratk.....	209
15.	Seznam obrázků.....	210
16.	Seznam tabulek.....	211
17.	Seznam odborných publikací, které jsou součástí předkládané habilitační práce	211
18.	Souhrn poznatků habilitační práce	214

Abstrakt

Cíl: Cílem práce je představit vývoj v diagnostických metodách a terapeutických možnostech onemocnění žluté skvrny u dospělých osob.

Metodika: Všichni pacienti podstoupili komplexní oční vyšetření - vyšetření zrkové strosti, změření nitroočního tlaku, vyšetření na šterbinové lampě a v arteficiální mydriáze vyšetření fundu pomoci čočky Volk +78 D. Ke zhodnocení výsledků léčby byla u všech pacientů vyšetřena nejlépe korigovaná zrková ostrost na ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypech, zrková ostrost byla udávána v počtech písmen ETDRS optotypů. K posouzení stavu sítnice jsme provedli optickou kohereční tomografii (OCT). V některých případech jsme u pacientů indikovali OCT angiografii, fluorescenční angiografii nebo indocyaninovou angiografii.

Výsledky: V práci jsou publikovány výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace pomoci fotodynamické terapie s Visudynem, pomoci biologické léčby působící proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) v terapeutickém režimu pro re nata a ve fixním režimu. Dále jsou prezentovány výsledky anti-VEGF léčby u diabetického makulárního edému, u myopických a pozánětlivých neovaskulárních choroidálních membrán.

Závěr: Během posledních 10 let došlo k rychlému rozvoji léčby makulárních onemocnění u dospělých pacientů. V současné době této oblasti dominuje anti-VEGF léčba, která je schopna dosáhnout zlepšení zrkové ostrosti u velkého procenta léčených pacientů s onemocněním makuly.

Klíčová slova

věkem podmíněná makulární degenerace, anti-VEGF léčba, diabetický makulární edém, centrální serózní chorioretinopatie, choroidální neovaskularizace

Abstract

Aim: The goal of this work is to present the development in diagnostic methods and therapeutic possibilities of macular disease in adult patients.

Methods: All patients underwent a complex ophthalmology examination - visual acuity examination, measurement of intraocular pressure, an examination on slit lamp and an examination of the fundus with the Volk +78 D lens in artificial mydriasis. Visual acuity was indicated in the numbers of letters of ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypes. Optical coherence tomography (OCT) was performed to assess retinal status. In special cases, we indicated OCT angiography, fluorescein angiography or indocyanine angiography.

Results: The results of treatment of wet form of age related macular degeneration by photodynamic therapy with Visudyne, by treatment against vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pro re nata regimen and in the fixed regimen are published in this work. Furthermore, the results of anti-VEGF treatment in diabetic macular edema, in myopic and postinflammatory neovascular choroidal membranes are presented.

Conclusion: During the last 10 years, the treatment of macular diseases in adult patients has developed rapidly. Currently, this issue is dominated by anti-VEGF treatment which can achieve an improvement in visual acuity in a large percentage of treated patients.

Keywords

age related macular degeneration, anti-VEGF treatment, diabetic macular oedema, central serous chorioretinopathy, choroidal neovascularization

2. Úvod

Předkládaná habilitační práce je komentovaným souborem odborných textů věnujících se tématu diagnostiky a konzervativní terapie onemocnění sítnice. Zaměřila jsem se na problematiku makulárních onemocnění, která v klinické praxi patří mezi nejčastější. Vzhledem k orientaci kliniky na dospělé pacienty se jedná o získaná onemocnění.

Pro přehlednost jsem habilitační práci rozdělila do několika samostatných celků. Každá část je zahájena teoretickým úvodem, následuje komentář ke článkům publikovaným na dané téma a na závěr jsou předloženy samotné publikace.

První a nejrozsáhlejší část je věnována věkem podmíněné makulární degeneraci, která v současné době představuje nejpočetnější skupinu sítnicových pacientů. Na ni navazují kapitoly zabývající se problematikou myopických a pozánětlivých neovaskulárních membrán. Terapie výše zmíněných klinických jednotek prošla v minulých 10 letech významnými změnami. Má habilitační práce zahrnuje publikace od roku 2010. Soubor těchto prací je těsně spjat s klinickou praxí a je tedy jakýmsi přehledem vývoje léčebných možností jednotlivých onemocnění v klinické praxi - od fotodynamické terapie s Visudyne, přes počátky anti-VEGF terapie v režimu pro re nata až po výsledky léčby ve fixním režimu. Publikovat tyto práce bylo možné díky skutečnosti, že Oční klinika FN Brno a LF MU byla jedním z prvních center pro léčbu vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Klinika od počátku využívala fotodynamickou terapii s Visudyne a byla mezi prvními centry, která zahájila aplikaci anti-VEGF látek do sklivce. Celý tým makulární poradny se také podílel na projektu celonárodního registru Amadeus.

S věkem podmíněnou makulární degenerací je spojena moje vědecká aktivita týkající se využití metod genetiky v očním lékařství. Výzkum probíhal ve spolupráci s prof. RNDr. Omarem Šerým, Ph.D. a navazoval na mé doktorandské studium. Moje dizertační práce se týkala genetických polymorfismů interleukinu 6 a tumor nekrotizujícího faktoru alfa a jejich souvislosti s výskytem očních komplikací u pacientů s revmatoidní artritidou. Dalším pokračováním této spolupráce bylo vyšetření genetických polymorfismů u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací. Výsledky tohoto výzkumu byly publikovány v časopise s

impakt faktorem nad medián oboru. Z tohoto důvodu jsem se v teoretické části kapitoly o věkem podmíněné makulární degeneraci podrobněji zaměřila na téma genetiky.

Další sítnicové onemocnění, kterým se zabývám ve své habilitační práci, je centrální serózní chorioretinopatie. Postihuje typicky mladé muže v produktivním věku a dnes již široce používaná anti-VEGF terapie není v tomto případě účinná. Fotodynamická terapie s Visudyne je jedinou možností léčby, ale je dostupná pouze na omezeném množství pracovišť v rámci České republiky. Publikace, která podrobně hodnotí výsledky fotodynamické terapie s Visudyne u chronické centrální serózní chorioretinopatie, je z mých dosavadních prací nejcitovanější.

Poslední kapitola se věnuje problematice postižení makuly při cévních onemocněních sítnice. Jedná se tématem o velmi rozsáhlou kapitolu zahrnující především problematiku diabetické retinopatie a sítnicových žilních okluzí. I přes klinickou významnost této skupiny jsem ji zařadila nakonec, neboť na dané téma jsem publikovala převážně neimpaktované publikace.

Celkem ve své habilitační práci předkládám 6 impaktovaných prací, z neimpaktovaných publikací jsou zahrnuty 3 přehledové práce, 5 původních prací a kazuistických sdělení.

3. Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je chronické progresivní onemocnění makuly. VPMD představuje nejčastější příčinu slepoty ve vyspělých zemích v populaci nad 65 let věku. Způsobuje pokles centrální zrakové ostrosti a vznik centrálního skotomu následkem poškození sítnice, retinálního pigmentového epitelu (RPE) a choriokapilaris.¹

3.1 Výskyt VPMD

Prevalence VPMD je tradičně citována dle výsledků velkých epidemiologických studií z 90. let. V Evropě proběhla Rotterdamská studie, která udávala výskyt VPMD 1,7 % na 100 000 obyvatel. Studie zahrnovala více jak 6000 účastníků.² Novější výsledky celosvětové prevalence byly publikovány v metaanalýze zahrnující téměř 130 000 subjektů z 39 studií. Podle této práce je prevalence VPMD v evropské populaci 12,3 %. Prevalence výskytu pokročilých forem VPMD je v Evropě 2,5 %. Metaanalýza odhaduje, že v roce 2040 bude celosvětově postiženo věkem podmíněnou makulární degenerací 288 milionů obyvatel oproti současným 196 milionům.³

3.2 Rizikové faktory VPMD

Věkem podmíněná makulární degenerace je multifaktoriální onemocnění. Roli zde hrají faktory demografické, enviromentální a genetické. Prevalence VPMD narůstá s věkem. Výskyt VPMD je vyšší u kavkazské rasy (39 %) než u rasy černošské (30 %) či asijské (7 %).⁴ Mezi jednoznačné rizikové faktory patří kouření, které zvyšuje riziko rozvoje VPMD u kuřáků 2-4 krát oproti nekuřákům.⁵ Mezi další literaturou zmiňované rizikové faktory patří rodinná anamnéza, ženské pohlaví, hypertenze či expozice světlu. Jejich výskyt ale nebyl jednoznačně prokázán.⁶ V současné době bylo identifikováno asi 20 genů, které hrají roli v patogenezi VPMD. Mezi nejdůležitější patří CFH (komplement faktor H), komponenty C2, C3, ARMS2 (age-related maculopathy susceptibility 2) a další.⁷

3.3 Etiopatogeneze VPMD

Rozhodující roli v etiopatogenezi VPMD hraje choriokapilaris, Bruchova membrána a retinální pigmentový epitel, který je nezbytný pro funkci fotoreceptorů - pro syntézu zrakového pigmentu a s tím související fagocytózu zevních segmentů fotoreceptorů.

Bruchova membrána je složena z extracelulární matrix bohaté na elastin a kolagen a slouží jako molekulární síto. Probíhá přes ni výměna molekul, živin, kyslíku a odpadního materiálu, který je po fagocytóze enzymaticky zpracován buňkami RPE.⁸ S věkem se postupně snižuje schopnost fotoreceptorů odstraňovat odpadní materiál jako je lipofuscin.⁹ Následkem kalcifikace elastických fibril, zesíťování vláken kolagenu a zvyšujícího se obratu glykosaminoglykanů se Bruchova membrána ztlušťuje. Je omezena její difuzibilita, čímž je negativně ovlivněna funkce fotoreceptorů. V Bruchově membráně se tvoří drúzy, které jsou první známkou rozvoje věkem podmíněné makulární degenerace.¹⁰

U pacientů s vlhkou formou VPMD na počátku procesu neovaskularizace stojí výrazná redukce choriokapilaris následkem zúžení velkých choroidálních cév nebo následkem akumulace prozánětlivých molekul např. komplementového systému ve stěně cév. Dysfunkce choriokapilaris vede k poškození RPE. Hypoxické buňky RPE produkují hlavní mediátor angiogeneze - vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který stimuluje tvorbu choroidální neovaskulární membrány (CNV).¹¹

VEGF představuje skupinu 6 isomerů - VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E a placentární růstový faktor (placental growth factor - PlGF).¹² Hlavním mediátorem angiogeneze a cévního prosakování je VEGF-A. Díky sestřihu 8 exonů genu pro VEGFA dochází k syntéze 6 různých humánních isoform VEGFA-121, VEGFA-145, VEGFA-165, VEGFA-183 a VEGFA-206. Isoforma VEGFA-165 hraje nejdůležitější roli v patologické angiogenezi, isoforma VEGFA-121 naopak dominuje v angiogenezi fyziologické.¹³ Molekula VEGF aktivuje tyrozinkinázové receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Za indukci angiogeneze odpovídá především VEGFR-2 lokalizovaný na cévních endoteliálních buňkách.¹⁴

3.4 Genetické aspekty VPMD

Věkem podmíněná makulární degenerace je multifaktoriální onemocnění, u kterého hraje genetická predispozice významnou roli. Pozornost je věnována především jednonukleotidovým polymorfismům (SNP - single nucleotide polymorphism). Na základě rozsahu jejich dopadu na rozvoj VPMD a jejich vysoké frekvenci výskytu v populaci byly jako nejdůležitější identifikovány polymorfismy 3 faktorů - komplement faktoru H (CFH), age-related

maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) a high temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1).¹⁵⁻¹⁷

3.4.1 Komplement faktor H (CFH)

Gen pro komplement faktor H leží na chromosomu 1q. Jeho exprese ovlivňuje vazebnou afinitu glykoproteinu CFH k C-reaktivnímu proteinu a heparinu. CFH hraje klíčovou roli v komplementovém systému a ovlivňuje jeho protizánětlivý efekt.¹⁸ Aktivace C3 konvertázy vede k produkci faktoru C3a a C3b a tvoří se složkami C5 – C9 konečný komplex. Dokladem toho, že komplementový systém hraje roli v patogenezi VPMD jsou nálezy části komplementového systému (C5b-9 komplex) v drúzách u pacientů s VPMD. Pravděpodobně se jedná o následek chronického zánětu.^{15,19} Plazmatické hladiny komplement faktoru H se významně liší u jednotlivých osob a jsou ovlivněny kouřením, které je výrazným rizikovým faktorem rozvoje VPMD.²⁰ CFH byl nalezen v retinálním pigmentovém epitelu a v cévnatce.²¹ Funkce CFH je ovlivněna koncentrací zinku, jehož pozitivní efekt na zpomalení progresu VPMD byl prokázán ve studii AREDS.^{22,23}

Nejdůležitější jednonukleotidový polymorfismus v genu pro CHF je rs1061170, někdy označován jako Y402H. Je silně asociován s rozvojem VPMD a hraje rozhodující roli u téměř 60 % pacientů v populaci.²⁴ Tento SNP je lokalizován v částech, které kódují vazebná místa pro heparin a C-reaktivní protein.²⁵ Pokud je jedna z těchto substancí vyvázána, zvyšuje se afinita CFH k C3b (deaktivujícího komplementový systém). Oksjoki se domnívá, že proteoglykany pomocí vazby na CFH inhibují aktivaci komplementu v tunica intima sítnicových arterií.²⁶ Tento SNP úzce souvisí s přítomností VPMD, což bylo prokázáno v řadě studií.²⁷ Mezi rozsáhlejší studie patří práce Despriet a kolektivu na 5681 pacientech.²⁸ Despriet vypočítal populační riziko pro CFH Y402H na 54,0 %, toto riziko dále roste s vyšší sedimentací erytrocytů a vyšší hladinou sérového CRP. Mezi menší studie prováděné v Evropě patří studie Leveziela²⁹ z Francie s 264 účastníky, další studie proběhly v USA – Seddon³⁰ a kol (1466 účastníků), Edwards³¹ (224 účastníku), Heines³² (495 účastníků), Hageman³³ (1709 účastníků) a Zarepari³⁴ (616 účastníku). Leveziel definoval 4 skupiny pacientů na základě kombinace rizikových alel genu Y402H a ARMS2. Skupina složená s pacientů homozygotních pro obě rizikové alely měla nižší věk výskytu VPMD, častěji byla přítomna bilaterální forma a ve vyšším procentu se prokázala disciformní jizva.²⁹ Seddonova studie zahrnovala 1466 pacientů ze studie AREDS. Přítomnost rizikového genotypu Y402H a ARMS2 společně s přítomností exogenních rizikových faktorů (kouření a body mass index ≥ 25) zvyšovala riziko progresu

VPMD 19 krát.³⁰ Edwards prokázal, že přítomnost jedné rizikové alely zvyšuje riziko VPMD 2,7 krát.³¹ Heines se domnívá, že polymorfismus Y402H mění vazebnou kapacitu CFH a zvyšuje tak poškození arteriálních stěn, což následně vede k ischemii a rozvoji choroidální neovaskularizace.³²

3.4.2 Komplement faktor 3

Gen C3 je lokalizován na 19. chromozomu. Jeho produktem je složka C3 komplementu. Tento protein je důležitý pro aktivaci klasické i alternativní cesty komplementového systému.³⁵ C3 je pomocí C3-convertázy (aktivované formy C4 a C2) štěpen na C3a a C3b. C3b dále potence odpověď B lymfocytů. Protein C3 byl nalezen v drúzách u pacientů s VPMD.³⁶ Rutar a kol. prokázal syntézu proteinu C3 v sítnicových mikroglíích a jeho depozita identifikoval v zevních částech retiny jako následek poškození způsobeného světlem.³⁷

Polymorfismus rs2230199 C < G je spojen s vyšší rizikem VPMD pouze u kavkazské rasy.³⁸ Maguire dokonce našel souvislost mezi určitým rs2230199 C3 a některými morfologickými charakteristikami vlhké formy VPMD na optické koherenční tomografii (OCT). Určitý genotyp byl spojen s nižší centrální tloušťkou sítnice a s nižším množstvím intraretinální tekutiny.³⁹ Ristau prokázal spojení mezi vyšší sérovou hladinou C3d/C3 a polymorfismem rs 2230199.⁴⁰

3.4.3 ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility)

ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility) gen je umístěn na chromozomu 10q a je exprimován pouze u vyšších primátů. Jeho produktem je protein nejasné funkce. ARMS2 interaguje s fibulinem-6 a mutace v genu pro fibulin 6 byly prokázány u pacientů s familiární VPMD. ARMS2 je součástí extracelulární matrix a je spojen s tvorbou drúz.⁴¹ Studie Micklish a kolektivu prokázala, že ARMS2 se váže na nekrotické a apoptotické buňky a aktivuje přes properdin (komplementový aktivátor) komplementový systém. Poprvé také popsali expresi ARMS2 v mikroglíích a monocytech lidské sítnice následkem oxidativního stresu. U pacientů homozygotních v SNP rs 10490924 ARMS2 tento protein v monocytech a mikroglíích chybí.⁴² Polymorfismus rs1049094, také nazýván A69S nebo dříve LOC387715, v genu ARMS2 úzce souvisí s rozvojem VPMD.^{43,44} Polymorfismus rs10490924 (G/T) podle přítomnosti alaninu nebo serinu mění vazebné části ARMS2 proteinu.⁴⁴ Tento polymorfismus je spojen s onemocněním koronárních cév, což podporuje fakt, že VPMD je rizikový faktor

kardiovaskulárních onemocnění.⁴⁵ Negativní souvislost mezi substituční hormonální terapií a rozvojem VPMD je významnější u určitých variant genu ARMS2.⁴⁶ Menopauza ovlivňuje hladiny krevních lipidů a lipoproteinů, u žen se specifickou variantou ARMS2 je výrazně zvýšeno kardiovaskulární riziko.⁴⁷

3.4.4 HTRA 1 (high temperature requirement A serine peptidase 1)

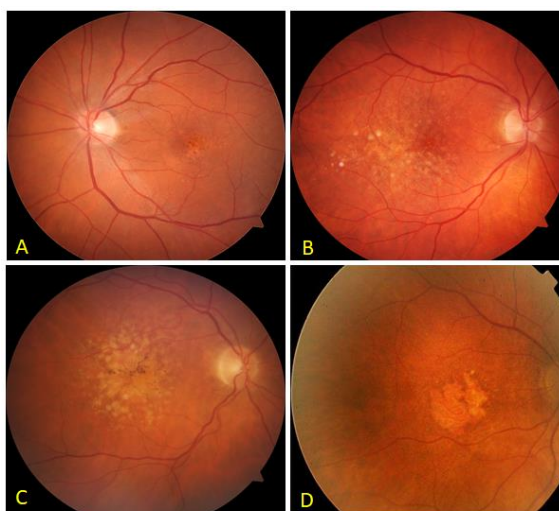
HTRA 1 (high temperature requirement A serine peptidase 1) je velmi úzce spojena s ARMS2. HTRA 1 protein je serinová proteáza a ovlivňuje patogenezi VPMD prostřednictvím regulace degradace proteoglykanů v extracelulární matrix a snížením přeměny transformujícího růstového faktoru beta (tumor growth factor β). Tyto mechanismy pravděpodobně podporují angiogenezi. Tosi hodnotil hladinu HTRA 1 proteinu v komorové vodě u pacientů s vlhkou formou VMPD a u zdravých jedinců. Prokázal vyšší hladiny HTRA 1 proteinu u pacientů s VPMD a také potvrdil vyšší hladiny na počátku anti-VEGF terapie.⁴⁸

Přítomnost alely A v genu HTRA1 je spojena s vyšším množstvím HTRA 1 proteinu v drúzách, v retinálním pigmentovém epitelu a v choroidální neovaskulární membráně.⁴⁹ Zhang se domnívá, že zvýšená exprese HTRA1 proteinu mění strukturu Bruchovy membrány a akceleruje vznik choroidální neovaskularizace.⁵⁰ Yang potvrdil na své studijní skupině 581 pacientů, že polymorfismus rs11200638 je spojen s rozvojem VPMD.⁴⁹ Alela A představuje 2,4 větší riziko rozvoje VPMD.⁵¹

3.5 Klasifikace VPMD

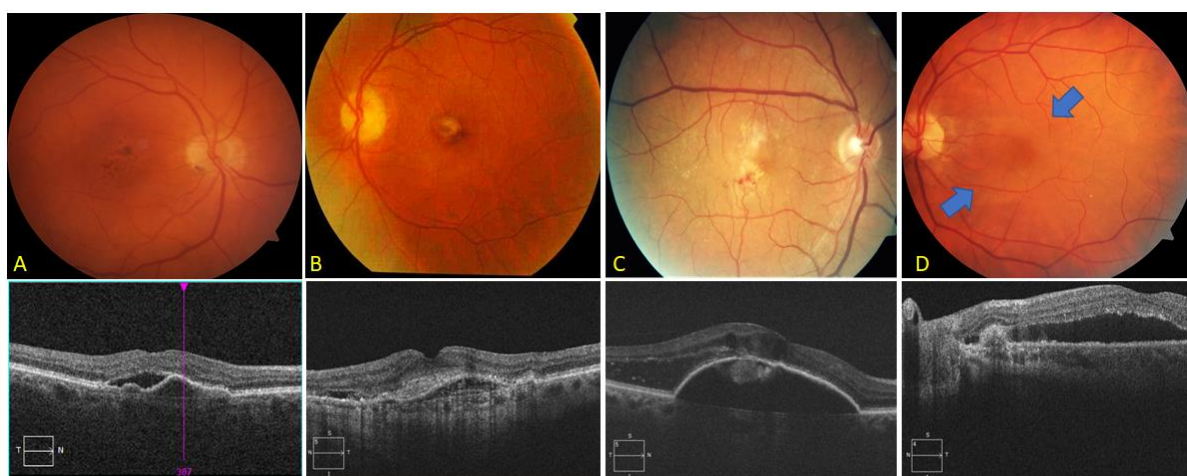
VPMD rozdělujeme na dvě formy - suchou a vlhkou. Suchá forma představuje 80 % případů a je projevem degenerace RPE a fotoreceptorů. Vlhká forma se vyskytuje u 10-20 % pacientů s VPMD. Je pro ni typická přítomnost choroidální neovaskulární membrány.⁴

Suchá forma je charakteristická tvorbou žlutavých depozit tzv. drúz v prostoru mezi RPE a Bruchovou membránou a přesuny ve vrstvě RPE.⁵² Pokud jsou přítomny na fundu pouze drúzy, mluvíme o časné VPMD. Středně pokročilá VMPD je typická většími drúzami a defekty RPE. Terminálním stadiem suché formy je geografická atrofie (obr. 1).⁵³



Obr. 1 - Nález na fundu u suché formy VPMD - barevné foto fundu A. Defekty retinálního pigmentového epitelu B. Tvrdé drúzy C. Měkké drúzy D. Geografická atrofie

Vlhká forma se dříve dělila dle pozice CNV na klasickou choroidální neovaskulární membránu ležící nad RPE a okultní ležící pod RPE. Podle podílu jednotlivých komponent se popisovala i převážně klasická či minimálně klasická CNV. V současné době se vlhká forma VPMD klasifikuje na typ 1 odpovídající dříve okultnímu typu CNV a typ 2 odpovídající dříve klasické CNV. Typ 3 je retinální angiomatózní proliferace.⁵⁴ Polypoidní choroidální vaskulopatie byla označena jako zvláštní forma vlhké formy VPMD (obr.2). Terminálním stadiem je disciformní jizva (obr. 3).⁵⁵ Podle lokalizace CNV vůči makule rozlišujeme subfoveolární, juxtafoveolární a extrafoveolární CNV (vzdálenou více jak 200 μm od centra fovey).⁴



Obr. 2 - Jednotlivé typy vlhké formy VPMD, horní řada - barevné foto fundu, spodní řada - scan z OCT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec). A. Typ 1 CNV (okultní) B. Typ 2 CNV (klasická) C. Typ 3 CNV (retinální angiomatózní proliferace) D. Polypoidní choroidální vaskulopatie



Obr. 3 - Komplikující nálezy vlhké formy VPMD - barevné foto fundu A. Subretinální hemoragie B. Ruptura retinálního pigmentového epitelu C. Fibrovaskulární jizva

3.6 Diagnostika VPMD

K diagnostice časných forem vlhké formy makulární degenerace patří self monitoring pomocí Amslerovy mřížky.

Mezi základní objektivní diagnostické metody věkem podmíněné makulární degenerace patří biomikroskopie fundu, fluorescenční angiografie, optická koherenční tomografie (OCT) a OCT angiografie. Ve specifických případech se používá metoda autofluorescence nebo indocyaninová angiografie.

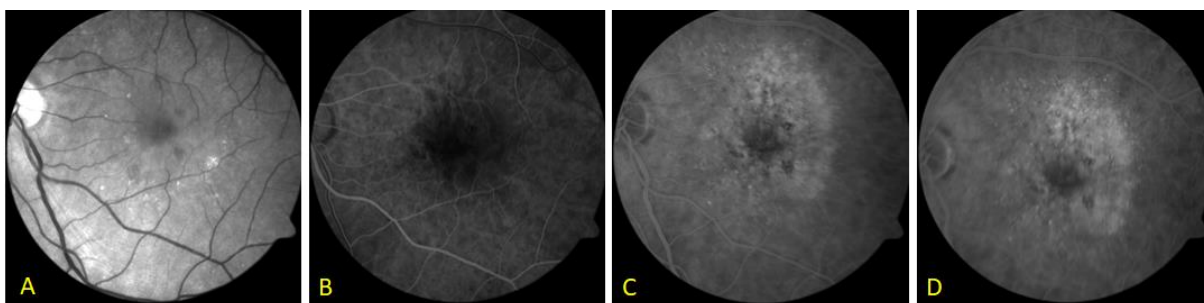
U suché formy VMPD jsou na fundu viditelné tvrdé nebo měkké drúzy, přesuny RPE a v terminálním stadiu nemoci okrouhlé ložisko atrofie RPE (obr. 1). U vlhké formy může být v makule zřetelné břidlicově šedé ložisko, edém, hemoragie nebo ablace pigmentového epitelu (obr. 2). V pokročilých fázích onemocnění je v makule přítomna bělavá disciformní jizva někdy s výraznější pigmentací následkem hyperplazie RPE. Průběh onemocnění je někdy komplikován vznikem ruptury RPE, subretinálním krvácením nebo hemophtalmem (obr. 3).

Za posledních 10 let došlo v diagnostice VPMD k výraznému posunu díky rozvoji zobrazovacích metod. Dříve dominantní fluorescenční angiografie ustoupila do pozadí a diagnostice dnes dominuje OCT a OCT angiografie.

Barevnou fotografii fundu využíváme k dokumentaci progresu onemocnění a k diagnostice v kombinaci s ostatními metodami.

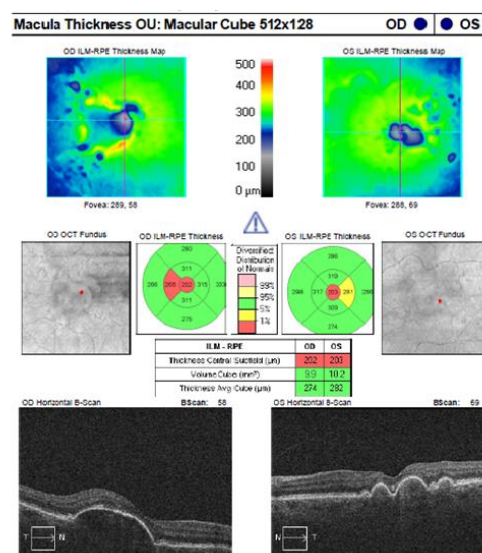
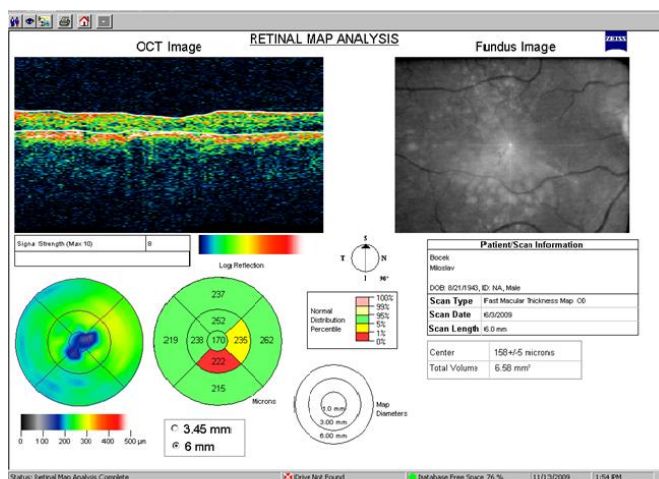
Fluorescenční angiografie zobrazuje průtok kontrastní látky fluoresceinu retinálním a choroidálním řečištěm. Podle nálezu na fluorescenční angiografii se rozlišovala klasická či

okulní CNV. Klasická CNV je typická dobře ohraničenou hyperfluorescencí krajkovitého tvaru v časně arteriální fázi, v pozdní fázi dochází k dalšímu prosakování a jsou jí překryty původní hranice hyperfluorescence. Okulní CNV se projevuje neostře ohraničenou hyperfluorescencí, která postupně do pozdní venózní fáze narůstá. Okulní CNV může být také spojena s ablací RPE, která se projevuje oválnou ohraničenou uniformní hyperfluorescencí zřetelnou od časně fáze (obr. 4).⁵⁶



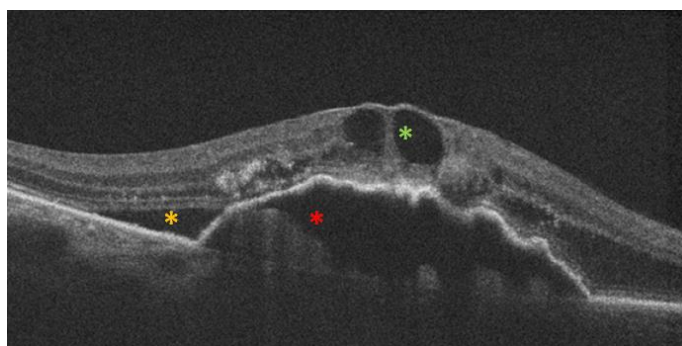
Obr. 4 - Nález na fluorescenční angiografii u pacienta s okulní choroidální neovaskulární membránou
A. Red free snímek B. Arteriální fáze C. Venózní fáze D. Pozdní venózní fáze

Optická koherenční tomografie zobrazuje jednotlivé sítnicové struktury s rozlišením 3-7 μm u spektrálního OCT. Základním principem OCT metody je zobrazení tkáně pomocí infračerveného světla (820 nm). U starších přístrojů time domain se obraz získával fázovým porovnáním referenčního paprsku a paprsku odraženého od tkáně. Oba paprsky byly porovnány interferometrem, který měřil koherenci mezi nimi. Kvalita získaného obrazu byla limitována rychlostí pohybu referenčního zrcadla, tj. počtem získaných obrazů za sekundu (400 A skenů za sekundu). Nejnovější generace spektrálního OCT dokáže snímat výrazně vyšší množství A skenů za sekundu, a to až 40 000. Díky Fourierově transformaci spektrometr hodnotí interferenci mezi dvěma svazky světla různých vlnových délek, je tedy současně snímán obraz z různé hloubky sítnice. Vysoká rychlost snímání vede k redukci pohybových artefaktů u pacientů s horší fixací.⁵⁷ Při hodnocení OCT snímků se využívá kvalitativní a kvantitativní analýza získaných skenů. U kvalitativního hodnocení nás zajímá morfologie jednotlivých složek a jejich reflektivita. Kvantitativní analýza OCT měří tloušťku sítnice či jednotlivých vrstev. Grafickým znázorněním těchto měření je mapa tloušťky (topografické mapování). Součástí kvantitativní analýzy jsou i volumetrická měření (obr. 5).



Obr. 5 - Záznam z OCT - kvalitativní a kvantitativní analýza A. Time domain OCT (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec) B. Spectral domain OCT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

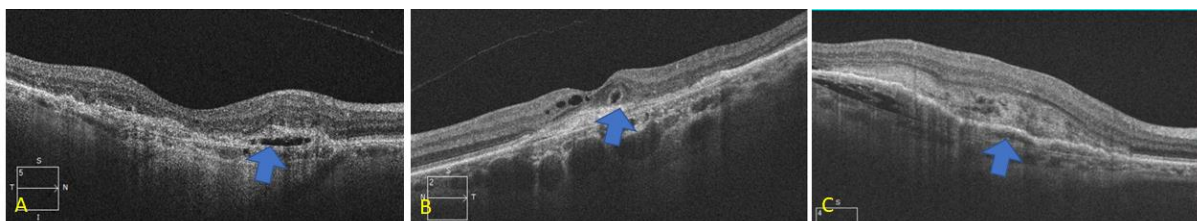
Suchá forma VPMD má na OCT 4 základní rysy - snížení výšky sítnice, oslabení reflektivity jednotlivých vrstev, oslabení a nepravidelnosti vrstvy RPE a pod defektním RPE výrazná reflektivita choriokapilaris. U suché formy VPMD nám OCT zobrazí drúzy jako nepravidelnosti linie RPE s hyperreflektivním obsahem.⁵⁸ Mezi typické nálezy na OCT u vlhké formy patří přítomnost tekutiny intraretinálně či subretinálně, ablace retinálního pigmentového listu a hyperreflektivita CNV nad úrovní RPE (obr. 6).



Obr. 6 - Nález na OCT u vlhké formy VPMD (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec) * Subretinální tekutina * Intraretinální tekutina * Ablace retinálního pigmentového epitelu

Fibrózní změny se zobrazují jako vysoce hyperreflektivní, dobře ohraničené léze nad RPE. Dle nálezu na OCT lze rozpoznat i méně časté varianty VPMD jako je retinální angiomatózní proliferace (vysoce reflektivní svazek ve středních vrstvách sítnice, abladovaný RPE

s porušením kontinuity RPE a tekutinou intraretinálně) nebo polypoidní choroidální vaskulopatii (kolísající ablace RPE a lokalizace změn v makulopapilárním svazku).⁵⁹ Existují i specifické nálezy na OCT, které se vyskytují pouze u věkem podmíněné makulární degenerace. Patří sem zevní retinální tubulace, tzv. onion sing, prechoroidální rozštěp a cystoidní degenerace (obr. 7).



Obr. 7 - Nálezy na OCT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec) specifické pro VPMD A. Prechoroidální rozštěp B. Zevní retinální tubulace C. Onion sign

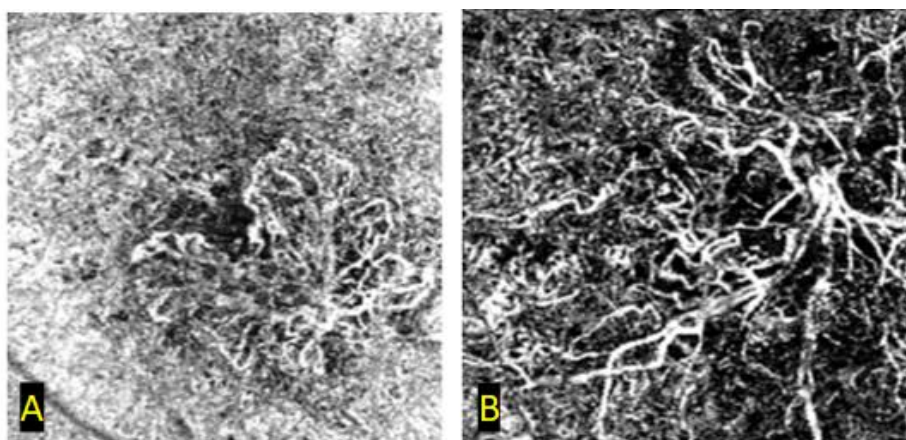
Zevní retinální tubulace jsou tubulární struktury v zevní nukleární vrstvě. Znamení cibule „onion sign“ je označení pro několikavrstevný hyperreflektivní pruh mezi RPE a Bruchovou membránou u fibrovaskulární ablace RPE. Prechoroidální rozštěp je typický hyporeflektivním prostorem mezi hyperreflektivní linií RPE a Bruchovou membránou a posteriorním prohnutím Bruchovy membrány. Cystoidní degenerace (pseudocysty) se vyskytují ve všech vrstvách neuroretiny a navazují na ložiska geografické atrofie nebo fibrovaskulární proliferace. Na rozdíl od intraretinální tekutiny nejsou spojeny se ztluštěním sítnice. Jejich vznik pravděpodobně souvisí s degenerací Müllerových buněk.⁶⁰

OCT je suverénní metodou pro diagnostiku VPMD a pro monitorování terapeutického efektu anti-VEGF látek u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sledování aktivity onemocnění pomocí OCT je rozhodující pro oba terapeutické režimy - pro re nata i pro treat and extend.

Mezi další varianty OCT patří EDI-OCT (enhanced depth imaging) a SS-OCT (swept source) OCT. EDI-OCT neboli OCT s prohloubenou hloubkou ostrosti má místo největší citlivosti posunuto k hlouběji uloženým strukturám. Swept source OCT využívá vlnovou délku delší než u SD-OCT (1050 nm) a díky tomu paprsek proniká do větší hloubky tkáně. Delší vlnová délka umožňuje zobrazení sklivce i cévnatky zároveň, ale s nižším rozlišením obrazu proti

SD-OCT.^{61,62} Obě výše uvedené modifikace OCT se využívají u věkem podmíněné makulární degenerace především v diferenciální diagnostice s pachychoroidním onemocněním.

Nejnovější zobrazovací metodou, která posunula diagnostiku VPMD, je OCT angiografie (OCT-A). Tato neinvazivní metoda je schopna zobrazit cévní systém sítnice a cévnatky bez podání kontrastní látky. Principem OCT-A je snímání pohybových rozdílů v jinak statickém prostřední sítnice. Požadovaná oblast je opakovaně snímána a získané snímky jsou následně porovnány. Jediným rozdílem na obou snímcích je pohyb proudících krevních elementů.^{63,64} Takto získané snímky jsou zpracovány a zobrazující cévní řečiště sítnice a cévnatky. Jednotlivé vrstvy lze zobrazit separovaně a to automaticky nebo manuálně. OCT-A má hlavní význam při detekci choroidální neovaskulární membrány. Pomocí OCT-A jsme schopni zobrazit i na fluorescenční angiografii dříve sporné nálezy nízcce aktivní CNV nebo CNV u drúzoidních ablaci RPE. OCT-A nám ale nedokáže posoudit aktivitu CNV jako SD- OCT. Aktivitu CNV můžeme predikovat podle jejího tvaru a vzhledu (obr. 8). Aktivní léze se bohatě větví a v periferii mají četné anastomózy. Naopak neaktivní CNV jsou tvořeny jen velkými kmeny, které se dále nevětví (obraz mrtvého stromu).⁶⁵

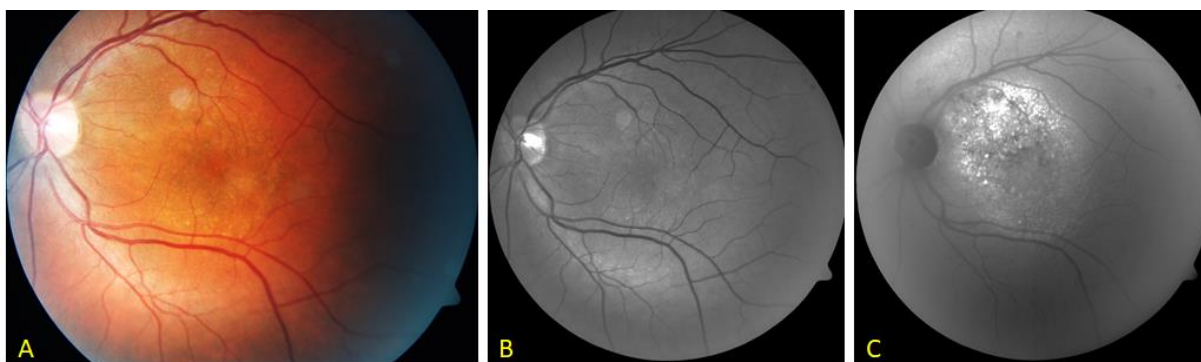


Obr. 8 - Nález z OCT angiografie (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec) A. Aktivní bohatě se v periferii větvící choroidální neovaskulární membrána B. Neaktivní CNV tvořená jen hlavními kmeny

Mezi další zobrazovací metody využívané v diagnostice VPMD patří autofluorescence a angiografie s indocyaninovou zelení.

Metoda autofluorescence (FAF) zachycuje fluorescenci, která je přirozeně emitována intracelulárními fluorofory, někdy se mluví o tzv. neinvazivním metabolickém mapování. Hlavním zdrojem fluorescence je lipofuscin akumulovaný v lysozomech retinálního

pigmentového epitelu. Naopak fotopigment zevních segmentů fotoreceptorů, melanin a makulární pigment složený ze zeaxanthinu a luteinu působí jako filtr excitovaného světla. Cévy sítnice a papila zrakového nervu se na autofluorescenci zobrazují tmavě.⁶⁶ U suché formy VPMD je zvýšená autofluorescence následkem akumulace lipofuscinu nebo poklesu makulárního pigmentu (obr. 9). Hypofluorescence je důsledkem ztráty buněk RPE. Autofluorescenci lze využít ke sledování progresu geografické atrofie. Pokud je při okraji ložiska geografické atrofie zřetelná autofluorescence (resp. známky akumulace lipofuscinu), lze předpokládat další progresi a zvětšování atrofie.⁶⁷ U pacientů s CNV nález na autofluorescenci závisí na stavu RPE nad neovaskularizací. U pacientů s již delší dobu přítomnou CNV vidíme snížení FAF signálu, které je důsledkem defektu RPE. Okolo okrajů CNV je naopak patrná zvýšená autofluorescence překračující rozsah změn zřetelných na fluorescenční angiografii. Tento fenomén pravděpodobně souvisí s proliferací buněk RPE okolo CNV.^{68,69}



Obr. 9 - Nález na fundu u pacienta s defekty retinálního pigmentového epitelu A. Barevné foto B. Red free snímek C. Autofluorescence (papila a cévy jsou tmavé, světlá místa jsou následkem akumulace lipofuscinu)

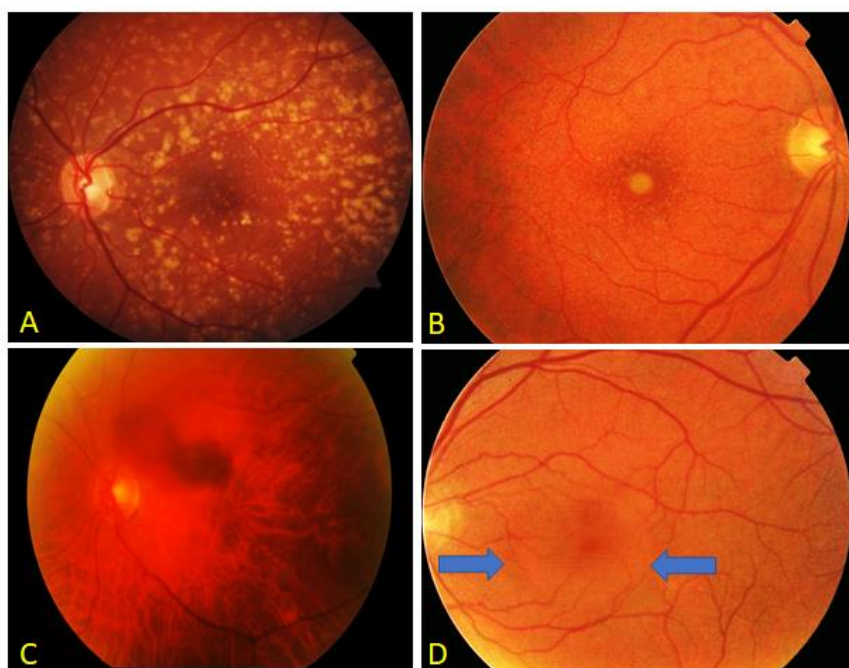
Indocyaninová angiografie využívá barvivo indocyaninovou zeleň. Emise tohoto barviva není blokována melaninem a xantofylem, proto lépe zobrazuje choroidální cévní řečiště. Obě metody se dnes využívají u pacientů s VPMD v případech diagnostický rozpaků, např. u polypoidní choroidální vaskulopatie, retinální angiomatózní proliferace, centrální serózní chorioretinopatie nebo u juxtafoveolárních retinálních teleangiektázií.⁷⁰

3.7 Diferenciální diagnostika VPMD

Diferenciální diagnostika věkem podmíněné makulární degenerace zahrnuje široké spektrum sítnicových onemocnění (obr. 10).

Suchou formou VPMD je potřeba odlišit od pachychoroidní pigmentové epitelopatie, adultní viteliformní dystrofie makuly, mřížkové dystrofie makuly nebo od familiárních dominantních drúz, které jsou na FAF hyperautofluorescentní a jsou lokalizovány i okolo zřakového nervu.

V rámci diferenciální diagnostiky vlhké formy VPMD je důležité diferencovat choroidální neovaskularizace jiné etiologie, ostatní cévní onemocnění sítnice - retinální arteriální aneurysma, centrální serózní chorioretinopatii, retinální teleangiektázie, dále vitreomakulární patologie - vitreomakulární trakční syndrom, myopickou foveoschízu, nebo zánětlivá onemocnění cévnatky.⁷¹



Obr. 10 - Diferenciální diagnostika VPMD - barevné foto fundu A. Familiární drúzy B. Adultní viteliformní dystrofie makuly C. Retinální makroaneurysma D. Centrální serózní chorioretinopatie

3.8 Terapie věkem podmíněné makulární degenerace

3.8.1 Terapie suché formy

V současné době není k dispozici kauzální léčba suché formy VPMD. Je dostupná pouze nutritivní podpora. Terapie suché formy se zaměřuje na podporu metabolismu buněk a na eliminaci následků oxidativního stresu. Efekt dlouhodobého užívání antioxidantů na progresi pokročilé suché formy zkoumala multicentrická randomizovaná studie AREDS (Age-related Eye Disease Study). Probíhala 7 let a hodnotila efekt suplementace zinkem, vitamínem C, E a

betakarotenem. Potvrdila, že užívání zinku a antioxidantů snižuje o 25 % riziko progresse středně pokročilé formy.²³ Následovala 5letá studie AREDS 2, která testovala modifikovanou AREDS formuli - byly přidány omega 3 nenasycené kyseliny, lutein a zeaxantin, odstraněn beta-karoten a sníženo množství zinku. Ve studii byl potvrzen pozitivní efekt této nové formule pouze u pacientů s malým množstvím luteinu a zeaxantinu ve stravě.⁷² Odstranění beta-karotenu bylo provedeno na základě prokázaného vyššího rizika rozvoje karcinomu plic u kuřáků, navíc jeho eliminace neměla vliv na progresi suché formy VPMD.⁷³

V poslední době je snaha vyvinout léčbu, která by ovlivnila geografickou atrofii. V klinických studiích bylo zkoumáno několik protilátek proti různým faktorům komplementového systému - lampalizumab nebo eculizumab. Jejich terapeutický efekt nebyl prokázán.^{74,75} V současnosti probíhá fáze II klinické studie hodnotící klinickou účinnost intravitreální aplikace inhibitoru C5 faktoru.⁷⁶

3.8.2 Terapie vlhké formy

Terapie vlhké formy VPMD během minulých 10 let prodělala rychlý rozvoj od metod, které především stabilizovaly zrakovou ostrost, po léčbu umožňující pacientům získat zrakovou ostrosti.

Fotodynamická terapie s Visudynem

Fotodynamická terapie s Visudynem je léčebný proces, který zahrnuje intravenózní aplikaci fotosenzibilizující látky verteporfinu a aplikaci diodového laseru o vlnové délce 689 nm na oblast patologické neovaskularizace v makule. Verteporfin se váže na lipoproteiny a následně se vychytává na tkáňové lipoproteinové receptory, které jsou ve zvýšené míře přítomny v maturních cévách neovaskulární choroidální membrány. Dávka verteporfinu (6 mg/ 1 m² povrchu těla) i velikost stopy laseru (velikost léze změřená na fluorescenční angiografii + 1000 μm) je individuální. Intensita laserové paprsku je 600mW/cm² a nezpůsobuje koagulaci sítnice, osvit je kontinuální po dobu 83 sekund, celková energie je 50 j/cm². Po ozáření CNV s vychytaným verteporfinem diodovým laserem dochází k indukci fotochemické reakce, na jejímž základně se uvolňují volné radikály a singletní kyslík. Volné radikály reagují s lipidy buněčných membrán a způsobují strukturální poškození buněk. Singletní kyslík narušuje buněčné struktury přímo. Oba procesy vedou k poškození endoteliální buněk, trombotizaci cévních lumen a regresi choroidální neovaskulární membrány. Kontraindikací PDT s Visudynem je porfyrie, užívání sulfonamidů pro jejich fotosenzitivní efekt nebo

dekompenzovaná choroba srdeční. Po provedení zákroku musí pacient dodržovat po dobu 48 hodin režimová opatření – nosit ochranné brýle a vyhýbat se slunění nebo silným zdrojům světla.^{77,78}

Klinická účinnost fotodynamické terapie s Visudyne v léčbě vlhké formy VPMD byla potvrzena dvojitě zaslepenými, randomizovanými, multicentrickými studiemi TAP (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy) u klasických a minimálně klasických neovaskulárních membrán a VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) u okultních CNV. Ve studii TAP ve skupině klasických neovaskulárních membrán byla ztráta zrakové ostrosti po roce sledování o méně jak 3 řádky zaregistrována u 77 % pacientů (vs. 27 % léčených placebem). Ve skupině pacientů s minimálně klasickou membránou byla ztráta méně jak 3 řádky přítomna u 56 % pacientů (vs. 55 % léčených placebem). Vstupní zraková ostrost byla 55 (vs. 55 ve skupině s placebo) písmen ETDRS optotypů, po 3 měsících 47 (vs. 43) a po 12 měsících 42 písmen (vs. 35 písmen).⁷⁹ Klinickou účinnost PDT s Visudyne u okultních choroidálních membrán hodnotila studie VIP. Ztráta méně než 3 řádky písmen ETDRS optotypů byla zaznamenána u 49 % léčených pacientů a u 45 % pacientů ve skupině s placebem.⁸⁰

Anti-VEGF terapie

Anti-VEGF preparáty svou vazbou na molekulu VEGF-A brání účinku cévního endoteliálního růstového faktoru na své receptory na endoteliálních buňkách choroidálních neovaskulárních membrán a sítnicových cév. Malá velikost jejich molekul umožňuje po intravitreální aplikaci snadnou prostupnost přes sítnici k cílové endotelové buňce. Jejich další výhodou je krátký biologický poločas, což vede k rychlému odbourávání látky z organismu.⁸¹

Pegaptanib (Macugen)

Macugen byl první preparát, který byl schválen FDA k léčbě vlhké formy VPMD v roce 2004. I v naší republice se jednalo o první preparát hrazený ze zdravotního pojištění k léčbě vlhké formy makulární degenerace. Macugen byl anti-VEGF aptamer - syntetický RNA oligonukleotid malé molekulové hmotnosti. Molekula pegaptanibu byla tvořena 2 polyenglykolovými zakončeními, což se nazývá pegylace a slouží k prodloužení biologického poločasu farmaka. Výhodou aptamerů oproti protilátkám je jejich neimunogennost.⁸²

Tento aptamer měl selektivní pevnou vazbu k izoforně VEGFA-165, která je zodpovědná za patologickou vaskulogenezi. Po navázání aptameru není již molekula VEGF schopna se vázat na svůj receptor. Biologický poločas pegaptanibu ve sklivcovém prostoru je 10 dní. Pegaptanib byl aplikován po 6 týdnech celkem 9 dávek.^{83,84}

Jeho efektivnost a klinická bezpečnost byla ověřena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované multicentrické studii VISION (VEGF Inhibitor In Ocular Neovascularization). Ve studii byly zahrnuty všechny typy CNV. Ztráta ZO menší než 15 písmen byla zaznamenána u 70 % pacientů.⁸⁵

Studie VISION byla první velká studie, která zkoumala terapeutický efekt anti-VEGF látek. Jako jedna z prvních potvrdila dominanci anti-VEGF preparátu v léčbě vlhké formy VPMD. Zisk zrakové ostrosti nebyl v této studii tak výrazný jako u následujících studií, což bylo způsobeno příliš benevolentními vstupními kritérii. Naopak pozitivním efektem této studie bylo zjištění, že efekt anti-VEGF léčby je největší u časných forem CNV bez fibrózy. Ve studii byla sledována i bezpečnost anti-VEGF preparátu. Během prvního roku bylo referováno 0,16 % případů endoftalmitid. Zlepšením aplikační techniky se počet endoftalmitid v druhém roce studie snížil.⁸⁵ Stejný postup intravitreální aplikace byl přenesen do klinické praxe. Další klinické studie zkoumající efekt anti VEGF látek se vyvarovaly indikačních chyb studie VISION - především zařazení pacientů se zrakovou ostroší horší než 0,1. V české literatuře výsledky léčby Macugenem z Národního registru Amadeus publikoval Chrapek a kol. Při ročním sledování pacientů léčených monoterapií Macugenem nastalo mírné zlepšení vidění se ziskem o 1 až 14 písmen ETDRS optotypu u 28,9 % očí a signifikantní zlepšení se ziskem 15 a více písmen ETDRS optotypu u 5,3 % očí. Průměrná změna ZO byla -1,5 písmene (vs. -2,4 písmen u PDT a + 2,6 u Lucentis).⁸⁶

Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab je aktivní fragment protilátky proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru. Původní molekula celé protilátky (bevacizumab, Avastin) měla velkou molekulovou hmotnost a neprocházela ideálně retinálními vrstvami. Ranibizumab má pouze třetinovou molekulární hmotnost (48 kDa oproti 148 kDa celé protilátky). Molekula ranibizumabu má díky odstranění Fc části protilátky menší antigenní aktivitu než celá molekula protilátky a 5-20 x vyšší vazebnou schopnost k molekule VEGF-A než kompletní protilátka.⁸⁷ Ranibizumab je 100x rychleji systémově eliminován než kompletní protilátka, systémový poločas je 2 hodiny.⁸⁸

Biologický poločas ranibizumabu v prostoru sklivce je 10 dní. Ranibizumab blokuje všechny izoformy VEGF-A, konkrétně tu část molekuly VEGF-A, která slouží k navázání na VEGF receptor v endoteliálních buňkách. Tím redukuje proliferaci endoteliálních buněk, snižuje vaskulární permeabilitu cév a zastavuje tvorbu nových cév.⁸⁹ Ranibizumab je produkován v prokaryotických buňkách *Escherichia coli*, a proto neobsahuje žádné glykosylované části.⁸⁷

Účinnost ranibizumabu v léčbě minimálně klasických a okultních CNV byla testována v klinické studii MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF-Antibody Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration). Ve skupině 238 pacientů dostávajících 0,5 mg ranibizumabu měsíčně bylo po 12 měsících dosaženo průměrného nárůstu zrakové ostrosti 6,6 písmene ETDRS optotypů. Zisk písmen byl udržen po celou sledovací dobu 24 měsíců. Ve skupině s placebem naopak došlo k poklesu zrakové ostrosti o 10,4 písmen ETDRS optotypů.⁹⁰ Přínos ranibizumabu v léčbě klasických membrán byl zkoumán ve studii ANCHOR (Anti-VEGF body Antibody for the Treatment of predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration). Průměrný zisk zrakové ostrosti ve skupině léčené ranibizumabem byl 11,3 písmen.⁹¹ Jednalo se o první dvě velké studie, které zkoumaly účinnost ranibizumabu při měsíčním dávkování. Vzhledem k tomu, že takto velké množství intravitreálních aplikací nebylo prakticky možné v reálné klinické praxi uskutečnit, byla snaha zavést aplikační schémata, která by počet aplikací snížila. Proběhly proto další klinické studie, které ověřovaly účinnost různých způsobů dávkování - PIER (čtvrtletní podávání ranibizumabu vs. placebo)⁹², EXCITE (čtvrtletní vs. měsíční podávání ranibizumabu)⁹³ a SUSTAIN (bezpečnost a efektivnost dávkování pro re nata).⁹⁴

Zisk zrakové ostrosti byl výrazně nižší při čtvrtletním dávkování než při měsíčním. Ve studii PIER byl průměrný zisk zrakové ostrosti 4,3 ETDRS písmene a ve studii EXCITE 3,8.^{92,93} Studie SUSTAIN hodnotila efektivitu léčebného schématu pro re nata. Po úvodní loadovací dávce 3 injekcí byly další aplikace indikovány na základě nálezu na OCT. Průměrný počet takto aplikovaných dávek byl 2,7 v prvním roce (tj. za první rok celkem 5,7). Po 3 měsících došlo ke zlepšení ZO o 5,8 písmene, následoval mírný pokles ZO do 6 měsíce sledování, následně byla již ZO stabilní, zisk zrakové ostrosti byl po roce léčby 3,6 písmene.⁹⁴ Výsledky stran zisku ZO byly při dávkování pro re nata i u čtvrtletního dávkování srovnatelné, ale výrazně nižší oproti měsíčnímu dávkování. Snahy o navržení jiného efektivního léčebného schématu proto pokračovaly a začalo se prosazovat léčebné schéma „treat and extend“. Toto schéma po úvodní dávce 3 aplikací zkracuje nebo prodlužuje interval mezi aplikacemi podle aktivity onemocnění

v makule. Efektivita treat and extend dávkování byla zkoumána ve studii TREND. Zisk ZO v rameni s treat and extend režimem byl 6,2 a v rameni s měsíčním dávkováním 8,1. Zraková ostrost postupně narůstala do 6 měsíce a dále pak již byla stabilní. V rameni treat and extend byl průměrný počet aplikací 8,7 (versus 11,1 aplikací).⁹⁵ Práce Hatz a kolektiv prokázala i benefit přechodu z režimu pro re nata na režim treat a extend. Zraková ostrost během pro renata režimu stoupla z 0,39 (65 písmen ETDRS optotypů) na 0,55 (73 písmen) a postupně klesla na 0,49 (70 písmen). Následné převedení pacienta do režimu treat and extend vedlo ke zlepšené zrakové ostrosti na 0,56 (74 písmen ETDRS optotypů).⁹⁶

Mezi nejzávažnější oční komplikace intravitreálního podávání ranibizumabu stejně jako ostatních anti-VEGF látek patří endophtalmitida (zánět všech nitroočních struktur) a odchlípení sítnice. Ve studii EXCITE byla endophtalmitida diagnostikována u 5 pacientů (1 %).⁹³ Ve studii Marina mezi 140 pacienty léčenými 0,5 mg ranibizumabu se endophtalmitida vyskytla u 2 pacientů (1,4 %), ve studii ANCHOR u 2,9 %.^{90,91}

Nežádoucí celkové účinky po podání anti-VEGF látek intravitreálně byly dlouhou předmětem zkoumání v mnoho multicentrických studiích. Systémové podání bevacizumabu při léčba metastazujícího karcinomu kolon způsobuje hypertenzi, nefrotický syndrom, trombembolické příhody, perforaci střeva a zhoršené hojení ran.⁹⁷ Dostupná data ze studií MARINA a ANCHOR nepotvrdila vliv intravitreální aplikace ranibizumabu na výskyt závažných celkových nežádoucích účinků.^{90,91} Bezpečnost podávání ranibizumabu byla potvrzena i v dalších real life studiích nebo v národních registrech.^{98,99} Holz a kolektiv publikoval data z rozsáhlého registru Lumious, kterého se účastnila i naše Oční klinika FN Brno. Celkem hodnotil 4444 pacientů, nekardiální trombembolická příhoda se objevila u 0,49 % pacientů a infarkt myokardu u 0,12 % pacientů.⁹⁸ Bandelo na souboru 936 pacientů zaznamenal 0,1 % pacientů s infarktem myokardu a 0,5 % pacientů s jinými trombembolickými příhodami. Hodnotil výskyt systémových komplikací v souvislosti s unilaterální či bilaterální aplikací ranibizumabu. Neprokázal mezi skupinami rozdíl.⁹⁹ Stejně jako ve všech souborech hodnotících výskyt systémových nežádoucích účinků, je potřeba mít na mysli, že se jedná o soubor pacientů ve vyšším věku, průměrný věk v Holzově souboru byl 78 let a v Bandelově 79 let.^{98,99}

Aflibercept (Eylea)

Aflibercept je fúzní protein, který se skládá z extracelulárních domén humánního receptoru VEGF 1 a 2 a fragmentu humánního imunoglobulinu G (IgG). Působí jako rozpustný tzv. falešný receptor, jeho vazebná afinita je vyšší než afinita přirozených receptorů. Jeho molekulová hmotnost je 115 kDa. Váže se na VEGF-A a na rozdíl od ranibizumabu i na placentární růstový faktor (PlGF). Placentární růstový faktor se váže pouze na receptor VEGFR-1. Biologický poločas afliberceptu ve sklivci je 11 dní. Plazmatické koncentrace afliberceptu jsou nízké (0,02 µg během 1-3 dnů), v plazmě se vyskytuje jako neaktivní stabilní komplex s VEGF. Je vyráběn DNA technologií v buňkách K1 ovarii křečička čínského.¹⁰⁰ PlGF je nedetekovatelný ve většině orgánů za fyziologických podmínek, ale jeho hladina je zvýšena za patologických podmínek a může působit synergicky s VEGF-A na aktivaci VEGFR-1.¹⁰¹

Aflibercept byl schválen k léčbě vlhké formy VPMD v roce 2011 v dávce 2,0 mg každých 8 týdnů po vstupní nasycovací dávce třech měsíčních aplikací po dobu jednoho roku. Klinická účinnost a bezpečnost přípravku aflibercept byla podpořena dvěma klinickými studiemi VIEW 1 a VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD).¹⁰² Rameno léčené afliberceptem bylo srovnáváno s ramenem léčeným ranibizumabem v měsíčním dávkování. Ve skupině léčené afliberceptem byla průměrná změna zrakové ostrosti po roce +8,4 písmene (vs. 8,7) a po 2 letech 7,6 (vs. 7,9) při celkovém počtu aplikací 11 (vs. 16,5). Zrakovou ostrost se podařilo udržet ve skupině léčené afliberceptem po roce léčby u 95,6 % pacientů a u 94,4 % ve skupině léčené ranibizumabem. Zisk 15 a více písmen po dvou letech léčby byl zaznamenán u 33,4 % pacientů léčených afliberceptem a u 31,6 % pacientů léčených ranibizumabem. Studie VIEW a VIEW 2 potvrdily klinickou účinnost afliberceptu při fixním dávkování. Multicentrická, randomizovaná studie, která ověřovala „treat and extend“ režim dávkování, se jmenovala ALTAIR a proběhla na japonských pacientech. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle délky intervalu o jaký byly jednotlivé aplikace posouvány - 2týdenní nebo 4týdenní. V 52. týdnu pacienti ve skupině s režimem 2týdenní úprav získali průměrně 9,0 písmen ve srovnání se ziskem 8,4 písmen u pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu.¹⁰³ Terapeutický efekt afliberceptu v klinické praxi hodnotila rozsáhlá metaanalýza 2457 pacientů, byl současně srovnáván terapeutický efekt afliberceptu a ranibizumabu. Po dvouleté sledovací době byl zisk zrakové ostrosti ve skupině léčené afliberceptem +7,2 ETDRS písmene a ve skupině léčené ranibizumabem +7,9. Procento pacientů se ziskem více jak 15

písmen ETRDS optotypů byl v obou skupinách srovnatelný (32 %). Srovnatelné byly i morfologické výsledky sledované na OCT.¹⁰⁴

Brolucizumab (Beovu)

V současné době léčba vlhké formy VPMD vyžaduje velké množství intravitreálních aplikací. Nicméně zisk zrakové ostrosti v individualizovaných režimech v reálné klinické praxi stále nedosahuje výsledků klinických studií s fixním vysokofrekvenčním dávkováním.

V klinické praxi je navíc nutný monitoring aktivity. Počet návštěv souvisejících s anti-VEGF léčbou zůstává vysoký. Je proto snaha vyvinout molekuly anti-VEGF s prodlouženou dobou účinku.

Nejnovější molekulou schválenou pro léčbu vlhké formy VPMD je od roku 2020 brolucizumab. Jedná se o jednořetězcový fragment humanizované monoklonální protilátky. Je produkován buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií. Brolucizumab se váže se silnou afinitou na všechny izoformy VEGF-A, tím blokuje jeho vazbu na VEGF receptory. Díky malé molekulové hmotnosti (26 kDa) je ve stejném objemu jako u jiných anti-VEGF látek vyšší koncentrace účinné látky.¹⁰⁵ Malá molekulová hmotnost umožňuje i lepší průnik do tkání a až 2,2 krát vyšší koncentraci brolucizumabu v neuroretině a retinálním pigmentovém epitelu proti ranibizumabu.¹⁰⁶

Klinická účinnost byla prokázána v prospektivních, randomizovaných, multicentrických studiích HAWK a HARRIER. Terapeutický efekt brolucizumabu byl porovnáván s preparátem aflibercept (2 mg) ve fixním režimu dávkování. Studie Hawk testovala 2 dávky brolucizumabu 3 a 6 mg, ve studii Harrier byla pacientům podávána již jen dávka 6 mg. Po úvodní loadovací fázi 3 měsíčních dávek byla hodnocena aktivita onemocnění. V případě přetrvávající aktivity pacient přecházel do ramene s dvouměsíčním intervalem dávkování, ostatní pacienti pokračovali v léčbě ve tříměsíčních intervalech. Po 2 letech trvání studie byl zisk zrakové ostrosti v rameni léčeném 6 mg brolucizumabu v obou studiích + 6 písmen ETDRS optotypů vs. zisk +5,3 ETDRS písmene ve skupině léčené 2 mg afliberceptu ve studii HAWK (resp. 6,6 písmene ve studii Harrier). Dalším hodnoceným parametrem byla centrální tloušťka sítnice. V 16. týdnu byla její redukce statisticky významnější ve skupině léčené brolucizumabem než ve skupině afliberceptu (HAWK: -161 vs. -134 μm ; HARRIER: -174 vs. -134 μm). Toto snížení

centrální tloušťky sítnice bylo statisticky významné i ve 48. týdnu (HAWK: -173 vs. -144 μm ; HARRIER: -194 vs. -144 μm) a i v 96. týdnu (HAWK: -175 μm vs. -149 μm ; HARRIER: -198 vs. -155 μm). Podle výsledků výše uvedených klinických studií dokáže brolucizumab zabránit opětovnému kolísání centrální tloušťky sítnice. Stabilní zraková ostrost na 3 měsíčním dávkovacím intervalu byla udržena u 50 % pacientů po prvním roce a u 40 % pacientů po druhém roce léčby.¹⁰⁷ U brolucizumabu byla hlášena vyšší incidence nitroočních zánětů (4,4 % vs. 1 % u afliberceptu), z toho retinální vaskulitida u 3,3 % a retinální vaskulitida s okluzí u 2,1 %.¹⁰⁷

Po zavedení brolucizumabu do klinické praxe bylo publikováno několik případů retinální vaskulitidy u pacientů léčených brolucizumabem.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Baumal a tým dalších expertů publikoval doporučení managementu nitroočních zánětů a vaskulitid u pacientů léčených brolucizumabem. Důraz je kladen na poučení pacientů. V případě známek nitroočních zánětů je nutné se cíleně zaměřit na přítomnost retinální vaskulitidy pomocí fluorescenční angiografie s vyfocením periferních polí nebo provedení wide field angiografie. V případě intraokulárního zánětu je nutné včasné zahájení systémové kortikoterapie.¹¹¹

4. Komentář ke článkům na téma VPMD

V současnosti pacienti s věkem podmíněnou makulární degenerací jsou nejpočetnější skupinou v makulární poradně. Oční klinika FN Brno byla jedním z prvních center pro léčbu vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace a mnou předkládané publikace proto představují odraz postupného vývoje její terapie. Velký počet pacientů v evidenci makulární poradny mi umožnil získat dostatečně velké množství vzorků na výzkum jednonukleotidových polymorfismů. Ve spolupráci s prof. RNDr. Omarem Šerým, Ph.D z Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty MU vznikly 2 publikace zabývající se problematikou genetiky a VPMD. První práce **CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy** byla publikována v impaktovaném časopise *Ophthalmic Genetics*, IF 1,285.

Příspěvní autorky: první autor, určení sledovaných faktorů makulární degenerace, vyšetření části pacientů, sběr a evidence všech získaných klinických dat, spolupodíl na přípravě publikace.

Tato práce se zabývá problematikou zvýšení nitroočního tlaku po intravitreální aplikaci u části pacientů bez prokázaného glaukomového onemocnění. Při podrobné analýze sledovaných klinických parametrů jsme zjistili, že u části pacientů po intravitreální aplikaci dochází k elevaci nitroočního tlaku nad hodnoty 25 mmHg. Molekula CD36 byla dříve studována především v souvislosti s Alzheimerovou chorobou. Byla prokázána souvislost mezi jejím výskytem a hladinou cholesterolu. Gen CD36 ovlivňuje metabolismus mastných kyselin, hladinu sérového cholesterolu a současně reaguje s amyloidem β proteinem, který se podílí na vzniku amyloidových plaků u Alzheimerovy choroby. Protein CD36 je membránový protein, který je exprimován na řadě buněk a podílí se také na angiogenezi.¹¹²

Jednou z ligandů CD36 receptoru je trombospondin 1, který je exprimován i v trabekulární trávčíně a který ovlivňuje (snižuje) VEGF signalizaci. Na základě naší práce jsme vyslovili hypotézu, že modulace aktivity CD36, ať už trombospondinem 1 nebo VEGF, je klíčovým momentem při elevaci nitroočního tlaku během anti-VEGF terapie. Tento fakt byl podpořen naším klinickým pozorováním, že k elevaci nitroočního tlaku docházelo pouze u malého procenta pacientů, ale byla přítomna po každé aplikaci a hodnota nitroočního tlaku po intravitreální aplikaci se s počtem aplikací postupně zvyšovala. Tento fenomén byl nejlépe patrný během úvodní loadovací dávky. Celkem bylo testováno 7 polymorfismů, elevace nitroočního tlaku byla asociována s polymorfismy rs1049673 a rs321193.

Problematikou elevace nitroočního tlaku se v literatuře nezabývá příliš autorů. Nejčastěji uváděný údaj je, že k elevaci nitroočního tlaku dochází asi u 4 % pacientů.¹¹³ Původní práce publikující výsledky klinických studií MARINA a ANCHOR nenašly žádný dlouhodobý efekt anti-VEGF léčby na nitrooční tlak. Na druhou stranu post hoc analýza potvrdila, že u 2,1 % očí ve studii MARINA a u 3,6 % očí ve studii ANCHOR došlo k nárůstu nitroočního tlaku ve 2 letém sledovacím období.¹¹⁴ Z naší práce vyplývá, že elevace nitroočního tlaku u některých pacientů není náhodná. Pokud u konkrétního pacienta zachytíme zvýšení nitroočního tlaku po intravitreální aplikaci, bude k této elevaci velmi pravděpodobně docházet i po dalších aplikacích. Vzhledem k tomu, že etiologie VPMD je vaskulární, lze očekávat, že tito pacienti budou mít hůře prokrvený zrakový nerv a opakované výkyvy nitroočního tlaku by u nich mohly vést k rozvoji nevratného poškození zrakového nervu. Další důležitou informací je, že tyto jedince nelze vybrat na základě prvního vstupního vyšetření nitroočního tlaku před

intravitreální aplikací ani po ní. Z našeho článku je zřejmá důležitost měření nitroočního tlaku po intravitreálních aplikacích. K vyselektování rizikových jedinců je nejdůležitější měření nitroočního tlaku po druhé a třetí loadovací dávce.

Další práce na téma genetiky u věkem podmíněné makulární degenerace se jmenovala **An association of neovascular age-related macular degeneration with polymorphisms of CFH, ARMS2, HTRA1 and C3 genes in Czech population** a byla publikována v roce 2020 v časopise *Acta Ophthalmologica*, IF 3.362 (IF nad medián oboru 1,9).

Příspěvní autorky: první autor, určení sledovaných faktorů makulární degenerace, odběr a vyšetření kontrolního souboru, vyšetření části pacientů s vlhkou formou makulární degenerace, sběr a evidence všech získaných klinických dat, spolupodíl na přípravě publikace.

V této práci byl hodnocen soubor 307 pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace a souvislost jejího výskytu a několika polymorfismů: rs10490924 ARMS2 genu, rs1061170 CFH genu, rs11200638 genu pro C 3 část komplementu a rs11200638 genu HTRA1. Kontrolní soubor představovalo 191 pacientů bez známek VPMD před operací šedého zákalu. V naší práci jsme prokázali, že polymorfismy pro geny HTRA1, CFH a ARMS2 souvisí s přítomností vlhké formy VPMD, statisticky významnější byla asociace u žen. Nejvíce (10 x) zvyšoval riziko genotyp TT (thymin) v genu pro ARMS2. Navíc jsme prokázali souvislost mezi obvodem pasu a vlhkou formou VPMD, což podporuje fakt, že přítomnost zvýšeného množství abdominálního tuku je rizikovým faktorem VPMD.⁶

Obě výše zmíněné práce byly výsledkem hodnocení velkého množství faktorů v relativně velkém souboru: sledovali jsme kromě běžně zkoumaných faktorů jako je věk vzniku VPMD, přítomnost oboustranné formy, pozitivní rodinná anamnéza nebo kouření i další potenciálně rizikové faktory jako je kardiovaskulární riziko (prodělaný infarkt myokardu, plicní embolie nebo cévní mozková příhoda), váhu, výšku, obvod pasu a věk menopauzy. Z faktorů týkajících se vlastní makulární degenerace jsme sledovali nejlépe korigovanou zrakovou ostrost a centrální tloušťku sítnice na počátku léčby, po první, druhé, třetí aplikaci, po půl roce a roce léčby, hodnotu nitroočního tlaku po aplikacích během prvního roku léčby, typ neovaskulární membrány, počet aplikací během jednoho roku. Z morfologických charakteristik jsme sledovali výskyt ablace retinálního pigmentového epitelu či přítomnost intraretinální tekutiny. Ve světové literatuře byly publikovány práce, které prokázaly souvislost mezi některými polymorfismy a reakcí na léčení anti-VEGF preparáty.^{115,116} Součástí práce byla proto i podrobnější subanalýza reakce na léčbu po vstupní loadovací dávce. Všechny tyto faktory byly

hodnoceny s jednotlivými polymorfismy, ale neprokázali jsme statisticky významnou souvislost.

Další práce na téma věkem podmíněné makulární degenerace byl souhrnný referát **Retinální tubulace** vydaný v časopise Česká a slovenská oftalmologii v roce 2015.

Příspěvní autorky: jediný autor článku

Problematika retinálních tubulací byla zmíněna na kongresu Euretina v roce 2014 v Londýně, kterého jsem měla možnost se zúčastnit. Zevní retinální tubulace byla popsána na OCT již v roce 2009 Zweifelem.¹¹⁷

Důležitost této struktury je v její možné záměně za intraretinální tekutinu při hodnocení aktivity vlhké formy VPMD na OCT u pacientů léčených anti-VEGF preparáty. Posouzení aktivity je klíčové pro režim pro re nata i pro treat and extend režim. Pokud hodnotící lékař dobře nediodagnostikuje zevní retinální tubulace, ale vyhodnotí je jako intraretinální tekutinu, je pacient vystaven dalším nadbytečným intravitreálním aplikacím, po kterých „intraretinální tekutina“ neregreduje, a může být i mylně označen za non respondera. Je proto nutné, aby lékaři hodnotící anti-VEGF léčbu zmíněnou jednotku znali.

Následující práce na téma anti-VEGF terapie měly za cíl seznámit širší odbornou veřejnost s tehdy novou biologickou léčbou v očním lékařství. Pacienti s věkem podmíněnou makulární degenerací jsou vyšší věku, často polymorbidní a lékaři z jiných oborů především internisté a praktičtí lékaři se s nimi budou určitě čím dál více setkávat ve svých ambulancích.

Článek **Ranibizumab v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace** vyšel v roce 2014 v periodiku Farmakoterapie.

Příspěvní autorky: jediný autor článku

Článek přehledně nastínil problematiku vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a představil preparát ranibizumab a jeho základní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti. Stručně jsem v tomto článku shrnula indikace léčby, výsledky klinických studií především stran zisku zrakové ostrosti a nežádoucí účinky léčby. Článek je doplněn krátkou kazuistikou typického pacienta s vlhkou formou VPMD včetně obrázkové dokumentace.

Článek **Přínos přípravků proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru v oftalmologii** byl vydán v roce 2018 v časopise Farmakoterapeutická revue.

Příspěvní autorky: jediný autor článku

Tento článek měl za cíl informovat odbornou veřejnost o biologické léčbě v oftalmologii. Jsou zde zmíněny oba preparáty, které v roce 2018 byly dostupné, ranibizumab a aflibercept. V článku je přehled indikací obou anti-VEGF látek. V roce 2018 již i včetně indikace u myopických CNV. Každá indikační diagnóza je stručně připomenuta a doplněna fotodokumentací.

První práce, která představuje výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace pomocí fotodynamické terapie, je **Léčba vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace fotodynamickou terapií s verteporfinem – dlouhodobé výsledky** publikovaná v roce 2012 v časopise Česká a slovenská oftalmologie.

Příspěvní autorky: spoluautorka článku, sledování části pacientů ze souboru, včetně provedení vyšetření fluorescenční angiografie a optické koherenční tomografie, provedení některých sezení fotodynamické terapie s Visudynem.

Soubor zahrnoval celkem 301 pacientů s převahou žen (187) průměrného věku 73,5 let, sledovací doba byla průměrně 21 měsíců. U všech pacientů byla na fluorescenční angiografii prokázána subfoveolární klasická neovaskulární membrána. Pacienti podstoupili průměrně 1,45 sezení fotodynamické terapie. Průměrná vstupní zraková ostrost byla 0,708 log MAR (45 písmen ETDRS optotypů). Třileté sledovací období bylo ukončeno u 122 pacientů, na konci tohoto sledovacího období byla zraková ostrost průměrně 1,016 log MAR (35 písmen ETDRS optotypů), tj došlo k poklesu zrakové ostrosti o 3 řádky ETDRS optotypů. Za stabilizaci centrální zrakové ostrosti je považována zhoršení zrakové ostrosti o méně než 3 řádky ETDRS optotypů, toho bylo dosaženo u 2/3 pacientů. Tyto výsledky stran stabilizace zrakové ostrosti odpovídají výsledkům studie TAP, kde bylo stejných výsledku dosaženo u 77 % pacientů. Ve studii TAP byla vstupní zraková ostrost lepší (55 písmen), a proto i výsledný počet písmen zrakové ostrosti byl vyšší (42 písmen).⁷⁹

Tato práce stejně jako v teoretické části zmiňované velké klinické studie TAP a VIP zpětně ukazují, jaký vývoj v diagnostice a terapii vlhké formy VPMD se udál za posledních 10 let. Na počátku léčby bylo hlavní prioritou zpomalit pokles zrakové ostrosti. Hlavní analýza výsledků probíhala procentuálním hodnocením skupin s poklesem zrakové ostrosti méně než 3 řádky, více než 3 řádky a více než 6 řádků. Základní diagnostickou metodu byla fluorescenční angiografie. Pro vyšetřující lékaře bylo nutné umět přesně odlišit typy jednotlivých membrán a pomocí kaliperu umět změřit velikost léze, což bylo nezbytné pro určení velikosti stopy PDT.

Fotodynamická terapie byla účinná pouze u pacientů s klasickou membránou a typ léze byl rozhodujícím indikačním kritériem. PDT s Visudynem u pacientů vedla k atrofii RPE a v případě pokročilých forem výrazně urychlovala fibrotizaci. PDT s Visudynem měla jen minimální efekt na okultní CNV, vysoce rizikové byly nálezy s ablací RPE. Jiný byl i management pacientů. V okresních nemocnicích bylo provedeno vyšetření s fluorescenční angiografií a pacienti byli odesíláni na specializované pracoviště. Fotodynamická terapie byla tehdy na Moravě dostupná pouze ve FN Brno a ve FN Olomouc. Soubor publikovaný naší makulární poradnou proto obsahoval tak veliké množství pacientů. Na druhou stranu oproti dnešní anti-VEGF léčbě fotodynamická terapie vyžadovala méně kontrolních vyšetření, první kontrola následovala po 3 měsících po sezení fotodynamické terapie a další podle nálezu za 3 až 6 měsíců. Jen u relativně malého množství pacientů bylo nutné sezení PDT opakovat. Zpočátku hlavní diagnostickou metodou k posouzení reperfúze byla fluorescenční angiografie, postupně ji začalo nahrazovat OCT vyšetření.

Dalším krokem v léčbě vlhké formy VPMD bylo zavedení a rozšíření anti-VEGF terapie. Článek na toto téma **Ranibizumab v léčbě vlhké formy VPMD – dvouleté výsledky léčby z registru AMADEuS** jsem publikovala v časopise Česká a slovenská oftalmologie v roce 2012.

Příspěvní autorky: vyšetření a sledování části pacientů, aplikace části intravitreálních aplikací, zadávání části dat do registru, příprava publikace

Tato práce hodnotila výsledky preparátu ranibizumab v terapii vlhké formy VPMD Oční kliniky FN Brno získaných z registru AMADEuS (Age related MAcular DEgeneration in patientS in the Czech Republic). Jednalo se o prospektivní multicentrickou studii, do které byly zapojeny téměř všechny oční kliniky fakultních nemocnic v naší republice. Registr byl aktivní od září 2008 do července 2018 a nakonec do něj bylo zapojeno 12 oftalmologických pracovišť. Primárním cílem registru Amadeus bylo na základě získaných dat posoudit dostupnost terapie VPMD v běžné klinické praxi. Sekundárními cíli bylo zhodnotit adheze ke guidelines doporučených Českou vitreoretinální společností a Českou oftalmologickou společností JEP, získat podklady pro aktualizaci guidelines léčby pacientů s VPMD v České republice, standardizovat terapeutické postupy v zapojených centrech, zhodnotit bezpečnost sledovaných přípravků, vytvořit model prevalence pacientů s vlhkou formou VPMD v České republice a odhadnout náklady na léčbu vlhké formy VPMD v následujících letech. Projekt AMADEuS byl zastřešen Českou oftalmologickou společností, odborným garantem byli doc. MUDr. Šárka

Pitrová, CSc., FEBO a prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO. Projekt probíhal ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýzy LF MU.

Díky registru bylo možné srovnat např. i výsledky jednotlivých center mezi sebou nebo porovnávat výsledky centra a celého registru Amadeus. Později byli do registru zahrnuti pacienti s diabetickým makulárním edémem. Snahou projektu bylo zjistit reálná data z klinické praxe o počtu pacientů a počtu intravitreálních aplikací, které jsou nutné pro efektivní léčbu. Počátky anti-VEGF léčby (i její terapeutické výsledky) jsou výrazně poznamenány malým počtem aplikačních center a omezujícími finančnímu budgety od zdravotních pojišťoven.

Ve výše uvedené práci jsem hodnotila 2leté výsledky léčby vlhké formy VPMD ranibizumabem. U všech pacientů byla aplikována loadovací dávka 3 injekcí po měsíci a následně byli pacienti léčeni v režimu pro re nata. V souboru převažovali klasické neovaskulární membrány (43 %) nad okultními (28 %). Průměrná vstupní zraková ostrost byla 54 písmen ETDRS optotypů, po 3 měsících 59 písmen, po 6 měsících 57 písmen, po roce 55 písmen a po 2 letech 52 písmen ETDRS optotypů. Současně jsme hodnotili i centrální tloušťku sítnice (CRT) – průměrná vstupní CRT byla 311,4 μm , po 3 měsících 233,5 μm , po 6 měsících 262,2 μm , po 12 měsících 261 μm a po 24 měsících 249 μm . Průměrný počet dávek byl 5,6. Po dvouletém sledování byl pokles o méně než 15 písmen ETDRS optotypů přítomen u 80 % pacientů. Zatímco ve velkých klinických studiích Marina a Anchor byl zisk zrakové ostrosti +7 písmen a +11 písmen ETDRS optotypů, v našem souboru došlo k výslednému poklesu zrakové ostrosti o 2,5 písmene. Důvodů bylo několik. Náš soubor zahrnoval spektrum odpovídající klinické praxi, tj. větší a agresivnější léze (např. 12,5 % pacientů s lézí větší než 5 papilárních diametrů). Dalším velkým rozdílem bylo dávkovací schéma ranibizumabu. Ve studii Marina a Anchor byl ranibizumab podáván měsíčně, v našem souboru pro re nata. Navíc průměrný počet aplikací byl pouze 6 aplikací za 2 roky léčby. Při měsíčním podávání ranibizumabu (MARINA, ANCHOR) po počátečním rychlém vzestupu ve třech měsících nastupuje další pozvolný nárůst až do 12 měsíců sledování, během druhého roku sledování lze pozorovat mírný pokles zisku písmen ETDRS.^{90,91} Výsledky publikované v tomto článku odráží dva největší problémy počátku anti-VEGF léčby a to je poddávkování pacientů a režim pro re nata. Na počátku léčby po loadovací dávce dochází v souboru k nárůstu zrakové ostrosti, která pak postupně klesá, v roce dosahuje vstupních hodnot a v druhém roce její léčby pokles zrakové ostrosti pokračuje. Křivka CRT má inverzní charakter oproti křivce zrakové ostrosti, je zde vidět i typický znak poddávkové terapie v prvním roce a to je nárůst CRT v 6 měsíci léčby. Především během

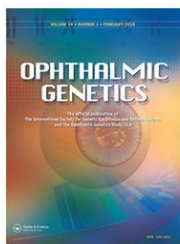
druhého roku sledování je viditelný pokles ZO současně s poklesem CRT, což znamená, že u těchto pacientů progreduje atrofie RPE a neuroretiny nebo dochází k fibrotizaci léze.

Tato práce potvrzuje skutečnost, že efektivní anti-VEGF léčba vyžaduje velké množství aplikací a vzhledem k rostoucímu počtu pacientů i relativně velké množství aplikačních center. I režim pro re nata se v klinické praxi ukázal jako nevyhovující, proto léčba ranibizumabem dnes probíhá v našem centru v režimu treat and extend a léčba afliberceptem v prvním roce ve fixním režimu a v druhém roce v režimu treat and extend. Poslední práce zabývající se tématem léčby vlhké formy VPMD je **Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular DegenerationA Randomized Clinical Trial**, která je v online verzi dostupná od listopadu 2020 v JAMA Ophthalmology (IF 6,2).

Příspěvní autorky: hlavní investigátor, vyšetření všech pacientů, zadání dat, revize manuskriptu

Tato práce publikuje výsledky multicentrické, randomizované dvojitě zaslepené roční studie srovnávající klinickou účinnost bezpečnost ranibizumabu a biosimilárního ranibizumabu (SB 11). Celkem bylo ve studii zahrnuto 705 pacientů. Klíčovými body hodnocení bylo srovnání zrakové ostrosti v 8. týdnu sledování a porovnání CRT ve 4. týdnu sledovací doby. V obou bodech byly hodnoty v obou ramenech srovnatelné (zisk ZO 7 písmen) a pokles CRT o 100 μm . Zisk zrakové ostrosti 24. týden sledování byl u ranibizumabu + 9,3 a u molekuly SB 11 +8,6, pokles hodnoty CRT byl – 139 resp. -148 μm . Obdobný byl i výsledek nežádoucích účinků a výsledky imunogenicity. Ztráta o méně než 15 písmen byla dosažena u 98 % pacientů.

Tato studie potvrzuje, že pokud je ranibizumab podáván měsíčně, dokáže téměř u všech pacientů zastavit progresi vlhké formy VPMD. V nejbližší době lze očekávat na trhu další biosimilární molekuly ranibizumabu a afliberceptu.



CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy

Veronika Matušková, Vladimír J. Balcar, Naim A. Khan, Ondřej Bonczek, Laura Ewerlingová, Tomáš Zeman, Petr Kolář, Daniela Vysloužilová, Eva Vlková & Omar Šerý

To cite this article: Veronika Matušková, Vladimír J. Balcar, Naim A. Khan, Ondřej Bonczek, Laura Ewerlingová, Tomáš Zeman, Petr Kolář, Daniela Vysloužilová, Eva Vlková & Omar Šerý (2018) CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy, *Ophthalmic Genetics*, 39:1, 4-10, DOI: [10.1080/13816810.2017.1326508](https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1326508)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1326508>



Published online: 30 May 2017.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 203



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



Citing articles: 4 View citing articles [↗](#)

RESEARCH REPORT



CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy

Veronika Matušková^a, Vladimír J. Balcar^b, Naim A. Khan^c, Ondřej Bonczek^d, Laura Ewerlingová^d, Tomáš Zeman^d, Petr Kolář^a, Daniela Vysloužilová^a, Eva Vlková^a, and Omar Šerý^{d,e}

^aDepartment of Ophthalmology, University Hospital Brno and Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ^bBosch Institute and Discipline of Anatomy and Histology, School of Medical Sciences, Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; ^cPhysiologie de la Nutrition et Toxicologie, UMR U866 INSERM/Université de Bourgogne/Agro-Sup, Dijon, France; ^dLaboratory of Neurobiology and Molecular Psychiatry, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ^eInstitute of Animal Physiology and Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, Czech Republic

ABSTRACT

Background: The wet form of age-related macular degeneration (AMD) is characterized by pathological vascularization of the outer retinal layers. The condition responds to treatment with antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF), but the patients receiving such anti-VEGF therapy sometimes show undesirable acute short-term increases in the intraocular pressure (IOP). The cause of this adverse effect is unknown, and here, we are testing a hypothesis that it is related to CD36 gene polymorphisms. **Materials and Methods:** A group of 134 patients with AMD were given three therapeutic doses of anti-VEGF antibody (ranibizumab) at monthly intervals. Their IOP was measured immediately before and 30 min after each injection. Patients' DNA was analyzed, and the changes in IOP were matched against seven polymorphisms of the CD36 gene. **Results:** Three polymorphisms were found to be associated with increases in IOP: rs1049673 ($p = 0.006$), rs3211931 ($p = 0.01$), and rs1761667 ($p = 0.043$) at the time of the third injection only. Pronounced elevations (IOP > 25 mmHg) were associated with rs1049673 polymorphism: GC genotype ($p < 0.01$) and CC genotype ($p < 0.05$); both increasing the risk 2.6-fold, the presence of C-allele conferring a 1.5-fold greater risk and with rs3211931 polymorphism: AG genotype ($p < 0.01$) and GG genotype ($p < 0.05$); increasing the risk 2.6-fold (AG) and 2.7-fold (GG). **Conclusions:** CD36 receptor may be involved in mediating the effects of VEGF on IOP. The findings will help to identify the patients at risk of acutely elevated IOP following the anti-VEGF therapy.

ARTICLE HISTORY

Received 7 October 2016
Revised 25 March 2017
Accepted 30 April 2017

KEYWORDS

Glaucoma; polymorphism; receptor; Schlemm's canal; thrombospondin

Introduction

In the wet (neovascular) form of age-related macular degeneration (AMD), small vessels of choriocapillaris breach the vitreous lamina (Bruch's membrane) and invade the normally avascular outer layers of the retina. These newly formed abnormal capillaries often leak blood and protein thus forming exudates potentially damaging the macular photoreceptors. Antiangiogenic agents would seem to be beneficial in the treatment, and, indeed, administration of the monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF) has been shown to prevent the loss of vision in majority of patients.^{1,2}

Potential side effects of anti-VEGF therapies are rare, but ocular adverse events such as intraocular inflammation, retinal tears, hemorrhage into the vitreous, endophthalmitis, development of cataracts, and intraocular pressure (IOP) increase have been reported.² Increased IOP after the administration of anti-VEGF agents occurs in about 3.5–11.6 % of cases, and the reasons why only some patients are affected are not fully understood.³ Hoang et al⁴ suggested a possible relationship between the IOP increase

and genomic mutations, and this has led to the current hypothesis, as specified below.

The circulation (production and outflow) of aqueous humor has been studied for some time and is known in detail.⁵ Obviously, equilibrium must exist between the production and drainage of aqueous humor. If the balance is disturbed, for example, by interference with the outflow, IOP may become elevated and, if left untreated, will eventually lead to glaucoma.⁶ In the context of the Hoang et al⁴ observations mentioned above, it is important to note that causes of the slowdown of the outflow may have complex genetic basis; it can result from altered expression of certain genes leading to changes in both the composition of the aqueous humor and the structure of the ciliary processes, thus compromising the flow through the trabecular meshwork and other routes.⁷ Interestingly, glaucoma patients have a smaller Schlemm's canal, and agenesis or hypoplasia of the Schlemm's canal has been implicated in primary congenital glaucoma.⁷

CONTACT Omar Šerý  omarsery@sci.muni.cz  Laboratory of Neurobiology and Molecular Psychiatry, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic.

© 2017 Taylor & Francis

We have recently discovered a relationship between a *CD36* gene polymorphism and Alzheimer's disease,⁸ this may be interest because parallels in pathophysiology between Alzheimer's disease and AMD have been noted.⁹ *CD36* is a multifunctional membrane glycoprotein (type B scavenger receptor)⁹ present on many types of cells in various tissues and organs.^{10–17} *CD36* gene is located on chromosome 7q11.2 and covers 77 kilobases, including 18 known exons. According to NCBI database, there are around 3370 potential DNA polymorphism sites in the *CD36* gene.

One of the *CD36* receptor ligands is thrombospondin 1 (TSP-1, for reviews see e.g.,^{16,18}). TSP-1 is expressed in a variety of ocular tissues including the trabecular meshwork, and it plays role in ocular pathologies including the AMD and is known to participate in the regulation of IOP.^{19,20} In fact, it has been claimed that TSP-1 modulates VEGF signaling via *CD36* receptors.²¹ Thus, the modulation of *CD36* activity (whether it be in response to TSP-1 or VEGF) could represent a key step in the anti-VEGF therapy used for the treatment of AMD; it could be that the increases in IOP during the anti-VEGF therapy^{4,22,23} are linked to the same mechanism and also involve *CD36*?

More specifically, we hypothesize that *CD36*, while playing a role in the regulation of IOP as a receptor and mediator of the actions of TSP-1, is involved in VEGF signaling and would be, therefore, impacted by the anti-VEGF therapy. We test this hypothesis by analyzing the relationship between intraocular pressure of patients with AMD, application of the anti-VEGF antibody ranibizumab, and seven *CD36* gene polymorphisms previously analyzed in relation to pathophysiology of other diseases (rs1049673, rs1527483, rs1761667, rs3211892, rs3211931, rs3212162 and rs5956;²⁴ review of earlier studies²⁵). In the present (retrospective) study, we are predicting that some of the polymorphisms would be associated with the observed changes in IOP. Finally, we propose a molecular/cellular mechanism in which *CD36* acts as one of the key components in the control of IOP.

Materials and methods

Patients

In total, 134 patients with the wet form of AMD were enrolled and examined. The study was completed within a time span of two years, from 2014 to 2015. Table 1 shows the basic

characteristics of the patients. Specifically, the group consisted of 81 female (mean age 73.3 ± 7.4) and 53 male (mean 73.3 ± 7.7) patients undergoing a treatment by repeated injections of the commercially available anti-VEGF antibody ranibizumab. All patients were examined in Department of Ophthalmology of the University Hospital at Masaryk University in Brno. Informed consent was obtained from all participants, and formal approval for the study was granted by the Ethics Committee of the University Hospital at Masaryk University in Brno.

Before each intravitreal injection, all patients underwent the following tests and examination. BCVA (best corrected visual acuity) was determined using ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) charts. Anterior segment was examined on slit lamp (Zeiss SL120, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Fundus bio-microscopy was performed in artificial mydriasis with aspheric lenses (Ocular Instruments optical power 78D), and OCT (Optical coherence tomography) scans were done using Zeiss Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Fast macular scan and 6 mm cross hair scan were used for detection and evaluation of retinal changes. Undergoing an uncomplicated cataract surgery in the past did not constitute an exclusion criterion; however, no patients treated previously by intravitreal injections or those with a disease that could affect IOP were included in the study.

Administration of anti-VEGF antibody (ranibizumab) and estimation of intraocular pressure

Ranibizumab (Lucentis, Novartis, Basel, Switzerland) was administered during the patients' monthly visits to the hospital. Eyelid skin was disinfected with 10% povidone iodine solution (Betadine, EGIS Pharmaceuticals, Budapest, Hungary), and conjunctival sac was rinsed with 5% solution of povidone iodine. Patients then received an injection of ranibizumab (anti-VEGF antibody) at a dose of 0.5 mg of the antibody in 0.05 mL aqueous solution (Lucentis, Novartis, Switzerland). Immediately before each intravitreal injection and then 30 minutes after the injection, IOP was measured by aplanation tonometry (AT020) in both eyes. Patients with significantly elevated intraocular pressure after intravitreal injection were immediately treated to reduce intraocular pressure to prevent potential damage to the optic nerve. Additionally, these patients underwent ophthalmological

Table 1. Sequences of the primers used for genotyping by multiplex PCR and SNaPshot analysis.

SNP	Primers (F + R, 5'→3')	Primers for SNaPshot extension (5'→3')
rs1049673	TTG CTG TCA TAA TCG CCT CA GCA TAT TTC AGC AAG GAC TAT GG	(T) ₁₀ CCT TAA ATT CCT GTG CTT TTT CTA GTT CCT
rs1527483	ACT GTT GCG CTA CAA CAA TTT GAA TCA CAT TCT TGA AAG TTA CTG AAA	CAC TTC ATA AAC CAT AGG AAG AAA T
rs1761667	CAA AAT CAC AAT CTA TTC AAG ACCA TTT TGG GAG AAA TTC TGA AGA G	(T) ₁₅ ATT TAA TCA TAC TCC AGG CTT TGA GCA TGG
rs3211892	AAT GIT TTG AAT TTT GTT TAC AGC T CTT TGT TGT TTG TCT ACT CAC TG	(T) ₁₀ AAT GIT TTG AAT TTT GTT TAC TGC T
rs3211931	AGG TTG ACA CAC TTG CCA GA TCC ATG GCA AAC ATT GGA TA	AAG ATG AGA CTT ACC ATT TAA AAC TCA TTC AAT GA
rs3212162	TCC CTT CAT CTC AAT TGA ACC CAC TTG AAA CTT TTC TTG AAA CCA	ACA TTC TCT AGT TGG CGA TTA CT
rs5956	GAC TTT GTT TTT GTA GGC TGC AT GGA TAA AAC AGA CCA ACT GTG G	TAC CCT GTT ACT ACC ACA GT

examination on the following day. None of the patients showed any signs of a secondary glaucoma (cf. the fundus bio-microscopy examination and the retinal scans above) which would contraindicate the anti-VEGF treatment and would have to necessitate stopping the therapy. The treatment was terminated after three intravitreal injections. All patients were followed up for at least 12 months.

DNA analysis

DNA was isolated from buccal swabs with the fully automated instrument chemagic Prepito (Perkin Elmer, chemagen Technologie GmbH, Baesweiler, Germany) by paramagnetic bead-based protocol. DNA quality was assessed and concentration estimated spectrophotometrically. Seven SNPs (rs1049673, rs1527483, rs1761667, rs3211892, rs3211931, rs3212162 and rs5956) were assayed using multiplexed polymerase chain reaction (PCR) amplification, followed by single-base extension (SNaPshot, Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA). The primers used for multiplexed PCR and the SNaPshot method are listed in Table 1. Each multiplex PCR in a final volume of 18 μ L consisted of 2 μ L of DNA template, 0.2 nM primers, and Multiplex PCR Kit (Qiagen, Hilden, Germany). After initial denaturation at 95 °C for 15 min, samples were amplified through 35 cycles (94 °C for 30 s, 60 °C for 90 s with 50% ramp and 72 °C for 90 s), in a Veriti thermal cycler (Applied Biosystems, USA). After enzymatic purification with FastAP Thermosensitive Alkaline Phosphatase and Exonuclease I (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), PCR products were mixed and 1 μ L of mixture was added to the SNaPshot reaction mix in a total volume of 10 μ L. Cycling conditions were set up according to the manufacturer's manual. After the SNaPshot reaction, FastAP Thermosensitive Alkaline Phosphatase treatment was carried out for 30 min at 37 °C. One μ L of each sample was then added to 9 μ L of deionized formamide and 0.25 μ L of size standard LIZ 120 (Life Technologies, USA) before analysis on a 3130 DNA Genetic Analysis System (Life Technologies, USA) in a 22-cm capillary array using the POP-4 polymer.

Statistical analyses

The statistical R software (R Core Team 2015) was utilized for all statistical analyses. Gender differences were tested using Mann–Whitney U-test. Spearman's rank correlation coefficient was employed to assess the dependency of IOP elevation on patient's age. Kruskal–Wallis test was used to evaluate the genotype influence on the elevation of IOP after an intravitreal injection. The patients were then divided into two groups: the group with subjects who showed no, or, only small (IOP < 25 mmHg), transient increases in IOP and the high-risk group with patients that showed pronounced elevations (IOP > 25 mmHg) of IOP and a minimum of one elevation greater than 30 mmHg following the injections. Fisher exact test was used to assess the frequencies of high-risk phenotypes in patients with particular polymorphisms.

Results

Patients' characteristics are summarized in Table 2. We examined 43 patients (32%) in the group with pronounced post-injection elevations of IOP and 91 patients (68%) in the group with no post-injection IOP elevations. Table 3 presents the genotype frequencies for each of the seven polymorphisms in all patients included in the study. We found no statistically significant male v. female differences in the IOP either before or after any of the injections ($p > 0.05$, Mann–Whitney U-test). Nor was there any relationship between the age and any of the IOP values ($p > 0.05$, Spearman's rank test). Next, the changes in IOP were compared to the genetic variations in the group as specified in Table 3.

Increases in IOP, as defined by the above criteria, were found to be significantly associated with two polymorphisms: rs1049673 and rs3211931 (Table 4). However, the associations were statistically significant only when the changes in IOP observed after the injections administered at the time of the third therapeutic session were matched against the polymorphisms. The data are shown as box diagrams in Figures 1 to 3. Genotypes CC and CG of rs1049673 polymorphism are

Table 2. Descriptive statistics of groups of male and female patients separated according to the maximum post-injection IOP above and below 25 mmHg.

Sex	Female			Male		
	IOP > 25mmHg (n = 28)	IOP < 25mmHg (n = 53)	P	IOP > 25mmHg (n = 15)	IOP < 25mmHg (n = 38)	P
Age (year)	73.8 \pm 7.6	73.1 \pm 7.3	0.6689	71.7 \pm 8.4	73.9 \pm 7.4	0.3733
Body height (cm)	164.1 \pm 5.3	164.4 \pm 6.9	0.5837	174.4 \pm 6.7	174.6 \pm 6.8	0.8976
Body weight (kg)	75 \pm 12.7	73 \pm 11	0.7092	91.0 \pm 14.1	84.2 \pm 13.1	0.0303*
BMI	27.8 \pm 3.9	27.1 \pm 4	0.4212	29.9 \pm 4.8	27.5 \pm 3.0	0.0355*
Smoking	2 (7.1%)	9 (17%)	0.3141	3 (20%)	3 (7.9%)	0.3344
Diabetes mellitus	1 (3.6%)	10 (18.9%)	0.0868	3 (20%)	12 (31.6%)	0.5101
Embolism	0 (0 %)	2 (3.8%)	0.5420	0 (0 %)	2 (5.3%)	1
Hypertension	14 (50%)	42 (79.2%)	0.0109*	13 (86.7%)	23 (60.5%)	0.1028
Stroke	1 (3.6%)	2 (3.8%)	1	1 (6.7%)	2 (5.3%)	1
Age of AMD diagnosis (year)	71.9 \pm 8.1	71.6 \pm 7.6	0.8029	70.3 \pm 8.7	72.5 \pm 7.8	0.5172
IOP before the injection (mmHg)						
1. injection	15.8 \pm 2.5	14.8 \pm 1.9	0.1319	17.5 \pm 1.7	14.8 \pm 2.1	0.0001**
2. injection	15.9 \pm 1.9	14.6 \pm 1.8	0.0029**	16.7 \pm 2.1	13.9 \pm 2.2	0.0003**
3. injection	16.5 \pm 1.6	14.2 \pm 1.8	< 0.0001**	16.2 \pm 2.4	13.9 \pm 2.1	0.0033**
Mean elevation of IOP after the injection (mmHg)						
1. injection	9.5 \pm 5.5	2.1 \pm 4.3	< 0.0001	9.0 \pm 8.0	2.2 \pm 4.3	0.0008
2. injection	9.8 \pm 5.1	2.9 \pm 3.6	< 0.0001	8.7 \pm 7.0	2.8 \pm 4.1	0.0022
3. injection	9.3 \pm 5.0	2.8 \pm 4.4	< 0.0001	10.8 \pm 5.1	2.8 \pm 3.8	< 0.0001

BMI: body mass index; AMD: age-related macular degeneration; IOP: intraocular pressure.

p values were computed using Mann–Whitney test for continuous variables and Fisher's exact test for nominal variables. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Table 3. The genotype numbers in the whole group of studied persons for each of the seven polymorphisms.

Polymorphism	Genotype: Patient's number		
rs1049673	CC:31	GC:63	GG:40
rs1527483	CC:105	CT:28	TT:1
rs1761667	CC:22	TC:85	TT:27
rs3211892	CC:126	CT:8	TT:0
rs3211931	AA:41	AG:64	GG:29
rs3212162	CC:0	TC:29	TT:105
rs5956	AA:12	AG:118	GG:4

Table 4. Association between SNPs and the elevation of intraocular pressure after 1st, 2nd, and 3rd intraocular application of 0.05 ml of ranibizumab solution and association between SNPs and pronounced IOP elevation (> 25 mmHg) following all three injections with a minimum of one elevation greater than 30 mmHg.

	Injection			Pronounced IOP elevation
	1 st	2 nd	3 rd	
rs1049673	0.102	0.797	0.006**	0.017*
rs1527483	0.234	0.482	0.316	0.575
rs1761667	0.405	0.392	0.043*	0.536
rs3211892	0.501	0.077	0.186	0.711
rs3211931	0.124	0.842	0.010*	0.013*
rs3212162	0.297	0.869	0.535	0.503
rs5956	0.085	0.21	0.465	0.658

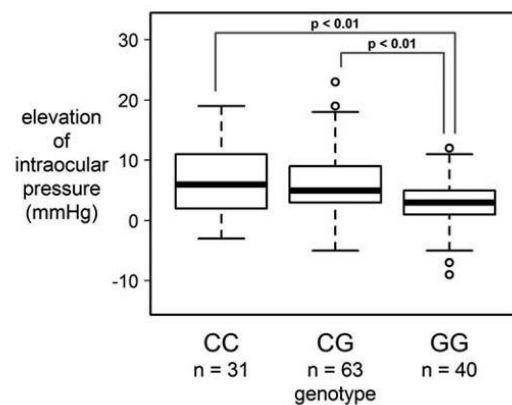
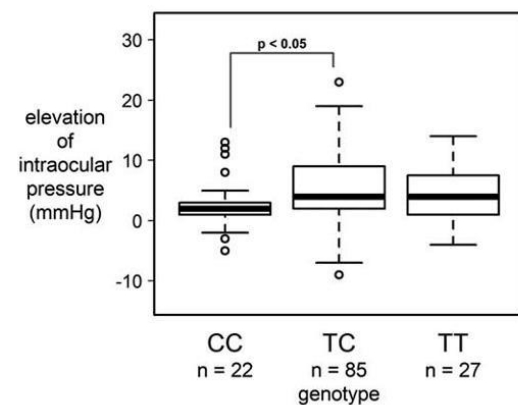
p values are given. *Statistically significant result ($p < 0.05$). **Statistically highly significant result ($p < 0.01$). † $p < 0.1$.

associated with increases in IOP (Figure 1). Only the genotypes TC and CC of rs1761667 polymorphism significantly differ from each other in terms of increases in IOP, and the difference is small (Figure 2). Genotypes AG and GG of rs3211931 polymorphism are associated with increases in IOP (Figure 3). There was no statistically significant association between the baseline IOP before the first injection and any of the polymorphisms ($p > 0.05$, Kruskal–Wallis test).

Two of the polymorphisms (rs1049673 and rs3211931) were significantly associated with the high-risk phenotype—pronounced elevation of IOP (defined as reaching 25 mmHg every time after each of the three injections and exceeding 30 mmHg at least once; Tables 4–6). Genotypes GC and CC of rs1049673 polymorphisms are related to 2.6 × higher risk of pronounced elevation of IOP ($p < 0.05$). Allele C is linked to 1.5 × higher risk.

In rs3211931 polymorphism, AG genotype is associated with 2.6 × higher risk and genotype GG was associated with 2.7 × higher risk of pronounced elevation of IOP after the injection ($p < 0.05$). Allele G is related to 1.6 × higher risk.

Separation of male and female patients according to the maximum post-injection IOP above and below 25 mmHg revealed small but statistically significant differences in the basal (pre-injection) IOP, especially in the male group (Table 2). The differences are not great (males: app. 15 to 21%; females: app. 9 to 15%). Spearman rank test indicated no significant relationship between the basal IOP and the magnitude of the post-injection increase ($p > 0.07$). There was a small but statistically significant difference in the body mass and BMI between the two groups of male patients (mean value of BMI about 8% greater for the males with IOP > 25 mmHg compared

**Figure 1.** Box diagram of the association between rs1049673 polymorphism and elevation of intraocular pressure after the third treatment.**Figure 2.** Box diagram of the association between rs1761667 polymorphism and elevation of intraocular pressure after the third treatment.

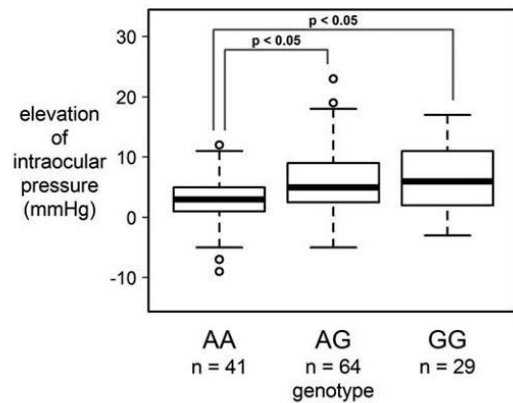


Figure 3. Box diagram of the association between rs3211931 polymorphism and elevation of intraocular pressure after the third treatment.

to those with IOP < 25 mmHg) and also an apparent difference in the incidence of hypertension between the two female groups.

Discussion

Increased IOP after intravitreal ranibizumab and/or bevacizumab application has been reported previously.^{3,4} Interestingly, the increases in IOP occur within minutes after the application, and another interesting fact is that only a some patients are affected.³ Given that the application of anti-VEGF antibody involved an injection of 50 µL of the solution into a volume of many mL and the fact that IOP was elevated only in a small subset of patients, we can safely eliminate the effect of a purely mechanical “pressurization” of eyeball by injecting an extra

volume into it. It is, therefore, necessary to look elsewhere for possible causes and mechanisms. To date, increased IOP following the anti-VEGF therapy has not been adequately explained. Theories include a direct pharmacological effect of VEGF blockade, an inflammatory mechanism/trabeculitis, impaired outflow due to protein aggregates/silicone droplet debris, damage to outflow pathways caused by repeated trauma, and/or IOP spikes associated with the injection procedure.³

CD36, thrombospondin-1, VEGF-C, and intraocular pressure

CD36 is expressed in ocular tissues such as conjunctiva, retina, and cornea.¹⁶ It regulates (inhibits) vascular growth and is also involved in the Schlemm’s canal growth.^{26,27} The development of corneal neovascularization that increased in severity with age in CD36^{-/-} mice was described by Mwaikambo et al.²⁸

Thrombospondin-1 (TSP-1) is a matricellular protein that physically interacts with a variety of other proteins including structural components of the extracellular matrix, matricellular proteins, cell receptors, growth factors, cytokines, and proteases.²⁹ It belongs to a family of evolutionally highly conserved calcium-binding proteins consisting of five members (TSP-1 to TSP-5).²⁷ TSP-1 is expressed in the cornea, the conjunctiva, the retinal pigment epithelium, and in the trabecular meshwork; it is also present in aqueous humor,²⁷ and it is a known ligand of CD36 receptor. TSP-1 has anti-lymphangiogenic effects directly mediated by CD36 and CD47 receptors. CD11b⁺ macrophages in the cornea express CD36. *In vitro* exposure of macrophages to TSP-1 suppresses expression of lymphangiogenic factors—vascular endothelial growth factor VEGF-C and VEGF-D. TSP-1, by binding to CD36 receptor on monocytic cells, acts as an endogenous inhibitor of lymphangiogenesis by CD36 inhibition of VEGF-C expression.³⁰ CD36—

Table 5. Association between genotypes of rs1049673 polymorphism and the incidence of the patients with pronounced IOP elevation (IOP > 25mmHg) after 3rd intraocular application of 0.05 mL of ranibizumab solution in comparison with patients with lower IOP (IOP < 25mmHg) after 3rd application of ranibizumab.

Genotype/allele	N		Risk	RR	Odd	OR (95% CI)	p
	IOP > 25mmHg	IOP < 25mmHg					
GG	6	34	0.15	–	0.18	–	–
GC	25	38	0.40	2.67	0.66	3.67 (1.34–10.02)	< 0.01
CC	12	19	0.39	2.60	0.63	3.50 (1.13–10.83)	< 0.05
G	37	106	0.26	–	0.34	–	–
C	49	76	0.39	1.52	0.64	1.85 (1.06–3.21)	< 0.05

N: number of subjects; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Table 6. Association between genotypes of rs3211931 polymorphism and the incidence of the patients with pronounced IOP elevation (IOP > 25mmHg) after 3rd intraocular application of 0.05 mL of ranibizumab solution in comparison with patients with lower IOP (IOP < 25mmHg) after 3rd application of ranibizumab.

Genotype/allele	N		Risk	RR	Odd	OR (95% CI)	p
	IOP > 25mmHg	IOP < 25mmHg					
AA	6	35	0.15	–	0.17	–	–
AG	25	39	0.39	2.60	0.64	3.76 (1.38–10.23)	< 0.01
GG	12	17	0.41	2.73	0.71	4.18 (1.34–13.05)	< 0.05
A	37	109	0.25	–	0.34	–	–
G	49	73	0.40	1.62	0.67	1.98 (1.14–3.44)	< 0.05

N: number of subjects; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

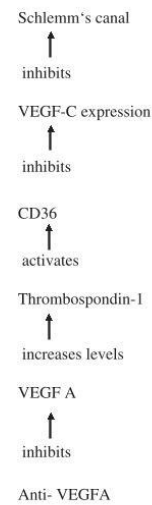
TSP-1 interaction—also inhibits the signaling via vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2).²² VEGF-C overexpression induces directional sprouting, proliferation, and migration of endothelial cells of Schlemm’s canal, and it has been proposed that VEGF-C could be used for therapeutic manipulation of the Schlemm’s canal in order to facilitate aqueous humor outflow in the treatment of glaucoma.⁵ The application of VEGF-C in aqueous humor in anterior chamber was found to be associated with an increase in Schlemm’s canal surface area and with a decreasing trend in IOP.⁵ In short, we are postulating that the polymorphism of CD36 can influence the morphology and functional characteristics of the trabecular meshwork and that CD36 is involved in the regulation of aqueous humor outflow.

Anti-VEGF-A treatment by bevacizumab has been used for the treatment of neovascular glaucoma where key pathology is iris neovascularization and fibrovascular membrane proliferation.³¹ These contrasting results of VEGF-mediated vascular growth in the eye could be explained by the presence of different VEGF receptors in different tissues. VEGF-C receptor (VEGFR3) is expressed in the endothelial cells of Schlemm’s canal, while the VEGF-A receptor (VEGFR2) is expressed throughout the vascular structures of the eye.³² The reduction in iris neovascularization after intravitreal bevacizumab application was reported.³³ It is known that VEGF-A has important role in pathological neovascularization and this is the reason why anti-VEGF-A is used as a treatment of colorectal cancer.³⁴

VEGF-C and its receptor VEGFR-3 are located in Schlemm’s canal. VEGF-C and its receptors are essential for the normal development of Schlemm’s canal. Glaucoma patients have smaller Schlemm’s canal, and the agenesis or hypoplasia of Schlemm’s canal has been implicated in primary congenital glaucoma.

The most important outcome of the present study is the identification of a relationship between three CD36 gene polymorphisms and an elevated IOP observed following the last of a series of three intraocular injection of anti-VEGF-A antibody (ranibizumab, cf. Figure 1) administered during three therapeutic sessions. We propose that the repeated administration of the anti-VEGF-A within the two month-period may have changed the expression of CD36 gene and could have triggered off a cascade (Scheme 1) finally leading to the unwanted increases in IOP.

Potential importance of the present findings is underscored by the fact that certain genotypes were significantly associated with post-injection IOP levels which, if undetected and untreated, could mean increased risks of developing pathological changes in the eye. In fact, it could be argued that any large post-injection spikes such as those starting from low baselines but not necessarily exceeding the arbitrarily chosen limits of IOP at 25 or 30 mmHg could also have damaging effects. Other factors may be at play, too (e.g., the slightly greater BMI in the male group at risk), but their role must be considered at best minor or ambiguous until a study involving much greater numbers of subjects is carried out. Similarly, we are inclined to discount a possible contribution from the small but apparently significant inter-group differences in the baseline IOP (Table 2), given that the estimation of the “baseline”



Scheme 1. VEGF A normally binds to thrombospondin 1 but, following the injection of an anti-VEGF antibody, VEGF A level decreases thus reducing the formation of complexes between VEGF A and thrombospondin. This would free more thrombospondin-1 to act on its receptor CD36. This increased activation of CD36 in turn inhibits the expression of VEGF-C and in the long term leads to a reduction Schlemm’s canal surface.

IOP in clinical setting is subject to a variety of factors not always under the physicians’ control.³⁵ In any case, despite the apparent differences, we detected no significant correlation between the baseline IOP and the magnitude of the post-injection IOP spikes.

The polymorphism rs1761667 was associated with only a small variability in the increases in the post-injection IOP (Figure 2). Overall, the data suggest that, in future trials, CD36 genotyping could be tested as a means of differentiating patients who safely benefit from anti-VEGF therapies from those who might be at risk of adverse effects.³⁶

In conclusion, the results of the present study imply that CD36 is involved in the regulation of IOP and that the genetic variations in CD36 gene should be taken into account when designing individual patient-targeted anti-VEGF therapies for AMD. Genotypes GC and CC of rs1049673 polymorphisms are related to 2.6-times greater risk of pronounced elevation of IOP after anti-VEGF injection ($p < 0.05$), AG genotype of rs3211931 polymorphism is associated with 2.6-times greater risk, and the genotype GG is related to 2.7-times greater risk of the pronounced elevation of IOP after anti-VEGF injection ($p < 0.05$). These findings, particularly if confirmed by other laboratories (perhaps also testing alternative routes of the antibody administration in suitably selected groups of patients), should be of great assistance when predicting the risks of side effects in anti-VEGF therapy.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

Funding

This work has been supported by Agency for Healthcare Research, Czech Republic (AZV CR)—Grant Project No. 16-31207A and by Ministry of Health of the Czech Republic—conceptual development of research organization (FNBr, 65269705).

References

- Zhang XY, Guo XF, Zhang SD, et al. Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2014;7:355–364.
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD Study. *Plos One*. 2016;11:e0153052. doi: 10.1371/journal.pone.0153052.
- Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents: what is the evidence? *Retina* 2015;35:841–858.
- Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013;33:179–187.
- Goel M, Picciani RG, Lee RK, et al. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J* 2010;4:52–59.
- Aspelund A, Tammela T, Antila S, et al. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel. *J Clin Invest* 2014;124:3975–3986.
- Janssen SF, Gorgels TG, Van Der Spek PJ, et al. In silico analysis of the molecular machinery underlying aqueous humor production: potential implications for glaucoma. *J Clin Bioinforma* 2013;3:21. doi: 10.1186/2043-9113-3-21.
- Šerý O, Janoutová J, Ewerlingová L, et al. CD36 gene polymorphism is associated with Alzheimer's disease. *Biochimie* 2017;135:46–53. doi: 10.1016/j.biochi.2017.01.009.
- Frost S, Guymer R, Aung KZ, et al. Alzheimer's disease and the early signs of age-related macular degeneration. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:1259–1266.
- Sundaresan S, Abumrad NA. Dietary lipids inform the gut and brain about meal arrival via CD36-mediated signal transduction. *J Nutr* 2015;145:2195–2200.
- Abdoul-Azize S, Selvakumar S, Sadou H, et al. Ca²⁺ signaling in taste bud cells and spontaneous preference for fat: unresolved roles of CD36 and GPR120. *Biochimie* 2014;96:8–13.
- Daoudi H, Plesnik J, Sayed A, et al. Oral fat sensing and CD36 gene polymorphism in Algerian lean and obese teenagers. *Nutrients* 2015;7:9096–9104.
- Mrizak I, Šerý O, Plesnik J. The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. *Brit J Nutr* 2015;113:1330–1337.
- Ozdener MH, Subramaniam S, Sundaresan S, et al. CD36- and GPR120-mediated Ca²⁺ signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology* 2014;146:995–1005.
- Sayed A, Šerý O, Plesnik J, et al. CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:920–924.
- Šerý O, Plovová J, Míšek I, et al. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol* 2013;51:1–9.
- Silverstein RL, Febbraio M. CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci Signal* 2009;2:re3.
- Gilbertson TA, Khan NA. Cell signaling mechanisms of orogustatory detection of dietary fat: advances and challenges. *Prog Lipid Res* 2014;53:82–92.
- Houset M, Sennlaub F. Thrombospondin-1 and pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:406–412.
- Chatterjee A, Jr VG, Rhee DJ. Matricellular proteins in the trabecular meshwork: review and update. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:447–463.
- Chu LY, Ramakrishnan DP, Silverstein RL. Thrombospondin-1 modulates VEGF signaling via CD36 by recruiting SHP-1 to VEGFR2 complex in microvascular endothelial cells. *Blood* 2013;122:1822–1832.
- Freund KB, Hoang QV, Saroj N, et al. Intraocular pressure in patients with age-related macular degeneration receiving intravitreal aflibercept or ranibizumab. *Ophthalmology* 2015;122:1802–1810.
- Kiddee W, Monriwet M. Intraocular pressure changes in non-glaucomatous patients receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents. *Plos One* 2015;10:e0137833.
- Rac ME, Safranow K, Rac M, et al. CD36 gene is associated with thickness of atheromatous plaque and ankle-brachial index in patients with early coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2012;70:918–923.
- Love-Gregory L, Abumrad NA. CD36 genetics and the metabolic complications of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:527–534. doi: 10.1097/MCO.
- Mwaikambo BR, Yang C, Ong H, et al. Emerging roles for the CD36 scavenger receptor as a potential therapeutic target for corneal neovascularization. *Endocrin Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8:255–272.
- Schöllhorn L, Bock F, Cursiefen C. Thrombospondin-1 as a regulator of corneal inflammation and lymphangiogenesis: effects on dry eye disease and corneal graft immunology. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:376–385.
- Mwaikambo BR, Sennlaub F, Ong H, et al. Genetic ablation of CD36 induces age-related corneal neovascularization. *Cornea* 2008;27:1037–1041.
- Resovi A, Pinessi D, Chiorino G, et al. Current understanding of the thrombospondin-1 interactome. *Matrix Biol* 2014;37:83–91.
- Cursiefen C, Maruyama K, Bock F, et al. Thrombospondin 1 inhibits inflammatory lymphangiogenesis by CD36 ligation on monocytes. *J Exp Med* 2011;208:1083–1092.
- Popescu V, Pricopie S, Totir M, et al. Clinical use of bevacizumab in treating refractory glaucoma. *J Med Life* 2015;8:8–12.
- Karpinich NO, Caron KM. Schlemm's canal: more than meets the eye, lymphatics in disguise. *J Clin Invest* 2014;124:3701–3703.
- Andrijević-Derk B, Vatauk Z, Bencić G, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma. *Acta Clin Croat* 2008;47:175–179.
- Stintzing S. Management of colorectal cancer. *F1000Prime Rep* 2014;6:108. doi: 10.12703/P6-108.
- McMonnies CW. The importance of and potential for continuous monitoring of intraocular pressure. *Clin Exp Optom* 2016; doi: 10.1111/cxo.12497.
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Antivascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub3.

An association of neovascular age-related macular degeneration with polymorphisms of CFH, ARMS2, HTRA1 and C3 genes in Czech population

Veronika Matušková,^{1,2} Tomáš Zeman,^{3,4} Laura Ewerlingová,³ Zuzana Hlinomazová,⁴ Jan Souček,^{1,2} Eva Vlková,^{1,2} Nandu Goswami,⁵ Vladimír J. Balcar^{4,6} and Omar Šerý^{3,4}

¹Department of Ophthalmology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Laboratory of Neurobiology and Molecular Psychiatry, Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Laboratory of Neurobiology and Pathological Physiology, Institute of Animal Physiology and Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, Czech Republic

⁵Physiology Division, Otto Loewi Research Center for Vascular Biology, Immunology and Inflammation, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁶Bosch Institute and Discipline of Anatomy and Histology, School of Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney NSW, Sydney, Australia

ABSTRACT.

Purpose: We investigated associations between neovascular age-related macular degeneration (AMD) and rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene (age-related maculopathy susceptibility 2), rs1061170 polymorphism of gene for complement factor H (CFH), rs2230199 polymorphism of gene for complement component C3 and rs11200638 polymorphism of gene for serine protease high-temperature requirement A1 (HTRA1) in the Czech population.

Methods: We analysed samples of DNA from 307 patients diagnosed with neovascular form of late AMD (average age: 73.7 ± 7.7 years) and 191 control subjects, recruited from patients awaiting cataract surgery (average age, 73.6 ± 8.7 years).

Results: HTRA1, CFH and ARMS2 genes polymorphisms were found to be related to neovascular AMD in the Czech population. All analysed polymorphisms were statistically significantly associated with neovascular AMD, with stronger associations in females than in males. In whole group, CC genotype of CFH gene polymorphism, TT genotype of ARMS2 gene polymorphism and AA genotype of HTRA1 gene polymorphism showed the greatest risk for neovascular AMD with odds ratios equal to 8.43, 10.07, 9.83, respectively ($p < 0.0001$). Only CG polymorphism of C3 gene showed statistically significant risk for neovascular AMD. In addition, we observed an association between waist circumference and neovascular AMD in both sexes, which further suggests the significance of excessive abdominal fat as a risk factor of AMD. We found a statistically significant association between polymorphisms in HTRA1, CFH and ARMS2 genes and neovascular AMS in the Czech population. The association was stronger in females than in males.

Conclusion: We demonstrated a relationship between neovascular AMD and genes for HTRA1, CFH, ARMS2 and C3 in Czech population. To our knowledge, the relationship between these polymorphisms and neovascular AMD in Czech population has never been investigated before.

Key words: gene – inflammation – obesity – polymorphism – retina – risk

Acta Ophthalmol. 2020; 98: e691–e699

© 2020 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.14357

Introduction

Age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive retinal disease and a frequent cause of blindness in elderly. Appearance of focal deposits (drusen) between the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane is sometimes an early sign of AMD, at least of the non-neovascular form (NNV; dry) of the disease characterized by increasing presence of drusen and leading to the atrophy of pigment epithelium in the macula. This is referred to as geographic atrophy. More common neovascular (NV; wet) form of AMD involves invasion of abnormal blood vessels into the retina forming, as the disease progresses, the choroidal neovascular membrane (CNVM). When the blood vessels of the CNVM break through the choroid, they can cause detachment of the pigment epithelium and subretinal haemorrhage leading to the formation of fibrotic scars (Joachim et al. 2015). It has been estimated that NV-AMD is responsible for more than 80% of severe visual loss or blindness in AMD (Jager, Mieler & Miller 2008). It would, therefore, seem that antiangiogenic agents could be of benefit in the treatment. Indeed, administration of monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF) has been shown to be beneficial in the treatment of AMD (Solomon et al. 2014; Gillies et al. 2019). The therapy may, however, carry a risk of acutely elevated intraocular pressure, especially in patients with a particular polymorphism in CD36 gene (Matusková et al. 2018).

Age, ethnicity, smoking and sun exposure are common risk factors in AMD (Ambati et al. 2003; Jager, Mieler & Miller 2008; Chakravarthy et al. 2010), but genetic predisposition is also important (family history; Silvestri, Johnston & Hughes 1994; Shahid et al. 2012). Genome-wide association studies (GWAS) pointed to several single-nucleotide polymorphisms (SNPs) as being associated with AMD (Fritsche et al. 2013; Restrepo et al. 2014). The greatest risk of AMD development appears to be conferred by rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene and various SNPs in the gene for the complement factor H

(CFH; Chakravarthy et al. 2013; Fritsche et al. 2013; Fritsche et al. 2014; Restrepo et al. 2014; Black & Clark 2016). Additional genetic associations with AMD include SNPs of C2/CFB locus (Sun, Zhao & Li 2012; Lu et al. 2018), gene for complement component C3 (CC3; Yates et al. 2007; Fritsche et al. 2013; Duvvari et al. 2014; Zhang et al. 2015; Black & Clark 2016) or APOE haplotypes (Levy et al. 2015; Xiyang et al. 2017).

Rationale of the study: gene polymorphisms and the risk of AMD development

Rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene, located on chromosome 10 in 10q26 region, is widely recognized as a predictor of AMD risk (meta-analysis; Fritsche et al. 2013). Several other polymorphisms in the ARMS2 gene might also be associated with AMD (Fritsche et al. 2013; Fritsche et al. 2016; Grassmann et al. 2017).

HTRA1 gene (high-temperature requirement A1) is located in the same chromosomal region as ARMS2 gene (10q26). Strong linkage disequilibrium (LD) between HTRA1 and ARMS2 genes has been reported (Grassmann et al. 2017). Combinations of polymorphisms and mutations in both genes can result in rare haplotypes with a potentially great impact on the risk of development of AMD. Based on haplotype analysis, Grassmann et al. (2017) suggested that, in fact, the genetic variants in or close to ARMS2 gene rather than those in HTRA1 are responsible for the increased risk of AMD. They pointed to rs10490924 polymorphisms of ARMS2 gene as the most likely functional variant associated with AMD.

CFH and C3 are both part of a system regulating immune responses. The gene for CFH is located in 1q31 chromosomal region. Several polymorphisms or mutations of the CFH gene have been found to be significantly associated with AMD (Fritsche et al. 2013; Restrepo et al. 2014; Black & Clark 2016; Fritsche et al. 2016; Geerlings, de Jong & den Hollander 2017). The gene for C3 is located in 19p13 region. As in the gene for CFH, several polymorphisms or mutations of the gene for C3 have been found to be associated with AMD (Yates et al. 2007; Fritsche et al. 2013; Duvvari

et al. 2014; Zhang et al. 2015; Black & Clark 2016).

In the present study, we investigated the associations between the neovascular AMD and the above polymorphisms (rs10490924 in *ARMS2*, rs1061170 in the gene for CFH, rs2230199 in the gene for C3 and rs11200638 in *HTRA1*) in Central Europeans (sampled from the Czech population; Janosikova et al. 2005). To our knowledge, no previous study has tested the possible role of these polymorphisms as risk factors in AMD in the population of the Czech Republic.

Methods

Study population

The study was carried out at the Department of Ophthalmology of the University Hospital Brno and Masaryk University in Brno, Czech Republic between June 2011 and June 2017. All participants in the study were of Caucasian appearance: 307 patients diagnosed with neovascular form of late AMD (average age: 73.75 ± 7.7 years) and 191 control subjects without any form of AMD enrolled from patients awaiting cataract surgery (average age, 73.6 ± 8.72 years). Only patients free of any known additional retinal pathology were included in the control group. Demographic data of the participants in the study are summarized in Table 1.

The project was approved by the Ethical Committee of the Faculty Hospital Brno. Informed written consent was obtained from all the participants.

All participants underwent complete ophthalmologic examination. The diagnosis of neurovascular AMD was based on the bio-microscopy under artificial mydriasis (slit lamp Zeiss SL120, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany; aspheric lenses, Ocular Instruments, optical power 78D) and optical coherence tomography (Zeiss Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany). Diagnosis of CNV was verified by fluorescein angiography (Topcon TRC 50IX using imaging system IMA-GENET 2000).

Each participant's physician was asked to fill in a questionnaire recording the history and/or presence of smoking, diabetes mellitus, embolism, hypertension and stroke and, in the case of females, the age of menopause. In addition, all participants' mass,

Table 1. Demographic description of the participating subjects.

Variable	Females			Males		
	Cases (n = 185)	Controls (n = 119)	p Value	Cases (n = 122)	Controls (n = 72)	p Value
Age (years)	73.2 ± 7.1	73.4 ± 8.1	0.7567	74.6 ± 8.5	73.9 ± 9.7	0.9398
Age of NV-AMD diagnosis (years)	71.3 ± 7.5			72.6 ± 8.5		
CRT (µm)	313.8 ± 125.7			339.9 ± 114.4		
Smoking	26 (14.1%)	12 (10.1%)	0.3755	27 (22.1%)	10 (13.9%)	0.1877
Body weight (kg)	74.8 ± 13.3	75.4 ± 16.8	0.9914	84.6 ± 12.9	85.4 ± 13.1	0.6734
Body height (cm)	163.8 ± 6.1	162.3 ± 8.6	0.0524	174.8 ± 6.2	175.6 ± 5.3	0.4925
BMI	27.9 ± 4.9	29.2 ± 12.6	0.4739	27.6 ± 3.7	27.7 ± 4	0.8573
Waist circumference (cm)	97.7 ± 13.4	90.9 ± 19.6	0.004	105 ± 10.8	96.5 ± 14.9	0.0003
Diabetes mellitus	34 (18.4%)	33 (27.7%)	0.0654	25 (20.5%)	14 (19.4%)	1
Embolism	6 (3.2%)	3 (2.5%)	1	2 (1.6%)	3 (4.2%)	0.362
Hypertension	106 (57.3%)	84 (70.6%)	0.0214	74 (60.7%)	39 (54.2%)	0.4514
Stroke	9 (4.9%)	6 (5%)	1	10 (8.2%)	4 (5.6%)	0.5769
Age of menopause (years)	50 ± 4.4	49.1 ± 4.7	0.3453			

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (n appears in parentheses under 'Cases' and 'Controls'). For the discrete variables, the values are numbers of subjects as well as per cent (%) of each subgroup (i.e. cases and controls, separately under 'Females' and 'Males'. p values apply to the comparison of cases and controls, separately under 'Females' and 'Males'.

BMI = body mass index; CRT = central retinal thickness; NV-AMD = neovascular age-related macular degeneration.

height, waist circumference and blood pressure were taken at the start of the study. The subjects were classified as hypertensive if they had been so diagnosed and were receiving an antihypertensive treatment (cf. the questionnaire above) or if their blood pressure was repeatedly detected as being higher than 140/90 mmHg.

Genotyping

Blood samples were collected from both patient and control group using 2.7 ml S-Monovette® collection tubes with EDTA (Sarstedt, Germany) and 200 µl of whole blood was used for DNA extraction on chemagic Prepito instrument (Perkin Elmer, USA). Extracted DNA was amplified in multiplex PCR reaction on thermal cycler Veriti (Thermo Fisher Scientific, USA). Primer pairs for all four studied polymorphisms (rs1061170 - CFH gene, rs10490924 - ARMS2 gene, rs11200638 - HTRA1 gene and rs2230199 - C3 gene) were used in one reaction mix together with EliZyme HS FAST MIX (Elisabeth Pharmacon, Czech Republic) and PCR grade water. The PCR products were treated by Exonuclease I (Thermo Fisher Scientific, USA) and alkaline phosphatase (Thermo Fisher Scientific, USA). Afterwards, a second PCR reactions were performed with SNaPshot® Multiplex-System (Thermo Fisher Scientific, USA) according to manufacturer's manual. Products of second multiplex PCR were enzymatically

cleaned by alkaline phosphatase (Thermo Fisher Scientific, USA), than denatured with formamide and LIZ 120 size standard, and finally analysed by 3100 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, USA) on 36cm capillary array with POP 7 polymer.

Statistical analysis

Associations between neovascular AMD and discrete variables (e.g. smoking status or diagnosis of hypertension) were tested using Fisher's exact test. Kruskal-Wallis test was used to assess the associations between neovascular AMD and continuous variables (e.g. body weight and waist circumference). Subsequently, associations of neovascular AMD with the selected polymorphisms were tested using multivariate logistic regression controlling for sex, age and other variables that proved to be significantly associated with neovascular AMD during previous analyses (i.e. waist circumference and hypertension). Associations between neovascular AMD and continuous variables identified with Fisher's exact test or Kruskal-Wallis test were adjusted using multivariate logistic regression controlling for sex, age, hypertension and the polymorphisms. Obtained p values were adjusted using Bonferroni correction for multiple comparisons to avoid a familywise type I error. All statistical computations were performed by R software (R Core Team 2017).

Results

There was no statistically significant association of neovascular AMD occurrence and body weight, stature or body mass index (BMI) (Table 1). There was, however, highly statistically significant associations between neovascular AMD

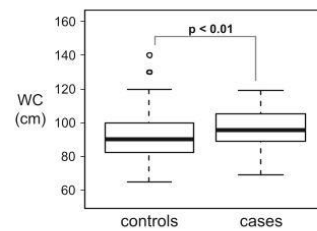


Fig. 1. Relationship between incidence of neovascular AMD and waist circumference (WC) in females.

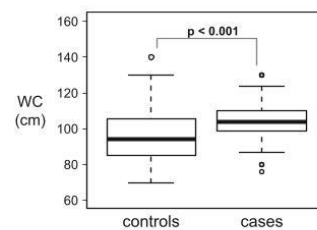


Fig. 2. Relationship between incidence of neovascular AMD and waist circumference (WC) in males.

occurrence and waist circumference (WC) in both sexes ($p < 0.01$ for females and $p < 0.001$ for males) as can be seen in Figs 1 and 2. Using logistic regression, both associations remain statistically significant even after adjustments for the effects of age, hypertension and the presence of the polymorphisms as well as for the results of two independent comparisons performed for males and females using Bonferroni correction ($p < 0.05$ for males and $p < 0.05$ for females). Moreover, a moderately significant higher incidence of hypertension was found in the female control group ($p < 0.05$). After the adjustment for the effect of age, waist circumference and the polymorphisms, this association was no longer statistically significant.

Allele and genotype frequencies of analysed polymorphisms are shown in Tables 2, 3 and 4. All analysed polymorphisms except rs2230199 polymorphism of gene for C3 showed statistically significant association with AMD, in both females (Table 2) and males (Table 3).

In rs11200638 polymorphism of HTRA1 gene, genotypes AA and GA were associated with a greater risk of neovascular AMD compared with the other genotypes ($p < 0.0001$). In

rs1061170 polymorphism of CFH gene, genotypes CC and TC were associated with the increased risk of neovascular AMD ($p < 0.01$ for the genotype TC and $p < 0.0001$ for the genotype CC). In rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene, genotypes TT and GT were associated with increased risk of neovascular AMD ($p < 0.0001$). For rs2230199 polymorphism of gene for C3, genotypes GG and CG showed an increased risk of neovascular AMD. For genotype GG, this association was statistically significant ($p < 0.01$); however, this effect was no more statistically significant after the application of Bonferroni correction for multiple comparison.

Discussion

In this study, an association between the neovascular AMD and rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene, rs1061170 polymorphism of gene for complement factor H (CFH), rs2230199 polymorphism of gene for complement component C3 and rs11200638 polymorphism of gene for high-temperature requirement A1 (HTRA1) were analysed in the Czech population. HTRA1, CFH and ARMS2 genes polymorphisms were

found to be good predictors of neovascular AMD in the Czech population.

Association of neovascular AMD with gene polymorphisms

In our study, rs1061170 polymorphism of CFH gene was found to be statistically highly significantly associated with the neovascular AMD. Restrepo et al. (2014) reported substantially lower odds ratio (OR) for risk allele C in European American population, that is OR = 1.55 with minor allele frequency (MAF) = 0.37 compared to OR = 3.06 observed in our sample. Fourgeux et al. (2012) computed OR = 2.2 for French population (MAF = 0.374). Conley et al. (2006) reported OR = 2.4 for TC genotype and OR = 6.2 for CC genotype based on meta-analysis of 5451 cases and 3540 controls from European or European American populations (MAF = 0.332). These OR values are only slightly lower than OR computed in the present study (OR = 2.29 for TC genotype and OR = 8.43 for CC genotype). Even higher values of OR was reported by Despriet et al. (2006), who observed OR = 2.66 for TC genotype and OR = 11.02 for CC genotype of rs1061170 based on the data from

Table 2. Association between analysed polymorphisms and neovascular AMD in females.

SNP (Gene)	Genotype/Allele	N Cases	N Controls	OR (95% CI)	Adjusted OR [†] (95% CI)	p	Adjusted p [‡]
rs11200638 (HTRA1)	GG	49	76				
	GA	95	39	3.81 (2.27–6.39)	4.15 (2.43–7.23)	<0.0001	<0.0001
	AA	41	4	16.02 (5.4–47.54)	18.49 (6.76–65.59)	<0.0001	<0.0001
	G	193	191				
rs2230199 (C3)	A	177	47	3.73 (3.35–4.11)			
	CC	112	82				
	CG	63	34	1.35 (0.81–2.24)	1.35 (0.81–2.29)	0.2511	1
	GG	10	3	2.43 (0.65–9.11)	2.14 (0.61–10.01)	0.2696	1
	C	287	198				
rs1061170 (CFH)	G	83	40	1.43 (1.02–1.85)			
	TT	24	55				
	TC	81	52	3.55 (1.96–6.42)	3.97 (2.16–7.49)	<0.0001	0.0002
	CC	80	12	15.16 (7–32.85)	17.95 (8.26–41.97)	<0.0001	<0.0001
	T	129	162				
rs10490924 (ARMS2)	C	241	76	3.96 (3.62–4.31)			
	GG	47	75				
	GT	84	38	3.51 (2.07–5.96)	3.84 (2.22–6.76)	<0.0001	<0.0001
	TT	54	6	14.29 (5.7–35.82)	18.23 (7.56–51.63)	<0.0001	<0.0001
	G	178	188				
T	192	50	4.04 (3.67–4.41)				

ARMS2 = age-related maculopathy susceptibility gene (T risk allele); C3 = gene for complement component C3 (G risk allele); CFH = gene for complement factor H (C risk allele); CI = confidence interval; HTRA1 = gene for serine protease high-temperature requirement A1 (A risk allele); N = number of observation; OR = odds ratio; p = p value; SNP = short nucleotide polymorphism.

[†]Adjusted OR computed using multivariate logistic regression controlling for age, waist circumference and hypertension.

[‡]Adjusted p computed using Bonferroni correction for multiple comparisons – 16 independent tests were performed for genotypic data (two sexes four SNPs two tests for each polymorphism in each sex, results of all tests performed for the whole sample are considered to be fully dependent on results of the tests performed for both sexes separately).

Rotterdam Study (MAF = 0.34). Comparison of the present results with those of the earlier studies shows that the association between rs1061170 and neovascular AMD in Czech population is strong. This may be partly explained by the fact that the earlier studies did not distinguish between the dry and neovascular forms of AMD. The actual

Table 3. Association between analysed polymorphisms and neovascular AMD in males.

SNP (Gene)	Genotype/Allele	N Cases	N Controls	OR (95% CI)	Adjusted OR [†] (95% CI)	p	Adjusted p [‡]
rs11200638 (HTRA1)	GG	41	40				
	GA	53	27	1.92 (1.02–3.63)	1.99 (1.04–3.88)	0.04	0.6401
	AA	28	5	5.49 (1.93–15.63)	5.81 (2.15–18.72)	0.0012	0.0187
	G	135	107				
rs2230199 (C3)	A	109	37	2.34 (1.89–2.79)			
	CC	70	55				
	CG	48	14	2.7 (1.35–5.39)	2.87 (1.44–5.98)	0.0035	0.0565
	GG	4	3	1.05 (0.23–4.89)	1.07 (0.22–5.83)	0.9339	1
rs1061170 (CFH)	C	188	124				
	G	56	20	1.84 (1.28–2.4)			
	TT	29	27				
	TC	47	34	1.29 (0.65–2.56)	1.18 (0.58–2.38)	0.646	1
rs10490924 (ARMS2)	CC	46	11	3.91 (1.69–9.07)	3.72 (1.62–8.99)	0.0025	0.0404
	T	105	88				
	C	139	56	2.08 (1.66–2.5)			
	GG	39	40				
rs10490924 (ARMS2)	GT	54	27	2.04 (1.08–3.86)	2.16 (1.13–4.22)	0.0217	0.3468
	TT	29	5	5.92 (2.08–16.86)	6.07 (2.26–19.47)	0.0008	0.0135
	G	132	107				
	T	112	37	2.46 (2.01–2.91)			

ARMS2 = age-related maculopathy susceptibility gene (T risk allele); C3 = gene for complement component C3 (G risk allele); CFH = gene for complement factor H (C risk allele); CI = confidence interval; HTRA1 = gene for serine protease high-temperature requirement A1 (A risk allele); N = number of observation; OR = odds ratio; p = p value; SNP = short nucleotide polymorphism.

[†]Adjusted OR computed using multivariate logistic regression controlling for age, waist circumference and hypertension.

[‡]Adjusted p computed using Bonferroni correction for multiple comparisons – 16 independent tests were performed for genotypic data (two sexes · four SNPs · two tests for each polymorphism in each sex, results of all tests performed for the whole sample are considered to be fully dependent on results of the tests performed for both sexes separately).

Table 4. Association between analysed polymorphisms and neovascular AMD in the whole sample.

SNP (Gene)	Genotype/Allele	N Cases	N Controls	OR (95% CI)	Adjusted OR [†] (95% CI)	p	Adjusted p [‡]
rs11200638 (HTRA1)	GG	90	116				
	GA	148	66	2.87 (1.92–4.28)	2.89 (1.93–4.36)	<0.0001	<0.0001
	AA	69	9	9.83 (4.66–20.75)	10.34 (5.09–23.39)	<0.0001	<0.0001
	G	328	298				
rs2230199 (C3)	A	286	84	3.09 (2.8–3.38)			
	CC	182	137				
	CG	111	48	1.74 (1.16–2.61)	1.76 (1.17–2.67)	0.0072	0.1149
	GG	14	6	1.75 (0.66–4.67)	1.6 (0.61–4.72)	0.3593	1
rs1061170 (CFH)	C	475	322				
	G	139	60	1.57 (1.23–1.9)			
	TT	53	82				
	TC	128	86	2.29 (1.47–3.56)	2.38 (1.52–3.75)	0.0002	0.0027
rs10490924 (ARMS2)	CC	126	23	8.43 (4.8–14.8)	8.98 (5.13–16.23)	<0.0001	<0.0001
	T	234	250				
	C	380	132	3.06 (2.8–3.33)			
	GG	86	115				
rs10490924 (ARMS2)	GT	138	65	2.83 (1.89–4.25)	2.87 (1.9–4.36)	<0.0001	<0.0001
	TT	83	11	10.07 (5.06–20.04)	10.95 (5.66–23.08)	<0.0001	<0.0001
	G	310	295				
	T	304	87	3.32 (3.04–3.61)			

ARMS2 = age-related maculopathy susceptibility gene (T risk allele); C3 = gene for complement component C3 (G risk allele); CFH = gene for complement factor H (C risk allele); CI = confidence interval; HTRA1 = gene for serine protease high-temperature requirement A1 (A risk allele); N = number of observation; OR = odds ratio; p = p value; SNP = short nucleotide polymorphism.

[†]Adjusted OR computed using multivariate logistic regression controlling for sex, age, waist circumference and hypertension.

[‡]Adjusted p computed using Bonferroni correction for multiple comparisons – 16 independent tests were performed for genotypic data (two sexes · four SNPs · two tests for each polymorphism in each sex, results of all tests performed for the whole sample are considered to be fully dependent on results of the tests performed for both sexes separately).

mechanisms of how the polymorphisms of CFH gene contribute to the risk of AMD are not known; available evidence points to possible involvement of inflammatory processes (Donoso, Vrabec & Kuivaniemi 2010; for a review see McHarg et al. 2015).

For rs10490924 polymorphism of ARMS2 gene, Sobrin et al. (2011) reported that the risk-associated T allele was significantly more frequent in the group of neovascular AMD patients in comparison with patients with dry form of AMD. Odds ratio (ORs) of neovascular AMD observed in our study (OR = 2.83 for GT genotype and OR = 10.07 for TT genotype) were substantially higher than ORs reported by Joachim et al. (2015) for Australian population from the Blue Mountains Eye Study (OR = 1.79–2.59 for GT genotype and 4.88–5.81 for TT genotype). These values were computed, however, for all types of late AMD, not only for the neovascular form of AMD. Low OR was also reported by Restrepo et al. (2014) for European American population (OR = 1.55 for allele T, MAF = 0.22) and Sundaresan et al. (2012) for the people included in the India Age-Related Eye disease Study (OR = 1.33–2.40 for GT genotype and 3.44–3.50 for TT genotype, MAF = 0.32). In contrast to those studies, Fritsche et al. (2013) reported higher values (OR = 2.76) for allele T (MAF = 0.3) as did Bergeron-Sawitzke et al. (2009) for the genotypes GT (OR = 3.1) and TT (OR = 9.2) in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) in the US (MAF = 0.17). In neither of these studies, a distinction between the neovascular and dry forms of AMD was made.

The present data suggest that the polymorphism in ARMS2 gene could be good predictors of neovascular AMD in the Czech population. Details of the putative involvement of ARMS2 in the pathogenesis of AMD are not, however, adequately understood. Micklisch et al. (2017) proposed that ARMS2 assists in the clearance of dying cells in the human retina. The authors demonstrated that ARMS2 protein binds preferentially to apoptotic and necrotic surfaces and suggested that ARMS2 recognizes dying cells via surface glycosaminoglycan structures and initiates complement. When its function is impaired, reduced clearance may lead to an accumulation

of cellular debris in the retina thus possibly contributing to the development of AMD. How the putative excess of cellular debris leads to the development of AMD was not, however, specified (Micklisch et al. 2017).

Several polymorphisms of HTRA1 have been found to be associated with AMD (Chen et al. 2009; Yang et al. 2010; Ng et al. 2016; Ng et al. 2017). As is the case with ARMS2 gene, the mechanism of HTRA1 association with AMD is not fully understood. Cameron et al. (2007) reported the upregulation of HTRA1 in AMD-affected eyes being prominently present in drusen. Similarly, Tosi et al. (2017) reported increased levels of HTRA1 in aqueous humour in patients with neovascular AMD compared with controls. HTRA1 is a secreted serine protease involved in the pathogenesis of several cancers and neurodegenerative disorders. Friedrich et al. (2015) observed direct proteolysis of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) by normal HTRA1 but not by the AMD risk-associated isoform of HTRA1. Friedrich et al. (2015) deduced that two synonymous variants of HTRA1 caused by polymorphisms rs1049331 and rs2293870 associated with AMD are related to impairment of TGF- β signalling. Due to the strong linkage disequilibrium between ARMS2 and HTRA1 genes and the number of involved polymorphisms, it is not certain which of these two genes are really causally linked to AMD. As expected due to strong linkage disequilibrium between rs1061170 polymorphism of ARMS2 gene and rs11200638 polymorphism of HTRA1 gene, similar OR values were observed for rs11200638 in our study population as well as reported by several other studies (Chen et al. 2008; Chen et al. 2009; Yang et al. 2010; Lana et al. 2018).

In contrast to the three aforementioned polymorphisms, observed ORs values for rs2230199 polymorphism of gene for C3 (OR = 1.74 for CG genotype, OR = 1.75 for GG genotype and OR = 1.57 for allele G) are only marginally lower compared with the results of other studies. For example, Bergeron-Sawitzke et al. (2009) reported OR = 1.7 for allele G based on AREDS study in US (MAR = 0.165). Zhang et al. (2015) computed OR = 1.58 for allele G based on meta-analysis of 15 related studies. There are additional studies reporting even lower values of

OR, for example Fritsche et al. (2013) who computed OR = 1.42 for allele G (MAF = 0.2) based on meta-analysis of 15 studies and those by Duvvari (2014), who reported OR = 1.2 for sample selected from the European Genetic Database (EUGENDA) and the Rotterdam Study (MAR = 0.206). No significant difference in ORs between neovascular and geographic atrophy form of AMD was reported for rs2230199 (Sobrin et al. 2011). Mechanism of C3 effect on the risk of AMD is also similar to that discussed in relation to the putative involvement of CFH in AMD. C3 is a joint molecule for all three pathways (classical, lectin and alternative) of complement activation being proteolytically cleaved into C3a and C3b, which are both important mediators of inflammation (Casella et al. 2014; McHarg et al. 2015). Alternate variants of complement C3 therefore may lead to the dysregulation of inflammatory pathway in the retina.

Neovascular AMD, obesity and hypertension

We observed statistically significant association between AMD occurrence and waist circumference (WC). The Age-Related Eye Disease Study found no association between obesity and neovascular AMD (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2000). The study, however, employed BMI as the sole measure of obesity. Body mass index (BMI) as a risk factor in AMD was also investigated by Schaumberg et al. (2001), who reported an increased risk of AMD for both underweight and overweight men compared to men with normal BMI (22.0–24.9).

It must be emphasized, however, that BMI is only one of the possible measures of obesity. Adams et al. (2011) assessed the relationship between AMD and five alternate measures of obesity, that is BMI, WC, waist-to-hip ratio (WHR), fat mass and relative fat mass, based on the data from Melbourne Collaborative Cohort Study. They identified WHR to be the best predictor of late AMD (OR = 1.75 in males but not statistically significant in females; OR = 1.11). Among the other parameters, only the waist circumference showed a statistically significant association with late AMD, in males (OR = 1.39) but not in females (OR = 1.01). Howard et al. (2014),

using data from the Beaver Dam Eye Study, reported the waist-to-hip ratio as the best predictor of late AMD in non-smokers. In contrast to Adams et al. (2011), Howard et al. (2014) found that this relationship was statistically significant in females only. In our study, the association between waist circumference and neovascular AMD was verified in both sexes in accordance with the previous suggestions of the significance of the amount of abdominal fat as a risk factor of AMD. Adipokines produced by visceral adipose tissue could play important role in this regard. Visceral adipose tissue is an active endocrine organ that communicates with other tissues via multiple molecules called adipokines. The primary adipokines secreted by visceral adipose tissue play a role in inflammation, and this may actively contribute to the mechanisms of AMD. Some of the adipokines secreted by visceral adipose tissue, which may be involved in AMD include tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6, interleukin-1-beta, adiponectin, pentraxin-3, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) (Cascella et al. 2014; Pascual-Camps et al. 2014; Celkova, Doyle & Campbell 2015; Friedrich et al. 2015; Fu et al. 2017; Swinkels et al. 2018).

The involvement of essential hypertension in the pathogenesis of AMD was discussed in relation to lower choroidal blood flow and disturbed vascular homeostasis in patients with hypertension. In addition, the role of renin-angiotensinogen system in AMD pathogenesis was also noted. Epidemiological studies indeed identified essential hypertension as a risk factor for AMD (Katsi et al. 2015). This conclusion may appear to be contradicted by a subset of current data showing statistically lower incidence of hypertension in female AMD patients (Table 1). However, the AMD-free subjects constituting the control group in the present study were recruited from amongst volunteers awaiting/undergoing cataract surgery. Such a group could, in fact, be expected to display a higher incidence of hypertension since hypertension has been shown to be a potential risk factor for cataracts (Burgess & Sowers 1992; Park & Lee 2015). The observations in Table 1 should not, therefore, be in any way interpreted as

indicating that hypertension is 'protective' against AMD.

Potential limitations

Using cataract patients as controls might be perceived as a potential limitation of the study. However, even though a possibility of common pathogenesis of cataracts and AMD has been raised (Drobek-Słowik et al. 2008), there is, to our knowledge, no evidence to support it. Simultaneous appearance of AMD and cataracts (as well as other age-related diseases such as hypertension; see above) would, of course, be noted by physicians from time to time because both conditions are frequently encountered in the elderly (Zlateva et al., 2007; Pinaz-Durán et al., 2016); this does not necessarily imply common mechanisms. Indeed, there are no clear indications that the surgical treatment of cataracts alters the risk of AMD (Casparis et al., 2017). For practical purposes, the two conditions can, therefore, be considered as independent. Based on these considerations, the use of cataract-treated patients as controls seems reasonable; it should not have any impact on the outcomes and conclusions of the study.

Conclusion and future directions

The association between neovascular AMD and DNA polymorphisms of ARMS2, CFH, C3 and HTRA1 genes has been shown to be statistically significant in a group of elderly people living in the Czech Republic. To the best of our knowledge, this is the first association study analysing the relationship between these polymorphisms and neovascular AMD in Czech population. The degree of risk associated with these polymorphisms in the population of the Czech Republic falls within the variability found in other populations of European descent. In addition, statistically significant association of waist circumference with neovascular AMD has been identified by the present study. This is in line with the hypothesis of the importance of excessive abdominal fat deposits as the risk factor of AMD.

In view of the present results and their implications for the mechanisms

of neovascular AMD pathogenesis, it would seem pertinent to design and carry out studies to further test the possible involvement of genes associated with inflammation. To date, roles of oxidative stress and/or dysregulation of glutamatergic signalling have variously been proposed as triggers in the development of AMD (Pow et al. 2005; Lee et al. 2016). However, emphasis on inflammation would be beneficial in the context, because the inflammation itself could involve glutamatergic mechanisms (Getts et al. 2008) and such studies might thus lead to more comprehensive picture of AMD aetiology at the genetic and molecular level.

References

- Adams MKM, Simpson JA, Aung KZ et al. (2011): Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* **173**: 1246–1255.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000): Risk factors associated with age-related macular degeneration: A case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* **107**: 2224–2232.
- Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S & Adamis AP (2003): Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* **48**: 257–293.
- Bergeron-Sawitzke J, Gold B, Olsh A, Schlotterbeck S, Lemon K, Visvanathan K, Allikmets R & Dean M (2009): Multilocus analysis of age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* **17**: 1190–9.
- Black JRM & Clark SJ (2016): Age-related macular degeneration: genome-wide association studies to translation. *Genet Med* **18**: 283–9.
- Burgess CA & Sowers M (1992): Systemic hypertension and senile cataracts: an epidemiologic study. *Optom Vis Sci* **69**: 320–324.
- Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D et al. (2007): HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* **6**: 1122–1125.
- Cascella R, Ragazzo M, Straffella C et al. (2014): Age-related macular degeneration: insights into inflammatory genes. *J Ophthalmol* **2014**: 582842.
- Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S & Bressler NM. (2017) Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* **2**. Art. No.: CD006757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006757.pub4>.
- Celkova L, Doyle SL & Campbell M (2015): NLRP3 inflammasome and pathobiology in AMD. *J Clin Med* **4**: 172–92.

- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A et al. (2010): Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* **10**: 31.
- Chakravarthy U, McKay GJ, de Jong PTVM et al. (2013): ARMS2 increases the risk of early and late age-related macular degeneration in the European eye study. *Ophthalmology* **120**: 342–348.
- Chen H, Yang Z, Gibbs D et al. (2008): Association of HTRA1 polymorphism and bilaterality in advanced age-related macular degeneration. *Vision Res* **48**: 690–694.
- Chen W, Xu W, Tao Q, Liu J, Li X, Gan X, Hu H & Lu Y (2009): Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphisms with the risk of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* **89**: 292–300.
- Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T, Weeks DE, Klein R, Kuller L, Ferrell RE & Gorin MB (2006): CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet* **15**: 3206–3218.
- Despriet DDG, Klaver CCW, Witteman JCM et al. (2006): Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* **296**: 301.
- Donoso LA, Vrabec T & Kuivaniemi H (2010): The role of complement factor H in age-related macular degeneration: a review. *Surv Ophthalmol* **55**: 227–246.
- Drobek-Słowik M, Karczewicz D & Safrano K (2008): Eye's risk factors in age-related macular degeneration (AMD). Part I. *Klin Oczna* **110**: 40–43.
- Duvvari MR, Paun CC, Buitendijk GHS et al. (2014): Analysis of rare variants in the C3 gene in patients with age-related macular degeneration. (Stieger K, Ed.). *PLoS ONE* **9**: e94165.
- Fourgeux C, Dugas B, Richard F et al. (2012): Single Nucleotide Polymorphism in the Cholesterol-24S-Hydroxylase (CYP46A1) gene and its association with CFH and LOC387715 gene polymorphisms in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmology Vis Sci* **53**: 7026.
- Friedrich U, Datta S, Schubert T et al. (2015): Synonymous variants in HTRA1 implicated in AMD susceptibility impair its capacity to regulate TGF- β signaling. *Hum Mol Genet* **24**: 6361–6373.
- Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. (2013): Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* **45**: 433–439e1–e2.
- Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abeasis GR, Curcio CA & Swaroop A (2014): Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Ann Rev Genomics Hum Genet* **15**: 151–71.
- Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC et al. (2016): A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* **48**: 134–43.
- Fu Z, Liegl R, Wang Z et al. (2017): Adiponectin mediates dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid protection against choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **58**: 3862–3870.
- Geerlings MJ, de Jong EK & den Hollander AI (2017): The complement system in age-related macular degeneration: A review of rare genetic variants and implications for personalized treatment. *Mol Immunol* **84**: 65–76.
- Getts DR, Balcar VJ, Matsumoto I, Müller M & King NJC (2008): Viruses and the immune system: their roles in seizure cascade development. *J Neurochem* **104**: 1167–1176.
- Gillies M, Arnold J, Bhandari S, Essex RW, Young S, Nguyen V & Barthelemy D (2019): Ten-year outcomes of neovascular age-related macular degeneration from two regions. *Am J Ophthalmol*. pii: S0002-9394(19) 30496-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.10.007>.
- Grassmann FELIX, Heid Iris M & Weber BHF, & International AMD Genomics Consortium (IAMDG) (2017): Recombinant haplotypes narrow the ARMS2/HTRA1 association signal for age-related macular degeneration. *Genetics* **205**: 919–924.
- Howard KP, Klein BEK, Lee KE & Klein R (2014): Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: observations from the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**: 2592–2598.
- Jager RD, Mieler WF & Miller JW (2008): Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **358**: 2606–2617.
- Janošíková B, Zavadáková P & Kožich V (2005): Single-nucleotide polymorphisms in genes relating to homocysteine metabolism: how applicable are public SNP databases to a typical European population? *Eur J Human Gen* **13**: 86–95.
- Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A & Wang JJ (2015): The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the blue mountains eye study. *Ophthalmology* **122**: 2482–2489.
- Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Vardas PE & Kallikazaros I (2015): Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Hypertens* **33**: 2382–2388.
- Lana TP, da Silva Costa SM, Ananina G, Hirata FE, Rim PHH, Medina FM, de Vasconcellos JPC & de Melo MB (2018): Association of HTRA1 rs11200638 with age-related macular degeneration (AMD) in Brazilian patients. *Ophthalmic Genet* **39**: 46–50.
- Lee A, Stevens MG, Anderson AR, Kwan A, Balcar VJ & Pow DV (2016): A novel splice variant of the Excitatory Amino Acid Transporter 5: Cloning, immunolocalization and functional characterization of hEAAT5v in human retina. *Neurochem Int* **101**: 76–82.
- Levy O, Lavalette S, Hu SJ et al. (2015): APOE isoforms control pathogenic subretinal inflammation in age-related macular degeneration. *J Neurosci* **35**: 13568–13576.
- Lu F, Liu S, Hao Q, Liu L, Zhang J, Chen X, Hu W & Huang P (2018): Association between complement factor C2/C3/CFB/CFH polymorphisms and age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* **22**: 526–540.
- Matušková V, Balcar VJ, Khan NA et al. (2018): CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy. *Ophthalmic Genet* **39**: 4–10.
- McHarg S, Clark SJ, Day AJ & Bishop PN (2015): Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Mol Immunol* **67**: 43–50.
- Micklisch S, Lin Y, Jacob S et al. (2017): Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation* **14**: 4.
- Ng TK, Liang XY, Lai TYY et al. (2016): HTRA1 promoter variant differentiates polypoidal choroidal vasculopathy from exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep* **6**: 28639.
- Ng TK, Liang XY, Lu F et al. (2017): Protective effects of an HTRA1 insertion-deletion variant against age-related macular degeneration in the Chinese populations. *Lab Invest* **97**: 43–52.
- Park S & Lee E-H (2015): Association between metabolic syndrome and age-related cataract. *Int J Ophthalmol* **8**: 804–811.
- Pascual-Camps I, Hernández-Martínez P, Monje-Fernández L, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Wu L, Arévalo JF & Díaz-Llopis M (2014): Update on intravitreal anti-tumor necrosis factor alpha therapies for ocular disorders. *J Ophthalmic Inflamm Infect* **4**: 26.
- Pinaz-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Arévalo JF, Gallego-Pinazo R & Nucci C (2016): Eclectic ocular comorbidities and systemic diseases with eye involvement: a review. *BioMed Res Internat* **2016**. Art. ID 6215745. <https://doi.org/10.1155/2016/6215745>.
- Pow DV, Sullivan RKP, Williams SM & WoldeMussie E (2005): Transporters and Oxidative Stress in AMD. *Macular Degener. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag* 123–148.
- R Core Team (2017): R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing.
- Restrepo NA, Spencer KL, Goodloe R et al. (2014): Genetic determinants of age-related macular degeneration in diverse populations from the PAGE study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**: 6839–50.
- Schaumburg DA, Christen WG, Hankinson SE & Glynn RJ (2001): Body mass index and the incidence of visually significant age-

- related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* **119**: 1259–65.
- Shahid H, Khan JC, Cipriani V et al. (2012): Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* **96**: 427–31.
- Silvestri G, Johnston PB & Hughes AE (1994): Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye* **8**: 564–568.
- Sobrin L, Reynolds R, Yu Y et al. (2011): ARMS2/HTRA1 locus can confer differential susceptibility to the advanced subtypes of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **151**: 345–352.e3.
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzywicki MG & Hawkins BS. (2014) Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* **3**. Art. No.: CD005139.
- Sun C, Zhao M & Li X (2012): CFB/C2 gene polymorphisms and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* **37**: 259–271.
- Sundaresan P, Vashist P, Ravindran RD et al. (2012): Polymorphisms in ARMS2/HTRA1 and complement genes and age-related macular degeneration in India: findings from the INDEYE study. *Investig Ophthalmology Vis Sci* **53**: 7492–7.
- Swinkels M, Zhang JH, Tilakaratna V et al. (2018): C-reactive protein and pentraxin-3 binding of factor H-like protein 1 differs from complement factor H: implications for retinal inflammation. *Sci Rep* **8**: 1643.
- Tosi GM, Caldi E, Neri G et al. (2017): HTRA1 and TGF- β 1 concentrations in the aqueous humor of patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmology Vis Sci* **58**: 162.
- Xiying M, Wenbo W, Wangyi F & Qinghuai L (2017): Association of apolipoprotein E polymorphisms with age-related macular degeneration subtypes: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* **48**: 370–377.
- Yang Z, Tong Z, Chen Y et al. (2010): Genetic and functional dissection of HTRA1 and LOC387715 in age-related macular degeneration. (Barsh GS, Ed.) *PLoS Genet* **6**: e1000836.
- Yates JRW, Sepp T, Matharu BK et al. (2007): Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **357**: 553–561.
- Zhang MX, Zhao XF, Ren YC, Geng TT, Yang H, Feng T, Jin TB & Chen C (2015): Association between a functional genetic polymorphism (rs2230199) and age-related macular degeneration risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res* **14**: 12567–12576.
- Zlateva GP, Javitt JC, Shah SN, Zhou Z & Murphy JG (2007): Comparison of comorbid conditions between neovascular age-related macular degeneration patients and control cohort in the medicare population. *Retina* **27**: 1292–1299.

Received on January 25th, 2019.
Accepted on December 31st, 2019.

Correspondence:

Omar Šerý
Laboratory of Neurobiology and Molecular
Psychiatry
Department of Biochemistry
Faculty of Science
Masaryk University
Kamenice 5
625 00 Brno
Czech Republic
Tel. +420549497312
Fax: +420549492690
Email: omarsery@sci.muni.cz

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

This work has been supported by Ministry of Health of the Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705) and by the Czech Health Research Council, Ministry of Health of the Czech Republic, grant project No. NV16-27243A.

RETINÁLNÍ TUBULACE

SOUHRN:

Cílem této práce je prezentovat novou sítnicovou strukturu zachytitelnou na OCT skenech – zevní retinální tubulace (outer retina tubulations – ORT). Objev těchto struktur souvisí s čím dál dokonalejším zobrazením sítnice pomocí SD OCT.

Zevní retinální tubulace byly poprvé popsány Zweifel a kol. v roce 2009 u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací. Tyto větvičky se tubulární struktury jsou lokalizovány v zevní jádrové vrstvě sítnice. Mají okrouhlý nebo ovoidní tvar, v centru jsou hyporeflektivní, jejich hranice jsou hyperreflektivní.

Retinální tubulace se nejčastěji objevují v souvislosti s choroidální neovaskulární membránou nebo s atrofií retinální pigmentového epitelu. Typicky navazují na oblast s rozsáhlým poškozením zevní sítnicové struktury v kombinaci s relativně dobře zachovalou vrstvou fotoreceptorů (resp. spojením mezi zevními a vnitřními segmenty fotoreceptorů), často překrývají oblast subretinální fibrózy či RPE poškození. U očí po anti VEGF léčbě se objevují v oblasti, kde před léčbou byla přítomna intraretinální tekutina.

Tyto struktury mohou simulovat CME nebo přítomnost subretinální tekutiny, proto je jejich rozpoznání důležité při indikaci dalších aplikací anti VEGF látek. Jejich nerozpoznání může vést ke zbytečným re aplikacím anti VEGF látek do sklivce.

Klíčová slova: retinální tubulace, cystoidní makulární edém, CME, VPMD, makulární degenerace, OCT

SUMMARY

RETINAL TUBULATION

The aim of this study is to present a new retinal structure which is detectable on OCT scans - outer retinal tubulations (ORT). The discovery of these structures is related to more and more perfect retinal imaging using the spectral domain optical coherence tomography (SD OCT).

Outer retinal tubulations were first described by Zweifel et al. in the year 2009 in patients with age-related macular degeneration. These branching tubular structures are localized in the outer nuclear layer of the retina. They are of circular or ovoid shape, with hyporeflectivity in the center, their borders are hyperreflective.

Retinal tubulations are mostly seen together with choroid neovascular membrane or with retinal pigment epithelium atrophy. Typically, they are adjacent to the area of wide damage of the outer retinal structure combined with relatively good preserved photoreceptor layer (respectively junctions between inner and outer photoreceptors segments), often they overlap the area of subretinal fibrosis or RPE (retinal pigment epithelium) damage. In eyes with anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) treatment, they do appear in the area, where, before the treatment, the intraretinal fluid was present.

These structures may simulate CME or the presence of subretinal fluid, so their determination plays an important role in the indications of next anti-VEGF drugs' applications. Their non-detection may cause unneeded re-applications of anti-VEGF drugs into the vitreous.

This study was presented as a lecture at the Congress of the Czech VitreoRetinal Society in Dolní Morava (Czech Republic, E.U.) in the year 2014.

Key words: outer retinal tubulations (ORT), cystoid macular edema (CME), age-related macular degeneration (ARMD), optical coherence tomography (OCT)

Čes. a slov. Oftal., 71, 2015, No. 2, p. 83–86

Pokrok v zobrazovacích metodách sítnice, především rozvoj SD (spectral domain) OCT (optická koherenční tomografie), umožňuje čím dál podrobnější zobrazení sítnicových struktur. Díky rozlišovací schopnosti těchto přístrojů jsme schopni vytvořit řezy sítnice téměř na histologické úrovni. S možností detailního zobrazení sítnice souvisí popis nových morfologických struktur sítnice na OCT skenech.

Jednou z takovýchto nově popsaných struktur jsou zevní retinální tubulace (outer retinal tubulation - ORT) (obr. 1). Poprvé je popsal Zweifel a kol. v roce 2009 u pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD). Jedná se o tubulární struktury, které jsou lokalizovány v zevní jádrové vrstvě sítnice (tj. vrstva jader fotoreceptorů). Mají ovoidní tvar, uvnitř hyporeflexivní prostor a jsou ohraničené hyperreflexivními okraji. Výška tubulů je 40-140 µm, je limitována jejich přítomností uvnitř zevní jádrové vrstvy. Šířka retinálních tubulací je variabilní, jejich distribuce v makule je nahodilá [18].

Zwiefel ve své práci předpokládá při vzniku proces, tzv. zevní retinální tubulaci. Přesná patogeneze není známá, ale je zjevné, že se jedná o konečné stadium řady sítnicových onemocnění. Prvním krokem v tomto procesu je poškození fotoreceptorů, buď následkem ztráty spojení fotoreceptorů a retinálního pigmentového epitelu (RPE), nebo degenerací přímo RPE. Následně dochází k poškození spojů typu tight junction mezi neuronálními elementy, zevnímu ohnutí vrstvy fotoreceptorů, formaci nového spojení typu tight junction a vytvoření tubulární struktury (obr. 2). Zevní hyperreflexivní hranice je tvořena spojením zevního a vnitřního segmentu fotoreceptorů (inner segment/outer segment junction-IS/OS junction) a gliální komponentou. Zevní retinální tubulace jsou typicky lokalizovány v oblastech s normální retinální tloušťkou v blízkosti zachovalé vrstvy fotoreceptorů (resp. nepoškozené IS/OS spojení) [1, 18].

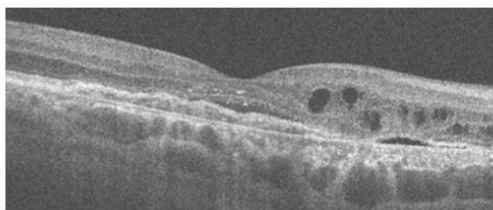
Matušková V.
Oční klinika FN a LF MU, Brno,
přednostka prof. MUDr. Eva Vlčková, CSc.

Tato práce byla prezentována ve formě přednášky na kongresu České vitreoretinální společnosti na Dolní Moravě v roce 2014.

Autorka práce prohlašuje, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

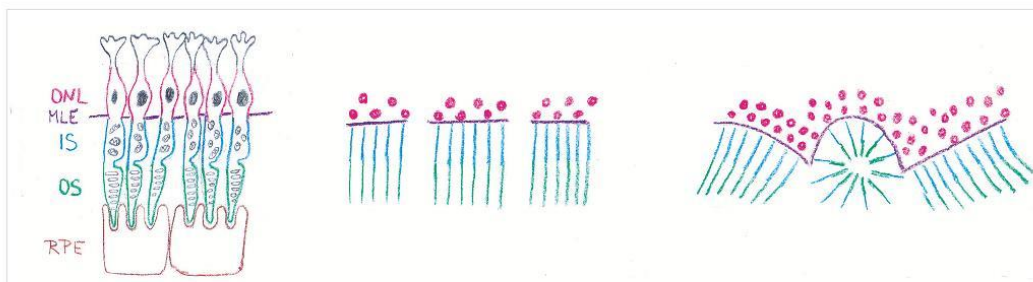
Do redakce doručeno dne 28. 1. 2015
Do tisku přijato dne 12. 2. 2015

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO
Oční klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: v.matuskova@email.cz



Obr. 1 Zevní retinální tubulace (HD OCT Cirrus, Zeiss)

Zevní retinální tubulace nejsou projevem aktivity CNV. V čase zůstávají zevní retinální tubulace stabilní, i v případě podávání další anti VEGF terapie. Bez anti VEGF léčby neprogredují a nezhoršují zrakovou ostrost. Je zde pouze minimální změna v jejich velikosti a distribuci v čase (obr. 4). Jejich rozpoznání je důležité především při anti VEGF léčbě vedené na základě nálezu na OCT („OCT guided“) [4]. Jung a kol. prezentují případ zevních retinálních tubulací stabilních po 7 let u pacientky s vlhkou formou VPMD léčenou ranibizumabem. Jung a kol. prezentují případ zevních retinálních

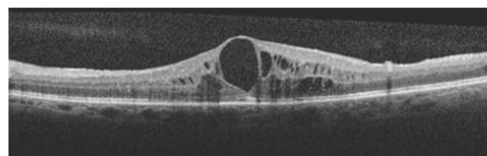


Obr. 2 Vznik zevních retinálních tubulací (RPE – retinální pigmentový epitel, OS (outer segment) – zevní segment fotoreceptorů, IS – (inner segment) – vnitřní segment fotoreceptorů, MLE – membrána limitans externa, ONL (outer nuclear layer) – zevní jádrová vrstva

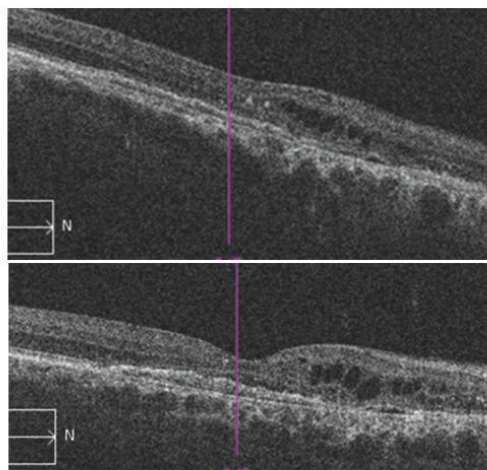
Histopatologické studie očí pacientů s autosomálně dominantní formou retinitis pigmentosa ukázaly shluky zbývající fotoreceptorů (především tyčinek) formujících tzv. rosety, jejichž lumen obsahovala malformované fotoreceptory [15]. Obdobný nálezn popsal i Fischer na histopatologických vzorcích z myších očí s degenerovanou sítnicí. Rosety dle autorů odpovídají tubulárním strukturám na OCT [5]. Jako první identifikovali tyto struktury na histopatologické úrovni u očí s pokročilou formou VPMD Curcio a kol. [1].

Pokud se zevní retinální tubulace vytvoří u očí s choroidální neovaskulární membránou (CNV) po anti VEGF léčbě, předpokládá se poškození vrstvy fotoreceptorů přítomností subretinální nebo intraretinální tekutiny [18]. Podrobnou analýzu očí s vlhkou formou VPMD s ORT provedl pomocí „En face“ OCT Wolff. Jedná se o zobrazení pomocí SD OCT ve frontálních řezech, někdy také označované jako „C-scan OCT“. Ve své práci popsal tři typy ORT – pseudodendritický typ, tubulární typ a typ asociovaný s cystoidními prostory souvisejícími s reaktivací CNV [17].

Klinický význam zevních retinálních tubulací je v tom, že tyto struktury mohou imitovat cystoidní makulární edém (CME) nebo subretinální tekutinu. Je proto důležité jejich rozpoznání, a tím i zabránění zbytečným aplikacím látek proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru (antiVEGF) do sklivcového prostoru [18]. CME je charakterizován přítomností cystických prostor v zevní plexiformní vrstvě (spojení fotoreceptorů a bipolárních buněk). Cystické prostory nejsou ohraničeny hyperreflexivní hranicí, je zde typická formace pentaloidní struktur (obr. 3). U ORT mohou být v lumen přítomny zbytky hyperreflexivního materiálu. U CME v důsledku diabetické retinopatie či žilní sítnicové okluze nebyly zevní retinální tubulace popsány [18].



Obr. 3 Cystoidní makulární edém – CME (HD OCT Cirrus, Zeiss)



Obr. 4 a, b Zevní retinální tubulace – nález u pacienta v odstupu 6 měsíců při zachované zrakové ostrosti (HD OCT Cirrus, Zeiss)

ních tubulací stabilních po 7 let u pacientky s vlhkou formou VPMD léčenou ranibizumabem [10].

Výskytem zevních retinálních tubulací u pacientů s vlhkou formou VPMD se zabýval ve své práci Faria-Correa. Vyšetřil 377 očí s vlhkou formou VPMD léčených anti VEGF léčbou. Pacienty rozdělil do dvou skupin, jednu bez přítomnosti zevních retinálních tubulací a druhou se zevními retinálními tubulacemi. Autor prokázal statisticky signifikantně horší zrakovou ostrost ve skupině s ORT (35 ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – písmen ve skupině s ORT vs. 45 ETDRS písmen ve skupině bez ORT) a vyšší výskyt subretinální fibrózy (80 % ve skupině s ORT vs. 18,5 % u skupiny bez ORT) a častější ztrátu integrity fotoreceptorů subfoveolárně (100 % ve skupině s ORT vs. 64 % ve skupině bez ORT). Statisticky významný byl také rozdíl ve složení CNV. Ve skupině s ORT převažovaly CNV s klasickou komponentou a ve skupině bez ORT okultní CNV[4]. Vyšší výskyt ORT u pacientů s klasickou CNV souvisí s lokalizací CNV, resp. s faktem, že klasická CNV poškozuje RPE a proniká do subretinálního prostoru. Tím se zvyšuje riziko strukturálního poškození zevních částí sítnice [4]. Wolff popsal zevní retinální tubulace dokonce u 56 % pacientů s vlhkou formou VPMD a u 21 % pacientů se suchou formou VPMD [16]. Lze tedy předpokládat, že problém zevních retinálních tubulací je v běžné klinické praxi podhodnocen [16]. Ke stejnému závěru se přiklání ve své práci i Maftouhi [12]. Ve studii CATT (Comparison of AMD Treatment Trial) byl zaznamenán výskyt ORT u 10 % pacientů léčených ranibizumabem a u 17 % pacientů léčených bevacizumabem po 56 týdnech sledování. Jako rizikové faktory rozvoje ORT byly identifikovány nepřítomnost diabetu, horší vstupní zraková ostrost, větší velikost léze a přítomnost subretinálního hyperreflexního materiálu na počátku léčby. U pacientů s ORT po 2 letech léčby byla průměrná zraková ostrost horší než u pacientů bez ORT (59 vs. 69 písmen ETDRS optotypů) [11]. Zevními retinálními tubulacemi jako prognostickým faktorem progresu atrofie RPE u pacientů s vlhkou formou VPMD se zabýval Hariri a kol. Zvětšování geografické atrofie bylo signifikantně pomalejší u oční s ORT [8].

Nejnovější práce publikována na toto téma je studie Dirani a kol. V této práci bylo zahrnuto 546 očí, průměrná sledovací doba byla 27 měsíců, minimální 6 měsíců. ORT autoři popsal u 30 % očí. Během sledovací doby pozorovali autoři postupný nárůst výskytu ORT, po 4 letech je zazname-

nali u 42 % pacientů. Přítomnost zevních retinálních tubulací souvisela s dosaženou horší zrakovou ostrostí. Současně horší vstupní zraková ostrost byla spojena s vyšším rizikem rozvoje ORT [2].

Zevní retinální tubulace byly lokalizovány i u dalších chorob, při kterých jsou poškozeny zevní struktury sítnice. Výskyt zevních retinálních tubulací u pacienta s chronickou centrální serózní chorioretinopatií popsal Gallego-Pinazo. Jednalo se o 56letého pacienta s desetiletou historií centrální serózní chorioretinopatie (CSCHR) léčeného intravitreálními aplikacemi bevacizumabu. V makule pacienta byla patrná zóna atrofie RPE s navazujícími zevními retinálními tubulacemi [6].

Zevní retinální tubulace u pacienta se serpiginózní chorioiditidou zaznamenal Mateo-Montoya. Popisuje případ 60leté pacientky se serpiginózní chorioiditidou léčenou systémově steroidy a methotrexátem. Po roce léčby došlo k rozvoji pozánětlivé neovaskulární chorioidální membrány. Byla zahájena léčba intravitreálními injekcemi ranibizumabu. Během této léčby došlo k rozvoji zevních retinálních tubulací [13].

Goldberg se ve své práci zabývá výskytem zevních retinálních tubulací u makulárních degenerativních onemocnění bez přítomnosti CNV. ORT identifikoval u 15 pacientů, u 14 z nich byl nález oboustranný. Nejčastější diagnózou byly pattern dystrofie, retinitis pigmentosa a Stargardtova dystrofie. Ve všech skupinách pacienti s ORT představovali méně jak 10 % pacientů [7]. Obdobnou práci publikoval se srovnatelnými výsledky Dolz-Marco a kolektiv [3]. Stejnou problematikou se zabývá i Iriyama a kol. Na rozdíl od ostatních prací autorka uvádí nejčastější výskyt ORT u retinální pigmentózy [9].

Zevní retinální tubulace byly také nalezeny u pacientů s chorioidálním névem komplikovaným přítomností CNV. Jednalo se o skupinu 17 pacientů, kteří byli léčeni ranibizumabem. ORT byly popsány u 18 % [14].

ZÁVĚR

Zevní retinální tubulace jsou novou jednotkou popisovanou na OCT skenech. V diferenciální diagnostice je zásadní odlišení ORT od intraretinální či subretinální tekutiny. V klinické praxi je důležité na tuto jednotku myslet, a tím předejít zbytečným aplikacím anti VEGF látek do sklivce.

LITERATURA

1. Curcio, CA., Medeiros, NE., Millican, CL.: Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37; 1996: 1236–1249.
2. Dirani, A., Gianniu, C., Marchionno, L. et al.: Incidence of outer retinal tubulation in ranibizumab-treated age-related macular degeneration. *Retina*, 2015, Epub ahead of print, PMID: 25574786.
3. Dolz-Marco, R., Gallego-Pinazo, R. Pinazo-Duran, MD. et al.: Outer retinal tubulation analysis in cases of macular dystrophy. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 88; 2013: 161–2.
4. Faria-Correa, F., Barros-Pereira, R., Queirós-Mendanha, L.: Characterization of neovascular age-related macular de-
5. Fischer, MD., Huber, G., Beck, SC., et al.: Noninvasive, in vivo assessment of mouse retinal structure using optical coherence tomography. *PLoS One* 4;2009: 7507.
6. Gallego-Pinazo, R., Marsiglia, M., Mre-

- jen, S., Yannuzzi, LA.: Outer retinal tubulations in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251; 2013: 1655–6.
7. Goldberg, N., Greenberg, JP., Laud, K. et al.: Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina*, 33; 2013: 1871–1876.
 8. Hariri, A., Nittala, MG, Sadda SR.: Outer Retinal Tubulation as a Predictor of the Enlargement Amount of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2014 Oct 11. pii: S0161-6420(14)00804-5.
 9. Iriyama, A., Aihara, Y., Yanagi, Y: Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina*, 33; 2013: 1462–5.
 10. Jung, JJ., Freund, KB.: Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 130; 2012: 1618–9.
 11. Lee, JY., Folgar, FA, Maguire, MG. et al.: Outer Retinal Tubulation in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*, 121; 2014: 2423–31.
 12. Maftouhi, MQE., Wolff, B., Maugé-Faÿsse, M.: Outer retinal cysts in exudative age-related macular degeneration: a spectral domain OCT study. *Journal Francais d’Ophtalmologie*, 33; 2010: 605–609.
 13. Mateo-montoya, A., Wolff, B., Sahel, JA. et al.: Outer retinal tubulations in serpinginous choroiditis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 251; 2013: 2657-8.
 14. Papastefanou, VP., Nogueira, V., Hay, G. et al.: Choroidal naevi complicated by choroidal neovascular membrane and outer retinal tubulation. *British J Ophthalmol*, 97; 2013: 1014–9.
 15. Tulvatana, W., Adamian, M., Berson, EL. et al.: Photoreceptor rosettes in autosomal dominant retinitis pigmentosa with reduced penetrance. *Arch Ophthalmol*, 117; 1999: 399–02.
 16. Wolff, B., Maftouhi, MQE., Mateo-Montoya, A. et al.: Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 89; 2011: 496–499.
 17. Wolff, B., Matet, A., Vasseur, V. et al.: En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related Macular degeneration. *J Ophthalmol*, 2012; 2012: 542417.
 18. Zweifel, SA., Engelbert, M., Laud, K. et al.: Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*, 127; 2009: 1596–602.

Ranibizumab v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO | Oční klinika LF MU a FN, Brno

Souhrn

Matušková V. Ranibizumab v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. *Farmakoterapie* 2014;10(6):738–743.

Ranibizumab je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor). Svým působením redukuje proliferaci endoteliálních buněk, snižuje vaskulární permeabilitu cév a zastavuje tvorbu nových cév. Ranibizumab je indikován pro intravitreální léčbu vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, léčbu diabetického makulárního edému a makulárního edému následkem okluze retinální žíly a k léčbě choroidálních neovaskularizací (CNV) sekundárních k patologické myopii (PM).

Klíčová slova

ranibizumab, léčba, vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace, diabetický makulární edém, okluze retinální žíly

Summary

Matušková V. Ranibizumab in treatment of age-related macular degeneration. *Farmakoterapie* 2014;10(6):738–743.

Ranibizumab is a fragment of a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. Its action results in reduced proliferation of endothelial cells, reduced vascular permeability, and it stops the formation of new vessels. Ranibizumab is indicated for intravitreal treatment of wet age-related macular degeneration, in the treatment of diabetic macular oedema, and macular edema (ME) caused by retinal vein occlusion and for the treatment of choroidal neovascularization (CNV) secondary to pathological myopia (PM).

Key words

ranibizumab, treatment, wet form of age-related macular degeneration, diabetic macular oedema, retinal vein occlusion

Úvod

Ranibizumab (Lucentis, Novartis) je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti cévnímu růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor). Je určen pro intravitreální podání. Je indikován pro léčbu vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), léčbu diabetického makulárního edému (DME), makulárního edému (ME) následkem okluze retinální žíly (retinal vein occlusion – RVO) a k léčbě choroidálních neovaskularizací (CNV) sekundárních k patologické myopii (PM).^{1–3}

Vaskulární endoteliální růstový faktor

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor) je glykoprotein, který hraje klíčovou úlohu ve fyziologické i patologické angiogenezi. VEGF je skupina 6 izomerů – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E a placentární růstový faktor (PGF – placental growth factor).⁴ Hlavním mediátorem angiogeneze a cévního prosakování je VEGF-A. Díky sestřihu 8 exonů genu pro VEGF-A dochází k syntéze 6 různých humánních izoform: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃ a VEGF₂₀₆. Izoforma VEGF₁₆₅ hraje nejdůležitější úlohu v patologické angiogenezi, izoforma VEGF₁₂₁ naopak převládá v angiogenezi fyziologické.⁵

Molekula VEGF aktivuje tři tyrosinkinázní receptory: VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Za indukci angiogeneze odpovídá především VEGFR-2, lokalizovaný na cévních endoteliálních buňkách.^{6,7} V oku je VEGF syntetizován retinálním pigmentovým epitelem. Hlavním stimulem pro jeho tvorbu je hypoxie. Zvýšená hladina VEGF byla prokázána ve sklivci u pacientů s VPMD, DME a ME při RVO.^{8–10}

Ranibizumab

Po odhalení hlavního faktoru angiogeneze¹¹ byl zahájen výzkum, jehož cílem bylo působení těchto látek terapeuticky zablokovat. Původně zkoumané protilátky proti

tabulka 1 Indikační kritéria přípravku ranibizumab
(<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029795&tab=prices>)

Onemocnění	Charakter očního onemocnění	ZO + charakter léze	Charakteristika interního onemocnění
VPMD	Subfoveální aktivní CNV (zhoršení visu během 3 měsíců alespoň o dva řádky ETDRS optotypů nebo přítomnost submakulárních depozit lipidů či krvácení)	ZO 6/12–6/60, rozsah léze do 8 DA (plocha terče zrakového nervu), rozsah submakulárního krvácení do 25 % léze	
ME při RVO	ME trvající maximálně 1 rok nereagující na laserovou léčbu	ZO 6/12–6/120; CRT nad 250 µm	Kompenzace pacienta po interní stránce
DME	Léčba je omezena na jedno oko, DME trvající maximálně 1 rok při neúčinné terapii laserem. Vylučující je pokročilá PDR	ZO 6/12–6/30 (postižení hůře vidoucího oka), ZO 6/12–6/48 (postižení jediného vidoucího oka), CRT nad 300 µm	DM 1. nebo 2. typu HbA _{1c} < 60,0 mmol/mol Cholesterol < 4,8 mmol/l TK < 140/90 mm Hg, Kreatinin < 180 µmol/l (ne starší 3 měsíce) Kontraindikace: stav po CMP

Vysvětlivky

DA – plocha terče zrakového nervu (disc area); ZO – zraková ostrost; DME – diabetický makulární edém; ME – makulární edém; RVO – okluze retinální žíly; DM – diabetes mellitus; CNV – chorioideální neovaskulární membrána; VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace; CRT – centrální tloušťka sítnice; PDR – proliferativní forma diabetické retinopatie

VEGF-A neprocházejí ideálně retinálními vrstvami. Proto byla původní molekula celé protilátky (bevacizumab – Avastin, Roche) zmenšena pouze na aktivní fragment (Fab – fragment antibody) a nazvána ranibizumab. Ten má pouze třetinovou molekulovou hmotnost (48 kDa vs. 148 kDa celé protilátky). Molekula ranibizumabu má díky odstranění Fc části protilátky menší antigenní aktivitu než celá molekula protilátky a 5–20x vyšší vazebnou schopnost k molekule VEGF-A než kompletní protilátka.¹² Ranibizumab je systémově eliminován 100krát rychleji než kompletní protilátka, jeho systémový poločas je 2 hodiny.¹³ Biologický poločas ranibizumabu v prostoru sklivce je 10 dní. Ranibizumab blokuje všechny izoformy VEGF-A, konkrétně tu část molekuly VEGF-A, která slouží k navázání na VEGFR v buňkách endotelu. Tím redukuje proliferaci endoteliálních buněk, snižuje cévní permeabilitu a zastavuje tvorbu nových cév.¹⁴

Ranibizumab je produkován v prokaryotických buňkách *Escherichia coli*, a proto neobsahuje žádné glykosylované části.¹²

Ranibizumab je aplikován na operačním sále za aseptických kautel.¹ Podává se intravitálně v množství 0,5 mg (0,05 ml) přes skléru, 3,5 mm nebo 4 mm posteriorně od limbu.¹ V úvodu léčby jsou provedeny tři aplikace po měsíci, pak je pacient monitorován na pravidelných kontrolách s vyšetřením nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO), biomikroskopie fundu a provedením optické koherenční tomografie (OCT). Léčba je znovu zahájena v případě, že se při sledování pacienta zjistí zhoršení zrakové ostrosti v souvislosti s onemocněním. Léčba je ukončena, jestliže dojde k poklesu zrakové ostrosti o více než 15 písmen optotypů ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).¹

Nově je také schválena léčba podle režimu „treat-and-extend“. Injekce jsou aplikovány do dosažení maximální

zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, pak mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval nemá být prodloužen o více než dva týdny najednou u vlhké formy VPMD a může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME.¹

Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace

VPMD je degenerativní onemocnění postihující místo nejostřejšího vidění – žlutou skvrnu (makulu). Rozlišujeme dvě formy – suchou a vlhkou. U suché formy dochází k atrofii RPE bez vzniku patologické neovaskulární tkáně. U vlhké formy v důsledku hypoxie způsobené angiosklerózou vzniká chorioideální neovaskulární membrána (CNV). Ta způsobuje edém a krvácení ve žluté skvrně. Bez adekvátní léčby dochází u 80–90 % pacientů k fibrotizaci CNV ve žluté skvrně (makule) a ke vzniku centrálního skotomu.¹⁵ VPMD je nejčastější příčinou slepoty u nemocných nad 65 let věku ve vyspělých zemích. Vlhká forma postihuje 10–15 % nemocných s VPMD a u 80–90 % z nich vede k praktické slepotě.^{16,17}

Podle umístění CNV vůči retinálnímu pigmentovému epitelu (RPE) rozlišujeme CNV klasické (uložené nad RPE), okultní (uložené pod RPE) a minimálně klasické (méně než 50 % léze je klasický podíl).¹⁸ Podrobná indikační kritéria jsou uvedena v tabulce 1.

Klinické studie

Účinnost ranibizumabu v léčbě minimálně klasických a okultních CNV byla testována v klinické studii MARINA

tabulka 2 Přehled klinických studií s ranibizumabem

Studie	Počet pacientů	Ramena studie	Výsledný počet písmen
MARINA ¹⁹	238	RNB 0,3 mg	6,5
	240	RNB 0,5 mg	7,2
	238	Placebo	-10,5
ANCHOR ²⁰	140	RNB 0,3 mg	8,5
	140	RNB 0,5 mg	11,3
	143	PDT	-9,5
EXCITE ²²	101	RNB 0,3 mg M	8,3
	88	RNB 0,5 mg Q	3,8
	104	RNB 0,3 mg Q	4,9
RESOLVE ³⁰	102	RNB 0,5 mg nebo 0,3 mg	7,8
	49	placebo	-0,1
RESTORE ³¹	111	LFK	0,8
	116	RNB	6,1
	118	RNB + LFK	5,8
CRUISE ³⁵	130	RNB 0,5 mg	14,9
	132	RNB 0,3 mg	12,7
	130	Placebo	0,8
BRAVO ³⁴	131	RNB 0,5 mg	18,3
	134	RNB 0,3 mg	13,4
	132	LFK	7,3

Vysvětlivky

RNB – ranibizumab; M – měsíčně; Q – čtvrtletně; LFK – laserová fotokoagulace

(Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF-Antibody Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration). Ve skupině pacientů (n = 238) léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg měsíčně bylo po 12 měsících dosaženo průměrného nárůstu zrakové ostrosti o 6,6 písmene ETDRS optotypů. Tento účinek se udržel po celou dobu sledování 24 měsíců. Ve skupině s placebem naopak došlo k poklesu zrakové ostrosti o 10,4 písmene ETDRS optotypů.¹⁹ Přínos ranibizumabu v léčbě klasických membrán byl zkoumán ve studii ANCHOR (Anti-VEGF body Antibody for the Treatment of predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration). Průměrný zisk písmen ve skupině léčené ranibizumabem byl 11,3 písmene.²⁰

Různé způsoby dávkování a bezpečnost ověřovaly klinické studie PIER (čtvrtletní podávání ranibizumabu vs. shame),²¹ EXCITE (čtvrtletní vs. měsíční podávání ranibizumabu),²² SUSTAIN (bezpečnost a účinnost dávkování „on demand“),²³ SAILOR (bezpečnost)²⁴ a PRONTO (účinek optické koherenční tomografie při indikaci podávání ranibizumabu).²⁵ Kombinace fotodynamické terapie (PDT) s verteporfinem (Visudyne) a intravitreální aplikace byla zkoumána ve studii FOCUS.²⁶ Jednotlivé studie jsou podrobněji popsány v tabulce 2.

Diabetický makulární edém

Diabetická retinopatie (DR) je mikrovaskulární komplikací diabetu. Diabetický makulární edém (DME) je nejčas-

obrázek 1

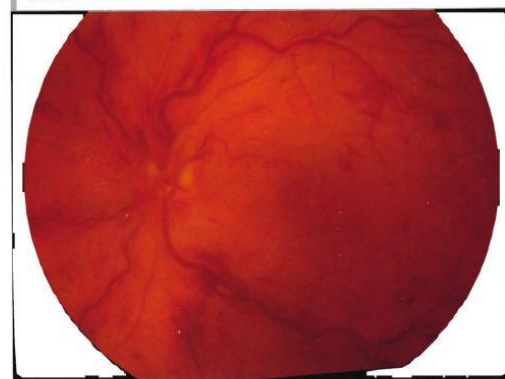


tější příčinou poklesu zrakové ostrosti u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a také nejčastější příčinou praktické slepoty ve věkové skupině do 65 let.²⁷

Makulární edém je obecně definován jako ztlustění sítnice, prosáknutí či tvrdé exsudáty do vzdálenosti 1 500 μm od centra makuly. Vzniká v důsledku zhroucení hematookulární bariéry, což má za následek akumulaci extracelulární tekutiny v sítnici, vznik sítnicového edému a ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů.²⁸ Rozlišujeme makulární edém fokální, difúzní a ischemický. Základní léčbou je provedení laserové fotokoagulace sítnice (tzv. fokální nebo mřížkové fotokoagulace) (obrázek 1). U fokálního DME je úspěšnost laserové fotokoagulace 80 %, u difúzního DME je menší, zlepšení o více než o tři řádky optotypů bylo zaznamenáno u pouhých 3 % pacientů.²⁹

Základní klinické studie, které prokázaly účinnost ranibizumabu u DME, byly studie RESOLVE a RESTORE. Ve studii RESOLVE byl ranibizumab podáván první tři měsíce po měsíci a poté každý měsíc režimem PRN (dle potřeby – pro re nata. U takto léčených pacientů bylo zjištěno zlepšení NKZO o 8 písmen. Průměrně bylo nutno podat 10 injek-

obrázek 2



cí za rok.³⁰ Ve studii RESTORE byla porovnáována léčba ranibizumabem v monoterapii a v kombinaci s laserovou fotokoagulací. Zlepšení NKZO o tři a více řádků optotypů bylo dosaženo u 23 % pacientů. Průměrný počet aplikací ranibizumabu byl 7 injekcí za rok.³¹ Podrobnější popis studií podává tabulka 2.

Okluze retinální žíly

Okluze retinální žíly může být kmenová (CRVO – central retinal vein occlusion) nebo větvová (BRVO – branch retinal vein occlusion). Postihuje 0,5 %, resp. 1,8 % pacientů starších 50 let.³² Nejčastěji dochází k uzávěru retinální žíly v místě arteriovenózního křížení nebo na lamina cribrosa papily zrakového nervu. Následkem uzávěru retinální žíly vzniká hypoxie a rozvíjí se makulární edém, který vede k poklesu zrakové ostrosti (obrázek 2). U pacientů po RVO byla prokázána vyšší hladina VEGF ve sklivci.³³ Účinek ranibizumabu v léčbě ME při BRVO byl zkoumán ve studii BRAVO (Ranibizumab for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion). Ve skupině léčené 0,5 mg ranibizumabu byl zaznamenán zisk 18 písmen ETDRS optotypů.³⁴ V klinické studii CRUISE (Ranibizumab for the treatment of macular edema after central retinal vein occlusion) byl hodnocen přínos ranibizumabu v léčbě ME při CRVO. Pacienti léčení 0,5 mg ranibizumabu vykazovali zisk 15 písmen ETDRS optotypů.³⁵ Obě studie jsou podrobněji popsány v tabulce 2.

Nežádoucí účinky ranibizumabu

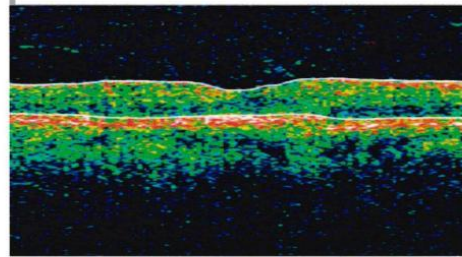
Nežádoucí celkové účinky po podání anti-VEGF látek intravitálně byly po dlouhou dobu předmětem zkoumání v mnoha multicentrických studiích. Systémové podání bevacizumabu při léčbě metastazujícího karcinomu kolon způsobuje hypertenzi, nefrotický syndrom, tromboembolické příhody, perforaci střeva a zhoršené hojení ran.³⁶ Dosud dostupná data ze studií MARINA a ANCHOR nepotvrdila vliv intravitální aplikace ranibizumabu na výskyt závažných celkových nežádoucích účinků.^{19,20} Ani jedna z těchto studií III. fáze nepotvrdila vyšší výskyt tromboembolických příhod. Ve studii SUSTAIN byl naopak zaznamenán 10% výskyt cévní mozkové příhody u pacientů léčených ranibizumabem s již preexistujícím cerebrovaskulárním onemocněním.²³ Byla rovněž prokázána vyšší incidence mimoočního krvácení (7,8 % ve skupině léčené ranibizumabem vs. 4,2 % v kontrolní skupině).²³ Ve studii EXCITE byly registrovány tři případy úmrtí. Jeden případ smrti byl považován za související s léčbou ranibizumabem (mozkové krvácení ve skupině pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg).²²

Mezi nejzávažnější oční komplikace intravitálně podávání ranibizumabu patří endoftalmitida (zánět všech nitroočních struktur) a odchlípení sítnice. Ve studii EXCITE byla endoftalmitida diagnostikována u 5 pacientů (1 %). Ve studii MARINA mezi 140 pacienty léčenými ranibizumabem v dávce 0,5 mg se endoftalmitida vyskytla u 2 pacientů (1,4 %), ve studii ANCHOR u 2,9 %.¹⁹⁻²²

Kazuistika

Popisujeme případ dokumentující vývoj nemoci a léčbu pacientky narozené v roce 1940, sledované v Makulární poradně Oční kliniky LF MU a FN Brno. Na naší klinice byla poprvé vyšetřena roku 2009 pro oboustrannou suchou formu VPMD s četnými měkkými splyvavými drúzami ve žluté skvrně (tzv. riziková forma VPMD). Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) pravého oka (OD) byla 4/8,

obrázek 3



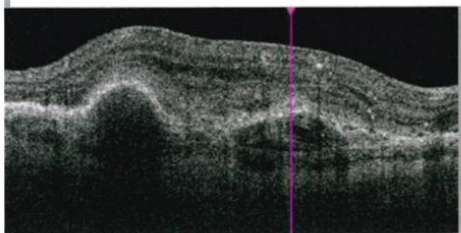
obrázek 4



obrázek 5

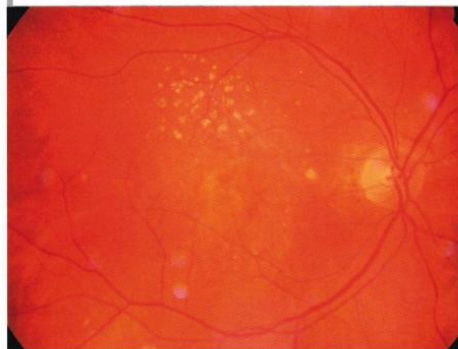


obrázek 6

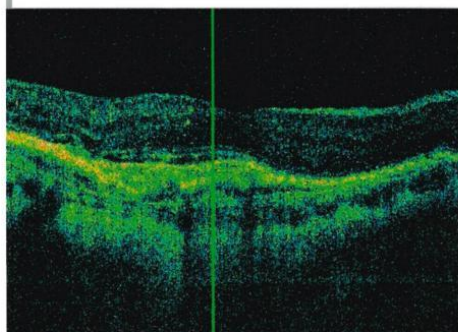


levého oka (OS) 4/4 (obrázek 3). Následně byla pacientka sledována na okresním pracovišti, tam se však na pravidelné kontroly nedostavila. V roce 2012 byla znovu odeslána na naši kliniku. Na levém oku byla přítomna již zfibrotizovaná chorioideální neovaskularizace, na pravém oku došlo ke zhoršení NKZO na 4/10 a na optické koherenční tomografii (OCT) byla nově patrná intraretinální tekutina (obrázky 4–6). Na fluorescenční angiografii byla potvrzena chorioideální neovaskularizace převážně klasického typu na pravém oku, na levém oku bylo zjištěno terminální stadium vlhké formy VPMD. Byla zahájena léčba ranibizumabem (Lucentis) intravitreálně, počáteční NKZO OD byla 4/10 (33 písmen ETDRS optotypů), centrální tloušťka sítnice (CRT) na OCT byla 385 μm . Po první aplikaci ranibizumabu došlo ke zlepšení NKZO na OD o 7 písmen ETDRS optotypů. Po třech aplikacích ranibizumabu byla NKZO OD na 4/8 (36 písmen), na OCT byl stále patrný intraretinální edém (obrázek 7), proto byla indikována čtvrtá a pátá aplikace ranibizumabu. Po páté aplikaci byla NKZO na OD na 4/10

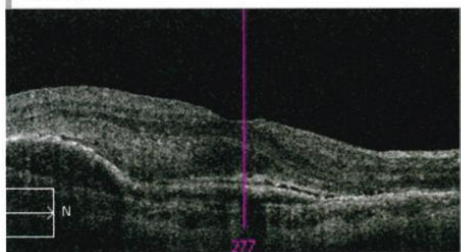
obrázek 9



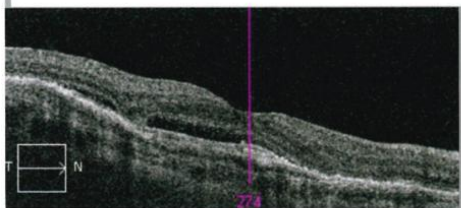
obrázek 10



obrázek 7



obrázek 8



(33 písmen), po půl roce se intraretinální otok na OD při vyšetření na OCT opět zvětšil. Byla aplikována šestá injekce ranibizumabu intravitreálně. Při kontrole na počátku roku 2014 byla NKZO na OD 4/8 (39 písmen ETDRS), na OCT je patrná vytvořená foveolární deprese, CRT je 281 μm (obrázek 8). Pacientka je nadále sledována na pracovišti okresního typu, na naše pracoviště je pravidelně odesílána její fotodokumentace. Při poslední kontrole v květnu tohoto roku byla NKZO na pravém oku 4/8 (38 písmen), na fundu nebyl v makule patrný edém ani hemoragie (obrázek 9), na OCT zůstává stabilní drobná štěrbínovitá ablace neuroretiny bez přítomnosti intraretinálního edému (obrázek 10). Naše pracoviště je zapojeno do projektu AMADEuS (Age related MAcular DEgeneration in patientS in the Czech Republic). Jedná se o celonárodní registr ke sledování léčby vlhké formy VPMD. V tomto registru je sledována i naše pacientka.³⁷

U této pacientky je patrné, že vlhká forma VPMD častěji postihuje ženy. Souvisí to jednak s delší dobou života u žen a jednak s protektivním vlivem estrogenů.³⁸ Typický je také fenomén, že pacienti nezaregistrují pozvolný pokles zrakové ostrosti na jednom oku (nedominantním) a dostaví se do oční ambulance v okamžiku, kdy pozorují pokles

zrakové ostrosti na již jediném vidoucím oku. Průběh léčby u této pacientky odpovídá pozorování z multicentrických studií – to znamená, že po první aplikaci je patrný skokovitý nárůst zrakové ostrosti a ten je během druhé a třetí aplikace udržován.^{19,20} U této pacientky bylo v období od září 2012 do ledna 2014 aplikováno celkem 6 intravitreálních injekcí ranibizumabu. Tento počet odpovídá dlouhodobému průměru na naší klinice.³⁹

Závěr

Ranibizumab svým působením přes VEGF prokazatelně vede k regresi chorioideálních neovaskulárních membrán u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací a zmenšuje edém v místě nejostřejšího vidění u pacientů s diabetem a s uzávěrem retinální žíly. V případě dvou posledních diagnóz je dnes jedinou možností intravitreální léčby, která vede ke zlepšení zrakové ostrosti.

Literatura

- 1 http://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf
- 2 Kolář P, editor. Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha: Grada Publishing, 2008.
- 3 Studnička J. Indikace ranibizumabu v oftalmologii. *Remedia* 2012;5:340–44.
- 4 Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;4:439–42.
- 5 Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;4:483–9.
- 6 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–76.
- 7 Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120:106–14.
- 8 Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;6:859–70.
- 9 Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110(9):1690–6.
- 10 Noma H, Funatsu H, Yasasaki H et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:42–8.
- 11 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851–8.
- 12 Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859–70.
- 13 Chen Y, Wiesmann Ch, Germaine F, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fabin Complex with antigen. *J Mol Biol* 1999;293:865–81.
- 14 Blick S, Keating G, Wagstaff A. Ranibizumab. *Adis Drug Profile* 2007;8:1199–206.
- 15 Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640–2.
- 16 Cruickshanks K, Klein R, Klein B, et al. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514–8.
- 17 Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:656–65.
- 18 The Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242–57.
- 19 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;14:1419–31.
- 20 Brown DM, Michels M, Kaiser P, et al; for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;1:57–65.
- 21 Prema A, Huibin Y, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150:315–24.
- 22 Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831–9.
- 23 Holz FG, Amoaku W, Donat J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011;118:663–71.
- 24 Boyer D, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration (SAILOR Study). *Ophthalmology* 2009;116:9:1731–9.
- 25 Lalawani G, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43–58.
- 26 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results. *Am J Ophthalmol* 2008;145:862–74.
- 27 Duh E, et al. Diabetic retinopathy and systemic complications. In: Duh E, editor. Diabetic retinopathy. New Jersey: Humana Press, 2009:465–85.
- 28 Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464–74.
- 29 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
- 30 Kasein P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). *Diabetes Care* 2010;33:2399–405.
- 31 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–25.
- 32 Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513–8.
- 33 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480–7.
- 34 Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102–12.
- 35 Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124–33.
- 36 Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487–94.
- 37 <http://amadeus.registry.cz/>
- 38 Klein BE, Klein R, Jensen SC. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;112:289–95.
- 39 Matušková V, Kolář P, Vysloužilová D. Ranibizumab v léčbě vlnké formy VPMĐ – dvouleté výsledky léčby z registru Amadeus. *Čes Slov Oftalmol* 2012;5:171–7.

Přínos přípravků proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktorů v oftalmologii

Benefit of anti-vascular endothelial growth factor treatment in ophthalmology

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO

Oční klinika LF MU a FN, Brno



SOUHRN

Přípravky proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF) patří mezi nejnovější léčbu v oftalmologii. Využívají se v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, léčbě diabetického makulárního edému, makulárního edému následkem okluze retinální žíly a k terapii sekundárních choroidálních neovaskularizací při patologické myopii nebo u jiných onemocnění. V současné době jsou dostupné dva přípravky – ranibizumab (Lucentis, Novartis) a aflibercept (Eylea, Bayer). Ranibizumab je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti VEGF. Aflibercept je fúzní protein, který se skládá s extracelulárních domén lidského receptoru VEGF 1 a 2 a fragmentu lidského imunoglobulinu G (tzv. falešný receptor). Oba přípravky redukuje proliferaci endotelových buněk, snižují vaskulární permeabilitu cév a blokuje tvorbu nových cév. Látky se aplikují v lokální anestezii do sklivce, nutná je opakovaná aplikace. Léčba je hrazena ze zdravotního pojištění a je soustředěna ve specializovaných centrech.

KLÍČOVÁ SLOVA

ranibizumab, aflibercept, vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace, diabetický makulární edém, okluze retinální žíly, neovaskulární choroidální membrána

SUMMARY

Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) preparations are among the latest ophthalmic treatments. These preparations are used in the treatment of wet form of age-related macular degeneration, treatment of diabetic macular edema, macular edema due to retinal vein occlusion, and treatment of secondary choroidal neovascularization in pathological myopia or other diseases. Currently two preparations are available – ranibizumab (Lucentis, Novartis) and aflibercept (Eylea, Bayer). Ranibizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody fragment against VEGF. Aflibercept (Eylea, Bayer) is a fusion protein consisting of extracellular domains of human VEGF receptor 1 and 2 and a human IgG fragment (the so-called false receptor). Both preparations reduce the proliferation of endothelial cells, reduce vascular permeability of the vessels, and block the formation of new blood vessels. Substances are applied in topical anesthesia to the vitreous body, repeated application is necessary. The treatment is covered by health insurance and is concentrated in specialized centres.

KEY WORDS

ranibizumab, aflibercept, wet form of age related macular degeneration, diabetic macular oedema, retinal vein occlusion, neovascular choroidal membrane

ÚVOD

Vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) je glykoprotein, který hraje klíčovou roli ve fyziologické i patologické angiogenezi. VEGF představuje skupinu šesti izomerů – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E a placentární růstový faktor (placental growth factor, PlGF).¹ Nejdůležitějším mediátorem angiogeneze je VEGF-A. Tento glykoprotein má devět izoform – VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF₁₆₃, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ a VEGF₂₀₆. Isoforma VEGF₁₆₅ hraje nejdůležitější roli v patologické angiogenezi, isoforma VEGF₁₂₁ naopak dominuje v angiogenezi fyziologické, např. v prenatálním vývoji.²

Molekula VEGF aktivuje tři tyrozinkinázové receptory – VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Za indukcii angiogeneze je zodpovědný především VEGFR-2, lokalizovaný na endotelových buňkách cév.^{3,4} Placentární růstový faktor se váže pouze na VEGFR-1, který se nachází také na povrchu leukocytů. V oku je VEGF syntetizován retinálním pigmentovým epitelem. Hlavním stimulem pro jeho tvorbu je hypoxie. VEGF je pravděpodobně hlavním patofyziologickým agens při rozvoji choroidálních neovaskularizací u věkem podmíněné makulární degenerace nebo při patologické myopii (krátkozrakosti), dále při vzniku diabetické retinopatie či při rozvoji změn po uzávěru sítnicové žíly (obr. 1, 2 a 3). U všech těchto diagnóz byla prokázána zvýšená koncentrace VEGF ve sklivci. Placentární růstový faktor současně podporuje svým působením leukocytární infiltraci a rozvoj zánětu.⁵⁻⁷

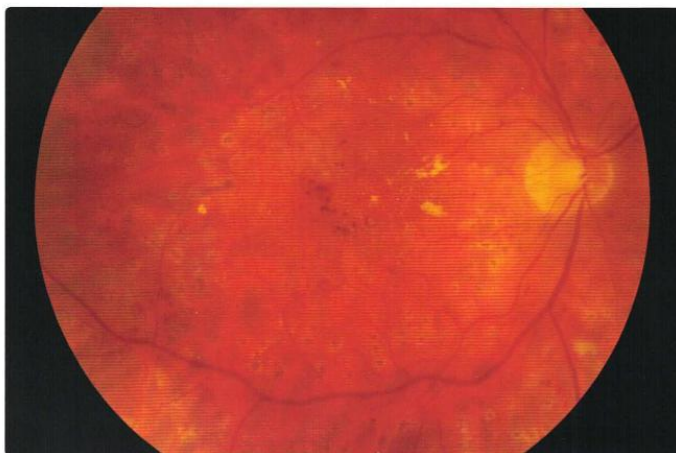
V současné době jsou dostupné dva přípravky – ranibizumab (Lucentis, Novartis) a aflibercept (Eylea, Bayer). Oba tyto přípravky redukují proliferaci endotelových buněk, snižují vaskulární permeabilitu cév a blokují tvorbu patologických nových cév.

MECHANISMUS PŮSOBENÍ PROTILÁTEK PROTI VEGF

Ranibizumab je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti VEGF. Má nízkou molekulovou hmotnost (48 kDa oproti 148 kDa celé protilátky). Molekula ranibizumabu má díky odstranění Fc části protilátky menší antigenní aktivitu než celá molekula protilátky a 5–20krát vyšší vazebnou schopnost k molekule VEGF-A než kompletní



Obr. 1 Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace Zdroj: archiv autorky



Obr. 2 Diabetický makulární edém Zdroj: archiv autorky



Obr. 3 Kmenová okluze sítnicové žíly Zdroj: archiv autorky

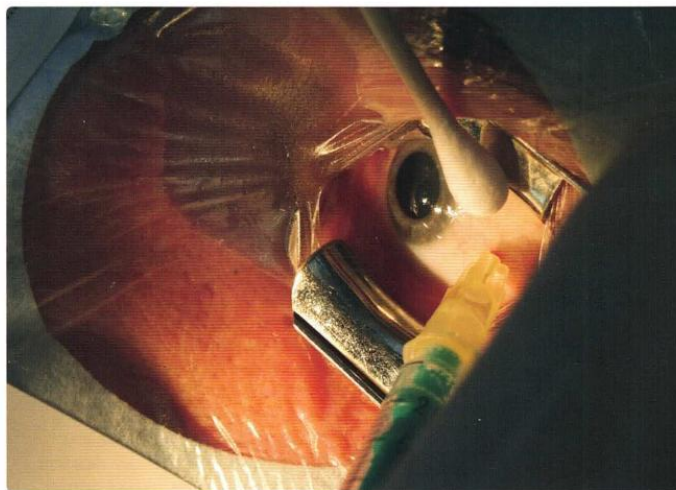
protilátka; systémový poločas je dvě hodiny.⁸ Biologický poločas eliminace ranibizumabu v prostoru sklivce je 10 dní. Ranibizumab blokuje všechny izoformy VEGF-A, konkrétně tu část molekuly VEGF-A, která slouží k navázání na receptor VEGF v endotelových buňkách. Svým působením redukuje proliferaci endotelových buněk, snižuje vaskulární permeabilitu cév a zastavuje tvorbu nových cév.⁹ Ranibizumab je produkován v prokaryotických buňkách *Escherichia coli*, a proto neobsahuje žádné glykosylované části.⁸

Aflibercept je fúzní protein, který se skládá z extracelulárních domén humánního receptoru VEGF 1 a 2 a fragmentu humánního imunoglobulinu G (IgG). Působí jako rozpustný tzv. falešný receptor, jeho vazebná afinita je vyšší než afinita přirozených receptorů. Jeho molekulová hmotnost je 115 kDa. Váže se na VEGF-A a na rozdíl od ranibizumabu i na placentární růstový faktor. Působí přes dva tyrozinkinázové receptory – VEGFR-1 a VEGFR-2. Placentární růstový faktor se váže pouze na receptor VEGFR-1. Plazmatické koncentrace afliberceptu jsou nízké (0,02 µg během 1–3 dnů), v plazmě se vyskytuje jako neaktivní stabilní komplex s VEGF. Je vyráběn DNA technologií v buňkách K1 ovarii křečička čínského.¹⁰

INDIKACE PROTILÁTEK PROTI VEGF A POSTUP PŘI LÉČBĚ

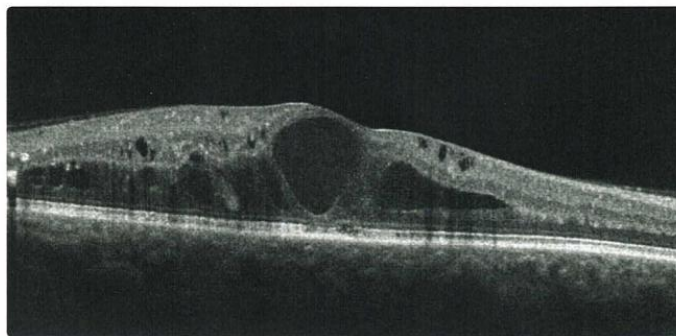
Obě látky se aplikují v lokální anestezii do sklivce. Aplikace se provádí za aseptických podmínek na operačním nebo zákrokovém sále. Injekční jehla (30 G) se zavádí přes sklěru 3,5–4,0 mm od limbu (okraje rohovky), objem podaného léčiva je 50 µl, tj. 0,5 mg ranibizumabu nebo 2 mg afliberceptu (**obr. 4**). Kontraindikací podání je přítomnost (nebo podezření na přítomnost) nitroočního nebo periokulárního zánětu nebo hypersenzitivita na účinnou či pomocnou látku.

Léčba je hrazena ze zdravotního pojištění a je soustředěna ve specializovaných centrech (<http://www.cvr.s.cz/> centra-pro-aplikaci-anti-vegf). Každý přípravek má své doporučené aplikační schéma. Indikační kritéria jsou shrnuta v **tab. 1**. Monitoring léčby se provádí pomocí vyšetření zrakové ostrosti na speciálních optotypch (ETDRS [Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study] optotypy), nález na sítnici je monitorován pomocí



Obr. 4 Aplikace látky do sklivcového prostoru

Zdroj: archiv autorů



Obr. 5 Diabetický makulární edém na optické koherenční tomografii

Zdroj: archiv autorů

optické koherenční tomografie (optical coherence tomography, OCT; **obr. 5**). Při vstupním vyšetření k potvrzení diagnózy je prováděno vyšetření s kontrastní látkou (fluorescenční angiografie).

Léčba ranibizumabem se zahajuje měsíčními aplikacemi do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění (v úvodní dávce jsou obvykle potřeba minimálně tři aplikace). Následně jsou lékařem stanoveny intervaly sledování a léčby na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů (biomikroskopie fundu, vyšetření OCT, event. fluorescenční angiografie).¹¹

Léčba afliberceptem má při léčbě vlhké formy věkem podmíněné degenerace makuly (VPM) fixní schéma dávkování. Na počátku léčby se podává jedna intravitreální injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích

dávkách, následně se podává jedna injekce každé dva měsíce a není žádný požadavek na kontroly mezi injekcemi. Po prvních 12 měsících léčby přípravkem Eylea a na základě výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů může být léčebný interval prodloužen. U léčby makulárního edému v důsledku sítnicové žilní okluze se aplikuje jedna intravitreální injekce měsíčně do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění. Léčba diabetického makulárního edému se zahajuje pěti měsíc po sobě jdoucími dávkami jedné intravitreální injekce, s následným podáváním každé dva měsíce. Kontroly mezi aplikacemi nejsou požadovány.¹²

Léčba se u obou přípravků ukončuje tehdy, pokud výsledky provedených vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že léčba není pro pacienta přínosná.^{11,12}

VLHKÁ FORMA VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE

Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) je degenerativní onemocnění postihující místo nejostřejšího vidění – žlutou skvrnu (makulu). Rozlišujeme dvě formy – suchou a vlhkou. U suché formy dochází k atrofii retinálního pigmentového epitelu (retinal pigment epithelium, RPE) a ke tvorbě drúz (hromadění lipofuscinu) bez vzniku patologických neovaskularizací. U vlhké formy v důsledku hypoxie způsobené angiosklerózou vzniká choroidální neovaskularizace. Z těchto cév prosakuje tekutina a jsou křehké, na sítnici ve žluté skvrně vzniká edém a krvácení. Bez léčby protilátkami anti-VEGF dochází u 80–90 % pacientů k postupné fibrotizaci choroidální neovaskulární membrány ve žluté skvrně (makule) a ke vzniku centrálního skotomu.¹³

Věkem podmíněná makulární degenerace je nejčastější příčinou praktické slepoty populace nad 65 let

věku ve vyspělých zemích. Vlhká forma postihuje 10–15 % pacientů s VPMD, ale u 80–90 % těchto pacientů vede k praktické slepotě.^{14,15}

Podle umístění choroidální neovaskularizace vzhledem k retinálnímu pigmentovému epitelu rozlišujeme okultní, minimálně klasické a klasické choroidální neovaskularizace. Podrobná indikační kritéria jsou uvedena v **tab. 1**.

Klinické studie

Účinnost ranibizumabu v léčbě minimálně klasických a okultních choroidálních neovaskularizací byla testována v klinické studii MARINA. Ve skupině pacientů (n = 238) dostávajících 0,5 mg ranibizumabu měsíčně bylo po 12 měsících dosaženo průměrného nárůstu zrakové ostrosti 6,6 písmene optotypů ETDRS. Zisk písmen byl udržen po celou sledovací dobu 24 měsíců. Ve skupině s placebem naopak došlo k poklesu zrakové ostrosti o 10,4 písmene optotypů ETDRS.¹⁶

Přínos ranibizumabu v léčbě klasických membrán byl zkoumán ve studii ANCHOR. Průměrný zisk písmen ve skupině léčené ranibizumabem byl 11,3 písmene.¹⁷

Bezpečnost a účinnost přípravku aflibercept hodnotily studie VIEW 1 a VIEW 2. Ve skupině léčené afliberceptem (tři úvodní injekce po jednom měsíci a následně aplikace po dvou měsících) byl po roce léčby zisk 8,4 písmene a po dvou letech léčby 7,6 písmene. Ve skupině referenční léčené ranibizumabem (injekce v měsíčních intervalech) byl po roce léčby zisk 8,7 písmene a po dvou letech léčby 7,9 písmene. Zrakovou ostrost se podařilo udržet ve skupině léčené afliberceptem po roce léčby u 95,6 % pacientů a u 94,4 % ve skupině léčené ranibizumabem. Zisk 15 a více písmen po dvou letech léčby byl zaznamenán u 33,4 % pacientů léčených afliberceptem a u 31,6 % pacientů léčených ranibizumabem.¹⁸

Tab. 1 Indikační kritéria přípravků ranibizumab a aflibercept

Onemocnění	Charakter očního onemocnění	Zraková ostrost + charakter léze	Charakteristika interního onemocnění
Věkem podmíněná makulární degenerace	Subfoveální aktivní choroidální neovaskularizace	<ul style="list-style-type: none"> > ZO 0,5–0,1 > rozsah léze do 8 DA > submakulární krvácení do 25 % léze > degenerace omezena jen na jedno oko 	
Makulární edém při uzavěru sítnicové žíly	Makulární edém trvající maximálně jeden rok a nereagující na laserovou léčbu	<ul style="list-style-type: none"> > ZO 0,5–0,05 > CRT nad 250 μm 	<ul style="list-style-type: none"> > Kompenzace pacienta po interní strážce > KI: infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda před méně než třemi měsíci
Diabetický makulární edém	Diabetický makulární edém trvající maximálně dva roky při neúčinné terapii laserem; vylučující je pokročilá diabetická retinopatie	<ul style="list-style-type: none"> > ZO 0,5–0,2 (postižení hůře vidoucího oka) > ZO 0,5–0,125 (postižení jediného vidoucího oka) > CRT nad 300 μm 	<ul style="list-style-type: none"> > Diabetes mellitus 1. nebo 2. typu > HbA_{1c} < 70,0 mmol/mol > CHOL < 4,8 mmol/l > TK < 140/90 mm Hg, > kreatinin < 180 μmol/l (ne starší než tři měsíce) > KI: stav po CMP
Choroidální neovaskularizace při patologické myopii*	Vysoké myopie (větší než –6 dioptrií sférické ekvivalence), předozadní délka oka ≥ 26 mm, aktivní prosakování v důsledku léze choroidální neovaskulární membrány, přítomna intraretinální nebo subretinální tekutina	<ul style="list-style-type: none"> > ZO 0,6–0,06 > lokalizace léze subfoveálně, případně juxtafoveálně, extrafoveálně či při hranici papily zrakového nervu, vždy s postižením centrální makulární oblasti 	

ZO – zraková ostrost; DA – plocha terče zrakového nervu, disc area; CRT – centrální tloušťka sítnice, central retinal thickness (měřená na optické koherenční tomografii); HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, CHOL – cholesterol; TK – krevní tlak

* schválena úhrada pouze u ranibizumabu

Poznámka: Úhrada není dosud schválena pro diagnózu idiopatické neovaskulární membrány.

Zdroj: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029795&tab=prices>

DIABETICKÝ MAKULÁRNÍ EDÉM

Diabetická retinopatie je mikrovaskulární komplikací diabetu. Diabetický makulární edém je nejčastější příčinou poklesu zrakové ostrosti u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a také nejčastější příčinou praktické slepoty ve věkové skupině do 65 let. Mezi hlavní rizikové faktory patří délka trvání diabetu a kompenzace diabetu (koncentrace glykovaného hemoglobinu).

Makulární edém je obecně definován jako ztlustění sítnice, prosáknutí či tvrdé exsudáty do vzdálenosti 1 500 µm od centra makuly. Vzniká v důsledku zhroutení hematookulární bariéry, což má za následek akumulaci extracelulární tekutiny v sítnici, vznik sítnicového edému a ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů.¹⁹ Rozlišujeme fokální, difúzní a ischemický makulární edém.

Základní léčbou je provedení laserové fotokoagulace sítnice (tzv. fokální nebo mřížková fotokoagulace). U fokálního diabetického makulárního edému je úspěšnost laserové fotokoagulace 80 %, u difúzního diabetického makulárního edému je menší, zlepšení o více než tři řádky optotypů bylo zaznamenáno pouze u 3 % pacientů.²⁰

Klinické studie

Základní klinické studie, které prokázaly účinnost ranibizumabu u diabetického makulárního edému, byly studie RESOLVE a RESTORE. Ve studii RESOLVE byl ranibizumab podáván první tři měsíce po měsíci a potom každý měsíc režimem PRN (*pro re nata*). U takto léčených pacientů bylo zjištěno zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti o 8 písmen. Průměrně bylo nutno podat deset injekcí za rok.²¹ Ve studii RESTORE byla srovnávána léčba ranibizumabem v monoterapii a v kombinaci s laserem. Zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti o tři a více řádků optotypů bylo dosaženo u 23 % pacientů. Průměrný počet aplikací ranibizumabu byl sedm injekcí za rok.²²

Srovnání účinnosti léčby afliberceptem vůči laserové koagulaci bylo provedeno ve studiích VIVID v Evropě a VISTA ve Spojených státech amerických. Pacienti léčení pěti úvodními injekcemi a následně injekcemi ve dvouměsíčních intervalech získali průměrně 10,7 písmene. U pacientů léčených laserovou fotokoagulací byla průměrná změna zrakové ostrosti +1,2 písmene.²³

OKLUZE RETINÁLNÍ ŽÍLY

Okluze retinální žíly (retinal vein occlusion, RVO) může být kmenová (central retinal vein occlusion, CRVO) nebo větвовá (branch retinal vein occlusion, BRVO). Postihuje 0,5 %, resp. 1,8 % pacientů starších 50 let. Nejčastěji dochází k uzavěru retinální žíly v místě arteriovenózního křížení nebo na lamina cribrosa papily zrakového nervu. Následkem uzavěru retinální žíly dochází k hypoxii a k rozvoji makulárního edému, který vede k poklesu zrakové ostrosti.²⁴

Klinické studie

Účinek ranibizumabu v léčbě makulárního edému při BRVO byl studován ve studii BRAVO. Ve skupině léčené 0,5 mg ranibizumabu byl získán 18 písmen optotypů ETDRS.²⁵

V klinické studii CRUISE byl hodnocen přínos ranibizumabu v léčbě makulárního edému při CRVO. Pacienti léčení 0,5 mg ranibizumabu vykazovali získání 15 písmen optotypů ETDRS.²⁶

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byla hodnocena oproti „shame“ léčbě ve dvou studiích. Studie GALILEO studovala účinek u makulárního edému následkem kmenové žilní okluze. Po roce léčby byl ve skupině léčené afliberceptem zaznamenán získání 16,9 písmen oproti skupině neléčené (získání 3,8 písmen).²⁷ Studie VIBRANT se zabývala makulárním edémem při větвовé okluzi sítnicové žíly. Po roce léčby dosáhl získání zrakové ostrosti 17,1 písmene, ve skupině léčené laserem byl získán pouze 12,2 písmene.²⁸

MYOPICKÁ CHOROIDÁLNÍ NEOVASKULARIZACE

U pacientů s myopií (krátkozrakostí) je nejčastější příčinou změny refrakce delší axiální délka oka. Vysoká myopie bývá provázena rozvojem chorioretinální atrofie, v periférii sítnice mohou být přítomny periferní degenerace a v makule se může rozvíjet myopická choroidální neovaskulární membrána.

Klinické studie

Studie RADIANCE se zabývala účinkem a bezpečností ranibizumabu u pacientů s myopickou choroidální membránou. Po 12 měsících léčby bylo dosaženo zlepšení zrakové ostrosti o 12,5 písmene. Za první rok léčby bylo potřeba průměrně 4,5 injekce.²⁹

Účinkem afliberceptu se zabývala studie MYRROR, která proběhla v Asii. Léčení pacienti získali na zrakové ostrosti 13,5 písmene, u pacientů

v kontrolní skupině bez léčby se zraková ostrost zlepšila o 3,9 písmene po 48 týdnech sledování.³⁰

DALŠÍ INDIKACE

Ranibizumab je schválen i pro léčbu ostatních choroidálních membrán, tj. jiných než při věkem podmíněné makulární degeneraci nebo při patologické myopii. Léčbou těchto choroidálních neovaskularizací ranibizumabem se zabývala studie MINERVA. Po roční léčbě se u pacientů zlepšila zraková ostrost o 11 písmen.³¹

V České republice existuje celonárodní registr Amadeus (Age-related MACular DEgeneration in patientS in the Czech Republic) pro sledování pacientů léčených protilátkami anti-VEGF pro diagnózu vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace a diabetický makulární edém.³²

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROTILÁTEK PROTI VEGF

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří komplikace spojené s vlastním intravitreálním podáním, mezi časné a málo závažné patří spojivkové krvácení, přechodné zhoršení zrakové ostrosti, bolest oka nebo zvýšení nitroočního tlaku. K nejzávažnějším očním komplikacím v souvislosti s injekcemi podávanými do sklivce patří endofthalmitida (zánět všech nitroočních struktur) a odchlípení sítnice. Endofthalmitida se v klinických studiích u obou přípravků vyskytla ve srovnatelné míře, tj. 0,03 %.³³

Nežádoucí celkové účinky po intravitreálním podání protilátek anti-VEGF, především vznik trombotických arteriálních příhod, byly dlouhou dobu předmětem zkoumání v mnoha multicentrických studiích. Dosud dostupná data ze studií MARINA a ANCHOR nepotvrdila vliv intravitreální aplikace ranibizumabu na výskyt závažných celkových nežádoucích účinků.^{16,17} Srovnání celkových závažných nežádoucích účinků proběhlo ve studii VIEW 1 a VIEW 2.¹⁸ Úmrtí z cévní příčiny byla zaznamenána během jednoho roku u devíti pacientů léčených afliberceptem (z celkem 1 824 pacientů) a u dvou pacientů léčených ranibizumabem (z celkového počtu 595). Infarkt myokardu bez následného úmrtí proběhl během ročního sledování u 15 pacientů (z 1 824) ve skupině léčené afliberceptem a u šesti pacientů ve skupině s ranibizumabem (z 595).

Cévní mozková příhoda bez následku úmrtí byla pozorována u osmi pacientů léčených afliberceptem a u dvou pacientů léčených ranibizumabem. Ani v jednom případě nebyl rozdíl mezi oběma skupinami statisticky významný.³⁴

ZÁVĚR

Ranibizumab a aflibercept svým působením přes blokádu VEGF prokazatelně vedou k regresi choroidálních neovaskulárních membrán u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací, s patologickou

myopií nebo idiopatickou choroidální neovaskularizací a zmenšují edém ve žluté skvrně u pacientů s diabetem a s uzávěrem retinální žíly. V případě všech diagnóz je intravitreální aplikace anti-VEGF látek v současné době jedinou možností, která vede ke zlepšení zrakové ostrosti.

LITERATURA

- Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 1996;4:439–442.
- Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003;4:483–489.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669–676.
- Miller JW, Le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013;120:106–114.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;6:859–870.
- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor age-related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690–1696.
- Noma H, Funatsu H, Yamasaki H, et al. Aqueous humour levels of cytokines are correlated to vitreous levels and severity of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 2008;22:42–48.
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859–870.
- Blick S, Keating G, Wagstaff A. Ranibizumab. *Adis Drug Profile* 2007;8:1199–1206.
- Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, et al. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154:222–226.
- http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf Spc rnb
- http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf
- Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1640–1642.
- Cruickshanks K, Klein R, Klein B, et al. Sunlight and age-related macular degeneration the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514–518.
- Tan JS, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:656–665.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New Engl J Med* 2006;14:1419–1431.
- Brown DM, Michels M, Kaiser P, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;117:57–65.
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193–201.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464–1474.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
- Kasein P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). *Diabetes Care* 2010;33:2399–2405.
- Mitchel P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–625.
- Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044–2052.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, et al. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513–518.
- Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102–1112.
- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124–1133.
- Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: One-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology* 2014;121:202–208.
- Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology* 2016;123:330–336.
- Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014;121:682–692.
- Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. MYRROR Investigators. Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology* 2015;122:1220–1227.
- Lai TYY, Staurengi G, Lanzetta P, et al. MINERVA Study Group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA Study. *Retina* 2017;12.
- Matušková V, Kolář P, Vysloužilová D, et al. Ranibizumab in the ARMED wet form of age-related macular degeneration treatment – two years results obtained from the AMADEuS Registry. *Cesk Slov Oftalmol* 2012;68:171–177.
- Forooghian F, Albani DA, Kirker AW, Merkur AB. Comparison of endophthalmitis rates following intravitreal injection of compounded bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. *Can J Ophthalmol* 2017;52:616–619.
- Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Feb 8;2:CD011346.

PŮVODNÍ PRÁCE

Léčba vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace fotodynamickou terapií s verteporfinem – dlouhodobé výsledky

Vysloužilová D., Kolář P.,
Matušková V., Vlková E.

Oční klinika Lékařské fakulty Masarykovy
univerzity
a Fakultní nemocnice, Brno,
přednosta prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

SOUHRN

Fotodynamická terapie s verteporfinem (Visudyne – Novartis G, Basel, Switzerland) je jednou z používaných léčebných metod u pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace.

Efektivitu fotodynamické terapie s verteporfinem jsme na našem pracovišti ověřili na souboru 301 pacientů (114 mužů, 187 žen) průměrného věku 73,5 let se subfoveolárně lokalizovanou převážně klasickou choroidální neovaskulární membránou v rámci vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sledovací doba u pacientů zařazených do studie byla 6–36 měsíců (průměr 21 měsíců).

Pacienti podstoupili v průběhu sledovacího období 1–5 sezení fotodynamické terapie (průměrně 1,45 sezení). Průměrná centrální zraková ostrost byla před zahájením léčby $0,708 \pm 0,24$ logMAR. Na konci tříletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost $1,016 \pm 0,36$ logMAR. Během této doby došlo k poklesu centrální zrakové ostrosti o 3,08 řádku (15,4 písmene) ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů.

Za stabilizaci centrální zrakové ostrosti je považováno zhoršení o méně než 3 řádky ETDRS optotypů. Tohoto cíle bylo dosaženo ve sledovacím období u 2/3 pacientů léčených pomocí fotodynamické terapie s verteporfinem.

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, choroidální neovaskulární membrána, fluorescenční angiografie, fotodynamická terapie s verteporfinem

SUMMARY

Photodynamic Therapy with Verteporfin in Treatment of Wet Form ARMD – Long Term Results

Photodynamic therapy with Verteporfin (Visudyne - Novartis AG, Basel, Switzerland) is a method designed for treatment of the wet form of age-related macular degeneration.

Effectiveness of photodynamic therapy with Verteporfin we approved on our department in group of 301 patients (114 males, 187 women) of average age 73.5 years with predominantly classic choroidal neovascular membrane in subfoveal localization in wet form of age-related macular degeneration. The follow up period in this group was from 6 to 36 month (mean 21 months).

Patients with predominantly classic choroidal neovascular membrane underwent during the observation period from 1 to 5 treatments (mean 1.45 treatments). Mean best corrected visual acuity was before treatment 0.708 ± 0.24 logMAR. At the end of three-year observation period was the mean best corrected visual acuity 1.016 ± 0.36 logMAR. Best corrected visual acuity dropped during this time by 3.08 lines (15.4 letters) of ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) visual charts.

Decrease of mean best corrected visual acuity less than 3 lines on ETDRS charts is considered as stabilisation. This goal was achieved in our group during observation period in 2/3 of patients.

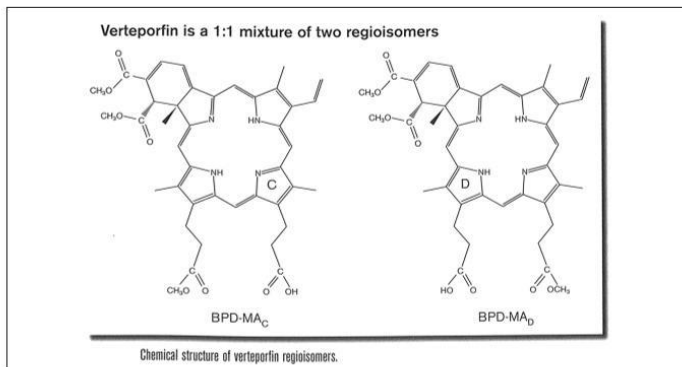
Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, fluorescein angiography, photodynamic therapy with verteporfin

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 3, p. 98–101

✉ Do redakce doručeno dne 7. 2. 2012

🖨 Do tisku přijato dne 20. 6. 2012

MUDr. Daniela Vysloužilová
Oční klinika LF MU a FN Brno Bohunice
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: dvyslouzilova@fnbrno.cz



Obr. 1. Chemická struktura verteporfinu – směs dvou regioisomerů v poměru 1:1

ÚVOD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou vzniku slepoty v populaci pacientů starších 65 let ve vyspělých zemích (2). Jedná se o multifaktoriální onemocnění způsobené kombinací vlivů prostředí a genetických faktorů (2, 3, 4). Výsledkem přirozeného průběhu onemocnění je těžké postižení centrální zrakové ostrosti (CZO), a to v mnoha případech až na úroveň praktické slepoty (4).

Významnou etapou v historii léčby VPMD byl objev možnosti léčby choroidální neovaskulární membrány (CNV) pomocí fotosenzibilizujících látek. Jako první účinný fotosenzibilizátor byl použit verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland) (3). Tím byl dán základ pro rozvoj fotodynamické terapie s verteporfinem (PDT). Verteporfin je fotosenzibilizující látka, která patří do skupiny benzoporphyrinových derivátů (obr. 1).

Vysoká selektivita účinku molekul verteporfinu na neovaskulární tkáň je dána jejich preferenční vazbou k receptorům pro low-density lipoproteinové molekuly (LDL) (1). Tyto receptory jsou přítomny hlavně právě na povrchu endoteliálních buněk u neovaskulárních choroidálních membrán (CNV), které jsou zde vysoce kumulovány z důvodu zvýšené potřeby exprese receptorů pro LDL v rychle se dělících buňkách uvnitř neovaskulární tkáně (1). Molekula verteporfinu je uvnitř buňky vázána na struktury cytoplazmy. Verteporfin, aktivovaný laserovým paprskem, generuje tvorbu volných radikálů a singletního kyslíku. Mechanismus fotochemického účinku verteporfinu je tedy dvojitý:

1. Volné radikály reagují s lipidy u buněčných membránách, což způsobuje strukturální a funkční poškození buňky.
2. Singletní kyslík reaguje přímo s bu-

něnými strukturami a vede tím k bezprostřední buněčné smrti.

Postižení endoteliálních buněk kapilár vede ke vzniku intravaskulární trombózy díky intravaskulární blokádě agregovanými trombocyty, erytrocyty, leukocyty a fibrinem (5). Na zvířecích modelech byla okluze neovaskulární tkáně prokázána již za 24 hodin po PDT s verteporfinem, přičemž okolní cévní struktury a velké cévy zůstávají intaktní. Verteporfin je tedy schopen selektivně okluzovat buňky sítnice, Bruchova membrána a velké cévy zůstávají nepostiženy (5, 6). Hlavní výhodou selektivního účinku fotodynamické terapie s verteporfinem je tedy fakt, že důležité struktury sítnice a cévnatky, které jsou zodpovědné za tvorbu zrakového vjemu, zůstávají nepoškozené (na rozdíl od klasické laserové fotokoagulace).

Účinnost PDT v léčbě vlhké formy VPMD byla prověřena ve dvou velkých klinických studiích: TAP (Treatment of AMD with Photodynamic Therapy), VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy). Celkem bylo zařazeno 1236 pacientů ve stadiích I až III klinického výzkumu a účinnost léčby byla prokázána u porovnání pacientů léčených aktivní látkou (verteporfinem) proti pacientům léčeným placebem (8).

MATERIÁL A METODIKA

Jedná se o retrospektivně hodnocený soubor pacientů po fotodynamické terapii pro klasickou nebo predominantně klasickou CNV v rámci vlhké formy VPMD.

Diagnóza a typ choroidální membrány byly stanoveny na základě provedení fluorescenční angiografie a OCT vyšetření. CNV byla u všech očí lokalizována subfoveolárně. Zařazeny byly pouze ti ne-

mocní, u nichž byla diagnostikována klasická nebo převážně klasická CNV (CNV, u nichž byl podíl klasické složky větší než 50 %). U každého z pacientů byla vyloučena porfyrie, těžká porucha funkce jater, nestabilní angina pectoris, které jsou hlavními kontraindikacemi provedení fotodynamické terapie s verteporfinem.

Všichni pacienti podstoupili komplexní oftalmologické vyšetření, které zahrnovalo:

- Stanovení zrakové ostrosti na ETDRS optotypech.
- Biomikroskopii předního segmentu na šterbinové lampě.
- Biomikroskopii fundu v arteficiální mydriáze pomocí 78D a 60D čočky.
- OCT vyšetření.
- Barevné a red free foto fundu.
- FAG.

CZO jsme stanovovali na ETDRS optotypech. Pro účely statistického zpracování byla hodnota CZO udávána v logaritmických hodnotách (logMAR – logaritmus minimálního úhlu rozlišení). Hodnotě CZO 4/4 (Snellenův ekvivalent 1,0) odpovídá hodnota 0,0 logMAR. Hodnotě 4/40 (Snellenův ekvivalent 0,1) potom odpovídá hodnota hodnota 1,0 logMAR.

Při provedení PDT byl použit standardní léčebný protokol, který byl doporučen studiemi TAP a VIP: dávka verteporfinu 6 mg/m², rychlost infuze 3 ml/min, trvání infuze 10 min, zahájení aplikace laserového záření o vlnové délce 690 nm 15 min po startu infuze, světelná dávka 50 J/cm², intenzita 600 mW/cm², délka aplikace laserového záření 83 s (7, 8, 9).

Velikost CNV v mikrometrech byla stanovena pomocí měřicího software digitálního zobrazovacího systému Image Net ver. 2.14 (Topcon, Japan) ze snímků získaných při fluorescenční angiografii. Měření velikosti CNV předcházelo každému sezení PDT. Velikost použité laserové stopy byla odvozena z hodnoty největšího průměru CNV s přičtením kolaterální zóny 1000 μm.

Do 3 měsíců po provedení PDT s verteporfinem nejčastěji dochází k reperfuzi CNV. V tomto intervalu bylo proto indikováno znovu kompletní oftalmologické vyšetření, biomikroskopie fundu a OCT vyšetření a při průkazu intraretinální tekutiny na OCT i kontrolní FAG. Pokud byla prokázána reperfuzie CNV, bylo provedeno další sezení PDT s verteporfinem až do stabilizace nálezu v makule.

K provedení laserového zákroku byl použit přístroj Visulas 690s (Zeiss, Germany). Laserová stopa byla aplikována pomocí kontaktní čočky Equator Plus (Volk Optical Inc., USA), která poskytuje velmi dobrou vizualizaci makulární oblasti i přes užší zornici nebo denzní čočková pouzdra při pseudofakii.

Tab. 1. Charakteristika souboru

Počet očí	301
Věk	73,5 ± 9,5 roku
Pohlaví	114 mužů 187 žen
Velikost léze	4563 ± 1375 μm
Sledovací doba	6–36 měsíců (N21 měsíců)
Typ CNV	100% klasická a převážně klasická CNV

SLEDOVANÝ SOUBOR

Soubor tvoří 301očí 301pacientů (114 mužů, 187 žen) průměrného věku 73,5 roku. Sledovací doba subjektů zařazených do studie byla 6–36 měsíců (v průměru 21 měsíců). Pacienti byli léčeni v období 12/2002–06/2010 (viz tab. 1).

U všech pacientů bylo za uvedené období léčeno pouze jedno oko. Na druhém oku byla suchá forma VPMD nebo terminální nálezy vlhké formy VPMD (disciformní jizva). O praktického monokula se jednalo v 65 případech.

VÝSLEDKY

CZO na začátku sledovacího období byla v rozmezí 0,708 ± 0,24 logMAR. Medián CZO před zahájením terapie byl na úrovni 0,7 logMAR. Nemocní tedy před zahájením terapie rozpoznali nejčastěji 4 řádky ETDRS optotypu - 20 písmen.

Průměrná velikost CNV před zahájením prvního sezení PDT byla 4563 ± 1375 mikrometrů. Pacienti podstoupili v průběhu sledovacího období 1–5 sezení PDT s verteporfinem (průměrně 1,8 sezení). Opakování PDT bylo indikováno na základě prokázané aktivity CNV na OCT a FAG.

Jednoleté výsledky

Jednoleté sledovací období dokončilo 261 pacientů ze souboru (87 %), jejichž hodnota CZO byla v rozmezí 0,75 logMAR ± 0,16 logMAR. Medián CZO byl po jednom roce na úrovni 0,8 logMAR.

V prvním roce sledování jsme ke stabilizaci použili průměrně 1,9 sezení PDT.

Dvouleté výsledky

Dvouleté sledovací období ukončilo 157 pacientů (52 %). CZO byla v rozmezí 0,745 logMAR ± 0,22 logMAR. Medián CZO byl po dvou letech sledování na úrovni 0,82 logMAR. V druhém roce sledování bylo nutno ke stabilizaci použít jen 0,42 sezení PDT.

Tříleté výsledky

Tříleté sledovací období ukončilo 122 pacientů (41 %). CZO se pohybovala v rozmezí 1,016 ± 0,36 logMAR. Medián CZO byl po 3 letech sledování na úrovni 0,96 logMAR.

Ve třetím roce sledování bylo nutno ke stabilizaci použít 0,26 sezení PDT.

DISKUSE

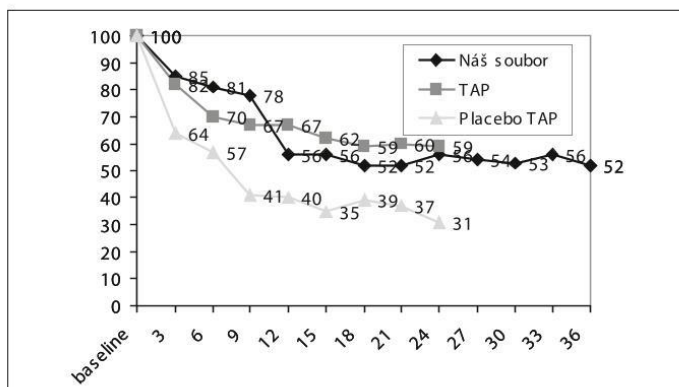
Za stabilizaci stavu byla považována ztráta méně než 3 řádků ETDRS optotypů. Tato ztráta představuje zdvojnásobení minimálního úhlu rozlišení. Průměrná CZO před započítáním terapie byla na hodnotě 0,708 ± 0,24 logMAR. Na konci tříletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost 1,016 ± 0,36 logMAR. Došlo tedy k poklesu CZO o 2,92 řádku ETDRS optotypů a stabilizace CZO bylo tak dosaženo u 52 % pacientů v souboru.

Ztráty méně než 6 řádků ETDRS optotypů bylo dosaženo u 78 % pacientů souboru. Vývoj CZO v souboru našich pacientů (pro srovnatelnost údajů jen ve dvouletém období) a jeho srovnání s výsledky studie TAP je znázorněn v grafu 1.

Soubor tvořili pacienti s klasickou nebo převážně klasickou CNV v subfoveolární lokalizaci. Tento údaj velmi úzce souvisí s mírou agresivity CNV, která je u tohoto typu CNV vysoká. Je to dáno polohou neovaskulárního komplexu CNV. U klasické CNV se komplex nachází mezi buňkami pigmentového epitelu sítnice (PE) a fotoreceptory. Fotoreceptory jsou tedy daleko snáze postižitelné, než u okultní CNV, u které se neovaskulární komplex nachází v choriokapilaris pod buňkami PE. V tomto případě dochází k ovlivnění fotoreceptorů až druhotně prostřednictvím edému a dysfunkce buněk PE (5, 8).

Zhoršení centrální zrakové ostrosti o 3 řádky ETDRS optotypů představuje zdvojnásobení minimálního úhlu rozlišení, což v praxi znamená, že pacient rozezná na optotypu pouze znaky dvojnásobné velikosti. Za stabilizaci nálezu je proto považováno ve velkých klinických studiích zabývajících se terapií VPMD zhoršení CZO o méně než 3 řádky ETDRS optotypů.

V našem souboru pacientů došlo v průběhu tříletého sledovacího období k poklesu CZO o 2,92 řádku ETDRS optotypů. Stabilizace CZO ve tříletém sledovacím období bylo dosaženo u 56 % pacientů. Pacienti, kteří byli léčeni ve stejné studii PDT s placebem dosáhli stabilizace CZO pouze ve 31 %. To znamená, že u 2/3 pacientů léčených placebem dochází v průběhu dvouletého sledovacího období k výraznému poklesu CZO. Srovnatelné jsou taktéž výsledky studie TAP a naše výsledky v zabránění těžkému poklesu CZO (tj. poklesu o více než 6 řádků ETDRS optotypu). V našem souboru bylo zabráněno těžkému poklesu vizu



Graf 1. Grafické znázornění vývoje CZO ve sledovacím období u převážně klasické CNV (naš soubor, TAP – soubor pacientů ve studii TAP léčených Visudyne, placebo – soubor pacientů ve studii TAP léčených placebem)

na konci sledovacího období u 78 % pacientů.

ZÁVĚR

Data pacientů, kteří byli sledováni minimálně 24 měsíců, byla porovnána s výsledky klinických studií TAP a VIP. Naše výsledky byly ve smyslu stabilizace CZO plně srovnatelné s výsledky výše jmenovaných velkých klinických studií a vykazují stabilizaci CZO

i u pacientů, kteří byli sledováni 36 měsíců.

Stabilizace CZO přinese léčeným pacientům zachování použitelné zrakové ostrosti. Tato skutečnost nabyvá rozsáhlého významu i vzhledem ke skutečnosti, že pacient se ve vyšším věku vyrovnává se ztrátou použitelné CZO velmi obtížně, nehledě na častý výskyt dalších komorbidit v této věkové skupině. I v současné éře antiVEGF preparátů lze PDT použít jako účinnou monoterapii léčby klasického typu CNV, zejména u menších lézí, s přihlédnutím na celkový stav pacienta apod., tedy s indivi-

duálně voleným terapeutickým přístupem ke každému pacientovi. Dalším nezanedbatelným faktem je úspora finančních prostředků z fondů sociálního zabezpečení, které jsou jinak slabozrakým pacientům na základě zákonných norem poskytovány.

Dle našich zkušeností představuje PDT s Visudyne i v současné době, kdy jsou již k dispozici i jiné alternativy léčby VPMD, stále účinnou miniinvazivní terapii, která má potenciál stabilizovat použitelnou CZO a zabránit vzniku praktické slepoty u 2/3 pacientů postižených vlhkou formou VPMD.

LITERATURA

1. **Allison, BA, Prothard, PH, Levy, JG.:** Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer*, 1994; 69: 833–839.
2. **Coscas, G., Coscas, F., Soubrane, G.:** Monitoring the patient after treatment: Angiographic aspect of recurrence and indications for retreatment. *J Fr Ophthalmol*, 2004; 27: 81–92.
3. **Eye Disease Case-Control Study Group:** Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110: 104–109.
4. **Heiba, IM, Elston, RC, Klein, BE et al.:** Correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Genet Epidemiol*, 1994; 11: 51–67.
5. **Klein, R, Klein, BEK, Linton, KLP:** Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Ophthalmology*, 1992; 99: 933–944.
6. **Kolář P. a kol.:** Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha, Grada, 2008.
7. **Kolář, P., Vlková, E., Vižďová, D.:** Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky. *Čas. Lék. Čes*, 2006; 145: 795–800.
8. **Schmidt-Erfurth, U, Hassan, T.:** Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000; 45: 195–214.
9. **Schmidt-Erfurth, U., Miller, JW., Sickenberg, M. et al.:** Photodynamic therapy with verteporfin for chorioidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117: 1177–1187.
10. **Soubrane, G., Kuhn, D., Coscas, G.:** Indications for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *J Fr Ophthalmol*, 2004; 27: 79–80.

Ranibizumab v léčbě vlhké formy VPMD – dvouleté výsledky léčby z registru AMADEuS

PŮVODNÍ PRÁCE

Matušková V.¹, Kolář P.¹,
Vysloužilová D.¹, Vlková E.¹,
Dušek L.², Kandrnl V.², Jarkovský J.²,
Uher M.²

¹ Oční klinika LF MU a FN Brno, přednostka
prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

² Institut biostatistiky a analýz, MU Brno,
ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

SOUHRN

Cíl: Cílem naší studie bylo retrospektivní sledování pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), kteří byli léčeni ranibizumabem po dobu 24 měsíců. Získaná data byla zadána do registru AMADEuS (Age related MAcular DEgeneration in patientS in the Czech Republic) a po jejich vyhodnocení srovnána s výsledky léčby, které byly získány na jiných pracovištích zařazených v projektu AMADEuS či s výsledky některých zahraničních studií.

Soubor pacientů a metodika: Soubor zahrnoval pacienty zařazené do registru od 1. 10. 2008 do 11. 6. 2012, kteří splňovali podmínku 24měsíčního sledovacího období. Jednalo se o 90 očí u 89 pacientů. Všichni nemocní byli komplexně vyšetřeni v makulární poradně FN Brno Bohunice a poté jim byl intravitálně aplikován ranibizumab (Lucentis, Novartis) ve třech úvodních dávkách s měsíčním odstupem. Následně byl ranibizumab aplikován „on demand“.

U 43,3 % očí byla přítomna převážně klasická, u 27,8 % okultní a u 28,9 % minimálně klasická chorioidální neovaskulární membrána (CNV). Vstupní zraková ostrost byla u 3,3 % očí v rozsahu 15–30 písmen ETDRS optotypů (20/500 – 20/200), u 61,1 % očí v rozsahu 31 – 60 písmen (20/200 – 20/63) a zrakovou ostrost více jak 61 písmen ETDRS optotypů (lepší než 20/63) mělo 35,6 % očí.

Výsledky: Průměrná vstupní nejlepší korigovaná zraková ostrost (NKZO) v našem souboru byla 54,2 písmen ETDRS (SD ± 14,4). Na kontrole za 3 měsíce od zahájení léčby byla NKZO 59,6 písmen ETDRS (SD ± 15,0), na kontrole za 6 měsíců 57,3 písmen ETDRS (SD ± 14,7), po 1 roce sledování 54,8 písmen ETDRS (SD ± 16,0), po 18 měsících sledování 53,4 písmen ETDRS (SD ± 16,8) a po 24 měsících sledování od zahájení léčby byla NKZO 51,7 písmen ETDRS (SD ± 16,9). Průměrná hodnota CRT (central retinal thickness) byla při vyšetření OCT (optická koherentní tomografie) na počátku léčby 311,4 μm (SD ± 117,9), po 3 měsících léčby 233,5 μm (SD ± 85,4), po 6 měsících léčby 262,2 μm (SD ± 102,4), po 12 měsících 261 μm (SD ± 88,4), po 18 měsících 254,9 μm (SD ± 70,0) a po 24 měsících 249 μm (SD ± 87,5). Průměrný počet dávek ranibizumabu během sledovacího období byl 5,6. Po 24měsíční sledovací době byl zisk 15 a více písmen ETDRS zaznamenán u 11,1 % pacientů, zisk 1 až 14 písmen ETDRS u 34,4 % pacientů, pokles o méně než 14 písmen ETDRS optotypů jsme pozorovali u 32,2 % pacientů a pokles více jak 15 písmen ETDRS v našem souboru byl u 22,2 % pacientů.

Závěr: Léčba vlhké formy VPMD pomocí ranibizumabu je dosud neefektivnější dostupná terapie. Registr AMADEuS má při posuzování efektivity terapie vlhké formy VPMD velký význam.

Klíčová slova: VPMD, registr, Amadeus, ranibizumab, vlhká forma, léčba

SUMMARY

Ranibizumab in the ARMD Wet Form Treatment – Two Years Results Obtained from the AMADEuS Registry

Aim: The aim of this study was the retrospective follow up of Age-Related Macular Degeneration (ARMD) wet form patients treated with ranibizumab during 24 months period. The data were recorded into the AMADEuS (Age-related MAcular DEgeneration in patientS in the Czech Republic) Registry and after their evaluation compared with treatment results obtained from other departments of ophthalmology collaborating in the AMADEuS project or results of some foreign studies as well.

Patients and methods: The group consisted of patients registered since October 1, 2008 until June 11, 2012, followed up for 24 months period. There were 90 eyes of 89 patients. All patients were completely examined in the Macular Ambulance of the Department of Ophthalmology in the Faculty Hospital Brno-Bohunice, Czech Republic, E.U., and consequently the ranibizumab (Lucentis, Novartis) was applied intravitreally in three initials doses one month apart. Thereafter, ranibizumab was applied "on demand". In 43.3 % of eyes the mostly classical, in 27.8 % of eyes occult, and in 28.9 % of eyes the minimally classical choroid neovascular membrane was present. The initial visual acuity was in 3.3 % of eyes in the range 15 – 30 letters of ETDRS optotypes (20/500 – 20/200), in 61.1 % of eyes in the range 31 – 60 letters (20/200 – 20/63), and the visual acuity better than 61 letters of ETDRS optotypes (better than 20/63) was in 35.6 % of eyes.

Results: The average initial best-corrected visual acuity (BCVA) in our group of patients was 54.2 letters of ETDRS (SD ± 14.4). At the visit at three months after the start of the treatment the BCVA was 59.6 letters of ETDRS (SD ± 15.0), at the visit after 6 months 57.3 letters of ETDRS (SD ± 14.7), after one year of the study 54.8 letters of ETDRS (SD ± 16), after 18 months of the study 53.4 letters of ETDRS (SD ± 16.8), and after 24 months of the study was the BCVA 51.7 letters of ETDRS (SD ± 16.9). The average CRT (central retinal thickness) value by means of the OCT (optic coherence tomography) examination was at the beginning of the treatment 311.4 μm (SD ± 117.9), after 3 months of treatment 233.5 μm,

✉ Do redakce doručeno dne 8. 11. 2012

📄 Do tisku přijato dne 16. 11. 2012

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO
Oční klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: v.matuskova@email.cz

(SD \pm 85,4), after 6 months of treatment 262,2 μ m, (SD \pm 102,4), after 12 months 261 μ m (SD \pm 88,4), after 18 months 254,9 μ m (SD \pm 70,0), and after 24 months 249 μ m (SD \pm 87,5). The average number of ranibizumab doses during the follow-up period was 5,6. After the 24 months follow-up period, the gain of 15 or more letters of EDTRS was recorded in 11,1 % of patients, the gain of 1 – 14 letters of EDTRS optotypes was recorded in 32,2 % of patients, the decrease of 14 or less letters of EDTRS optotypes was found in 21,2 % of patients, and the decrease of 15 or more letters was found in our group in 22,2 % of patients.

Conclusion: The ARMD wet form treatment using ranibizumab is up to date the most effective available therapy. The AMADEuS registry is of great importance in the reviewing of the effectiveness of the ARMD wet form treatment.

Klíčová slova: VPMD, registr, Amadeus, ranibizumab, vlhká forma, léčba

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 5, p. 171–177

ÚVOD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou těžkého postižení centrální zrakové ostrosti u pacientů nad 60 let věku. VPMD způsobuje ztrátu centrální zrakové ostrosti u 20 % osob starších 75 let. Suchá forma postihuje 85 % pacientů, vlhká forma se objevuje u 15 % pacientů [3, 6, 11, 13, 15, 16].

Vlhká forma VPMD je charakterizována přítomností choroidální neovaskulární membrány (CNV). Klíčovou roli v patogenezi CNV hraje vaskulární endoteliální faktor (VEGF).

V léčbě vlhké formy VPMD se dnes rutinně využívá fotodynamická terapie s verteporfinem a intravitreální aplikace anti VEGF látek [2, 12, 14, 17, 18, 19, 22].

Data získaná při léčbě vlhké formy VPMD ranibizumabem na naší klinice byla zadávána do registru pacientů AMADEuS. Projekt AMADEuS (Age related MACular DEgeneration in patientS in the Czech Republic) je zaměřen na sledování pacientů s vlhkou formou VPMD. Česká oftalmologická společnost ČLS JEP (ČOS JEP) ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU) vybudovala celostátní informační systém pro sledování epidemiologie a léčby VPMD. Projekt s názvem AMADEuS je multicentrickou neintervencií observační prospektivní studií s cílem zlepšit péči o pacienty a sjednotit kritéria pro sledování VPMD v reálné klinické praxi ČR. Základním nástrojem projektu je klinický registr, který sbírá parametrická data z 10 specializovaných center. Projekt monitoruje fotodynamickou terapii s verteporfinem (Visudyne) a léčbu preparáty inhibujícími VEGF, tedy pegaptanib (Macugen) a ranibizumab (Lucentis) [5].

Primárním cílem projektu AMADEuS je posouzení dostupné terapie VPMD v běžné klinické praxi. Sekundární cíle

jsou zhodnocení adherence ke guidelines doporučených Českou vitreoretinální společností (ČVRS) a ČOS JEP, získání podkladů pro aktualizaci guidelines léčby pacientů s VPMD v České republice, standardizace terapeutických postupů v zapojených centrech, hodnocení bezpečnosti sledovaných přípravků, vytvoření modelu prevalence pacientů s vlhkou formou VPMD v České republice v následujících 3 letech a odhad nákladů na léčbu vlhké formy VPMD v daném období.

Projekt AMADEuS je zastřešen ČOS při ČLS JEP, odborným garantem je doc. MUDr. Šárka Pitrová, CSc., FEBO a doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO. Technologické zázemí projektu a analýzu dat poskytuje IBA Masarykovy univerzity Brno (doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D. a MUDr. Vít Kandrnal). Projekt AMADEuS je podpořen výzkumnými granty společnosti Novartis [8].

SOUBOR PACIENTŮ

Soubor zahrnoval pacienty zařazené do registru od 1. 10. 2008 do 11. 6. 2012, kteří splňovali podmínku 24měsíčního sledování. V našem centru bylo k danému datu vloženo do registru AMADEuS celkem 346 pacientů, 377 očí. Nemocných léčených ranibizumabem s dvouletou sledovací dobou bylo celkem 89 (90 očí). Z této skupiny ženy představovaly 56,20 % a muži 43,8 %. Pacientů mladších 60 let bylo 11,2 %, ve věku 60 až 70 let bylo 21,3 %, ve věku 70 - 80 let 42,7 % a ve věku nad 80 let bylo 24,7 % (graf 1).

U 43,3 % očí byla přítomna převážně klasická CNV, u 27,8 % okultní CNV a u 28,9 % minimálně klasická CNV (graf 2). Léze menší než 2 papilární diametry (PD) byla popsána u 16,7 % očí, léze velikosti 2–5 PD u 71,1 % očí a léze větší než 5 PD u 12,2 % očí (graf 3). Vstupní zraková ostrost v rozsahu 15–30 písmen

Ranibizumab v léčbě vlhké formy VPMD – dvouleté výsledky léčby z registru AMADEuS

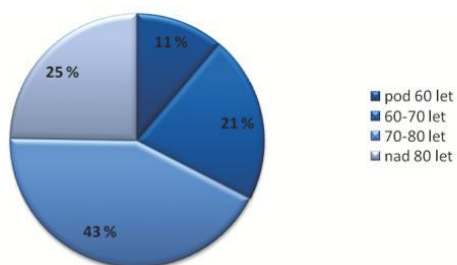
Matušková V., Kolář P., Vyslouzilová D., Vlková E., Dušek L., Kandrnal V., Jarkovský J., Uher M.

ETDRS optotypů se v našem souboru objevila u 3,3 % očí, zrakovou ostrost 31–60 písmen mělo 61,1 % očí a zrakovou ostrost více jak 61 písmen ETDRS optotypů mělo 35,6 % očí (graf 4).

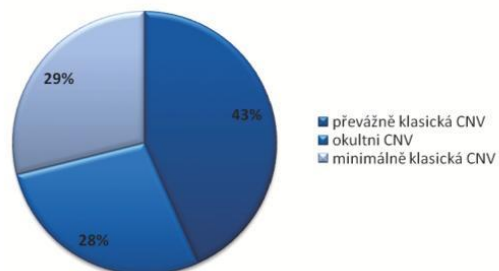
METODIKA

Pacienti s vlhkou formou VPMD, léčeni po dobu 24 měsíců ranibizumabem, byli sledováni retrospektivně. Všichni nemocní byli vyšetřeni v makulární poradně Oční kliniky FN Brno Bohunice. Při každém vyšetření jim byla stanovena nejlepší korigovaná zraková ostrost (NKZO) pomocí ETDRS optotypů, změřen nitrooční tlak, byl vyšetřen přední oční segment na štěrbinové lampě (Zeiss SL120) a v arteficiální mydriáze provedena biomikroskopie fundu za pomoci asférických čoček (Ocular Instruments optické mohutnosti +60D nebo +78D). Diagnóza a typ CNV byly stanoveny na základě fluorescenční angiografie (Topcon TRC 50IX s použitím zobrazovacího systému ImageNet 2000).

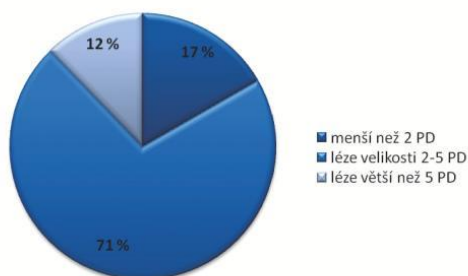
Všem pacientům bylo při každé návštěvě provedeno vyšetření OCT (optická koherentní tomografie přístrojem Zeiss Stratus III – fast macular scan a 6 mm cross hair scan). Nemocní podstoupili intravitreální aplikaci ranibizumabu na zákrokovém sále Oční kliniky FN Brno. Do spojivkového vaku byla 3x denně 3 dny před IVT injekcí aplikována antibiotika (ofloxacinum opht gtt 3 mg/ml nebo levofloxacinum 5 mg/ml). Kůže víček byla dezinfikována 10 % roztokem povidon jódu (Betadine) a spojivkový vak byl vypláchnut 5 % roztokem povidon jódu. Bylo aplikováno 0,5 mg ranibizumabu (0,05 ml roztoku). Intravitreální aplikace byla provedena za aseptických podmínek pod operačním mikroskopem. Půl hodiny po intravitreální aplikaci léčiva byl pacientovi změřen nitrooční tlak, na štěrbinové lampě zkontrolována vstupní rána a provedena biomikroskopie fundu. Po injekci pa-



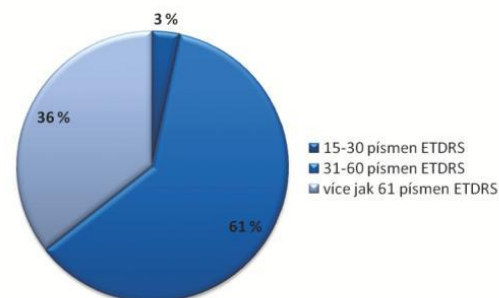
Graf 1. Charakteristika souboru dle věku pacientů



Graf 2. Charakteristika souboru dle typu CNV



Graf 3. Charakteristika souboru dle velikosti léze



Graf 4. Charakteristika souboru dle vstupní zrakové ostrosti

Formulář

Vstupní informace

Základní posílovna: 211 - Zdravotní posílovna Ministerstva vnitra ČR
 Okres bydliště ČR: Jardičovice Hradec
 Pacient je dlouhodobě: Ne
 Datum vstupní návštěvy: 23.2.2012
 Lékař na doporučení: Ano
 Datum poslední návštěvy (délka v měsících): 23.2.2012
 Lékař aplikace: Ano

Výběrání pravého oka

Pravé oko postiženo: Ano
 Délka trvání odtě: nikdy
 Délka trvání odtě: období: 0
 Rok zahájení 1. léčby: 2012
 Měsíční podávání 1. léčby: 2
 Typ léze: DC
 Naměřená průměrná velikost léze: 2-5 PD
 Nejlepší korigovaná zraková ostrost ETDRS (počet písmen): 50
 Naměřená hodnota HCT (v tónov): 13
 Zvlášť měření HCT: bezkontaktně
 Hodnocení sílnice: záporně
 Fluorescenční angiografie: Ano
 Angiografický nálezn: DC - okultní forma
 OCT - pravé oko: Ano
 Typ přilboje:
 Time - domain:
 Spectral - domain:
 Typ time - domain přilboje: OCT 3 Status
 Typ spectral - domain přilboje:
 Specifická přilbo:
 Tloušťka v 1 mm makuly (μm): 164
 Změna: zlepšeno
 Objem v 6 mm makuly (mm3): 8.82
 Změna: zlepšeno
 Metamorfóza: Zkapitní od tenké sílnice

Výběrání levého oka

Levé oko postiženo: Ne
 Délka trvání odtě: nikdy
 Délka trvání odtě: období:
 Rok zahájení 1. léčby:
 Měsíční podávání 1. léčby:
 Typ léze:
 Naměřená průměrná velikost léze:
 Nejlepší korigovaná zraková ostrost ETDRS (počet písmen):
 Naměřená hodnota HCT (v tónov):
 Zvlášť měření HCT:
 Hodnocení sílnice:
 Fluorescenční angiografie:
 Angiografický nálezn:
 Angiografický nálezn - změny:
 Zlepšeno:
 OCT - levé oko:
 Typ přilboje:
 Time - domain:
 Spectral - domain:
 Typ time - domain přilboje:
 Typ spectral - domain přilboje:
 Specifická přilbo:
 Tloušťka v 1 mm makuly (μm):
 Změna:
 Objem v 6 mm makuly (mm3):
 Změna:
 Metamorfóza:
 Zkapitní od tenké sílnice:
 Datum první aplikace: 23.2.2012

Obr. 1. Zadání vstupní návštěvy pacienta do registru AMADEuS

Formulář

Průběh návštěvy

Průběh návštěvy: 19.4.2012
 Datum návštěvy: 19.4.2012

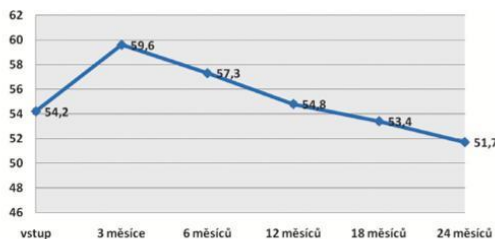
Výběrání pravého oka

Pravé oko postiženo: Ano
 Typ léze: DC
 Naměřená průměrná velikost léze: < 2 PD
 Nejlepší korigovaná zraková ostrost ETDRS (počet písmen): 70
 Naměřená hodnota HCT (v tónov): 17
 Zvlášť měření HCT: splanárně
 Hodnocení sílnice: záporně
 Fluorescenční angiografie: Ne
 Angiografický nálezn:
 Angiografický nálezn - změny:
 Zlepšeno:
 OCT - pravé oko: Ano
 Typ přilboje:
 Time - domain:
 Spectral - domain:
 Typ time - domain přilboje: OCT 3 Status
 Typ spectral - domain přilboje:
 Specifická přilbo:
 Tloušťka v 1 mm makuly (μm):
 Změna:
 Objem v 6 mm makuly (mm3):
 Změna:
 Metamorfóza: Zkapitní od tenké sílnice

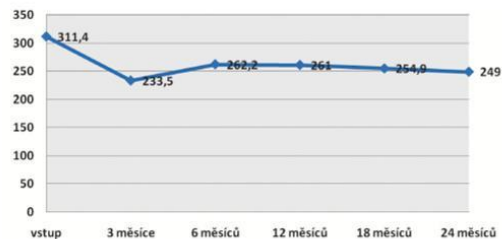
Výběrání levého oka

Levé oko postiženo: Ne
 Typ léze:
 Naměřená průměrná velikost léze:
 Nejlepší korigovaná zraková ostrost ETDRS (počet písmen):
 Naměřená hodnota HCT (v tónov):
 Zvlášť měření HCT:
 Hodnocení sílnice:
 Fluorescenční angiografie:
 Angiografický nálezn:
 Angiografický nálezn - změny:
 Zlepšeno:
 OCT - levé oko:
 Typ přilboje:
 Time - domain:
 Spectral - domain:
 Typ time - domain přilboje:
 Typ spectral - domain přilboje:
 Specifická přilbo:
 Tloušťka v 1 mm makuly (μm):
 Změna:
 Objem v 6 mm makuly (mm3):
 Změna:
 Metamorfóza:
 Zkapitní od tenké sílnice:
 Datum první aplikace: 23.2.2012

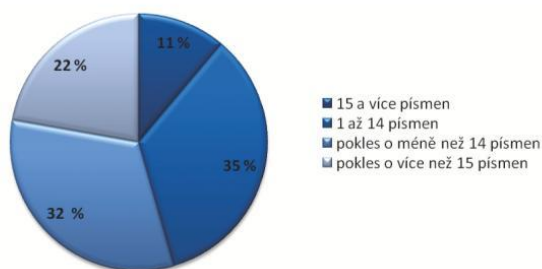
Obr. 2. Zadání kontrolní návštěvy do registru AMADEuS



Graf 5. Vývoj nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) během 24 měsíců sledování



Graf 6. Vývoj centrální tloušťky sítnice (central retinal thickness – CRT) během 24 měsíců sledování



Graf 7. Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) po 24 měsících sledování

cient další 3 dny 3x denně aplikoval lokální antibiotika.

Získaná data byla zadávána do registru AMADEuS (<http://amadeus.registry.cz>). Při prvním vložení pacienta do registru byl pacient anonymizován a bylo mu přiřazeno číslo ve tvaru (AMD-B-***). Data byla zadávána při zahájení léčby po 3, 6, 12, 18 a 24 měsících léčby. Při vstupní návštěvě byla zadána zdravotní pojišťovna, okres bydliště, délka subjektivních obtíží a datum zahájení léčby (obr. 1). Při vyplnění každého formuláře byla zaznamenána NKZO. Pokud pacient četl ze vzdálenosti 4 metrů na ETDRS optotypu alespoň 20 písmen, byl mu přičten bonus 30 písmen. Pokud pacient četl ze vzdálenosti 4 m méně než 20 znaků (tj. méně než 4 celé řádky), byl posazen do vzdálenosti 1 m od ETDRS optotypu, počet přečtených písmen z 1 m byl přičten k počtu písmen přečtených ze 4 m.

Dále byl zaznamenán do elektronického formuláře typ léze, velikost léze, hodnota nitroočního tlaku, angiografický nálezn, hodnoty naměřené vyšetřením OCT (centrální tloušťka makuly [μm], objem makuly [mm³], přítomnost metamorfopsií a míra subjektivních potíží. Dále byly zaznamenány případné nežádoucí účinky (obr. 2).

VÝSLEDKY

Průměrná vstupní NKZO v našem souboru byla 54,2 písmen ETDRS (20/80) (SD ± 14,4), na kontrole za 3 měsíce od zahájení léčby 59,6 (20/63) (SD ± 15,0), na kontrole za 6 měsíců 57,3 (20/63) (SD ± 14,7), po 1 roce sledování 54,8 (20/80) (SD ± 16,0), po 18 měsících sledování 53,4 (20/80) (SD ± 16,8) a po 24 měsících sledování od zahájení léčby byla NKZO 51,7 písmen ETDRS (20/100) (SD ± 16,9) (graf 5).

Průměrná hodnota CRT na OCT byla na počátku léčby 311,4 μm (SD ± 117,9), po 3 měsících léčby 233,5 μm (SD ± 85,4), po 6 měsících léčby 262,2 μm (SD ± 102,4), po 12 měsících 261 μm (SD ± 88,4), po 18 měsících 254,9 μm (SD ± 70,0) a po 24 měsících 249 μm (SD ± 87,5) (graf 6).

Průměrný počet dávek ranibizumabu byl během sledovacího období 5,6. Aplikace 3 dávek ranibizumabu byla nutná u 23,3 % pacientů, u 22,2% jsme aplikovali 4 dávky, u 15,6 % pacientů 5 a 6 dávek, 7 dávek dostalo 4,4 % pacientů, 8 dávek 5,6 %, 9 a 10 dávek 2,2 %, 11 dávek 4,4 % a 13 dávek 1,1 % pacientů.

Po 24 měsíční sledovací době byl zisk 15 a více písmen ETDRS zrna-

menán u 11,1% pacientů, zisk 1 až 14 písmen ETDRS u 34,4 % pacientů, pokles o méně než 14 písmen ETDRS optotypů jsme pozorovali u 32,2 % pacientů a pokles více jak 15 písmen ETDRS se v našem souboru objevil u 22,2 % pacientů (graf 7). Reziduální aktivita onemocnění po 2 letech léčby byla pozorována u 24,4 % pacientů.

DISKUSE

Cévní endoteliální růstový faktor (VEGF) je signální protein, který stimuluje novotvorbu cév. Existuje několik základních subtypů molekuly VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D). Molekula VEGF A má několik izoforem (VEGF A121, 145, 165, 183, 189, 206), které se od sebe vzájemně liší velikostí molekuly.

Humanizovaná protilátka blokující VEGF-A se jmenuje bevacizumab (Avastin, Roche) a má molekulární hmotnost 148 kD. Původní pokusy s bevacizumabem na zvířecích sítnicích ale ukázaly, že tato protilátka neproniká přes všechny vrstvy sítnice. Proto byly dále vynaloženy velké finanční prostředky na vývoj menší molekuly. Ranibizumab (Lucentis, Novar-

Tab. 1. Přehled studií s ranibizumabem v léčbě vlhké formy VPMD

	Typ CNV	Počet pacientů	Ztráta méně jak 15 písmen	Zisk více než 15 písmen	Zisk
FN Brno	všechny typy	89	77,8	11,1	-2,5
Marina	minim. klasická nebo okultní	240	90,0	33,3	6,6
Anchor	klasická	140	89,9	41,0	10,7
PIER	všechny typy	61	90,0	8,2	-2,3
Placebo (Marina)	minim. klasická nebo okultní	238	52,9	3,8	-14,9
PDT (Anchor)	klasická	143	65,7	6,3	-9,8

Tab. 2. Srovnání vstupní ZO u našeho souboru a u celého registru Amadeus

Vstupní ZO	FN Brno	Registr Amadeus
< 14 písmen	2,80 %	6,30 %
15–30 písmen	16,80 %	16,70 %
31–60 písmen	53,30 %	51,30 %
61 a více písmen	27,1 %	25,70 %

Tab. 3. Změna NKZO po 24 měsíční sledovací době u našeho souboru a u celého registru Amadeus

Změna	FN Brno	Registr Amadeus
Zisk 15 a více písmen	11,10 %	11,20 %
Zisk 1 až 14 písmen	34,40 %	29,70 %
Ztráta 0 až 15 písmen	32,20 %	31,60 %
Ztráta 15 a více písmen	22,2 %	27,50 %

tis) je rekombinantní humanizovaný fragment původní molekuly bevacizumabu, který blokuje všechny izoformy molekuly VEGF-A stejně jako bevacizumab [2, 14, 18, 19].

Genová sekvence pro část molekuly vázící VEGF-A byla vyjmuta z prekurzoru a vložena do vektoru *Escherichia coli*, aby vytvořila rekombinant lidského fragmentu (rhuFab). Tento proces odstraní Fc části protilátky, čímž se sníží imunogenní potenciál a zmenšila se velikost molekuly. Molekulární hmotnost je 48 kD. Na zvířecích modelech se prokázalo, že zmenšení molekuly usnadnilo penetraci přes všechny vrstvy sítnice [7].

Ranibizumab blokuje tu část molekuly VEGF-A, která slouží k navázání na VEGF receptor 1 v endoteliálních buňkách. Tím redukuje proliferaci endoteliálních buňek, snižuje vaskulární permeabilitu cév a zastavuje tvorbu nových cév. Díky své nízké molekulární hmotnosti je ranibizumab schopen pronikat do všech vrstev sítnice [2].

Biologický poločas ranibizumabu v prostoru sklivce je 10 dní [2]. Některé publikace uvádí kratší biologický poločas 7 dnů [20]. Ranibizumab má rychlou systémovou eliminaci a krátký systémový poločas (~2hodiny) [10].

Účinnost ranibizumabu u minimálně klasických a okultních CNV byla testována v klinické studii MARINA (Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration).

Do studie bylo zahrnuto celkem 716 pacientů. Ve skupině pacientů (n = 238) dostávajících 0,5 mg ranibizumabu měsíčně bylo po 12 měsících dosaženo ztráty méně jak 15 písmen u 94,6 % pacientů. Ve skupině dostávající placebo

byla ztráta zrakové ostrosti menší než 15 písmen ETDRS optotypů pozorována u 62,2 % subjektů. Zlepšení zrakové ostrosti o více jak 15 písmen bylo zaznamenáno u 33,8 % pacientů dostávajících 0,5 mg ranibizumabu, ve skupině s placebem bylo toto zlepšení přítomno pouze u 5,0 % pacientů. Průměrný nárůst zrakové ostrosti byl ve skupině léčené ranibizumabem 6,6 písmene ETDRS optotypů. Zisk písmen byl udržen po celou sledovací dobu 24 měsíců. Ve skupině s placebem naopak došlo k poklesu zrakové ostrosti o 10,4 písmen ETDRS optotypů. Průměrný počet dávek 0,5 mg ranibizumabu na jednoho pacienta byl 21,7 [21].

Přínos ranibizumabu v léčbě klasických membrán byl zkoumán ve studii ANCHOR (Anti-VEGF body Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration). Ve studii bylo zařazeno 423 pacientů. Ztráta méně jak 15 písmen ETDRS optotypů byla zaznamenána u 96,4 % pacientů dostávajících 0,5 mg ranibizumabu. Zlepšení ZO o více jak 15 písmen ETDRS bylo pozorováno u 40,3 % pacientů. Průměrný zisk písmen ve skupině léčené ranibizumabem byl 11,3 písmene [4].

Zisku více jak 15 písmen bylo dosaženo ve studii Marina u 33,3 % pacientů, ve studii Anchor dokonce u 41,0 % pacientů, v našem souboru jsme daného zlepšení dosáhli u 11 % pacientů. Průměrný zisk písmen ve studii Anchor byl 10,7 písmen ETDRS, ve studii Marina 6,6 písmen a v našem souboru došlo v průměru ke ztrátě o 2,5 písmene. Lepších výsledků v porovnání s našimi bylo dosaženo s největší pravděpodob-

ností díky přísnějším vstupním kritériím obou výše citovaných klinických studií, tj. léze maximálně velikosti 5400 μm, NKZO mezi 20/40 (0,5) a 20/320 (0,06) a nepřítomnost strukturálního postižení ve fovee a pravidelná aplikace ranibizumabu v intervalu 4 týdnů po dobu 2 let. Ve studii Marina 80 % pacientů četlo při vstupní návštěvě více jak 45 písmen ETDRS optotypů.

Náš soubor zahrnoval spektrum odpovídající klinické praxi, tj. větší a agresivnější léze (např. 12,5 % pacientů s lézí větší než 5 PD). Dalším velkým rozdílem je dávkovací schéma ranibizumabu.

Ve studii Marina a Anchor byl ranibizumab podáván měsíčně, v našem souboru „on demand“. Stále zůstává nepopíratelným faktem, že největší efekt na zlepšení NKZO má měsíční podávání ranibizumabu. Vzhledem k vysoké finanční náročnosti této léčby je snaha najít optimální dávkovací schéma podávání ranibizumabu. Efektivnost čtvrtletního podávání ranibizumabu byla hodnocena ve studii PIER (Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration). Ranibizumab byl nejprve po dobu 3 měsíců podáván měsíčně a následně čtvrtletně. Studie zahrnovala 184 pacientů. Po 24 měsících sledování získalo více jak 15 písmen 8,2 % pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu. Během sledovacího období došlo k poklesu o 2,3 písmen ETDRS optotypů ve skupině pacientů dostávajících 0,5 mg ranibizumabu [1]. Tento výsledek je ve shodě s našimi poznatky.

Nejvyššího zisku písmen ETDRS bylo dosaženo ve studii Anchor, tj. studie

s agresivnějšími lézemi (s převážně klasickými CNV). Na výslednou zrakovou ostrost nemá tedy rozhodující vliv jen typ CNV, ale důležitou roli zde hrají i další faktory (atrofie RPE -retinální pigmentový epitel, procentuální zastoupení fibrotizace, velikost doprovodné subretinální hemoragie a vstupní NKZO). Porovnání našich výsledků s výsledky jednotlivých klinických studií je uvedeno v tabulce 1.

Pokud srovnáme průběh zrakové ostrosti (ZO) v našem souboru a ve výše uvedených studiích, pozorujeme ve všech souborech skokovité zlepšení ZO v prvních 3 měsících léčby. V našem souboru a ve studii PIER po počátečním nárůstu dochází k pozvolnému poklesu ZO, po 12 měsících sledování odpovídá zraková ostrost vstupní hodnotě a během druhého roku sledování je viditelná lehká ztráta písmen ETDORS optotypu.

Při měsíčním podávání ranibizumabu (MARINA, ANCHOR) po počátečním rychlém vzestupu ve třech měsících nastupuje další pozvolný nárůst až do 12 měsíců sledování, během druhého roku sledování lze pozorovat mírný pokles zisku písmen ETDORS.

Průběhu křivky ZO inverzně odpovídá křivka CRT. Maximální pokles v našem souboru vidíme po 3 měsících léčby, pak následuje mírný nárůst CRT v době do 12 měsíců a během druhého roku sledovací doby je pozorovatelný další mírný pokles CRT. Hodnota CRT po počátečním poklesu již nikdy nedosahuje vstupních hodnot. Především během druhého roku sledování je viditelný pokles ZO současně s poklesem CRT, což znamená, že u těchto pacientů pravděpodobně progreduje atrofie RPE nebo dochází k fibrotizaci léze.

Při hodnocení vývoje zrakové ostrosti u pacientů se „shame“ léčbou ve studii Marina je patrný rychlý pokles ZO během sledovacího období. V prvním roce je ztráta 10,4 písmen ETDORS, ve druhém roce je pokles zrakové ostrosti mír-

nější, na konci dvouletého sledování dosahuje ztráta 15 písmen ETDORS. Při snaze dosáhnout co nejlepších výsledků u pacientů s vlhkou formou VMPD je nutno pamatovat nejen na efektivní a dostatečné dávkování ranibizumabu, ale i na včasné zahájení léčby. Prodlěva v zahájení léčby o 6 měsíců představuje pro pacienta ztrátu téměř 7 písmen ETDORS optotypu [21].

V souboru všech pacientů léčených ranibizumabem zadaných v registru AMADEuS k 11. 6. 2012 byla vstupní zraková ostrost v rozsahu 15–30 písmen ETDORS optotypu u 16,7 % očí, 31–60 písmen u 51,3 % a více jak 61 písmen ETDORS optotypu čtlo 25,7 % očí [9].

Rozložení vstupní zrakové ostrosti v námi sledovaném souboru je velmi podobné rozložení v souboru pacientů ze všech center registru AMADEuS (viz tabulka 2). Největší rozdíl je v počtu pacientů ve skupině se zrakovou ostroší 14 a méně písmen ETDORS, 6,3 % versus 2,8 %. Tento fakt může souviset s využíváním dalších léčebných možností u klasických CNV, tj. s PDT (fotodynamická terapie s Visudyne). Na našem pracovišti tuto léčbu stále rutinně využíváme především u rozsáhlých a vysoce aktivních klasických CNV.

V souboru všech pacientů léčených ranibizumabem zadaných k 11. 6. 2012 v registru AMADEuS s 24měsíční sledovací dobou byl zisk 15 a více písmen ETDORS

pozorován u 11,2 % pacientů, zisk 1 až 14 písmen ETDORS u 29,7 % pacientů, pokles o méně než 14 písmen ETDORS optotypu byl přítomen u 53,3 % pacientů a pokles více jak 15 písmen ETDORS se v celém souboru AMADEuS objevil u 30,8 % pacientů. Aktivita onemocnění byla popisována u 26,4 % pacientů (tab. 3).

Náš soubor, hodnotící výslednou NKZO, odpovídá svými výsledky celému souboru AMADEuS, mírně lepších výsledků bylo dosaženo ve skupině se

ziskem 1 až 14 písmen ETDORS a ve skupině se ztrátou více jak 15 písmen ETDORS. Tato skutečnost může opět souviset s faktem, že k léčbě velmi agresivních lézí byla použita PDT s verteporfinem.

V registru AMADEuS byl průměrný počet dávek ranibizumabu 5,4 za 24 měsíců. Ke stabilizaci či zlepšení onemocnění bylo u 25,6 % pacientů potřeba 3 dávek ranibizumabu, u 22,6 % pacientů byly aplikovány 4 dávky, u 18,5 % pacientů bylo potřeba 5 dávek, u 13,8 % 6 dávek, u 5,1 % 7 dávek a u 4,6 % pacientů bylo potřeba 8 dávek. Ve skupině pacientů, kde došlo k progresi onemocnění (pokles ETDORS o více jak 15 písmen), byly u 23 % aplikovány 3 dávky, u 17,6 % 4 dávky, u 14,9 % 5 dávek, u 17,6 % 6 dávek, u 14,9 % dávek 7 dávek a u 5,4 % pacientů bylo potřeba 8 dávek. Průměrný počet dávek ranibizumabu v našem souboru byl 5,6 za 24 měsíců, což odpovídá výsledku z celého registru AMADEuS. Je vidět, že rozdíl našeho souboru a souboru celého registru AMADEuS je spíše ve vstupních charakteristikách souboru (počet agresivních lézí, vstupní NKZO) než ve způsobu vedení léčby.

ZÁVĚR

Léčba vlhké formy VPMD pomocí ranibizumabu je v současné době nejefektivnější dostupnou terapií. Při posouzení efektivnosti této léčby je velkým pomocníkem celonárodní registr AMADEuS. Umožňuje zmapovat počet pacientů, stadium jejich nemoci a porovnat efektivnost léčby v jednotlivých centrech. Tyto poznatky vedou ke zlepšení péče o pacienty s vlhkou formou VPMD. V neposlední řadě je registr nápomocen při evidování počtu pacientů s vlhkou formou VPMD a při odhadování finančních nákladů potřebných na tuto léčbu.

LITERATURA

1. Abraham, P., Yue, H., Wilson, L.: Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration, PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*, 150, 2010; 3: 315–324.
2. Blick, S., Keating, G., Wagstaff, A.: Ranibizumab, *Adis Drug Profile*, 67, 2007; 8: 1199–1206.
3. Boguszaková, J., Sklivec a sítnice In **Kuchynka P.**: Oční lékařství, Praha, Grada, 2007, Praha, s 316–324.
4. Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P., K. et al.: for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 116, 2009, 1: 57–65.
5. Dušek, L., Pitrová, Š., Řehák, J. et al.: Informační zázemí České oftalmologické společnosti ČLS JEP pro monitoring a hodnocení léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace - národní projekt AMADEUS. *Čes a Slov Oftalmol*, 66, 2010, 3: 99–109.
6. Ernest, J., Fišer, I., Kolář, P.: Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha, Česká vitreoretinální společnost, 2007; 88 s.

7. **Ferrara, N., Damico, L., Shams, N. et al.:** Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration, *Retina*, 26, 2006; 8: 859–870.
8. <http://amadeus.registry.cz/>.
9. <http://amadeus.registry.cz/index.php?pg=vysledky-a-publikace--analytika-zprava-cerven-2012>.
10. **Chen, Y., Wiesmann, Ch., Germaine, F. et al.:** Selection and Analysis of an Optimized Anti-VEGF Antibody: Crystal Structure of an Affinity-matured Fabin Complex with Antigen, *J Mol Biol*, 1999; 293, 865–881.
11. **Kolář, P.:** Klasifikace a klinický obraz VPMD In Kolář, P.: Věkem podmíněná makulární degenerace, Praha, Grada, 2008, s 59–74.
12. **Kolář, P., Vlková, E., Vižďová, D.:** Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky. *Čas Lék čes*, 145, 2006; 10: 795 – 800.
13. **Kolář, P.:** Epidemiologie věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes a Slov Oftalmol*, 66, 2010; 3: 127–130.
14. **Kolář, P.:** Ranibizumab u pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace – studie SUSTAIN. *Farmakoterapie*, 2009; 6: 579–580.
15. **Kolář, P.:** Věkem podmíněná makulární degenerace. *Čas Lék čes*, 144, 2005; 8: 516–520.
16. **Kolář, P.:** Věkem podmíněná makulární degenerace, *Oftalmochirurgie*, 3, 2008; 2: 9–21.
17. **Kolář, P.:** Macugen v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Oftalmochirurgie*, 3, 2008; 2: 37–42.
18. **Kolář, P.:** Ranibizumab (Lucentis) – nový lék k léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Praktické lékařství*, 2008; 6: 271–274.
19. **Kolář, P.:** Ranibizumab. *Farmakoterapie*. 2007; 5: 431–434.
20. **Krohne, T. U., Liu, Z., Holz, F. G., Meyer, C.:** Intraocular Pharmacokinetics of Ranibizumab Following a Single Intravitreal Injection in Humans. *Am J Ophthalmol*, 2012; 154: 682–686.
21. **Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., et al.:** for the MARINA Study Group: Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration The New England Journal of Medicine, 355, 2006; 14: 1419–1431.
22. **Sivaprasad, S., Hykin, P., Saeed, A. et al.:** Intravitreal pegaptanib sodium for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration, Pan-European experience. *Eye*, 5, 2010, 24: 793–798.

JAMA Ophthalmology | Original Investigation

Efficity and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration

A Randomized Clinical Trial

Se Joon Woo, MD, PhD; Miroslav Veith, MD; Jan Hamouz, MD; Jan Ernest, MD, PhD; Dominik Zalewski, MD, PhD; Jan Studnička, MD, PhD; Attila Vajdas, MD; Andras Papp, MD, PhD; Vogt Gabor, MD, PhD; James Luu, MD; Veronika Matuskova, MD, PhD; Young Hee Yoon, MD, PhD; Tamás Pregun, MD; Taehyung Kim, MSc; Donghoon Shin, MD, PhD; Neil M. Bressler, MD

 Supplemental content

IMPORTANCE Neovascular age-related macular degeneration is the leading cause of blindness in individuals 50 years or older. The availability of a ranibizumab biosimilar product (SB11) may facilitate access to an effective alternative to this treatment.

OBJECTIVE To demonstrate equivalence of efficacy, similar safety, and similar immunogenicity of SB11 compared with the reference ranibizumab.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This randomized, double-masked, parallel-group phase 3 equivalence study was conducted in 75 centers in 9 countries from March 14, 2018, to December 9, 2019, among 705 participants 50 years or older with neovascular age-related macular degeneration with active subfoveal choroidal neovascularization lesions. Analysis was performed on an intent-to-treat basis.

INTERVENTIONS Intravitreal injection of SB11 or ranibizumab, 0.5 mg, every 4 weeks through week 48.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Preplanned interim analysis after all participants completed the week 24 assessment of primary efficacy end points at week 8 for change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) and week 4 for central subfield thickness (CST), with predefined equivalence margins for adjusted treatment differences of -3 letters to 3 letters for BCVA and -36 μm to 36 μm for CST.

RESULTS Baseline and disease characteristics among 705 randomized participants (403 women [57.2%]; mean [SD] age, 74.1 [8.5] years) were comparable between treatment groups (SB11, 351; ranibizumab, 354). Least-squares mean (SE) changes in BCVA from baseline at week 8 were 6.2 (0.5) letters in the SB11 group vs 7.0 (0.5) letters in the ranibizumab group, with an adjusted treatment difference of -0.8 letter (90% CI, -1.8 to 0.2 letters). Least-squares mean (SE) changes in CST from baseline at week 4 were -108 (5) μm in the SB11 group vs -100 (5) μm in the ranibizumab group, with an adjusted treatment difference of -8 μm (95% CI, -19 to 3 μm). Incidences of treatment-emergent adverse events (231 of 350 [66.0%] vs 237 of 354 [66.9%]), including serious treatment-emergent adverse events (44 of 350 [12.6%] vs 44 of 354 [12.4%]) and treatment-emergent adverse events leading to study drug discontinuation (8 of 350 [2.3%] vs 5 of 354 [1.4%]), were similar in the SB11 and ranibizumab groups. Immunogenicity was low, with a cumulative incidence of antidrug antibodies up to week 24 of 3.0% (10 of 330) in the SB11 group and 3.1% (10 of 327) in the ranibizumab group.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE These findings of equivalent efficacy and similar safety and immunogenicity profiles compared with ranibizumab support the use of SB11 for patients with neovascular age-related macular degeneration.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03150589

JAMA Ophthalmol. 2021;139(1):68-76. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5053
Published online November 19, 2020.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Neil M. Bressler, MD, Johns Hopkins Hospital, Maumenee 752, 600 N Wolfe St, Baltimore, MD 21287 (nmboffice@jhmi.edu).

jamaophthalmology.com

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) is the principal target for treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD), and VEGF-A inhibitors are currently the standard of care for most cases of newly occurring, symptomatic nAMD.¹⁻⁷ Ranibizumab, a recombinant, humanized, monoclonal antibody fragment that binds to and neutralizes active isoforms of VEGF-A,^{1,3} has been approved for the treatment of nAMD by the US Food and Drug Administration (FDA) since 2006⁸ and the European Medicines Agency (EMA) since 2007.⁹ However, the relatively high cost of ranibizumab and other approved agents likely limits some patient access to these treatments.^{1,10} Biosimilar products are highly similar to an approved reference biological product; that is, there are no clinically meaningful differences in terms of efficacy, safety, and immunogenicity.¹¹⁻¹⁶ The FDA has provided explanations on biosimilar products, including differences between biosimilar and interchangeable products and between biosimilar products and generic drugs.¹⁷ Even though biosimilar products and generic drugs are approved through different abbreviated pathways to prove equivalence in efficacy with an acceptable safety profile as judged by regulatory agency personnel, biosimilar products are different from generic drugs in that active ingredients of generic drugs are the same as those of their respective brand-name drugs, whereas approved biosimilar products are highly similar or equivalent to their reference product except for minor differences in clinically inactive components.¹⁷

SB11 is a proposed ranibizumab biosimilar product demonstrating similarity to the reference product in extensive analytical and nonclinical analyses. Phase 1 studies have not been conducted because of limited relevance of pharmacokinetics (PK) and intravitreal administration with limited absorption into systemic circulation. This phase 3 randomized clinical study compared SB11 with its reference ranibizumab product for efficacy, safety, and immunogenicity.

Methods

Study Design

This randomized, double-masked, parallel-group, multicenter phase 3 equivalence study was conducted in 75 centers in 9 countries from March 14, 2018, to December 9, 2019, with an interim analysis performed in May 2019. The clinical study protocol and protocol amendment were reviewed and approved by an independent ethics committee or institutional review board at each clinical site (eAppendix 2 in Supplement 1). This study was conducted in compliance with the International Council for Harmonization and Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki.¹⁸ A written informed consent form was signed by each patient before entering the study to document the consent process. The trial protocol, including the statistical analysis plan, is available in Supplement 2; no protocol amendments occurred after study initiation. Study participants did not receive any compensation or incentives to participate.

jamaophthalmology.com

Key Points

Question Does SB11, a proposed ranibizumab biosimilar product, have equivalent best-corrected visual acuity (BCVA) and optical coherence tomography central subfield thickness (CST) outcomes and a similar safety profile to the reference ranibizumab product in patients with neovascular age-related macular degeneration?

Findings This randomized clinical equivalence trial found that SB11 demonstrated equivalence in efficacy for both primary end points: adjusted treatment differences between groups were within predefined equivalence margins for mean changes from baseline in both BCVA at week 8 and CST at week 4. Safety and immunogenicity profiles were similar between SB11 and ranibizumab.

Meaning These results indicate that SB11 is similar to its reference product, ranibizumab.

This article reports the results of a preplanned analysis of primary efficacy outcomes, secondary efficacy outcomes, PK data, and immunogenicity data through week 24. Safety analyses include data to week 52, as available.

Participants

Participants were 50 years or older and had untreated subfoveal, choroidal neovascularization (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD) in the study eye, with evidence of activity as documented on optical coherence tomography by the presence of subretinal fluid, intraretinal fluid, retinal pigmented epithelium detachment, or, alternatively, leakage from CNV detected by fluorescein angiography. Best-corrected visual acuity (BCVA) (approximate Snellen equivalent) letter score was 73 (20/40) to 34 (20/200) using original series Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts. Total lesion area was 9.0 disc areas or less (approximate equivalent, 22.9 mm² or less) including areas of blood, scar, and neovascularization. Individuals were excluded if they had subretinal or intraretinal hemorrhage comprising more than 50% of the entire lesion or presence of subfoveal blood of 1 disc area or more in size; had scar, fibrosis, or atrophy that involved the center of the fovea in the study eye; had CNV in either eye due to causes other than AMD; had any concurrent macular abnormality in the study eye other than AMD; had previously received any intravitreal injection of anti-VEGF-A treatment for nAMD in either eye; or had previous treatment with photodynamic therapy or other therapies not allowed during the study period. If both eyes were eligible, 1 eye was designated the study eye as chosen by the investigator with consent of the study participant. The full list of eligibility criteria is in eAppendix 1 in Supplement 1.

Intervention

Participants received an intravitreal injection in the study eye of either 0.5 mg of SB11 (Samsung Bioepis; provided as a ready-to-use formulation) or 0.5 mg of ranibizumab (Lucentis; Genentech) in 0.05 mL every 4 weeks through week 48 (total of 13 doses for those who completed the study). If

JAMA Ophthalmology January 2021 Volume 139, Number 1

69

warranted, fellow eyes could receive anti-VEGF-A treatment as part of standard care. If the fellow eye received ranibizumab for nAMD during the study period after randomization, the antidrug antibody (ADA) and neutralizing antibody results obtained after treatment for the fellow eye were listed but excluded from the summary statistics.

Randomization and Masking

Participants were randomized 1:1 to receive SB11 or ranibizumab by means of a randomization list produced by a validated, interactive web recognition system. Randomization blocks (fixed size = 4) were allocated to each study site, no stratification was used, and participants were enrolled by the site investigator and assigned to interventions through the interactive web recognition system. Participants, investigators, and site personnel remained masked throughout the study except for staff designated to be unmasked for reporting of the interim analysis.

Outcomes

Primary End Points

For the FDA, the Korea Ministry of Food and Drug Safety, and other regulatory agencies in favor of visual acuity (VA) as the primary end point measure, the primary end point was change from baseline in BCVA at week 8. Visual acuity was assessed by a certified examiner at the investigational site using either the original series ETDRS charts or 2702 series number charts for a participant throughout the study at a starting distance of 4 m, with a repetition at 1 m if necessary. Visual acuity testing was performed before dilation of pupils, fundus photography or fluorescein angiography, and optical coherence tomography assessment. For the EMA and other regulatory agencies in favor of anatomical parameters, the primary end point was change from baseline in central subfield thickness (CST) at week 4. Central subfield thickness measurements were taken with optical coherence tomography devices registered by the central reading center and analyzed centrally.

Secondary End Points

Secondary efficacy end points included change from baseline in BCVA through week 24 and proportions of participants who lost less than 15 letters and gained 15 letters or more in BCVA from baseline at week 24. Secondary efficacy end points included change from baseline in CST and central retinal lesion thickness at week 24, as well as change from baseline in CNV size and proportion of participants with active CNV leakage at week 24. Best-corrected visual acuity was assessed at the investigational site; CST, central retinal lesion thickness, CNV size, and leakage were assessed centrally.

Safety

Reported adverse events (AEs) included ocular AEs in the study and fellow eyes as well as nonocular AEs, coded based on the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 20.1,¹⁹ and were recorded from signature of informed consent until week 52 (end of study visit) or early termination visit. Adverse events of special interest were any case of

new-onset intraocular pressure of more than 21 mm Hg unresponsive to treatment except the transient pressure increase observed within 1 hour after intravitreal injection of study drug; any case of intraocular pressure of 35 mm Hg or more at any time; any case of intraocular infection, such as endophthalmitis; any case of intraocular inflammation such as iritis, vitritis, and iridocyclitis; arterial thromboembolic events, defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause); and iatrogenic traumatic cataract.

Immunogenicity

Immunogenicity analyses were performed on blood samples collected prior to intravitreal injection of the investigational product at weeks 0, 1, 4, 8, 16, 24, 36, and 52. A single-assay approach with an SB11 tag was used to assess immunogenicity. Antidrug antibodies were measured using validated bridging electrochemiluminescence immunoassays, and neutralizing antibodies were measured using a competitive ligand-binding assay.²⁰

Statistical Analysis

Equivalence Margins

Equivalence margins were determined using historical data by calculating a fixed-effect meta-analysis of the MARINA (Minimally Classic/Occlud Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD)²¹ and FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudayne to Evaluate Safety)²² studies for BCVA and MARINA²¹ and PIER (Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects With Subfoveal CNV With or Without Classic CNV Secondary to AMD)²³ studies for CST. For BCVA, calculated weighted mean change at week 24 was 12.4 letters (95% CI, 10.3-14.5 letters), corresponding to 4.9 letters at week 24 when adjusted to predefined equivalence limits of -3 to 3 letters for the 90% CI of the difference between groups for least-squares mean change from baseline at week 8. For CST, calculated weighted mean change in CST was -110 μm (95% CI, -146 to -73 μm), with an estimated equivalence limit of -36 μm to 36 μm at week 4.

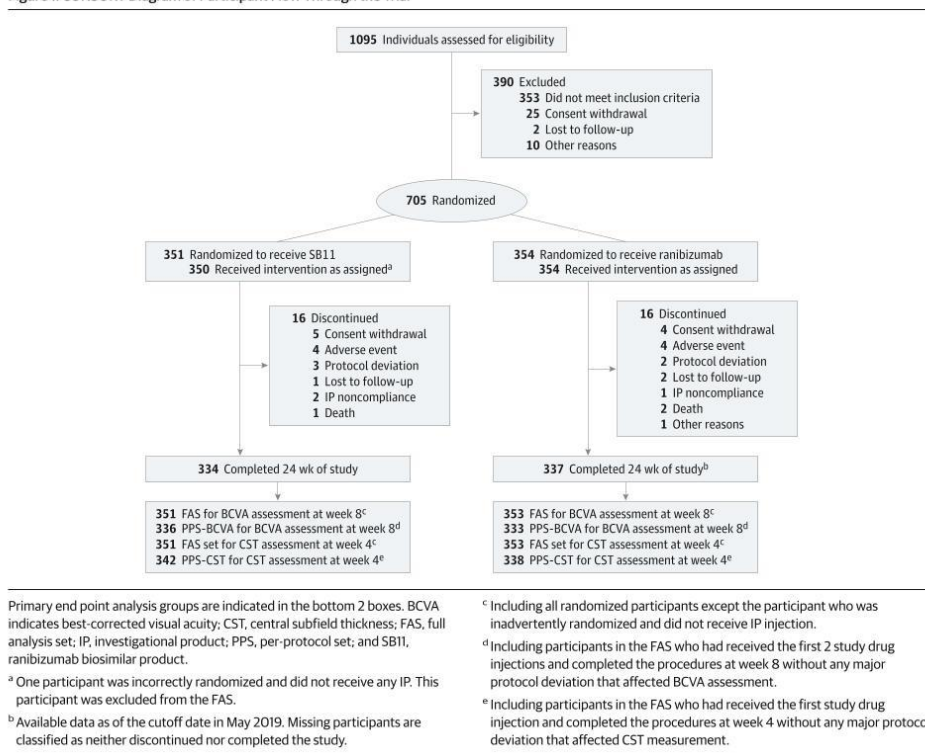
Sample Size

Based on historical data, selected equivalence margins, and an assumed 5% loss of randomized participants, 352 participants were calculated per treatment group for each primary end point to achieve a 5% significance level and 80% power to establish equivalence.

Analysis Sets

The full analysis set (FAS) included all randomized participants, excluding 1 inadvertently randomized participant who did not receive the study drug. The per-protocol set (PPS) for BCVA (PPS-BCVA) included participants who had received the first 2 study drug injections and completed the procedures at week 8 without any major protocol deviation

Figure 1. CONSORT Diagram of Participant Flow Through the Trial



affecting BCVA assessment. The PPS for CST (PPS-CST) included participants who had received the first study injection and completed procedures at week 4 without any major protocol deviation of CST measurement. The secondary outcomes in BCVA and CST through week 24 were analyzed in the FAS and PPS-BCVA and in the FAS and PPS-CST, respectively. Central retinal lesion thickness, CNV size, and CNV leakage, as well as the proportions of participants who lost less than 15 letters in BCVA and gained 15 or more letters in BCVA compared with baseline, were analyzed in the FAS. The safety set consisted of all participants who received at least 1 administration of study drug during the period after randomization. The PK analysis set included participants who had at least 1 PK sample analyzed.

Primary Efficacy Analysis

Statistical evaluation of both primary end points was based on analysis of covariance, with baseline BCVA or CST as a covariate and region (country) and treatment group as factors. Equivalence was declared if the 2-sided 90% or 95% CIs for the adjusted treatment difference for BCVA or CST, respectively, were within the predefined equivalence margins. All *P* values

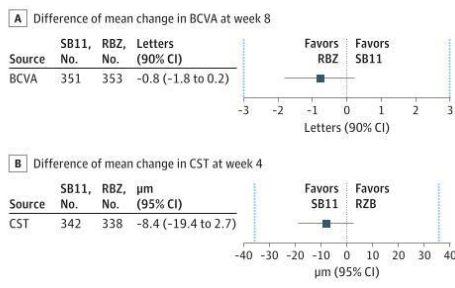
were from 2-sided tests, and results were deemed statistically significant at $P < .05$, with no adjustments for multiple analyses. Analyses were performed using SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc) between July 19 and September 2, 2019.

Results

Disposition of Participants

From March 14 to November 29, 2018, 1095 participants were screened; 705 were randomized to receive SB11 ($n = 351$) or ranibizumab ($n = 354$). An intent-to-treat analysis for primary outcomes included all but 1 participant inadvertently randomized to the SB11 group but subsequently deemed ineligible and not receiving injections. Thus, 704 participants received at least 1 intravitreal injection and 671 (95.2%) participants completed week 24 (SB11, 334; ranibizumab, 337). Reasons for study drug discontinuations are shown in Figure 1. At the data cutoff (May 24, 2019), 112 (15.9%) participants completed week 52 (SB11, 53 of 351 [15.1%]; ranibizumab, 59 of 354 [16.7%]).

Figure 2. Primary Efficacy End Points: Difference of Mean Change in Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) and Central Subfield Thickness (CST) Between SB11 and Reference Ranibizumab (RBZ)



A, Difference of mean change from baseline in BCVA at week 8 (SB11 – RBZ); whiskers represent the 90% CI that is contained within the predefined equivalence margins of –3 to 3 letters, represented by the dashed lines. There was a total of 10 people missing BCVA data (5 from SB11 and 5 from RBZ); the missing data were imputed. B, Difference of mean change from baseline in CST at week 4 (SB11 – RBZ); whiskers represent the 95% CI that is contained within the predefined equivalence margin of –36 to 36 μm , represented by the dashed lines. Inferential statistics were based on an analysis of covariance model with the baseline BCVA or CST as a covariate and region (country) and treatment as fixed factors.

Participant Demographics and Baseline Characteristics

Baseline demographic and disease characteristics were similar between treatment groups (eTable 5 in Supplement 1). The mean (SD) age was 74.1 (8.5) years, most participants (597 [84.7%]) were White, and 403 (57.2%) were female. The mean (SD) BCVA letter score was 58.3 (10.6) letters (approximate Snellen equivalent = 20/80) and the mean (SD) CST was 408 (118) μm . Overall, 55 participants (7.8%) had classic CNV without occult CNV, 239 (33.9%) had features of both classic and occult CNV, and 410 (58.2%) had occult CNV with no classic CNV on fluorescein angiography. The mean (SD) CNV area at baseline was 8.1 (5.1) mm^2 .

Primary Efficacy End Points

The least-squares mean (SE) changes in BCVA (Figure 2) from baseline at week 8 were 6.2 (0.5) letters in the SB11 group (n = 351) and 7.0 (0.5) letters in the ranibizumab group (n = 353); the adjusted treatment difference between groups was –0.8 letters (90% CI, –1.8 to 0.2 letters). The least-squares mean (SE) changes in CST (Figure 2) from baseline at week 4 were –108 (5) μm in the SB11 group (n = 342) and –100 (5) μm in the ranibizumab group (n = 338); the adjusted treatment difference was –8 μm (95% CI, –19 to 3 μm). Consistent results for change from baseline in BCVA at week 8 in the PPS-BCVA population (eTable 1 in Supplement 1) as well as change from baseline in CST at week 4 in the FAS (eTable 2 in Supplement 1) were achieved.

Secondary Efficacy End Points

Secondary efficacy end points at week 24 showed similar results between treatment groups for change from baseline in BCVA (FAS), change in CST from baseline (PPS-CST), change in central retinal lesion thickness (FAS), and change

from baseline in total CNV (FAS) (Table 1 and Table 2). Changes in BCVA in the FAS and CST in the PPS-CST at all times to week 24 were comparable between treatment groups (eFigure 1 and eFigure 2 in Supplement 1). Furthermore, similar proportions of participants lost less than 15 letters, gained 15 or more letters, or had active CNV leakage at week 24 (Table 1 and Table 2).

Safety

Exposure was similar between the SB11 (n = 350) and ranibizumab (n = 354) groups, including the mean (SD) number of study drug administrations (10.0 [2.6] vs 10.3 [2.5]) and median duration of study drug exposure (254.0 days [minimum, 1 day; maximum, 351 days] vs 278.5 days [minimum, 1 day; maximum, 361 days]). Incidence of AEs, including treatment-emergent AEs (TEAEs) and serious TEAEs leading to study drug discontinuation and death, was similar between the SB11 and ranibizumab groups (TEAEs, 231 of 350 [66.0%] vs 237 of 354 [66.9%]; serious TEAEs, 44 of 350 [12.6%] vs 44 of 354 [12.4%]; and TEAEs leading to study drug discontinuation and death, 8 of 350 [2.3%] vs 5 of 354 [1.4%]) (Table 3). Most TEAEs were mild and considered not related to the study drug. The only ocular TEAE in the study eye occurring in $\geq 5\%$ of participants was “intraocular pressure increased” (SB11, 22 of 350 [6.3%] vs ranibizumab, 21 of 354 [5.9%]); no study participants in the SB11 group had new-onset intraocular pressure of more than 21 mm Hg compared with 3 (0.8%) in the reference product ranibizumab group. The most common nonocular TEAEs were nasopharyngitis (SB11, 33 of 350 [9.4%] vs ranibizumab, 34 of 354 [9.6%]) and hypertension (SB11, 16 of 350 [4.6%] vs ranibizumab, 23 of 354 [6.5%]). Incidence of AEs of special interest was comparable between treatment groups; most frequently reported AEs of special interest were increased intraocular pressure (SB11, 1 [0.3%]; ranibizumab, 6 [1.7%]) and iridocyclitis (SB11, 3 [0.9%]).

Immunogenicity and Pharmacokinetics

The cumulative incidence of ADAs up to week 24 was low and similar between treatment groups (SB11, 10 of 330 [3.0%]; ranibizumab, 10 of 327 [3.1%]). A minority of ADA-positive participants had neutralizing antibodies (eTable 4 in Supplement 1). The incidence of ADAs and neutralizing antibodies by visit to week 24 was similar between treatment groups (eTable 4 in Supplement 1). The PK analysis (SB11, 25 participants; ranibizumab, 29 participants) is summarized in eFigure 3 and eTable 3 in Supplement 1). Only 3 participants in the PK analysis set were ADA positive, preventing an assessment of the effect of immunogenicity on PK.

Discussion

This study met its primary end points, demonstrating equivalence in efficacy between the proposed biosimilar product intravitreal SB11 and ranibizumab when administered every 4 weeks for the treatment of nAMD. Both the adjusted treatment differences between the treatment groups for change

Table 1. Secondary Efficacy End Point Measurements at Week 24

End point at week 24 (analysis set)	Treatment	No.	Change from baseline, least-squares mean (SE)	Difference (SB11 – RBZ)	
				Mean (SE)	95% CI (90% CI for BCVA)
BCVA (letters) ^a	SB11 (N = 351)	334	8.6 (0.7)	-0.8 (0.8)	-2.0 to 0.5
	FAS	RBZ (N = 353)	338		
CST (μm)	SB11 (N = 342)	324	-136 (4)	-10 (5)	-19 to -0
	PPS-CST	RBZ (N = 338)	324		
CRLT (μm) ^b	SB11 (N = 351)	329	-148 (5)	-10 (6)	-21 to 2
	FAS	RBZ (N = 353)	335		
CNV size (mm ²) ^c	SB11 (N = 351)	326	-4 (0)	0	-1 to 1
	FAS	RBZ (N = 353)	329		

Abbreviations: BCVA, best-corrected visual acuity (letter score); CNV, choroidal neovascularization; CRLT, central retinal lesion thickness; CST, central subfield thickness; FAS, full analysis set; PPS-CST, per-protocol set for central subfield thickness; RBZ, reference ranibizumab.

^a Inferential statistics were based on an analysis of covariance model, with the baseline BCVA as a covariate and region (country) and treatment as fixed factors.

^b Inferential statistics were based on an analysis of covariance model, with the baseline CRLT as a covariate and region (country) and treatment as fixed factors.

^c Inferential statistics were based on an analysis of covariance model, with the baseline total CNV size as a covariate and region (country) and treatment group as fixed factors.

Table 2. Dichotomous Secondary Efficacy End Point Measurements at Week 24

End point at week 24 (analysis set)	Treatment	No.	Responders, No. (%)	Adjusted difference (SB11 – RBZ) (%) (95% CI)
Participants who lost <15 letters in BCVA compared with baseline ^a	SB11 (N = 351)	334	327 (97.9)	-1.5 (-3.3 to 0.2)
	FAS	RBZ (N = 353)	338	
Participants who gained ≥15 letters in BCVA compared with baseline ^a	SB11 (N = 351)	334	86 (25.7)	-1.7 (-8.3 to 5.0)
	FAS	RBZ (N = 353)	338	
Participants with active CNV leakage ^a	SB11 (N = 351)	326	211 (64.7)	-1.7 (-8.9 to 5.5)
	FAS	RBZ (N = 353)	329	

Abbreviations: BCVA, best-corrected visual acuity (letter score); CNV, choroidal neovascularization; FAS, full analysis set; RBZ, reference ranibizumab.

^a The adjusted difference and its 95% CI were analyzed by a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test with region (country) as a factor.

from baseline in BCVA at week 8 and change from baseline in CST at week 4 were within the predefined equivalence margins. Secondary end points assessed at week 24 consistently supported equivalent efficacy between SB11 and ranibizumab. Furthermore, sensitivity analyses of the primary end points showed similar robust equivalency results for the change from baseline in BCVA at week 8 and for the change from baseline in CST at week 4.

In addition, safety, PK, and immunogenicity profiles appeared comparable between treatment groups. Observed TEAEs were consistent with ranibizumab's safety profile, including ocular TEAEs related to monthly intravitreal administration as well as some nonocular AEs associated with systemic VEGF-A inhibition including hypertension, arterial thromboembolic events, nonocular hemorrhage, and proteinuria. The cumulative incidence of ADAs was consistent with the experience with ranibizumab.^{21,24,25} The maximum serum concentrations of ranibizumab in both treatment groups through week 52 in individual participants (SB11, 6.67 ng/mL at week 24 after dose; ranibizumab, 2.78 ng/mL at week 8 after dose) were below the concentration range of ranibizumab necessary to inhibit the biological activity of VEGF-A by 50% (11–27 ng/mL).²⁵ Given the low systemic exposure to SB11 and in line with the reference product, only limited unintended effects due to systemic VEGF-A inhibition are expected.

The functional end point VA is commonly used in clinical studies in individuals with nAMD, although it is associated with

some variability in individual disease progression. Mean change from baseline in VA at week 8 detects both improvement and deterioration of disease status and enables analysis before the efficacy plateau is reached and therefore represents a sensitive primary end point for detecting a potential difference between 2 treatments. The anatomical end point change from baseline in CST is associated with endothelial proliferation, vascular leakage, and new blood vessel formation and thus reflects the pharmacodynamic activity of VEGF-A inhibition. Furthermore, it was shown that a mean decrease of CST correlates with a subsequent improvement in mean VA, although visual recovery in an individual after resolution of macular fluid likely depends on many variables.^{26,27}

With both primary end points met, equivalent efficacy between SB11 and ranibizumab was demonstrated, contributing to the totality of evidence for biosimilarity. Pharmacokinetic analysis in the vitreous has not been performed because sampling of vitreous fluid was judged as not feasible.

The generalizability of the results from this study is supported by its consistency with those of previous studies of ranibizumab. Specifically, mean changes from baseline in BCVA at week 24 were 9.3 letters compared with 6.5 letters in the MARINA study,²¹ 10.6 letters in the ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) study,²⁴ 6.6 letters in the CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) study,²⁸ and approximately 9 letters

Table 3. Summary of All Adverse Events in the Safety-Set Population

Adverse event ^a	Participants, No. (%) ^b		
	SB11 (n = 350)	RBZ (n = 354)	Total (N = 704)
TEAEs			
Any TEAE	231 (66.0)	237 (66.9)	468 (66.5)
Ocular TEAEs in the study eye	97 (27.7)	91 (25.7)	188 (26.7)
Ocular TEAEs in the fellow eye	69 (19.7)	61 (17.2)	130 (18.5)
Nonocular TEAEs	178 (50.9)	191 (54.0)	369 (52.4)
Serious TEAEs	44 (12.6)	44 (12.4)	88 (12.5)
TEAEs by severity			
Mild TEAEs	109 (31.1)	119 (33.6)	228 (32.4)
Moderate TEAEs	95 (27.1)	97 (27.4)	192 (27.3)
Severe TEAEs	27 (7.7)	21 (5.9)	48 (6.8)
TEAEs by relatedness			
Related TEAEs	21 (6.0)	10 (2.8)	31 (4.4)
Not related TEAEs	210 (60.0)	227 (64.1)	437 (62.1)
SAEs			
Any SAE	45 (12.9)	45 (12.7)	90 (12.8)
Related SAEs	6 (1.7)	3 (0.8)	9 (1.3)
Not related SAEs	39 (11.1)	42 (11.9)	81 (11.5)
Serious ocular AE in the study eye by PT			
Any ocular SAE in the study eye	9 (2.6)	7 (2.0)	16 (2.3)
Visual acuity reduced	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
Endophthalmitis	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Cataract	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Iridocyclitis	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Macular edema	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Retinal hemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Retinal pigment epithelial tear	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Subretinal fluid	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Vitritis	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Cataract subcapsular	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Macular degeneration	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Serious ocular AE in the fellow eye by PT			
Any ocular SAE in the fellow eye	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)
Retinal hemorrhage	2 (0.6)	0	2 (0.3)
Visual acuity reduced	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Vitreous hemorrhage	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Serious nonocular AE (≥0.5%) by PT			
Any nonocular SAE	35 (10.0)	37 (10.5)	72 (10.2)
Atrial fibrillation	3 (0.9)	3 (0.8)	6 (0.9)
Cardiac failure, congestive	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Acute kidney injury	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.6)	0	2 (0.3)
AESI			
Any AESI	5 (1.4)	8 (2.3)	13 (1.8)
TEAEs leading to IP discontinuation			
Any TEAEs leading to IP discontinuation	8 (2.3)	5 (1.4)	13 (1.8)
Ocular TEAEs leading to IP discontinuation in the study eye	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (1.4)
Ocular TEAEs leading to IP discontinuation in the fellow eye	0	0	0
Nonocular TEAEs leading to IP discontinuation	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
Deaths	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)

Abbreviations: AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; IP, investigational product; PT, photodynamic therapy; RBZ, reference ranibizumab; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^a Adverse events were coded to system organ class and preferred term using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) coding dictionary, version 20.1. If a participant had multiple events with different severity (or causality), then the participant was counted only once at the worst severity (or worst causality [ie, related]) for the number of participants.

^b Percentages are based on the number of participants in the safety set.

in the HARBOR (The Phase III, Double-Masked, Multicenter, Randomized, Active Treatment-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 2.0 mg Ranibizumab Administered Monthly or on an As-Needed Basis [PRN] in Patients

in the HARBOR (The Phase III, Double-Masked, Multicenter, Randomized, Active Treatment-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 2.0 mg Ranibizumab Administered Monthly or on an As-Needed Basis [PRN] in Patients

With Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration) study.²⁹ In addition, mean changes from baseline in CST at week 24 were $-100\ \mu\text{m}$ compared with approximately $-160\ \mu\text{m}$ in the HARBOR study.²⁹

In nAMD, evidence from clinical practice settings shows that patients may be undertreated and receive fewer injections of anti-VEGF-A therapy than recommended whether following a fixed-dose, as-needed, or treat-and-extend regimen, resulting in lower efficacy than observed in the clinical trial setting.³⁰⁻³³ Biosimilar products can contribute to cost savings in health care systems and facilitate patients' access to therapy.³⁴⁻³⁷ Therefore, a safe and effective biosimilar product of ranibizumab may reduce some restrictions that are currently imposed by health care providers or payors and allow patients to have a greater chance of receiving an effective treatment regimen.

Limitations

This study has some limitations, including that the primary outcome and safety results are from a relatively short period through 24 weeks. Longer-term data are needed. We intend to report a final analysis that includes secondary efficacy and safety results through week 52. Currently, data analysis is ongoing, and these results will be reported separately.

Conclusions

The proposed ranibizumab biosimilar product SB11 demonstrated equivalent efficacy compared with ranibizumab in participants with nAMD. Furthermore, SB11 demonstrated similar safety and immunogenicity profiles, supporting its use as a proposed ranibizumab biosimilar product.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: September 23, 2020.

Published Online: November 19, 2020.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5053

Open Access: This is an open access article distributed under the terms of the CC-BY-NC-ND License. © 2020 Woo SJ et al. *JAMA Ophthalmology*.

Author Affiliations: Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea (Woo); Department of Ophthalmology, Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic (Veith, Hamouz); Department of Ophthalmology, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic (Veith, Hamouz); Department of Ophthalmology, Central Military Hospital, Prague, Czech Republic (Ernest); Diagnostic and Microsurgery Center of the Eye LENS, Olsztyn, Poland (Zalewski); Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic (Studnicka); Department of Ophthalmology, University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic (Studnicka); Department of Ophthalmology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary (Vajas); Department of Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Hungary (Papp); Department of Ophthalmology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary (Gabor); Retina Consultants of Southern Colorado, Colorado Springs (Luu); Department of Ophthalmology, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic (Matuskova); Faculty of Medicine Masaryk University, Brno, Czech Republic (Matuskova); Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea (Yoon); Department of Ophthalmology, Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest, Hungary (Pregun); Medical Team, Samsung Bioepis, Incheon, Korea (Kim, Shin); Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland (Bressler); Editor, *JAMA Ophthalmology* (Bressler).

Author Contributions: Dr Bressler had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Woo, Hamouz, Ernest, Shin, Bressler.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.

Drafting of the manuscript: Woo, Hamouz, Ernest, Kim, Shin, Bressler.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Woo, Veith, Hamouz, Zalewski, Studnicka, Vajas, Papp, Gabor, Luu, Matuskova, Yoon, Pregun, Bressler.

Statistical analysis: Hamouz, Ernest, Kim.

Obtained funding: Hamouz, Matuskova.

Administrative, technical, or material support: Woo, Zalewski, Vajas, Gabor.

Supervision: Woo, Veith, Hamouz, Studnicka, Gabor, Matuskova, Shin.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Woo reported serving as a consultant for Samsung Bioepis and Panolos Bioscience; being cofounder of Retimark; serving as an advisory board member of Novartis and Novartis Nobility; receiving grants and personal fees from Samsung Bioepis, Novartis, Novartis Nobility, Alteogen, Koolje, and Curacle; and receiving lecture fees from Novartis, Bayer, Allergan, AbbVie, Alcon, Taejeon, SCAI Therapeutics, and Alteogen. Dr Studnicka reported serving as a consultant for Bayer and Zeiss; receiving grants from Samsung Bioepis; and receiving lecture fees from Bayer. Dr Vajas reported receiving grants from Novartis, Bayer, Ophthotech/Iveric Bio, Samsung Bioepis, Amgen, Qilu, Chengdu Kanghong, Roche, Mylan, Receps, Shire, Panoptica, Xbrain, Formycon, Genentech, Bioeq, Allergan, Thrombogenics, Regeneron, Alcon, and Clearside Biomedical and serving as a consultant for and an advisory board member of Novartis, Bayer, Allergan, Bausch & Lomb, Medicontur, and Zeiss. Dr Papp reported serving as a consultant for Bayer and Novartis and receiving travel grants from Novartis; his company has received investigator fees from Samsung Bioepis, Roche, Iveric Bio, Allergan, and Chengdu Kanghong. Dr Gabor reported serving as a consultant for Alcon and Novartis and receiving travel grants from Novartis and Medicontur; his department has been involved in the conduct of several studies sponsored by Samsung Bioepis, Allergan, Chengdu Kanghong, Xbrane Biopharma, Thrombogenics, Amgen, Qilu, F. Hoffmann-La Roche, Bayer, Ophthotech, Novartis, and Regeneron. Dr Yoon reported serving as a consultant for Alcon, Allergan Bayer, and Roche;

serving as a board member for Allergan, Bayer, and Roche; receiving grants from Allergan, Samsung Bioepis, Bayer, Novartis, and Roche; and receiving lecture fees from Allergan, Bayer, and Roche. Dr Pregun reported receiving travel grants from Alcon, Novartis, and Bausch & Lomb; his department has been involved in the conduct of several studies sponsored by Mylan, Samsung Bioepis, Xbrane Biopharma, Kanghong Pharmaceuticals, F. Hoffmann-La Roche, Allergan, Bayer, and Ophthotech. Dr Shin is an employee of Samsung Bioepis. Dr Bressler reported receiving grants from Samsung Bioepis to Johns Hopkins University during the conduct of the study and receiving grants from Bayer, Biogen, F. Hoffmann-La Roche, Novartis, and Regeneron outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: Planning, conduct, and analysis of the study was funded by Samsung Bioepis, Incheon, Republic of Korea.

Role of the Funder/Sponsor: The funding source had no role in the collection and analysis of the data. Employees of the funding source were involved in the study design and reviewed the manuscript as coauthors.

Disclaimer: Dr Bressler is the Editor in Chief of *JAMA Ophthalmology*, but he was not involved in any of the decisions regarding review of the manuscript or its acceptance.

Data Sharing Statement: See Supplement 3.

Additional Contributions: Medical writing support was provided by Daniela Kenzelmann Broz, PhD, and Suzanne Einmahl, PhD, SFL Regulatory Affairs & Scientific Communications and funded by Samsung Bioepis editing support was provided by Gihyun Myung, MD, and Hansol Jeong, BS, Samsung Bioepis; they were not compensated for their contribution.

Additional Information: Upon request and subject to certain criteria, conditions, and exceptions, Samsung Bioepis will provide access to individual deidentified participant data to researchers whose proposals meet the research criteria and other conditions and for which an exception does not apply. The proposals should be directed to the corresponding author. To gain access, data requestors must enter into a data access agreement with Samsung Bioepis.

REFERENCES

- Shao J, Choudhary MM, Schachat AP. Neovascular age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:125-136. doi:10.1159/000438969
- Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(4):372-390. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.05.002
- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147-1159. doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2
- Hussain RM, Ciulla TA. Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017;22(3):235-246. doi:10.1080/14728214.2017.1362390
- Agarwal A, Aggarwal K, Gupta V. Management of neovascular age-related macular degeneration: a review on landmark randomized controlled trials. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016;23(1):27-37. doi:10.4103/0974-9233.173133
- Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(1):55-63. doi:10.1016/j.ophtha.2018.07.028
- Sacconi R, Giuffrè C, Corbelli E, Borrelli E, Querques G, Bandello F. Emerging therapies in the management of macular edema: a review. *F1000Res*. 2019;8:1413. doi:10.12688/f1000research.19198.1
- US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-approved drugs: Lucentis. Accessed March 24, 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125156>
- European Medicines Agency. Lucentis. Accessed March 24, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis/authorisation-details-section>
- The Lancet. Age-related macular degeneration: treatment at what cost? *Lancet*. 2018;392(10153):1090. doi:10.1016/S0140-6736(18)32291-8
- Bui LA, Hurst S, Finch GL, et al. Key considerations in the preclinical development of biosimilars. *Drug Discov Today*. 2015;20(suppl 1):3-15. doi:10.1016/j.drudis.2015.03.011
- Lee JF, Litten JB, Grampp G. Comparability and biosimilarity: considerations for the healthcare provider. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):1053-1058. doi:10.1185/03007995.2012.686902
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. Published October 23, 2014. Accessed March 24, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. Published April 2015. Accessed March 24, 2020. <https://www.fda.gov/media/82647/download>
- European Medicines Agency. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. Updated February 10, 2019. Accessed March 24, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
- US Food and Drug Administration. Biosimilar development, review, and approval. Updated October 20, 2017. Accessed March 24, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval>
- US Food and Drug Administration. Biosimilar and interchangeable products. Updated October 23, 2017. Accessed August 31, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products>
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- MedDRA. What's new: MedDRA version 20.1. Published September 2017. Accessed October 18, 2020. https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/whatsnew_20_1_english.pdf
- Wadhwa M, Knezevic I, Kang HN, Thorpe R. Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: an overview of assays and their utility. *Biologicals*. 2015;43(5):298-306. doi:10.1016/j.biologics.2015.06.004
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
- Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):862-874. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.029
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.004
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Janchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.018
- Lucentis. Prescribing information. Genentech. Updated March 2018. Accessed April 2, 2020. https://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):566-583. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.028
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.024
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014
- Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al; LUMINOUS Steering Committee. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1161-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303232
- Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye (Lond)*. 2016;30(2):270-286. doi:10.1038/eye.2015.217
- Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, et al. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina*. 2020;40(9):1673-1685. doi:10.1097/JAE.0000000000002670
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327
- Sharma A, Reddy P, Kuppermann BD, Bandello F, Lowenstein A. Biosimilars in ophthalmology: "is there a big change on the horizon?" *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2137-2143. doi:10.2147/OPTH.S180393
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Promoting safe and effective biosimilars can lead to more affordable biologic medicines. Published 2016. Accessed March 24, 2020. <https://www.efpia.eu/publications/data-center/medicines-costs-in-context/biosimilars/>
- Dutta B, Huys I, Vulto AG, Simoens S. Identifying key benefits in European off-patent biologics and biosimilar markets: it is not only about price! *BioDrugs*. 2020;34(2):159-170. doi:10.1007/s40259-019-00395-w
- Jensen TB, Bartels D, Saedder EA, et al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(1):35-40. doi:10.1007/s00228-019-02765-3

5. Myopické choroidální neovaskulární membrány

Myopická choroidální neovaskulární membrána je zrak ohrožující onemocnění, které typicky postihuje pacienty s vysokou resp. patologickou myopií. Myopické CNV jsou nejčastěji se vyskytující CNV u pacientů do 50 let věku. Její incidence je dle Blue Mountins Eye Study popisována 0,05 % v běžné populaci. Ve skupině pacientů s patologickou myopií její incidence výrazně narůstá až na 6 %.¹¹⁸

Krvácení a exsudace tekutiny z CNV vede bez léčby ke vzniku fibrózy v makule. V případě pigmentované jizvy následkem přesunů RPE mluvíme o Fuchsově skvrně.¹¹⁹ Nález někdy dále progreduje do atrofické myopické makulopatie.¹²⁰

5.1 Etiologie myopických CNV

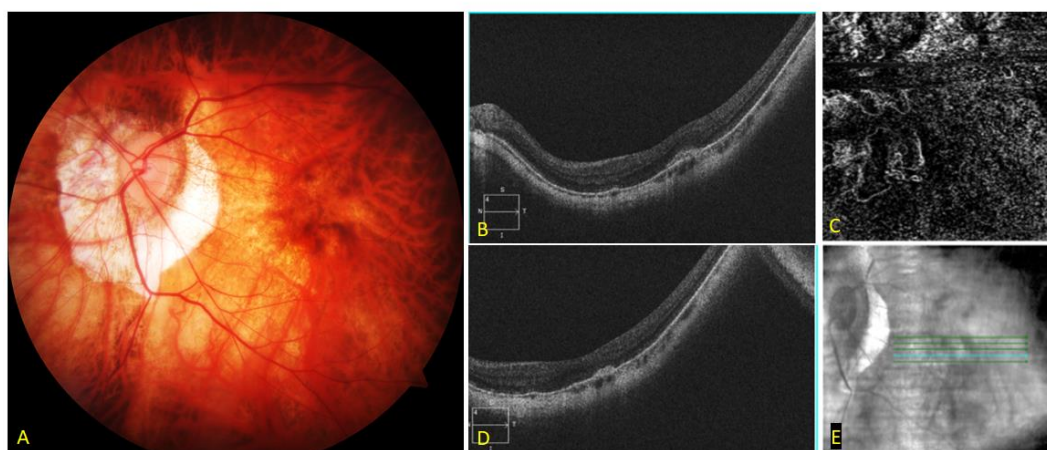
Etiologie myopických CNV není zcela jasná. Existuje několik teorií. Nejstarší mechanická teorie předpokládala napínání sítnice se zvýšenou produkcí VEGF následkem prodloužení předozadní délky oka.¹²¹ Hemodynamická teorie zvýšenou produkci VEGF přisuzuje ztenčení choroidey a s tím souvisejícím perfuzním změnám.¹²² Nejnovější heredodegenerativní teorie se opírá o genetickou predispozici. U pacientů s myopickou CNV byl potvrzen výskyt specifických jednonukleotidových polymorfismů. Většina studií proběhla v asijské populaci.¹²³ V Evropě se problematikou jednonukleotidových polymorfismů u pacientů s patologickou myopií u kavkazské rasy zabývali francouzští autoři. Prokázali souvislost mezi SNP v CFI genu (komplement faktor I).¹²⁴ Španělští autoři pozorovali souvislost mezi SNP *COL8A1* a rozvojem myopické CNV. Gen *COL8A1* kóduje alfa řetězce kolagenu VIII a tím pravděpodobně ovlivňuje i strukturu Bruchovy membrány.¹²⁵ Navíc proteiny kódované tímto genem zasahují do angiogeneze mediované vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem.¹²⁶

5.2 Diagnostika myopických CNV

Symptomy zahrnují pokles zrakové ostrosti, metamorfopsie a centrální skotom.

V diagnostice myopických CNV se uplatňuje biomikroskopie fundu, OCT, OCT angiografie a fluorescenční angiografie. Na fundu je choroidální neovaskularizace viditelná jako šedavé okrouhlé ložisko. Na OCT je zřejmá hyperreflektivní tkáň nad retinálním pigmentovým

epitelem odpovídající dle dřívější klasifikace klasické CNV. Nad ní je patrna intraretinální tekutina. Oproti klasické CNV při VPMD je u myopických CNV přítomno jen velmi malé množství intraretinální tekutiny.¹²⁷ Na OCT je patrný neovaskulární komplex (obr. 11). OCT vyšetření je u pacientů s myopií limitováno vysokou axiální délkou oka, přítomným zadní stafylomem a horší fixací pacienta.¹²⁸ Na fluorescenční angiografii je od časně arteriální fáze zřetelná ostře ohraničená hyperfluorescence, které se do pozdních venózních fází zvětšuje. Následkem ztenčení choroidey u vysoké myopie je hyperfluorescence méně výrazná než u jiných typů CNV.¹²⁹



Obr. 11 - Myopická CNV A. Barevné foto fundu B. Nález na OCT před anti-VEGF léčbou C. Nález na OCT angiografii D. Nález na OCT po anti-VEGF léčbě E. Přehled skenů z OCT (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

5.3 Diferenciální diagnostika myopických CNV

V rámci diferenciální diagnostiky zvažujeme pozánětlivou CNV, myopickou trakční makulopatii, hemoragii v makule následkem lacquer cracks nebo CNV v souvislosti s vnitřní tečkovitou chorioidiatií. Obě poslední jednotky se vyskytují častěji u pacientů s myopií.

V případě diagnostických rozpaků s CNV při VPMD pro myopickou CNV svědčí malý rozsah léze, dříve tzv. klasický typ léze, minimální množství subretinální tekutiny a absence drúz. Pro odlišení krvácení v makule následkem lacquer crack nebo následkem myopické CNV je indikováno provedení angiografie s indocyaninovou zelení.¹³⁰

5.4 Terapie myopických CNV

U extrafoveolárních CNV byla dříve indikována laserová fotokoagulace sítnice. Dnes již není tato metoda běžně používána. První léčbou, která byla schopna dosáhnout stabilizace nebo mírného zlepšení zrakové ostrosti, byla fotodynamická terapie s Visudyнем.

Základní studie hodnotící terapeutický efekt PDT u myopických membrán byla VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) studie. PDT byla srovnávána proti ramenu bez léčby. Zlepšení zrakové ostrosti alespoň o 5 písmen ETDRS optotypů bylo zaznamenáno u 40 % pacientů léčených PDT vs. 15 % neléčených pacientů. Zisk zrakové ostrosti 15 písmen autoři pozorovali u 12 % léčených pacientů, obdobný zisk písmen nebyl ve skupině neléčených pacientů zaznamenán.¹³¹ Zlepšení zrakové ostrosti u pacientů s myopickou membránou po fotodynamické terapii je výrazně ovlivněno věkem pacienta. U mladších pacientů s lepším stavem chorioretinálních tkání je zisk zrakové ostrosti významně vyšší.¹³² V současné době je standardem léčby intravitreální aplikace anti-VEGF látek, tuto indikaci mají schválenou preparáty ranibizumab a aflibercept. Oba preparáty jsou popsány v kapitole léčba vlhké formy VPMD.

Účinnost obou preparátů byla potvrzena v několika klinických studiích. Studie RADIANCE (Ranibizumab And PDT verteporfin evaluation in myopic Choroidal neovascularization) potvrdila lepší terapeutický efekt ranibizumabu proti PDT (zisk 10 písmen proti zisku 2 písmen ETDRS optotypů). Ve studii bylo první rameno léčeno na základě hodnocení zrakové ostrosti a druhé rameno podle hodnocení aktivity CNV na OCT nebo na fluorescenční angiografii. Ve druhém rameni, které odpovídá doporučenému dávkovacímu schématu, 51 % pacientů potřebovalo pouze 1 nebo 2 injekce, téměř 15 % pacientů potřebovalo 6-12 injekcí po dobu 12 měsíců trvání studie. V tomto rameni byl po 3 měsících léčby průměrný zisk zrakové ostrosti 10,5 písmene, po roce léčby 12,5 písmene. Průměrný počet aplikací za rok léčby byl 3,5, medián 2,5.¹³³

Terapeutický efekt afliberceptu byl zkoumán vůči placebo v klinické randomizované dvojité zaslepené studii MYRROR. Na počátku léčby byla podána jedna injekce, další aplikace byly aplikovány v případě přetrvávání aktivity nebo reperfuze CNV. Podle závažnosti myopické makulopatie byli pacienti rozděleni do dvou skupin. Po 48 týdnech léčby u pacientů s mírnou a závažnou formou byl zisk zrakové ostrosti 13,5 písmene resp. 12,4 písmene ETDRS optotypů. CRT se snížila o 79 μm ve skupině léčené afliberceptem oproti poklesu o 4 μm ve

skupině s placebem. Průměrný počet aplikací afliberceptu byl ve skupině s mírnou myopickou makulopatií 3,8, ve skupině se závažnou makulopatií 5,0.¹³⁴

6. Pozánětlivé choroidální neovaskulární membrány

Pozánětlivé choroidální neovaskulární membrány představují různorodou skupinu. Tato skupina onemocnění poskytuje především mladé pacienty v produktivním věku.

6.1 Etiologie pozánětlivých CNV

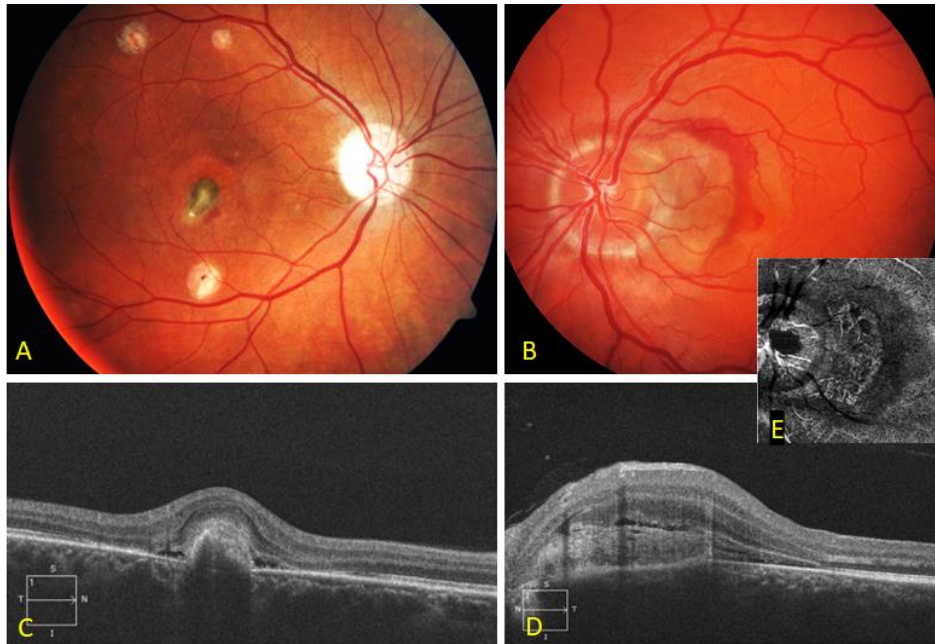
Řada uveologických jednotek může být komplikována výskytem CNV, nejčastěji se jedná o vnitřní tečkovitou choroidopatii. Mezi další jednotky, u kterých může dojít k rozvoji CNV, patří serpiginózní chorioretinopatie, multifokální choroiditida, syndrom oční histoplazmózy, toxoplasmová chorioretinitida nebo Vogt-Koyanagi-Haradova choroba.¹³⁵

Na etiologii rozvoje pozánětlivých membrán se podílí angiogenní faktory stimulované probíhajícím lokálním zánětem, ložiskové narušení komplexu Bruchovy membrány a RPE nebo oba faktory současně.¹³⁵

6.2 Diagnostika pozánětlivých CNV

Mezi symptomy patří pokles zrakové ostrosti, metamorfopsie a centrální skotom. Část pozánětlivých CNV může být asymptomatická.

Při diagnostice je nezbytné odebrání osobní anamnézy s cíleným zaměřením na výše uvedená uveologická onemocnění. Využíváme stejně jako u jiných CNV biomikroskopii fundu, OCT, OCT angiografii a fluorescenční angiografii (obr. 12). Pozánětlivé CNV typicky navazují na chorioretinální lézi, jizvu nebo choroidální granulom. Aktivní CNV je zřejmá jako ložisko s edémem a subretinální hemoragií obkružující chorioretinální lézi, nejsou přítomny drúzy. Zhojené a neaktivní CNV jsou viditelné jako bělavé fibrózní jizvy s pigmentací.¹³⁶ V některých případech může být přítomna i peripapilární lokalizace CNV, typicky u syndromu oční histoplazmózy.¹³⁷



Obr. 12 - Pozánětlivá choroidální neovaskulární membrána A. Subfoveolární lokalizace - barevné foto fundu B. Juxtapapilární lokalizace - barevné foto fundu C. Subfoveolární lokalizace - sken z OCT D. Juxtafoveolární lokalizace - sken z OCT E. Juxtafoveolární lokalizace - nález na OCT angiografii (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

6.3 Diferenciální diagnostika pozánětlivých CNV

V rámci diferenciální diagnostiky je nejdůležitější odlišit pozánětlivou CNV od reaktivace zánětlivého ložiska.

U pozánětlivé CNV je na OCT je přítomna léze typu 2, tj. klasický typ CNV ležící nad RPE. Komplex RPE a Bruchovy membrány je kromě místa léze intaktní. Předpokládá se pouze fokální defekt RPE. Jedním z typických znaků pozánětlivé CNV na OCT je “vidličkovitý příznak” - pitchfork sign. Vidíme prstovité hyperreflektivní výběžky vystupující z komplexu CNV do zevních retinálních vrstev.¹³⁸ V případě aktivní CNV je přítomno ztlustění sítnice, intraretinální nebo subretinální tekutina. Zobrazení neovaskulárního komplexu umožňuje OCT angiografie. Limitací tohoto vyšetření u pacientů s pozánětlivými změnami na fundu je automatická segmentace jednotlivých vrstev, které jsou narušeny proběhlými choroiditidami, jizvením a pigmentovými změnami.¹³⁹ Na fluorescenční angiografii je CNV patrna jako hyperfluorescentní léze již od časně arteriální fáze s pozdním prosakováním, aktivní chorioretinitické ložisko se projevuje v časných fázích jako isofluorescentní nebo hypofluorescentní léze s pozdním prosakováním. Rozlišení mezi oběma lézemi při fluorescenční angiografii je v některých případech velmi obtížné především u nálezů na fundu

s četnými chorioretinickými ložisky, např. u serpiginózní chorioretinopatie.¹⁴⁰ V rámci diferenciální diagnostiky je nutné více než jindy hodnotit nález na fluorescenční angiografii, OCT a OCT angiografii současně. Dalším vyšetřením, které může pomoci při diagnostických obtížích, je indocyaninová angiografie. Hyperfluorescence na ICG je vždy způsobena prosakováním a ne window defektem. Pomalu narůstající hyperfluorescence je typická pro prosakování z choriokapilaris. Rychle narůstající hyperfluorescence je následkem prosakování z velkých cév, např. u Vogt-Koyanagi-Haradově syndromu nebo u toxoplasmové chorioretinitidy. Naopak choroidální lokalizovaná hyperfluorescence svědčí pro přítomnost neovaskulární membrány. Další známkou, která může podpořit diagnózu aktivního zánětu, je tvorba hypofluorescentních bodů vypadajících jako tmavé tečky.¹⁴¹

6.4 Terapie pozánětlivých CNV

Před zavedením anti-VEGF terapie byla u pozánětlivých CNV indikována fotodynamická terapie s Visudyne. Terapeutický efekt nebyl hodnocen v žádné randomizované dvojité zaslepené studii. Ale řada autorů publikovala své výsledky. Mezi první větší publikované soubory patří práce Wachtlin a kolektiv. Hodnotil 19 pacientů s vnitřní tečkovitou choroidopatií, syndromem oční histoplazmózy a multifokální choroiditidou. Průměrná sledovací doba byla 22 měsíců a zisk zrakové ostrosti byl 1,5 řádku ETDRS optotypů. U všech pacientů bylo na konci sledovací doby dosaženo remise aktivity na fluorescenční angiografii, u 60 % pacientů autoři pozorovali zlepšení o více jak 2 řádky ETDRS (10 písmen). Průměrný počet sezení PDT byl 2.¹⁴² Další možností léčby bylo podávání steroidů perorálně v dávce 1mg/kg/den po dobu týdne s postupným snižováním dávky.¹⁴³

Dnes je standardní terapií pozánětlivých CNV aplikace anti-VEGF látek, v České republice je schváleno podání ranibizumabu. Jeho klinická bezpečnost a účinnost v léčbě neovaskulárních membrán jiných než při VPMD byla hodnocena ve studii Minerva. V rameni léčeném ranibizumabem podle aktivity CNV hodnocené pomocí OCT a/nebo zrakové ostrosti byl zisk ZO 9,5 písmene. Všichni pacienti obdrželi první injekci a od druhé dávky již byla léčba individuální, průměrný počet injekcí podaných během 12 měsíců studie byl 5,8.¹⁴⁴

7. Komentář k publikacím na téma myopických a pozánětlivých neovaskulárních choroidálních membrán

Myopické a pozánětlivé CNV tvoří výrazně menší procento pacientů než pacienti s věkem podmíněnou makulární degenerací.

Velmi často se jedná o mladší pacienty v produktivním věku. Publikované práce na toto téma reflektují vývoj terapie myopických a pozánětlivých CNV v minulých 10 let. Preparát Visudyne byl v České republice zaregistrován v roce 2000. Fotodynamická léčba s Visudynem představovala novou šanci na zlepšení vidění. Práce **Využití fotodynamické terapie v léčbě myopických neovaskulárních membrán** byla v roce 2012 publikována v časopise Česká a slovenská oftalmologie.

Příspěvní autorky: spoluautorka, provedení vstupního a kontrolního vyšetření u části pacientů, sběr dat, spolupodíl na přípravě publikace.

V práci je publikován soubor 51 očí, 17 mužů a 34 žen průměrného věku 49,5 roku se subfoveolárně lokalizovanou myopickou neovaskulární membránou. Relativně velký počet pacientů v souboru odpovídá skutečnosti, že v době publikace byla fotodynamická terapie na Moravě dostupná pouze na našem pracovišti a ve Fakultní nemocnici Olomouc. Fotodynamická terapie s Visudynem byla označena jako centrová léčba a pod centrum Oční kliniky FN Brno spadal celý Jihomoravský kraj, část kraje Zlínského a část kraje Vysočina. Věkový průměr i převaha žen ve studijním souboru odpovídá epidemiologickým údajům. Průměrná sledovací doba činila 23,7 měsíce. Průměrná nejlépe korigovaná zraková ostrost před zahájením léčby byla 0,302 (60 písmen ETDRS), na konci sledovacího období průměrně 0,356 (65 písmen ETDRS). Zlepšení zrakové ostrosti o více než 5 písmen ETDRS optotypů na konci sledovacího období jsme pozorovali u 23 % pacientů. Jedná se relativně horší výsledek než ve VIP studii, kde obdobný zisk ZO dosáhlo 40 % pacientů.⁸⁰ Tento fakt souvisí s tím, že se jednalo o soubor z reálné klinické praxe. U pacientů s myopickou CNV hraje v zisku ZO významnou roli věk. Nami sledová skupina pacientů měla věkový průměr 50 let, tedy o něco vyšší než by se dalo očekávat u pacientů s myopickou CNV. Zraková ostrost během sledovací doby narůstala až do 6 měsíce, následně došlo k jejímu mírnému poklesu. Pokles centrální retinální tloušťky byl pozvolný během celého sledovaného období. Lze tedy předpokládat, že pokles zrakové ostrosti od 6 měsíce byl způsoben nastupující atrofí RPE. Ke stabilizaci nálezu bylo potřeba 1,4 sezení PDT, v 90 % bylo PDT opakováno během prvního roku sledování.

Další práce **Využití intravitreální aplikace ranibizumabu v léčbě pozánětlivých neovaskulárních membrán** byla také publikována v časopise Česká a slovenská oftalmologie. Jednalo se o kazuistické sdělení, které prezentovalo první zkušenosti s využitím anti-VEGF terapie v indikaci pozánětlivých membrán.

Příspěvní autorky: první autor, sledování a léčba pacienta, pořízení fotodokumentace, příprava publikace.

Lék ranibizumab byl v České republice zaregistrován v roce 2007. V roce 2010 byla anti-VEGF léčba indikována pouze pro pacienty s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace. Zahraniční publikace již ale referovaly o širokém využití anti-VEGF látek u ostatních typů CNV s výrazně lepšími výsledky stran dosažené zrakové ostrosti než po fotodynamické terapii s Visudyne. Úhrada ranibizumabu byla pro pacienta schválena cestou revizního lékaře. Jednalo se o mladého 46letého pacienta se vstupní zrakovou ostrostí 4/6. Byly u něj aplikovány 2 intravitreální injekce ranibizumabu. Během léčby došlo ke zlepšení zrakové ostrosti na 4/4. Pacient byl následně několik let ve sledování naší kliniky, tento nálezn byl po celou dobu stabilní, neobjevily se známky reperfuze CNV. Kazuistika zdůrazňuje některé typické charakteristiky pacientů s pozánětlivou CNV. Dobrá zraková ostrost i přes přítomnou CNV, což je způsobeno tím, že defekt v RPE je pouze fokální a zbytek RPE je intaktní. Dalším typickým znakem těchto CNV je jejich rychlá a trvalá regrese po malém množství aplikací.

Tato práce je také ukázkou vývoje diagnostiky onemocnění sítnice. Pacient v kazuistice prodělal několik epizod centrální serózní chorioretinopatie, následně se u něj objevila CNV. Na základě tehdejších poznatků a diagnostických metod dostupných v roce 2010 jsme CNV označili jako pozánětlivou. Až v roce 2013 díky zavedení EDI OCT Warrow definoval skupinu pachychoroidních onemocnění, do které se dnes centrální serózní chorioretinopatie řadí.¹⁴⁵ Dnes bychom nálezn u tohoto pacienta diagnostikovali jako pachychoroidní neovaskulopatii.

Článek **Results of Ranibizumab Treatment of the Myopic Choroidal Neovascular membrane according to the Axial Length of the Eye** publikuje výsledky anti-VEGF léčby u pacientů s myopickou membránou v časopise Journal Of Ophthalmology (IF 1,447). Tato impaktovaná publikace vznikla ve spolupráci s dalšími očními klinikami v České republice - Oční klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy, Oftalmologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. Lékařská fakulty Karlovy university.

Podíl autorky: sledování a léčba části pacientů, sběr veškerých dat pacientů Oční kliniky FN Brno a LF MU, spolupráce na přípravě publikace

Jednalo se o retrospektivní studii, která hodnotila léčbu myopických membrán ranibizumabem v režimu pro re nata. Soubor tvořilo celkem 60 pacientů, z naší kliniky bylo v souboru zahrnuto 18 pacientů. Podle hodnoty axiální délky oka byli pacienti rozděleni do tří skupin. První skupina zahrnovala pacienty s axiální délkou oka do 28 mm, druhá skupina s délkou bulbu 28,00- 29,81 mm a třetí skupina pacienty s axiální délkou oka nad 30mm. U všech pacientů byla aplikována loadovací dávka 3 injekcí ranibizumabu po měsíci, následně léčba pokračovala v režimu pro re nata. Aktivita onemocnění byla hodnocena dle nálezu na OCT. Zraková ostrost a hodnota centrální tloušťky sítnice byla u všech pacientů hodnocena po 3,6,9 a 12 měsících od zahájení léčby. V souboru došlo k nárůstu zrakové ostrosti o 10 písmen ETDRS optotypů v první a druhé skupině. Tyto výsledky odpovídají výsledkům klinické studie Radiance.¹³³ Ve skupině pacientů s nejdelší axiální délkou oka, tj. nad 30 mm byl zaznamenán zisk 7 písmen ETDRS optotypů.

Využití fotodynamické terapie v léčbě myopických neovaskulárních membrán

SOUHRN

Cílem této práce bylo zhodnotit efekt léčby a míru dlouhodobé stabilizace u pacientů s myopickou klasickou chorioidální neovaskulární membránou (CNV), léčených pomocí fotodynamické terapie (PDT) s verteporfinem (Visudyne – Novartis AG, Basel, Switzerland). Efektivitu fotodynamické terapie s verteporfinem jsme na našem pracovišti ověřili na souboru 51 očí (17 mužů, 34 žen) průměrného věku 49,5 roku se subfoveolárně lokalizovanou, převážně klasickou chorioidální neovaskulární membránou v rámci patologické myopie. Průměrná sledovací doba činila 23,7 měsíce ($\pm 2,3$ měsíce). Pacienti podstoupili během sledovacího období 1–3 sezení fotodynamické terapie (průměrně 1,25 sezení PDT). Průměrná nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) před zahájením léčby byla 0,302 (0,65 logMAR), na konci sledovacího období průměrně 0,356 (0,46 log MAR). U 23 % pacientů přetrvávalo zlepšení zrakové ostroty o více než 5 písmen ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů na konci sledovacího období.

Klíčová slova: chorioidální neovaskulární membrána, patologická myopie, fluorescenční angiografie, OCT, fotodynamická terapie s verteporfinem

SUMMARY

Photodynamic Therapy with Verteporfin in Treatment of Myopic Neovascular Choroideal Membranes

The aim of this study was to evaluate efficiency and long-term stabilization effect in patients with classic type of myopic chorioidal neovascular membrane (CNV), treated with photodynamic therapy (PDT) with verteporfin (Visudyne – Novartis AG, Basel, Switzerland). We have verified the efficiency of photodynamic therapy with verteporfin in group of 51 eyes (17 men, 34 women), mean age 49,5 years with subfoveal localized predominantly classic neovascular membranes in pathologic myopia. The average follow up period was 23,7 months ($\pm 2,3$ month). Patients underwent during follow-up period 1 to 3 sessions of photodynamic therapy (PDT average number 1,25 sessions). The average best corrected visual acuity (BCVA) before treatment was 0,302 (0,65 logMAR) and the average BCVA at the end of follow up was 0,356 (0,46 log MAR). The improvement of best corrected visual acuity up to 5 letters on ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) charts was observed in 23% of patients at the end of follow up.

Key words: photodynamic therapy, choroideal neovascularisation, pathologic myopia, fluorescein angiography, OCT

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 4, p. 131–134

ÚVOD

Fotodynamická terapie (PDT) s verteporfinem je dvoufázový, neinvazivní léčebný proces, který spočívá v intravenózní aplikaci verteporfinu a následující intravaskulární aktivaci jeho molekul diodovým laserem. Tímto procesem dojde k selektivní okluzi cév s patologickou cévní stěnou (neovaskularizací). Jedná se o léčbu, využívanou především u pacientů s klasickým typem chorioidální neovaskulární membrány (CNV) u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPM) (6,7). Verteporfin je fotosenzibilizující látka, která patří do skupiny benzoporphyrino-

vých derivátů. V první fázi je pacientovi aplikována desetiminutová intravenózní infuze verteporfinu, netoxické, světlem aktivovatelné látky. Za 5 minut po ukončení infuze (tj. 15 minut od začátku léčby) následuje druhá fáze, ve které probíhá aktivace léčiva netermálními diodovým laserem vlnové délky 698 nm. K akumulaci účinné látky v neovaskulární tkáni dojde díky preferenční vazbě verteporfinu k receptorům pro low-density lipoproteinové molekuly (LDL) (1). Tyto receptory ve zvýšené koncentraci obsahují právě endoteliální buňky neovaskularizací, z důvodu zvýšené potřeby LDL receptorů v rychle se dělících buňkách uvnitř neovaskulární tkáně (1). Verteporfin, vázaný uvnitř buňky na struktury cytoplazmy, je aktivován lase-

PŮVODNÍ PRÁCE

Vysloužilová D., Kolář P.,
Matusková V.

Oční klinika LF MU a FN Brno Bohunice,
přednosta prof. MUDr. E. Vlková, CSc.

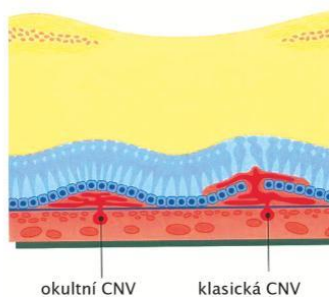
✉ Do redakce doručeno dne 4. 5. 2012

📄 Do tisku přijata dne 30. 8. 2012

MUDr. Daniela Vysloužilová
Oční klinika LF MU a FN Brno Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
dvyslouzilova@fnbrno.cz

Patologická myopie je nozologická jednotka, obvykle spojena s progresivní atrofií choriokapilaris. Elongace bulbu vede k alteraci cév a poruchám v oblasti Bruchovy membrány a zvýšenému riziku vzniku chorioidální neovaskularizace (CNV) (5). CNV a s ní spojený edém neuroretiny a hemoragie jsou spolu s centrální atrofií chorioidey nejčastější příčinou poklesu centrální zrakové ostroty u patologické myopie. Jedná se také o jednu z nejčastějších příčin praktické slepoty pacientů v produktivním věku ve vyspělých zemích.

Klasická chorioidální neovaskulární membrána (CNV) bývá doprovodným nálezem řady retinálních onemocnění, neovaskulární komplex je uložen mezi RPE (retinální pigmentový epitel) a neuroretinou. Na FAG je patrná dobře ohraničená léze, vybarvující se již v časně fázi angiogramu, typ II dle Gasse (obr. 1).



Obr. 1. Typy chorioidálních neovaskulárních membrán dle Gasse

SOUBOR A METODIKA

Soubor pacientů s myopickou CNV tvořilo 51 očí 51 subjektů, 34 žen a 17 mužů, průměrného věku 49,5 roku, průměrná velikost léze činila 1888 mikrometrů ($\pm 750 \mu\text{m}$). V 5 případech (10 %) se jednalo o pacienta s posledním vidoucím okem. Sledovací doba činila průměrně 23,7 měsíce ($\pm 2,3$ měsíce). Všichni pacienti dokončili sledovací období v trvání minimálně 18 měsíců. Všechny léze byly charakterizovány jako subfoveolární lokalizované, predominantně klasické a terapeuticky naivní. Nález byl u všech 51 očí (100 %) provázen edémem neuroretiny a různým stupněm kolaterální hemoragie (maximálně 40 % celkového rozsahu léze).

Průměrný sférický ekvivalent činil $-10,7 (\pm 4,8 \text{ Dpt})$ (tabulka 1).

Tab. 1.

Sledovací doba	$\bar{\varnothing}$ 23,7 měsíce
Soubor	51 očí
Pohlaví	34 žen, 17 mužů
Velikost léze	$\bar{\varnothing}$ 1888 μm
Počet PDT	$\bar{\varnothing}$ 1,25
Vstupní NKZO	$\bar{\varnothing}$ 0,302 (0,65 log MAR)
NKZO na konci sledovací doby	$\bar{\varnothing}$ 0,356 (0,46 log MAR)
Vstupní CCT	$\bar{\varnothing}$ 371 μm
CCT na konci sledovací doby	$\bar{\varnothing}$ 211 μm
Sférický ekvivalent	$\bar{\varnothing}$ -10,7 D

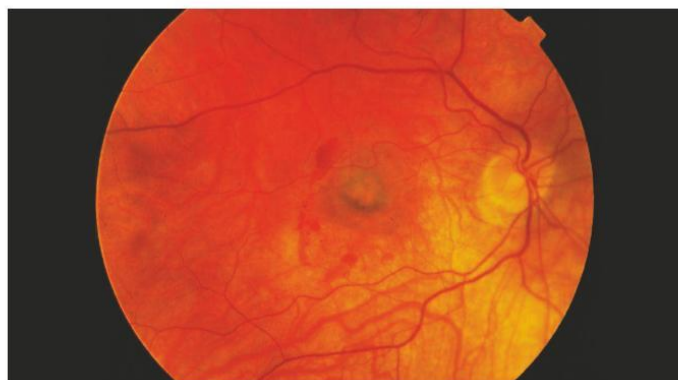
Všem subjektům bylo před zákrokem provedeno komplexní oftalmologické vyšetření, které zahrnovalo:

- stanovení hodnoty nejlépe korigované zrakové ostroty na ETDRS optotypch certifikovanou osobou,
- měření nitroočního tlaku aplanační tonometrií,
- biomikroskopii předního segmentu na štěrbinové lampě Zeiss SL120,
- biomikroskopii zadního segmentu v arteficiální mydriáze na štěrbinové

lampě Zeiss SL120 s použitím čočky Ocular Instruments +78 a +60D,

- stanovení centrální retinální tloušťky pomocí OCT vyšetření na přístroji Zeiss Stratus III (Fast Macular Map Scan, 6mm Cross Hair Scan),
- fluorescenční angiografii na přístroji Topcon IX s využitím zobrazovacího systému ImageNet 2000.

Stopa laseru byla stanovena individuálně měřením léze pomocí softwaru zobrazovacího systému ImageNet 2000



Obr. 2. Klasická myopická subfoveolární CNV před PDT



Obr. 3. Klasická myopická subfoveolární CNV po PDT

s přidáním kolaterální zóny 1000 μ m. Protokol provedení PDT byl standardní, bez redukce. Při všech kontrolách bylo vyšetřovací schéma identické. FAG byla opakována, pokud bylo nutno provést další sezení PDT nebo při sporném klinickém a OCT nálezů.

Intervaly kontrolních vyšetření byly 3, 6, 12, 18 a event. 24 měsíců.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno Wilcoxonovým testem, pro statistické zpracování byly decimální hodnoty NKZO konvertovány do hodnot logMAR.

VÝSLEDKY

Nejlépe korigovaná zraková ostrost vyjádřená v decimální hodnotě byla před provedením PDT průměrně 0,302 (0,65 log MAR), na konci sledovacího období průměrně 0,356 (0,46 log MAR). Jedná se o statisticky signifikantní nárůst hodnot NKZO ($p > 0,005$).

U části pacientů (23 %) na konci sledovacího období stále přetrvával zisk minimálně 6,3 písmene ETDRS optotypů (graf 1).

Průměrná tloušťka centrální oblasti makuly měřená na přístroji OCT Stratus III byla před začátkem léčby průměrně 371 mikronů, na konci sledovacího období průměrně 211 mikronů. Tento rozdíl je vysoce statisticky signifikantní ($p > 0,001$).

Za stabilizaci nálezu na konci sledovacího období bylo považováno vymizení intraretinálního edému nebo ablace neuroretiny, kterého bylo dosaženo na konci sledovacího období u všech očí.

Ke stabilizaci nálezu bylo nutno použít průměrně 1,4 sezení PDT, 91 % nutných

opakování léčby bylo provedeno v prvním roce sledování (obr. 2,3).

Na obrázcích 2 a 3 je uveden nálezu pacienta před PDT a po stabilizaci nálezu.

Závažné lokální ani celkové účinky léčby jsme v našem souboru nezaznamenali. U 1 pacienta (2%) se vyskytla bolest v zádech během intravenózní aplikace verteporfinu, u 13 (26 %) pacientů jsme před zahájením aplikace infuze naměřili zvýšený systémový krevní tlak (maximální hodnota systolického tlaku 155 mmHg a diastolického tlaku 90 mmHg). Lokální komplikace byly pozorovány u 14 pacientů (29 %), u kterých došlo k progresi centrální atrofie RPE.

DISKUSE

Vznik centrální klasické myopické CNV je spolu s progresí centrální chorioidální atrofie hlavní příčinou poklesu centrální zrakové ostrosti u patologické myopie (8). VIP studie prokázala stabilizační efekt fotodynamické terapie (ztráta méně než 15 písmen ETDRS optotypů) u klasické subfoveolární CNV proti placebo ve 24měsíčním sledovacím období (3). Na našem souboru pacientů byl také prokázán uspokojivý stabilizační efekt PDT na hodnotu NKZO na konci sledovacího období.

Během sledovacího období došlo ke největšímu nárůstu hodnot NKZO mezi vstupní hodnotou a 3. měsícem sledování (průměrně +0,05) ($p > 0,001$) a vstupní hodnotou a 6. měsícem sledování (průměrně +0,14) ($p > 0,001$). Také mezi 3. měsícem a 6. měsícem trend zlepšování NKZO pokračoval (průměrně +0,09) ($p > 0,001$).

Ve 12. měsíci došlo k lehkému poklesu hodnot NKZO proti nejlepším dosaženým hodnotám v 6. měsíci, ale dále byla hodnota NKZO stabilní až do konce sledovacího období ($p > 0,005$).

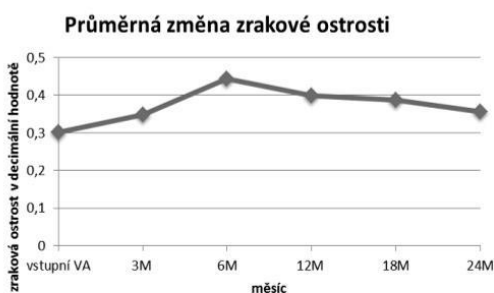
U 23 % pacientů přetrvával na konci sledovacího období průměrný zisk 6,3 písmene ETDRS optotypů.

Pokles průměrných hodnot centrální retinální tloušťky, měřených na OCT v centru fovey oproti vstupnímu měření byl statisticky signifikantní ve 3., 6., 12., 18. měsíci ($p > 0,001$) i event. v 24. měsíci sledování ($p > 0,005$). Retinální tloušťka v centru fovey během sledovacího období prakticky lineárně klesala. Největší pokles jsme pozorovali mezi vstupním vyšetřením a první kontrolou ve 3. měsíci.

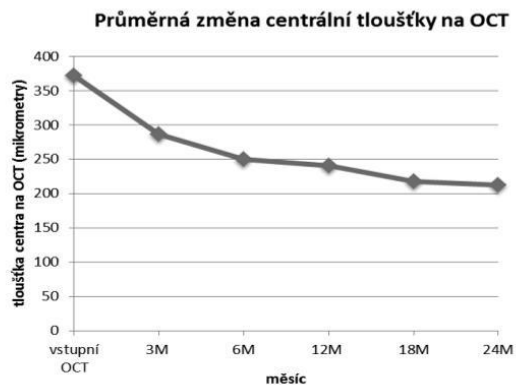
91 % opakování PDT bylo indikováno již v prvním roce sledování, což se shoduje s tvrzením Bandella a kol. (2), že četnost reperfúze CNV v druhém roce léčby dramaticky klesá.

Lepších funkčních výsledků bylo dosaženo u mladších pacientů, menších lézí a pacientů s lepší vstupní NKZO.

Komplikace během provedení fotodynamické terapie, jako fotosenzitivní reakce, extravazace látky, dyspnoe, pruritus nebo nauzeu jsme v našem souboru nezaznamenali, u 1 pacienta (2 %) se vyskytla bolest v zádech během intravenózní aplikace, tento nežádoucí účinek je však popisován i v příbalovém letáku léčiva. U 13 (26 %) pacientů jsme před zahájením aplikace infuze naměřili zvýšený systémový krevní tlak, tuto skutečnost připisujeme psychické zátěži před zákrokem. Lokální komplikace byly pozorovány u 14 pacientů (29 %), jednalo se o progresi centrální atrofie RPE. Zde je ovšem otázkou, zda u této skupiny pacientů lze atrofizaci RPE přičítat léčbě-



Graf 1.



Graf 2.

nému zákroku nebo zda se jedná o přirozený průběh choroby. Ruptura RPE se v našem souboru nevyskytla.

ZÁVĚR

Fotodynamická terapie s verteporfinem je dle našich zkušeností účinnou

miniinvasivní metodou léčby klasických myopických neovaskulárních chorioidálních membrán. Má potenciál stabilizovat a u čtvrtiny pacientů dokonce zlepšit zrakovou ostrost. Fotodynamická terapie není spojena s rizikem komplikací, plynoucím z procesu nitrooční intervence, což je zejména u skupiny pacientů, kteří mají ve vysokém procentu např. periferní degenerace sítnice, další nespornou výhodou.

I v dnešní době, kdy je fotodynamická terapie na ústupu oproti intravitreálním aplikacím antiVEGF preparátů, má vzhledem ke svému dobrému stabilizačnímu účinku, minimální nutnosti opakování a v neposlední řadě také nižším finančním nákladům (pro pacienta i pro zdravotní pojišťovny) svoje nezanedbatelné místo i v léčbě klasických myopických CNV.

LITERATURA

1. **Alliston BA, Protchard PH, Levy JG.**: Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer*, 1994; 69: 833–839.
2. **Bandello F, Lanzetta P, Battaglia Parodi M, Ranam Poginuz Z, Saviano S, Ravalico G.**: Photodynamic therapy of subfoveal recurrences after laser photocoagulation of extrafoveal chorioidal neovascularisation in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003; 241: 567–570.
3. **Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, et al.**: Verteporfin therapy in subfoveal chorioidal neovascularisation in pathologic myopia: 2-year result of a randomised clinical trial – VIP report no.3. *Ophthalmology* 2003; 110: 667–673.
4. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for chorioidal neovascularisation due to age related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005; 25: 119–134.
5. **Hotchkiss ML, Fine SL.**: Pathologic myopia and chorioidal neovascularisation. *Am J Ophthalmology* 1981, 91, p. 177–183.
6. **Kolář P. a kol.**: Věkem podmíněná makulární degenerace. Praha, Grada, 2008.
7. **Soubrane, G., Kuhn, D., Coscas, G.**: Indications for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *J Fr Ophthalmol*, 2004; 27: 79–80.
8. **Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al.**: Myopic chorioidal neovascularisation; Ten years follow up. *Ophthalmology*, 2003; 110: 1297–305.

KAZUISTIKA

Využití intravitreální aplikace ranibizumabu v léčbě pozánětlivých neovaskulárních membrán – kazuistické sdělení

Matušková V., Vysloužilová D.

Oční klinika FN Brno Bohunice, přednostka prof. MUDr. Eva Vlčková, CSc.

SOUHRN

Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentovat naše zkušenosti s intravitreální aplikací ranibizumabu u pacienta s pozánětlivou neovaskulární membránou. Jedná se o 46letého pacienta, který udával 3 měsíce trvající metamorfoptii na levém oku. Pacientovi byla diagnostikována pomocí fluorescenční angiografie klasická pozánětlivá neovaskulární membrána. Počáteční NKZO levého oka byla 4/6. Pacientovi bylo dvakrát intravitreálně aplikováno 0,5 mg ranibizumabu. Po dvou aplikacích byla NKZO levého oka 4/4, v makule nebyl biomikroskopicky patrný edém, na OCT byla vytvořena foveolární deprese. Tento stav byl stabilní i po 10 měsících od zahájení léčby. Léčba pomocí anti VEGF látek představuje další možnost léčby pozánětlivých neovaskulárních membrán.

Klíčová slova: pozánětlivá neovaskulární membrána, léčba pomocí antiVEGF, ranibizumab, intravitreální aplikace

SUMMARY

The Use of Intravitreal Ranibizumab Application in the Treatment of Post-inflammatory Neovascular Membranes – a Case Report

The aim of this case report is to represent our experience with intravitreal application of ranibizumab in a patient with post-inflammatory neovascular membrane. Patient, a 46 years old male, complained about 3 months lasting metamorphopsia in the left eye. The classic post-inflammatory neovascular membrane was diagnosed by means of fluorescein angiography. The initial BCVA of the left eye was 4/6 (or 0.67). Two intravitreal injections of 0.5 mg ranibizumab each were applied. After two applications, the BCVA was 4/4 (or 1.0), there was no biomicroscopically detectable edema, and the OCT revealed reestablished foveolar depression. This condition remains stable even after 10 months after beginning of the treatment. The anti-VEGF treatment represents another possibility of the treatment of post-inflammatory neovascular membranes.

Key words: post-inflammatory neovascular membrane, anti-VEGF treatment, ranibizumab, intravitreal application.

Čes. a slov. Oftal., 66, 2010, No. 2, p. 89–91

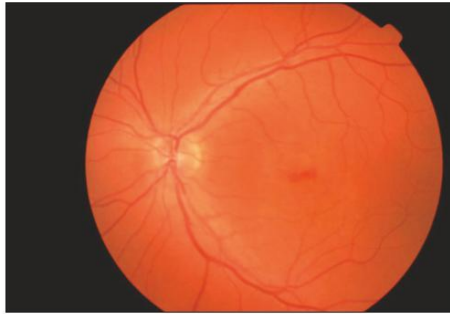
ÚVOD

Ranibizumab je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Ranibizumab je neselektivní anti-VEGF látka, která se užívá v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD). Aplikuje se intravitreálně [3].

MATERIÁL A METODIKA

Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentovat naše zkušenosti s intravitreální aplikací ranibizumabu u pacienta s pozánětlivou neovaskulární membránou. Jedná se o 46letého pacienta. Pacient byl odeslán na naši kliniku pro tři měsíce tr-

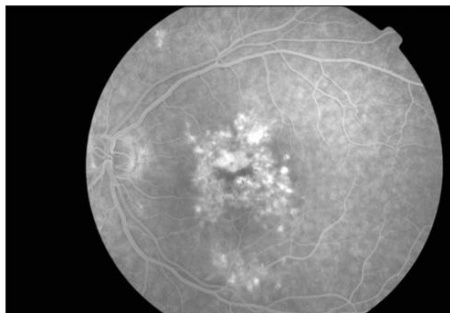
vající metamorfoptie na levém oku, celkově se s ničím neléčil a neužíval pravidelnou medikaci. Dále byl pacient na jiném pracovišti v minulosti sledován pro centrální serózní chorioretinopatii na obou očích. Pacient podstoupil komplexní oftalmologické vyšetření v naší makulární poradně. Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) byla stanovena na ETDRS optotypech. NKZO pravého oka byla 4/4, NKZO levého oka 4/6 (40 písmen ETDRS optotypů). Na předním segmentu byl fyziologický nález. Na fundu pravého oka jsme pozorovali fyziologický nález. Na levém oku byly v makule patrné přesuny pigmentu, v horní polovině makuly byl přítomný edém a hemoragie, v periférii retina ležela, bez ložiskových změn (obr. 1). Na fluorescenční angiografii byly patrné četné window defekty a v centru se vybarvila klasická neovaskulární membrána (obr. 2, 3). Na OCT vyšetření byla centrální tloušťka retiny 238 μm , objem makuly 7,54 mm^3 (obr. 4, 5). Pacientovi bylo intravitreálně aplikováno 0,5 mg ranibizumabu. Při kontrolním oftalmologickém vyšetření po 4 týdnech byla NKZO levého oka 4/5 (48 písmen ETDRS optotypů). Na zadním segmentu levého



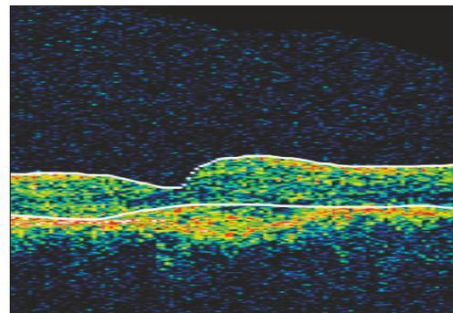
Obr. 1. Barevný snímek fundu levého oka



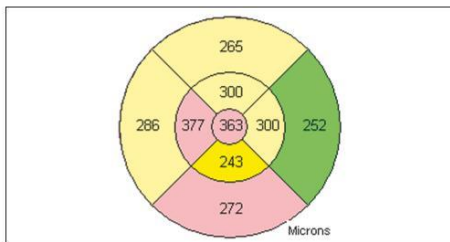
Obr. 2 . Arteriovenózní fáze fluorescenční angiografie



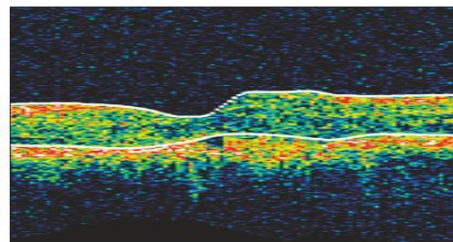
Obr. 3. Pozdní venózní fáze fluorescenční angiografie



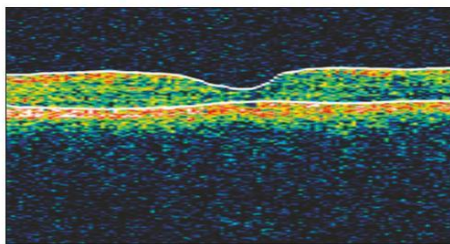
Obr. 4. OCT snímek levého oka před léčbou



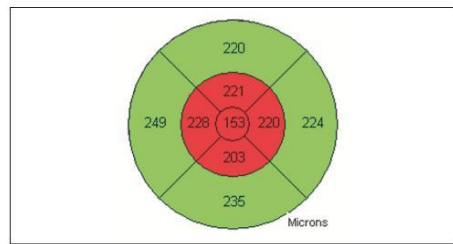
Obr. 5. OCT snímek levého oka před léčbou (mapa)



Obr. 6. OCT snímek levého oka po 1. aplikaci ranibizumabu



Obr. 7. OCT snímek levého oka 10 měsíců od zahájení léčby



Obr. 8. OCT snímek levého oka 10 měsíců od zahájení léčby (mapa)

oka byl stále přítomen plochý edém, hemoragie již nebyly patrné. Na OCT dosahovala centrální retinální tloušťka hodnoty 137 μm (obr 6). Pacient podstoupil druhou aplikaci ranibizumabu intravitreálně. Při dalším oftalmologickém vyšetření po dalších 4 týdnech byla NKZO levého oka 4/4 (51 písmen ETDRS optotypů). Při biomikroskopickém vyšetření již edém v makule nebyl přítomen. Na OCT byla patrna foveolární deprese a centrální tloušťka retiny byla 170 μm . Třetí injekci ranibizumabu jsme již neaplikovali. Na kontrolním vyšetření za 1 měsíc byla NKZO 4/4 (51 písmen ETDRS optotypů). V makule nebyl přítomný edém a na OCT byla patrna foveolární deprese. Během dalších kontrol po 2 a 5 měsících byl nález na očním pozadí stabilní, na OCT byla zachována foveolární deprese a NKZO po 10 měsících od první aplikace ranibizumabu byla 4/4 (51 písmen ETDRS optotypů) (obr 7, 8).

DISKUSE

Klinická účinnost a bezpečnost ranibizumabu byla sledována v několika randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem u pacientů s VPMD kontrolovaných studiích. Studie MARINA zahrnovala pacienty s minimálně klasickou, nebo okultní chorioidální neovaskulární membránou (CNV) [2]. Do studie ANCHOR byli zařazeni pacienti s převážně klasickou CNV. Stabilizace vidění (tj. ztráta méně než 15 písmen ETDRS) bylo dosaženo u 95 % léčených pacientů. U 34–40 % pacientů léčených ranibizumabem bylo dosaženo klinicky signifikantního zlepšení vizu (zisk více než 15 písmen ETDRS optotypu) [1]. V literatuře byly dosud publikovány především zkušenosti s léčbou pozánětlivých neovaskulárních membrán pomocí PDT. Ruiz-Moreno a kol. ve svém souboru 26 pozánětlivých membrán udávají změnu vizu z 0,6logMAR na 0,57logMAR. Průměrný počet sezení PDT byl 2,6 [4]. Vzhledem k tomu, že naše pozorování se týká jediného pacienta, nelze usuzovat, zda výsledek léčby byl způsobem tím, že je pacient

superresponder na antiVEGF léčbu, nebo tím, že mechanismus vzniku zánětlivých membrán se liší od mechanismu vzniku při VPMD, a je tedy i výraznější reakce na anti VEGF léčbu. Pacienti s pozánětlivou membránou jsou mladší a lepších výsledků v porovnání s pacienty s VPMD je u nich dosažováno i při léčbě pomocí PDT [5].

LITERATURA

1. **Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M. et al.:** (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 14, 2006: 1432–44.
2. **Ferrara, N., Damico, L., Shamá, N. et al.:** Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 26, 2006: 859–870.
3. **Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S. et al.:** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.*, 14, 2006 :1419–31.
4. **Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A., Arias, L. et al.:** Photodynamic therapy in subfoveal and juxtafoveal idiopathic and postinflammatory choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 84, 2006:743–748.
5. **Vysloužilová, D., Kolář, P., Polanská, V.:** PDT v léčbě klasických neovaskulárních membrán – naše zkušenosti. Sborník abstrakt XVI. výročního sjezdu České oftalmologické společnosti, 2008, ISBN 978-80-87009-53-6.

*Do redakce doručeno dne 27. 1. 2010
Do tisku přijato dne 10. 5. 2010*

*MUDr. Veronika Matusková, PhD.
Oční klinika FN Brno
Jihlavská 20, Brno, 625 00
vmatuskova@fnbrno.cz*

Research Article

Results of Ranibizumab Treatment of the Myopic Choroidal Neovascular Membrane according to the Axial Length of the Eye

Alexandr Stepanov¹,¹ Martin Pencak²,² Jan Nemcansky³,³ Veronika Matuskova,⁴
Marketa Stredova,¹ David Beran,¹ and Jan Studnicka¹

¹Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove,
Charles University in Prague and University Hospital Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic

²Department of Ophthalmology, Third Faculty of Medicine,
Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic

³Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, University of Ostrava and University Hospital Ostrava, Ostrava,
Czech Republic

⁴Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Masaryk University Hospital, Brno, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Alexandr Stepanov; stepanov.doctor@gmail.com

Received 24 October 2019; Revised 17 February 2020; Accepted 24 March 2020; Published 13 May 2020

Guest Editor: Ali Dirani

Copyright © 2020 Alexandr Stepanov et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Aim. A retrospective evaluation of the results of treatment of myopic choroidal neovascularization (mCNV) with intravitreal injections of ranibizumab in a *pro re nata* (PRN) regimen in three groups of patients distributed according to axial length. **Methods.** The paper presents a retrospective multicenter study carried out with the cooperation of several Departments of Ophthalmology in the Czech Republic. The study included 60 eyes of 60 patients suffering from mCNV, divided according to axial length into three groups. The first group consisted of 20 patients with an axial length of the eyes shorter than 28 mm (Group 1), the second group included 27 patients with axial lengths ranging from 28 mm to 29.81 mm (Group 2), and 13 patients had axial lengths longer than 30 mm (Group 3). All patients were first administered 3 initial intravitreal ranibizumab injections at monthly intervals (loading phase), and other injections were administered according to a PRN treatment regimen. Patients were evaluated before treatment and then at intervals of 3, 6, 9, and 12 months. The effect of ranibizumab treatment on the functional and morphological parameters of the affected eye was evaluated. **Results.** The average baseline BCVA \pm SD in Group 1 was 52.6 ± 12.5 letters of ETDRS optotypes, and at the end of the one-year follow-up, it was 63.3 ± 11.8 letters. The average baseline of CRT \pm SD in this group was $377.4 \pm 80.0 \mu\text{m}$, and in the 12th month, it was $311.1 \pm 63.7 \mu\text{m}$. The average baseline BCVA \pm SD in Group 2 was 50.2 ± 9.0 ETDRS letters, and at the end of the follow-up, it was 60 ± 12.4 letters. The average baseline of CRT \pm SD in Group 2 was $391.2 \pm 85.2 \mu\text{m}$, and in the 12th month, it was $323.9 \pm 91.2 \mu\text{m}$. In Group 3, the average baseline of BCVA was 48.5 ± 14.5 ETDRS letters, and at the end of the one-year follow-up, it was 55.7 ± 16.1 letters. The average baseline CRT \pm SD for Group 3 was $342.1 \pm 94.9 \mu\text{m}$, and after 12 months, it was $287.8 \pm 88.4 \mu\text{m}$. An improvement of BCVA by ≥ 15 letters of ETDRS optotypes was achieved by 3 patients of 20 (15%) in Group 1, by 5 patients of 27 (18.5%) in Group 2, and by 3 patients of 13 (23.1%) in Group 3. All these changes were statistically significant in comparison with the input values ($p < 0.05$). **Conclusion.** Ranibizumab treatment in patients with mCNV in our study resulted in statistically significant improvement in BCVA and a decrease in CRT in all groups of patients. Our results from a routine clinical practice correspond with the results of large clinical studies; we confirm a particularly good effect of treatment in patients with axial lengths of the eye smaller than 28 mm.

1. Introduction

Myopia is the most frequent cause of decreased visual acuity in the total population, particularly in East Asia, where it affects approximately 40% of adults aged over 40 years [1]. Pathological myopia is the most serious form of myopia, and its definition includes a refractive error of minimally -6.0 dioptres or axial length of the bulbus of 26 mm and more, accompanied by degenerative changes in the sclera, choroid, and retina [2–4].

Choroidal neovascularization based on pathological myopia (myopic CNV) is one of the most serious complications of pathological myopia in patients of the productive age, with a prevalence of 0.04% to 0.05% in the total population [5, 6]. It develops as a result of the mechanism of wound healing following ruptures of Bruch's membrane and represents the most dangerous sight-threatening event in pathological myopia.

The prevalence of myopic CNV is estimated to be 0.05% among patients older than 49 years in the Blue Mountains Eye Study [7] and 0.04% in patients over 40 in the Peking ophthalmic study [8]. The prevalence also differs according to population and demographic characteristics. According to data from the United States, 5.2% patients with axial lengths higher than 26.5 mm showed the signs of myopic CNV [9], whereas in Japan manifestations of mCNV were recorded in 11.3% eyes with refraction higher than -8 D or axial lengths more than 26.5 mm [10]. It has been reported that myopic CNV occurs more frequently in women, and the prevalence in the female population ranging between 52% and 87.7% [11].

Ranibizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody of size 48 kDa lacking the Fc fragment [12]. The safety and effectiveness of intravitreal treatment with ranibizumab in the case of myopic CNV has been demonstrated in several clinical studies [13–19]. Ranibizumab is the first anti-VEGF preparation approved in many countries throughout the world for the treatment of visual affection due to myopic CNV, and it is recommended as the first-choice drug [20].

This study evaluates the treatment of intravitreally administered ranibizumab in a *pro re nata* (PRN) regimen in patients with myopic CNV, distributed according to axial lengths into three subgroups: less than 28 mm, 28–29.9 mm, and more than 30 mm.

2. Methods

2.1. Selection of Patients. This was a multicenter retrospective observational study from a routine clinical practice in the University Hospital in Hradec Kralove, Masaryk University Hospital in Brno, University Hospital in Ostrava, and University Hospital in Kralovske Vinohrady, Prague, which took place in the period from July 2017 to August 2019. The criteria for inclusion were as follows:

Pathologic myopia with an axial length of 26 mm or more, presence of active subfoveal or juxtafoveal CNV, which was demonstrated by means of fluorescent angiography (FA), and a one-year follow-up period (Figure 1). The

criteria for exclusion were as follows: CNV resulting from causes other than myopia (e.g., age-related macular degeneration (AMD), central serous chorioretinopathy, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion, vasculitis, and uveitis), previous treatment of CNV (including photodynamic therapy (PDT) and intravitreal injections of anti-VEGF drugs), and other possible causes of decreased BCVA (e.g., advanced cataract and other disease of the retina and/or the anterior segment). All included patients were treatment naïve, and no one patient was bilaterally affected. The baseline BCVA ranged between 75 and 25 letters of the ETDRS optotypes (Snellen 20/32–20/320) on the affected eye.

2.2. Data Collection. In the course of the one-year follow-up, BCVA was measured in all patients, and slit-lamp examination, biomicroscopy in artificial mydriasis after instillation of 0.5% tropicamide, and optical coherence tomography (OCT) by means of an OCT Cirrus 4000 (ZEISS, Oberkochen, Germany) were performed. These examinations were carried out at each ward round: prior to the commencement of treatment and in the 3rd, 6th, 9th, and 12th month. The axial length of the eye was measured only at the first visit by means of a Zeiss IOL Master 500 Biometry A Scan apparatus or a NIDEK US-4000 Ultrasound apparatus. FA was performed at the first visit (Visucam 500, ZEISS, Oberkochen, Germany) and in cases of doubts in the assessment of disease activity. BCVA was determined by means of standardized ETDRS optotypes in all centers. CRT was defined as the distance between the internal limiting membrane and RPE in the fovea. All patients signed the form of informed consent prior to administration of the intravitreal injections. The protocol of the study observed the principles of the Helsinki Declaration. We did not evaluate fundus differences among eyes in the whole group of patients (diffuse atrophy, tessellate fundus, patchy atrophy, lacquer cracks, etc) despite the fact that it is an interesting consideration. Surgical intervention was performed in an operating room. Preparation of the drug and its administration took place under aseptic conditions. Ranibizumab (0.5 mg in 0.05 ml) was administered under local anesthesia using a 30-gauge needle trans-sclerally 3.5 mm (in pseudophakic eyes) to 4.0 mm (in phakic eyes) from the limbus.

2.3. Criteria for Readministration. Ranibizumab treatment was applied in the PRN dosing regimen, i.e., the first three injections were followed by controls with possible addition of another injection if the signs of CNV activity continued according to the condition on OCT (intra- and subretinal fluid and RPE ablation) and also if new macular hemorrhage was observed. FA was performed in cases of doubts in the assessment of disease activity, when the signs of CNV activity have been demonstrated on the basis of increasing hyperfluorescence (leakage).

We have chosen the loading dose consisting of three-month intravitreal injections to get the greatest effect both anatomically and functionally because we knew that the follow-up controls would follow every three months, which

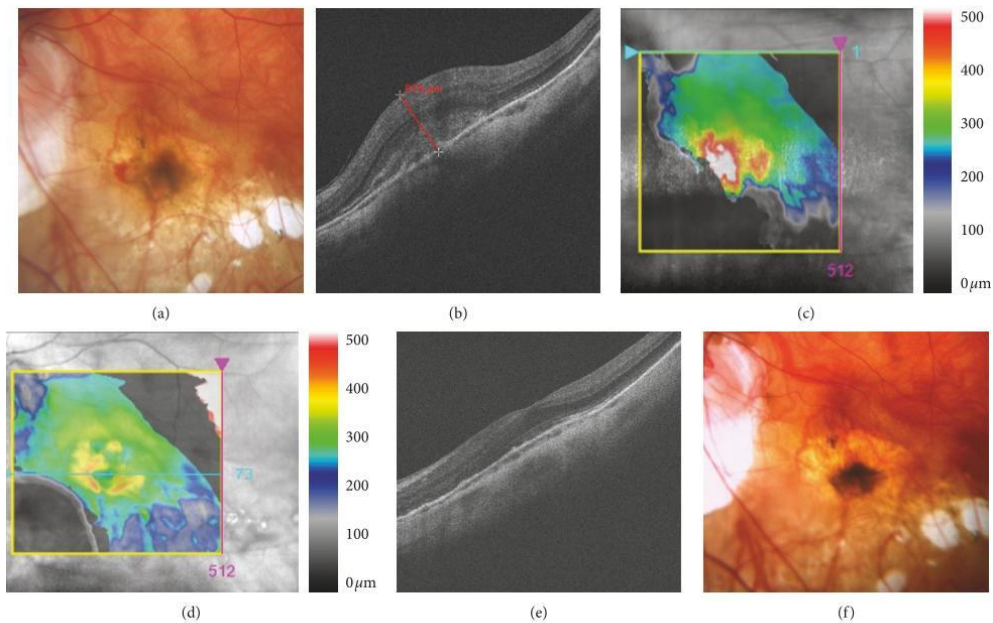


FIGURE 1: Choroidal neovascularization in a patient with pathological myopia. (a) Fundus photography before Lucentis treatment. Acute neovascular membrane and subretinal hemorrhage in the nasal part. (b-c) HD-OCT before treatment. Hyperreflective tissue grows through retinal pigment epithelium. Central retinal thickness is $675\ \mu\text{m}$. (d-e) HD-OCT after treatment. A decrease of edema and improvement of foveolar depression. (f) Fundus photography after treatment. Reduction of neovascular membrane, and hemorrhages are not presented.

was the most achievable interval in real clinical practice. The system of quarterly follow-up visits is based on the possibilities in real clinical practice and patient's ability to undergo these controls. Evaluated were the changes in BCVA on ETDRS optotypes, CRT development according to OCT, and the safety profile of the preparation. Although this was a retrospective multicenter study, the retreatment criteria were the same everywhere and resulted from the treatment conditions in real clinical practice at all centers.

2.4. Statistical Analysis. Statistical analysis was performed by means of the software IBM SPSS Statistics 23. Quantitative data are expressed by the mean and extent. BCVA and CRT values were analysed using the Wilcoxon test. Changes in BCVA and CRT were evaluated by means of the paired *t*-test. Pearson's correlation coefficient was employed to evaluate the correlation between the axial length and the resultant BCVA and CRT. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results

The study included altogether 60 eyes in 60 naive patients who were examined in four Departments of Ophthalmology in the Czech Republic. The baseline demographic data of patients are presented in Table 1. All patients were treated

with ranibizumab. The patients were divided into 3 groups according to the axial length. Group 1 consisted of 20 eyes (33.3%), Group 2 consisted of 27 eyes (45%), and Group 3 included 13 eyes (21.7%). The average axial length of the eyes in Group 1 was $27.08 \pm 0.6\ \text{mm}$ (range 26–27.9 mm), in Group 2 $28.83 \pm 0.55\ \text{mm}$ (range 28–29.81 mm), and in Group 3, $31.61 \pm 1.74\ \text{mm}$ (range 30–35.1 mm). In Group 1, the average age of patients was 62 years (range 36–84 years), of whom 15 were women (75%), the average age of Group 2 was 63.1 years (range 35–83), of whom 25 were women (92.6%), and in Group 3, the average age was 55.5 years (range 28–80) and included 8 women (61.5%). The average number of intravitreal injections of ranibizumab was 4.0 ± 1.5 in the whole cohort: 3.88 ± 1.3 in Group 1, 3.59 ± 1.6 in Group 2, and 2.9 ± 1.3 in Group 3 ($p = 0.14$). No subsequent complications related to intravitreal ranibizumab administration were observed, e.g., serious intraocular inflammation, hemophthalmus, or development of secondary glaucoma.

3.1. Analysis of Visual Acuity. The baseline BCVA \pm SD in the total cohort of patients was 51.0 ± 11.5 letters of ETDRS optotypes: in Group 1, it was 52.6 ± 12.5 letters, 50.2 ± 9.0 letters in Group 2, and 48.5 ± 14.5 letters in Group 3 ($p = 0.182$). The development of BCVA is represented in

TABLE 1: Baseline demographic, anatomical, and vision characteristics of all groups of eyes separated by axial length.

	All patients 26.0–35.1 mm (<i>n</i> = 60) (100%)	Group 1 <28 mm (<i>n</i> = 20) (33.3%)	Group 2 28.0–29.81 mm (<i>n</i> = 27) (45%)	Group 3 >30 mm (<i>n</i> = 13) (21.7%)	<i>P</i>
Mean age (years)	61 ± 14.3	62 ± 15	63.1 ± 12.5	55.5 ± 16.3	0.240
Female, no.	15 (75%)	15 (75%)	25 (92.6%)	8 (61.5%)	0.431
CRT (μm)	376 ± 86.2	377.4 ± 80	391.2 ± 85.2	342.1 ± 94.9	0.325
BCVA (ETDRS)	51.0 ± 11.5	52.6 ± 12.5	50.2 ± 9	48.5 ± 14.5	0.182

Figure 2. The final BCVA in all patients at the end of the follow-up was 60.0 ± 13.2 letters of ETDRS optotypes: 63.3 ± 11.8 letters in Group 1, 60 ± 12.4 in Group 2, and 55.7 ± 16.1 in Group 3 (*p* = 0.14).

The changes relative to the baseline value were statistically significant in the course of the whole follow-up (*p* < 0.05) (Figure 3). Improvements in BCVA by ≥15 letters of ETDRS optotypes were achieved by 3 patients of 20 (15%) in Group 1, by 5 patients of 27 (18.5%) in Group 2, and by 3 patients of 13 (23.1%) in Group 3.

A decrease in BCVA by ≥ 15 letters of ETDRS optotypes was found in four patients during the first 6 months of the follow-up as the result of the following changes: one case of RPE atrophy in the macula, one case of development of a macular hole, and one case where the patient underwent a laser refractive surgery with gradual development of haze. An RPE rupture developed in one patient immediately after the first injection of ranibizumab. These patients were excluded from further evaluation.

A comparison of the results of changes in BCVA after one-year follow-up has not revealed a statistically significant difference between groups. The difference between the first and second group was 3.3 letters of ETDRS optotypes (*p* = 0.22), between the second and third, 4.3 letters of ETDRS optotypes (*p* = 0.19), and between the first and third, 7.6 letters of ETDRS optotypes (*p* = 0.11).

3.2. Anatomical Results. The baseline value of CRT ± SD in the total cohort of patients was 376 ± 86.2 μm: in Group 1, 377.4 ± 80 μm, in Group 2, 391.2 ± 85.2 μm, and in Group 3, 342.1 ± 94.9 μm (*p* = 0.3). The development of CRT values is represented in Figure 4. At the end of the follow-up in the 12th month, CRT ± SD in the total cohort was 312 ± 82.9 μm: in Group 1, 311.1 ± 63.7 μm, in Group 2, 323.9 ± 91.2 μm, and in Group 3, 287.8 ± 88.4 μm (*p* = 0.176) (Figure 5). At the end of the follow-up, residual macular edema (intraretinal and/or subretinal) was found in 16.7% of all patients, of whom 4 patients were from Group 1 (6.7%), 5 from Group 2 (8.3%), and 1 from Group 3 (1.7%).

3.3. Correlation between Axial Length and Final BCVA and CRT. After a one-year follow-up period, the correlation between the axial length and the final average value of BCVA and CRT was evaluated using Pearson's correlation coefficient. For the total cohort, this value for correlation of axial length and BCVA was -0.19 and for axial length and CRT was 0.16. This means that the higher axial length of the eye

related to the smaller final gain of BCVA and the smaller decrease in CRT.

4. Discussion

A number of clinical studies have described the benefit of anti-VEGF treatment in patients with mCNV [13–22]. These papers have demonstrated that in the course of a one-year follow-up after treatment with ranibizumab, 65–92.7% eyes with mCNV resulted in an improvement in BCVA of at least 5 letters of ETDRS optotypes, which is better than in the case of treatment using PDT. The present retrospective study has evaluated the functional and anatomical results of ranibizumab treatment, in the PRN regimen, of naive eyes with mCNV distributed into 3 subgroups according to axial lengths. The cohort consisted of a relatively large group (*n* = 60) of patients, and BCVA improvement in the total cohort at the end of a one-year follow-up was +9.0 letters of ETDRS optotypes; on average, 4.0 ± 1.5 injections were administered.

The randomized, multicenter, double-blind study Radiance evaluated two individualized application regimens of ranibizumab treatment in 277 patients with mCNV (in the first group, patients received two introductory injections followed by treatment in the PRN regimen; in the second group only one introductory injection was administered) [19].

On the basis of the results of the study, it is evident that no statistically significant differences have been demonstrated in the efficiency of treatment between the first and second groups at the end of a one-year follow-up. The average improvement in BCVA was +13.8 letters of ETDRS optotypes in Group 1 (the average number of ranibizumab injections being 4.0), and in Group 2, the average improvement was +14.4 letters (the average number of ranibizumab injections being 2.0). At the final checkup in the 12th month, 64.2% of all patients showed no signs of CNV activity.

The present study has recorded a gain in the total cohort on average by 9.0 letters of ETDRS optotypes after 12 months from the beginning of treatment, with a median of 3.0 injections in the course of a one-year follow-up. Our results could be influenced by a smaller number of patients and worse baseline values of BCVA (51.0 letters of ETDRS optotypes in the total cohort versus 55.8 letters in the Radiance study).

The Radiance study is for the time being the only study evaluating the results of ranibizumab treatment according to

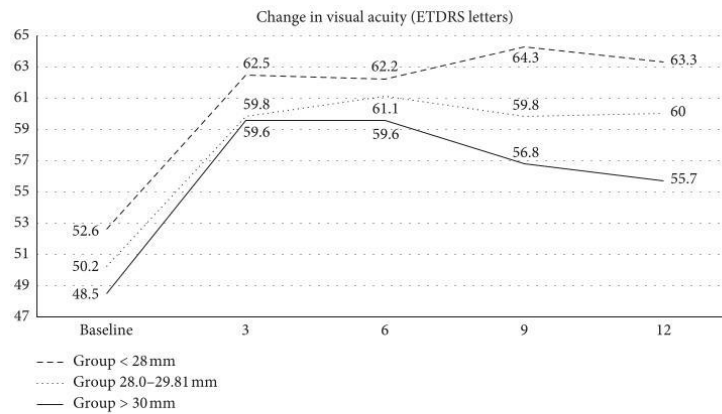


FIGURE 2: Functional outcomes over time for eyes with mCNV with different axial lengths. All groups showed BCVA improvement from baseline to the final 12-month follow-up; however, the group with axial length <28 mm showed the greatest letter gain.

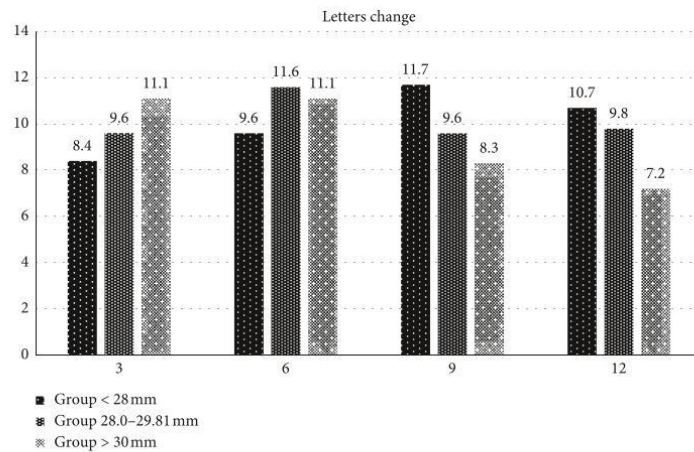


FIGURE 3: The mean change in ETDRS letters from baseline for three groups with different axial lengths during the first year of ranibizumab treatment.

the axial length of the eye in myopic patients during a one-year follow-up [23]. In the first group with axial lengths <28 mm (41 patients), an average gain of +16.8 ETDRS letters was recorded, with the average number of injections 3.95. In the second group with axial lengths of 28–30 mm (34 patients), the average gain was +13.6 ETDRS letters (2.8 injections). The third group consisted of individuals with axial length more than 30 mm (30 patients), in which the average gain was +13.4 ETDRS letters with an average number of 3.8 injections in a year.

In agreement with the Radianc study, we have found that the largest gain in BCVA was in the first group of patients (axial length <28 mm) and the smallest gain was in

the third group (axial length >30 mm). This finding may be related to the prevalence of degenerative changes in the macula, which are more represented in the eyes with a larger axial length, and which do not make possible such improvement as was observed in the group with a smaller axial length.

Another possible explanation is the assumption that the larger eyes need a higher dose of intravitreal drug administration.

The present study has demonstrated in the first group of patients a gain of 10.7 ETDRS letters after 12 months from the commencement of treatment with an average number of 3.88 injections; in the second group, the gain was 9.8 ETDRS

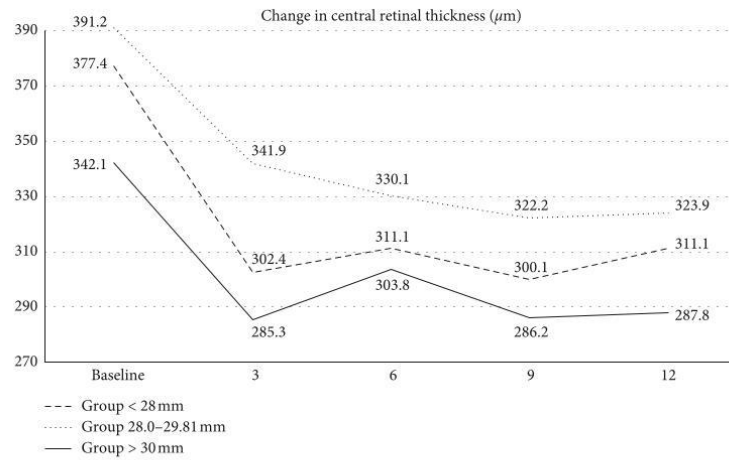


FIGURE 4: Anatomical outcomes over time for eyes with mCNV with different axial lengths. All groups showed a significant decrease in CRT from baseline to the final 12-month follow-up.

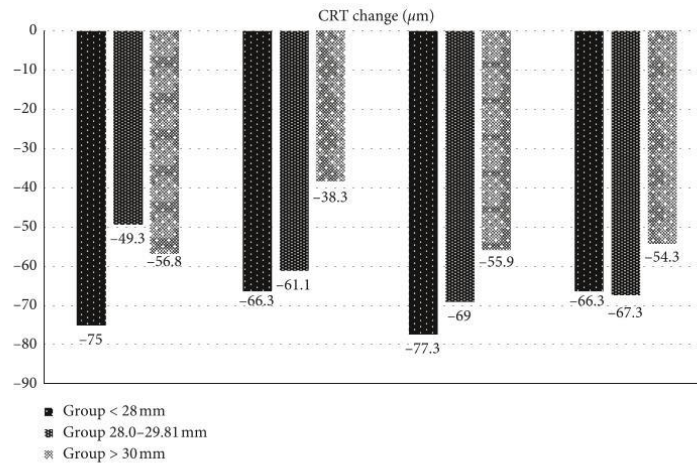


FIGURE 5: The mean change in CRT in micrometres from baseline for three groups with different axial lengths during the first year of ranibizumab treatment.

letters (average number of injections 3.59), and in the third group, the gain was 7.2 ETDRS letters (average number of injections 2.9). Comparison of the results of BCVA changes after a one-year follow-up and did not reveal a statistically significant difference between the groups, but indirect dependence was demonstrated between axial length and the resultant value of visual acuity.

The results of the study also correlate with the results of the paper by Wu and Kung [18], who published results of a one-year follow-up of patients with mCNV treated with ranibizumab in the PRN regimen. The average axial length of

the eye was 28.24 ± 1.09 mm (in the range 26.07–29.63), and the average number of ranibizumab injections was 3.44 ± 0.92 (in the range 3–6). During the 12 months, in 19 eyes, only 3 introductory ranibizumab doses were administered (76%). The other 6 eyes (24%) needed between one and three more ranibizumab injections in the course of the follow-up. After a 12-month follow-up, an average improvement in BCVA of +14.4 letters of ETDRS optotypes ($p < 0.001$) with a decrease in CRT of -47.6 mm ($p = 0.012$) was observed. The baseline values of axial length, average number of ranibizumab injections, and functional and

anatomical results in our study are comparable with the study by Wu et al., and they have demonstrated a clinically significant improvement of BCVA and a decrease in CRT during a one-year follow-up.

Clinical trials are by their very nature carried out on a restricted study population. Despite this, the results of such trials are widely assumed to reflect outcomes that may be hoped to be achieved in future clinical practice.

The strengths of our study include evaluating the effect of ranibizumab treatment in groups of patients divided by axial lengths. Another strong point of our study is the multicenter design. Patients were enrolled in four university municipal hospitals throughout the Czech Republic. The limitations of our study are the retrospective and observational nature and the relatively small sample size compared with bigger clinical trials.

5. Conclusion

The study presents one-year real-life outcomes in treatment-naïve patients with myopic CNV divided into three groups according to axial length of the eye and treated with ranibizumab in a PRN regimen. According to our experience, ranibizumab treatment with a *pro re nata* regimen results in a statistically significant visual acuity gain and improvement in retinal anatomic outcomes over a one-year follow-up in all groups of patients. The group with axial lengths >30 mm demonstrated a poorer functional and anatomical response to the treatment.

When comparing the results of BCVA and CRT changes after one year of follow-up, there was no statistically significant difference between groups. We have demonstrated that there exists an indirect dependence between the axial length of the eye and the resultant BCVA and also an indirect dependence with a decrease in CRT in the course of one-year treatment.

Data Availability

The data used to support the findings of this study are freely available and are included within the article.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors are grateful to Ian McColl MD, PhD, for assistance with the manuscript.

References

- [1] T. Y. Wong, P. J. Foster, J. Hee et al., "Prevalence and risk factors for refractive errors in adult Chinese in Singapore," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 41, no. 41, pp. 2486–2494, 2000.
- [2] D. R. Fredrick, "Myopia," *BMJ*, vol. 324, no. 7347, pp. 1195–1199, 2002.
- [3] D. G. Miller and L. J. Singerman, "Natural history of choroidal neovascularization in high myopia," *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 12, no. 3, pp. 222–224, 2001.
- [4] K. Neelam, C. M. G. Cheung, K. Ohno-Matsui, T. Y. Y. Lai, and T. Y. Wong, "Choroidal neovascularization in pathological myopia," *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 31, no. 5, pp. 495–525, 2012.
- [5] B. J. Curtin, "The prevalence of myopia," in *The Myopias: Basic Science and Clinical Management*, Harper & Row, Philadelphia, PA, USA, 1985.
- [6] H. E. Grossniklaus and W. R. Green, "Pathologic findings in pathologic myopia," *Retina*, vol. 12, no. 2, pp. 127–133, 1992.
- [7] J. Vongphanit, P. Mitchell, and J. J. Wang, "Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population," *Ophthalmology*, vol. 109, no. 4, pp. 704–711, 2002.
- [8] H. H. Liu, L. Xu, Y. X. Wang, S. Wang, Q. S. You, and J. B. Jonas, "Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 9, pp. 1763–1768, 2010.
- [9] B. J. Curtin and D. B. Karlin, "Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus," *Transactions of the American Ophthalmological Society*, vol. 68, no. 68, pp. 312–334, 1970.
- [10] K. Hayashi, K. Ohno-Matsui, N. Shimada et al., "Long-term pattern of progression of myopic maculopathy," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 8, pp. 1595–1611, 2010.
- [11] T. Y. Wong, A. Ferreira, R. Hughes, G. Carter, and P. Mitchell, "Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 157, no. 1, pp. 9–25, 2014.
- [12] R. Narayanan, B. D. Kuppermann, C. Jones, and P. Kirkpatrick, "Ranibizumab," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, no. 10, pp. 815–816, 2006.
- [13] T. Y. Y. Lai, W.-M. Chan, D. T. L. Liu, and D. S. C. Lam, "Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia," *Retina*, vol. 29, no. 6, pp. 750–756, 2009.
- [14] J. M. Monés, L. Amsalem, A. Serrano, M. Garcia, and M. Hijano, "Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results," *Eye*, vol. 23, no. 6, pp. 1275–1281, 2009.
- [15] F. Lalloum, E. H. Souied, S. Bastuji-Garin et al., "Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization complicating pathologic myopia," *Retina*, vol. 30, no. 3, pp. 399–406, 2010.
- [16] C. Calvo-Gonzalez, J. Reche-Frutos, J. Donate, C. Fernandez-Perez, and J. Garcia-Fejoo, "Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 151, no. 3, pp. 529–534, 2011.
- [17] D. Lorenzo, L. Arias, R. Alcubierre et al., "Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 12-month follow-up," *Ophthalmologica*, vol. 226, no. 3, pp. 103–109, 2011.
- [18] T.-T. Wu and Y.-H. Kung, "The 12-month outcome of three consecutive monthly intravitreal injections of ranibizumab for myopic choroidal neovascularization," *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, vol. 28, no. 2, pp. 129–133, 2012.
- [19] S. Wolf, V. J. Balciuniene, G. Laganovska et al., "RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 3, pp. 682–692, 2014.

- [20] T. Y. Wong, K. Ohno-Matsui, N. Leveziel et al., "Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 99, no. 3, pp. 289–296, 2015.
- [21] S. Y. Cohen, "Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia," *Retina*, vol. 29, no. 8, pp. 1062–1066, 2009.
- [22] J. U. Yoon, Y. J. Byun, and H. J. Koh, "Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization," *Retina*, vol. 30, no. 3, pp. 418–424, 2010.
- [23] F. G. Holz, A. Tufail, N. Leveziel et al., "Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: a subgroup Analysis by ethnicity, age, and ocular characteristics in radiance," *Ophthalmologica*, vol. 236, no. 1, pp. 19–28, 2016.

8. Centrální serózní chorioretinopatie (CSCHR)

Centrální serózní chorioretinopatie je onemocnění zadního segmentu charakterizované lokalizovanou serózní ablací neuroretiny často související s fokální ablací alterovaného retinálního pigmentového epitelu.¹⁴⁶

Již dříve byla pozorována zvýšená permeabilita a dilatace choroidálních cév na indocyaninové angiografii u pacientů s CSCHR.¹⁴⁷ Díky rozvoji zobrazovacích metod především EDI OCT (Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography) bylo možné začít měřit tloušťku cévnatky. V roce 2013 Warrow na souboru 9 pacientů poprvé popsal a definoval skupinu pachychoroidních onemocnění, kam dnes řadíme i CSCHR.¹⁴⁵

8.1 Pachychoroidní onemocnění

Cévnatka je nejsilnější subfoveolárně, její tloušťka se mění v závislosti na věku, pohlaví, etniku, refrakční vadě nebo axiální délce oka. Její průměrná tloušťka je udávána mezi 260-300 µm. Může být přechodně zvýšena v akutním stadiu některých závažných zadních uveitid, např. při multifokální choroiditidě nebo Vogt-Koyanagi-Haradově syndromu.¹⁴⁸

Skupina pachychoroidních onemocnění je typická trvalým nárůstem tloušťky cévnatky nad 300 µm, což je způsobeno dilatací choroidálních cév Hallerovy vrstvy (tzv. pachyvessels) a jejich zvýšenou propustností. Nález je doprovázen ztenčením choriokapillaris a Sattlerovy vrstvy se změnami retinálního pigmentového epitelu nad pachyvessels.¹⁴⁹ Tzv. pachyvessels se na rozdíl od normálních choroidálních cév nezužují směrem k zadnímu pólu, ale mají stejný kalibr po celou dobu svého průběhu a náhle končí. Tyto změny jsou dobře patrné na OCT angiografii a na ICG. Snížené množství cév malého a středního průměru vede k choroidální ischemii a v některých případech i k atrofii zevní nukleární vrstvy a k poškození fotoreceptorů.¹⁵⁰

8.2 Etiologie onemocnění

Etiologie pachychoroidních onemocnění není zcela jasná, předpokládá se autosomálně dominantní dědičnost a vliv exogenních a endogenních faktorů - osobnost typu A, psychický stres, těhotenství, kouření a systémové užívání steroidů.^{151,152}

8.3 Klasifikace pachychoroidních onemocnění

Pachychoroidní onemocnění zahrnuje čtyři jednotky, které představují jednotlivé stupně onemocnění: pachychoroidní pigmentová epitelopatie, centrální serózní chorioretinopatie, pachychoroidní neovaskulopatie a polypoidní choroidální vaskulopatie (PCV). Projevem pachychoroidních změn na zrakovém nervu je fokální choroidální exkavace a peripapilární pachychoroidní syndrom.¹⁵³

Pachychoroidní pigmentová epitelopatie je nejmírnější formou pachychoroidního onemocnění. Někdy je považována za předstupeň centrální serózní chorioretinopatie nebo bývá přítomna na druhém oku u pacientů s CSCHR. Obvykle bývá asymptomatická. Na fundu nacházíme přesuny RPE, někdy mohou být přítomny ablace RPE. Na OCT můžeme vidět drobné přesuny RPE, jeho hyperplazii nebo drobné ablace RPE. Na fluorescenční angiografii jsou zřetelné defekty RPE, které se projevují ostře ohraničenou jen mírně se zvětšující hyperfluorescencí. Indocyaninová angiografie zobrazuje hyperfluorescenci následkem choroidální hyperpermeability.¹⁵⁴

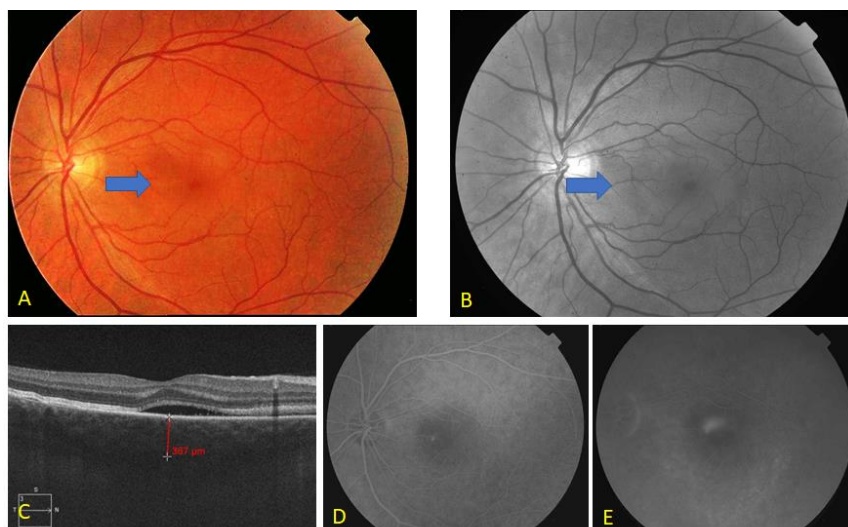
Centrální serózní chorioretinopatie je charakteristická serózní ablací neuroretiny typicky v makule jako následek defektu retinálního pigmentového epitelu. Postihuje muže ve věku 30-50 let. Tato dominance pohlaví se postupně s věkem snižuje.¹⁵⁵ Kromě rizikových faktorů společných všem pachychoroidním onemocněním se uplatňuje i systémová hypertenze, abusus alkoholu, kouření, autoimunitní onemocnění nebo užívání antihistaminik a amfetaminů.¹⁵⁶

Podle průběhu onemocnění rozlišujeme 2 formy - akutní a chronickou CSCHR.

8.4 Akutní CSCHR

U akutní formy symptomy zahrnují mírný pokles zrakové ostrosti, zamlžené vidění, mikropsie, dyschromatopsie nebo hyperopický shift. Onemocnění má ve většině případů samolimitující průběh a u 90 % pacientů se do 3-5 měsíců od vzniku zhojí bez nutnosti terapie.¹⁵⁷ Na fundu vidíme okrouhlé ložisko v makule, někdy s drobnými žlutavými precipitáty. OCT zobrazuje ablací neuroretiny s hyporeflektivní subretinální tekutinou, jednu nebo více drobných ablací RPE pod ablací neuroretiny a někdy i drobné hyperreflektivní body. Na vnitřní straně abladované neuroretiny mohou být patrné prominující zevní segmenty fotoreceptorů. Na EDI OCT jsou zřetelná velká hyporeflektivní lumen dilatovaných cév Hallerovy vrstvy (pachyvessels). Na fluorescenční angiografii je typicky zřejmý bod prosakování - od časných

fázi angiografie postupně se zvětšující okrsek hyperfluorescence. V pozdní fázi angiografie je u akutní formy CSCHR viditelný tzv. fenomén kouře z komínku nebo obraz pomalu se rozšiřující inkoustové skvrny (obr. 13).^{156, 158} Na autofluorescenci je u většiny pacientů patrna oblast hypoautofluorescence korepondující s místem prosakování na fluorescenční angiografii.¹⁵⁹ Na indocyaninové angiografii jsou zřetelné dilatované choroidální cévy se zvýšenou permeabilitou (jejich přechodná hyperpermeabilita narůstá ve střední fázi a postupně mizí v pozdní fázi).¹⁶⁰



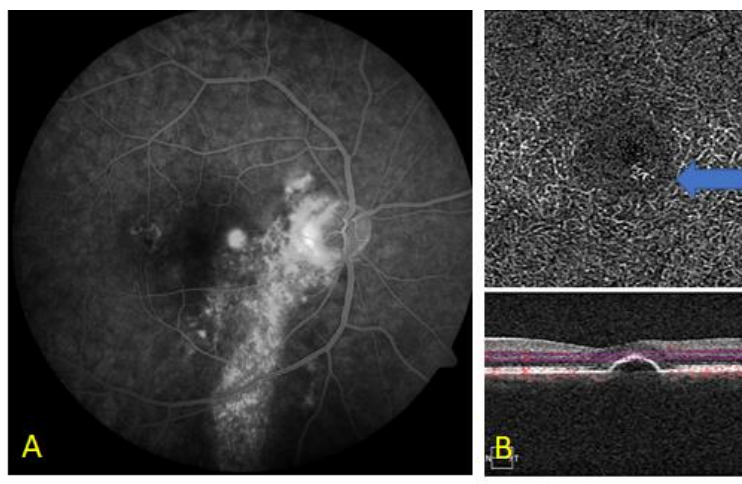
Obr. 13 - Nález pacienta s akutní centrální serózní chorioretinopatií A. Ablace neuroretiny v makule - barevné foto fundu B. Ablace neuroretiny - red free foto C. Ablace neuroretiny a rozšířená choroidea na EDI OCT Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec D. Bod prosakování („hot spot“) na fluorescenční angiografii - arteriovenózní fáze E. Fenomén kouře z komínku na fluorescenční angiografii - pozdní venózní fáze

8.5 Chronická CSCHR

U malého procenta pacientů má CSCHR chronický či rekurentní průběh. Dlouhodobé serózní odchlípení neuroretiny může vést k anatomickým a funkčním změnám sítnice s následným poklesem zrakové ostrosti až na hodnotu 0,1.¹⁶¹ V případě rozsáhlých defektů RPE následkem dlouhodobé chronické CSCHR mluvíme o difúzní retinální pigmentové epitelopatii. Na OCT mohou být kromě serózní ablace neuroretiny zřetelné defekty či atrofie retinálního pigmentového epitelu a ztenčení neuroretiny především jejích zevních vrstev. Na EDI OCT změříme širší choroideu. Na fluorescenční angiografii u chronické formy CSCHR jsou patrné mnohočetné zdroje prosakování nebo difúzní prosakování barviva skrz difúzní defekty RPE v podobě skvrnitě hyperfluorescence ve střední a pozdní fázi. U difúzní retinální pigmentové epitelopatie pozorujeme od časně fáze četné hyperfluorescence následkem „window“ defektu

skrz atrofický RPE. Někdy můžeme vidět tyto hyperfluorescence uspořádané do typického obrazce ocasu komety (obr. 14).¹⁶² U chronické formy CSCHR má indocyaninová angiografie význam především v identifikaci eventuálně přítomné chorioidální neovaskularizace.¹⁶³ V poslední době je v této indikaci nahrazována OCT angiografií.

Mezi komplikace chronické CSCHR patří rozvoj sekundární CNV, přítomnost teleangiektázií, intraretinálních lipidových ložisek nebo rozvoj cystoidního makulárního edému.¹⁵⁶



Obr. 14 - Nález u pacientů s chronickou centrální serózní chorioretinopatií A. Hyperfluorescence následkem „window defektu“ - obraz ocasu komety na fluorescenční angiografii v pozdní venózní fázi B. Drobná sekundární choroidální neovaskulární membrána - nález na OCT angiografii (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

8.6 Diferenciální diagnostika CSCHR

U starších pacientů je na prvním místě nutné odlišit chronickou CSCHR od okulní CNV. Suverénní metodou je dnes v tomto případě OCT angiografie. V rámci další základní diferenciální diagnostiky je důležité vyloučit zadní skleritidu, počínající benigní reaktivní lymfoidní hyperplázii, choroidální tumory - melanom, hemangiom nebo metastázu, některá autoimunitní onemocnění - systémový lupus erytematodes, polyarteritis nodosa nebo sklerodermii. U starších pacientů může být ablace neuroretiny projevem maligní hypertenze. U těhotných žen se ablace neuroretiny objevuje u toxémie.¹⁶⁴

Ablace neuroretiny může být také nežádoucím účinkem léčby MEK (mitogen-activated protein kinase) inhibitory. Toto postižení makuly je označováno jako MEK inhibitor associated serous retinopathy (MEKAR). MEK inhibitor (trametinib) je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s melanomem nebo s nemalobuněčným

karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.¹⁶⁵ Na rozdíl od CSCHR u ní není na ICG zvýšená choroidální hyperpermeabilita, na EDI OCT není silnější choroidea, na fluorescenční angiografii nevidíme zdroj prosakování.¹⁶⁶

8.7 Terapie

Akutní CSCHR je samolimitující onemocnění, které se u většiny pacientů zhojí do 3-4 měsíců spontánně. Důležitý je cílený anamnestický dotaz na rizikové faktory a jejich následná eliminace. V případě chronické formy CSCHR je dosud základní diagnostickou metodou fluorescenční angiografie. V případě zdroje průsaku, který je umístěn extrafoveolární, je možné použít klasickou laserovou fotokoagulaci. Dle výsledků publikovaných v literatuře laserová fotokoagulace urychlí resorpci subretinální tekutiny, ale nevede ke zlepšení výsledné zrakové ostrosti ani nevede ke snížení počtu recidiv onemocnění.^{156,167}

Další terapeutickou možností je využití podprahového mikropulsního laseru, který díky delší vlnové délce prochází do hlubších vrstev a šetří vnitřní vrstvy sítnice.^{168,169}

Verma ve své práci provedl srovnání klasické laserové fotokoagulace a podprahového mikropulsního laseru v prospektivní studii 30 pacientů. Zlepšení zrakové ostrosti a kontrastní citlivosti bylo statisticky signifikantně větší ve skupině léčené mikropulsním laserem 4 měsíce od zákroku. Rozdíl ve sledovaných faktorech nebyl statisticky signifikantní po 8 a 12 měsících od zákroku. Ve skupině léčené mikropulsním laserem byl po celou dobu sledování významně menší počet centrálních skotomů.¹⁷⁰

V současné době již standardní léčbou chronické CSCHR je provedení fotodynamické terapie s Visudyne, i když se dosud jedná o terapii mimo indikační kritéria Visudynu. V indikaci léčby chronické CSCHR se provádí tzv. half fluence (25 J/cm^2 vs. standardní 50 J/cm^2) nebo half dose (3 mg/m^2 vs. 6 mg/cm^2) PDT, které nevede k okluzi choriokapilaris.¹⁷¹

Terapeutický efekt fotodynamické terapie byl potvrzen celou řadou studií. Podrobněji se danou problematikou zabývá metaanalýza Ma a kolektiv. Hodnotí celkem 256 pacientů s chronickou CSCHR. Half dose PDT vedla oproti placebo ke zlepšení zrakové ostrosti a ke snížení centrální tloušťky sítnice po 12 měsících sledování. V porovnání s laserovou fotokoagulací došlo rychleji k resorpci subretinální tekutiny. Zraková ostrost i centrální tloušťka sítnice byly po roce sledování u PDT a u laserové fotokoagulace srovnatelné.¹⁷²

Vzhledem k rychlému a širokému nástupu anti-VEGF preparátů do oftalmologie byla na počátku minulého desetiletí snaha využít biologickou léčbu i k léčbě chronické CSCHR. U pacientů s CSCHR ale není přítomna elevace VEGF ve sklivci.¹⁷³ Nicméně se předpokládalo, že by anti-VEGF léčba mohla pozitivně ovlivnit choroidální permeabilitu. Bylo publikováno několik menších studií sdílejících zkušenosti s aplikací anti-VEGF látek u chronické CSCHR.^{174,175} V roce 2013 Chung zveřejnil rozsáhlejší metaanalýzu, která efekt aplikace anti-VEGF látek u pacientů s chronickou CSCHR neguje. Celkem bylo hodnoceno 50 pacientů léčených intravitreální aplikací bevacizumabu a 62 pacientů bez terapie. Při hodnocení zrakové ostrosti a centrální tloušťky sítnice nebyl metaanalýzou prokázán statisticky významný rozdíl.¹⁷⁶

9. Komentář ke článkům na téma centrální serózní chorioretinopatie

První článek **Centrální serózní chorioretinopatie jako maskující syndrom choroidálního hemangiomu** vyšel v časopise Česká a slovenská oftalmologie v roce 2016.

Příspěvní autorky: jediný autor článku

Centrální serózní chorioretinopatie je u mladých pacientů relativně častým onemocněním. Ablace neuroretiny může být ale i projevem jiného onemocnění. Ve většině případů nás věk pacienta a důkladná osobní a farmakologická anamnéza navedou na správnou diferenciálně diagnostickou rozvahu. V případě pacienta s izolovaným choroidálním hemangiomem máme před sebou v ambulanci mladého zdravého muže, bez závažné osobní či farmakologické anamnézy s náhle vzniklou poruchou zrakové ostrosti a s nálezem ablace neuroretiny v makule na OCT. V tomto případě se bude jako nejpravděpodobnější jevit diagnóza centrální serózní chorioretinopatie. U malého procenta pacientů nicméně může jít o projev choroidálního hemangiomu. V práci Shields a kol. byla primární diagnóza centrální serózní chorioretinopatie stanovena u 5 % pacientů s choroidálním hemangiomem.¹⁷⁷ Cílem publikované práce bylo na příkladu 2 kazuistik upozornit na možnou záměnu centrální serózní chorioretinopatie a izolovaného choroidálního hemangiomu.

Práce, která hodnotila výsledky fotodynamické terapie s Visudyne u pacientů s chronickou centrální serózní chorioretinopatií, se jmenovala **Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes** a byla otištěna v časopise Seminars in Ophthalmology (IF 1,401) v roce 2017.

Příspěvní autorky: sledování pacientů, provedení části sezení fotodynamické terapie, návrh metodiky hodnocení nálezu na OCT, sběr všech dat, příprava publikace

Jednalo se o retrospektivní studii 32 pacientů. Na základě poznatků dostupných v tehdejší literatuře jsme zvolili variantu half-fluence PDT, to znamená, že jsme redukovali dávku energie. U pacientů jsme hodnotili nejlépe korigovanou zrakovou ostrost a nález na OCT při vstupní návštěvě, 3 měsíce a 12 měsíců po provedené fotodynamické terapii.

Hlavním cílem práce bylo zhodnotit sledované OCT parametry a posoudit jejich statistickou významnost coby predisponujícího faktoru výsledné zrakové ostrosti. Za velký klad práce považují relativně velký soubor a podrobné hodnocení nálezu na OCT. V té době stejně detailní hodnocení OCT ve své práci publikoval Ohkuma a spol, ale pouze u 9 očí s chronickou CSCHR. Navíc v jeho souboru byli hodnoceni dohromady pacienti s akutní a chronickou CSCHR.¹⁷⁸

Kromě obvyklého měření centrální tloušťky sítnice jsme hodnotili tloušťku zevní nukleární vrstvy, přítomnost subfoveolární ablace RPE, narušení zevní limitující membrány, změny ve vrstvě vnitřních a zevních segmentů fotoreceptorů a atrofii RPE. Prokázali jsme statisticky signifikantní zlepšení zrakové ostrosti a snížení centrální tloušťky sítnice po 3 i 12 měsících. Jako nejvýznamnější negativní predikující faktor výsledné zrakové ostrosti se ukázala subfoveolární ablace RPE. V podskupině pacientů s dosaženou výslednou zrakovou ostroší 1,0 byla nejsilnějším prediktorem vstupní zraková ostrost. V naší práci jsme dále potvrdili, že narušení zevních vrstev fotoreceptorů souvisí s přítomností ablace RPE a že pokud je tato vrstva narušena současně se zevní limitující membránou nedojde u těchto pacientů k výraznému zlepšení zrakové ostrosti. V našem souboru bylo větší procentuální zastoupení žen (22 %). Pokud jsme hodnotili průběh onemocnění u žen a u mužů zvlášť, neprokázali jsme statisticky signifikantní zlepšení zrakové ostrosti u žen, stejně tak byla nižší hodnota centrální tloušťky sítnice a zevní nukleární vrstvy. U žen se méně často vyskytovalo narušení zevní limitující membrány a atrofie RPE. Z naší práce se dá předpokládat, že hlavním faktorem limitujícím zisk zrakové ostrosti u žen je ztenčení neuroretiny.

Tato práce je současně obrazem velmi rychlého rozvoje zobrazovacích technik v očním lékařství. V roce 2017 jsme se museli v běžné klinické praxi spokojit pouze s hodnocením jednotlivých vrstev sítnice, dnes bychom u stejného souboru hodnotili pomocí EDI OCT tloušťku cévnatky a pomocí OCT angiografie bychom u všech pacientů vyloučili neovaskularizaci. Existují práce, které předpokládají, že až u 30-40 % pacientů s chronickou CSCHR je přítomna neovaskularizace.¹⁷⁹ Ve skupině starších pacientů s chronickou CSCHR

se špatnou odpovědí na PDT lze očekávat přítomnost choroidální neovaskularizace, která dříve bez OCT angio byla obtížně detekovatelná na fluorescenční angiografii.¹⁸⁰

CENTRÁLNÍ SERÓZNÍ CHORIORETINOPATIE JAKO MASKUJÍCÍ SYNDROM CHOROIDÁLNÍHO HEMANGIOMU

SOUHRN

Úvod: Nález ablace neuroretiny v oblasti fovea centralis na optické koherenční tomografii (OCT) u mladých mužů je typický nález pro centrální serózní chorioretinopatii. Tento nález může maskovat přítomnost choroidálního hemangiomu.

Kazuistika: Autorka prezentuje případ dvou mladých pacientů, u kterých byla na základě nálezu ablace neuroretiny na OCT stanovena primární diagnóza centrální serózní chorioretinopatie. Následným vyšetřením, hlavně pomocí fluorescenční angiografie, byla stanovena správná diagnóza choroidálního hemangiomu. U obou pacientů byla následně indikována fotodynamická terapie s Visudyne.

Závěr: U mladých pacientů s lehkým zhoršením ZO, nálezem ablace neuroretiny v makule na OCT, bez tendence ke spontánnímu zlepšení je potřeba pamatovat na možnou přítomnost choroidálního hemangiomu.

Klíčová slova: hemangiom, centrální serózní chorioretinopatie, misdiagnóza, ablace neuroretiny, makula, choroidea

SOUHRN

CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY AS A MASQUERADING SYNDROME OF CHOROIDAL HEMANGIOMA

Introduction: The finding of the neuroretinal ablation in fovea centralis area on Optic Coherence Tomography (OCT) examination in young men is a typical finding for central serous chorioretinopathy. This finding may masquerade the presence of the choroidal hemangioma.

Case report: The author presents case reports of two young men, in which, according to the finding of neuroretinal ablation on OCT, the diagnosis of central serous chorioretinopathy was established. Using following examinations, especially fluorescence angiography, the correct diagnosis of choroidal hemangioma was set. In both patients, the photodynamic therapy with Visudyne was consequently indicated.

Conclusion: In young patients with slightly decreased visual acuity, neuroretinal ablation finding in the macula on OCT, and without the tendency to spontaneous improvement, it is necessary to keep in the mind the possible presence of choroidal hemangioma.

Key words: hemangioma, central serous chorioretinopathy, misdiagnosis, ablation of the neuroretina, macula, choroid

Čes. a slov. Oftal., 72, 2016, No. 6, p. 209–214

ÚVOD

Choroidální hemangiom je cévní benigní nitrooční nádor. Je považován za kongenitální hamartom, ale obvykle se objevuje u mladých dospělých. Rozlišujeme dva typy hemangiomu – ohraničený a difúzní. Difúzní hemangiom je typicky přítomen u pacientů se Sturge-Weberovým syndromem. Ohraničený hemangiom je izolovaný a není spojen s žádným systémovým onemocněním. Unilaterální forma se objevuje ve 3.–5. dekádě [5, 7]. Až u 80 % pacientů je prvním projevem přítomnosti hemangiomu zhoršení zrakové ostrosti. U 81 % pacientů s choroidálním hemangiomem bývá přítomna ablace neuroretiny v makule [10].

Mezi základní diagnostické metody patří oftalmoskopie, ultrazvukové vyšetření, fluorescenční angiografie a indo-

cyaninová angiografie. Na očním pozadí se ohraničený hemangiom projevuje jako oranžová oválná masa prominující na zadním pólu oka. Někdy může být patrna indukovaná hyperplazie či fibrózní metaplazie retinálního pigmentovaného epitelu. Na ultrazvuku je charakteristický nález vysoké vnitřní reflexivity, jelikož je hemangiom složen z cév a z řady různých buněk. Při vyšetření fluorescenční angiografií je v časně fázi zřetelná mírná hyperfluorescence, které postupně narůstá. Indocyaninová angiografie zobrazuje v případě ohraničeného hemangiomu lézi s vysokou reflexivitou v počátečních fázích a postupně je patrna snižování fluorescence (tzv. wash out fenomen) [1, 5].

Cílem této práce je upozornit na možnou záměnu ohraničeného choroidálního hemangiomu s centrální serózní chorioretinopatií (CSCHR), především u mladých pacientů.

Matušková V.

Oční klinika FN Brno a LF MU, Brno,
Přednosta prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

Tato práce byla publikována ve formě přednášky na XVII. Vejdovského olomouckém vědeckém dni v roce 2016.

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.



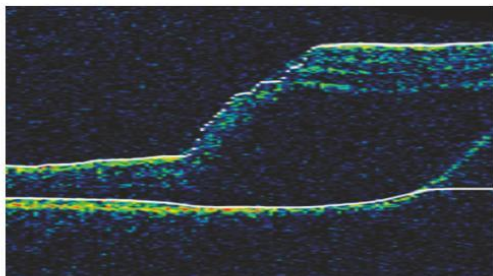
Do redakce doručeno dne 21. 11. 2016
Do tisku přijato dne 2. 12. 2016

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO
Oční klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20
625 00 Brno
Email: v.matuskova@email.cz

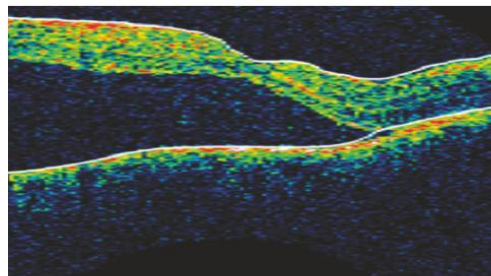
KAZUISTIKA 1

Třiatřicetiletý pacient se dostavil na Oční kliniku FN Brno pro několik dní trvající pokles zrakové ostrosti na pravém

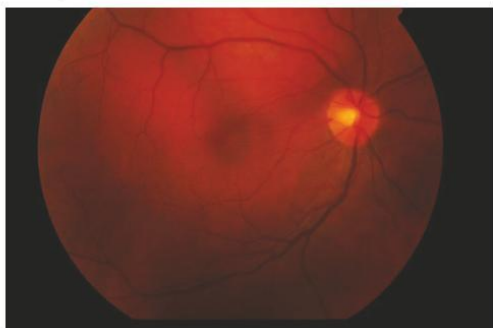
oku. Nejlépe korigovaná zraková ostrost pravého oka byla 5/10, levého oka 5/5. Osobní i oční anamnéza byla negativní, udával zvýšenou psychickou zátěž v práci (majitel soukromé firmy). Na předním segmentu obou očí byl fyziologický



Obr. 1 Nález na OCT na pravém oku při prvním vyšetření (OCT Stratus)



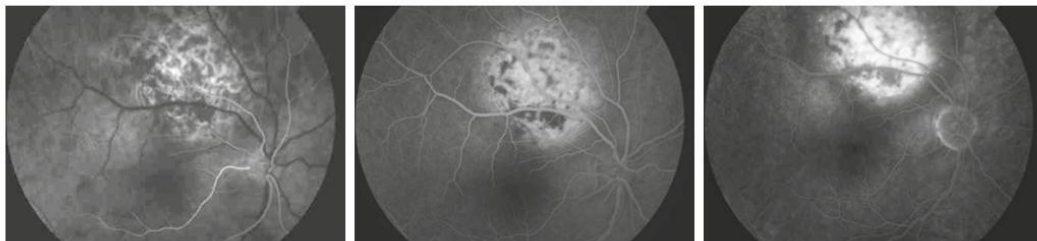
Obr. 2 Nález na OCT 3 měsíce na pravém oku po zahájení podpůrné léčby (OCT Stratus)



Obr. 3 Nález na fundu pravého oko – barevná fotografie



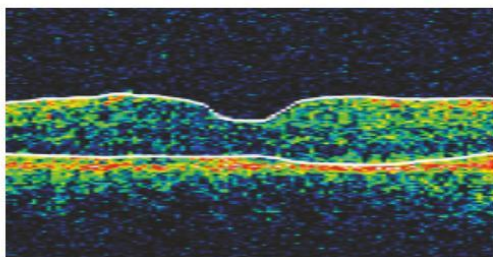
Obr. 4 Nález na fundu pravého oko – red free fotografie



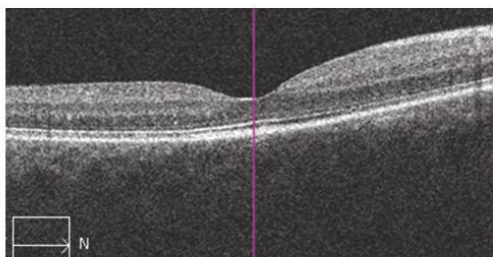
Obr. 5, 6, 7 Nález na fundu pravého oka na fluorescenční angiografii



Obr. 8, 9, 10 Nález na fundu pravého oka na indocyaninové angiografii



Obr. 11 Nález na OCT na pravém oku 3 měsíce po PDT (OCT Stratus)



Obr. 12 Nález na OCT na pravém oku rok po PDT (OCT Cirrus)

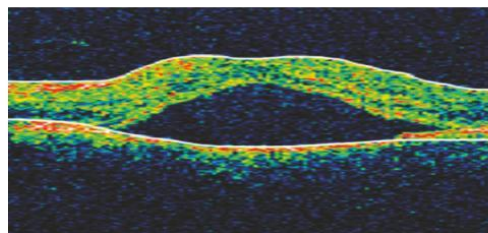
nález, na fundu pravého oka jsme v makule pozorovali ablací neuroretiny, na levém oku byl nález fyziologický. Pacient podstoupil vyšetření optickou koherenční tomografií (OCT), na pravém oku byla zřejmá vysoká ablace neuroretiny (obr. 1). U pacienta byla stanovena diagnóza centrální serózní chorioretinopatie a nasazena podpůrná antiedematózní léčba (escinum alfa tbl). Během 3 měsíců došlo ke zlepšení lokálního nálezu, ale ablace neuroretiny v centru na OCT přetrvává (obr. 2). Při biomikroskopii fundu je nad makulou u horní arkády patrné ploché oranžové ložisko (obr. 3). U pacienta jsme přehodnotili diagnózu na suspektní choroidální hemangiom a indikovali jsme provedení fluorescenční angiografie (obr. 4, 5, 6, 7) a indocyaninovou angiografii (obr. 8, 9, 10). Na základě provedených vyšetření byla potvrzena diagnóza choroidálního hemangiomu. Indikovali jsme fotodynamickou terapii (PDT) s verteporfinem (Visudyne, Novartis). Na kontrole za 3 měsíce došlo u pacienta ke zlepšení zrakové ostrosti na 5/5, na OCT byla vytvořena foveolární deprese (obr. 11), tento stav trval i jeden rok po provedení PDT (obr. 12). Během léčby jsme u pacienta indikovali sonografické vyšetření ledvin a magnetickou rezonanci mozku k vyloučení dalších hemangiomů, obě vyšetření byla negativní.

KAZUISTIKA 2

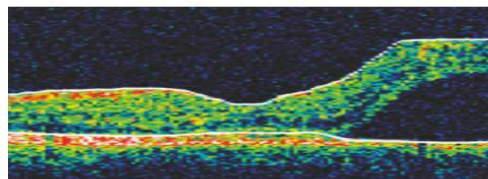
Pacient ve věku 40 let přišel na ambulanci naší kliniky pro náhlý pokles zrakové ostrosti na levém oku. Osobní anamnéza byla negativní, oční anamnéza obsahovala pouze informaci o myopii. Jednalo se o velmi úzkostného pacienta, s výrazným sklonem k sebepozorování, absolventa vysoké školy s technic-



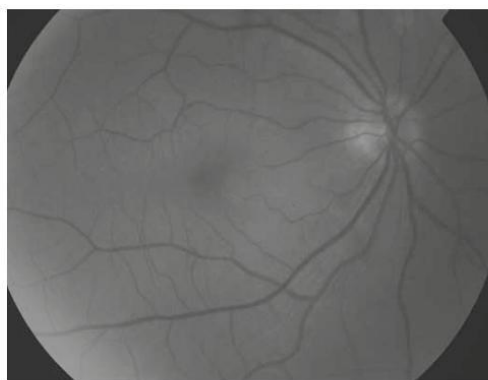
Obr. 13 Nález na fundu levého oko – barevná fotografie



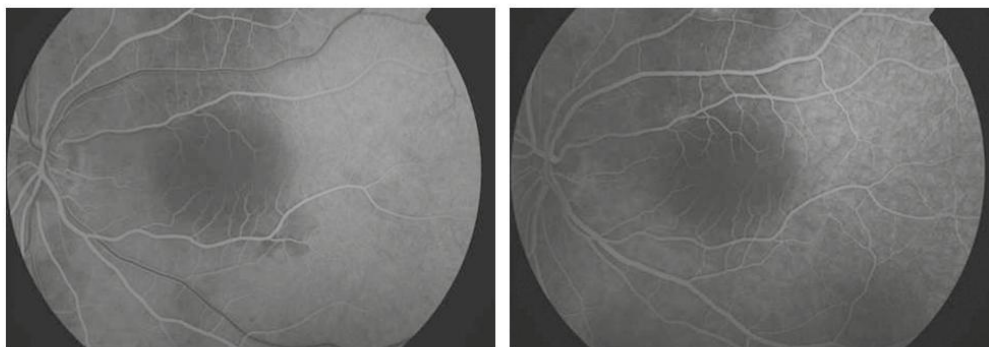
Obr. 14 Nález na OCT na levém oku při prvním vyšetření (OCT Stratus)



Obr. 15 Nález na OCT na levém oku po měsíci podpůrné léčby (OCT Stratus)



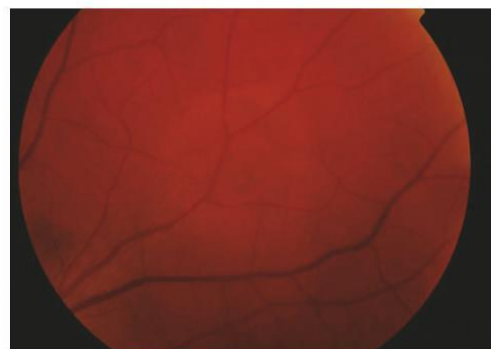
Obr. 16 Nález na fundu levého oko – red free fotografie



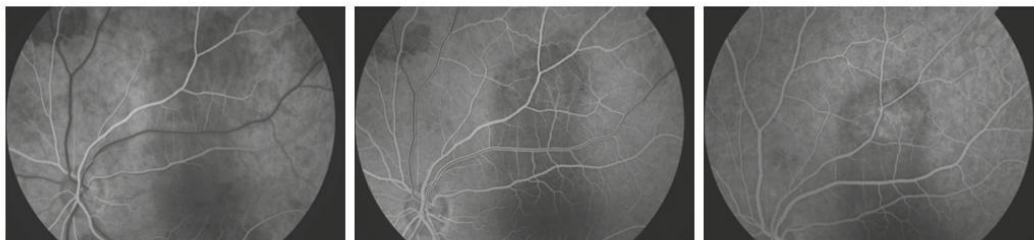
Obr. 17, 18 Nález na fundu levého oka na fluorescenční angiografii – centrální krajina



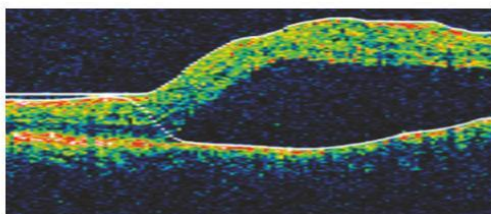
Obr. 19 Nález na fundu levého oka na fluorescenční angiografii – horní temporální oblast



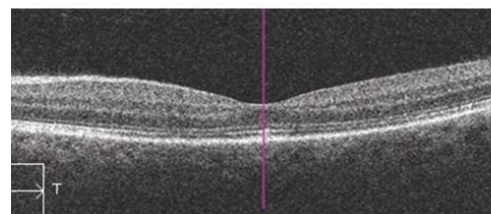
Obr. 20 Nález na fundu levého oko – horní temporální kvadrant – barevná fotografie



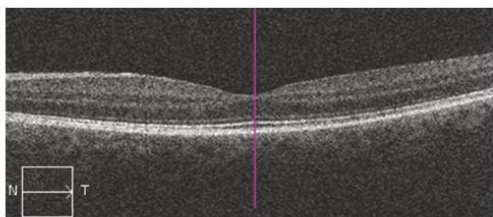
Obr. 21, 22, 23 Nález na fundu levého oka na fluorescenční angiografii – horní temporální oblast



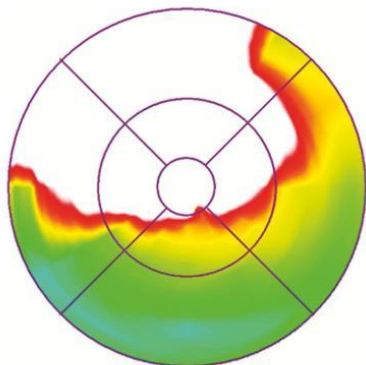
Obr. 24 Nález na OCT na levém oku v den provedení PDT (OCT Stratus)



Obr. 25 Nález na OCT na levém oku 2 měsíce po PDT (HD OCT Cirrus)



Obr. 26 Nález na OCT na levém oku po roce po PDT (HD OCT Cirrus)



Obr. 27 Nález na OCT – barevná sítnicová mapa (HD OCT Cirrus)

kým zaměřením. NKZO pravého oka byla s -2,0 Dsf 4/4, NKZO levého oka s -2,5 Dsf 4/6. Na předním segmentu obou očí byl fyziologická nález, na fundu pravého oka také a na fundu levého oka byla zřetelná ablace neuroretiny (obr. 13). Na OCT jsme tuto ablaci neuroretiny potvrdili (obr. 14). Pacientovi byl doporučen psychický klid a antiedematózní léčba (escinum alfa tbl). Na kontrole za měsíc došlo jen k mírnému zlepšení nálezu na OCT (obr. 15), pacient udával stále výrazné obtíže a byla indikována fluorescenční angiografie (obr. 16, 17, 18, 19). Vzhledem k tomu, že jsme očekávali hot spot při centrální serózní chorioretinopatii v centru, fotili jsme centrální pole, až ve venózní fázi jsme fotili i horní temporální oblast, kde se ukázalo ložisko hyperfluorescence. S časovým odstupem jsme vyšetření zopakovali se zaměřením na horní temporální oblast, kde bylo patrné okrouhlé oranžové ložisko (obr. 20). Na základě fluorescenční angiografie (obr. 21, 22, 23) jsme vyslovili diagnózu ohraničeného choroidálního hemangiomu. Protože užití indocyaninové zeleně je v očním lékařství off label a vzhledem ke konfliktu osobě pacienta, jsme toto vyšetření neindikovali. Pacient podstoupil fotodynamickou terapii (PDT) s verteporfinem (Visudyne, Novartis), (obr. 24). Za 2 měsíce se dostavilo zlepšení NKZO s -2,0 Dsf na 4/4, na OCT byla vytvořena foveolární deprese (obr. 25), stejný nález přetrvával i po roce od léčby (obr. 26). Pacient sice subjektivně vnímal zlepšení vidění na levém oku, ale neustále pozoroval obtěžující pokřivení obrazu v dolní části zorného pole. Vyšetření k vyloučení dalších hemangiomů v těle (sonografie ledvin a magnetický rezonance mozku) byla negativní.

DISKUSE

Ohraničený choroidální hemangiom se nejčastěji projevuje zhoršením zrakové ostrosti. Shields ve své práci retrospektivně hodnotil 155 pacientů, průměrného věku 45 let, s izolovaným choroidálním hemangiomem. Mezi první symptomy patřil pokles zrakové ostrosti (80 %), defekt v zorném poli (7 %), metamorfopsie (3 %), zákalky před okem (2 %), postupující hypermetropie (1 %), fotopsie (1 %) a bolest (1 %). U 6 % pacientů se jednalo o náhodný nález a pacienti neudávali žádné obtíže. Shields a kol. dále hodnotili primární diagnózu, pod kterou byli tito pacienti odesláni na vyšší pracoviště. Správná diagnóza choroidálního hemangiomu byla stanovena u 29 % pacientů, mezi nesprávnými diagnózami byla nejčastější diagnóza maligního melanomu (29 %), pak následovala diagnóza metastázy (9 %), sítnicového odchlípení (6 %) a centrální serózní chorioretinopatie (5 %) [10].

Izolovaný choroidální hemangiom se projevuje na očním pozadí jako ohraničená oranžová masa, obvykle jeden až tři papilární diametry (1500 μm) od makuly. Sama masa hemangiomu není pigmentovaná, ale někdy se může nad ní vyvinout indukovaná pigmentace (hyperplazie retinálního pigmentovaného epitelu), což vede k mylné diagnóze maligního melanomu cévnatky. Jedná se o velmi pomalu rostoucí nádor vykazující jen velmi nízkou buněčnou proliferaci, na rozdíl od ostatních „opravdových“ hemangiomů [2, 8, 10].

Velmi typickým projevem hemangiomu je akumulace subretinální tekutiny, dle práce Shields a kol. je přítomna až u 80 % pacientů. Jedná se pravděpodobně o následek porušení hematoretinální bariéry [10].

V diferenciální diagnostice hemangiomu stojí na prvním místě maligní melanom cévnatky a metastáza. Důležitou roli při stanovení správné diagnózy hraje ultrazvukové vyšetření, především hodnocení vnitřní reflexivity na A skenu. Pro melanom cévnatky je typická na A skenu pravidelná vnitřní struktura a střední až nízká reflexivita, což odpovídá faktu, že je tento nádor složen z drobných uniformních buněk. Choroidální hemangiom naopak vykazuje vysokou vnitřní reflexivitu, což je typické pro masu složenou z různého typu buněk [1]. Choroidální metastáza je na ultrazvuku velmi obtížně rozpoznatelná od hemangiomu. Dalším důležitým vyšetřením je fluorescenční angiografie, hemangiom vykazuje mírnou postupně narůstající hyperfluorescenci již od počátku. U melanomu nacházíme v arteriální a časné venózní fázi skvrnitou hyperfluorescenci, při porušené Bruchově membráně je zřetelná výrazná hyperfluorescence ve venózní fázi, typická je obraz dvojí cirkulace (současná fluorescence retinálních a choroidálních cév. Pro metastázu je typický blok fluorescence v počáteční fázi a následně mírná difúzní hyperfluorescence [3]. Velmi typický je obraz hemangiomu na indocyaninové angiografii – vysoká hyperfluorescence na začátku a postupné vymývání kontrastní látky (tzv. wash out fenomen). Magnetická rezonance nedokáže spolehlivě rozlišit choroidální hemangiom a maligní melanom, obě léze vykazující hyperintenzitu v T1 váženém obraze a v T2 váženém obraze jsou izointenzní ve srovnání se sklivcem [8]. Odlišení choroidálního hemangiomu od centrální serózní chorioretinopatie je možné na základě právě fluorescenční angiografie. U CSCHR je typická

bodovitá fluorescence. V pozdních fázích prosakuje barvivo do subretinálního prostoru a šíří se vertikálně (fenomén komínku) nebo horizontálně (fenomén deštníku) [3].

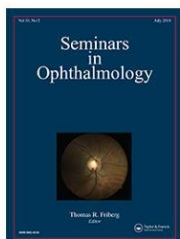
Pacienti s izolovaným choroidálním hemangiomem jsou typicky středního věku, obvykle bez systémového onemocnění, udávají mírné zhoršení vidění a na fundu je v centrální oblasti patrna ablace neuroretiny. Záměna za centrální serózní chorioretinopatii je tedy pravděpodobná, především u pacientů vykazujících osobnostní rysy typické pro pacienty s CSCHR. Na možnou přítomnost choroidálního hemangiomu musíme pamatovat především u „nehojící se“ CSCHR, a to i v případech částečného zlepšení nálezu na

fundu po nasazení antiedematózní léčby. Je nutné pečlivě vyšetřit především oblast kolem temporálních arkád. Upozornit na možný diagnostický omyl při CSCHR by nás měla vysoká ablace neuroretiny nebo asymetrie ablace neuroretiny v makule, která je dobře patrná na barevné retinální mapě na OCT (obr. 27). Práci upozorňující na stejnou problematiku možné misdiagnózy publikoval Rahman [9], obdobným tématem ale u difúzního hemangiomu se zabývali Dave a kol. [4].

U mladých pacientů se spontánně se nehojící centrální serózní chorioretinopatii je vždy potřeba myslet na možnost izolovaného choroidálního hemangiomu.

LITERATURA

1. **Baráková, D. a kol.:** Nádory oka, Praha, Grada, 2002, 152 s.
2. **Berry, M., Lucas, LJ.:** Circumscribed choroidal hemangioma: A case report and literature review. *J Optom.*,10; 2016 [Epub ahead of print].
3. **Cíhelková, I., Souček, P.:** Atlas makulárních chorob, Praha, Galén, 2005, 520 s.
4. **Dave, T., Dave, VP., Shah, G., Pappuru, RR.:** Diffuse choroidal hemangioma masquerading as central serous chorioretinopathy treated with oral propranolol. *Retina Cases Brief Rep*, 10; 2016: 11–14.
5. **Kanski, J. (Ed):** *Clinical Ophthalmology, a systematic approach*, Edinburg, Elsevier Saunders, 2015.
6. **Karimi, S., Nourinia, R., Mashayekhi, A.:** Circumscribed Choroidal Hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res.*,10; 2015: 320–328.
7. **Madreperla, SA., Hungerford, JL., Plowman, PN. et al.:** Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*, 104; 1997: 1773–1778.
8. **Mashayekhi, A., Shields, CL.:** Circumscribed choroidal hemangioma. *Curr Opin Ophthalmol*, 14; 2003 :142–149.
9. **Rahman, W., Horgan, N., Hungerford, J.:** Circumscribed choroidal haemangioma mimicking chronic central serous chorioretinopathy. *J Fr Ophthalmol*, 36, 2013: e37–40.
10. **Shields, CL., Honavar, SG., Shields, JA. et al.:** Circumscribed choroidal haemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*, 109; 2002: 2237–2248.



Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes

Veronika Matušková, Daniela Vysloužilová & Michal Uher

To cite this article: Veronika Matušková, Daniela Vysloužilová & Michal Uher (2018) Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes, *Seminars in Ophthalmology*, 33:5, 690-699, DOI: [10.1080/08820538.2017.1416414](https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1416414)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/08820538.2017.1416414>



Published online: 18 Dec 2017.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 134



[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)



Citing articles: 6 [View citing articles](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=isis20>



ARTICLE

Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes

Veronika Matušková¹, Daniela Vysloužilová¹, and Michal Uher²

¹Department of Ophthalmology, University Hospital Brno and Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Czech Republic and ²Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

ABSTRACT

Background: Central serous chorioretinopathy (CSC) is characterised by a serous detachment of the neurosensory retina in the macula. Chronic CSC tends to affect older individuals with a less favourable visual outcome. Photodynamic therapy (PDT) with verteporfin is a possible therapeutic approach in cases of CSC with no tendency for spontaneous resorption. PDT has shown good anatomic and functional results in treating chronic CSC. For the purpose of diminishing side effects, modifications of the standard protocol were used. **Materials and Methods:** This is a retrospective study of 32 eyes with CSC of 32 patients treated by half-fluence PDT. The patients underwent complete ophthalmology examination. On optical coherence tomography (OCT) we measured central retinal thickness (CRT), the outer nuclear layer (ONL), presence of subfoveal detachment of retinal pigment epithelium (PED), disturbance of external limiting membrane (ELM), morphological changes in the inner segment/outer segment (IS/OS) line and retinal pigment epithelium (RPE) atrophy. We evaluated at baseline, 3 and 12 months after PDT. **Results:** The mean BCVA at baseline was 0.41 ± 0.23 log MAR, the mean BCVA at 3 months was 0.24 ± 0.20 and at the end of the follow-up it was 0.23 ± 0.20 . We observed statistically significant improvements of visual acuity after 3 and 12 months ($p < 0.001$, Wilcoxon test). The mean central retinal thickness at baseline was 373 ± 87 μm , the mean CRT after 3 months was 234 ± 42 μm and after 12 months 223 ± 39 μm . A significant reduction from baseline was seen after 3 months and 12 months ($p < 0.001$, Wilcoxon test). Baseline ONL reached 80 ± 27 μm , after 3 months it was 78 ± 20 and after 12 months it was 74 ± 20 μm . We observed a statistically significant change in diminishing the amount of PED after PDT after 3 months and after 12 months ($p = 0.021$, McNemar's test). We observed that in patients with RPE ablation, there is lower chance for the restitution of the IS/OS layer ($p = 0.045$, Mann-Whitney test). We observed a negative association between the improvement of visual acuity after 12 months and the presence of RPE ablation ($p = 0.031$, Mann-Whitney test). Restitution of ELM was significantly more often in patients with shorter duration of symptoms, ($p = 0.027$ after 3 months, $p = 0.033$ after 12 months after PDT, Spearman correlation). Neither ocular nor systemic adverse effects were observed during the follow-up period. **Conclusions:** Half-fluence PDT treatment has shown to be a usually safe and often effective therapy in patients with chronic CSC. This study suggests that the most important predictive factor is baseline visual acuity. The important anatomical change detected using OCT is a thinning of the outer nuclear layer. Nonetheless, other studies with a larger number of patients and a longer follow-up are required.

Keywords: Central serous chorioretinopathy, chronic, morphological changes, optical coherence tomography, photodynamic therapy

INTRODUCTION

Central serous chorioretinopathy (CSC) is characterised by a serous detachment of the neurosensory retina in the macula. Despite the pathogenesis

of CSC not being completely understood, it has been conjectured that hyperpermeability of choroidal vessels leads to retinal pigment epithelium (RPE) defects and accumulation of subretinal fluid (SRF).¹

Received 3 July 2017; accepted 25 November 2017; published online 20 December 2017

Correspondence: Veronika Matušková, Department of Ophthalmology, University Hospital Brno and Medical Faculty, Masaryk University, Jihlavská 20, Brno, 625 00, Czech Republic. E-mail: v.matuskova@email.cz

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at www.tandfonline.com/iso.

We distinguish two forms of CSC—acute and chronic. Acute CSC tends to affect younger individuals with mostly spontaneous restitution typically occurring within 3 months and usually with good visual prognosis. Chronic CSC tends to affect older individuals with a less favourable visual outcome. Due to the high probability for spontaneous healing, conservative treatment is the first line therapeutic approach.²

The chronic form is characterised by persistent serous retinal detachment for more than 6 months. Occasionally, the chronic form is associated with retinal pigment epithelium detachment. Widespread areas of leakage can be observed with fluorescein angiography (FA). The chronic form can be compounded by diffuse retinal pigment epithelium atrophy, permanent changes of the outer segments of the photoreceptors, cystoid macular degeneration and the development of secondary choroidal neovascularisation (CNV). These factors cause a deterioration of visual acuity.^{3,4}

The first line treatment of the acute form is observation, since the eye tends to recover without treatment. Nonetheless, in those cases of the chronic form where chronic diffuse leakage occurs and there is a presence of subretinal fluid, RPE may decompensate. This consequently leads gradually to a less favourable visual prognosis with visual loss.^{5,6} Laser photocoagulation is intended only in those cases when the hot spot is sufficiently far from the fovea. Post laser treatment side effects include scotoma, atrophy of RPE and secondary CNV.⁷ Additionally, this treatment only affects the RPE and not choroidal vascular hyperpermeability.

Photodynamic therapy (PDT) with verteporfin (Visudyne; Novartis Pharma, Basel, Switzerland) is a selective vaso-occlusive treatment that targets choroidal vascular abnormalities. It was initially developed to treat neovascular age-related macular degeneration using the 'standard' PDT protocol (verteporfin 6 mg/m², PDT laser fluence 50 J/cm²). PDT therapy has subsequently evolved as an important treatment modality for a range of other chorioretinal conditions, including choroidal hemangioma and central serous chorioretinopathy.^{8,9}

PDT with verteporfin is a possible therapeutic approach in cases of CSC with no tendency for spontaneous resorption. PDT has shown good anatomic and functional results in treating chronic CSC. However, the reported side effects include **visual loss**, RPE atrophy, neuroretinal thinning and the development of secondary CNV.¹⁰ These complications are treated principally using the standard protocol PDT.^{11–13} For reducing the side effects, modifications of the standard protocol has been used. PDT can be used to reduce the dose (low dose) or as reduction of energy (low-fluence). The proposed mechanism for PDT therapy is closure of the abnormal leaking choroidal vessels with subsequent choroidal vascular remodelling.¹⁴ PDT therapy is generally

directed at the leakage spots identified by indocyanine angiography (ICG) as first line method or by fluorescein angiography (FA).¹¹ This idea is supported by the observation of Xu et al. who showed a recovery of the flow in choriocapillaris in almost all the patients. Only in 15.2% of patients appeared areas of non-perfusion one week after half-dose PDT. Their research supports the hypothesis that PDT induced choriocapillaris hypoperfusion in the short term.¹²

MATERIALS AND METHODS

A retrospective non-randomised study of 32 eyes of 32 patients who had undergone half-fluence PDT for chronic central serous chorioretinopathy was carried out between January 2013 and December 2016.

The inclusion criteria were chronic CSC with evidence of subretinal fluid for more than 6 months duration, BCVA between 0.1 and 1.0 log MAR and age more than 18 years.

The exclusion criteria involved other chorioretinal disease, high myopia (>6 D), history of vitreoretinal surgery, intravitreal anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) treatment, laser photocoagulation or prior PDT, cataract or optical media opacity that restricted the examination of ocular fundus, systemic contraindications to verteporfin or FA and systemic steroid medication.

All the patients were examined in the Department of Ophthalmology of the University Hospital at Masaryk University in Brno. Informed consent was obtained from all participants. BCVA (best corrected visual acuity) was examined using ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) charts. The values were converted to log MAR (logarithm of minimal angle of resolution) for the purpose of statistical analysis.

Anterior segment was examined on slit lamp (Zeiss SL120, Carl Zeiss Meditec, Germany). Fundus biomicroscopy was carried out in artificial mydriasis with aspheric lenses (Ocular Instruments, optical power 78D) and OCT (Optical coherence tomography) scans were made using Zeiss Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Germany). Fast macular scan was used for the measurement of central retinal thickness (distance between the internal limiting membrane and inner surface of the RPE) and 6 mm cross hair scan was used for the detection and evaluation of retinal changes—thickness of outer nuclear layer (ONL), presence of subfoveal detachment of retinal pigment epithelium (PED), disturbance of structure of external limiting membrane (ELM), morphological changes in the inner segment/outer segment (IS/OS) line and retinal pigment epithelium (RPE) atrophy. The layers were evaluated as physiological, that is, as if they were continuous and exhibiting no defects. The ONL thickness was defined as the distance between the internal limiting

membrane and the external limiting membrane. This layer was measured by one examiner with computer-based calliper measurement tool on high-definition 6 mm line raster scan through the centre of the macula (Figure 1).

Fluorescein angiography and indocyanine angiography (TRC-50IA, Topcon, Tokyo, Japan) were performed in all the patients to detect leakage points of RPE and for setting the spot size of PDT.

PDT with verteporfin (Visudyne, Novartis, Basel, Switzerland) was performed in half-fluence protocol. The verteporfin (dose 6 mg/m²) was infused for 10 min, and then for the next 5 min diode laser light (689 nm) was delivered (Visulas 690 S, Carl Zeiss Meditec Inc., Jena, Germany) for 41 s. The standard dose of standard laser intensity (600 mW/cm²) and half-fluence (25 J/cm²) was used.

The spot size was determined by the area size of choroidal vascular permeability on ICGA.

BCVA and OCT examinations were performed 3 and 12 months after PDT. The criterion for retreatment was persistence or reappearance of neurosensory detachment appearing on OCT 3 months or later after PDT.

Statistical Analysis: Continuous variables were described using mean \pm standard deviation and median (minimum – maximum), and statistical significance

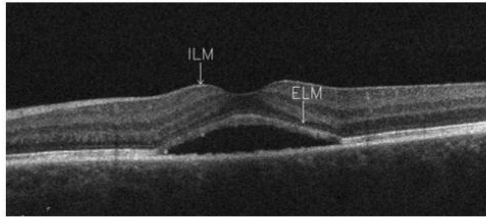


FIGURE 1. OCT image showing central serous chorioretinopathy—a cross-sectional macular image with a 6 mm horizontal line scan across the central fovea—ILM (internal limiting membrane), ELM (external limiting membrane).

of improvement after 3 and 12 months was evaluated with the Wilcoxon test for paired samples. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. The statistical significance of categorical variables change after 3 and 12 months was tested with McNemar's test. When assessing improvement, continuous variables were transformed into appropriate differences from the baseline, and categorical variables were recoded using a three-level ordinal scale (deterioration, no change, improvement). The association of continuous and categorical baseline characteristics with improvement was tested using the Spearman correlation and Mann–Whitney test, respectively. Univariate logistic regression models were applied to measure the association of baseline characteristics with achieving optimal BCVA (less than or equal to 0.1). The level of statistical significance was set to 0.05 in the entire analyses.

RESULTS

There were 32 patients, 25 men (78.1%) and 7 female (21.9%) enrolled in our study. No patient had bilateral CSC. The mean age was 50.4 \pm 10.9 (28.0–67.0) years. Table 1 shows the patients' principal clinical characteristics. The duration of symptoms was 9.5 months \pm 2.9 (6.0–16.0). We found after 3 months complete subretinal fluid resolution in 31 (93.9%) patients, and retreatment was necessary in two patients (6.3%). After 12 months there was complete subretinal fluid resorption in all the patients. No adverse systemic or infusion side effects were observed. There was no evidence of secondary CNV development.

Visual Outcomes

The mean BCVA at baseline was 0.41 \pm 0.23 (0.10–0.90) log MAR, the mean BCVA at 3 months was 0.24 \pm 0.20 (0.00–0.70) and at the end of the follow-up it was 0.23 \pm 0.200 (0.00–0.80). We observed statistically significant improvements of visual acuity after 3 and

TABLE 1. Baseline characteristics of the study population (n = 32).

		Overall (n = 32)	Male (n = 25)	Female (n = 7)
Gender	Male	25 (78.1%)	25 (100.0%)	0 (0.0%)
	Female	7 (21.9%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Age (years)		50.4 \pm 10.9	48.9 \pm 11.3	55.6 \pm 7.9
		52.0 (28.0–67.0)	50.0 (28.0–67.0)	60.0 (44.0–62.0)
Duration of symptoms (months)		9.5 \pm 2.9	9.2 \pm 2.7	10.7 \pm 3.2
		9.0 (6.0–16.0)	9.0 (6.0–14.0)	12.0 (7.0–16.0)
Laser spot size (μ m)		2 847 \pm 995	3 064 \pm 888	2 071 \pm 1 031
		2 900 (800–4700)	3 000 (1 500–4700)	1 800 (800–3800)

Absolute (relative) frequencies are given for categorical variables. Continuous variables are described using mean \pm standard deviation and median (minimum – maximum).

12 months ($p < 0.001$, Wilcoxon test), Table 2. Seven patients (21.9%) achieved visual acuity 0.0 log MAR.

If we evaluate the visual outcomes separately for men and women, the statistically significant improvement of visual acuity was in men only ($p < 0.001$, Wilcoxon test). However, no significant improvement in women was observed, probably due to the low sample size.

OCT Characteristics

The mean central retinal thickness at baseline was $373 \pm 87 \mu\text{m}$ (256–548), the mean CRT after 3 months was $234 \pm 42 \mu\text{m}$ (175–381) and after 12 months $223 \pm 39 \mu\text{m}$ (160–351). A significant reduction from baseline was seen after 3 months and 12 months ($p < 0.001$, Wilcoxon test). These changes were statistically significant in men ($p < 0.001$, Wilcoxon test) and in women ($p < 0.018$, test Wilcoxon test) (Tables 3 and 4). Baseline ONL reached $80 \pm 27 \mu\text{m}$, after three months it was 78 ± 20 and after 12 months it was $74 \pm 20 \mu\text{m}$.

Description of other OCT changes—disturbance of ELM, presence of pigment epithelium detachment, disturbance of IS/OS layer and RPE atrophy—are presented in Table 2. We observed a statistically significant change in diminishing the amount of PED after PDT after 3 months and after 12 months ($p = 0.021$, McNemar's test). We observed that in patients with RPE ablation, there is lower chance for the restitution of the IS/OS layer ($p = 0.045$, Mann-Whitney test, Graph 1). We observed a negative

association between the improvement of visual acuity after 12 months and the presence of RPE ablation ($p = 0.031$, Mann-Whitney test). In patients without RPE ablation, there is gradual improvement of visual acuity after 3 and 12 months after PDT (Graph 2).

Restitution of ELM was significantly more often in patients with shorter duration of symptoms, ($p = 0.027$ after 3 months, $p = 0.033$ after 12 months after PDT, Spearman correlation).

Subgroup of Patients with Final BCVA 0.00 or 0.1 Log MAR

Twelve patients (37.5%) achieved BCVA 0.0 or 0.1 log MAR. Table 5 shows predictive factors for achieving optimal BCVA (less than or equal to 0.1) after 12 months of treatment.

BCVA at baseline is a statistically significant predictor for final visual acuity 0.0 or 0.1 log MAR ($p = 0.020$), with OR = 0.560 (associated with change of baseline BCVA by 0.1). The ablation of the pigment epithelium is based on a borderless statistically insignificant predictor ($p = 0.053$), OR = 0.111.

DISCUSSION

The chronic form of central serous chorioretinopathy causes a slow and progressive loss of visual acuity. Bandello et al. showed a loss of at least three lines almost in 16% of 102 patients after a mean follow-up 34.7 months.¹⁶

TABLE 2. Change of best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), outer nuclear layer (ONL), external limiting membrane (ELM), pigment epithelium detachment (PED), inner segment/outer segment (IS/OS) line disturbance, atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) – overall (n = 32).

	Baseline	3 months	12 months
BCVA (log MAR)	0.41 ± 0.23 0.35 (0.10–0.90)	0.24 ± 0.20 0.20 (0.00–0.70)	0.23 ± 0.22 0.20 (0.00–0.80)
CRT	– 373 ± 87 351 (256–548)	– 234 ± 42 224 (175–381)	– 223 ± 39 216 (160–351)
ONL	– 80 ± 27 75 (47–160)	– 78 ± 20 77 (36–120)	– 74 ± 20 70 (30–130)
ELM disturbance	– 10 (3.3%)	– 9 (28.1%) $p = 0.808$	– 11 (34.4%) $p = 0.286$
PED	– 10 (31.3%)	– 2 (6.3%) $p = 1.000$	– 2 (6.3%) $p = 1.000$
IS/OS disturbance	– 9 (28.1%)	– 5 (15.6%) $p = 0.021$	– 5 (15.6%) $p = 0.021$
Atrophy of RPE	– 7 (21.9%)	– 8 (25.0%) $p = 0.219$	– 7 (21.9%) $p = 0.219$
	–	– $p = 1.000$	– $p = 1.000$

Absolute (relative) frequencies are given for categorical variables. Continuous variables are described using mean ± standard deviation and median (minimum – maximum).

P-values refer to the statistical significance of change from baseline.

TABLE 3. Change of best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), outer nuclear layer (ONL), external limiting membrane (ELM), pigment epithelium detachment (PED), inner segment/outer segment (IS/OS) line disturbance, atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) – male (n = 25).

	Baseline	3 months	12 months
BCVA (log MAR)	0.41 ± 0.24 0.30 (0.10–0.90)	0.23 ± 0.21 0.20 (0.00–0.70) < 0.001	0.24 ± 0.23 0.20 (0.00–0.80) < 0.001
CRT	386 ± 90 371 (258–548)	238 ± 47 225 (175–381) < 0.001	226 ± 42 223 (160–351) < 0.001
ONL	83 ± 27 78 (47–160)	79 ± 19 84 (36–120) 0.989	75 ± 20 72 (30–130) 0.346
ELM disturbance	9 (36.0%)	8 (32.0%) 1.000	10 (40.0%) 1.000
PED	7 (28.0%)	2 (8.0%) 0.125	2 (8.0%) 0.125
IS/OS disturbance	7 (28.0%)	4 (16.0%) 0.375	4 (16.0%) 0.375
Atrophy of RPE	7 (28.0%)	8 (32.0%) 1.000	7 (28.0%) 1.000

Absolute (relative) frequencies are given for categorical variables. Continuous variables are described using mean ± standard deviation and median (minimum – maximum).

P-values refer to the statistical significance of change from baseline.

TABLE 4. Change of best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), outer nuclear layer (ONL), external limiting membrane (ELM), pigment epithelium detachment (PED), inner segment/outer segment (IS/OS) line disturbance, atrophy of retinal pigment epithelium (RPE) – female (n = 7).

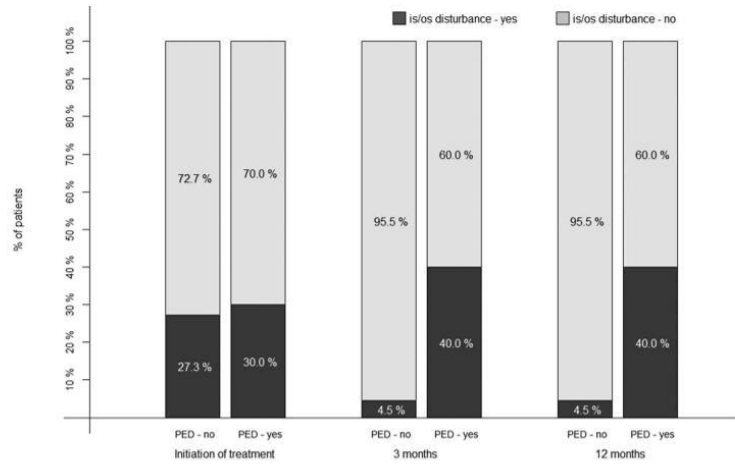
	Baseline	3 months	12 months
BCVA (log MAR)	0.40 ± 0.18 0.40 (0.20–0.70)	0.27 ± 0.16 0.30 (0.00–0.50) 0.059	0.20 ± 0.15 0.20 (0.00–0.40) 0.066
CRT	325 ± 56 338 (256–415)	222 ± 11 223 (209–242) 0.018	210 ± 23 215 (166–240) 0.018
ONL	71 ± 26 68 (47–122)	74 ± 24 70 (44–115) 1.000	70 ± 21 65 (44–105) 0.611
ELM disturbance	1 (14.3%)	1 (14.3%) 1.000	1 (14.3%) 1.000
PED	3 (42.9%)	0 (0.0%) –	0 (0.0%) –
IS/OS disturbance	2 (28.6%)	1 (14.3%) 1.000	1 (14.3%) 1.000
Atrophy of RPE	0 (0.0%)	0 (0.0%) –	0 (0.0%) –

Absolute (relative) frequencies are given for categorical variables. Continuous variables are described using mean ± standard deviation and median (minimum – maximum).

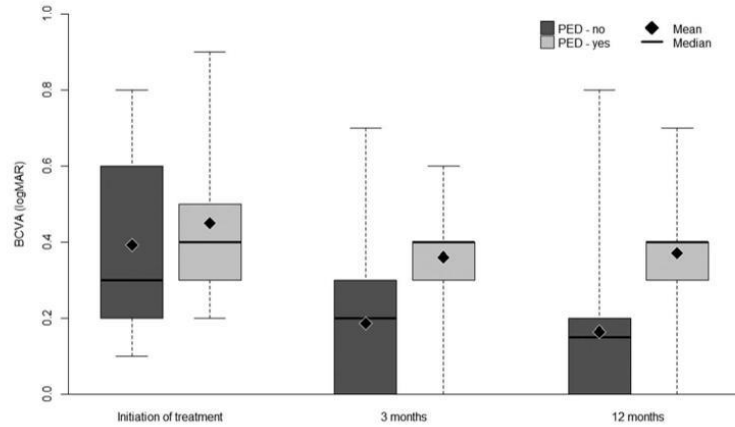
P-values refer to the statistical significance of change from baseline.

PDT with verteporfin has been widely used for the treatment of CSC. Many studies have shown beneficial visual outcomes in most patients. PDT induces occlusion of choriocapillaris, which is probably a source of exudation in CSC.^{17,18} This is supported by findings on ICGA—delay in the filling of choroidal arteries, choroidal vascular hyperpermeability and venous dilatation.^{19–21} These

changes in choroidal circulation increase the hydrostatic pressure in the choroid, and subsequently lead to an increase of choroidal thickness. After spontaneous resorption of SRF, choroid became thin again, however, not to normal levels. The increased choroidal thickness is also reduced after low-fluence PDT, but there is no statistically significant difference in subfoveal choroide thickness



GRAPH 1. Pigment epithelium detachment (PED) as a predictor of the photoreceptor inner/outer segment (IS/OS) improvement—findings at the baseline, 3 and 12 months after PDT (photodynamic therapy).



GRAPH 2. Pigment epithelium detachment (PED) and improvement of BCVA (best corrected visual acuity)—3 and 12 months after PDT (photodynamic therapy).

between healthy subjects and the PDT-treated patients unlike the spontaneously resolved patients. This was confirmed by studies with enhanced depth imaging OCT.²² The choroidal vascular flow area is larger in CSC eyes compared with the control eyes. Nonetheless, within the choroid of eyes with CSC, there might be some differences in the flow area between choriocapillaris and deeper choroidal vessels. This difference might be secondary to a compensatory mechanism of the choroid.²³ On ICGA it is possible to see a narrowing of the dilated and congested vessels after PDT.²⁴

The standard PDT protocol can induce complications such as RPE atrophy or secondary CNV, or even choroidal ischemia.^{12,24} A pilot study with standard PDT in central serous chorioretinopathy was published by Chan.¹¹ His study group consisted of six patients, one female. Baseline BCVA was 0.24 log MAR, BCVA after 12 months after PDT reached 0.11 log MAR. Currently, the most common modality is the half-fluence PDT to eliminate unwanted side effects.

Several papers dealing with this issue have been published in recent years. An overview of each study with baseline and final BCVA and CRT is given in

TABLE 5. Predictive factors for obtaining normal BCVA ≤ 0.1 after 12 months (achieved in 12 patients), best corrected visual acuity (BCVA), central retinal thickness (CRT), outer nuclear layer (ONL), external limiting membrane (ELM), pigment epithelium detachment (PED), inner segment/outer segment (IS/OS) line disturbance, atrophy of retinal pigment epithelium (RPE).

Predictive factors at baseline	Univariate regression	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Gender—male	1.667 (0.269; 10.334)	0.583
Age at baseline	0.964 (0.901; 1.032)	0.291
Duration of symptoms	0.884 (0.677; 1.155)	0.367
Spot size of PDT (/100)	0.950 (0.878; 1.027)	0.194
BCVA (x10)	0.560 (0.343; 0.914)	0.020
CRT	1.001 (0.993; 1.010)	0.751
ONL	0.999 (0.972; 1.026)	0.920
ELM disturbance	0.300 (0.052; 1.747)	0.181
PED	0.111 (0.012; 1.032)	0.053
IS/OS disturbance	0.136 (0.015; 1.273)	0.080
Atrophy of RPE	0.000*	0.999*

OR (95% CI) – odds ratio with 95% confidence interval.

* None of the patients with presence of RPE atrophy have achieved normal BCVA thus odds ratio is zero but statistical confidence and significance can not be evaluated properly.

Table 6. Rezavi *et al.* measured only choroidal thickness.²⁵ For measurement of choroid thickness enhanced depth imaging OCT is used. Rezavi shows thicker choroid in eyes with CSC compared to fellow eye. After PDT, thinning of the choroid was less present in areas with angiographic abnormalities. The authors believed that local persistence of choroidal structure hyperpermeability (choroidal thickening) is associated with the phenomenon of the recurrence of CSC.²⁵ We do not use enhanced depth imaging OCT, thus we are not able to measure choroidal thickness in our study.

Our study group includes a higher percentage of women, thus it is comparable with the study group of Nicoló.²³ The results obtained by our study group correspond to published work. The study of Nicoló is identical in the size of the study population, the average age of study group and the percentage of women. However, the patients had a significantly better BCVA with only a slightly lower CRT. It can therefore be assumed that structural retinal distension was more often present in our study group.

Of all the above-mentioned work ours has the worst baseline visual acuity despite the final BCVA being comparable to the study of Kang.²² Our work on the size of the study group, the number of women and the results achieved corresponds mostly to the work of Lim *et al.*⁴

We observed complete resolution of subretinal fluid in each patient after 12 months. Nicoló achieved 100% subretinal fluid resorption in half-dose treated patients only. In half-fluence treated patients the number was 83.9%.²³ Resorption of subretinal fluid in all patients was also published by Copete *et al.* and Ohkuma *et al.*, but after the standard PDT protocol.^{10,26}

Resorption of subretinal fluid is not always associated with a great improvement of visual acuity. It is conjectured that it is caused by earlier damage of retinal pigment epithelium and/or photoreceptors.²⁷ It can also be caused by PDT itself.

Our study group consisted of 25 (78.1%) males and 7 (21.9%) women. This is the largest percentage of women in published studies. The average age of women was higher (55.6 years) than in men (48.9 years). The baseline BCVA was the same in

TABLE 6. An overview of studies of half-fluence photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy.

First author	Number of patients (women)	Average age (years)	Baseline BCVA	Final BCVA	Baseline CRT (μ m)	Final CRT (μ m)	Follow up (month)
Lim ⁴	24 (6)	47.6	0.39	0.18	350	198	6
Kang ²²	20 (3)	48.9	0.32	0.22	416	349	1
Razavi ²⁵	12 (2)	55.6	0.22	0.12	420*	362*	1
Nicoló ²³	31 (5)	49.4	0.187	0.083	304	241	2
Ohkuma ²⁶	9 (1)	53.7	0.45	0.25	291	154	12
Matuskova	32 (7)	50.4	0.41	0.23	373	223	12

*Only choroidal thickness was measured.

both groups, but the improvement of visual acuity was smaller in women, although not statistically significant.

Baseline CRT was higher in men (386 vs. 325 μm in women), and CRT after 3 months was almost the same (238 vs. 222 μm) but after 12 months CRT was higher in men (223 vs. 215 μm in women). The change of CRT was statistically significant in both groups after 3 and 12 months.

The only other detailed assessment using OCT was presented by Ohkuma et al.²⁶ Ohkuma et al. examined nine eyes treated with reduced fluence PDT and evaluated the OCT findings. His study group consisted of 22 patients although in the rest of study comprised patients with the acute form of central serous chorioretinopathy. They did not evaluate all OCT changes separately for the acute and chronic form, and furthermore, evaluated ONL thickness for patients with the chronic form separately. ONL thickness at baseline was 84.9 μm (vs. 80 μm in our study group), 86.1 μm at 3 months (vs. 78 μm in our study group) and 81.6 μm at 12 months (vs. 74 μm). They observed that ONL became thicker after 3 months in the acute form, but in the chronic form it became thinner. This is comparable with our observation. Considering that the majority of patients with the acute form predominate, the comparison of other results with our group is very limited. Ohkuma showed that pre-treatment ONL thickness and pre-treatment visual acuity is a predictive positive factor in CSC patients after PDT. The noticeable value of this observation is also significantly weakened because in the study group there were predominantly patients with the acute form.²⁶ Vasconcelos and Silva showed the neuroretinal thickness remained stable for 5 respectively 4 years after standard PDT.^{28,29}

We ascertained the variance in the development of ONL values between women and men in our study group. In women, the baseline values were lower (71 vs. 83 μm in men), after 3 months ONL became thicker in women only (74 vs. 79 μm in men), and after 12 months the ONL value for women was the same as at the beginning (70 vs. 75 μm in men). However, the absolute value of ONL was lower in women throughout the follow-up period. ONL changes were not associated with spot size in our study group.

A detailed assessment of changes on OCT in patients with CSC was carried out by Matsumoto et al.³⁰ They measured ONL and found the mean distance in healthy eyes was 135 μm and in eyes with acute CSC 75 μm . Other work by the same author measured the ONL thickness in patients with resolved CSC with BCVA less than 1.0 (74.6 μm) and in patients with resolved CSC with BCVA 1.0 (103.2 μm) and in healthy persons (124.9 μm). This corresponds to our measurements. As we have patients with the chronic form, this is probably the reason we measured slightly thinner ONL. Matsumoto determined a weak correlation between

ONL and age, and the duration of symptoms.³⁰ Their measurements indicate that only the photoreceptor outer segment was elongated. They described apical projection of the outer segment on OCT scans (Figure 2). They postulated that the photoreceptors' outer segment at the detached retina is elongated because of a lack of the phagocytosis by RPE. In normal status the cone outer segment are enveloped by elongated RPE microvilli, referred to as "cone sheets". The outer part of the photoreceptor is phagocytosed by the RPE. If the neurosensory retina is detached from RPE, the outer segment is not phagocytosed and is elongated. Chronic disturbance of the renewal of the OS probably leads to apoptosis of cone cells. ONL consists of cone cell bodies, so the decrease in the number of cone cells causes a thinning of the ONL.³¹

Spaide and Klancik postulate that subretinal precipitates may represent the outer segment that is phagocytosed by macrophages, because the outer segment is a source of autofluorescence.³²

Ohkuma et al. evaluated the IS/OS in their work.²⁶ They showed restoration of IS/OS line in six from nine (66.7%) patients with CSC. In five (55.6%) patients, restoration was present after 3 months after PDT. When Ohkuma evaluated his complete study group (acute and chronic form together), the mean duration until recovery of the IS/OS line was 3.6 months and the mean duration until complete resolution of subretinal fluid was 1.7 months. Ohkuma explained this lack between resolution of subretinal fluid and recovery of IS/OS line by the fact that RPE needs 2 months to recover the photoreceptor phagocytic cycle. It is based on the observation of Matsumoto et al.³¹ The important role of IS/OS line in the recovery of the function of retina in patients with CSC was also observed by Vasconcelos et al.²⁸ They found a statistically significant correlation between morphological changes of IS/OS line and retinal sensitivity in microperimetry after standard PDT in 15 CSC patients. The disturbance of IS/OS line was present in seven (21.9%) patients in our study group. The restoration of IS/OS line was performed in four patients (12.5%) after

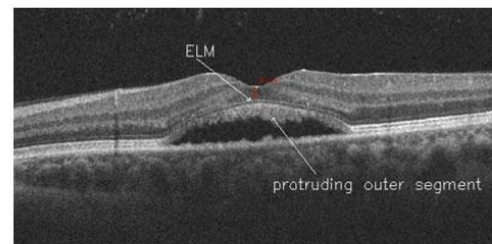


FIGURE 2. OCT image showing central serous chorioretinopathy with protruding outer segment—a cross-sectional macular image with a 6 mm horizontal line scan across the central fovea. Arrow—measurement of the outer nuclear layer (ONL).

3 months and this number was identical after 12 months.²⁸ Moon *et al.* also considered that the factor limiting visual improvement after PDT is foveolar damage of IS/OS line.³³

According to our observation, the damage of IS/OS line is associated with the presence of PED at baseline. In our four patients with the restoration of IS/OS line, PED was not present at baseline OCT. The presence of PED at baseline as a negative predictive factor of visual improvement was reported by Chan.¹⁷

The disturbance of ELM was present in 10 (36.0%) patients. During our follow-up we noticed no significant changes in the ELM structure. Vasconcelos observed that after standard PDT, changes of ELM statistically correlated with the final BCVA. A very important fact is that eyes with a defect in ELM or in IS/OS line and atrophic RPE nevertheless can improve vision.²⁸

Atrophy of RPE we observed in men only. There is a slight difference in the course of the disease after PDT in men and women. There is no significant improvement of visual acuity after PDT in women and the values of CRT against males are lower, as well as the thickness of ONL. The number of patients with the presence of PED is higher among women, but complete resorption after 3 months after PDT occurs. Changes of ELM and atrophy are not so common in women. The disturbance of IS/OS is comparable in both groups of men and women. It is conjectured that the limiting factor for the improvement of BCVA in women is a thinning of neuroretinal structures. This observation is of course limited by the low number of patients.

In conclusion, half-fluence PDT treatment has shown to be a usually safe and often **effective** therapy in patients with chronic CSC. This study suggests that the most important predictive factor is baseline visual acuity. In women the improvement of visual acuity is limited. The important anatomical change detected using OCT is a thinning of the outer nuclear layer. We believe this is due to a defect in phagocytosis of the outer segments of cones by retinal pigment epithelium, and this leads to apoptosis of cone cells. Nonetheless, other studies with a larger number of patients and a longer follow-up are required.

REFERENCES

- Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):Suppl:1–139.
- Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):361–363.
- Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, Borodoker N, Carvalho CA, Negrao S. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2003;23:1–7.
- Lim SH, Chang W, Sagong M. Efficacy of half-fluence photodynamic therapy depending on the degree of choroidal hyperpermeability in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye.* 2013;27(3):353–362.
- Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, *et al.* Long-term follow-up of central serous retinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol.* 1992;81:379–386.
- Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, *et al.* Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2002;22:19–24.
- Piccolino FC. Laser treatment of eccentric leaks in central serous chorioretinopathy resulting in disappearance of untreated juxtafoveal leaks. *Retina.* 1992;12:96–102.
- Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(3):830–841.
- Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehard U, Viestenz A, Naumann GO. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):835–844.
- Copete S, Ruiz-Moreno JM, Cava C, Montero JA. Retinal thickness changes following photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(6):803–808.
- Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1453–1458.
- Piccolino CF, Eandi CM, Ventre L, Rigault de la Longrais RC, Grignolo FM. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2003;23:752–763.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina.* 2003;23:288–298.
- Newman DK. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye.* 2016;30(2):202–210.
- Xu Y, Su Y, Li L, Qi H, Zheng H, Chen C. Effect of photodynamic therapy on optical coherence tomography angiography in eyes with chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2017;237(3):167–172.
- Bandello F, Virgili G, Lanzetta P, Pirracchio A, Menchini U. ICG angiography and retinal pigment epithelial decompensation (CRSC and epitheliopathy). *J Fr Ophthalmol.* 2001;24(4):448–451. French.
- Chan WM, Lai TY, Lai RY, Tang EW, Liu DT, Lam DS. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina.* 2008;28(1):85–93.
- Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, *et al.* Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(2):307–315.
- Scheider A, Nasemann JE, Lund OE. Fluorescein and indocyanine green angiographies of central serous choroidopathy by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(1):50–56.
- Prünke C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(1):26–34.
- Spaide RF, Hall L, Haas A, *et al.* Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1996;16(3):203–213.
- Kang NH, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy following spontaneous resolution and low-fluence photodynamic therapy. *Eye.* 2013;27(3):387–391.

23. Nicoló M, Eandi CM, Alovici C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):1033–1037.
24. Chan WM, Lam DS, Wong TH, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: one-year results from a prospective case series. *Ophthalmology.* 2003;110(12):2395–2402.
25. Razavi S, Souied EH, Cavallero E, Weber M, Querques G. Assessment of choroidal topographic changes by swept source optical coherence tomography after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):852–860.
26. Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H. One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(8):1909–1917.
27. Wang MS, Sander B, Larsen M. Retinal atrophy in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2002 Jun;133(6):787–793.
28. Vasconcelos H, Marques I, Santos AR, et al. Long-term chorioretinal changes after photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(7):1697–1705.
29. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina.* 2013;33(2):309–315.
30. Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer nuclear layer thickness at the fovea determines visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):105–110.
31. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, Sato T. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(1):162–168.
32. Spaide RF, Klancnik JM Jr. Fundus autofluorescence and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2005;112(5):825–833.
33. Moon JW, Yu HC, Kim TW, Kim HC, Chung H. Prognostic factors related to photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(10):1315–1323.

10. Postižení makuly následkem cévního onemocnění oka u dospělých pacientů

Postižení makuly následkem cévního onemocnění se projevuje nejčastěji rozvojem makulárního edému. Makulární edém (ME) je obecně definován jako ztlustění sítnice, prosáknutí či tvrdé exsudáty do vzdálenosti 1500 μm od centra makuly. Je nejčastější příčinou poklesu zrakové ostrosti u cévních onemocnění sítnice.¹⁸¹

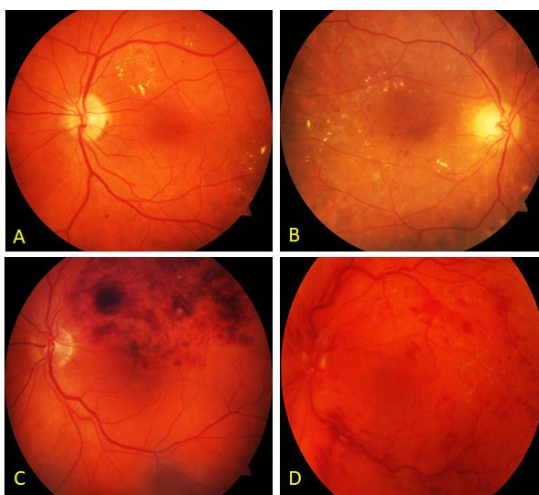
10.1 Etiopatogeneze makulárního edému

Klíčovým krokem k rozvoji makulárního edému je narušení vnitřní a zevní hematoretinální bariéry. Na počátku etiopatogeneze makulárního edému stojí zvýšená kapilární permeabilita, která vede k extravazaci tekutiny do intersticiálního prostoru. Extracelulární tekutina proniká mezi retinální vrstvy, akumuluje se v prostorech označovaných jako cysty (i když nejsou ohraničeny žádnou „membránou“) nebo se shromažďuje v subretinálním prostoru. Někdy dochází i k nárůstu intracelulárního objemu.¹⁸²

Na molekulární úrovni se procesu rozvoje makulárního edému účastní prostaglandiny, leukotrieny, proteinkinaza C, interleukiny, faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis faktor) a vaskulární endoteliální růstové faktory. Edém je lokalizován v zevní plexiformní a vnitřní nukleární vrstvě sítnice a v Müllerových buňkách.¹⁸³

10.2 Etiologie makulárního edému následkem cévního onemocnění sítnice

Nejčastěji se vyskytující makulární edém je diabetický makulární edém (DME). Ten je také nejčastější příčinou poklesu zrakové ostrosti u pacientů s DM typu 2 a také nejčastější příčinou praktické slepoty ve věkové skupině do 65 let. Druhým nejfrekventovanějším důvodem rozvoje makulárního edému je okluze sítnicové žíly (retinal vein occlusion - RVO), (obr. 15).¹⁸⁴

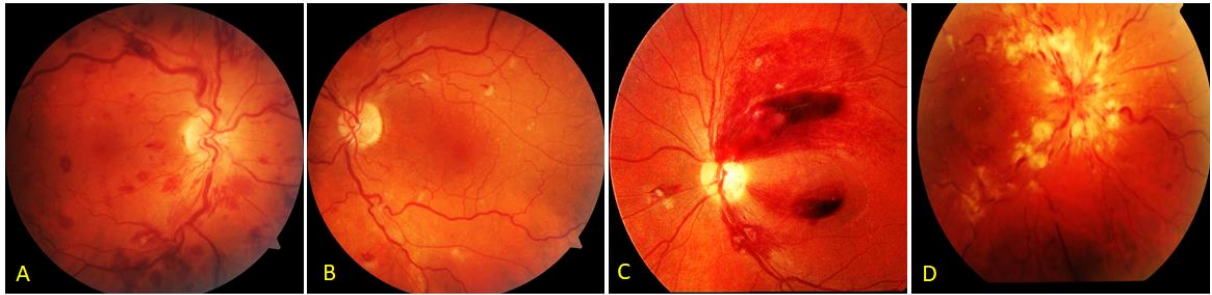


Obr. 15 – Makulární edém - barevné foto fundu A. Fokální diabetický makulární edém B. Difuzní diabetický makulární edém C. Větvová okluze sítnicové žíly D. Kmenová okluze sítnicové žíly

Mezi další možné získané příčiny makulárního edému u cévních onemocnění sítnice patří idiopatické juxtafoveolární retinální teleangiektázie, oční ischemický syndrom, retinální arteriální makroaneurysma nebo Ealsova choroba.¹⁸⁵ Vzácně se může jednat i o retinorenální syndrom, který bývá často příčinou akcelerace DME u diabetiků typu 2.¹⁸⁶ V širší diferenciálně diagnostické rozvaze je nutné myslet i na projev karotidokavernózní píštěle.¹⁸⁷

10.3 Diagnostika makulárního edému

Základní diagnostické metody makulárního edému jsou stejné jako u všech onemocnění sítnice - biomikroskopie fundu, fotografie fundu, OCT, OCT angiografie, fluorescenční angiografie, autofluorescence a indocyaninová angiografie. Vyšetření sítnice při biomikroskopii fundu je důležité pro další diferenciální diagnostiku makulárního edému. Nález na cévách, zrakovém nervu, přítomnost kaňkovitých či plaménkovitých hemoragií, vatovitých nebo tvrdých exsudátů či jiných cévních abnormalit je rozhodující pro další diagnosticko-terapeutický postup (obr. 16). Nutné je i vyšetření periferie sítnice. Při podezření na makulární edém následkem ischemických změn na fundu je indikováno provedení gonioskopie úhlu (před navozením arteficiální mydriázy).



Obr. 16 - Diferenciální diagnostika kmenové žilní okluze – barevná foto fundu A. Hyperviskózní syndrom B. Hypertonická retinopatie C. Fundus leucaemicus D. Papilophlebitida

Při vyšetření OCT u makulárního edému nacházíme malé, oválné cystoidní prostory typicky ve vnitřní nukleární vrstvě. OCT má rozhodující roli při vyloučení vitreomakulární patologie. Zobrazení cévního řečiště či choroidální neovaskulární membrány nám umožňuje OCT angiografie. Na fluorescenční angiografii dochází typicky k prosakování barviva v makule a k tvorbě petaloidního obrazce. V případě diagnostických obtíží má fluorescenční angiografie nezastupitelnou roli. Zobrazí oblasti non perfúze (i v periférii), patologické cévní struktury nebo stav cév. Indocyaninová angiografie je indikována při podezření na patologii cévnatky.

Základní přehled cévních onemocnění kromě DME a ME následkem RVO je uveden v tab. 1.

Tabulka 1: Stručný přehled cévních onemocnění sítnice projevující se rozvojem makulárního edému (LFK - laserová fotokoagulace, HT - hypertenze, HLP - hyperlipidemie, TE - tvrdé exsudáty)^{185,187}

Diagnóza	Pohlaví a věk pacienta	Osobní anamnéza, vyšetření	Nález na fundu	Klíčový nález na fluorescenční angiografii	Terapie
Oční ischemický syndrom	Muž Nad 50 let	Sténoza vnitřní karotidy, UZV magistr. tepen, amaurosis fugax v anamnéze	Difuzní makulární teleangiektázie, papila bez edému, převažují vatovitá ložiska nad hemoragiemi	Prodloužený čas plnění choroid. a retinálních cév	LFK ischemických oblastí
Makroaneurysma retinální arterie	Muž, žena Nad 60 let věku	HT, HLP	Vakovitá dilatace stěny arterie, kolaterální edém s TE	Ohraničená okrouhlá hyperfluorescence na tepně	LFK aneurysmatu
Idiopatické juxtafoveolární teleangiektázie Typ2	Muž, žena Nad 60 let Věku	Bez souvislosti	Dilatace kapilár juxtafoveolárně temporálně v rozsahu 1 DA	V časně fázi kapilární teleangiektázie později průsak barviva	Anti-VEGF ani PDT obvykle nevede ke zlepšení nálezu
Ealsova choroba	Muž 20-40 let	Bez souvislosti	Žilní abnormality a venovenózní zkraty v periférii	Žilní abnormality a zóny non perfuze v periférii	Prednisolon 1 mg/kg/den LFK ischemických oblastí

10.4 Diferenciální diagnostika makulárního edému

V rámci diferenciální diagnostiky je nutné odlišit makulární edém následkem poruchy vitreoretinálního rozhraní (epiretinální membrána nebo vitreomakulární trakční syndrom), probíhající uveitidy, provedeného chirurgického výkonu (Irvin Gassův syndrom) nebo panretinální laserové fotokoagulace.

Makulární edém může být přítomen u vlhké formy makulární degenerace nebo u některých chorioretinálních dystrofií (retinitis pigmentóza, autosomálně dominantní cystoidní makulární edém). Ve vzácných případech ME souvisí s onemocněním zřetivého nervu (jamka terče zřetivého nervu, kolobom terče zřetivého nervu). Může se jednat i o projev nádorového onemocnění (retinální hemangiom, melanom nebo hemangiom cévnatky).¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

Rozvoj makulárního edému je v některých případech nežádoucím účinkem lokální (prostaglandiny, epinephrine, timolol) nebo systémové léčby (thiazolidin, fingolimod, tamoxifen, niacin, interferon, glitazony).^{185, 187, 188}

10.5 Terapie makulárního edému

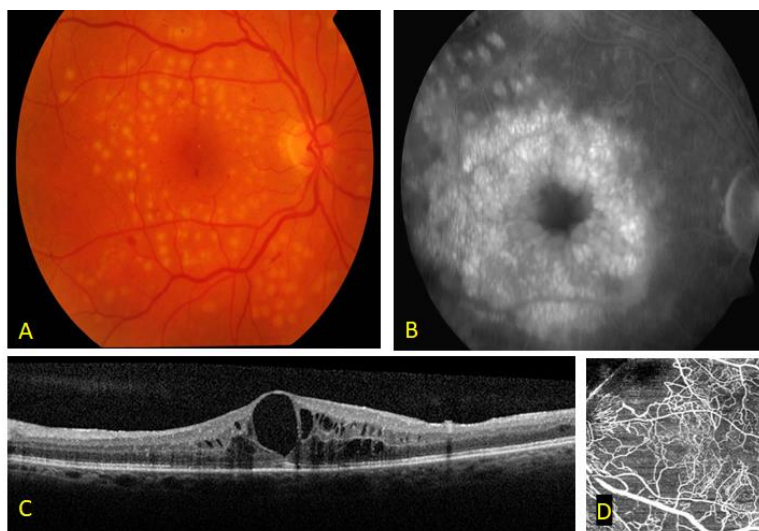
V léčbě makulárního edému se uplatňuje laserová fotokoagulace sítnice, aplikace anti-VEGF látek a pars plana vitrektomie.

10.5.1 Terapie diabetického makulárního edému

Nejzásadnějším krokem v terapii diabetického makulárního edému je kompenzace diabetu a kardiovaskulárních rizikových faktorů - krevního tlaku a hladiny sérového cholesterolu. Význam snížení výskytu rizikových faktorů pro zastavení progresu a zlepšení nálezu na fundu při diabetické retinopatii byl prokázán v rozsáhlé klinické studii The Diabetes Control and Complications Trial. Těsná kompenzace krevního tlaku a glykémie u pacientů s diabetem 1. typu vedla v 10leté sledovací době k redukci výskytu DME o 30 %, stejně jako ke snížení potřeby laserové fotokoagulace sítnice o 50 %.¹⁸⁹ Obdobná studie The United Kingdom Prospective Diabetes Study u pacientů s diabetem 2. typu prokázala stejný efekt kompenzace krevního tlaku a cholesterolu. Dokonce snížení potřeby laserové fotokoagulace bylo výraznější

(80 %).¹⁹⁰ Zvýšená hladina cholesterolu je spojena s vyšším výskytem tvrdých exsudátů v makule.¹⁹¹ Pacienti s vysokou hladinou triacylglycerolu mají po provedené mřížkové fotokoagulaci sítnice horší zrakovou ostrost oproti pacientům s fyziologickou hladinou.¹⁹²

Základní léčbou DME je provedení laserové fotokoagulace sítnice (fokální nebo mřížková). U fokálního DME je úspěšnost laserové fotokoagulace 80 %, u difuzního DME je menší, zlepšení o více než o tři řádky optotypů bylo zaznamenáno pouze u 3 % pacientů (obr. 17).¹⁹³



Obr. 17 - Diabetický makulární edém A. Mřížková (grid) laserová fotokoagulace sítnice – barevné foto fundu B. Nález na fluorescenční angiografii – pozdní venózní fáze C. Nález na OCT D. Nález na OCT angiografii – výrazné výpadky kapilární sítě (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

S příchodem širokoúhlé (wide field) angiografie, která umožňuje zobrazení periferie sítnice, se ukázalo, že přítomnost neperfundovaných zón v periférii je statisticky významně spojena s rozvojem makulárního edému.¹⁹⁴ Laserová fotokoagulace sítnice v léčbě makulárního edému získává novou indikaci - ošetření periferních neperfundovaných oblastí.

Existuje předpoklad, že fotokoagulace periferních ischemických oblastí (tzv. target retinal photocoagulation) vede ke snížení makulárního edému.¹⁹⁵ Kombinací anti-VEGF léčby a cílené laserové fotokoagulace periferní sítnice lze podle některých autorů snížit počet intravitreálních aplikací.^{196,197} Jiní autoři naopak tuto skutečnost vyvracejí.^{198,199}

Další dostupnou terapií DME je využití mikropulsního laseru.²⁰⁰ Výhodou podprahovaného laseru je absence poškození RPE a eliminace vzniku paracentrálních skotomů.

Nevýhodou je nemožnost vizuální kontroly provedené laserové koagulace a potřeba většího množství sezení a pomalejší resorpce tekutiny oproti klasické laserové fotokoagulaci.^{201,202}

U dobře kompenzovaných diabetiků s dobou trvání makulárního edému do dvou let je dnes indikována anti-VEGF terapie (ranibizumab nebo aflibercept). První klinické studie, které prokázaly účinnost ranibizumabu v léčbě DME, byly RESOLVE a RESTORE. Ve studii RESOLVE byl ranibizumab podáván první tři měsíce po měsíci a potom v režimu pro re nata. U takto léčených pacientů bylo zjištěno zlepšení ZO o 8 písmen ETDRS optotypů. Průměrně bylo nutno podat 10 injekcí za rok.²⁰³ Ve studii RESTORE byla srovnávána léčba ranibizumabem v monoterapii a v kombinaci s laserem. Zlepšení zrakové ostrosti o tři a více řádků optotypů bylo dosaženo u 23 % pacientů. Průměrný počet aplikací ranibizumabu byl 7 injekcí za rok.²⁰⁴

Klinická účinnost afliberceptu v porovnání s laserovou fotokoagulací byla prokázána ve studii VIVID (Evropa, Austrálie) a VISTA (USA).²⁰⁵ Pacientům byly podávány 2 mg afliberceptu každý měsíc, zisk zrakové ostrosti v 52. týdnu sledování byl ve studii VIVID + 10,5 písmene (ve studii VISTA +12,5) ETDRS optotypů. Pacienti, kteří po počátečních 5 injekcích v měsíčním odstupu byli léčeni ve dvouměsíčním intervalu, získali v obou studiích 10,7 písmene oproti pacientům, kteří byli léčeni laserovou fotokoagulací se ziskem 1,2 písmene (resp. 0,2 ve studii VISTA) ETDRS optotypů.²⁰⁵ Zisk zrakové ostrosti byl zachován i po 148 týdnech sledování a to v obou skupinách léčených afliberceptem.²⁰⁶

Dalším preparátem schváleným pro léčbu DME je Ozurex. Jedná se o depotní implantát 700 µg dexamethasonu z biodegradabilního kopolymeru, jehož efekt trvá 4-6 měsíců. První klinickou studií ke zhodnocení efektu Ozurdexu provedl Kupermann. U 33 % pacientů s DME trvajícím déle než 90 dní došlo po aplikaci Ozurdexu ke zlepšení zrakové ostrosti o 2 řádky.²⁰⁷ Tříleté výsledky léčby Ozurdexem u pacientů s DME byly hodnoceny ve studii MEAD. Ve skupině léčené 700 µg dexamethasonu došlo ke zlepšení zrakové ostrosti o více jak 15 písmen ETDRS optotypů u 22 % pacientů (vs. 12 % ve skupině léčené placebem).²⁰⁸

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky intravitreální terapie depotních steroidů se řadí rozvoj katarakty a elevace nitroočního tlaku. K progresi katarakty došlo u 70 % fakických očí. Elevace nitroočního tlaku byla zaznamenána u 30 % pacientů, téměř u všech byla kompenzována lokálními antiglaukomatiky, pouze u 0,5 % pacientů bylo nezbytné provést trabekulektomii.²⁰⁸ Kuperman udával vzestup nitroočního tlaku pouze u 10 % pacientů.²⁰⁷

V léčbě DME je v určitých případech indikováno chirurgické řešení - provedení pars plana vitrektomie s peelingem vnitřní limitující membrány. Díky OCT je možné zobrazit detailně vitreoretinální rozhraní. Pokud u makulárního edému převažuje trakční složka, je indikována pars plana vitrektomie. Tu je možné indikovat i u pacientů s přetrvávajícím makulárním edémem nereagujícím na laserovou fotokoagulaci. U pacientů s diabetem není ve většině případů přítomna ablace zadní sklivcové membrány a předpokládá se, že její chirurgická indukce může vést k resorpci makulárního edému.²⁰⁹ Dalším vysvětlením pozitivního efektu pars plana vitrektomie u pacientů s DME bez jasné vitreoretinální trakce je odstranění sklivce, který slouží jako rezervoár prozánětlivých cytokinů, růstových faktorů, reaktivních forem kyslíků nebo konečných produktů pokročilé glykace, které navíc narušují vitreoretinální rozhraní a indukují neuronální poškození.²¹⁰ Výsledky pars plana vitrektomie u pacientů s DME byly publikovány ve studii DRICR.net. U 68 % pacientů došlo k redukci makulárního edému alespoň o 50 %. Zlepšení zrakové ostrosti o více jak 10 písmen bylo přítomno u 38 % pacientů, u 22 % došlo k poklesu zrakové ostrosti o více jak 10 písmen.²¹¹

Jackson publikoval metaanalýzu srovnávající výsledky léčby DME pars plana vitrektomií se skupinou bez PPV. Celkem bylo hodnoceno 127 očí během sledovacího období od 6-12 měsíců. Byl prokázán statisticky nesignifikantní zisk zrakové ostrosti 2 písmena ve skupině po PPV. Statisticky signifikantní byl rozdíl v centrální tloušťce sítnice o 100 μm ve prospěch skupiny léčené pomocí PPV. Pozdější post hoc analýza ale ukázala, že snížení CRT bylo přítomno jen po 6 měsících sledování. Z komplikací pars plana vitrektomie byl nejčastější rozvoj katarakty (70 % fakických očí).²¹² I v doporučení evropských sítnicových specialistů k léčbě diabetického makulárního edému je efekt pars plana vitrektomie v léčbě DME bez zřetelné vitreoretinální trakce označen jako nejednoznačný.²¹³

10.5.2 Terapie makulárního edému následkem žilní okluze

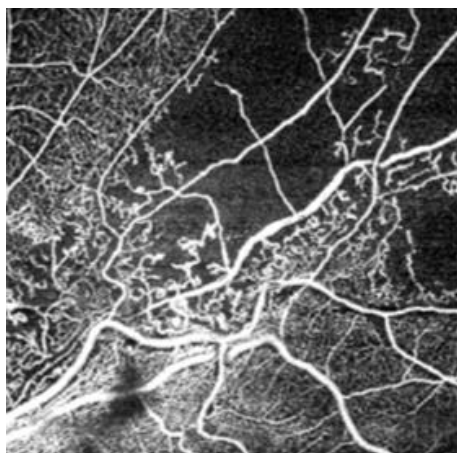
Makulární edém může být následkem větвовé žilní okluze (BRVO - branch retinal vein occlusion) nebo kmenové žilní okluze (CRVO - central retinal vein occlusion).

Pro úspěšnou léčbu makulárního edému je důležitá kompenzace systémových rizikových faktorů - kompenzace systémové hypertenze a hyperlipidemie.²¹⁴ U pacientů mladších 50 let je nutné hematologické vyšetření.²¹⁵ U pacientů s neischemickou CRVO se zrakovou ostroší lepší než 6/9 je vzhledem k příznivé prognóze možná observace s cílenou eliminací rizikových

faktorů. Stejný postup lze zvolit i u BRVO se zrakovou ostroší lepší než 6/12. V obou případech jsou nutné časté kontroly.²¹⁶

Další možností léčby makulárního edému při větвовé sítnicové žilní okluzi je provedení laserové fotokoagulace sítnice. Její efekt byl potvrzen v The Branch Vein Occlusion Study. V této studii zisk 2 a více řádku byl po 3 letech v léčené skupině přítomen u 65 % pacientů oproti 37 % ve skupině neléčené.²¹⁷ Léčba laserovou fotokoagulací makulárního edému u kmenové žilní okluze nevede ke zlepšení zrakové ostroší.²¹⁸ Jednou z možností laserové fotokoagulace je i provedení techniky arteriolární konstriktce.²¹⁹

Stejně jako u diabetického makulárního edému má velký význam rozsah periferní sítnicové ischemie.²²⁰ Tu je možno zobrazit díky širokoúhlé angiografii. Pro zlepšení zrakové ostroší u pacientů s RVO je důležitá časná fotokoagulace neperfundovaných periferních oblastí sítnice.²²¹ V případě kombinace s podáním anti-VEGF léčby je ve skupině s laserovou fotokoagulací ischemické periferie větší zisk zrakové ostroší (obr. 18).²²²



Obr. 18 - Nález na OCT angiografii u pacienta s větвовou žilní sítnicovou okluzí – výpadky kapilární sítě (Cirrus HD OCT, Carl Zeiss Meditec)

V současné době je hlavní léčbou makulárního edému následkem žilní sítnicové okluze aplikace anti-VEGF látek. V této indikaci je schválena intravitreální aplikace ranibizumabu a afliberceptu. Podrobněji jsou obě molekuly popsány v kapitole zabývající se terapií vlhké formy VPMD.

Efekt ranibizumabu v léčbě ME při BRVO byl studován ve studii BRAVO (Ranibizumab for the treatment of macular edema following branch retinal vein occlusion). Po prvních šesti aplikacích v měsíčním odstupu následovala léčba v režimu pro re nata. Ve skupině léčené 0,5

mg ranibizumabu byl zisk ZO ostrosti po 6 měsících 16 písmen a po roce léčby 18 písmen ETDRS optotypů (vs. 7 písmen ve skupině s placebem). Zisk zrakové ostrosti více jak 15 písmen ETDRS optotypů byl u 60 % pacientů léčených ranibizumabem a u 30 % pacientů léčených placebem. Záchranou terapii laserem po 6 měsících od zahájení vyžadovalo 55,5 % neléčených pacientů a 20 % pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu.²²³

V klinické studii CRUISE (Ranibizumab for the treatment of macular edema after central retinal vein occlusion) byl hodnocen přínos ranibizumabu v léčbě ME při CRVO. Pacienti léčení 0,5 mg ranibizumabu vykazovali zisk 15 písmen ETDRS optotypů (v.s. zisk 1 písmene ve skupině s placebem). Zisk zrakové ostrosti o více jak 15 písmen byl po 6 měsících léčby zaznamenán u 48 % pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu a u 17 % pacientů ve skupině s placebem.²²⁴

V obou studiích byl rychlý nárůst zrakové ostrosti již po první aplikaci - 7 (BRVO) a 9 (CRVO) písmen ETDRS optotypů a to především u pacientů s délkou trvání ME méně než 3 měsíce. Ve studii BRAVO (resp. CRUISE) bylo u pacientů ve skupině léčených placebem možno po 6 měsících zahájit léčbu 0,5 mg ranibizumabu. Zisk zrakové ostrosti (12 resp. 7 písmen) nedosáhl zisku zrakové ostrosti ramene léčeného od počátku 0,5 mg ranibizumabu (18 resp. 14 písmen ETDRS optotypů).^{223,224}

Extenzí obou studií do dalšího roku sledování a léčby v režimu pro re nata byla studie HORIZON. Ve skupině s BRVO se po celou sledovací dobu udržela získaná zraková ostrost při průměrném počtu aplikací 2. Ve skupině s CRVO došlo po roce k poklesu zrakové ostrosti o 4 písmena ETDRS optotypů při průměrném počtu aplikací 3,5.²²⁵ Dalším sledováním (průměrně 49 měsíců) pacientů z této studie vznikla studie RETAIN. Potvrdila výborné výsledky léčby ranibizumabem u pacientů s makulárním edémem následkem BRVO. U 50 % pacientů s BRVO došlo k resorpci edému (trvajícím minimálně 6 měsíců) a v této skupině byl zisk zrakové ostrosti 26 písmen. U pacientů s přetrvávajícím makulárním edémem byly zapotřebí průměrně 3,2 injekce za 4 roky a zisk ZO byl 17 písmen ETDRS optotypů. Ve skupině pacientů s CRVO došlo ke vstřebání edému u 44 % pacientů. U pacientů s přetrvávajícím edémem bylo aplikováno 6 dávek za 4 roky. Ve skupině pacientů s CRVO byl výraznější rozdíl v získané zrakové ostrosti u pacientů se vstřebaným makulárním edémem (25 písmen) v porovnání se skupinou s persistujícím makulárním edémem (4 písmena).²²⁶

Bezpečnost a účinnost afliberceptu v léčbě makulárního edému následkem sítnicové žilní okluze byla hodnocena oproti placebo ve dvou studiích. Studie GALILEO (Intravitreal

aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion) studovala terapeutický efekt afliberceptu u makulárního edému následkem kmenové žilní okluze. Aflibercept byl podáván nejprve v 5 měsíčních dávkách a následně v režimu pro re nata. Po roce léčby byl ve skupině léčené afliberceptem zaznamenán zisk zrakové ostrosti 16,9 ETDRS písmene oproti skupině neléčené (zisk 3,8 písmene). Zisk zrakové ostrosti o více jak 15 písmen byl přítomen u 60 % pacientů léčených afliberceptem a u 22 % ve skupině s placebem ve 24. týdnu studie. Rozdíl mezi oběma skupinami se v 76. týdnu zmenšil - 57 % vs. 29 % . Persistující makulární edém byl po 76 týdnech léčby přítomen u 4 % pacientů.²²⁷

Studie VIBRANT (Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from branch retinal vein occlusion) hodnotila terapeutický efekt afliberceptu u makulárního edému při větrové okluzi sítnicové žíly. Po roce léčby dosáhl zisk zrakové ostrosti 17,1 ETDRS písmene, ve skupině léčené laserem byl zisk pouze 12,2 písmene. Zisk zrakové ostrosti o více jak 15 písmen byl zaregistrován u 53 % pacientů léčených afliberceptem a u 27 % pacientů v rameni léčeném laserovou fotokoagulací po 24 týdnech, 57 % vs. 41 % po 52. týdnech.²²⁸

Kromě anti-VEGF preparátu je k léčbě makulárního edému následkem žilní okluze indikován i Ozurdex (700 µm dexamethasonu z biodegradabilního kopolymeru). Studie Geneva hodnotila efektivitu a bezpečnost Ozurdexu u všech pacientů s RVO dohromady. Pokud makulární edém persistoval, byla po 6 měsících podána druhá dávka Ozurdexu. Zisk zrakové ostrosti o 15 písmen ETDRS byl po roce přítomen u 30 % pacientů. K rozvoji katarakty došlo u 30 % fakických očí.²²⁹ Moisseiev publikoval dlouhodobé výsledky sledování 17 pacientů zařazených ve studii Geneva. Během následujícího sledování byla jedna dávka Ozurdexu potřebná u 60 % pacientů, 2 dávky u 40 % pacientů. Po 50 měsících se statisticky významný zisk zrakové ostrosti udržel pouze u pacientů s BRVO.²³⁰

Chirurgická léčba (pars plana vitrektomie s peelingem vnitřní limitující membrány nebo sheathotomie) není dle doporučení Evropské společnosti sítnicových specialistů (EURETINA) indikována.²¹⁸

11.Komentář ke článkům na téma postižení makuly následkem cévního onemocnění oka u dospělých pacientů

První článek na téma makulárního edému u cévních onemocnění sítnice vyšel v roce 2010 v časopise Česká a slovenská oftalmologie **Možnost léčby oboustranného makulárního edému bez anti-VEGF.**

Príspeňí autorky: první autor článku, sledování a léčba pacientky, pořízení obrazové dokumentace, příprava článku

Tento článek byl reakcí na masivní zavedení anti-VEGF léčby do oftalmologie. Především off label užívaný bevacizumab (Avastin) se stal široce užívaným lékem pro léčbu všech makulárních edémů.²³¹ V tomto článku jsem chtěla upozornit na skutečnost, že izolovaný oboustranný makulární edém je vždy důvodem k podrobnějšímu došetření pacienta se zaměřením na systémová onemocnění. V první řadě je nutno vyloučit diabetes. U pacientů středního věku bez zavažné osobní anamnézy s vyloučeným diabetem je vhodné provést kompletní uveologický screening. V případě zjištění kazuální příčiny a jejího odstranění je velká šance na dosažení maximální zrakové ostrosti na dlouhou dobu resp. trvale. V článku je dokumentace z OCT typu time domain. I přes výrazný pokrok v OCT diagnostice (spectral domain OCT, OCT angiografie) je i dnes u těchto pacientů nutné provést fluorescenční angiografii se zaměřením na periferii sítnice v časných fázích angiografie. V současné literatuře je toxoplasmová infekce uváděna jako teoreticky možný důvod rozvoje makulárního edému, ale bez přítomnosti chorioretinitického ložiska se jedná o raritní případy.²³²

Při podrobnější analýze dnes dostupných online zdrojů jsem obdobný publikovaný případ nenašla. Mohlo se jednat i o projev infekčního fokusu v těle, který byl klindamycinem přeléčen. Dalacin je svým terapeutickým spektrem vhodný kromě léčby toxoplazmózy i k přeléčení infekcí horních cest dýchacích včetně sinusitidy, gynekologických nebo dentálních infekcí.²³³

První výsledky anti-VEGF léčby diabetického makulárního edému byly publikovány v roce 2014 v časopise Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa - **Výsledky léčby diabetického makulárního edému pomocí intravitreální aplikace ranibizumabu – roční zkušenosti.**

Příspěvní autorky: první autor, sledování a léčba části pacientů, sběr a vyhodnocení všech dat, příprava publikace

Práce publikovala první roční výsledky léčby DME ranibizumabem. Celkem bylo v souboru zahrnuto 17 pacientů. Velikost souboru a jeho složení bylo ovlivněno faktem, že při prvním schválení ranibizumabu k léčbě DME byla v indikačních kritériích povolena hladina glykovaného hemoglobinu do 60 mmol/l a pouze rok trvání DME. Následně došlo k uvolnění indikačních kritérií (HbA1c do 70 mmol/l, délka trvání DME 2 roky). U všech pacientů v souboru byly aplikovány 3 dávky ranibizumabu v měsíčních intervalech a následně v režimu pro re nata. Průměrná vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost byla 28 písmen ETDRS optotypů, po 2 aplikacích došlo k výraznému nárůstu zrakové ostrosti o 6 písmen, následně dochází k pozvolnému poklesu zrakové ostrosti. Po roce sledování dosahuje zraková ostrost vstupních hodnot. Inverzní průběh má vývoj centrální tloušťky sítnice. Nejprve dochází k prudkému poklesu s maximem ve 3. měsíci sledovaného období, na nějž navazuje pozvolný nárůst, který ale nedosahuje ani po roce léčby vstupních hodnot. Výsledky změny CRT byly statisticky významné. Průměrný počet dávek byl 7. Vývoj zrakové ostrosti i centrální tloušťky sítnice odpovídá velkým klinickým studiím RESTORE a RESOLVE. V nich je také patrný rychlý nárůst ZO během prvního a druhého měsíce léčby a následný pokles mezi třetím a pátým měsícem léčby. Následuje pozvolný opětovný nárůst zrakové ostrosti, který převyší hodnoty ve druhém měsíci léčby. Tento průběh změn ZO je patrný především ve skupině pacientů s počáteční zrakovou ostroší menší než 60 písmen ETDRS optotypů. Vstupní zraková ostrost v našem souboru byla nižší než v obou studiích, nižší byl i počet aplikací ranibizumabu (7 vs. 10) oproti studii RESOLVE, ale byl stejný jako ve studii RESTORE. Mezi hlavní důvody, proč jsme u našich pacientů nedosáhli zisku zrakové ostrosti jako ve studii Resolve (10 písmen vs. 0) či Restore (7 vs. 0 písmen), patří horší vstupní zraková ostrost a menší počet aplikovaných dávek.^{203,204}

Tento článek ukazuje několik odlišností anti-VEGF léčbě mezi pacienty s DME a s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace. Pacienti s DME jsou mladší, někdy pracující a od léčby očekávají zisk zrakové ostrosti a obnovení schopnosti číst. Šance na zlepšení zrakové ostrosti je u těchto pacientů vyšší oproti pacientům s VPMD. K dosažení zisku písmen je potřeba dostatečné množství dávek a poddávkováání vede k výraznějšímu rozdílu mezi získanou zrakovou ostroší a možným ziskem zrakové ostrosti v klinických studiích. Zisk zrakové ostrosti během anti-VEGF léčby nastupuje u pacientů s DME pomaleji než u pacientů s VPMD. Chybí u nich skokovitý nárůst po první aplikaci jako u pacientů s vlhkou formou VPMD a je

nutno na počátku léčby aplikovat dostatečné množství aplikací v měsíčním intervalu (až do stabilizace zrakové ostrosti).

V dnešní době jsou aplikovaný dávky ranibizumabu v měsíčních intervalech až do dosažení maximální zrakové ostrosti nebo do vymizení aktivity na OCT, následně je možné pokračovat v režimu treat and extend. V případě afliberceptu je ve fixním režimu aplikováno 5 dávek a následně po vyhodnocení léčby se u pacientů, u kterých došlo k zisku zrakové ostrosti, pokračuje ve dvouměsíčních intervalech. Po 12 měsících léčby lze přejít na režim treat a extend.

Článek, který se zabýval problematikou syndromu normoglykemického zhoršení u pacientů s diabetem, **Syndrom časného normoglykemického zhoršení – kazuistika**, byl publikován v časopise Kazuistiky v diabetologii v roce 2015.

Příspěvní autorky: jediný autor článku, sledování a léčba pacienta včetně provedení pars plana vitrektomie, pořízení obrazové dokumentace, příprava článku

Tento článek vycházel z klinické praxe, ve které jsem během jednoho roku řešila tři závažné případy nerozpoznaného syndromu normoglykemického zhoršení. Tento syndrom patří mezi oční komplikace diabetu mellitus. Rychlé zlepšení kompenzace diabetu, nejčastěji v důsledku intenzifikovaného inzulinového režimu, vede k paradoxnímu zhoršení již přítomné diabetické retinopatie. Kazuistika dokumentuje případ padesátiletého pacienta, u kterého došlo v rámci syndromu normoglykemického zhoršení k rozvoji bilaterálních neovaskularizací na papile zrakového nervu s makulárním edémem. I přes časně provedenou panretinální laserovou fotokoagulaci na obou očích se nepodařilo zastavit růst neovaskularizací. V roce 2014 nebylo možné podávat anti-VEGF léčbu v indikaci proliferativní diabetické retinopatie, proto pacient podstoupil pars plana vitrektomii na obou očích.

Na základě mých osobních zkušeností má syndrom normoglykemického zhoršení několik úskalí. Vyskytuje se relativně málo, spolehlivá anamnestická data je někdy obtížné získat, neboť pacienti ne vždy nosí zprávu z diabetologie na oční vyšetření. Na tento syndrom je nutné cíleně myslet především ve třech typech případů. Prvním případem je pacient s diabetem 2. typu s rozsáhlým makulárním edém s četnými tvrdými exsudáty a plaměkovitými hemoragiemi okolo arkád a s relativně dobrou aktuální hodnotou glykovaného hemoglobinu. Až cíleným dotazem se obvykle zjistí, že se jedná o „dobrou hodnotu“ po delším období špatné kompenzace. Druhým případem je pacient s diabetem 2. typu, který je typicky po amputaci

prstů dolní končetiny a byl mu nově nasazen inzulin. Třetí, za mě terapeuticky nejobtížnější, je případ mladých diabetiků 1. typu, kteří se z náhlého osobního popudu rozhodnou změnit dosavadní životní styl a jsou schopni změnou stravovacích návyků rychle snížit hladinu glykovaného hemoglobinu. Na oční ambulanci pak přichází mladý diabetik obvykle s oboustranným nálezem proliferací na papile zřetelného nervu. Pokud tento nález není ihned na počátku vyhodnocen jako syndrom normoglykemického zhoršení, ale jako „obyčejná“ proliferativní diabetická retinopatie může dojít k terapeutickým problémům. V případě normoglykemického zhoršení je nutno velmi rychle zahájit a rychle provést panretinální laserovou fotokoagulaci na obou očích (i přes někdy horší spolupráci pacienta při laserovém ošetření) s velmi častým sledováním nálezu. Pokud dochází k progresi nálezu i přes toto laserové ošetření, je nutné indikovat časně pars plana vitrektomii. V současné době mám ve sledování mladého pacienta, u kterého byla místo vitrektomie provedena intravitreální aplikace ranibizumabu v indikaci proliferativní diabetické retinopatie po schválení úhrady léčivého přípravku revizním lékařem. Kdyby byl stejný nález vyhodnocen jako „klasická“ proliferativní diabetická retinopatie u pacienta, u kterého je dobrá nebo zlepšující se kompenzace diabetu, bylo by možné po provedení panretinální fotokoagulace déle vyčkávat na regresi neovaskularizací. Mezi nejzávažnější případy ve skupině mladých diabetiků patří ženy, které otěhotnějí a v rámci těhotenství se pokusí o maximální kompenzaci diabetu s následným rozvojem tohoto syndromu.

Na syndrom normoglykemického zhoršení je nutné pamatovat u pacientů, u kterých dojde k rychlé kompenzaci diabetu z původních opakovaných hodnot glykovaného hemoglobinu 100 mmol/l. Je důležité myslet na tento syndrom i u nově diagnostikovaných pacientů se vstupními hodnotami glykovaného hemoglobinu přes 100 mmol/l. Tito pacienti by v ideálním případě měli být odesláni k očnímu lékaři ještě před nasazením antidiabetik.

Problematice sítnicových žilních okluzí jsem se věnovala v článku **Kontracepce a oční tromboembolické příhody**, který vyšel v časopise Česká a slovenská oftalmologie v roce 2013.

Příspěvní autorky: sledování a léčba pacientky, pořízení fotodokumentace, příprava článku

Článek se zabývá tématem tzv. pretrombózy u mladé pacientky kuřačky užívající hormonální antikoncepci.

Pretrombóza je stav, který se někdy vyčleňuje ze skupiny neischemických kmenových okluzí. Definujeme ji jako přítomnost známek žilní okluze (dilatace a tortuozita sítnicových vén a edém terče zrakového nervu) bez většího množství hemoragií a bez makulárního edému.²³⁴

Tato kazuistika upozorňuje na téma žilních okluzí u mladých pacientů. Ve všech případech je nutné provést hematologické vyšetření, které je ale časově náročné a definitivní výsledky jsou k dispozici v řádech týdnů. V případě žilní okluze u mladého pacienta je nutné, aby oční lékař ihned nasadil (nebo alespoň indikoval) terapeutickou dávku nízkomolekulárního heparinu. Dále je potřeba se cíleně ptát na rizikové faktory žilní trombózy - kouření, hormonální antikoncepci, excesivní fyzickou námahu, a eliminovat je. U mladých pacientů, na rozdíl od starších pacientů, je i rozdílný průběh sítnicové žilní trombózy - často dochází k velmi rychlému (několikadennímu) zlepšení nálezu a k úplné restituci cévní cirkulace.²³⁵

Tento fakt je dobré mít na mysli i dnes, kdy je kladen důraz na časné zahájení anti-VEGF léčby především u makulárních edému následkem kmenových žilní okluzí. Vzhledem k velké šanci na spontánní úpravu je vhodné u těchto pacientů nasadit nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce a pacienta s odstupem několika dní zkontrolovat.

Dalším problémem sítnicových žilních okluzí je spolupráce hematologa a oftalmologa. Vzhledem k tomu, že hematolog nemůže nijak posuzovat stav nálezu na očním pozadí a klasické laboratorní parametry neodráží průběh a tíži žilní trombózy v oku, vedení léčby na základě klinického obrazu je v rukou oftalmologa. U sítnicové žilní trombózy neexistují doporučené, jakým způsobem léčbu postupně vysazovat. V případě této pacientky jsem se po dohodě s hematologem orientovala dle guidelinů pro léčbu hluboké žilní trombózy.²³⁶

Makulárnímu edému jako komplikaci hemangiomu sítnice se věnuje článek **Využití anti-VEGF preparátu a PDT v léčbě retinálního juxtapapilárního hemangiomu** vydaný v časopise Česká a slovenská oftalmologie v roce 2014.

Příspěvní autorky: sledování pacienta, vedení léčby, aplikace anti-VEGF látky, pořízení fotodokumentace, příprava článku

Sítnicový hemangiom na papile zrakového nervu patří mezi vzácné příčiny makulárního edému. Klinický obraz retinálního hemangiomu je natolik typický, že diagnostika obvykle nečiní obtíže. Pokud je uložen v periférii sítnice, je možné provést laserovou fotokoagulaci či kryalizaci léze. Terapeutickým problémem jsou hemangiomy uložené na papile nebo v blízkosti makulopapilárního svazku. Vzhledem k lokalizaci na papile zrakového nervu jsme u pacienta zvolili terapii anti-VEGF preparátem. U pacienta bylo možné podat pouze off label bevacizumab. Vždy po aplikaci bevacizumabu došlo k resorpci edému, ale po měsíci od aplikace se objevily známky reperfúze. Proto jsme přistoupili k provedení fotodynamické terapie s Visudyne. Zkušenosti s jejím využitím u juxtapapilárních hemangiomů publikovala Ursula Schmidt-Erfurth.²³⁷

Po provedení PDT došlo k viditelné redukci masy tumoru a pozvolné resorpci makulárního edému. Na opakovaných kontrolách po dobu dalších 3 let nedošlo k reperfúzi hemangiomu. Tento pacient byl léčen v roce 2013, tedy v době nástupu a nadšení z anti-VEGF léčby, což ovlivnilo výběr bevacizumabu jako léku první volby. Tento přístup odpovídal tehdejšími poznatkům a i v současné době je doporučována v léčbě juxtapapilárního hemangiomů kombinace anti-VEGF preparátu a fotodynamické terapie s Visudyne.^{238,239}

Mezi články, které se zabývají tématem postižení makuly následkem cévního onemocnění sítnice, jsem se v širším slova smyslu rozhodla zařadit i publikaci **Nd:YAG laser embolysis for central branch retinal artery occlusion** vydanou v roce 2016 v impaktovaném Journal Francais Ophtalmologie (IF 0,567).

Příspěvní autorky: první autor článku, sledování pacientů, pořízení fotodokumentace, příprava publikace

Okluze retinální arterie je akutní stav v očním lékařství, který ve většině případů vede během několika hodin k nevratné a těžké ztrátě zrakové ostrosti. Sítnice je jen krátkou dobu schopna tolerovat ischemii, podle modelů na zvířatech 105 minut, nevratná kompletní sítnicová ischemie nastupuje po 240 minutách.²⁴⁰ Pokud se pacient dostaví na oční ambulanci do 4 hodin od vzniku arteriální okluze, je doporučováno snížení nitroočního tlaku, provedení paracentézy přední komory nebo oční masáž s cílem posunout embolus periferně. Toto lze podpořit i

podáním nitroglycerinu sublingválně nebo pentoxyfylinu perorálně.¹⁶⁴ Ve specifickém případě je možné provést systémovou fibrinolýzu. Její efekt je nejvýraznější u embolů z destiček, které jsou nejméně častou příčinou embolizace do sítnicové tepny.²⁴¹ Systémovou trombolýzu je nutné provést do 4,5 hodin od vzniku embolizace a může jí provést pouze lékař vyškolený v neurovaskulární péči na monitorovaném lůžku.²⁴²

V publikovaném sdělení jsme chtěli upozornit na relativně jednoduchou a dostupnou metodu léčby okluze sítnicové tepny u pacientů s nejčastějším typem embolu - s cholesterolovým embolem. Jestliže se tento dobře viditelný embolus zachytí na papile zrakového nervu, je možné provést jeho disrupci pomocí Nd YAG laseru, který je dostupný i na většině okresních pracovišť.

V práci jsme publikovali případ dvou pacientů s větвовou arteriální sítnicovou okluzí, u kterých došlo k úspěšné disrupci embolu. U mladé 55leté pacientky se podařilo zachovat zrakovou ostrost 5/5 bez výpadků v zorném poli. U jednadmdesátiletého muže se zraková ostrost zlepšila ze vstupního hodnoty 5/50 na 5/15, došlo k obnovení krevní cirkulace na sítnici, ale zůstaly u něj přítomny výpadky v zorném poli.

Tématem Nd YAG embolektomie u sítnicových embolů se podrobněji zabývala metaanalýza Man a kol, která zahrnuje i naši práci. Celkem autoři hodnotili 47 pacientů s větвовou arteriální okluzí a 14 pacientů s kmenovou okluzí. Prokázali statisticky významné zlepšení zrakové ostrosti po provedení Nd YAG embolektomie. Celkem hodnotili práce 18 autorů, 9 autorů publikovalo více jak jeden případ. Nejčastější komplikací bylo krvácení do sklivce, a to u 57 % případů, pouze v 18 % případech bylo nutné chirurgické řešení.²⁴³

Metoda Nd YAG embolektomie představuje dostupnou, levnou a efektivní léčbu některých případů sítnicové arteriální embolizace. Je ale nutné, aby se dostala do běžného povědomí lékařů stejně jako sníženího nitroočního tlaku, masáž bulbu nebo paracentéza přední komory oční.

KAZUISTIKA

Možnost léčby oboustranného makulárního edému bez anti VEGF léčby

Matušková V., Vysloužilová D.

Oční klinika FN Brno Bohunice, přednostka prof. MUDr. Eva Víková CSC.

Práce byla prezentována ve formě přednášky na IX. kongresu ČVRS 2009.

SOUHRN:

Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentovat případ pacientky s oboustranným makulárním edémem, u kterého došlo k úspěšnému vyléčení pomocí celkové antibiotické terapie.

Metodika a výsledky: Autoři prezentují případ 58leté ženy s oboustranným cystoidním makulárním edémem. Centrální tloušťka sítnice byla u této pacientky na OD 550 μm , na OS 600 μm , NKZO pravého oka byla 4/10, NZKO levého oka 4/12. Pacientka podstoupila komplexní oftalmologické vyšetření. U pacientky nebyly přítomny na očním pozadí žádné známky diabetických změn ani známky uveitidy. Fluorescenční angiografie neprokázala přítomnost chorioidální neovaskulární membrány či vaskulitidy.

Byly provedeny sérologické testy (toxoplazmóza, toxokaróza, borelióza, syfilis – TPHA, RRR) a imunologické testy. Byly nalezeny pozitivní IgG protilátky proti toxoplazmóze.

Na základě těchto sérologických výsledků jsme zahájili p.o. antibiotickou léčbu – clindamycin 300 mg třikrát denně po dobu 14 dní. Po ukončení léčby došlo ke zlepšení NKZO na 4/5 na obou očích a na OCT byla na obou očích patrna foveolární deprese. Za dva měsíce po ukončení antibiotické terapie došlo opět k recidivě makulárního edému na obou očích (NKZO 4/6 na obou očích). Po konzultaci s lékařem Kliniky infekčních nemocí byla opět nasazena léčba clindamycinem (300 mg třikrát denně) po dobu 3 týdnů. Po ukončení této terapie byla opět patrna na OCT foveolární deprese a NKZO byla na obou očích 4/4 (centrální tloušťka sítnice na OD 215 μm , na OS 225 μm). Tento stav je stabilní a trvá více než 1 rok.

Závěr: V diferenciální diagnostice oboustranného makulárního edému by vždy měla být zvažována i zánětlivá etiologie. Podle našich zkušeností může být oboustranný makulární edém jediným projevem toxoplazmózy.

Klíčová slova: oboustranný makulární edém, toxoplazmóza, anti VEGF, fokus

SUMMARY

The Possibility of the Treatment of Bilateral Macular Edema without the anti VEGF Treatment – a Case Report

Aim of this case report is to present a case of a female patient with bilateral macular edema successfully treated by the systemic antibiotic.

Material and methods: The authors present a case of 58 years old female with bilateral cystoid macular edema. In this patient, the central retinal thickness of the right eye was 550 μm , and 600 μm of the left eye. The best-corrected visual acuity (BCVA) of the right eye was 4/10 (0.4) and 4/12 (0.33) of the left eye. The patient underwent complex ophthalmologic examination. During the examination of the posterior pole, there were found no signs of the diabetic changes, or signs of the uveitis. The fluorescein angiography did not prove the presence of the choroidal neovascular membrane or vasculitis. The serological tests (toxoplasmosis, toxocaríasis, borreliosis, syphilis – TPHA, RRR), and immunologic tests were performed as well. Toxoplasma positive IgG antibodies were found. According to these serological results, the systemic oral antibiotic treatment was started: clindamycin 300 mg three times daily for 14 days. After the termination of the treatment, improvement of the BCVA to 4/5 (0.8) in both eyes occurred. The OCT examination showed the foveolar depression in both eyes. Two months after the termination of the antibiotic treatment, the relapse of the macular edema occurred (BCVA 4/6 (0.66) in both eyes). According to the consultation with the doctor from the Department of Infectious Diseases, the treatment with clindamycin was started again (300 mg three times daily) for three weeks. After termination of this treatment, the foveolar depression on the OCT examination was evident and the BCVA was 4/4 (1.0) in both eyes (central retinal thickness of the right eye was 215 μm , and of the left eye it was 225 μm). This condition is stable and lasts for more than one year. Conclusion: In the differential diagnosis of the bilateral macular edema also the inflammatory etiology should be always considered. According to our experience, the bilateral macular edema may be the only presentation of toxoplasmosis.

Key words: bilateral macular edema, toxoplasmosis, anti-VEGF, focus of the inflammatory disease

Čes. a slov. Oftal., 66, 2010, No. 1, p. 30–35

ÚVOD

Cystoidní makulární edém (CME) je akumulace tekutiny v zevní plexiformní vrstvě (Henleova vrstva) a ve vnitřní jaderné vrstvě (edematózní Müllerovy buňky nebo extracelulární cesty). CME je nespecifická patologická odpověď na poruchu hemoretinální bariéry. Nejčastější příčiny oboustranného makulárního edému můžeme rozdělit do několika skupin [4, 5].

Cévní postižení

- Diabetes mellitus
- Kmenová nebo větвовá žilní okluze
- Ischemická onemocnění choroidey

- Hypertenze
- Choroidální neovaskularizace
- Cévní malformace

Jiná než cévní postižení – oční onemocnění

- Zánětlivá onemocnění (včetně projevu AIDS)
- Choroby vitreoretinálního rozhraní
- Heredodegenerativní dystrofie sítnice

Jiná než cévní postižení

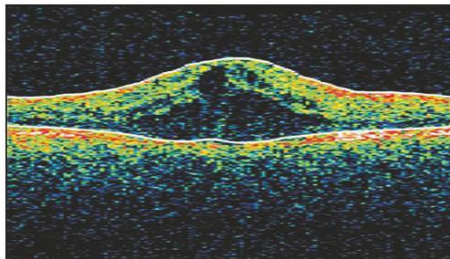
- Farmakologické vlivy – systémová léčba (interferon, kyselina nikotinová, docetaxel, leflunomid)
- Farmakologické vlivy – lokální léčba (adrenalin, latanoprost, betaxolol)
- Fyzikální vlivy – UV záření, radiční retinopatie



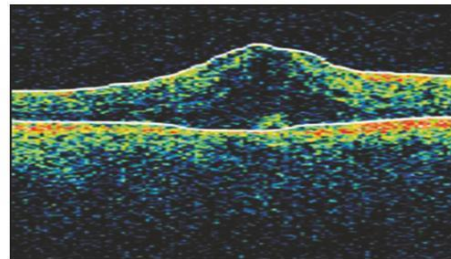
Obr.1 Nález na fundu pravého oka před léčbou



Obr. 4 Nález na fundu levého oka před léčbou



Obr. 2 OCT pravého oka před léčbou



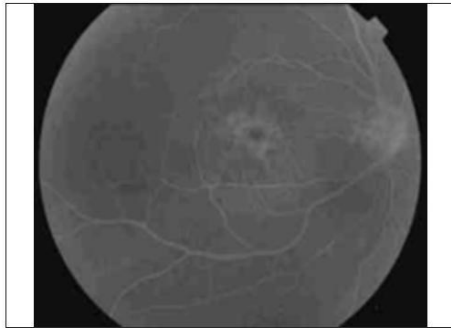
Obr. 5 OCT levého oka před léčbou



Obr.3 OCT pravého oka před léčbou



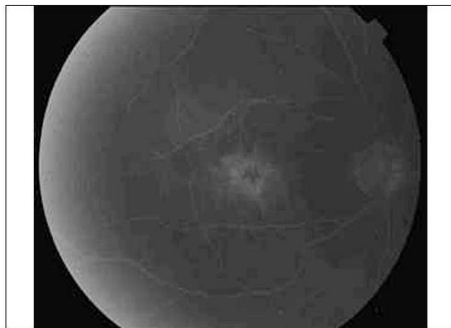
Obr.6 OCT levého oka před léčbou



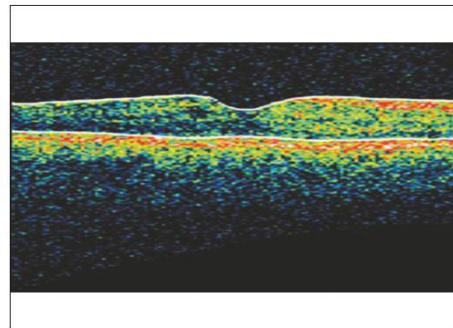
Obr. 7 Fluorescenční angiografie pravého oka – časná arteriovenózní fáze



Obr. 10 Fluorescenční angiografie levého oka – pozdní arteriovenózní fáze



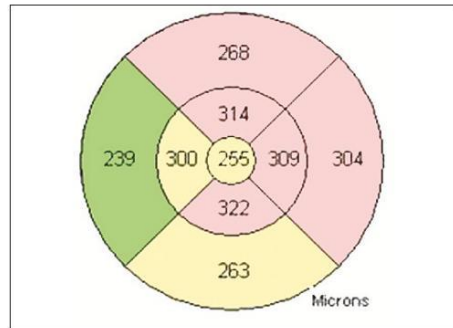
Obr. 8 Fluorescenční angiografie pravého oka – pozdní arteriovenózní fáze



Obr. 11 OCT pravého oka po prvním přeléčení antibiotiky



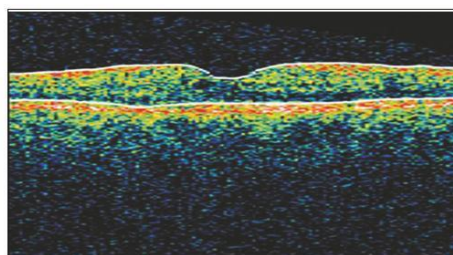
Obr. 9 Fluorescenční angiografie levého oka – časná arteriovenózní fáze



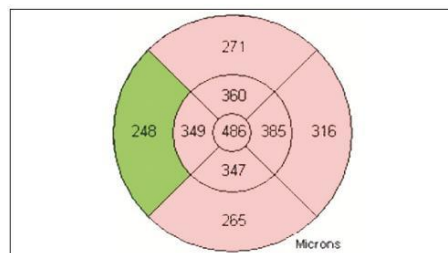
Obr. 12 OCT pravého oka po prvním přeléčení antibiotiky

V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba pamatovat na možné farmakologické vlivy. Oboustranný makulární edém může v rámci systémové farmakoterapie způsobovat interferon, imonomodulans užívané v léčbě leukemií, lymfomů, chronické hepatitidy B a C, pokročilého karcinomu ledviny a maligního melanomu, kyselina nikotinová, hypolipidemikum, a dále docetaxel, cytostatikum využívané při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, adenokarcinomu žaludku a karcinomu prostaty, a leflunomid, chorobu modifikující anti-revmatikum [1, 3, 4, 5].

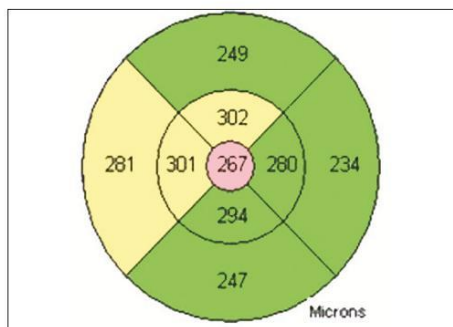
niho melanomu, kyselina nikotinová, hypolipidemikum, a dále docetaxel, cytostatikum využívané při léčbě karcinomu prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, adenokarcinomu žaludku a karcinomu prostaty, a leflunomid, chorobu modifikující anti-revmatikum [1, 3, 4, 5].



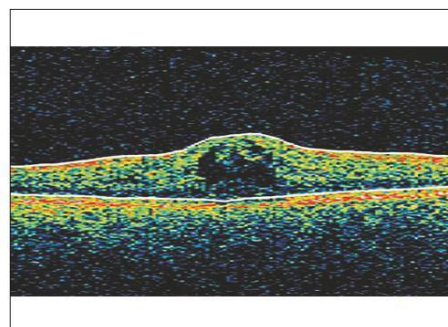
Obr. 13 OCT levého oka po prvním přeléčení antibiotiky



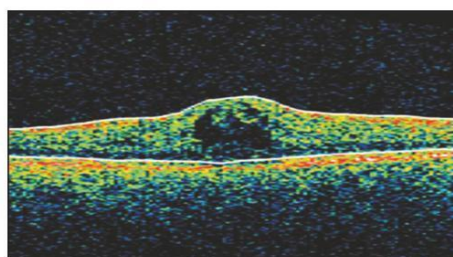
Obr. 16 OCT pravého oka při recidivě makulárního edému



Obr. 14 OCT levého oka po prvním přeléčení antibiotiky



Obr. 17 OCT levého oka při recidivě makulárního edému



Obr. 15 OCT pravého oka při recidivě makulárního edému



Obr. 18 OCT levého oka při recidivě makulárního edému

MATERIÁL A METODIKA

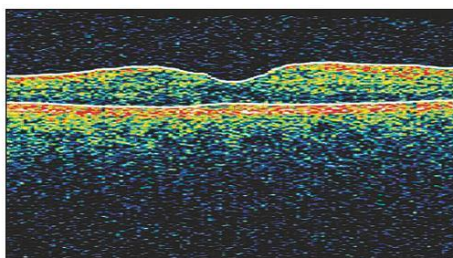
Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentovat případ pacientky s oboustranným makulárním edémem, u kterého došlo k úspěšnému vyléčení pomocí celkové antibiotické terapie.

Jednalo se o 58letou ženu, která se s ničím neléčila a neuzívala žádnou pravidelnou medikaci. Oční anamnéza byla negativní, pacientka používala pouze presbyopickou korekci na čtení.

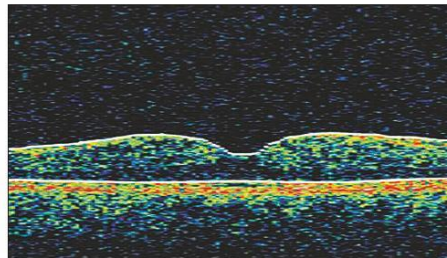
Pacientka udávala subjektivně náhlý vznik centrálních skotomů na obou očích. Pacientka podstoupila komplexní oftalmologické vyšetření. Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO)

byla stanovena na ETDRS optotypech. Pacientku jsme vyšetřili na štěrbinové lampě, včetně biomikroskopie fundu. Cystoidní makulární edém jsme verifikovali na OCT vyšetření (fast macular scan, 6 mm cross hair scan). K objasnění etiologie CME jsme indikovali fluorescenční angiografii.

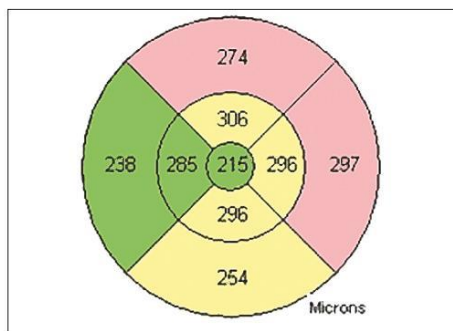
Nejlépe korigovaná zraková ostrost pravého oka byla 4/10. Nález na předním segmentu byl fyziologický, na fundu byla papila ohraničená, makula s cystoidním edémem, retina bez ložiskových změn, kompletně přiložena. Na OCT byla centrální tloušťka sítnice (CRT) na pravém oku 550 μm (obr. 2, 3). Nejlépe korigovaná zraková ostrost levého oka byla 4/12, nález na předním segmentu fyziologický, na fundu byla papila ohraničená, makula s cystoidním edémem, ostatní retina bez ložiskových změn, kompletně přiložena. Centrální tloušťka sí-



Obr. 19 OCT pravého oka po druhém přeléčení systémovými antibiotiky



Obr. 21 OCT levého oka po druhém přeléčení systémovými antibiotiky



Obr. 20 OCT pravého oka po druhém přeléčení systémovými antibiotiky



Obr. 22 OCT levého oka po druhém přeléčení systémovými antibiotiky

Tab. 1.

		reference
Toxoplasmosis IgG	7 IU/ml	4-8
Toxoplasmosis IgM	negativ	negativ/positiv

nice (CRT) levého oka byla na OCT 600 μm (obr. 5, 6). Fluorescenční angiografie neprokázala přítomnost chorioidální neovaskulární membrány, diabetické retinopatie či vaskulitidy (obr. 7, 8, 9, 10).

Vzhledem k tomu, že pomocí fluorescenční angiografie se nám nepodařilo objasnit příčinu oboustranného makulárního edému u pacientky, provedli jsme sérologické (toxoplazmóza, toxokaróza, borelióza, syfilis – TPHA, RRR) a imunologické testy (C3, C4, CIK, ANA, ANCA, RF, ASLO). Pacientka podstoupila vyšetření k vyloučení endogenních fokusů (ORL, stomatologie, gynekologie, RTG hrudníku). Všechny provedené testy byly negativní, byly nalezeny pouze pozitivní IgG protilátky proti toxoplazmóze (tab. 1). Na základě sérologických výsledků po konzultaci s infektologem byla zahájena p.o. antibiotická léčba – Clindamycin 300 mg třikrát denně po dobu 14 dní. Po ukončení antibiotické léčby došlo ke zlepšení NKZO na 4/5 na obou očích a na OCT byla oboustranně znovu patrna foveolární deprese (obr. 11, 12, 13, 14). Za dva měsíce po ukončení antibiotické terapie došlo k recidivě makulárního edému na obou očích (NKZO ODS 4/6), centrální tloušťka retiny na obou očích byla dle OCT 480 μm (obr. 15, 16, 17, 18). Po konzultaci s lékařem Kliniky in-

fekčních nemocí byla opět nasazena léčba Clindamycinem (300 mg třikrát denně) po dobu tří týdnů. Po ukončení této terapie byla na OCT opět patrna foveolární deprese a NKZO byla na obou očích 4/4 (centrální tloušťka sítnice OD 215 μm , OS 225 μm) (obr. 19, 20, 21, 22). Tento stav je stabilní a trvá déle než dva roky.

DISKUSE

Diferenciální diagnostika bilaterálního makulárního edému je velmi obtížná. Baget-Bernaldiz a kol. publikovali případ pacientky, u které příčinou oboustranného makulárního edému bylo třináctileté užívání tamoxifenu [2]. Mezi možné příčiny patří i infekční onemocnění. V literatuře byl publikován případ bilaterálního makulárního edému jako součást horečky Dengue. V tomto případě byla ale patrna rozsáhlá panretinální vaskulitida [7].

Toxoplasma gondii je intracelulární protozoární parazit. Nejčastější formou očního postižení při toxoplazmóze je zadní uveitida. Toxoplazmová chorioretinitida se objevuje u 70–90 % pacientů s kongenitální infekcí. Méně častou formou je získaná oční toxoplazmóza [6]. V literatuře jsme nenašli případ, kdy by jediným projevem oční toxoplazmózy byl oboustranný makulární edém. V rámci diferenciální diagnózy oboustranného makulárního edému, který ustoupil po systémové antibiotické léčbě, je nutné zvažovat i nediagnostikovaný fokus. Clindamycin je širokospektré antibiotikum, které mohlo tento fokus ovlivnit.

ZÁVĚR

V rámci diferenciální diagnostiky bilaterálního makulárního edému je nutné zvažovat mnoho příčin. Podle našich zkušeností se může jednat i o toxoplazmózovou etiologii. Jednou z možností léčby oboustranného makulárního edému bez jasné etiologie je systémová antibiotická léčba.

LITERATURA

1. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLIP)
2. **Baget-Bernaldiz, M., Soler, L. N., Romero-Aroca, P.,** Optical coherence tomography study in tamoxifen maculopathy. Arch Soc Esp Ophthalmol, 83, 2008: 615–8.
3. **Cihelková, I., Souček, P.:** Atlas makulárních chorob, Praha, Galen, 2005, 509 str.

4. **Fišer I.:** Cystoidní makulární edém, 329-336. In: Kuchynka P. a kol.: Oční lékařství, Praha, Grada Publ., 2007, 768s.
5. **Kanski J.J.:** Clinical Ophthalmology, a systemic Approach, 3rd ed., Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, 399–401.
6. **Říhová E.:** Uvea, 440–442. In: Kuchynka P. a kol.: Oční lékařství, Praha, Grada Publ., 2007, 768s.
7. **Tan C.S., Teoh S.C., Chan D.P. et al.:** Dengue retinopathy manifesting with bilateral vasculitis and macular oedema. Eye, 21, 2007: 875–7.

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D.
Oční klinika FN Brno
Jihlavská 20, Brno, 625 00
vmatuskova@fnbrno.cz

Do redakce doručeno dne 5. 1. 2010
Do tisku přijato dne 29. 1. 2010

VÝSLEDKY LÉČBY DIABETICKÉHO MAKULÁRNÍHO EDÉMU POMOCÍ INTRAVITREÁLNÍ APLIKACE RANIBIZUMABU – ROČNÍ ZKUŠENOSTI

RESULTS OF TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA USING INTRAVITREAL RANIBIZUMAB – ONE YEAR RESULTS

VERONIKA MATUŠKOVÁ, BARBORA HOLUBCOVÁ

Oční klinika FN Brno a LF MU, Brno

SOUHRN

Novou možností léčby diabetického makulárního edému je aplikace ranibizumabu (Lucentisu) do sklivcového prostoru (intravitreálně).

Metodika a soubor: Jedná se o retrospektivní sledování pacientů s diabetickým makulárním edémem léčených ranibizumabem.

Ke statistickému zpracování jsme použili Wilcoxonův test.

Celkem bylo v souboru zahrnuto 17 pacientů, průměrného věku 67 let, SD ± 7 , 11 žen (65%) a 6 mužů (35%). Průměrná sledovací doba byla 7 měsíců, SD ± 4 měsíce.

Výsledky: Průměrná vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) byla 28 písmen ETDRS optotypů, SD ± 8 , centrální tloušťka sítnice (CRT) byla 476 μm , SD ± 95 . V den aplikace třetí injekce Lucentisu byla NKZO 34 písmen ETDRS, SD ± 8 , CRT 328 μm , SD ± 72 . Tři měsíce po třetí intravitreální aplikaci byla NKZO souboru 35 písmen ETDRS, SD ± 6 , CRT 380 μm , SD ± 130 . Na kontrole 8 měsíců od zahájení léčby byla NKZO 31 písmen ETDRS, SD ± 9 , CRT 386 μm , SD ± 148 . Rok od zahájení léčby byla v našem souboru průměrná NKZO 34 písmen ETDRS, SD ± 6 , CRT 321 μm , SD ± 64 . Průměrný počet dávek během sledovacího období ranibizumabu byl 7, SD ± 4 . Při zhodnocení jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi vstupní zrakovou ostroší a NKZO v den aplikace třetí injekce ($p = 0,004$). V případě změny centrální tloušťky sítnice jsme zaznamenali statisticky významné výsledky mezi vstupní CRT a CRT v den aplikace třetí injekce ($p \leq 0,001$), CRT po 5 měsících ($p = 0,008$) a po 8 měsících od zahájení léčby ($p = 0,018$).

Závěr: Ranibizumab představuje efektivní léčbu diabetického makulárního edému.

Klíčová slova: diabetický makulární edém, ranibizumab, DME, diabetická retinopatie

SUMMARY

A new option in the treatment of diabetic macular oedema is the intravitreal application of ranibizumab (Lucentis).

Patients and methods: This is a retrospective study of patients with diabetic macular edema (DME) treated with ranibizumab. We used Wilcoxon test for the statistical evaluation. The study group consist of 17 patients, average age 67 years, SD ± 7 , 11 women (65%) and 6 men (35%). The average follow-up period was 7 months, SD ± 4 months.

Results: The average initial best-corrected visual acuity (BCVA) was 28 ETDRS letters, SD ± 8 , central retinal thickness (CRT) was 476 μm , SD ± 95 . On the day of the third injection of Lucentis BCVA was 34 ETDRS letters, SD ± 8 , CRT 328 μm , SD ± 72 . Three months after the third intravitreal injection BCVA was 31 ETDRS letters, SD ± 6 , 380 μm CRT, SD ± 130 . After 8 months from the beginning of treatment BCVA was 31 ETDRS letters, SD ± 9 , CRT 386 μm , SD ± 148 . One year after first injection the mean BCVA was 34 ETDRS letters, SD ± 6 CRT 321 μm SD ± 64 average number of doses of ranibizumab during the observation period was 7 \pm SD 4. We demonstrated a statistically significant difference between the initial visual acuity and BCVA on the day of the third injection ($p = 0.004$). We found statistically significant results between initial CRT and CRT on the day of the third injection ($p < 0.001$), after 5 months CRT ($p = 0.008$) and after 8 months from start of treatment ($p = 0.018$).

Conclusion: Ranibizumab is an effective treatment for diabetic ocular oedema.

Key words: diabetic macular oedema, ranibizumab, DME, diabetic retinopathy

Diabetická retinopatie (DR) je závažnou mikrovaskulární komplikací diabetu. Postihuje 12 % diabetiků. Diabetickou retinopatii dělíme na neproliferativní a proliferativní (tj. s přítomností novotvořených cév na sítnici, zrakovém nervu, duhovce nebo v komorovém úhlu). U 3 % pacientů je přítomna proliferativní forma DR a v České republice je registrováno 0,3 % slepých diabetiků (ÚZIS ČR, 2012). U všech stupňů diabetické retinopatie může a nemusí být postižena žlutá skvrna (makula) diabetickým makulárním edémem (DME). Diabetický makulární edém je nejčastější příčinou poklesu zrakové ostrosti u pacientů s DM 2. typu a je také nejčastější příčinou praktické slepoty ve vyspělých zemích ve věkové skupině do 65 let (Sosna, 2011). Makulární edém je definován jako ztlustění sítnice, prosáknutí či tvrdé exsudáty do vzdálenosti 1500 μm od centra makuly. Je následkem zhroucení hematookulární bariéry, což vede k akumulaci extracelulární tekutiny v sítnici, vzniku sítnicového edému a ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů (Klein, 1984). Klasifikace DME zahrnuje fokální, difúzní a ischemický makulární edém. Základní léčbou je provedení laserové fotokoagulace sítnice (tzv. fokální nebo mřížková fotokoagulace) (obr. 1). U fokálního DME je úspěšnost laserové fotokoagulace 80 %, u difúzního DME je terapeutický efekt menší, zlepšení o více než o tři řádky optotypů bylo zaznamenáno pouze u 3 % pacientů (ETDRS Research Group, 1985).

Novou možností léčby diabetického makulárního edému je aplikace ranibizumabu do sklivcového prostoru (intravitrealně). Ranibizumab (Lucentis, Novartis) je rekombinantní humanizovaný fragment monoklonální protilátky proti cévnímu růstovému faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ranibizumab blokuje všechny izoformy VEGF-A, konkrétně tu část molekuly VEGF-A, která slouží k navázání na VEGF receptor v endoteliálních buňkách. Tím redukuje proliferaci endoteliálních buňek, snižuje vaskulární permeabilitu cév a zastavuje tvorbu nových cév (Blick, 2007). Lék je podáván v množství 0,5 mg (0,05ml) do sklivce. Základní aplikační schéma představují 3 úvodní injekce po 1 měsíci po sobě (tzv. loading dose), následně je pacient pravidelně kontrolován (stanovení nejlépe korigované zrakové ostrosti – NKZO, vyšetření očního pozadí, provedení optické koherenční tomografie – OCT) (SÚKL, 2014). Léčba je znovu zahájena v případě, že dojde při sledování pacienta ke zhoršení zrakové ostrosti v souvislosti s opětovným nárůstem makulárního edému. Nově je také schválena možnost léčby podle režimu „treat-and-extend“. Injekce jsou aplikovány do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivity onemocnění, pak mohou být léčebné intervaly postupně prodlouženy až do opětovného objevení se příznaků



Obr. 1: Laserová fotokoagulace diabetického makulárního edému (tzv. mřížka)

aktivity onemocnění nebo zhoršení zraku. Léčebný interval může být prodloužen až o jeden měsíc najednou u DME (SÚKL, 2014). Jeho efektivnost byla potvrzena studií RETAIN (Clinical trials, 2014).

Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) je stanovena pomocí ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů. Výška makulárního edému (centrální tloušťka sítnice, central retinal thickness – CRT) je monitorována pomocí optické koherenční tomografie (OCT). Léčba je ukončena, pokud dojde k poklesu zrakové ostrosti o více než 15 písmen ETDRS optotypů (SÚKL, 2014; Kolář 2013).

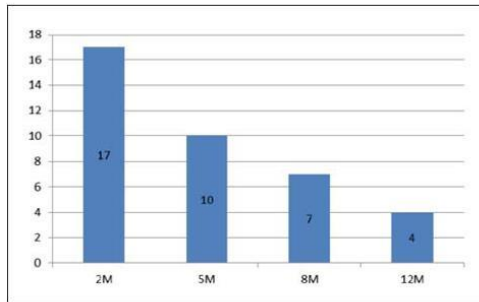
Ranibizumab je aplikován pouze v centrech pro intravitrealní léčbu (Amadeus, 2014). Je plně hrazen zdravotními pojišťovnami, pokud jsou splněna indikační kritéria (tab. 1).

METODIKA

Jedná se o retrospektivní sledování pacientů s diabetickým makulárním edémem. Všichni pacienti byli vyšetřeni v diabetologické poradně Oční kliniky FN Brno-Bohunice. Při každém vyšetření byla stanovena nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) pomocí ETDRS optotypů, změněn nitrooční tlak, na šterbinové lampě (Zeiss SL120) byl vyšetřen přední oční segment a v arteficiální mydriáze byla provedena biomikroskopie fundu za pomoci asférických čoček (Ocular Instruments optické mohutnosti +60 D nebo +78 D). Přítomnost diabetického makulárního edému byla potvrzena pomocí OCT vyšetření (Cirrus Zeiss – fast macular scan, HD lines scan) a pomocí fluorescenční angiografie (Topcon TRC

Tab.1: Indikační kritéria léčby DME ranibizumabem (<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029795&tab=prices>), PDR – proliferativní diabetická retinopatie, ZO – zraková ostrost, CRT – centrální tloušťka sítnice

Onemocnění	Charakter očního onemocnění	ZO + charakter léze	Kompensace DM
DME	Léčba je omezena na jedno oko DME trvající maximálně 2 roky při neúčinné terapii laserem Vylučující je pokročilá PDR	ZO 6/12 – 6/30 (postižení hůře vidoucího oka) ZO 6/12 – 6/48 (postižení jediněho vidoucího oka), CRT nad 300 μm	DM 1. nebo 2. typu HbA1c < 70,0 mmol/mol CHOL < 4,8 mmol/l TK < 140/90 mmHg, kreatinin < 180 $\mu\text{mol/l}$ (ne starší 3 měsíce) Kl: stav po iktu



Graf 1: Rozdělení souboru podle sledovací doby

50IX s použitím zobrazovacího systému ImageNet 2000). Pravidelná oftalmologická vyšetření (stanovení NKZO, biomikroskopie fundu, OCT) byla provedena v den první, druhé a třetí injekce, 3 měsíce od třetí aplikace (tj. 5 měsíců od zahájení léčby), 6 měsíců od třetí aplikace (tj. 8 měsíců od počátku léčby) a 12 měsíců od zahájení léčby. Pro splnění indikačních kritérií k zahájení léčby Lucentisem musela být zraková ostrost 6/12 – 6/30 v případě postižení hůře vidoucího oka nebo 6/12 – 6/48 při postižení jediného vidoucího oka. Centrální tloušťka sítnice (central retinal thickness – CRT) změřená na OCT musela přesahovat hodnotu 300 μm . Délka trvání diabetického makulárního edému nesměla být delší než 1 rok a léčba byla vždy omezena pouze na jedno oko. U všech pacientů byla provedena laserová fotokoagulace sítnice (fokální nebo mřížková) před zahájením léčby ranibizumabem. Kontraindikací byla přítomnost aktivní proliferativní diabetické retinopatie. Kompenzace základního onemocnění a splnění požadavků pro úhradu léčby zdravotní pojišťovnou byly posouzeny na základě zprávy od ošetřujícího diabetologa. K léčbě mohli být indikováni pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu. Nutná byla kompenzace krevního tlaku (TK do 140/90), hodnota HbA_{1c} pod 60,0 mmol/mol, doporučená hladina celkového cholesterolu pod 4,8 mmol/l a kreatininu pod 180 $\mu\text{mol/l}$. Výsledky vyšetření nesměly být starší 3 měsíců. Kontraindikací léčby byl iktus v anamnéze. K re aplikaci ranibizumabu jsme přistoupili, pokud došlo ke zhoršení zrakové ostrosti v souvislosti s opětovným nárůstem makulárního edému.

Pacientům, kteří splnili požadovaná kritéria, byl do sklivce injikován ranibizumab (Lucentis). Tři dny 3x denně před aplikací pacienti aplikovali do spojivkového vaku antibiotika (ofloxacinum opht gtt 3 mg/ml nebo levofloxacinum 5 mg/ml). Intravitreální aplikace byla provedena za aseptických kautel na zákrovém sále pod operačním mikroskopem. Kůže víček byla dezinfikována 10% roztokem povidonu jodu (Betadine) a spojivkový vak byl vypláchnut 5% roztokem povidonu jodu. Lék v množství 0,05 ml se aplikuje přes skléru, 3,5 mm nebo 4 mm posteriorně od limbu rohovky. Půl hodiny po intravitreální aplikaci léčiva byl pacientovi změřen nitrooční tlak a na šterbinové lampě zkontrolována vstupní rana a provedena biomikroskopie fundu. Po injekci pacient další 3 dny 3x denně aplikoval lokální antibiotika.

Ke statistickému zpracování jsme použili Wilcoxonův test. Vzhledem k počtu pacientů jsme statisticky zpracovali

Tab. 2: M – měsíc, NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost, CRT – centrální tloušťka sítnice

Sledovací doba	NKZO	CRT
2M	6 \pm 6	149 \pm 112
5M	1,6 \pm 5	106 \pm 64
8M	0,2 \pm 6	127 \pm 80
12M	-1 \pm 5	143 \pm 75

vstupní NKZO a vstupní CRT vůči NKZO a CRT v den aplikace 3. intravitreální injekce a vůči NKZO a CRT 5 měsíců po zahájení léčby.

SOUBOR

Soubor zahrnoval pacienty léčené v období 7/2013 až 9/2014 na naší klinice pro diabetický makulární edém. Celkem bylo do souboru zahrnuto 17 pacientů, průměrného věku 67 let, SD \pm 7, 11 žen (65%) a 6 mužů (35%). U každého pacienta bylo léčeno pouze jedno oko. Průměrná sledovací doba byla 7 měsíců, SD \pm 4 měsíce. Minimální sledovací doba byla 3 měsíce. Rozložení souboru podle počtu pacientů a sledovací doby udává graf 1. Všichni pacienti měli diabetes mellitus 2. typu. Průměrná délka trvání diabetu byla v našem souboru 15 let, SD \pm 6. Z celkového počtu pacientů bylo léčeno inzulinem 11 (tj. 65%). Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu byla 50 mmol/mol, SD \pm 7.

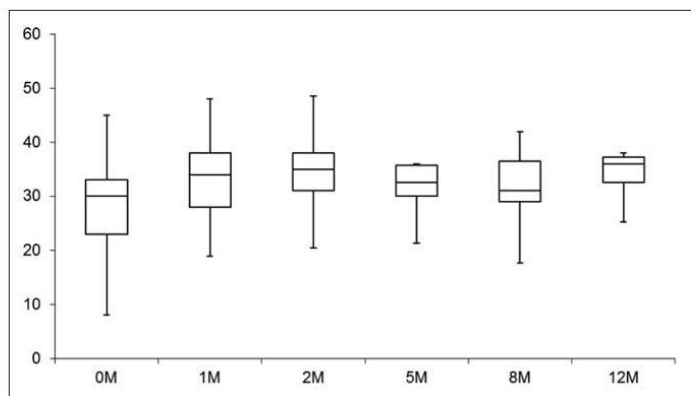
VÝSLEDKY

Průměrná vstupní nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) před aplikací ranibizumabu byla 28 písmen ETDRS optotypů, SD \pm 8, centrální tloušťka sítnice (CRT) byla 476 μm , SD \pm 95. Měsíc po první aplikaci ranibizumabu, tj. v den aplikace druhé intravitreální injekce, byla v souboru NKZO 33 písmen, SD \pm 8, centrální tloušťka sítnice (CRT) 375 μm , SD \pm 96.

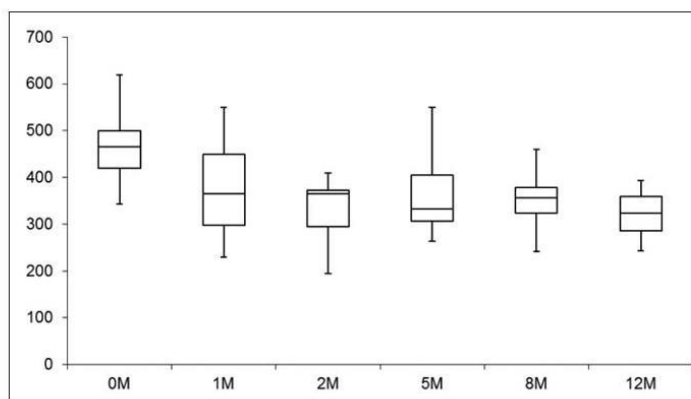
V den aplikace třetí intravitreální injekce Lucentisu byla NKZO 34 písmen ETDRS, SD \pm 8, CRT 328 μm , SD \pm 72. Tři měsíce po třetí intravitreální aplikaci, tj. 5 měsíců od zahájení léčby, byla NKZO v našem souboru 31 písmen ETDRS, SD \pm 6, CRT 380 μm , SD \pm 130. Na kontrole za další 3 měsíce (tj. 8 měsíců od zahájení léčby) byla NKZO 31 písmen ETDRS, SD \pm 9, CRT 386 μm , SD \pm 148. Rok od zahájení léčby byla v našem souboru průměrná NKZO 34 písmen ETDRS, SD \pm 6, CRT 321 μm , SD \pm 64 (graf 2, graf 3).

Průměrný počet dávek ranibizumabu během sledovacího období ranibizumabu byl 7, SD \pm 4. Aplikace 5 dávek a více během prvního roku léčby byla nutná u 5 pacientů (tj. 29%).

Průměrný nárůst NKZO od počátku léčby ke dni třetí aplikace Lucentisu byl 6 písmen ETDRS, SD \pm 6. Nárůst více než 15 písmen jsme zaznamenali u 1 pacientky (tj. 6%), nárůst



Graf 2: Přehled průměrné NKZO v našem souboru ve sledovaném období



Graf 3: Přehled průměrné CRT v našem souboru ve sledovaném období

o 6–15 písmen ETDRS byl patrný u 7 pacientů (tj. 41 %). Žádná změna zrakové ostrosti nebo nárůst do 5 písmen ETDRS byl pozorován u 5 pacientů (tj. 29 %) a pokles zrakové ostrosti byl u 4 pacientů (tj. 24 %). U všech 4 pacientů byl pokles NKZO o dvě nebo jedno písmeno ETDRS optotypů, u tří těchto pacientů byl pokles CRT o 50–100 µm, u jedné pacientky byla CRT stejná jako při zahájení léčby. Průměrná změna NKZO po 5 měsících od zahájení léčby byla 1,6 písmene, SD ±5, po 8 měsících léčby byla průměrná změna NKZO v našem souboru 0,2 písmene, SD ±6 a po roce od zahájení léčby došlo v našem souboru ke ztrátě –1 písmeno ETDRS optotypů, SD ±5. Průměrná změna CRT byla po 2 aplikacích ranibizumabu 149 µm, SD ±112, 5 měsíců od zahájení léčby 106 µm, SD ±64, po 8 měsících od zahájení léčby 127, SD ±80 a po roce léčby 143 µm, SD ±75.

Při zhodnocení jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi vstupní zrakovou ostroší a NKZO v den aplikace třetí injekce ($p = 0,004$). Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl mezi vstupní NKZO a NKZO 5 měsíců ($p = 0,260$) a 8 měsíců ($p = 0,752$) po zahájení léčby.

V případech změny centrální tloušťky sítnice jsme zaznamenali statisticky významné výsledky mezi vstupní CRT a CRT v den aplikace třetí injekce ($p \leq 0,001$), CRT po 5 měsících ($p = 0,008$) a po 8 měsících od zahájení léčby ($p = 0,018$).

DISKUSE

Diabetický makulární edém vede k výraznému snížení zrakové ostrosti u pacientů s diabetem. U 50 % pacientů s DME dochází během dvou let k poklesu zrakové ostrosti o více než 2 řádky ETDRS optotypů a u 25 % pacientů dochází ke ztrátě větší než 3 řádky ETDRS optotypů během 3 let (ETDRS Research Group, 1985). ETDR Study prokázala u pacientů s DME, že laserová fotokoagulace snižuje na polovinu riziko ztráty zrakové ostrosti během 3 let. Novou možností léčby diabetického makulárního edému je intravitreálně podávaný lék ranibizumab. Základními klinickými studiemi, které prokázaly efekt ranibizumabu u DME, byly studie RESOLVE a RESTORE. Hlavním cílem studie RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema)

bylo prokázat efekt ranibizumabu v porovnání s placebem a stanovit vhodnou dávku. Po úvodní saturovací dávce třemi injekcemi byl ranibizumab podáván v režimu PRN (pro re nata), průměrně bylo nutno podat 10 injekcí za rok. V hodnocených skupinách s dávkou 0,5 mg a 0,3 mg ranibizumabu bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení NKZO ve srovnání s placebem, průměrný zisk byl 7,8 písmene ETDRS optotypů. Také pokles CRT byl statisticky významný (Kasein, 2010). Počet ani charakteristika závažných nežádoucích účinků nebyly odlišné mezi skupinou léčených ranibizumabem a skupinou s placebem (Duh, 2009). Ve studii RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema) byla zkoumána účinnost ranibizumabu v monoterapii nebo v kombinaci s laserem ve srovnání s monoterapií laserem. Design studie zahrnoval 3 větve – laserová fotokoagulace, aplikace 0,5 mg ranibizumabu a kombinace laserové fotokoagulace a 0,5 mg ranibizumabu. Indikace laserového ošetření závisela na rozhodnutí jednotlivých zkoušejících. Při léčbě ranibizumabem, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s laserem, bylo dosaženo zlepšení NKZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů ve 23%. Průměrný zisk byl při monoterapii 6,8 písmene a při kombinované léčbě 6,4 písmene. Pokles CRT byl podobný v obou skupinách s ranibizumabem a byl významně vyšší než u pacientů léčených monoterapií laserem. Průměrný počet aplikací ranibizumabu, ať už v monoterapii, nebo při kombinaci s laserem, byl 7 injekcí za rok (Mitchel, 2011). Menší studii zabývající se srovnáním léčby DME ranibizumabem a laserem byla Lucidata study (Comyn, 2014). Pacienti léčení ranibizumabem (úvodní loading dose a následně pro re nata) získali 9 písmen ETDRS optotypů na rozdíl od zisku jednoho písmene v rameni léčeném laserem. Další menší prospektivní studii byla práce Seidensticker a kol. V souboru 39 očí prokázali po 3 měsících léčby zisk 7 písmen ETDRS a statisticky významný pokles CRT. Tato práce měla ale pouze tříměsíční sledovací dobu (Seidensticker, 2013). Efekt intravitreální aplikace ranibizumabu na hladinu VEGF ve sklivci prokazuje práce Muether a kol. Prokázali kompletní supresi syntézy VEGF ve sklivci u všech 17 sledovaných pacientů po celou dobu léčby. Průměrná doba suprese byla 34 dní. Doba suprese se u jednotlivých pacientů lišila, ale byla stejná na začátku i na konci léčby. Vzhledem k individuální délce suprese VEGF ve sklivci při stejné terapeutické dávce ranibizumabu autoři kladou důraz na individuální intervaly mezi jednotlivými injekcemi (Muether, 2014).

Systémová bezpečnost ranibizumabu byla prokázána ve studiích RESTORE i RESOLVE. Bezpečnost ranibizumabu potvrzuje i práce Zehetner a kol. Při měření sérových hladin VEGF po intravitreálním podání ranibizumabu nebyl zaznamenán statisticky signifikantní pokles sérových hladin VEGF, což dokládá jeho minimální systémovou penetraci (Zehetner, 2013).

Design naší studie byl volen s ohledem na klinickou praxi, tzn. nebyl hodnocen kontrolní soubor pacientů. Všichni pacienti s DME, kteří splňovali kritéria pro aplikaci ranibizumabu, byli do léčby zařazeni, nebylo tedy možné z etických důvodů hodnotit kontrolní neléčený soubor.

V našem souboru jsme pozorovali rychlý nárůst NKZO a pokles CRT po první injekci. U téměř poloviny souboru jsme pozorovali nárůst NKZO o více než 5 písmen ETDRS

optotypů, tj. o jeden řádek. Zisk NKZO si pacienti udrželi i během druhého měsíce léčby. K poklesu NKZO a k nárůstu CRT došlo po úvodní loading dose. Toto pozorování odpovídá i velkým klinickým studiím RESTORE a RESOLVE. V nich je také patrný rychlý nárůst NKZO během prvního a druhého měsíce léčby a následný pokles mezi třetím a pátým měsícem léčby. Následuje pozvolný opětovný nárůst NKZO, který převyší hodnoty NKZO ve druhém měsíci léčby. Tento průběh změn NKZO je patrný především ve skupině pacientů s počáteční NKZO menší než 60 písmen ETDRS optotypů. Inverzní průběh má křivka CRT, tzn. že po úvodním prudkém poklesu následuje vzestup v šestém měsíci léčby a pozvolný opětovný pokles. Ten ale ve dvanáctém měsíci nepřekračuje hodnotu počátečního maximálního zlepšení. Zde je patrné, že nárůst zrakové ostrosti po roce léčby není závislý jen na poklesu CRT. Při obdobné hodnotě CRT ve čtvrtém a dvanáctém měsíci je zřejmá lepší NKZO po roce léčby. Výše popsaný průběh křivky CRT je nejlépe patrný ve skupině pacientů se vstupní CRT vyšší než 400 μm (Mitchell, 2011).

Odlišný průběh křivky NKZO je ve skupině pacientů se vstupní NKZO více než 73 písmen ETDRS optotypů. Zde je patrný postupný nárůst NKZO, bez úvodního skokovitého zlepšení a bez následného poklesu ve 4. měsíci léčby (Mitchell, 2011).

V našem souboru je na kontrole po 5 měsících od zahájení léčby patrné zvětšení SD, u části pacientů dochází k poklesu zrakové ostrosti a opětovnému nárůstu CRT a je nutná další aplikace. Hodnocení ročních výsledků je v našem souboru problematické, vzhledem k počtu pacientů. Obecně můžeme říci, že u většiny pacientů dochází k poklesu CRT, který není ale u všech pacientů jednoznačně provázen přímo úměrným nárůstem NKZO. Zrakovou ostrost ovlivňují i další faktory, např. atrofie retinálního pigmentového epitelu nebo neuropatie zrakového nervu. Ale i při stejné NKZO může pacient po snížení makulárního edému pocítovat subjektivní zlepšení, neboť dojde ke zmenšení pokřivení obrazu (metamorfozii).

I v našem souboru je patrný jev, kdy v klinické praxi je dosaženo horších terapeutických výsledků než v klinických studiích. Souvisí to s méně selektivním výběrem pacientů v každodenní praxi. Dalším důležitým faktorem jsou méně časté kontroly pacientů, což souvisí s realitou klinické práce a omezenou personální kapacitou klinických pracovišť. V našem souboru je stejný průměr aplikací ranibizumabu (sedm) jako ve studii RESTORE, ale v naší práci je menší procento pacientů, kteří dostali více než 7 injekcí. Ve studii RESTORE bylo aplikováno 7 a více injekcí během prvního roku u 55 % pacientů (Mitchel, 2011). Ve studii RESOLVE byl průměrný počet aplikací ranibizumabu 10 za rok (Kasein, 2010).

V našem souboru jsou zahrnuti pouze pacienti s HbA_{1c} do 60 mmol/l a délkou trvání makulárního edému do 1 roku, neboť nová indikační kritéria (tab. 1) jsou schválena až od 1. 11. 2014.

ZÁVĚR

Diabetický makulární edém představuje závažný problém v péči o pacienty s diabetes mellitus. Kromě standardní léčby pomocí laserové fotokoagulace je v současné době dostupná i léčba pomocí anti-VEGF látky ranibizumabu. Tato

léčba u pacientů s kompenzovaným diabetem představuje reálnou šanci na zlepšení zrakové ostrosti.

LITERATURA

1. Blick S, Keating G, Wagstaff A. Ranibizumab. *Adis Drug Profile* 2007; 8: 1199–1206.
2. Comyn O, Sivaprasad S, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014; 157:960–70.
3. Duh E, et al. Diabetic retinopathy and systematic complications. In: Duh E. (Ed.), *Diabetic retinopathy*. New Jersey: Humana Press, 2009:465–485.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–806.
5. <http://amadeus.registry.cz/index.php?pg=zapojena-pracoviste>
6. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01171976>
7. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029795&tab=texts>
8. <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2012>
9. Kasein P, Bandello F, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405.
10. Klein, R, Klein, Bek, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474.
11. Kolář P. Patofyziologie diabetické retinopatie. *Vnitřní lékařství* 2013; 59: 173–176.
12. Mitchell P, Bandello F, Schmidt –Erfurth U, et al. The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118 : 615–625.
13. Muether P, Droege K, Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:179–181.
14. Seidensticker F, Reznicek L, et al. Improvement of fixation in diabetic macular oedema patients under intravitreal ranibizumab treatment. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013; 230:524–9.
15. Sosna T, Švancarová R, Netuková M. Diabetická retinopatie a ostatní oční komplikace diabetu. *Postgrad Med* 2011;4.
16. Zehetner C, Kirchmair R, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 454–9.

MUDr. Veronika Matušková, PhD, FEBO
 Oční klinika FN Brno a LF MU
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: v.matuskova@email.cz

Syndrom časného normoglykemického zhoršení



Veronika Matušková

Oční klinika, LF MU a FN Brno

Souhrn:

Syndrom časného (přechodného) normoglykemického zhoršení (early worsening syndrome – EW, transient worsening syndrome – TW) patří mezi oční komplikace diabetes mellitus (DM). Rychlé zlepšení kompenzace diabetu, nejčastěji v důsledku intenzifikovaného inzulínového režimu, vede k paradoxnímu zhoršení již přítomné diabetické retinopatie (DR).

Kazuistika prezentuje případ padesátiletého pacienta, u kterého na počátku léčby DM byla hladina glykovaného hemoglobinu 120 mmol/mol. Ke kompenzaci diabetu byla nasazena perorální antidiabetika gliklazid (Diaprel MR tbl), metformin (Metformin 500 mg Zentiva) a sitagliptin (Januvia 100 mg tbl). Při prvním oftalmologickém vyšetření byly patrné novotvořené cévy na papile zrakového nervu (proliferativní diabetická retinopatie). Ihned byla zahájena laserová fotokoagulace sítnice, ale rychlá kompenzace diabetu vedla i přesto k rozvoji EW syndromu. Nález byl na obou očích natolik pokročilý, že se jej nepodařilo stabilizovat pomocí panretinální fotokoagulace a vyžádala si chirurgické řešení. Po operaci je nález na očním pozadí na obou očích stabilní. Ani na jednom oku se nepodařilo dosáhnout zrakové ostrosti 5/5. Na pravém oku došlo ke zhoršení zrakové ostrosti z 5/7,5 na 5/15, na levém oku ke zlepšení z 5/20 na 5/7,5. Příčinou poklesu zrakové ostrosti je přetrvávající edém v místě nejostřejšího vidění (žluté skvrně – makule).

V případě zahájení intenzifikované inzulínové léčby u pacientů s dekompenzovaným diabetem je nutné, aby diabetolog i oftalmolog pamatovali na syndrom časného normoglykemického zhoršení. Při léčbě těchto pacientů je nutná intenzivní spolupráce oftalmologa a diabetologa.

Summary:

The early normoglycemic worsening syndrome

The early (transient) normoglycemic worsening syndrome (early worsening syndrome – EW, transient worsening syndrome – TW) belongs among the ophthalmic complications of diabetes mellitus (DM). A rapid improvement of compensation of diabetes, most often due to the intensified insulin regimen, leads to a paradoxical worsening of the already present diabetic retinopathy (DR).

The case report presents a 50 years old patient with a level of glycated Hb 120 mmol/mol at the beginning of treatment of diabetes mellitus. The treatment with oral antidiabetic drugs gliclazide (Diaprel MR), metformin (Metformin 500 mg Zentiva) and sitagliptin (Januvia 100 mg) was initiated for a compensation of diabetes. Newly formed vessels in the papilla of the ophthalmic nerve (the proliferative diabetic retinopathy) were present during the first ophthalmic examination. The laser photocoagulation of retina was immediately initiated, but yet a fast compensation of diabetes resulted in the development of the EW syndrome. The finding in both eyes was so advanced that it was not manageable by panretinal photocoagulation and it required a surgical procedure. The ocular fundus finding has been stable in both eyes after the surgery. The visual acuity of 5/5 was not achieved in any eye. The visual acuity worsened from 5/7.5 to 5/15 in the right eye, and it improved from 5/20 to 5/7.5 in the left eye. The cause of the decreased visual acuity is a persistent edema of the area of the sharpest vision (the yellow spot – macula).

If the intensified insulin treatment is initiated in patients with decompensated diabetes, both the diabetologist and ophthalmologist must keep in mind the syndrome of early normoglycemic worsening. The intensive cooperation between ophthalmologist and diabetologist is inevitable.

Matušková, V. Syndrom časného normoglykemického zhoršení. Kazuistiky v diabetologii 13, 2: 11–16, 2015.

Klíčová slova

- normoglykemické zhoršení
- kompenzace diabetu
- oční komplikace
- diabetická retinopatie

Keywords

- compensation of diabetes
- ocular complication
- diabetic retinopathy
- early worsening syndrome
- transient worsening syndrome

Úvod

Syndrom časného (přechodného) normoglykemického zhoršení (early worsening syndrome – EW, transient worsening syndrome – TW) patří mezi oční komplikace diabetes mellitus (DM). Jedná se o syndrom, jehož sledování a léčba spadá do působení oftalmologa, je ale nutné, aby na něj mysleli především diabetologové. Podcenění této problematiky ze strany diabetologa či oftalmologa může u pacienta vést v některých případech k nevratné ztrátě zrakové ostrosti.

Syndrom časného normoglykemického zhoršení souvisí se zahájením intenzifikovaného inzulínového režimu, přechodem na léčbu inzulínovou pumpou, rychlou kompenzací diabetes mellitus nebo s úspěšnou transplantací pankreatu. Může postihovat pacienty s diabetem 1. i 2. typu (Duh 2009; Chantelau et Kohner 1997).

Rychlé zlepšení kompenzace diabetu vede k paradoxnímu zhoršení již přítomné diabetické retinopatie (DR). Riziko tohoto syndromu není důvodem k odkládání či nezahájení intenzifikované léčby. Výsledky DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) prokázaly, že dlouhodobý benefit intenzifikované léčby, snížením rizikových faktorů, převyšuje riziko syndromu časného normoglykemického zhoršení (Sosna et al. 2011; DCCT 1993).

Diabetická retinopatie je závažnou mikrovaskulární komplikací diabetu. Postihuje 12 % diabetiků. Diabetickou retinopatii dělíme na neproliferativní (NPDR) a proliferativní (PDR). U proliferativní formy dochází následkem hypoxie k tvorbě a růstu novotvořených cév (neovaskularizací) na papile zrakového nervu nebo na sítnici. Rozlišujeme tři stupně neproliferativní diabetické retinopatie – počínající, středně pokročilá a pokročilá a dva stupně proliferativní diabetické retinopatie – počínající a vysoce riziková PDR. Základní léčbou pokročilé neproliferativní a proliferativní DR je panretinální fotokoagulace, která vede k destrukci ischemické sítnice (ETDRS 1985).

Mezi nejzávažnější a potenciálně oslepující komplikace proliferativní DR patří krvácení do sklivce (haemophtalmus) nebo trakční odchlípení sítnice (amotio retinae e tracte). Proliferativní forma DR je přítomna v České republice u 3 % pacientů a je registrováno 0,3 % slepých diabetiků (ÚZIS 2012).

U syndromu časného normoglykemického zhoršení je na očním pozadí patrna progresie retinopatie. Prohloubení hypoxie vede nejprve k výraznému rozvoji edému a následně k tvorbě měkkých exsudátů, v nejzávažnějších případech dochází ke vzniku či progresi neovaskularizací na terči zrakového nervu nebo na sítnici (Chantelau et Kohner 1997; Sosna et al. 2010).

Kazuistika

U padesátiletého pacienta byl v říjnu 2013 diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Při vstupním vyšetření byla hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) 120 mmol/mol. Ke kompenzaci diabetu byla nasazena perorální antidiabetika gliklazid (Diaprel MR tbl) 1-0-1, metformin (Metformin 500 mg Zentiva tbl) 1-0-1 a sitagliptin (Januvia 100 mg tbl) 1-0-0. Do té doby byl pacient léčen pro hypertenzi, na medikaci byl krevní tlak

kompenzován, a pro hyperlipidemii. Ledvinné funkce byly v normě.

Při vstupním očním vyšetření byl na obou očích nález proliferativní diabetické retinopatie (obr. 1, 2). Ihned byla zahájena panretinální fotokoagulace sítnice na pracovišti okresního typu. Na naší kliniku byl pacient odeslán v březnu 2015 po krvácení do sklivce na levém oku.

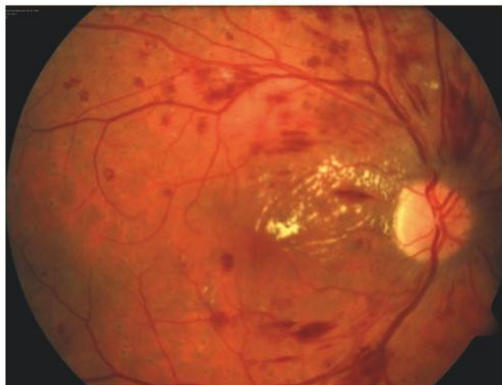
Při prvním vyšetření na naší klinice byla hodnota glykovaného hemoglobinu 60 mmol/mol. Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) pravého oka byla 5/5 sl., levého oka 5/20 sl. Na fundu pravého oka byly patrné neovaskularizace, na sítnici zrakového nervu, v makule (žluté skvrně) otok, na sítnici hemoragie, sítnice byla pokryta ložisky po laseru (obr. 3, 4). Na levém oku bylo v prostoru sklivce lehké krvácení, na papile zrakového nervu byly rozsáhlé neovaskularizace, na sítnici ve všech kvadrantech hemoragie, preretinální hemoragie a stopy po laseru (obr. 5). Dle ultrazvukového vyšetření nebylo přítomno trakční odchlípení sítnice. Nález jsme uzavřeli jako pokročilou proliferativní diabetickou retinopatii s makulárním edémem na obou očích v rámci syndromu časného normoglykemického zhoršení.

Vzhledem k tomu, že nebyla zcela dokončena panretinální fotokoagulace, provedli jsme fotodokumentaci, doporučili jsme doplnit fotokoagulaci sítnice až do maximální periferie a pacienta objednali na kontrolu za šest týdnů. Dále jsme indikovali sonografické vyšetření magistralních tepen k vyloučení jiného původu ischemie.

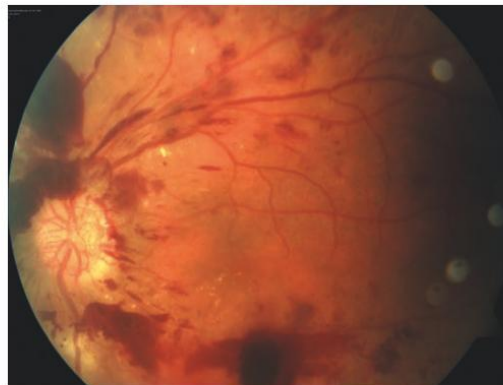
Na další kontrole v květnu 2015 byla hladina HbA_{1c} 54 mmol/mol. Na pravém oku došlo ke zhoršení NKZO na 5/10, na fundu pravého oka byl rozsah neovaskularizací stejný jako na minulé kontrole, došlo k progresi makulárního edému, sítnice byla kompletně pokryta ložisky po laseru až do maximální periferie (obr. 6). Na levém oku došlo ke vstřebání krvácení do sklivce, na fundu byla patrna progresie neovaskularizací na papile zrakového nervu, sítnice byla pokryta ložisky po laseru v maximálním možném rozsahu (obr. 7). Vzhledem k jednoznačné progresi neovaskularizací na levém oku podle pořízení fotodokumentace byl pacient indikován k chirurgickému řešení. V červnu 2015 byla na levém oku provedena pars plana vitrektomie (odstranění sklivce, zadní sklivcové membrány, neovaskularizací, doplnění laserové fotokoagulace, tamponáda vzduchem). Na kontrole měsíc po operaci byla NKZO levého oka 5/7,5. Na fundu byla patrna papila bez neovaskularizací a sítnice s ložisky po laseru (obr. 8). Na pravém oku došlo ke zlepšení NKZO na 5/10, rozsah neovaskularizací na papile byl stejný a byl patrný menší rozsah ischemií (obr. 9). Vzhledem ke zlepšení zrakové ostrosti a rizikům spojeným s operací jsme se rozhodli pro sledování nálezu na pravém oku. Během dalších dvou měsíců došlo k další progresi neovaskularizací na papile zrakového nervu, a proto bylo indikováno chirurgické řešení i na oku pravém (obr. 10,11). Byla provedena pars plana vitrektomie ve stejném rozsahu jako na oku levém.

Tři měsíce po operaci je NKZO na pravém oku 5/15, na očním pozadí je papila zrakového nervu bez neovaskularizací, v makule přetrvává otok, sítnice je pokryta ložisky po laseru a ojediněle jsou patrné hemoragie (obr. 12). Osm měsíců po operaci je NKZO na levém oku 5/7,5, na očním pozadí vidíme

Obr. 1: Nález na fundu pravého oka při vstupním vyšetření



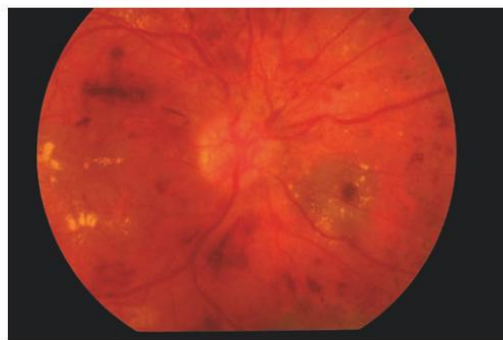
Obr. 2: Nález na fundu levého oka při vstupním vyšetření



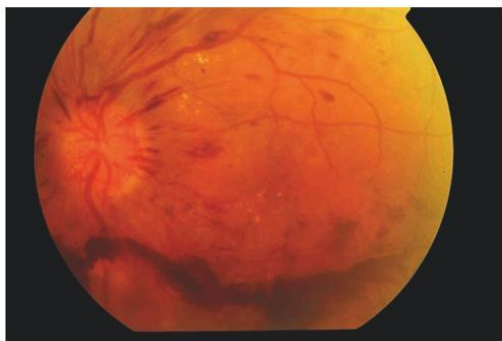
Obr. 3: Nález na fundu pravého oka při prvním vyšetření na Oční klinice FN Brno (březen 2014)



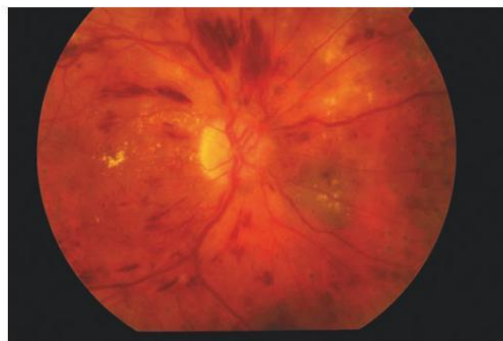
Obr. 4: Nález na fundu pravého oka (zaměřeno na papilu zrakového nervu) při prvním vyšetření na Oční klinice FN Brno (březen 2014)



Obr. 5: Nález na fundu pravého oka při prvním vyšetření na Oční klinice FN Brno (březen 2014)



Obr. 6: Nález na fundu pravého oka v květnu 2014



Obr. 7: Nález na fundu levého oka v květnu 2014



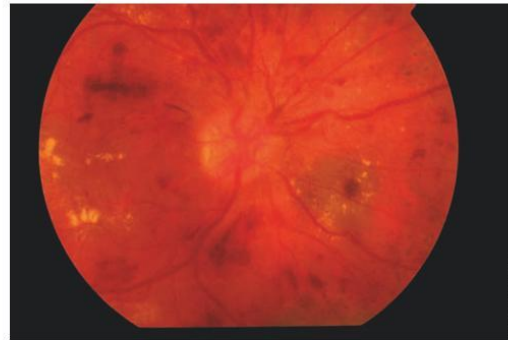
Obr. 8: Nález na fundu levého oka měsíc po pars plana vitrektomii (červenec 2014)



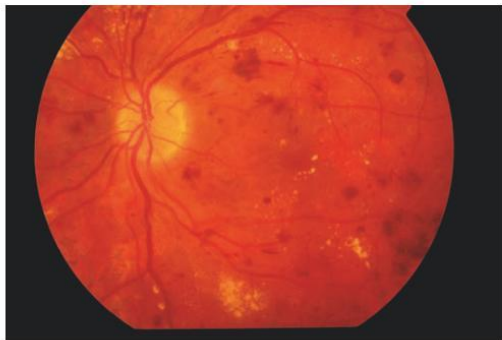
Obr. 9: Nález na fundu pravého oka v červenci 2014



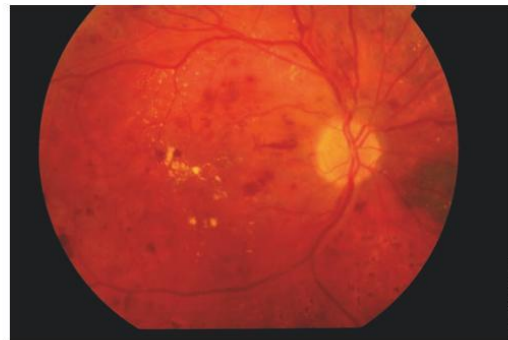
Obr. 10: Nález na fundu pravého oka v září 2014



Obr. 11: Nález na fundu levého oka 3 měsíce po pars plana vitrektomii (září 2014)



Obr. 12: Nález na fundu pravého oka tři měsíce po pars plana vitrektomii



ohraničenou papilu zrakového nervu bez neovaskularizací, v makule plochý otok a sítnici s ložisky po laseru (obr. 13).

Diskuse

Syndrom časného normoglykemického zhoršení je v anglosaské literatuře nazýván transient worsening nebo early worsening syndrome. V současné době je nejčastěji používán název normoglycaemic re-entry phenomenon (DCCT 1993).

Příčinou tohoto fenoménu je rychlý pokles glykemie následkem léčby. Snížení glykemie vede k nárůstu hladiny růstového faktoru v krvi (insulin growth factor – IGF-I). Tento monomerní polypeptid je molekulární strukturou podobný inzulinu. V případě normoglykemie stimulace IGF-I receptoru na endoteliálních buňkách a na buňkách hladké svaloviny cév vede přes protein IRS-1 k aktivaci PI-3 kinázové cesty. Po vystavení buněk hyperglykémii dojde u nich ke změně signalizace (switch) a je aktivována i MAP kinázová cesta. Alternativní signalizace zvyšuje citlivost endoteliálních buněk a buněk hladké svaloviny cév na růstový efekt IGF-I. Následně jsou indukovány patofyziologické procesy, které hrají roli v rozvoji diabetické retinopatie (a aterosklerózy) (Clemmons et al. 2011). Stejný mechanismus můžeme vidět i při rychlé progresi diabetické retinopatie za fyziologických podmínek – v těhotenství či v pubertě (Bhaumick et al. 1986; Rogers et al. 1991). Tento mechanismus potvrzuje ve své práci také Chantelau. U pacientů s EW fenoménem zaznamenal zvýšení hladin sérového IGF-I během několika týdnů po zahájení intenzifikované léčby a za 2–8 týdnů pozoroval rozvoj počínající diabetické retinopatie až ke zrak ohrožujícímu stupni makulárního edému (Chantelau 1998). Grant a kol. ve své práci prokázal u diabetiků spojitost mezi hladinou IGF-I v séru a ve sklivci (Grant et al. 1986).

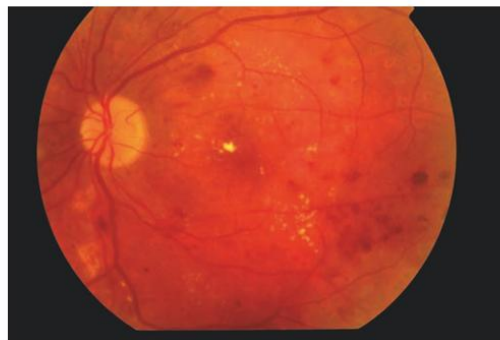
Podrobně se touto problematikou zabývala v 90. letech studie The Diabetes Control and Complications Trial. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou studii, která porovnávala intenzifikovanou a konvenční terapii u inzulin-dependentních diabetiků s žádnou nebo neproliferativní diabetickou retinopatií. Tento syndrom byl zaznamenán u 13 % ve skupině 771 intenzifikovaně léčených pacientů a u 7,6 % ve skupině 728 standardně léčených pacientů. Mezi rizikové faktory patřila vysoká hladina glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a rychlá kompenzace diabetu během šesti měsíců. Tento syndrom se dle výsledků DCCT častěji vyskytuje u pacientů s intenzifikovanou léčbou, ale může se objevit i u konvenční léčby (DDCT 1993).

Syndrom obvykle nepovažujeme za fatální komplikaci. Ale v některých případech může mít velmi závažný průběh (proto i změna názvu ve studii DCCT z Transient Worsening na Early Worsening) (Sosna et al. 2011; DDCT 1993).

Hlavním rizikovým faktorem je vysoká hladina HbA_{1c} na počátku kompenzace a její následný prudký pokles. Riziko zvyšuje i délka trvání DR. Dalším důležitým rizikovým faktorem je stupeň DR na počátku kompenzace DM. U méně pokročilých forem DR je menší riziko tohoto syndromu (DDCT 1993; Chantelau et Kohner 1997).

U těžce dekompenzovaných diabetiků je nutné před zahájením kompenzace diabetu odeslat pacienta k očnímu lékaři.

Obr. 13: Nález na fundu levého oka osm měsíců po pars plana vitrektomii



V případě počínající či středně pokročilé neproliferativní DR jsou obvykle doporučeny kontroly po 2–4 měsících. Pokud oftalmolog zjistí pokročilou formu neproliferativní diabetické retinopatie či proliferativní formu diabetické retinopatie musí zahájit laserovou terapii (nejčastěji panretinální fotokoagulaci). Kompenzace diabetu by měla začít až po dokončení laserové léčby. Pokud je to možné, je potřeba se snažit těžce dekompenzovaného diabetika kompenzovat pomaleji, zvláště je-li HbA_{1c} vyšší než 100 mmol/mol. Optimální by bylo snížení glykemie o 20 mmol/l za měsíc (DCCT 1993; ČVRS 2012; Chantelau et Kohner 1997; Sosna et al. 2010).

Z kazuistiky plyne důležitá skutečnost. Je nutno pamatovat na tento syndrom i u nově diagnostikovaného diabetu. U některých pacientů mohou být při diagnóze DM přítomna již pokročilá stadia diabetické retinopatie (v našem případě již proliferativní forma). V této kazuistice byla zahájena laserová léčba sítnice až po nasazení antidiabetické terapie. Průběh u tohoto pacienta byl natolik závažný, že si vyžádal chirurgické řešení. I přes rychle zahájenou laserovou léčbu sítnice a i přes chirurgické řešení se u tohoto pacienta nepodařilo dosáhnout zrakové ostrosti 1,0. Zlepšení na levém oku bylo způsobeno odstraněním krvácení ze sklivce během pars plana vitrektomie. Pokles zrakové ostrosti je na obou očích způsoben přetrvávajícím makulárním edémem, který je velmi těžko terapeuticky ovlivnitelný.

Závěr

V případě zahájení intenzifikované léčby u pacientů s dekompenzovaným diabetem je nutné, aby diabetolog i oftalmolog pamatovali na syndrom časného normoglykemického zhoršení.

Tento syndrom se může objevit i u pacientů s nově diagnostikovaným diabetem. Optimální by bylo žádat oční vyšetření před zahájením kompenzace diabetu u pacientů s nově diagnostikovaným DM s hladinou HbA_{1c} vyšší než 100 mmol/mol.

Při léčbě těchto závažných případů je nutná intenzivní spolupráce oftalmologa a diabetologa.

Literatura

- Bhaumick, B., Danilkewich, A. D., Bala, R. M. Insulin-like growth factors (IGF) I and II in diabetic pregnancy: suppression of normal pregnancy-induced rise of IGF-I. *Diabetologia* 29, 11: 792-797, 1986.
- Clemmons, D., Maile, L., Xi, G. et al. IGF-I signaling in response to hyperglycemia and the development of diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 7, 4: 235-245, 2011.
- Česká vitreoretinální společnost. Doporučené postupy. (Online: <http://www.cvrz.cz/doporucene-postupy.php>) [cit. 2015] (ČVRS 2012)
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993. (DCCT 1993)
- Duh, E. Diabetic retinopathy and systematic complications. In: Duh, E. (Ed.) *Diabetic retinopathy*. New Jersey: Humana Press, 2009. (s. 465-485)
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-806, 1985. (ETDRS 1985)
- Grant, M., Russell, B., Fitzgerald, C., Merimee, T. J. Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 35, 4: 416-420, 1986.
- Chantelau, E. Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 82: 725-730, 1998.
- Chantelau, E., Kohner, E. M. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves. *BMJ* 315, 1: 1105-1106, 1997.
- Rogers, D. G., Sherman, L. D., Gabbay, K. H. Effect of puberty on insulinlike growth factor I and HbA1 in type I diabetes. *Diabetes Care* 14, 11: 1031-1035, 1991.
- Sosna, T., Švancarová, R., Netuková, M. Diabetická retinopatie – rizikové faktory, prevence a terapie. *Čes a slov Oftal* 66, 5: 195-203, 2010.
- Sosna, T., Švancarová, R., Netuková, M. Diabetická retinopatie a ostatní oční komplikace diabetu. *Postgrad Med* 13, 4: 407-413, 2011.
- Zvolský, M. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2015. (Online: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2012>) [cit. 2015] (ÚZIS 2012)

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO
 Oční klinika, LF MU a FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: v.matuskova@email.cz



KONTRACEPCE A OČNÍ TROMBEMBOLICKÉ PŘÍHODY

SOUHRN

Cílem práce je upozornit na problematiku uzávěru retinální žíly v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce u mladých pacientek. V naší práci prezentujeme případ 22leté pacientky hospitalizované na naší klinice s náhlým poklesem zrakové ostrosti na levém oku. Po vyloučení ostatních příčin poklesu zrakové ostrosti byla u pacientky stanovena diagnóza pretrombotického stavu a byla nasazená antikoagulační léčba.

Klíčová slova: edém terče zrakového nervu, pretrombóza, pretrombotický stav, okluze retinální žíly, pokles zrakové ostrosti, hormonální antikoncepce

SUMMARY

Contraception and Ocular Thromboembolic Episodes – A Case Report

The aim of the paper is to warn of the retinal vein occlusion possibility due to the using of hormonal contraceptive pills in young female patients. A case report of 22 years old female patient hospitalized at the Department of Ophthalmology, School of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic, E.U., with sudden decrease of the left eye visual acuity is presented. After excluding other causes of visual acuity decrease, the diagnosis of prethrombotic state was made and anticoagulant treatment was started.

Key words: optic disc edema, prethrombotic state, retinal vein occlusion, visual acuity decrease, hormonal contraception

Čes. a slov. Oftal., 69, 2013, No. 2, p. 87–90

ÚVOD

Okluze sítnicové žíly (RVO) je po diabetické retinopatii druhé nejčastější cévní onemocnění sítnice. Podle lokalizace cévního uzávěru dělíme okluze retinální žíly na kmenové (CRVO) a větvové (BRVO). Samostatnou klinickou formou je hemiokluze, při níž je postižena horní nebo dolní polovina sítnice [8]. V rámci skupiny kmenových okluzí se někdy vyčleňuje tzv. pretrombotický stav. Pro něj je charakteristická přítomnost dilatovaných a tortuózních sítnicových věn a edém terče zrakového nervu. Nejsou patrné masivní hemoragie. Zraková ostrost je jen lehce snížena [11].

Mezi rizikové faktory okluze retinální žíly patří systémová kardiovaskulární onemocnění (hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, zvýšený BMI), hyperviskózní stavy, vaskulitida nebo hyperkoagulační stavy (Leidenská mutace, antifosfolipidový syndrom, deficit proteinu C a S). Mezi rizikové oční faktory se řadí glaukomová exkavace terče zrakového nervu. Ze zevních faktorů za rizikové považujeme kouření a některá farmaka (orální kontraceptiva, hormonální substituční terapie nebo diuretika) [10].

Uzávěr retinální žíly postihuje nejčastěji pacienty nad 50 let věku, u nichž se uplatňují především rizikové kardiovaskulární faktory. Malá část sítnicových žilních uzávěrů se objevuje u mladších pacientů [8].

KAZUISTIKA

V červenci 2012 přišla na lékařskou pohotovost na ambulanci Oční kliniky FN Brno 22letá pacientka pro několik hodin trvající pokles zrakové ostrosti na levém oku.

V anamnéze pacientka udávala operaci strabismu ve 3 letech ve Fakultní dětské nemocnici Brno. V dětství nosila okluzi, na základní škole již brýlovou korekci ani okluzi nenosila a na obě oči viděla stejně dobře, četla poslední řádek optotypů. Celkově se s ničím neléčila. Od svých 16 let užívala hormonální antikoncepci, Diane 35 (Ethinylestradiol, Cyproteron acetát). Pacientka byla kuřačka od svých 16 let, 10–15 cigaret denně.

Při objektivním vyšetření byla nejlépe korigovaná zraková ostrost pravého oka 1,0, levého oka 0,8, korekce nelepšila. Přední segment oční byl na obou očích bez pato-

KAZUISTIKA

Matušková V., Vysloužilová D., Vlková E.

Oční klinika FN Brno a LF MU, přednostka prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

✉ Do redakce doručeno dne 3. 4. 2012

📄 Do tisku přijato dne 27. 5. 2013

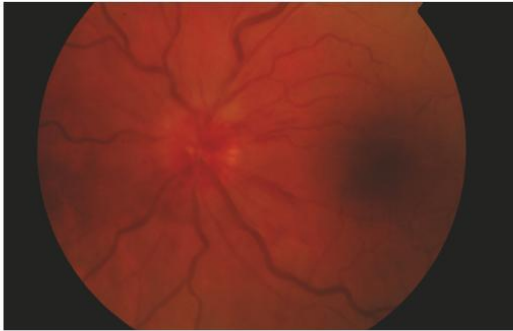
MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO

Oční klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20, Brno
v.matuskova@email.cz

logického nálezu. Na fundu pravého oka byl fyziologický nálezu odpovídající věku. Na očním pozadí levého oka byla patrná zneostřená papila, s hemoragiemi při jejím okraji a výrazně dilatované a tortuózní cévy (obr. 1). V rámci diferenciální diagnózy jsme na prvním místě zvažovali pretrombotický stav, dále intraokulární neuritidu nebo přední ischémii zrakového nervu.

Pacientka byla akutně hospitalizována na lůžkovém oddělení naší kliniky. Při příjmu byla vysazena hormonální antikoncepce a po konzultaci s hematologem nasazena terapeutická dávka LMWH (low molecular weight heparin). Aplikovali jsme Fraxiparine (Nadroparinum calcicum 9 500 IU v 1 ml roztoku) v dávce 0,6 ml s.c. 2x denně. Pacientce jsme nedoporučili pokračovat v kouření. Po nasazení antikoagulační terapie docházelo rychle ke zlepšení nálezu na očním pozadí, postupně ustupoval edém papily zrakového nervu, mizely hemoragie a zmenšovala se dilatace a tortuóznost cév.

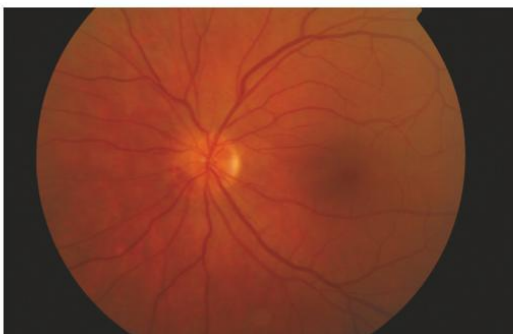
K vyloučení intraokulární neuritidy jsme provedli VEP vyšetření (nálezu byl v normě). V rámci diferenciální diagnostiky jsme dále zvažovali přítomnost orbitální expanze, proto bylo provedeno UZV vyšetření očníce s negativním výsledkem. Na perimetru byl fyziologický nálezu na obou očích.



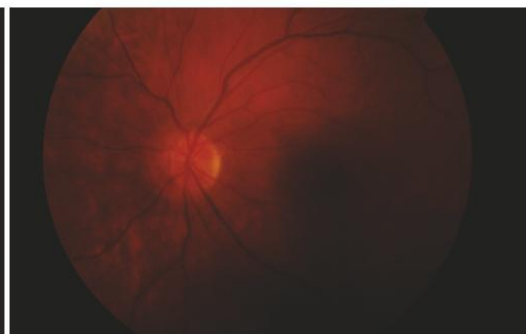
Obr. 1. Fundus levého oka při zahájení léčby



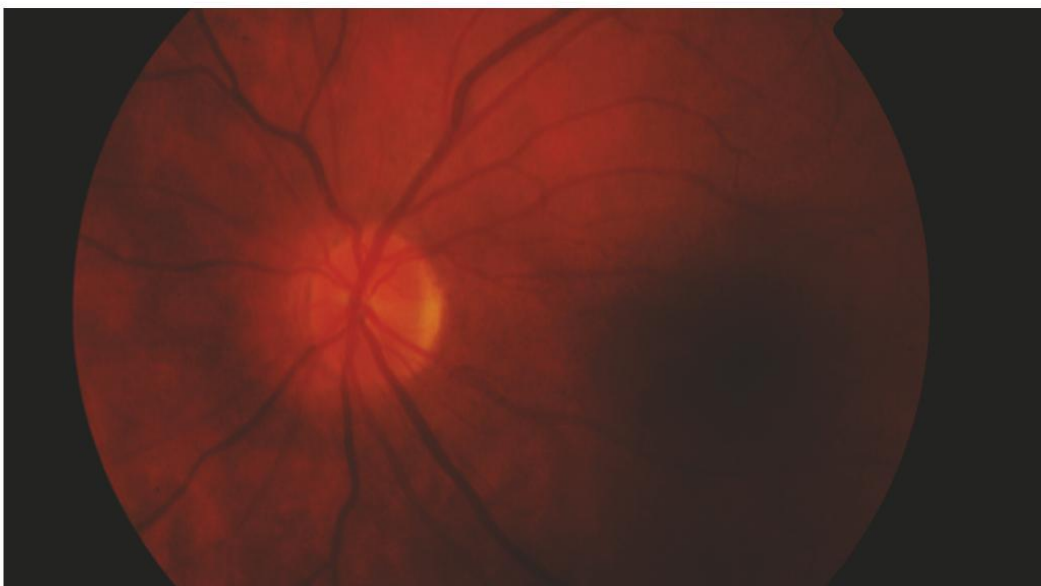
Obr. 2. Fundus levého oka při dimisi



Obr. 3. Fundus levého oka měsíc po vzniku pretrombotického stavu



Obr. 4. Fundus levého oka 2 měsíce po vzniku pretrombotického stavu



Obr. 5. Fundus levého oka 5 měsíců po vzniku pretrombotického stavu

Dále pacientka absolvovala MR mozku k vyloučení demyelinizačního onemocnění a lumbální punkci k vyloučení neuroinfekce. Obě vyšetření byla negativní. Z důvodu suspektního trombofilního onemocnění pacientka podstoupila hematologické vyšetření s negativním výsledkem. Vzhledem k pretrombotickému stavu na očním pozadí se pacientka podrobila RTG hrudníku, abychom mohli vyvrátit plicní embolii.

Na základě provedených vyšetření a vzhledem k výraznému zlepšení nálezu po antikoagulační terapii jsme nálezu na očním pozadí na levém oku uzavřeli jako pretrombotický stav. Při dimisi (po 7 dnech antikoagulační léčby) byla ZO levého oka 1,0, na očním pozadí jsme pozorovali menší edém papily než při přijetí, ubylo hemoragií a zmenšila se i dilatace a tortuozita věn (obr. 2). Pacientce byla dále ponechána terapeutická dávka LMWH (Fraxiparine 0,6 ml s.c. 2x denně). Pacientka byla dále sledována na naší ambulanci, bylo patrné další zlepšování nálezu na očním pozadí (obr. 3). Dávka Fraxiparine 0,6 ml s.c. 2x denně byla ponechána dalších 20 dní po dimisi, pak byla na 10 dní snížena na Fraxiparine 0,6 ml s.c. 1x denně a následně pacientka měsíc aplikovala Fraxiparine 0,6 ml s.c. obden. Na kontrole 2 měsíce od vzniku pretrombotického stavu byla zraková ostrost levého oka 1,0 a na očním pozadí byl fyziologický nálezu (obr. 4). Tento nálezu trval i 5 měsíců od vzniku netrombotického stavu (obr. 5).

DISKUSE

V současné době užívá některý z přípravků hormonální antikoncepce (HAK) téměř 40 % žen ve fertilním věku [3]. V klinické praxi je dnes rozšířeno velké množství perorálních kontraceptiv. V praxi se objevují dva typy přípravků: kombinace estrogenu a gestagenu nebo pouze gestageny [3, 5]. Jednotlivé gestageny se v různých preparátech liší, estrogenní složkou je ethinylestradiol nebo nově estradiol valerát [3, 13]. Antikoncepční účinek je vyvolán selektivní inhibicí funkce hypofýzy, která vede k utlumení ovulace. Kombinované přípravky současně vyvolávají změny v cervikálním hlenu, děložním endometriu a v motilitě i sekreci vejcovodů. Poslední zmiňované změny hrají hlavní roli v působení gestagenů [5].

Podle dávky estrogenní složky dělíme HAK na přípravky s vysokou dávkou (nad 40 Kg ethinylestradiolu), s nízkou dávkou

(30–37,5 µg) a s velmi nízkou dávkou (15–20 µg ethinylestradiolu). Přípravky s 15 µg jsou někdy označovány jako preparáty s extrémně nízkou dávkou [3].

Preparát Diane 35, který užívala naše pacientka, obsahuje cyproteronacetát, což je antiandrogenní působící gestagen. Je využíván také jako dermatologikum v léčbě poruch podmíněných androgeny u žen (akné, seborea, lehčí formy hirsutismu, androgenní alopecie) [2, 13].

Mezi mírné nežádoucí účinky užívání HAK patří nauzea, mastalgie, bolesti hlavy, mezi středně závažné nežádoucí účinky patří děložní krvácení z „průniku“, přírůstek na váze, zvýšená kožní pigmentace, amenorea po ukončení podávání HAK. Mezi závažné nežádoucí účinky patří vaskulární poruchy (trombembolická choroba, infarkt myokardu a cerebrovaskulární poruchy), gastrointestinální poruchy a deprese [2, 5].

Venózní tromboembolismus je vzácná, ale potenciálně velmi závažná komplikace užívání hormonální antikoncepce. Hormonální kontraceptiva zvyšují riziko žilního tromboembolismu téměř 3–4x, dále se riziko potence u kuřaček, věk nad 35 let nebo u žen obézních [13]. Riziko tromboembolismu narůstá během prvního měsíce užívání kontraceptiv a poté zůstává již konstantní. Během měsíce po přerušení terapie se míra rizika vrací k původním hodnotám [5]. Výskyt tromboembolismu při užívání HAK souvisí pouze s obsahem estrogenů. Během užívání HAK je podstatně snížen anti-trombin III, který je hlavním plazmatickým inhibitorem trombinu [5].

Vztahem mezi užíváním hormonální antikoncepce a okluzí retinální věny (RVO) se zabývá ve své práci Kirwan a kol. V souboru 588 pacientů s RVO zaznamenal 6 pacientek, které užívaly HAK [9]. V práci Harhiu a kol. je retrospektivně zpracován soubor 60 mladých pacientů s parciální okluzí retinální žíly (BRVO). Z tohoto souboru ženy tvořily 40 % (24 žen). Z těchto žen hormonální antikoncepci užívalo 5 pacientek (8 %, n = 60) [6].

Názory na léčbu kmenové okluze nejsou stále jednoznačné. Léčba může být medikamentózní (antiagregační terapie, reologika, antikoagulační terapie), laserová nebo chirurgická (PPV). Jako antiagregantium se používá kyselina acetylsalicylová. Mezi reologika využívaná v léčbě CRVO se řadí troxerutin nebo pentoxifylin. Efekt ani jednoho z preparátů nebyl dosud potvrzen žádnou velikou randomizovanou dvojitě zaslepenou studií [11]. Přístup k léčbě kmenové žilní okluze pomocí antikoagulancí také není jedno-

značný. Kromě pacientů s hyperkoagulopatií je většinou autorů považován za málo efektivní s vysokým rizikem krvácivých komplikací [4, 11, 12].

Byly publikovány dvě studie, které sledovaly antikoagulační terapii pomocí LMWH u pacientů s akutní formou CRVO. V práci Farahvash a kol. je hodnoceno 93 pacientů, jedna skupina pacientů byla léčena 20 dní dalteparinem (100 IU/kg subkutánně) a druhá skupina kyselinou acetylsalicylovou (100 mg/den). Sledovací doba byla 6 měsíců. Ve skupině pacientů léčených dalteparinem autoři zaznamenali nárůst NKZO o 5,5 ETRS písmene. Ve skupině léčené kyselinou acetylsalicylovou měli pacienti pokles NKZO o 14 písmen [4]. Druhá studie publikovaná na toto téma byla autorů Ageno a Cattaneo a kol. Jednalo se o multicentrickou randomizovanou dvojitě zaslepenou studii. U všech pacientů byla prodleva mezi vznikem subjektivních obtíží a diagnózou méně než 15 dní. Část pacientů (30) dostávala kyselinu acetylsalicylovou (ASA) v dávce 100 mg na den pro dobu 3 měsíců a část pacientů (28) byla léčena fixní dávkou parnaparinu (12 800 IU po dobu 7 dní, následně 6400 IU po 3 měsíce). Funkční zhoršení bylo diagnostikováno u 20,7 % pacientů léčených parnaparinem a u 59,4 % léčených kyselinou acetylsalicylovou. Recidiva CRVO byla pozorována u 3 pacientů léčených ASA. Krvácivé komplikace byly shodné v obou skupinách [1].

V české literatuře se problematikou léčby CRVO antikoagulancí (úvodní léčba LMWH a následně warfarinem) v kombinaci s pentoxifylinem zabývá Řehák. Sledoval soubor 24 pacientů, u 9 z nich byl diagnostikován netrombotický stav. U všech pacientů byla nasazena antikoagulační léčba warfarinem, INR bylo udržováno mezi 3–3,5. Dále byli pacienti léčeni pentoxifylinem a rutosidem s kyselinou askorbovou. Ve skupině pretrombózy bylo dosaženo zrakové ostrosti lepší než 6/18 u 89 % pacientů. Autoři prokázali, že antikoagulační léčba výrazně redukuje progresi neischemické formy CRVO do ischemické. Jejich přístup k léčbě, tj. včasné nasazení antikoagulancí u pretrombózy, se shoduje s našimi poznatky [12].

V lednu 2013 bylo ve Francii užívání léku Diane 35 zakázáno. Na základě zhodnocení dostupných dat Francouzské státní agentury pro bezpečnost léků ANSM bylo prokázáno, že riziko tromboembolismu související s užíváním Diane 35 převyšuje výhody při léčbě akné. Užívání léku v indikaci hormonální antikoncepce není dle ANSM vhodné [7].

LITERATURA

1. **Ageno, W., Cattaneo, R., Manfredi, E. et al.:** Parnaparín versus aspirín in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. *Thromb Res.*, 125; 2010, 2: 137–41.
2. **Citerbart, K. et al.:** *Gynekologie*. Praha, Galén, 2001, 97–99.
3. **Fanta, M.:** Trendy v hormonální antikoncepci. *Praktické lékařnictvo*, 1; 2011, 3: 122–124.
4. **Farahvash, MS., Moghaddam, MM., Moghimi, S. et al.:** Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. *Can J Ophthalmol*, 43; 2008, 1: 79–83.
5. **Goldfien, A.:** Pohlavní hormony a jejich inhibitory. In *Katzung, BG: Základní a klinická farmakologie*. Praha, 1992, H&H nakladatelství, 582–608.
6. **Harhiu, D., Lahey, JM., Kearney, JJ et al.:** Young patients with branch retinal vein occlusion, a review of 60 cases. *Retina*, 30; 2010, 9: 1520–1523.
7. [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-mesures-prises-par-l-ANSM/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelles-sont-les-mesures-prises-par-l-ANSM/(offset)/5).
8. **Kanski, JJ.:** Retinal Vascular Disease. In *Kanski, JJ: Clinical Ophthalmology, a systemic approach*. 6. Edition, Elsevier, London, 2007, 565–624.
9. **Kirwan, JF, Tsaloumas, MD., Vinal H. et al.:** Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*, 11; 1997, 1: 53–56.
10. **Rehak, M., Krčová, V.:** Epidemiologie a rizikové faktory okluze sítnicové vény. In *Řehák, J., Řehák, M.:* Venózní okluze sítnice. Praha, Grada publishing, 2011, 43–47.
11. **Rehak, M., Řehák, J.:** Kmenová okluze sítnice. In *Řehák, J., Řehák, M.:* Venózní okluze sítnice. Praha, Grada publishing, 2011, 104–126.
12. **Řehák, J., Chrapek, O.:** Venózní okluze sítnice. In *Rozsival, P.:* Trendy soudobé oftalmologie svazek 2. Praha, Galén, 2005, 73–95.
13. **Šliva, J., Votava, M.:** *Farmakologie*. Praha, Triton, 2011, 328–342.

VYUŽITÍ ANTI VEGF PREPARÁTŮ A PDT V LÉČBĚ RETINÁLNÍHO JUXTAPAPILÁRNÍHO HEMANGIOMU

SOUHRN:

Cíl: Cílem této práce je prezentovat klinické zkušenosti s terapií retinálního juxtapapilárního hemangiomu pomocí intravitreální aplikace anti VEGF látky (bevacizumabu) a pomocí fotodynamické terapie (PDT) s Visudyne (verteporfinem).

Materiál a metodika: Autoři prezentují případ 34letého pacienta, u kterého byl diagnostikován retinální hemangiom lokalizovaný na papile n. II. Subjektivně pacient udával zhoršení vidění, při klinickém vyšetření byl v makule patrný edém s tvrdými exsudáty šířící se z hemangiomu, nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) byla 4/20.

Výsledky: Pacient nejprve absolvoval léčbu pomocí intravitreální aplikace bevacizumabu, po první aplikaci došlo k ústupu edému z makuly a ke zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti na 4/12. Po měsíci od první aplikace došlo k recidivě edému a byly aplikovány další 2 injekce bevacizumabu, i přes tuto léčbu došlo k dalšímu zhoršení exsudace z hemangiomu a ke zhoršení nejlépe korigované zrakové ostrosti na 4/32. Následně bylo provedeno jedno sezení fotodynamické terapie s verteporfinem. Po této terapii došlo ke stabilizaci nálezu na očním pozadí, NKZO byla 4/40. Ani 1 rok po provedeném PDT nedošlo k recidivě.

Závěr: Na základě našich zkušeností se PDT s Visudyne jeví jako slibná metoda terapie juxtapapilárních kapilárních hemangiomů. PDT snižuje prosakování tekutiny z hemangiomu a redukuje velikost hemangiomu.

Klíčová slova: kapilární hemangiom, PDT, juxtapapilární hemangiom, bevacizumab, verteporfin, Hippel Lindauův syndrom

SOUHRN:

The Use of Anti-VEGF Preparations and PDT in the Treatment of Retinal Juxtapapillary Hemangioma - A Case Report

Aim: The aim of this paper is to present clinical experience with the therapy of retinal juxtapapillary hemangioma using the intravitreal application of anti-VEGF substance (bevacizumab) and photodynamic therapy (PDT) with verteporfine (Visudyne).

Material and methods: The authors present a case of a 34 years old male patient with diagnosed retinal hemangioma localized on the optic disc. Subjectively, the patient noticed decrease of vision, and during the clinical examination, the edema in the macula region spreading from the hemangioma with hard exudates was found; the best-corrected visual acuity (BCVA) was 4/20 (0.2).

Results: First, the patient was treated by intravitreal applications of bevacizumab; after the first application, the edema from the macula subsided, and the best-corrected visual acuity improved to 4/12 (0.33). After one month of the first application, a recurrence of the edema occurred and other two injections of bevacizumab were applied; despite this treatment, further worsening of the exsudation from the hemangioma and worsening of the BCVA to 4/32 (0.125) occurred. Subsequently, one session of photodynamic therapy with verteporfine was held. After this therapy, the finding on the posterior ocular pole was stabilized; the BCVA was 4/40 (0.1). Even one year after the PDT therapy, no recurrence was present.

Conclusion: According to our experience, the PDT with Visudyne appears as promising therapy method of juxtapapillary capillary hemangiomas. The PDT decreases the leaking of the fluid from hemangioma and decreases the size of hemangioma.

Key words: Capillary hemangioma, PDT, juxtapapillary hemangioma, bevacizumab, verteporfine, von Hippel – Lindau disease

Čes. a slov. Oftal., 70, 2014, No. 5, p. 196–200

Matušková V., Vysloužilová D.

Oční klinika FN a LF MU, Brno,
přednostka prof. MUDr. Eva Vlková,
CSc.

Práce byla přednesena ve formě přednášky na XXI. sjezdu ČOS v Brně v roce 2013

✉ Do redakce doručeno dne 24. 6. 2014

📄 Do tisku přijato dne 9. 9. 2014

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO
Oční klinika FN Brno a LF MU
Jihlavská 20
625 00 Brno
v.matuskova@email.cz

ÚVOD

Retinální hemangiom je benigní cévní nádor vycházející z cév sítnice nebo zra-

kového nervu. V anglosaské literatuře je někdy používáno synonymum retinální hemangioblastom. Vyskytuje se samostatně (jednostranně) nebo mnohočetně jako součást von Hippel Lindauova syndromu. Objevuje se obvykle u pacientů ve věku 15–35

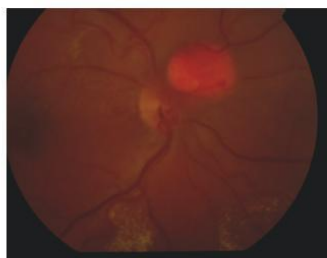
let, medián věku výskytu hemangiomu u Hippel Lindauova syndromu je 18 let, u izolovaných lézí 31 let [3].

Tumor je složen z cévních struktur podobných kapilárám, proto se užívá označení kapilární. Hemangiom má obvykle en-

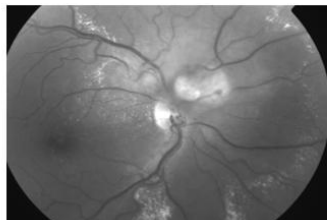
dofytký růst. Je charakteristický oválným tvarem, růžovou barvou, dobrým ohraničením a dilatovanou, tortuózní přívodnou tepnou a odvodnou věnou. Často je spojen s přítomností retinálního otoku, serózní elevací sítnice či výskytem tvrdých exsudátů. Může být lokalizován na sítnici nebo na papile zrakového nervu. Méně častý je exofytický růst hemangiomu. V tomto případě je patrna malá dobře ohraničená plakoidní juxtapapilární léze s dilatovanými krevními cévami. Na fluorescenční angiografii lze pozorovat časnou hyperfluorescenci léze s pozdním prosakováním [3, 9].

KAZUISTIKA

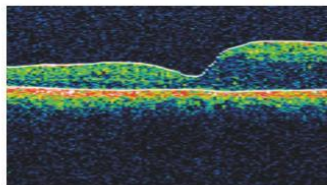
Na ambulanci naší kliniky se dostavil 32letý muž pro měsíc trvající zhoršení vidění na pravém oku. Celkově se léčil s hypertenzí, na zavedené medikaci betaxololu hydrochloridum 20 mg/den měl krev-



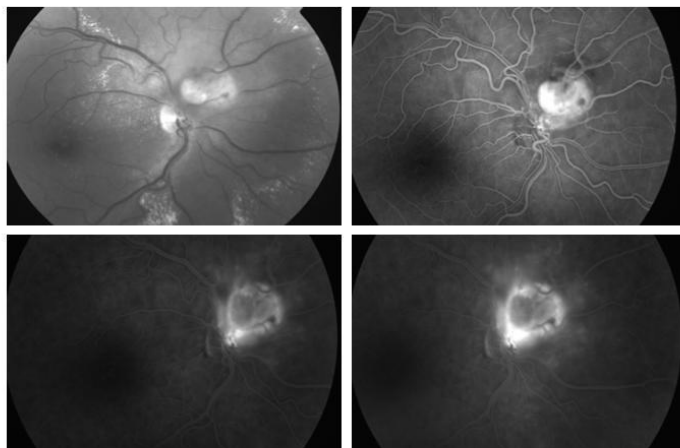
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



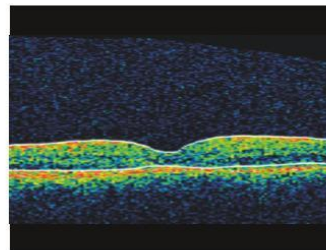
Obr. 4

ní tlak kompenzován. Při objektivním vyšetření byla zraková ostrost (ZO) pravého oka s korekcí - 0,75 Dsf 4/20, na levém oku byl vizus s -1,0 Dsf 4/4. Nitrooční tlak byl v normě, nález na předním segmentu fyziologický. Po navození arteficiální mydriázy byl na fundu pravého oka na papile zrakového nervu patrný vaskularizovaný prominující útvar průměru 1,5 PD (papilární diametr) s edémem s tvrdými exsudáty šířící se z vaskularizované léze do makuly (obr. 1, 2, 3). Nález na fundu levého oka byl fyziologický. Pro potvrzení diagnózy jsme provedli fluorescenční angiografii (obr. 4). Ložisko na papile se sytlo kontrastní látkou od časné arteriální fáze, postupně bylo patrné prosakování z léze do okolí. Lézi jsme diagnostikovali jako solitární juxtapapilární kapilární hemangiom. K vyloučení hemangiomů v centrální nervové soustavě a v ledvinách jsme provedli magnetickou rezonanci mozku a sonografické vyšetření ledvin, nález by negativní.

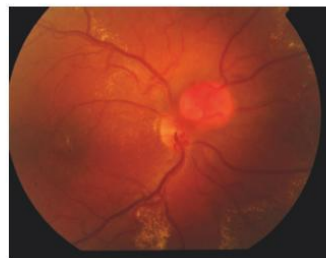
Vzhledem k velikosti a lokalizaci léze na papile zrakového nervu jsme neindikovali provedení laserové fotokoagulace, kryalizace ani brachyterapie. Po zhodnocení nálezů a po prostudování publikovaných prací jsme se rozhodli přistoupit k intravitreálnímu podání bevacizumabu (Avastin, Roche Pharma AG). Aplikovali jsme 2,5 mg bevacizumabu intravitreálně za aseptických kautel na operačním sále. Za týden po aplikaci bylo patrné zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) na pravém oku na 4/12. Na fundu jsme pozorovali zřetelný ústup edému z makuly, na optické koherenční tomografii (OCT) byla patrna foveolární deprese (obr. 5, 6). Za měsíc od první aplikace do-



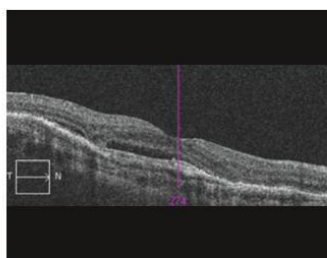
Obr. 5



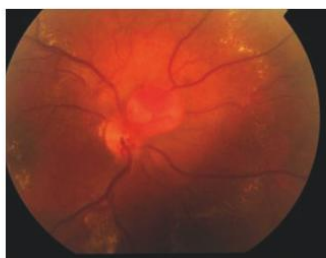
Obr. 6



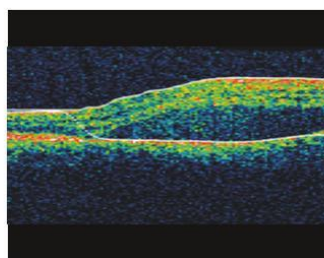
Obr. 7



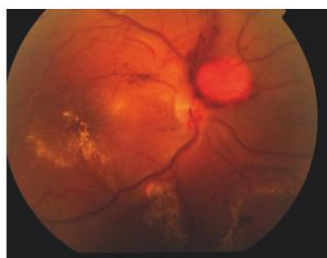
Obr. 8



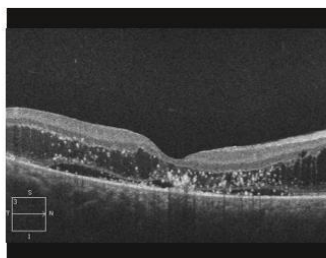
Obr. 9



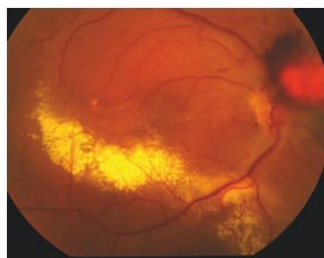
Obr. 10



Obr. 11



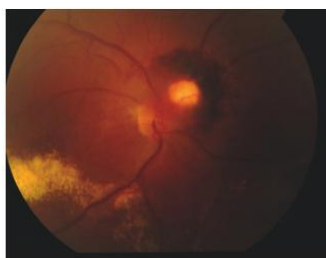
Obr. 12



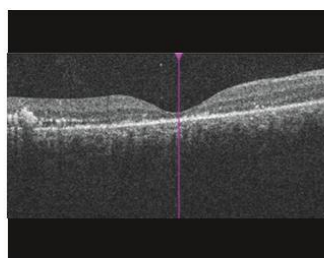
Obr. 13a



Obr. 13b



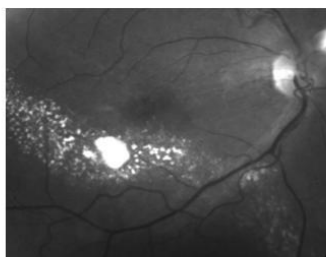
Obr. 14



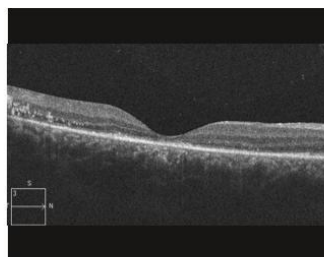
Obr. 15



Obr. 16a



Obr. 16b

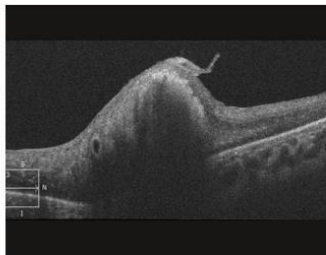


Obr. 17a

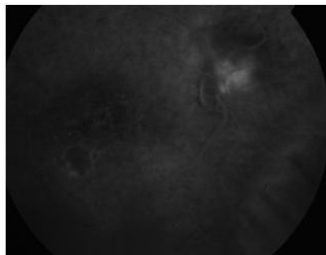
šlo k recidivě edému (obr. 7, 8) a vzhledem k první dobré reakci na léčbu byly aplikovány další 2 injekce bevacizumabu (obr. 9, 10). I přes tuto léčbu došlo k další exsudaci z hemangiomu a ke zhoršení NKZO pravého oka na 4/32. Na fundu pravého oka jsme nově pozorovali hemoragie v okolí hemangiomu (obr. 11). Edém

zasahoval do oblastí makuly a od počátku léčby přibýlo tvrdých exsudátů, především v dolní polovině makuly. Na OCT byl patrný makulární edém (obr. 12). Vzhledem k neúspěšné terapii pomocí látky proti endoteliálnímu cévnímu růstovému faktoru (anti VEGF) jsme se rozhodli přistoupit k provedení fotodynamické terapie

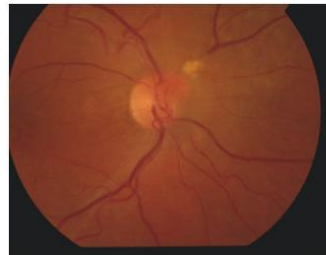
(PDT) s Visudynelem ve standardním režimu (obr. 13 a,b), NKZO pravého oka v den provedení PDT byla 4/40sl. Na kontrole za měsíc po PDT byla na očním pozadí patrna výrazná redukce hmoty kapilárního hemangiomu, přetrvávala hemoragie při papile, dále jsme pozorovali snížení exsudace z hemangiomu (obr. 14) a na



Obr. 17b



Obr. 18



Obr. 19a



Obr. 19b

OCT byla patrna foveolární deprese (obr. 15), NKZO pravého oka byla 4/40. Na kontrole za rok po provedení PDT byla na fundu patrna redukovaná masa původního kapilárního hemangiomu, bez doprovodných hemoragií či edému, pod makulou přetrvávaly tvrdé exsudáty (obr. 16). Na OCT byla v makule vytvořena foveolární deprese (obr. 17a). Ve skenu vedeném skrz redukovaný kapilární hemangiom není patrna žádná tekutina nad masou původního tumoru (obr. 17b). Na fluorescenční angiografii jsme pozorovali výraznou redukci hmoty kapilárního hemangiomu, jen v pozdních fázích je patrna jemná hyperfluorescence (obr. 18). Tento nálezní trval i rok a půl po fotodynamické terapii s Visudyne. Byla patrna i další redukce hmoty hemangiomu (19 a, b).

DISKUSE

Spontánní průběh kapilárního retinálního hemangiomu je obvykle progresivní a vede k výraznému zhoršení zrakové ostrosti. V práci Mc Gabe a kol., kteří sledovali přirozený průběh nemoci u 72 pacientů s kapilární juxtapapilárním hemangiomem, je popisován po 5 letech sledování vizus horší než 20/40 u 65 % pacientů [5]. V české literatuře se problematikou terapie Hipelovy angiomatózy sítnice zabývá Karel. Ve své práci publikoval zkušenosti s laserovou

fotokoagulací u hemangiomu uloženého mezi makulou a ekvátorem [4].

Všeobecně je doporučováno zahájit terapeutickou intervencí v okamžiku, kdy se hemangiom stane symptomatický (tj. exsudace nebo subretinální tekutina zhoršuje centrální zrakovou ostrost) [9]. V případě malých symptomatických lézí je doporučována laserová fotokoagulace, nejprve koagulace „feeding vessels“ a dále v několika sezeních koagulace léze stopami s nízkou energií a s delším trváním. Pro větší léze v periférii je doporučována kryalizace, u obrovských lézí lze použít i brachyterapii [10]. Pars plana vitrektomie (PPV) s endolaserovou fotokoagulací je rezervována pro hemangiomy kombinované s neresorbujícím se hemoftalmem, s epiretinální fibrózou nebo s trakčním odchlípením sítnice [3]. Terapie juxtapapilárních hemangiomů je jedna z nejsložitějších a nejrizikovějších. Struktura léze uložené uvnitř sítnice a nervových vláken a absence retinálního pigmentového epitelu, jako primárního absorberu, znamenají vysoké riziko poškození nervových struktur při laserové terapii [9]. Vzhledem k tomu, že výše uvedené terapie mají řadu nežádoucích účinků, byly v minulých letech publikovány práce zabývající se systémovou aplikací bevacizumabu [11, 12]. V obou případech systémová aplikace nevedla k dobrému terapeutickému efektu. Další studie se zabývaly intravitreální aplikací bevacizumabu nebo PDT [6, 8, 13]. V literatuře je publikována malá studie s využitím pegaptanibu. U pacientů v této práci došlo ke zmenšení edému a resorpci tvrdých exsudátů, ale léčba nevedla ke zmenšení hemangiomu [2]. Wackenagel a kol. publikovali práci se systémovým podáním bevacizumabu u pacienta s retinálním hemangiomem v dávce 5 mg/kg každý druhý týden. Po 2 měsících léčby došlo ke zlepšení zrakové ostrosti a k regresi makulárního edému. Ale po 7. dávce došlo k tvorbě nového hemangiomu, a proto byla léčba přerušena [12].

Fotodynamická terapie s Visudyne je schválena pro léčbu klasické subfoveolární

chorioideální neovaskulární membrány (CNV) u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, dále u myopických a pozánětlivých klasických CNV. Do žíly je podána látka verteporfin v dávce 6mg/m². Po 15 minutách od zahájení infuze s verteporfinem je postižená oblast ozářena laserem o vlnové délce 692 nm po dobu 83 sekund (v dávce 600 mW/cm²). Velikost stopy je volena dle velikosti léze a je přidáván bezpečnostní lem 1000 μm [7]. Mennel a kolektiv u své pacientky aplikovali 5 injekcí bevacizumabu, PDT bylo provedeno 8 dní po první aplikaci bevacizumabu. Za 14 dní po provedení PDT popisují výrazné zlepšení makulárního edému. Pro přetrvávající průsak tekutiny z hemangiomu bylo provedeno za 2 měsíce druhé PDT. Po ukončení léčby během roční sledovací doby došlo ke kompletní resorpci tvrdých exsudátů a intra a subretinální tekutiny. K minimalizaci vazookluzivního efektu Mennel neaplikoval laser na část hemangiomu na papile zrakového nervu [6]. Neúspěšnou terapeutickou kombinaci triamcinolonu a PDT pozorovali u své pacientky von Bulow a kol. Po aplikaci 2 injekcí triamcinolonu a jednom sezení PDT došlo ke zvýšení exsudace z kapilárního hemangiomu. Z tohoto důvodu byl pacientce podán bevacizumab intravenózně v dávce 6 mg/kg v 6 cyklech po 14 dnech. Po této léčbě došlo jen přechodně ke zmenšení množství tekutiny na sítnici, během roční sledovací doby došlo opět k nárůstu edému a progresi exsudativního odchlípení sítnice. Další léčbu pacientka odmítla [11].

Positivní zkušenosti s trombotizací novotvořených cév a následkem toho s navozením regrese chorioideální hemangiomů byly publikovány v práci Schmidt –Erfurth a kol. [8]. Stejná autorka publikovala úspěšné využití PDT u retinálních juxtapapilárních hemangiomů na souboru 5 pacientů [9]. U všech pacientů došlo k regresi makulárního edému, u 3 pacientů byl pozorován pokles ZO o 1, resp. 3 a 10 řádků v ročním sledovacím období. Pokles o 10 řádků ETDRS optotypů byl po-

zorován u pacientky se vstupním vize 20/40, u které došlo za 2 hodiny po provedení PDT k náhlému poklesu zrakové ostrosti v důsledku krvácení do sklivce. Během 6 týdnů došlo k resorpci hemoftalmu a bylo patrné zvýšení peripapilární exsudace, proto bylo provedeno druhé sezení PDT. Poté došlo k závažné retinální ischemii a poškození zrakového nervu (verifikováno na visuálních evokovaných potenciálech). U všech 5 pacientů byla zvýšena energie PDT na 100 J/cm². Počet sezení PDT byl 1 až 3 [9]. Pozitivní

zkušenosti s bevacizumabem a PDT při léčbě publikovali i Ziemssen a kolektiv. Dobu aplikace laseru prodloužil na 166 sekund proti standardní době 83 sekund [13]. Uzávěr cévních struktur hemangiomu, i když přechodný, prokazuje ve své práci Bakri a kol. U 11letého chlapce autorka aplikovala dvakrát PDT ve standardním režimu v odstupu 5 týdnů [1].

Klinické experimenty ukazují, že efekt PDT spočívá spíše v remodelaci cévní stěny a ve snížení permeability než v trvalé okluzi [9].

ZÁVĚR

Fotodynamická terapie (PDT) s Visudyne je schopna úspěšně redukovat velikost juxtapapilárního kapilárního hemangiomu i jeho aktivitu. Dle našich zkušeností se jeví jako nadějná kombinace PDT s antiVEGF látkami, které vedou k počátečnímu snížení aktivity tumoru, ale samy o sobě nemají potenciál aktivitu eliminovat.

LITERATURA

1. **Bari, S.J., Sears, J.E., Singh, A.D.:** Transient closure of a retina capillary hemangioma with verteporfin photodynamic therapy, *Retina*, 25, 2005, 8: 1103–1104.
2. **Dahr, S.S., Cusick, M., Roudriguez-Coleman, H. et al.:** Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina, *Retina*, 27, 2007; 2: 150–158.
3. **Kanski, J.J.:** *Clinical Ophthalmology, A Systemic Approach*, 6th Edition, Butterworth Heinemann Elsevier, 2007, 930 str.
4. **Karel, I., Kadlecová, J., Otradovec, J.:** Fotokoagulace Hippelovy angiomatózy sítnice ve fluoroangiografickém obraze. *Čs Ophthalmol*, 29, 1973; 5: 358–362.
5. **Mc Gabe, M.M., Flynn, H.W., Shields, C.L. et al.:** Juxtapapillary capillary hemangiomas. Clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology*, 2000; 107: 2240–8.
6. **Mennel, S., Meyer, C.H., Callizo, J. et al.:** Combined intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (Avastin) and photodynamic therapy to treat retinal juxtapapillary capillary haemangioma. *Acta Ophthalmol*, 88, 2010; 5: 610–613.
7. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*, 117, 1999, 10: 1329–45.
8. **Schmidt-Erfurth, U., Hasan, T., Gragouda, E. et al.:** Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretina vessels. *Ophthalmology*, 101; 1994: 1953–61.
9. **Schmidt-Erfurth, U.M., Kusserow, C., Barbazetto, I.A. et al:** Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology*, 109, 2002; 7: 1256–66.
10. **Singh, A.D., Shields, C.L., Shields, J.A.:** Von Hippel Lindau disease. *Surv Ophthalmol*, 46, 2001; 2: 117–142.
11. **Von Buelow, M., Pape, s. et Hoerauf, H.:** Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma, *Acta Ophthalm Scandinavica*, 2007; 85: 114–116.
12. **Wackernagel, W., Lackner, E., Pilz, S. et al.:** Von Hippel-Lindau disease: treatment of retinal haemangioblastomas by targeted therapy with systemic bevacizumab. *Acta Ophthalmol*, 2010; 88: 271–272.
13. **Ziemssen et al.:** Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye*, 2007; 21: 1125–1126.

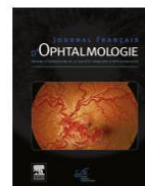


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRÉ À L'ÉDITEUR

L'utilisation du laser Nd YAG pour le traitement de l'occlusion de la branche de l'artère centrale de la rétine



Nd:YAG laser embolysis for central branch retinal artery occlusion

L'une des possibilités de la thérapie de l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) est l'embolctomie réalisée par le laser Nd YAG. L'occlusion de la branche ou du tronc de l'ACR peut être causée par un embole (de plaquettes et de fibrine), un embole de cholestérol (plaques) ou par un embole calcique. Les emboles se fixent le plus fréquemment dans les ramifications des artérols rétinienues. L'obstruction de la circulation du sang conduit à une ischémie rétinienne partielle ou complète et par conséquent à une baisse grave et irréversible de la vision (l'acuité visuelle). Au cas où un embole, le mieux calcique, est visible au niveau de la papille il est possible d'utiliser le laser Nd YAG pour effectuer l'embolctomie et ainsi rétablir la circulation rétinienne [1].

Cette méthode a été utilisée chez nos deux patients. Dans les deux cas nous avons appliqué le laser Nd YAG Nidek, YC-1800. Nous avons utilisé la lentille de Goldmann pour la visualisation de l'embole. Le rayon laser a été focalisé un peu plus profond au-dessous du niveau de l'embole. La taille du pinceau a été 50 µm, l'énergie par impulsion utilisée a été 0,9 mJ. Chez les deux patients nous avons appliqué 5 impulsions.

Notre premier cas concerne une patiente de 58 ans qui est arrivée à notre clinique avec une altération de la vision de l'œil gauche dans la partie supérieure du champ visuel. Les difficultés ont duré un jour. L'acuité visuelle de l'œil droit était 5/5. L'œil était sans rien à signaler. L'acuité visuelle de l'œil gauche était 5/7,5. Au fond d'œil nous avons observé un embole visible au niveau de la papille optique dans l'artère temporale inférieure. Autour de l'artère nous avons observé un œdème ischémique (Fig. 1). Nous avons diagnostiqué l'occlusion partielle de l'ACR et avons effectué l'embolctomie par le laser Nd YAG.

Après l'embolctomie la circulation a été rétablie et l'œdème ischémique a disparu (Fig. 2). Après l'intervention, l'acuité visuelle de l'œil gauche était 5/5. Sur le périmètre il y avait des scotomes sporadiques dans le champ visuel. Cet état est stable deux ans après avoir pratiqué l'embolctomie (Fig. 3). On a effectué un examen par ultrasons de l'artère carotide pour localiser une source de l'embolisation. On a



Figure 1. Cas 1. Œdème ischémique.

diagnostiqué la sténose de l'artère carotide interne hémodynamiquement importante qui avait été indiquée pour une intervention chirurgicale.

Notre second patient, un homme de 71 ans, est arrivé à notre clinique avec un scotome dans la partie inférieure du champ visuel. Les difficultés ont duré 4 heures. Le patient subissait le traitement de la maladie cardiaque ischémique et de la fibrillation auriculaire.

L'œil droit était sans rien à signaler et ne présentait qu'un début de cataracte. L'acuité visuelle de l'œil gauche était 5/50. Le début de cataracte a été visible dans le segment antérieur. Au niveau de la papille optique nous avons constaté un grand embole blanchâtre au niveau de l'orifice de l'artère temporale supérieure (Fig. 4). Après la



Figure 2. Cas 1. L'œdème ischémique a disparu après embolctomie par le laser Nd YAG.



Figure 3. Cas 1. État stable : œdème ischémique qui a disparu après embolectomie.



Figure 4. Cas 2. Embole blanchâtre au niveau de l'orifice de l'artère temporale supérieure.

réalisation de l'embolectomie la circulation sanguine de la rétine a été rétablie. L'acuité visuelle de l'œil gauche était 5/15. Sur le périmètre il y avait des scotomes nombreux dans la partie inférieure du champ visuel (Fig. 5). Cet état est stable après 3,5 ans (Fig. 6).

La récupération et la réhabilitation de la circulation rétinienne est possible grâce à l'anatomie unique de la choroïde et à la circulation vasculaire rétinienne. La macula de la rétine est surtout dépendante de la circulation sanguine choriocapillaire qui se situe au-dessous. Pendant l'occlusion

de l'artère rétinienne la macula viable (*cherry red spot*) est donc visible à côté de la rétine hypoxique et ischémique. Vu que pendant l'occlusion artérielle la circulation choroïdienne n'est pas atteinte, nous constatons rarement l'obstruction complète de la circulation du sang, la rétine ischémique reste encore viable [1,2]. Après l'embolectomie, dans le cas idéal, l'embolus est fragmenté et déplacé distalement. Chez nos patients, par observation macroscopique, la diminution de l'embolus n'a pas été constatée. Mais après l'embolectomie l'œdème ischémique a vite disparu. Nous

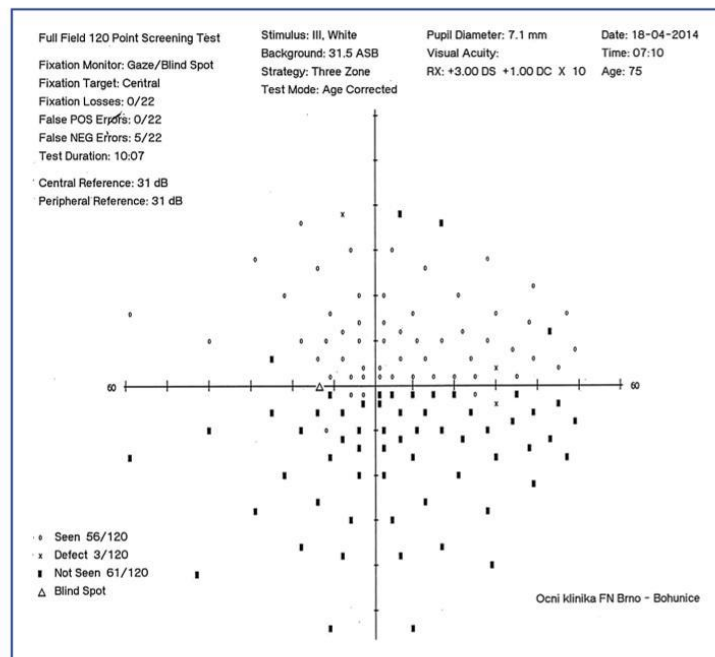


Figure 5. Cas 2. Nombreux scotomes dans la partie inférieure du champ visuel.



Figure 6. Cas 2. État stable après 3,5 ans (Fig. 5).

pouvons donc supposer que l'embolie a diminué au point que la circulation sanguine a été rétablie mais pas assez pour que le changement soit évident par observation macroscopique.

Cette méthode thérapeutique a été publiée également par d'autres auteurs. Le dossier de 19 patients qui avaient subi l'embolotomie réalisée par le laser Nd YAG a été publié par Opremcak et al. Les auteurs ont observé une réperfusion rétinienne chez tous les patients. L'acuité visuelle s'est améliorée de 4,7 lignes chez 89% des patients. Le diagnostic de 11 patients a été amélioré de plus de 4 lignes de l'optotype de Snellen. L'amélioration n'a pas été observée chez un seul patient à cause d'une hémorragie du vitré persistante. Cette dernière a été présente chez 7 patients et une hémorragie sous-hyaloïde chez un patient [2]. La réalisation réussie de l'embolotomie chez 5 patients avec BRAO a été publiée par Mason et al. La circulation sanguine a été rétablie chez tous les patients. Une hémorragie sous-rétinienne s'est produite chez 2 patients [3]. Les expériences avec l'embolotomie au laser ont été publiées également par Haritoglou et al. [4], Much et Hesse [5] et Reynard et Hanscom [6].

L'embolotomie est une des possibilités de l'influence thérapeutique de l'occlusion de l'artère centrale de la

rétine. Selon nos expériences, ce sont de grands embolotes placés au niveau de la papille optique qui sont pertinents pour cette intervention. L'embolotomie réalisée à temps peut conduire au rétablissement de la circulation rétinienne et à l'amélioration de l'acuité visuelle. En ce qui concerne les risques, c'est surtout l'apparition de l'hémorragie rétinienne ou du vitré qui peut survenir.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kanski JJ, editor. *Clinical ophthalmology, a systemic approach*. 6th ed Elsevier Butterworth Heinemann; 2007.
- [2] Opremcak E, Rehmar AJ, Ridenour CD, Borkowski LM, Kelley JK. Restoration of retinal blood flow via transluminal Nd:YAG embolysis/embolotomy (TYL/E) for central and branch retinal artery occlusion. *Retina* 2008;28:226–35.
- [3] Mason 3rd JO, Nixon PA, Albert Jr MA. Trans-luminal Nd:YAG laser embolysis for branch retinal artery occlusion. *Retina* 2007;27:573–7.
- [4] Haritoglou C, Wolf A, Ulbig MW. Laser embolotomy for central retinal artery occlusion. *Ophthalmologie* 2010;107:465–7.
- [5] Much MM, Hesse L. Treatment of retinal arterial branch occlusion with transluminal Nd:YAG laser embolotomy. *Ophthalmologie* 2014;111:144–50.
- [6] Reynard M, Hanscom TA. Neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser arteriotomy with embolotomy for central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 2004;137:196–8.

V. Matušková*, D. Vysloužilová, E. Vlčková
La clinique ophtalmologique, l'hôpital
universitaire de Brno, Jihlavská 20, 62500 Brno,
République tchèque

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : v.matuskova@email.cz
(V. Matušková)

Disponible sur Internet le 3 mai 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.027>

0181-5512/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

12.Závěr

V léčbě onemocnění makuly u dospělých pacientů došlo během posledních 10 let k výraznému pokroku. Lze očekávat, že vývoj v diagnostice a terapii poběží rychle dál.

V diagnostice onemocnění sítnice se budou pravděpodobně více uplatňovat principy umělé inteligence. Dnes umíme získat velmi kvalitní snímky sítnice, které posuzuje lékař. Dalším krokem ve vývoji bude možná hodnocení snímků počítačovou analýzou na principu tzv. deep learning.²⁴⁴

V terapii makulárních onemocnění lze předpokládat vývoj novým molekul k terapii dosud neléčitelných onemocnění jako je geografická atrofie nebo Stargardtova choroba.⁷⁵

V problematice léčby vlhké formy makulární degenerace nebo diabetického makulárního edému očekáváme vývoj nových preparátů biologické léčby s delším terapeutickým efektem a menším množstvím aplikací.

13. Soupis literatury a pramenů

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-943.
2. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol*. 2017; 32: 807–850.
3. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116.
4. Klein R, Klein BE, Linton KLP. Prevalence of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2020;127(4S):S122-S132.
5. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, et al. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol*. 2013;2013:895147.
6. Sorsby A. Department of Health and Social Security. Reports on Public Health and Medical Subjects. No. 128. The incidence and causes of blindness in England and Wales 1963-68. With an appendix on services available for incipient blindness. *Rep Public Health Med Subj (Lond)*. 1972;0(128):1-72.
7. Chen Y, Zeng J, Zhao C, et al. Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):344–351.
8. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(1):1-18.
9. Okubo A, Unoki K, Sameshima M, Sakamoto T. Numerous retinal pigment epithelial elevations and drusen associated with unusual dilated choroidal vessels seen at choriocapillaris level in macular area. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100634.
10. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(6):2857-2864.
11. Bhutto I, Luttly G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med*. 2012 Aug;33(4):295-317.
12. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996;380(6573):439-442.
13. Perrot-Applanat M. VEGF isoforms. *Cell Adh Migr*. 2012;6(6):526-527.

14. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; 9:669-76.
15. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):385-389.
16. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet.* 2005; 77:389–407.
17. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science.* 2006; 314(5801):992-3.
18. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, et al. Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):536-540.
19. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2001; 73(6):887-96.
20. Esparza-Gordillo J, Soria JM, Buil A, et al. Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics.* 2004;56(2):77-82.
21. Wistow G, Bernstein SL, Wyatt MK, Fariss RN, Behal A, Touchman JW, Bouffard G, Smith D, Peterson K. Expressed sequence tag analysis of human RPE/choroid for the NEIBank Project: over 6000 non-redundant transcripts, novel genes and splice variants. *Mol Vis.* 2002 Jun 15; 8:205-20.
22. Blom AM, Kask L, Ramesh B, Hillarp A. Effects of zinc on factor I cofactor activity of C4b-binding protein and factor H. *Arch Biochem Biophys.* 2003; 418(2):108-18.
23. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD; AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(5):716-726.
24. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2784–2790.
25. Blackmore TK, Fischetti VA, Sadlon TA, Ward HM, Gordon DL. M protein of the group A Streptococcus binds to the seventh short consensus repeat of human complement factor H. *Infect Immun.* 1998; 66(4):1427-31.
26. Oksjoki R, Jarva H, Kovanen PT, Laine P, Meri S, Pentikäinen MO. Association between complement factor H and proteoglycans in early human coronary

- atherosclerotic lesions: implications for local regulation of complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):630-636.
27. Rodríguez de Córdoba S, Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Lopez-Trascasa M, Sánchez-Corral P. The human complement factor H: functional roles, genetic variations and disease associations. *Mol Immunol.* 2004; 41(4):355-67.
 28. Despriet DD, Klaver CC, Witteman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2006;296(3):301-309.
 29. Leveziel N, Zerbib J, Richard F, et al. Genotype-phenotype correlations for exudative age-related macular degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(7):3090-4.
 30. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(2):199-206.
 31. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):421-424.
 32. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005; 308:419–421.
 33. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S, et al. Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics.* 2011;5(5):420-440.
 34. Zarepari S, Branham KE, Li M, et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):149-53.
 35. Sahu A, Lambris JD. Structure and biology of complement protein C3, a connecting link between innate and acquired immunity. *Immunological Reviews.* 2001; 180: 35–48.
 36. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *Faseb J.* 2000;14:835-846.
 37. Rutar M, Natoli R, Valter K, Provis JM. Analysis of complement expression in light-induced retinal degeneration: Synthesis and deposition of C3 by microglia/macrophages is associated with focal photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (8): 5347–5358.
-

38. Park KH, Fridley BL, Ryu E, et al. Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 3386-3393.
39. Maguire MG, Ying GS, Jaffe GJ, et al. CATT Research Group. Single-Nucleotide Polymorphisms Associated With Age-Related Macular Degeneration and Lesion Phenotypes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134:674-81.
40. Ristau T, Paun C, Ersoy L, et al. Impact of the common genetic associations of age-related macular degeneration upon systemic complement component C3d levels. *PLoS One.* 2014; 9(3): e93459.
41. Kortvely E, Hauck SM, Duetsch G, et al. ARMS2 is a constituent of the extracellular matrix providing a link between familial and sporadic age-related macular degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(1):79-88.
42. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):4.
43. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3227–3236.
44. Kanda A, Chen W, Othman M, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(41):16227-32.
45. Pulido JS, McConnell JP, Lennon RJ. Relationship between age-related macular degeneration-associated variants of complement factor H and LOC387715 with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:301–307.
46. Edwards DR, Gallins P, Polk M, et al. Inverse association of female hormone replacement therapy with age-related macular degeneration and interactions with ARMS2 polymorphisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):1873-1879.
47. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med.* 1997; 336:1769–1775.
48. Tosi GM, Caldi E, Neri G, et al. HTRA1 and TGF- β 1 Concentrations in the Aqueous Humor of Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(1):162-167.

49. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. 2006; 314(5801):992-3.
50. Zhang MX, Zhao XF, Ren YC, et al. Association between a functional genetic polymorphism (rs2230199) and age-related macular degeneration risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015; 14:12567-76.
51. Lana TP, da Silva Costa SM, Ananina G, et al. Association of HTRA1 rs11200638 with age-related macular degeneration (AMD) in Brazilian patients. *Ophthalmic Genet*. 2017; 28:1-5.
52. Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, et al. Drusen-associated degeneration in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4481-4488.
53. Ayoub T, Patel N. Age-related macular degeneration. *J R Soc Med*. 2009;102(2):56-61.
54. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? [published correction appears in *Retina*. 2011 Jan;31(1):208]. *Retina*. 2010;30(9):1333-1349.
55. Miotto S, Zemella N, Gusson E, et al. Morphologic Criteria of Lesion Activity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Consensus Article. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(3):298-308.
56. Tomi A, Marin I. Angiofluorographic aspects in age-related macular degeneration. *J Med Life*. 2014;7(4):4-17.
57. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr 14;52(5):2425-36.
58. Kolář P. Speciální vyšetřovací metody u VPMD. In: Kolář P, ed. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2008:83-92.
59. Němec P. Věkem podmíněná makulární degenerace. In: Němec P, ed. *Optická koherenční tomografie. Klinický atlas sítnicových patologií*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2017:155-193.
60. Singh SR, Lupidi M, Mishra SB, et al. Unique optical coherence tomographic features in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jul-Aug;65(4):451-457.
61. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*. 2018 Feb;32(2):262-286.
62. Kousal B. Diagnostika cévnatky. In: Němec P, ed. *Optická koherenční tomografie. Klinický atlas sítnicových patologií*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2017:249-296.

63. Němec P. OCT angiografie. In: Němec P, ed. *Optická koherenční tomografie. Klinický atlas sítnicových patologií*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2017:297-330.
64. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;64:1-55.
65. Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, Schmidt S, Staurengi G. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. In: Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Cham (CH): Springer; August 14, 2019.135-160.
66. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, et al. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1995 Mar;36(3):718-729.
67. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Scholl HP, Holz FG. Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):96-117.
68. Sawa M, Ober MD, Spaide RF. Autofluorescence and retinal pigment epithelial atrophy after subretinal hemorrhage. *Retina*. 2006;26(1):119-120.
69. Schmitz-Valckenberg S, Pfau M, Fleckenstein M, et al. Fundus autofluorescence imaging [published online ahead of print, 2020 Aug 3]. *Prog Retin Eye Res*. 2020;100893.
70. Hayashi K, de Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. *Ophthalmologica*. 1985;190(1):30-39.
71. Studnička J. Získaná chorioretinální onemocnění. In: Studnička J, ed. *Onemocnění sítnice a cévnatky v praxi*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2018:120-146.
72. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr*. 2017;8(1):40-53.
73. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1150-1155.
74. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: chroma and spectri Phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(6):666–677.
75. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014;121(3):693–701.

76. Reichhardt MP, Johnson S, Tang T, et al. An inhibitor of complement C5 provides structural insights into activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(1):362-370.
77. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(3):195-214.
78. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):486-494.
79. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group [published correction appears in Arch Ophthalmol 2000 Apr;118(4):488]. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1329-1345.
80. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001;108(5):841-852.
81. Stepanov A, Studnička J.: Použití anti VEGF léků v oftalmologii. *Klin Farmakol Farm*. 2019; 33(1): 19–21.
82. White RR, Sullenger BA, Rusconi CP. Developing aptamers into therapeutics. *J Clin Invest*. 2000;106(8):929-934.
83. Ernest J. Léčba VPMD. In: Ernest J, ed. *Makulární degenerace*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2010:137-249.
84. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr., et al. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 2805–2816.
85. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508–1521.
86. Chrapek O, Pitrová S, Dusek L, et al. Výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace u pacientů evidovaných v celonárodním registru AMADEUS. *Česk Slov Oftalmol*. 2010;66(3):110-8.
87. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an antivascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:859–70.

88. Chen Y, Wiesmann Ch, Germaine F, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinitymatured Fabin Complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999;293:865–81.
89. Blick S, Keating G, Wagstaff A. Ranibizumab. *Adis Drug Profile.* 2007;8:1199–206.
90. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al, for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;14:1419–31.
91. Brown DM, Michels M, Kaiser P, et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;1:57–65.
92. Prema A, Huibin Y, Wilson L. Randomized, doublemasked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:315–24.
93. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology.* 2011;118:831–9.
94. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118:663–71.
95. Silva R, Berta A, Larsen M, et al.; TREND Study Group. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology.* 2018;125(1):57-65.
96. Hatz K, Prünte C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2016 Oct;100(10):1341-5.
97. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: ametaanalysis. *JAMA.* 2011;305:487–94.
98. Holz FG , Bandello F , Gillies M , et al . Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the luminous programme. *Br J Ophthalmol.*2013;97:1161–7.
99. Bandello F, Staurenghi G, Ricci F, et al. Safety and tolerability of ranibizumab in uni/bilateral neovascular age-related macular degeneration: 12-month TWEEYE study. *British Journal of Ophthalmology.* 2020;104:64-73.
100. Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, et al. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol.* 2012;154:222–226.

101. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012; 44(1): 1–9.
102. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology.* 2014;121:193–201.
103. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(3):1173-1187.
104. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD011346.
105. 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 Jan;128(1):89-99.
106. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1080-1089.
107. 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 Jan;127(1):72-84.
108. 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.
109. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG, et al. Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab. *J Vitreoretin Dis.* 2020;4(4):269-279.
110. Haug SJ, Hien DL, Uludag G, et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;18:100680.
111. Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, et al. Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and/or Vascular Occlusion after Brolucizumab Treatment [published online ahead of print, 2020 Sep 29]. *Ophthalmol Retina.*
112. Šerý O, Janoutová J, Ewerlingová L, et al. CD36 gene polymorphism is associated with Alzheimer's disease. *Biochimie.* 2017 Apr;135:46-53.

113. Dedania VS, Bakri SJ. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents: what is the evidence? *Retina*. 2015;35:841–858.
114. Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S, et al. Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1102-1108.
115. Bardak H, Bardak Y, Ercalik Y, et al. Effect of ARMS2 gene polymorphism on intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Genet Mol Res*. 2016 Dec 19;15(4).
116. Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y. Pharmacogenetics of Complement Factor H Y402H Polymorphism and Treatment of Neovascular AMD with Anti-VEGF Agents: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2015 Sep 28;5:14517.
117. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009 Dec;127(12):1596-602. Erratum in: *Arch Ophthalmol*. 2012 Jul 1;130(7):856.
118. Wong TY, Ferreira A, Hughes R, Carter G, Mitchell P. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):9-25.e12.
119. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(3):289–296
120. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, et al. Progression of Myopic Maculopathy during 18-Year Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(6):863-877.
121. Seko Y, Seko Y, Fujikura H, et al. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(13):3287–3291.
122. Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):611–615.
123. Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2349–2353.
124. Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, et al. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):5004–5009

125. Velazquez-Villoria A, Recalde S, Anter J, et al. Evaluation of 10 AMD Associated Polymorphisms as a Cause of Choroidal Neovascularization in Highly Myopic Eyes. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162296.
126. Muragaki Y, Mattei MG, Yamaguchi N, Olsen BR, Ninomiya Y. The complete primary structure of the human alpha 1 (VIII) chain and assignment of its gene (COL8A1) to chromosome 3. *Eur J Biochem*. 1991;197(3):615-622.
127. Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:495–525.
128. Flores-Moreno I, Lugo F, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. The relationship between axial length and choroidal thickness in eyes with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):314-319.e1.
129. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015 Mar;99(3):289-96).
130. Byeon SH, Kwon OW, Lee SC, Kim SS, Koh HJ. Indocyanine green angiographic features of myopic subfoveal choroidal neovascularization as a prognostic factor after photodynamic therapy. *Korean J Ophthalmol*. 2006;20(1):18-25. doi:10.3341/kjo.2006.20.1.18
131. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial – VIP report no. 3. *Ophthalmology*. 2003;110(4):667–673.
132. Curcio CA, Saunders PL, Younger PW, Malek G. Peripapillary chorioretinal atrophy: Bruch's membrane changes and photoreceptor loss. *Ophthalmology*. 2000;107(2):334-343.
133. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-92.e2.
134. Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. Influence of myopic macular degeneration severity on treatment outcomes with intravitreal aflibercept in the MYRROR study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e729-e735.
135. Agarwal A, Invernizzi A, Singh RB, et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2018;8(1):13.

136. D'Ambrosio E, Tortorella P, Iannetti L. Management of uveitis-related choroidal neovascularization: from the pathogenesis to the therapy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:450428.
137. Liu TYA, Zhang AY, Wenick A. Evolution of Choroidal Neovascularization due to Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome on Multimodal Imaging including Optical Coherence Tomography Angiography. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2018;2018:4098419.
138. Hoang QV, Cunningham ET, Sorenson JA, Freund KB. The “pitchfork sign” a distinctive optical coherence tomography finding in inflammatory choroidal neovascularization. *Retina.* 2013;33(5):1049–1055.
139. Pichi F, Sarraf D, Morara M, Mazumdar S, Neri P, Gupta V. Pearls and pitfalls of optical coherence tomography angiography in the multimodal evaluation of uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2017;7(1):20.
140. Neri P, Lettieri M, Fortuna C, Manoni M, Giovannini A. Inflammatory choroidal neovascularization. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16(4):245-251.
141. Agrawal RV, Biswas J, Gunasekaran D. Indocyanine green angiography in posterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(4):148–159.
142. Wachtlin J, Heimann H, Behme T, Foerster MH. Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241(11):899–906.
143. Martidis A, Miller DG, Ciulla TA, Danis RP, Moorthy RS. Corticosteroids as an antiangiogenic agent for histoplasmosis-related subfoveal choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999;15(5):425–428.
144. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. EFFICACY AND SAFETY OF RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO UNCOMMON CAUSE: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina.* 2018;38(8):1464-1477.
145. Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina.* 2013 Sep;33(8):1659-72.
146. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82-118.
147. Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 1994;101(10):1727-1737.

148. Goldenberg D, Moisseiev E, Goldstein M, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography: Choroidal thickness and correlations with age, refractive error, and axial length. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012; 43: 296-301.
149. Yannuzzi LA, Freund KB, Goldbaum M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2000;107:767-77.
150. Dansingani KK, Balaratnasingam C, Naysan J, Freund KB. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*. 2016;36:499-516.
151. Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T and Behar-Cohen F: Pachychoroid: An inherited condition? *Retina*. 35: 10-16, 2015.
152. Yannuzzi LA. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986;84:799-845.
153. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33.
154. Baek J, Kook L, Lee WK. Choriocapillaris Flow Impairments in Association with Pachyvessel in Early Stages of Pachychoroid. *Sci Rep*. 2019;9(1):5565.
155. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*. 1996;103:2070-9.
156. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new pathophysiology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82-118.
157. Klein ML, Van Buskirk EM, Friedman E, Gragoudas E, Chandra S. Experience With Nontreatment of Central Serous Choroidopathy. *Arch Ophthalmol*. 1974;91(4):247-250.
158. Shahin MM. Angiographic characteristics of central serous chorioretinopathy in an Egyptian population. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:342-5.
159. Framme C, Walter A, Gabler B, Roider J, Sachs HG, Gabel VP, et al. Fundus autofluorescence in acute and chronic-recurrent central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83:161-7.
160. Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, Karandikar SS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol*. 2018;11(2):103-112.
161. Loo RH, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2002;22:19-24.

162. Gäckle HC, Lang GE, Freissler KA, Lang GK. Central serous chorioretinopathy. Clinical, fluorescein angiography and demographic aspects. *Ophthalmologe*. 1998;95:529–33.
163. Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, Karandikar SS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol*. 2018;11(2):103-112.
164. Boguszaková J. Sklivec a sítnice. In: Kuchynka P, ed. *Oční lékařství*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2007:253-369.
165. Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye (Lond)*. 2015;29(8):1003-1012.
166. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer*. 2016;65:130-138.
167. Lim JW, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(4):514-517.
168. Behnia M, Khabazkhoob M, Aliakbari S, et al. Improvement in visual acuity and contrast sensitivity in patients with central serous chorioretinopathy after macular subthreshold laser therapy. *Retina*. 2013;33(2):324-328.
169. Roisman L, Magalhães FP, Lavinsky D, Moraes N, Hirai FE, Cardillo JA, Farah ME. Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44(5):465-70.
170. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol*. 2004 Oct 29;4:15.
171. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(2):307-315.e2.
172. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y. System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):e594-e601.
173. Shin MC, Lim JW. Concentration of cytokines in the aqueous humor of patients with central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(9):1937-1943.

174. Arevalo JF, Espinoza JV. Single-session combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(8):1159-1166.
175. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, Sengul A, Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr Eye Res*. 2010;35(2):91-98.
176. Chung YR, Seo EJ, Lew HM, Lee KH. Lack of positive effect of intravitreal bevacizumab in central serous chorioretinopathy: meta-analysis and review. *Eye (Lond)*. 2013;27(12):1339-1346.
177. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: Clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2001;108:2237–2248.
178. Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, Watanabe A, Tsuneoka H. One-year results of reduced fluence photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: the outer nuclear layer thickness is associated with visual prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(8):1909-17.
179. Savastano MC, Rispoli M, Lumbroso B. THE INCIDENCE OF NEOVASCULARIZATION IN CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *Retina*. 2020;10.1097/IAE.0000000000002810.
180. Wu JS, Chen SN. Optical Coherence Tomography Angiography for Diagnosis of Choroidal Neovascularization in Chronic Central Serous Chorioretinopathy after Photodynamic Therapy. *Sci Rep*. 2019;9(1):9040.
181. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. *Dev Ophthalmol*. 2017;58:1-10.
182. Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:20-68.
183. Sosna T, Netuková M. Patofyziologie a patogeneze makulárních edémů. In: Ernest J, ed. *Makulární edémy*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2014:33-47.
184. Duh E., et al. Diabetic retinopathy and systematic complications. In Duh E. (Ed.), *Diabetic retinopathy*. New Jersey: Humana Press; 2009: 465–485.
185. Studnička J. Cévní onemocnění sítnice a cévnatky. In: Studnička J, ed. *Onemocnění sítnice a cévnatky v praxi*. Praha, Czechia: Mladá fronta; 2018:147-172.

186. Sosna T. Diabetická retinopatie v dalších souvislostech. In: Sosna T, ed. *Diabetická retinopatie. Diagnostika, prevence, léčba*. Praha, Czechia: Axonite CZ; 2016:160.
187. Reháček M. Diferenciální diagnostika kmenové okluze sítnicové vény. In: Řehák J, ed. *Venózní okluze sítnice*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:109.
188. Fišer I. Cystoidní makulární edém. In: Kuchynka P, ed. *Oční lékařství*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2007:329-336.
189. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. Diabetes control and complications trial research group. *Ophthalmology*. 1995;102:647-61.
190. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998;352:837-53.
191. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, *et al*. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1079-84.
192. Kremser BG, Falk M, Kieselbach GF. Influence of serum lipid fractions on the course of diabetic macular edema after photocoagulation. *Ophthalmologica*. 1995;209:60-3.
193. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 1796-806.
194. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):694-698.
195. Reddy S, Hu A, Schwartz SD. Ultra wide field fluorescein angiography guided targeted retinal photocoagulation (TRP). *Semin Ophthalmol*. 2009; 24: 9–14.
196. Muqit, MM, Marcellino, GR, Henson, DB, *et al*. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91: 251–258.
197. Rym M. Peripheral Lesions in Non Proliferative Diabetic Retinopathy Using Wide Field Angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016;57(12):6339.
198. Talks SJ, Bhatia D, Menon G, *et al*. Randomised trial of wide-field guided PRP for diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *Eye (Lond)*. 2019;33(6):930-937.

199. Brown DM, Ou WC, Wong TP, et al. Targeted Retinal Photocoagulation for Diabetic Macular Edema with Peripheral Retinal Nonperfusion: Three-Year Randomized DAVE Trial. *Ophthalmology*. 2018;125(5):683-690.
200. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1173-9.
201. Luttrull JK, Sramek C, Palanker D, Spink CJ, Musch DC. Long-term safety, high-resolution imaging, and tissue temperature modeling of subvisible diode micropulse photocoagulation for retinovascular macular edema. *Retina*. 2012;32:375-86.
202. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(12):1736-1750.
203. Kasein P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study). *Diabetes Care*. 2010; 33: 2399–2405.
204. Mitchel P, Bandello F, Schmidt -Erfurth U, et al. The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118 : 615–625.
205. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2247–2254.
206. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-2385.
207. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-317.
208. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-1914.
209. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:116-8.
210. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1–32.
211. Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing C. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087–93.

212. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Pringle E, Kanavos P. PARS PLANA VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina*. 2017;37(5):886-895.
213. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
214. Lisa Gracia M, Vieitez Santiago M, Salmón Gonzalez Z, Qiu Liu S, Hernández Hernández JL, Napal Lecumberrri JJ. La hipertensión arterial y el score de Framingham de riesgo vascular en la obstrucción venosa retiniana [Hypertension and Framingham general vascular risk score in retinal vein occlusion]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36(4):193-198.
215. Vieira MJ, Campos A, do Carmo A, Arruda H, Martins J, Sousa JP. Thrombophilic risk factors for retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2019;9(1):18972.
216. Řehák J, Rehak M. Fotokoagulační terapie okluze větve sítnicové vény. In: Řehák J, ed. *Venózní okluze sítnice*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:109.
217. The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep;98(3):271–82.
218. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-162.
219. Rehak J, Dusek L, Sin M, Babkova B, Pracharova Z, Rehak M. Long term visual outcome after arteriolar constriction in patients with branch retinal vein occlusion. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(4):577-582.
220. Tan CS, Li KZ, Sadda SR. Wide-field angiography in retinal vein occlusions. *Int J Retina Vitreous*. 2019;5(Suppl 1):18.
221. Singer MA, Tan CS, Surapaneni KR, Sadda SR. Targeted photocoagulation of peripheral ischemia to treat rebound edema. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:337-341.
222. Rehak M, Tilgner E, Franke A, Rauscher FG, Brosteanu O, Wiedemann P. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(5):745-752.
223. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.e1.

224. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.e1.
225. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-809.
226. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):209-219.
227. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: One-year results of the phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121:202–208.
228. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123:330–336.
229. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone in-travitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2453–60.
230. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2013 Jan;27(1):65–71.
231. Studnička J. Indikace Avastinu v oftalmologii. *Cesk Slov Oftalmol*. 2010 Nov;66(5):229-33.
232. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye (Lond)*. 2016 Oct;30(10):1277-1292.
233. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0083459&tab=texts>
234. Reháček M, Řehák J. Klasifikace kmenové okluze sítnicové vény. In: Řehák J, ed. *Venózní okluze sítnice*. Praha, Czechia: Grada Publishing; 2011:106.
235. Moisseiev E, Sagiv O, Lazar M. Intense exercise causing central retinal vein occlusion in a young patient: case report and review of the literature. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(1):116-120.

236. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in Chest. 2016 Oct;150(4):988]. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
237. Schmidt-Erfurth U, Kusserow C, Barbazetto IA, et al. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillarangiomas. *Ophthalmology*. 2002;109:1256–66
238. Saitta A, Nicolai M, Giovannini A, Mariotti C. Juxtapapillary retinal capillary hemangioma: new therapeutic strategies. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(3):71-75.
239. Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, et al. MANAGEMENT OF RETINAL HEMANGIOBLASTOMA IN VON HIPPEL-LINDAU DISEASE. *Retina*. 2019;39(12):2254-2263.
240. Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time. *Ophthalmology*. 1980 Jan;87(1):75-8.
241. Schrag M, Youn T, Schindler J, Kirshner H, Greer D. Intravenous Fibrinolytic Therapy in Central Retinal Artery Occlusion: A Patient-Level Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1148-54.
242. <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093650&tab=texts>
243. Man V, Hecht I, Talitman M, et al. Treatment of retinal artery occlusion using transluminal Nd:YAG laser: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(10):1869-1877.
244. <https://optima.meduniwien.ac.at/research/overview/>

14. Seznam zkratek

ARMS2	age related maculopathy susceptibility 2
BRVO	branch retinal vein occlusion - větвовá žilní okluze
C2	komponenta komplementu 2
C3	komponenta komplementu 3
CFH	komplemt faktor H
CRVO	central retinal vein occlusion - kmenová žilní okluze
CRT	central retinal thickness - cetrální tloušťka sítnice
CSCHR	centrální serózní chorioretinopatie
CVN	choroidální neovaskulární membrána
DME	diabetický makulární edém
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study
EDI-OCT	enhance depth optická kohereční tomografie
FAF	fundus autofluorescence
IF	impakt faktor
HTRA1	high temperature requirement A serine peptidase 1
ICG	indocyaninová angiografie
ME	makulární edém
MEK	mitogen-activated protein kinase
MEKAR	MEK inhibitor associated serous retinopathy
OCT	optická kohereční tomografie
PDT	fotodynamická terapie
PIGF	placentární růstový faktor
RPE	retinální pigmentový epitel
RVO	retinal vein occlusion - okluze sítnicové žíly
SNP	jednonukleotidový polymorfismus
SS-OCT	swept source optická koherenční tomografie
T	Thymin
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VEGFR	receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor
VPMD	věkem podmíněná makulární degenerace
ZO	zraková ostrost

15. Seznam obrázků

Všechny snímky použité v habilitační práci jsou z fotoarchivu autorky.

Barevná fotodokumentace, red free snímky, autofluorescence a snímky fluorescenční angiografie byly provedeny na kameře Model Model FF 450+ IR, výrobce Carl Zeiss Meditec, Image capture software Visupac 500, software version 4.5.2.

Obr. 1 - Nález na fundu u suché formy VPMD	15
Obr. 2 - Jednotlivé typy vlhké formy VPMD	15
Obr. 3 - Komplikující nálezy vlhké formy VPMD.....	16
Obr. 4 - Nález na fluorescenční angiografii	17
Obr. 5 - Záznam z OCT - kvalitativní a kvantitativní analýza	18
Obr. 6 - Nález na OCT u vlhké formy VPMD	18
Obr. 7 - Nálezy na OCT specifické pro VPMD	19
Obr. 8 - Nález z OCT angiografie	20
Obr. 9 - Nález na fundu u pacienta s defekty retinálního pigmentového epitelu	21
Obr. 10 - Diferenciální diagnostika VPMD.....	22
Obr. 11 - Myopická CNV	92
Obr. 12 - Pozánětlivá choroidální neovaskulární membrána	95
Obr. 13 - Nález u pacienta s akutní centrální serózní chorioretinopatií	117
Obr. 14 - Nálezy u pacientů s chronickou centrální serózní chorioretinopatií	118
Obr. 15 - Makulární edém	141
Obr. 16 - Diferenciální diagnostika kmenové žilní okluze.....	142
Obr. 17 - Diabetický makulární edém	145
Obr. 18 - Nález na OCT angiografii u pacienta s větвовou žilní sítnicovou okluzí	148

16. Seznam tabulek

Tabulka 1 – Stručný přehled cévních onemocnění sítnice projevující se rozvojem makulárního edému

17. Seznam odborných publikací, které jsou součástí předkládané habilitační práce

Publikace v časopisech s IF – první autor:

Matušková V, Vysloužilová D, Vlková E. L'utilisation du laser Nd YAG pour le traitement de l'occlusion de la branche de l'artère centrale de la rétine. *Journal français d'ophtalmologie*. 2016; 39:115-117.

Matušková V, Vysloužilová D, Uher M. Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy: Predisposing Factors for Visual Acuity Outcomes. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(5):690-699.

Matušková V, Balcar VJ, Khan NA, Bonczek O, Ewerlingova L, Zeman T, Kolář P, Vysloužilová D, Vlková E, Šerý O. CD36 gene is associated with intraocular pressure elevation after intravitreal application of anti-VEGF agents in patients with age-related macular degeneration: Implications for the safety of the therapy. *Ophthalmic Genet*. 2018;39(1):4-10.

Matušková V, Zeman T, Ewerlingová L, Hlinomazová Z, Souček J, Vlková E, Goswami Nandu, Balcar VJ, Šerý O. An association of neovascular age-related macular degeneration with polymorphisms of CFH, ARMS2, HTRA1 and C3 genes in Czech population. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(6):691-699.

Publikace v časopisech s IF – spoluautor:

Stepanov A, Pencak M, Nemicansky J, Matuskova V, Stredova M, Beran D, Studnička J. Results of Ranibizumab Treatment of the Myopic Choroidal Neovascular Membrane according to the Axial Length of the Eye. *J Ophthalmol*. 2020;2020:3076596.

Woo SJ, Veith M, Hamouz J, Ernest J, Zalewski D, Studnicka J, Vajas A, Papp A, Gabor V, Luu J, Matuskova V, Yoon YH, Pregun T, Kim T, Shin D, Bressler NM. Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for

Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Jan 1;139(1):68-76.

Publikace v časopisech bez IF – první autor

Matušková V, Vysloužilová D. Možnost léčby oboustranného makulárního edému bez anti VEGF léčby. *Čes. a slov. Oftal.* 2010; 66(1): 30-35.

Matušková V, Vysloužilová D. Využití intravitreální aplikace ranibizumabu v léčbě pozánětlivých neovaskulárních membrán – kazuistické sdělení. *Čes. a slov. Oftal.* 2010; 66(2): 89-91.

Matušková V, Kolář P, Vysloužilová D, Vlková E, Dušek L, Kandrnal V, Jarkovský J, Uher M. Ranibizumab v léčbě vlhké formy VPMD – dvouleté výsledky léčby z registru AMADEuS. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68 (5):171-177.

Matušková V, Vysloužilová D, Vlková E. Kontracepce a oční tromboembolické příhody. *Čes. a slov. Oftal.* 2013; 69 (2): 87-90.

Matušková V, Vysloužilová D. Využití anti VEGF preparátu a PDT v léčbě retinálního juxtapapilárního hemangiomu. *Čes. a slov. Oftal.* 2014; 70(5): 196-200.

Matušková V. Ranibizumab v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. *Farmakoterapie.* 2014; 10 (6): 738–743.

Matušková V, Holubcová B. Výsledky léčby diabetického makulárního edému pomocí intravitreální aplikace ranibizumabu – roční zkušenosti. *Diabetologie Metabolismus Endokrinologie Vyziva.* 2014; 17 (3): 189-194.

Matušková V. Retinální tubulace. *Čes. a slov. Oftal.* 2015; 71(2): 83-86.

Matušková V. Syndrom normoglykemického zhoršení. *Kasuistiky v diabetologii.* 2015;13 (2): 11-17.

Matušková V. Centrální serózní chorioretinopatie jako maskující syndrom choroidálního hemangiomu. *Čes. a slov. Oftal.* 2016; 72 (6): 209-214.

Matušková V. Přínos přípravků proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru v oftalmologii. *Farmakoterapeutická revue*. 2018;3:219-224.

Publikace v časopisech bez IF - spoluautor

Vysloužilová V, Kolář P, Matušková V, Vlková E. Léčba vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace fotodynamickou terapií s verteporfinem - dlouhodobé výsledky. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68 (3): 98-101.

Vysloužilová D, Kolář P, Matušková V. Využití fotodynamické terapie v léčbě myopických neovaskulárních membrán. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68 (3):131-134.

18. Souhrn poznatků habilitační práce

Získaná onemocnění makuly představují skupinu řady klinických jednotek. Nejpoužívanější léčbou je v dnešní době intravitreální aplikace látek proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru (anti-VEGF). Mezi indikace této léčby patří vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace, diabetický makulární edém, makulární edém následkem sítnicové žilní okluze, myopické, pozánětlivé a idiopatické choroidální neovaskulární membrány. Ve všech indikacích je nutné včasné zahájení léčby a k dosažení výsledků srovnatelných s klinickými studiemi je potřeba aplikovat dostatečné množství dávek. U pacientů s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace je dnes nejvhodnější aplikační režim treat and extend. U pacientů s diabetem je navíc nutná důsledná kompenzace základního onemocnění. U pacientů s myopickými, pozánětlivými a idiopatickými choroidálními neovaskularizacemi je anti-VEGF léčba aplikována v individuálním režimu s důrazem na nález na optické koherenční tomografii. Jedinou léčbou pacientů s chronickou centrální serózní chorioretinopatií je fotodynamická terapie s Visudyne.