

**Masarykova univerzita v Brně**  
**Lékařská fakulta**  
**Oční klinika**

**Přednosta: prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.**

**LÉČBA MAKULÁRNÍHO EDÉMU**  
**(Soubor komentovaných prací)**

**MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.**

**Habilitační práce**

**Brno 2016**

**Poděkování:**

**Děkuji přednostovi katedry oftalmologie Masarykovy univerzity v Brně, Prof. MUDr. Evě Vlkové, CSc. za možnost absolvovat habilitační řízení v oboru oftalmologie.**

**Děkuji přednostovi katedry oftalmologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci Prof. MUDr. Jiřímu Řehákovi, CSc., FEBO za veškerou podporu při realizaci této práce.**

**V Brně, 28.11.2016**

**Oldřich Chrapek**

# Obsah

<b>1.</b>	
<b>ÚVOD</b>	<b>5</b>
1.1. MAKULÁRNÍ EDÉM A JEHO PŘÍČINY	5
1.2. PŘÍLOHY K ÚVODNÍ KAPITOLE	6
1.2.1. . O.Chrapek Diferenciální diagnostika makuly. 1. vydání, Novartis s.r.o., 2010.	6
<b>2. LÉČBA MAKULÁRNÍHO EDÉMU A JEHO PŘÍČIN</b>	<b>23</b>
2.1. LÉČBA MAKULÁRNÍHO EDÉMU A JEHO PŘÍČIN – LITERÁRNÍ DATA	23
2.1.1. LÉČBA CENTRÁLNÍ SERÓZNÍ CHORIORETINOPATIE	23
2.1.2. LÉČBA VLHKÉ FORMY VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE	24
2.1.3 LÉČBA DIABETICKÉHO MAKULÁRNÍHO EDÉMU	24
2.1.4. Chrapek, O., Řehák, J. Centrální serózní chorioretinopatie. Léčba, diferenciální diagnostika. Souborný referát II. část. Čes. a slov. Oftal., 58, 2002, No 2, p. 122-129.	26
2.1.5. Chrapek, O., Jirková, Šín, M. Léčba diabetické retinopatie. Postgraduální medicína, 2012, 14(6), p.668-675.	35
2.1.6. Chrapek, O. Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Remedia, 17, 2007, No. 6, p. 610-616.	44
2.1.7. Chrapek, O., Řehák, J. Léčba centrální serózní chorioretinopatie-naše zkušenosti. Čes. a slov. Oftal., 58, 2002, No. 1, p. 51-56.	51
2.1.8. Chrapek, O., Řehák, J. Argon laserová fotokoagulace v terapii vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 1, p. 45-53.	58
2.1.9. Chrapek, O., Řehák, J. Fotodynamická terapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Choroby hlavy a krku, 2004, No.3-4, p.29-38.	68
2.1.10. Chrapek, O., Jirková, B. Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGFpreparátů. Remedia, 18, 2008, No. 5, p. 389-394.	79
2.1.11. Chrapek, O., Pitrová, Š., Dušek, L., et al. J. Výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace u pacientů evidovaných v celonárodním registru AMADEUS. Čes. a Slov. Oftal., 66, 2010, No. 3, p.110-118.	85
2.1.12. Dušek, L., Pitrová, Š., Řehák, J., Vlková, E., Chrapek, O., 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. Oftal., 66, 2010, No. 3, p.99-109.	95
2.1.13. Chrapek, O., Jarkovský, J., Studnička, J. et al. The efficacy of ranibizumab treatment in clinical practice in patients with the wet form of age-related macular degeneration. The results of the Czech National Registry. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015, 159 (3), p. 407-412. IF 1.661.	107
2.1.14. Řehák, J., Chrapek, O., Prachařová, Z., Gbelcová, M. Naše zkušenosti v léčbě diabetické makulopatie. Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 2, p. 112-117.	114
<b>3. VÝZKUM MAKULÁRNÍHO EDÉMU A JEHO PŘÍČIN NA OČNÍ KLINICE FN A LF UP V OLOMOUCI</b>	<b>121</b>
3.1. LABORATORNÍ VÝZKUM MAKULÁRNÍHO EDÉMU A JEHO PŘÍČIN NA OČNÍ KLINICE FN A LF UP V OLOMOUCI	121
3.1.1. PROANGIOGENNÍ A ANTIANGIOGENNÍ FAKTORY VE SKLIVCI DIABETIKŮ	121
3.1.2 PROANGIOGENNÍ A ANTIANGIOGENNÍ FAKTORY VE SKLIVCI DIABETIKŮ – LITERÁRNÍ DATA	122
3.1.3. Křížová, L., Kalousová M., Kuběna, A. A., Chrapek, O., - Corresponding Author et al. Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. Journal of Ophthalmology, IF 1,425, Volume 2015 (2015), Article ID 478509,	

doi:10.1155/2015/478509.....	124
<b>3.2. KLINICKÝ VÝZKUM MAKULÁRNÍHO EDÉMU A JEHO PŘÍČIN NA OČNÍ KLINICE FN A LF UP V OLOMOUCI.....</b>	<b>132</b>
3.2.1. MAKULÁRNÍ EDÉM V KLINICKÉ PRAXI VÝSLEDKY A DOPORUČENÍ.....	132
3.2.2. MAKULÁRNÍ EDÉM V KLINICKÉ PRAXI VÝSLEDKY A DOPORUČENÍ – LITERÁRNÍ DATA.....	132
3.2.3. Chrapek, O., Jirková, B., Kandrnl, V., et al. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015, 159 (1), p. 120-123. IF 1.661.....	135.
3.2. 4. Chrapek, O., Jarkovský, J., Šín, M., et al. Prognostic factors of early morphological response to treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration. Journal of Ophthalmology. IF 1,935, Special Issue Advances in Retinal Therapeutics, Volume 2015 (2015), Article ID 867479, <a href="http://dx.doi.org/10.1155/2015/867479">http://dx.doi.org/10.1155/2015/867479</a> .....	140
<b>4.</b>	
<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>145</b>
<b>5. LITERATURA.....</b>	<b>146</b>

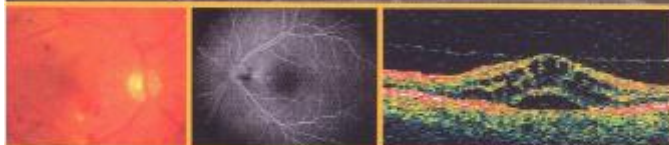
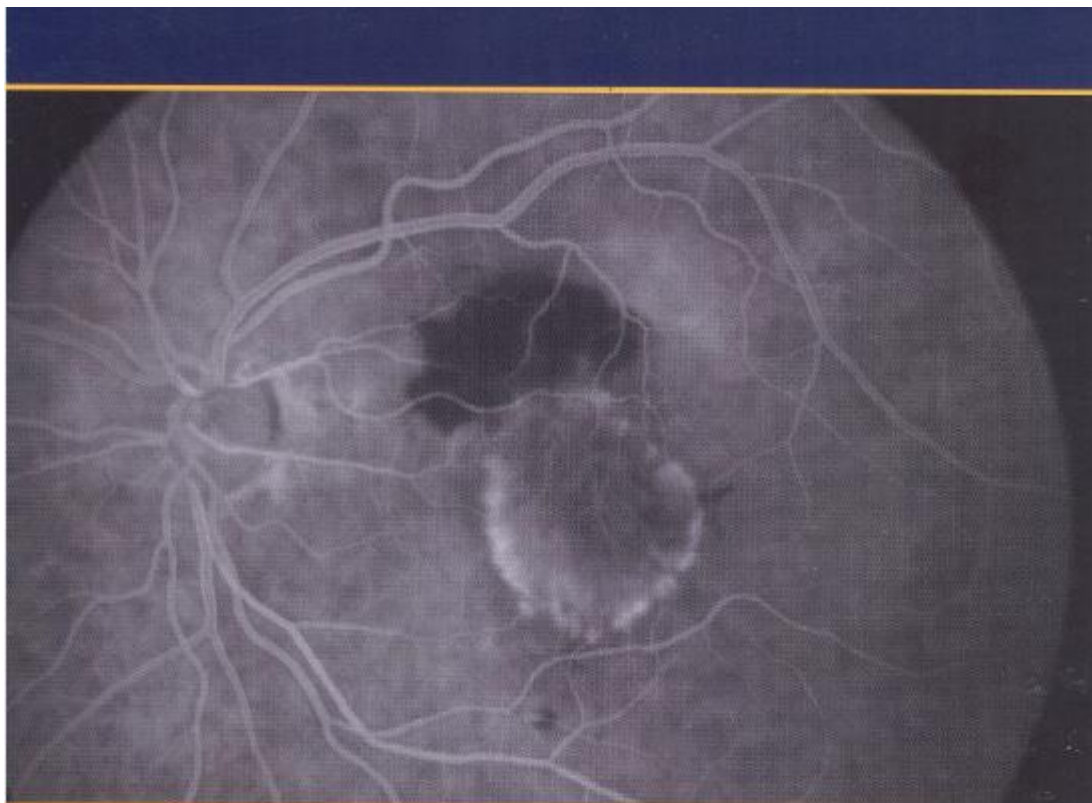
# 1. Úvod

## 1.1. Makulární edém a jeho příčiny

Macula lutea neboli žlutá skvrna sítnice je centrální část sítnice zodpovědná za direktní neboli centrální vidění. Je uložena na zadním pólu oka a v jejím úplném středu je fyziologická prohlubeň označovaná jako ústřední jamka žluté skvrny sítnice s průměrem pouhých 350  $\mu$ . O makulárním edému hovoříme, je-li tato centrální část sítnice prostoupena tekutinou. Příčin makulárního edému může být řada, k těm nejčastějším patří centrální serózní chorioretinopatie, vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace a diabetický makulární edém (1), jejichž diagnostice a léčbě se věnuji po celou svou profesní kariéru. K těmto nozologickým jednotkám jsem rovněž směřoval svou vědecko-výzkumnou činnost. Blíže o diferencíálně diagnostické rozvaze při makulárním edému v následné autorově práci.

## **1.2. Přílohy k úvodní kapitole**

**1.2.1. O.Chrapek Diferenciální diagnostika makuly. 1. vydání, Novartis s.r.o., 2010.**



# Diferenciální diagnostika makuly

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.



## ■ CENTRÁLNÍ SERÓZNÍ CHORIORETINOPATIE (CSCHR)

postihuje nejčastěji osoby třetího až pátého decenia. Obvykle jde o osoby zcela zdravé. Postiženo bývá jen jedno oko. Obě oči bývají postiženy vzácně a v těchto případech obvykle ne současně, nýbrž po vyhojení choroby na jednom oku se po určitém časovém intervalu choroba manifestuje na oku druhém. CSCHR postihuje častěji muže než ženy, poměr postižení mužů a žen bývá v literatuře uváděn od 3:1 až po 9:1.

Pacient udává mírný pokles zrakové ostrosti (ZO) postiženého oka, vÍzus dosahuje hodnot 6/9 či 6/12, deformity obrazu tzv. metamorfopsie, zmenšení obrazu tzv. mikropsie, může se objevit porucha adaptace na tmu, porucha barvocitu, které jsou literárně uváděny v modro-žluté, jindy červeno-zelené složce.

Oftalmoskopicky je pozorovatelná kruhovitá či oválná ablace neuroepitelu v oblasti zadního pólu oka, která je lemována prstencem třpytivých reflexů. Foveolární reflex obvykle chybí.

Biomikroskopicky je zřejmé, že odchlípený neuroepitel je normální tloušťky, transparentní. Ablaci neuroepitelu potvrzuje stín retinálních cév vržený na pigmentový list sítnice (RPE). Někdy lze na zadní ploše odloučeného neuroepitelu zahlédnout drobné precipitáty, které jsou pravděpodobně fibrinového původu. Subretinální tekutina může být čirá i kalná. Případné přidružené odchlípení RPE se biomikroskopicky projeví jako drobné žluté ložisko (Obr. 1). Subretinální krvácení svědčí proti CSCHR. Ve sklivci nenacházíme známky zánětlivé aktivity. Po proběhlém onemocnění vznikají přesuny pigmentu v oblasti RPE makuly. V některých případech mohou opakované ataky či chronická forma nemoci vést k takovým přesunům pigmentu v makule, které připomínají suchou formu věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD).

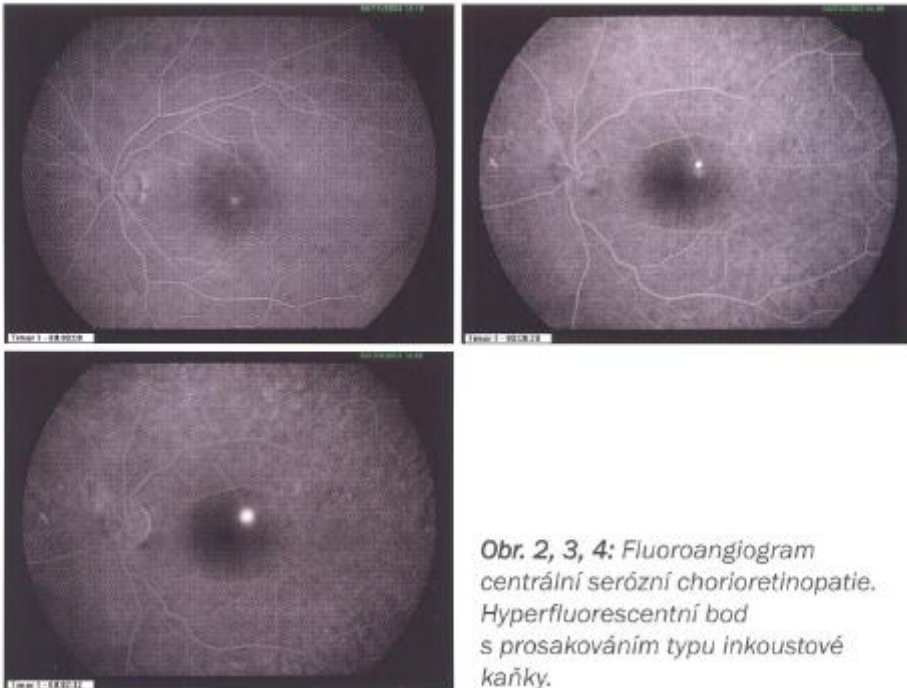


Obr. 1: Biomikroskopický nálezn při centrální serózní chorioretinopatii.

Při fluorescenční angiografii (FAG) rozlišujeme dva základní patologické obrazy:

- A. Obraz inkoustové kaňky. V časné arteriovenózní fázi nacházíme hyperfluorescentní bod. V časné venózní fázi z něj dochází k difúzi barviva všemi směry a bod se mění do obrazu rozpíjející se inkoustové kaňky. V pozdních venóz-





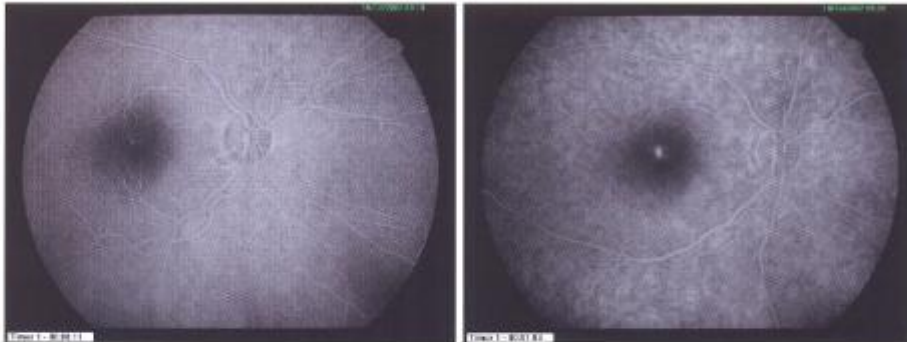
**Obr. 2, 3, 4:** Fluoroangiogram centrální serózní chorioretinopatie. Hyperfluorescentní bod s prosakováním typu inkoustové kaňky.

ních fázích dochází k nabarvení celé zóny ablace neuroepitelu makuly (Obr. 2, 3, 4).

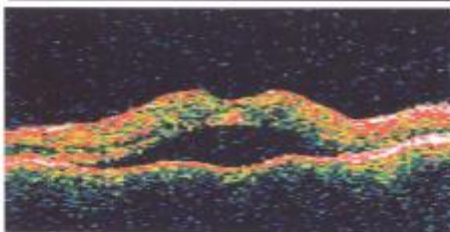
**B.** Obraz kouřícího komínku. V časně arteriovenózní fázi nacházíme malý bod hyperfluorescence, v časně venózní fázi difunduje barvivo vzhůru k neuroepitelu a obraz připomíná tovární komín, v pozdních venózních fázích se barvivo rozlévá podél hranice odchlípení neuroepitelu makuly na způsob deštníku a postupně nabarví celou zónu ablace světločivého listu sítnice (Obr. 5, 6, 7).

Při optické koherentní tomografii (OCT) prokážeme kumulaci tekutiny pod neurosenzorickým listem, který je nezměněné tloušťky, tedy bez známek edematózního ztluštění a přestavby, obvykle s dobře patrnou foveolární depresí. Nenacházíme žádné patologické změny na vitreoretinálním rozhraní ve smyslu trakce ani na úrovni RPE ve smyslu patologických útvarů typu chorioidálních neovaskulárních membrán (CHNV) (Obr. 8).

Přes letité zkušenosti s diagnostikou a terapií CSCHR, přes veškeré starší i zcela nové výzkumné vědecké poznatky o CSCHR můžeme konstatovat, že zcela spolehlivá a vždy úspěšná medikamentózní terapie CSCHR není známa. V terapii CSCHR bývá užívána laserová fotokoagulace. Domnívám se, že z řady



**Obr. 5, 6, 7:** Fluoroangiogram centrální serózní chorioretinopatie, hyperfluorescentní bod s prosakováním typu kouřícího komínku.

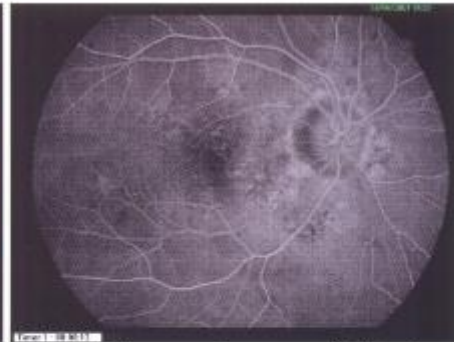


**Obr. 8:** Obrázek centrální serózní chorioretinopatie na skenu pořízeném optickou koherentní tomografií.

různých názorů lze jako maximální a hraniční přijmout doporučení Gasse, který již v roce 1977 doporučil ke koagulaci body prosakování, které jsou 200 a více mikrometrů centrifugálně od okraje avaskulární zóny makuly. Body, které jsou méně než 200 mikrometrů od okraje avaskulární zóny makuly či přímo ve foveole by měly zůstat pouze ve sledování. Rozhodneme-li se pro laserovou fotokoagulaci bodu prosakování při CSCHR jsou vždy na zvážení parametry fotokoagulace. L. Esperance doporučuje pro direktní fotokoagulaci u CSCHR argonovým laserem použití 4 koagulačních bodů při laserové stopě o velikosti 150 mikrometrů, expozici 0,1 sekundy a energii 100-150 mW. Robertson doporučuje pro argonovou koagulaci použití 3 a více záblesků při laserové stopě 200 mikrometrů, expozici 0,2 sekundy a energii 80-120 mW. Watzke a Burton doporučují fotokoagulaci stopou 50-100 mikrometrů při expozici 0,1 sekundy



**Obr. 9:** Biomikroskopický nálezný při difuzní retinální pigmentové epitelii.



**Obr. 10:** Fluoroangiogram při difuzní retinální pigmentové epitelii.

a intenzitě 75-200 mW. Na oční klinice v Olomouci používáme techniku fotokoagulace čtyřmi záblesky stopou 200 mikrometrů, při expozici 0,1 sekundy a intenzitě vedoucí k jemnému zblednutí tkáně.

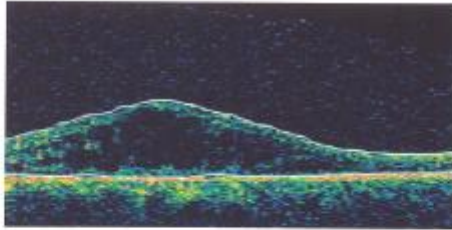
V dnešní době platí, že direktní fotokoagulace bodu prosakování při CSCHR je indikována jestliže:

1. Předchozí ataka, či ataky CSCHR již způsobily pokles ZO právě postiženého oka.
2. ZO druhého oka je trvale snížena dřívější atakou CSCHR.
3. Je zkalená subretinální tekutina.
4. Choroba trvá déle než 4 měsíce.
5. Zaměstnání a potřeby pacienta vyžadují dokonalou ZO obou očí.

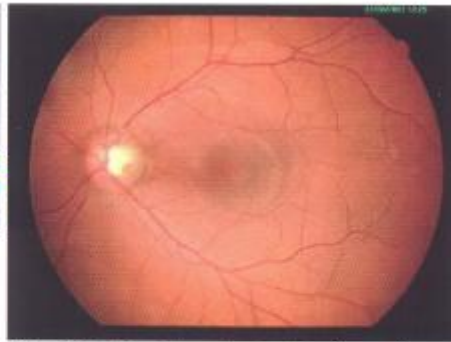
Správně indikovaná a provedená fotokoagulace obvykle nepřináší komplikace, ba naopak, do 5 týdnů by mělo dojít k resorpci subretinální tekutiny a přiložení neuroepitelu makuly. Pokud není do 5 týdnů po provedené fotokoagulaci dosaženo remise choroby, je vhodné opakovat FAG. Příčinou obvykle je, že bod prosakování je nedostatečně okludován, nebo byl minut.

## ■ DIFUZNÍ RETINÁLNÍ PIGMENTOVÁ EPITELIOPATIE.

Pacienti přicházejí zpočátku s lehkým poklesem ZO, vnímají metamorfopsie a mikropsie obrazu. S prodlužující se dobou trvání patologických změn, s opakujícími se exacerbacemi se obtíže prohlubují. Serózní ablace neuroepitelu makuly bývá nevysoká, plochá, s malým množstvím subretinální tekutiny. S prolongovaným průběhem postižení se mohou objevit tvrdé exsudáty (TEX). Pro onemocnění je typický bilaterální výskyt, chronický průběh s exacerbacemi a remisemi, horší prognóza stran ZO. Na FAG je oblast makuly a zadního pólu skvrnitě hypo- hyperfluorescentní,



**Obr. 11:** *Obráz difuzní retinální pigmentové epitelioptie na skenu pořízeném optickou koherentní tomografií.*



**Obr. 12:** *Biomikroskopický nález při jamce terče zrakového nervu.*

což je dáno změnami na úrovni RPE sítnice při tomto onemocnění. Jako hypofluorescentní se jeví místa kumulace pigmentu, jako hyperfluorescentní pak nejen místa depigmentace, ale i mnohočetné drobné ablace RPE sítnice. V místě těchto drobných ablací je možné identifikovat, obvykle víceložiskově, slabé prosakování barviva bez výraznějšího nabarvení subretinální tekutiny. Na OCT bývá zachytitelný edém neuroepitelu, s prolongovaným trváním pak i s cystoidní představou. Terapeuticky bývá doporučována direktní fotokoagulace na FAG identifikovaných bodů prosakování, jsou-li v příznivé lokalizaci vůči foveole, podobně jako je tomu u CSCHR. Difuzní retinální pigmentová epitelioptie a CSCHR jsou považovány za opačné póly téže nosologické jednotky (Obr. 9, 10, 11).

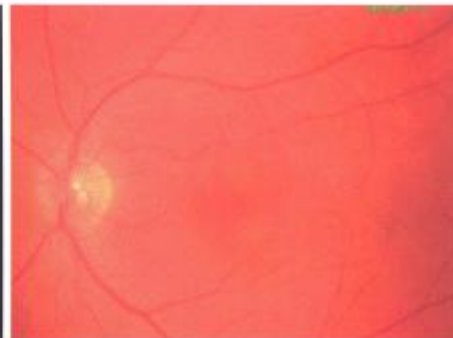
### ■ MAKULOPATIE PŘI JAMCE TERČE ZRAKOVÉHO NERVOU.

Na makulopatii při jamce terče zrakového nervu bychom měli pomyslet zvláště v případech, kdy zóna makulárního edému dosahuje do těsné blízkosti temporálního okraje terče zrakového nervu. Na papile zrakového nervu, nejčastěji v dolním temporálním kvadrantu, se pak podaří identifikovat šedavý, oválný, kráterovitý defekt proměnlivé velikosti a hloubky až několika dioptrií (Obr. 12). Zastánci vaskulární teorie makulopatie při jamce terče předpokládají, že v okolí jamky terče jsou defektní cévy, kterými tekutina prosakuje a dostává se intraretinálním kanálkem do zóny makulopatie. Zastánci extravaskulární teorie makulopatie při jamce terče předpokládají, že tekutina proniká jamkou terče z mozkomíšního moku intervaginálních prostor optiku nebo ze sklivce.

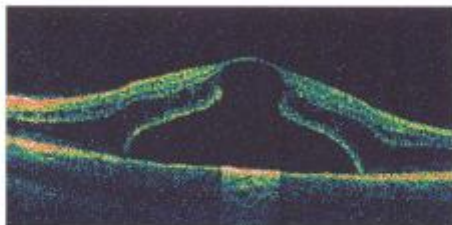
Na FAG bychom neměli identifikovat žádný bod prosakování jako známku defektu RPE sítnice. Samotná jamka terče se obvykle jeví jako hypofluorescentní oblast papily. Je-li jamka vyplněna gliální tkání, může v pozdních fázích FAG zvý-



**Obr. 13:** Fluoroangiogram při jamce terče zrakového nervu.



**Obr. 15:** Biomikroskopický nález při vitreomakulárním trakčním syndromu.

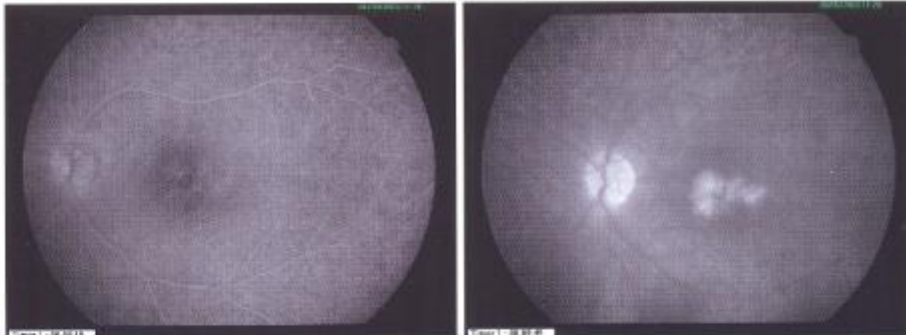


**Obr. 14:** Rozštěp vrstev neuroepitelu při makulopatii způsobené jamkou terče zrakového nervu

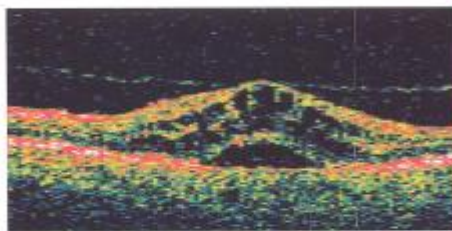
šit svou fluorescencí, poněvadž se gliální tkáň jamky barví fluoresceinem. Hluboké kapiláry terče jsou totiž ciliárního původu, prostupné pro fluorescein a hyperfluorescence jamky terče je dána zvýšenou absorpcí barviva zmnoženou glií. Zastánci vaskulární teorie popisují na FAG prosakování defektních cév v okolí jamky terče, zastánci extravaskulární teorie předpokládají, že by k žádnému prosakování v oblasti jamky terče docházet nemělo, poněvadž prostupu fluoresceinu do mozkomíšního moku brání hemato-cerebrální bariéra a koncentrace fluoresceinu ve sklivci po standardně provedené FAG je příliš nízká. Na OCT je možné zobrazit rozštěp jednotlivých vrstev sítnice (Obr. 13, 14). Terapeuticky je možno použít termický laser s fotokoagulací buď jen při temporálním okraji terče nebo při temporálním okraji terče a podél zóny makulopatie, je možno přistoupit k intravitreální injekci expanzního plynu a také je možno provést pars plana vitrektomii (PPV) s vnitřní tamponádou expanzním plynem. Literárně jsou nejlepší anatomické a funkční výsledky popisovány po PPV s plynovou vnitřní tamponádou.

### ■ VITREOMAKULÁRNÍ TRAKČNÍ SYNDROM.

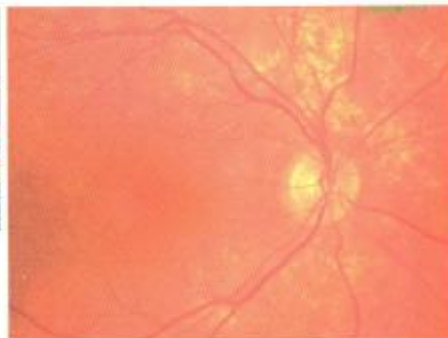
Biomikroskopicky je patrný makulární edém, při delším trvání i s cystoidní přestavbou (Obr 15). Na FAG bývá prokazatelné sáknutí perifoveo-



**Obr. 16, 17:** Fluoroangiogram při vitreomakulární trakčním syndromu



**Obr. 18:** Obraz vitreomakulárního trakčního syndromu na skenu pořízeném optickou koherentní tomografií.

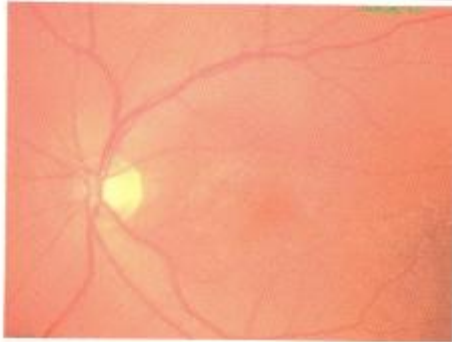
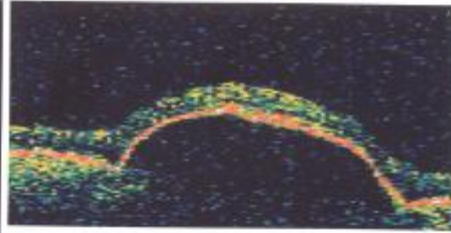
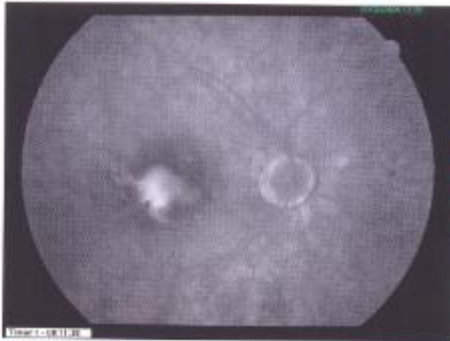


**Obr. 19:** Biomikroskopický nález serózní ablace pigmentového listu sítnice v oblasti makuly.

lární kapilární síť a difuze barviva do zóny edému, poněvadž trakce vyvíjená na retinální kapiláry zvyšuje jejich permeabilitu (Obr 16, 17). Pro diagnostiku je zde nesmírně cenným pomocníkem OCT, která je schopna identifikovat inkompletně abladovanou zadní sklivcovou membránu, jejíž přetrvávající úpon do oblasti makuly je zdrojem chronické trakce a následných obtíží (Obr. 18). Terapeutickým řešením je PPV, kdy chirurgická separace zadní sklivcové membrány od makuly a její důsledná resekce do maximální periferie umožní vymizení trakce a resorpci makulárního edému.

### ■ SERÓZNÍ ABLACE RPE SÍTNICE.

S idiopatickou serózní ablací RPE sítnice se můžeme setkat již u mladých dospělých pacientů. V biomikroskopickém obraze dominuje dobře patrná ostrá



**Obr. 20:** Fluoroangiografický nález serózní ablace pigmentového listu sítnice v oblasti makuly.

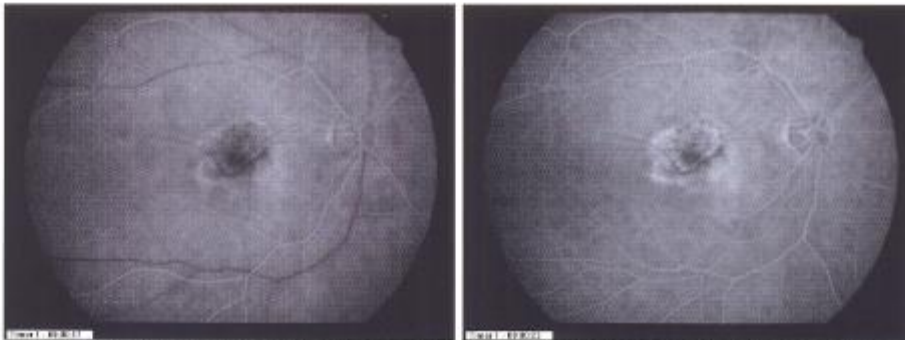
**Obr. 21:** Obráz serózní ablace pigmentového listu sítnice na skenu pořízeném optickou koherentní tomografií.

**Obr. 22:** Biomikroskopický nález při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace.

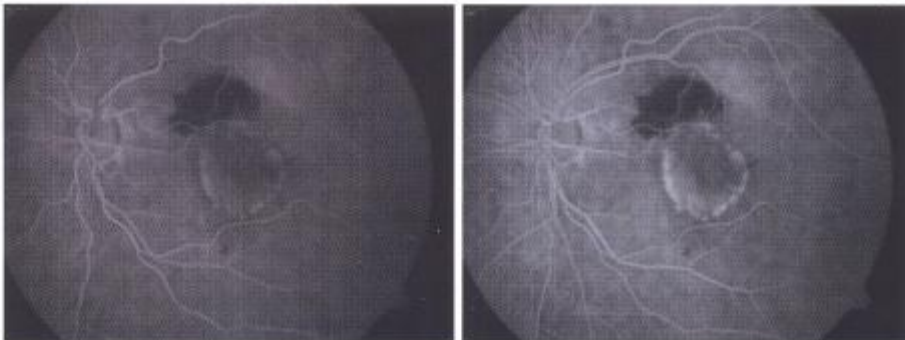
hranice okraje prominující zóny ablace RPE a nebývá přítomna tekutina v subretinálním prostoru (Obr. 19). Při FAG nacházíme již v časných fázích vyšetření v místě ablace hyperfluorescenci, která se již co do rozsahu ani intenzity příliš nemění (Obr. 20). Pro diagnostiku je velmi přínosná OCT, na níž v místě ablace zachytíme pigmentový list jako ostře ohraničenou konvexní linii zvedající se proti neuroepitelu (Obr. 21). Spolehlivá terapie neexistuje, bývá doporučováno jen sledování pacienta.

### ■ VLHKÁ FORMA VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE.

VPMD se objevuje u osob starších 50 let. Vlhká forma VPMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby, avšak je zodpovědná za 90 % případů těžké ztráty zraku. Je typická přítomností CHNV, kdy cévní složka membrány je zdrojem patologického sáknutí a následně příčinou makulárního edému. Při biomikroskopickém vyšetření pacienta s vlhkou formou VPMD nacházíme vedle makulárního edému drúzy Bruchovy membrány, obvykle měkké, geografickou atrofii RPE a neuroepitelu makuly, TEX a subretinální hemoragie (Obr. 22). Pro



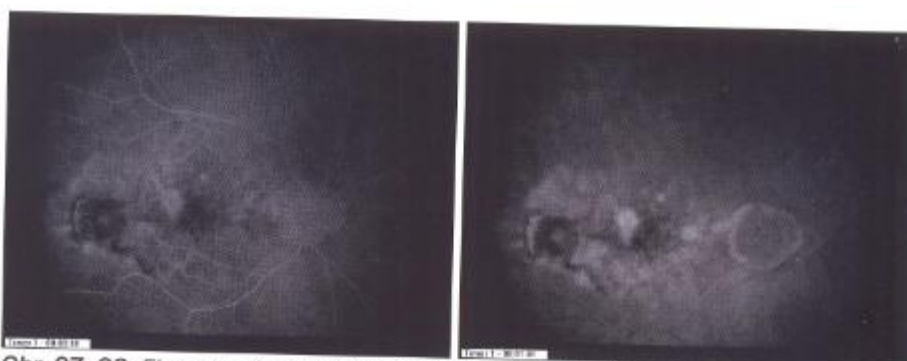
**Obr. 23, 24:** Fluoroangiografický nálezn klasické subretinální neovaskulární membrány.



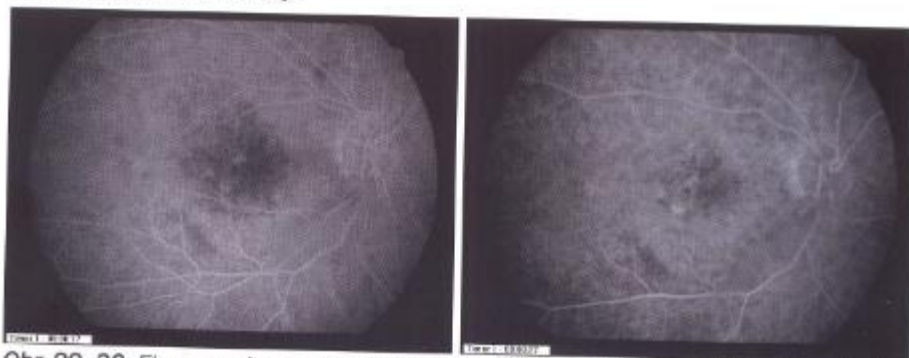
**Obr. 25, 26:** Fluoroangiografický nálezn převážně klasické subretinální neovaskulární membrány.

diferenciálně diagnostické rozhodnutí je nesmírně cenná FAG. Diagnóza vlhké formy VPMD je zřejmá, podaří-li se během prearteriální, arteriální a arteriovenózní fáze FAG identifikovat CHNV, z níž dochází v pozdních fázích vyšetření k difúzi barviva do zóny makulárního edému. CHNV se podle nálezu na FAG dále klasifikují na klasickou, převážně klasickou, minimálně klasickou a okultní. Klasická CHNV se na FAG zobrazuje jako oblast hyperfluorescence s ostře ohraničenými okraji, které jsou diferencovatelné v celém rozsahu CHNV (Obr. 23, 24). Okraje převážně klasické CHNV jsou diferencovatelné v rozsahu více než 50 %, ale méně než 100 % celé plochy membrány (Obr. 25, 26). Okraj minimálně klasické CHNV je diferencovatelný v rozsahu méně než 50 %, ale více než 0 % celé plochy membrány (Obr. 27, 28). Okultní CHNV bývá lokalizována pod RPE, proto se při FAG pomalu prokresluje barvivem a nemá jasně vykreslené okraje (Obr. 29, 30). Klasické CHNV bývají podle své lokalizace vzhledem k foveole děleny na extrafoveolární, juxtafoveolární a subfoveolární. Okraj extrafoveolární membrány je vzdálen více než 200 mikrometrů od centra foveoly, u juxtafoveolární CHNV je její okraj 1-199 mikrometrů od centra foveoly, subfoveolární podrůstají centrum





Obr. 27, 28: Fluoroangiografický nález minimálně klasické subretinální neovaskulární membrány.

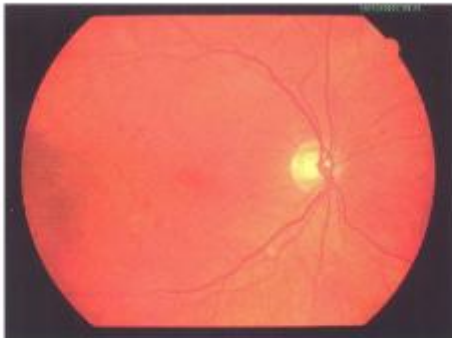


Obr. 29, 30: Fluoroangiografický nález okultní subretinální neovaskulární membrány.

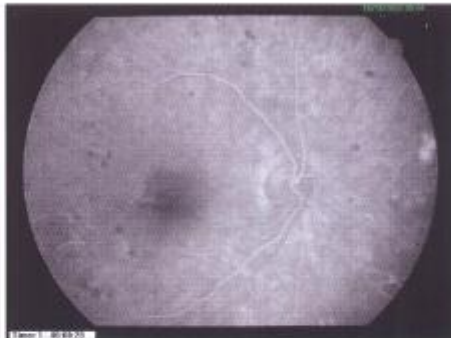
foveoly. Klasické extrafoveolární CHNV můžeme řešit termickou laserovou fotokoagulací, kdy technikou splývavé fotokoagulace ošetříme celou oblast CHNV vzájemně se překrývajícími fotokoagulačními stopami za vzniku intenzivního zblednutí tkáně s přesahem 100 mikrometrů přes okraj vlastní CHNV. Pro terapii klasických a převážně klasických CHNV v juxtafoveolární a subfoveolární lokalizaci se dnes doporučuje kombinovaná terapie s užitím fotodynamické léčby a aplikací ranibizumabu (Lucentisu), léku blokujícího vaskulární endoteliální růstový faktor. Pro léčbu minimálně klasických a okultních CHNV dnes bývá využívána monoterapie ranibizumabem (Lucentisem).

## ■ DIABETICKÁ MAKULOPATIE.

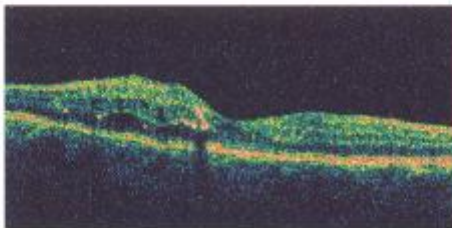
Nejčastěji se setkáváme s exsudativním diabetickým makulárním edémem. Makulární edém je v těchto případech spojen s přítomností tvrdých exsudátů, mikroaneurysmat, tečkovitých intraretinálních hemoragií. Podrobněji rozlišujeme fokální diabetický makulární edém a difúzní diabetický makulární edém.



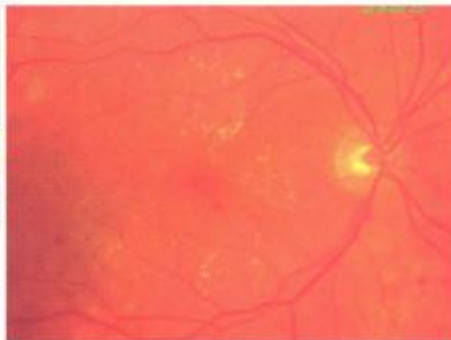
**Obr. 31:** Biomikroskopický nálezní při fokálním diabetickém makulárním edému.



**Obr. 32:** Fluoroangiorafický nálezní při fokálním diabetickém makulárním edému.

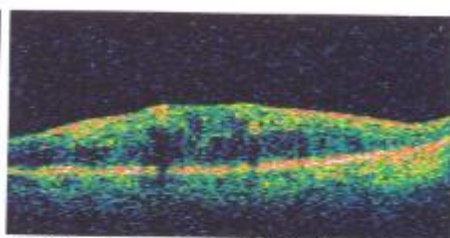
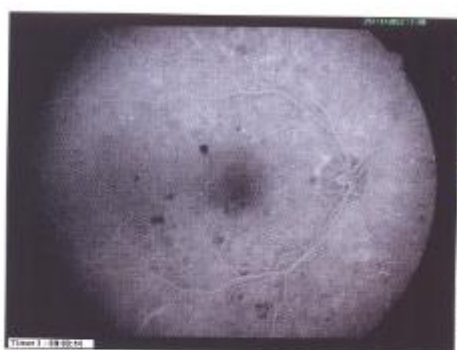


**Obr. 33:** Prosáknutí neuroepitelu při fokálním diabetickém makulárním edému.



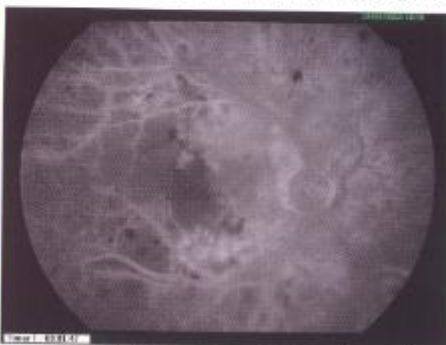
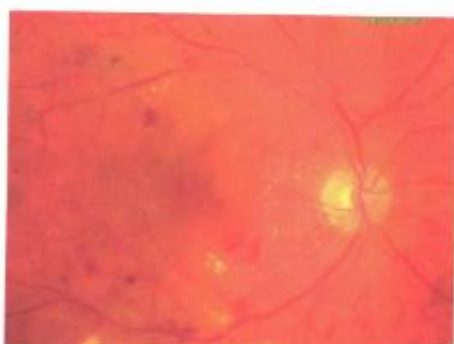
**Obr. 34:** Biomikroskopický nálezní při difuzním diabetickém makulárním edému.

Při fokálním diabetickém makulárním edému nacházíme biomikroskopicky patrné edematózní ztluštění neuroepitelu makuly jen v její určité části (Obr. 31). Na fluoroangiogramu pak v příslušném sektoru makuly sledujeme prosoňování z mikroaneurysmat a kapilár perifoveolární kapilární sítě (Obr. 32). Na OCT prokážeme edematózní ztluštění příslušné části neuroepitelu makuly i s jeho případnou cystoidní přestavbou (Obr. 33). Při difuzním diabetickém makulárním edému nacházíme v celém rozsahu makuly biomikroskopicky patrné edematózní ztluštění neuroepitelu (Obr. 34). Na fluoroangiogramu pak na zadním pólu sledujeme prosoňování mikroaneurysmat a povšechnou instabilitu kapilár (Obr. 35). Na OCT prokážeme edematózní ztluštění neuroepitelu makuly i s případnou cystoidní přestavbou (Obr. 36). Medikamentózní terapii je dnes přisuzována okrajová role, terapii dominuje laserové ošetření s direktní fotokoagulací prosoňujících mikroaneurysmat či mřížkovou fotokoagulací zón kapilární hyperpermeability. Diabetický makulární edém ne reagující na laser je dnes indikací k PPV se separací a resekci zadní sklivcové membrány doplněno v oblasti makuly peelingem membrana limitans interna



**Obr. 35:** Fluoroangiorafický nález při difuzním diabetickém makulárním edému.

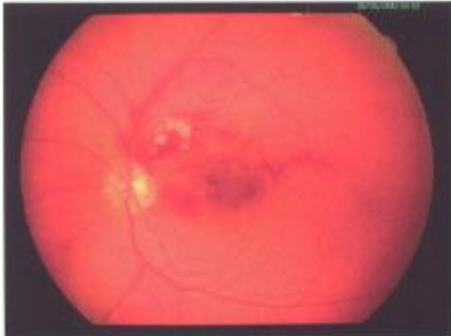
**Obr. 36:** Prosáknutí neuroepitelu při difuzním diabetickém makulárním edému.



**Obr. 37:** Biomikroskopický nález při ischemickém diabetickém makulárním edému.

**Obr. 38:** Fluoroangiorafický nález při ischemickém diabetickém makulárním edému.

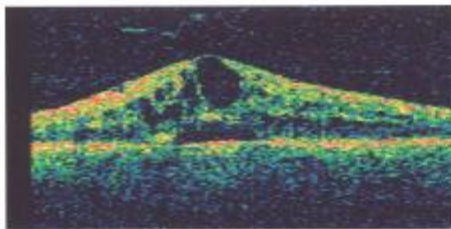
(MLI). PPV bývá často zakončována aplikací kortikosteroidů do sklivcové dutiny, na oční klinice v Olomouci aplikujeme 4 mg Triamcinolonu. Biomikroskopickému nálezu při CSCHR může být blízký obraz jinak spíše vzácně vídaného čistě ischemického diabetického makulárního edému. V tomto případě chybí mikroaneurysmata a tvrdé exsudáty, mohou, ale nemusejí být přítomny intraretinální hemoragie, či vatovitá ložiska (Obr. 37). Diagnosticky cenná je FAG. Pro okluzivní změny kapilár bývá rozšířená avaskulární zóna makuly, můžeme prokázat zóny kapilární nonperfúze na zadním pólu či ve střední periférii sítnice (Obr. 38). Laserová fotokoagulace v oblasti makuly a zadního pólu je při ischemickém diabetickém makulárním edému kontraindikována. Při okluzivním postižení kapilár perifoveolární kapilární sítě a zadního pólu by laserová fotokoagulace těchto oblastí prohloubila makulární ischemii. Máme-li podezření na diabetes mellitus, vždy bychom se měli pacienta dotázat, zda-li je léčen pro diabetes a není-li tomu tak, doporučit jej k vyšetření u praktického lékaře či diabetologa s cílem diabetes vyloučit.



**Obr. 39:** Biomikroskopický nálezný při větrové venózní okluzi.



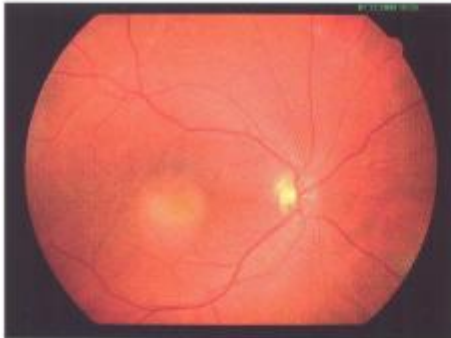
**Obr. 40:** Fluoroangiorafický nálezný při větrové venózní okluzi.



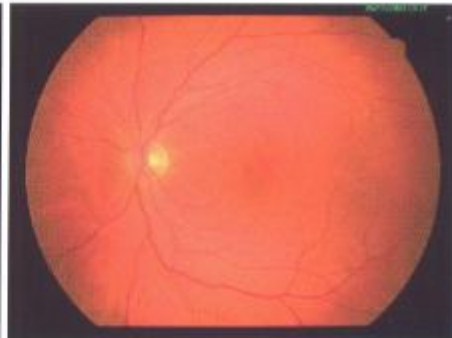
**Obr. 41:** OCT nálezný při větrové venózní okluzi.

## ■ OKLUZE VĚTVĚ CENTRÁLNÍ SÍTNICOVÉ ŽÍLY.

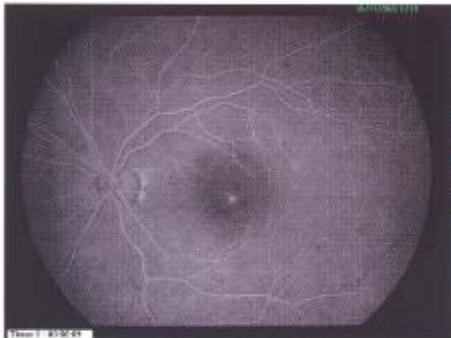
Subjektivní obtíže pacienta a míra poklesu ZO jsou dány jednak průsvitem okludované vény, tedy rozsahem oblasti, z níž postižená venózní větev odvádí krev, a také stupněm okluze a tedy mírou retinální ischemie. Čím je okluze závažnější a ischemie retinální tkáně hlubší, tím těžší pokles ZO je pacientem pocíčován. Biomikroskopicky pozorujeme makulární edém, s postupem času s cystoidní přestavbou, stříkancovitě intraretinální hemoragie, zóny kapilární nonperfúze tzv. vatovitá ložiska a s prodlužující se dobou trvání i TEX. Obvykle se daří i vyzorovat místo venózní okluze, nejčastěji jde o místo arteriovenózního křížení (Obr. 39). Při FAG pozorujeme v časných fázích poruchu kapilární perfúze v oblasti, která je drénována okludovanou vénou, v pozdních fázích sledujeme difúzi barviva do zóny makulárního edému přes stěnu insuficientních kapilár (Obr. 40). Na OCT je prokazatelný edém neuroepitelu makuly často s patrnými cystami vyplněnými tekutinou (Obr. 41). Léčebně se kombinuje užití vasoprotektiv, antiagregancií, vasodilatačně a reologicky působících preparátů s laserovými výkony typu arteriolární konstrikce přívodné artérie či mřížkové foto-



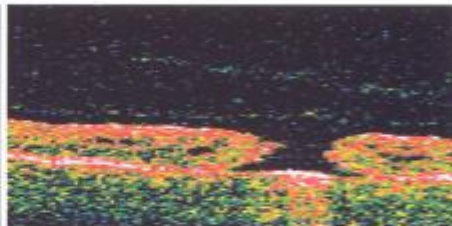
*Obr. 42: Biomikroskopický nálezný obraz při morbus Best.*



*Obr.43: Biomikroskopický nálezný obraz makulární díry.*



*Obr. 44: Fluoroangiogram makulární díry.*



*Obr. 45: Obraz makulární díry na skenu pořízeném optickou koherentní tomografií.*

koagulace sáknoucí insuficientní kapilární sítě. K snížení výšky makulárního edému se používají intravitreálně aplikované kortikoidy, které jsou buď injikovány do sklivce, nebo se aplikují do sklivcové dutiny na závěr PPV při níž byl proveden peeling MLI makuly.

### ■ **BESTOVA VITELLIFORMNÍ MAKULÁRNÍ DYSTROFIE A MAKULÁRNÍ DÍRA.**

Autosomálně dominantně dědičné onemocnění s variabilní penetrancí a expresivitou. Nastupuje v průběhu prvního až třetího decénia. Onemocnění může být unilaterální i bilaterální, jednožiskové i víceložiskové, s makulární i extramakulární manifestací. Ve II a III. stádiu, ve stádiu vitelliformním či pseudohypopya, nacházíme obraz makulárního edému s granuly lipofuscinu v subretinálním prostoru a na úrovni RPE makuly. Tato granula se postupně resorbují a stávají se méně nápadnými, klinickému obrazu více dominuje samotný ma-

kulární edém (Obr. 42). Onemocnění postupně progreduje za vznik atrofické nebo vazivové makulární jizvy. Pro diagnózu je prospěšný elektrookulogram, který je hrubě abnormální. Terapie neexistuje.

Makulární díra. Plně vyvinutá makulární díra se biomikroskopicky jeví jako okrouhlý defekt neuroepitelu ve foveola centralis maculae luteae. Okraje makulární díry bývají většinou nadzdvíženy tekutinou, která přes defekt proniká do subretinálního prostoru a obvykle vytváří prstenec edematózní zóny kolem samotné makulární díry (Obr. 43). Na FAG se makulární díra jeví jako okrouhlá zóna hyperfluorescence, poněvadž fluorescence choroidey není blokována neuroepitelem makuly (Obr. 44). K diagnostice přispívá OCT na níž je možné znázornit defekt neuroepitelu foveoly, který dosahuje až k RPE. Bývá patrné nadzdvížení okraje makulární díry subretinální tekutinou (Obr. 45).



## **2. Léčba makulárního edému a jeho příčin**

V této kapitole jsou shrnuty literární informace o léčbě centrální serózní chorioretinopatie, vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace a diabetického makulárního edému jakožto stěžejních příčin makulárního edému. Její součástí jsou práce autora podávající podrobné informace a vlastní zkušenosti s touto léčbou na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci.

### **2.1. Léčba makulárního edému a jeho příčin – literární data**

#### **2.1.1. Léčba centrální serózní chorioretinopatie**

Přes letité zkušenosti s diagnostikou a terapií CSCHR, přes veškeré starší i zcela nové výzkumné vědecké poznatky můžeme konstatovat, že zcela spolehlivá a vždy úspěšná medikamentózní terapie CSCHR není dosud známa. V terapii CSCHR bývá užívána laserová fotokoagulace, kdy je použit tepelný laser. Energie laserového paprsku je aplikována do místa prosakování tekutiny přes pigmentový list sítnice do subretinálního prostoru s cílem uzavřít místo sáknutí jizvou. Na oční klinice v Olomouci používáme techniku fotokoagulace čtyřmi záblesky stopou 200 mikrometrů, při expozici 0,1 sekundy a intenzitě vedoucí k jemnému zbělení tkáně. Správně indikovaná a provedená fotokoagulace obvykle nepřináší komplikace, ba naopak, do 5 týdnů by mělo dojít k resorbci subretinální tekutiny a přiložení neuroepitelu makuly. Pokud není do 5 týdnů po provedené fotokoagulaci dosaženo remise choroby, je vhodné opakovat FAg. Příčinou obvykle je, že bod prosakování je nedostatečně okludován, nebo byl minut (2).

Nejnovější metodou léčby zvláště chronických forem CSCHR, které není možno řešit laserovou fotokoagulací, je redukováná fotodynamická terapie (PDT) s verteporfinem (Visudyne), kdy po aplikaci verteporfinu v podobě 10 minut trvající nitrožilní infúze následuje ošetření zóny prosakování diodovým laserem s cílem snížit hyperpermeabilitu choroidálních cév a zastavit prosakování do subretinálního prostoru.

U pacientů s CSCHR byla angiografií s indocyaninovou zelení (ICG) odhalena porucha choroidální cirkulace (3,4), na OCT pak zvýšená choroidální tloušťka (5), která se po PDT mění (6). Proto se předpokládá, že CSCHR může souviset s poruchou choroidální cirkulace a PDT může do této poruchy choroidální cirkulace zasáhnout. Zpočátku se používala v léčbě CSCHR neredukovaná PDT, která přinášela první pozitivní anatomické i funkční výsledky (7, 8, 9), ale objevovaly se také první komplikace jako atrofie pigmentového listu makuly (7),

choroidální ischemie (10) a případně i rozvoj choroidálních neovaskularizací (11). S cílem vyhnout se těmto komplikacím, začala být používána redukovaná PDT s redukcí dávky verteporfinu (12-17), nebo redukcí laserové energie (18 – 24). Na oční klinice v Olomouci v současné době provádíme a sbíráme první zkušenosti s redukovanou PDT s redukcí dávky léčiva verteporfinu na polovinu.

Přílohou této kapitoly jsou práce autora vyjadřující jeho pohled na problematiku a vlastní zkušenosti s léčbou.

### **2.1.2. Léčba vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace**

Laserová fotokoagulace subretinální CHNV byla svého času platnou metodou léčby a byl studován význam laserové fotokoagulace pro různé typy membrán (25-28). Postupem času však byl tento typ léčby prakticky opuštěn a snad jen klasickou extrafoveolární CHNV nacházející se v dostatečné vzdálenosti od foveoly můžeme řešit termickou laserovou fotokoagulací, kdy technikou splývavé fotokoagulace ošetříme celou oblast CHNV vzájemně se překrývajícími fotokoagulačními stopami za vzniku intenzivního zblednutí tkáně s přesahem 100 mikrometrů přes okraj vlastní CHNV. Je však třeba mít na paměti, že již dle výsledků Macular Photocoagulation Study Group z roku 1982 lze očekávat selhání léčby až u 42% očí (26) .

Prvním velkým přínosem pro léčbu vlhké formy VPMD se stala fotodynamická terapie s verteporfinem (29-34). Postupem času byla určena především pro léčbu klasických a převážně klasických CHNV, kdy prospektivní, multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie prokázala po dvou resp. třech letech sledování pacientů s převážně klasickou subfoveolární CHNV při vlhké formě VPMD zlepšení či alespoň stabilizaci zrakové ostrosti u 59% resp. 56% léčených očí (35, 36).

Pro vyšší účinnost však byla PDT léčba postupně vytlačena injekčně, intravitreálně aplikovanými léčivy blokujícími vaskulární endoteliální růstový faktor. Z nich se dnes celosvětově v léčbě prosazují především ranibizumab (Lucentis) a aflibercept (Eylea), které svou efektivitu a bezpečnost prokázaly ve velkých klinických studiích (37-41). Součástí kapitoly jsou práce autora vyjadřující jeho osobní zkušenosti se všemi výše vzpomenutými druhy terapie.

### **2.1.3. Léčba diabetického makulárního edému**



Medikamentózní terapie je dnes již v léčbě DME považována za obsolentní. Velkou změnou v péči o pacienty s DME byl vstup laserové fotokoagulace do oftalmologie. Řada prací referovala o možnostech řešení DME laserovou fotokoagulací (42,43,44). Dříve dominující laserová terapie v léčbě exsudativního DME je stále více zatlačována do pozadí anti-VEGF terapií. Laserová terapie si ještě uchovává své místo v léčbě fokálního DME, v řešení difuzního DME je dnes již preferována anti-VEGF terapie ranibizumabem a afliberceptem. Oba preparáty snižují prostup tekutiny přes insuficientní kapilární systém do sítnice, čímž se stávají užitečnými v řešení DME. Řada studií referuje o příznivém vlivu ranibizumabu i afliberceptu na zrakovou ostrost pacientů s DME (45-50). Přílohou této kapitoly je práce autora shrnující dlouholeté zkušenosti s laserovou terapií DME.

**2.1.4. Chrapek, O., Řehák, J. Centrální serózní chorioretinopatie. Léčba, diferenciální diagnostika. Souborný referát II. část. Čes. a slov. Oftal., 58, 2002, No 2, p. 122-129.**

---

## SOUBORNÝ REFERÁT

---

### Centrální serózní chorioretinopatie. Léčba, diferenciální diagnostika II. část

---

**Chrapek O., Řehák J.**

Oční klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.

---

#### **Léčba:**

Rozpaky z volby mezi konzervativní terapií a laserovou terapií vycházely vždy ze dvou vzájemně protichůdných názorů:

1. Onemocnění má celkem příznivou předpověď a fotokoagulace má svá nebezpečí.
2. Onemocnění je vleklé a recidivující, a není-li léčeno fotokoagulací, pak končí ve více než 10 % nepříznivě [18].

#### **Konzervativní léčba:**

*Kortikosteroidy.* Někteří autoři tvrdí, že centrální serózní chorioretinopatie může být celkovým i retrobulbárním podáním kortikosteroidů vyprovokována [14]. U již existující ataky může retrobulbární a systémová aplikace steroidů zhoršit její průběh. Může se rozvinout větší ablace neuroepitelu s výraznějším poklesem vizu, může se prodloužit doba ataky, onemocnění může přejít do chronicity. Popsány jsou i případy, kdy se při kortikoidní terapii rozvinula bulózní retinální amoce se subretinální sérofibrinózní exsudací, následně se rozvinula subretinální fibróza a vazivové jizvy s kontrahujícími se pruhy [34]. Gass, Little [10] ve své práci uvádějí případ, kdy centrální serózní chorioretinopatie, která byla léčena kortikoidy, se rozvinula do obrazu bilaterální amoce sítnice dolních kvadrantů a svým chronickým průběhem vedla k vaskulární nonperfúzi periferní amované sítnice s rozvojem neovaskularizací a intravitreálního krvácení. Někteří autoři tvrdí, že pozorovali rozvoj centrální serózní chorioretinopatie u pacienta s vysokou celkovou dávkou steroidů a po snížení dávky došlo k spontánnímu vyhojení [1].

Wakakura [32] rozdělil pacienty s kortikoidy indukovanou centrální serózní chorioretinopatií na skupinu s krátkou latencí nástupu choroby a skupinu s dlouhou latencí nástupu choroby. Ve skupině s krátkou latencí pozoroval vznik choroby během 70 dnů aplikace steroidů. U těchto pacientů byla dávka kortikoidů vyšší než 20 mg na den. Ve skupině s dlouhou latencí nastupovaly obtíže po více než 6 měsících aplikace steroidů, dávka kortikoidů u těchto pacientů byla pod 20 mg na den.

*Betablokátory.* Jsou používány beta neselektivní blokátory i beta selektivní blokátory. Z beta neselektivních byl v praxi užít Trimepranol (metipranololum), který byl podáván v dávce 2x10 mg na den po dobu 2-3 měsíců. Z beta 1 selektivních blokátorů byl v léčbě centrální serózní chorioretinopatie v praxi použit Vasocardin (metoprolol tartar) v dávce 2x50 mg na den po dobu 2-3 měsíců. V literatuře referované výsledky

---

Předneseno na I. Vejvodského olomouckého vědeckém dni v Olomouci, 25. března 2000.

léčby centrální serózní chorioretinopatie pomocí beta blokátorů udávají srovnatelný efekt beta selektivních i beta neselektivních blokátorů, který nastupuje do 4-6 týdnů od zahájení terapie bez ohledu na délku trvání choroby před začátkem léčby a počet předchozích recidiv. Otevřená zůstává otázka délky léčby, optimálního dávkování během akutní ataky i zda-li a v jaké dávce podávat betablokátory během remise choroby, abychom zabránili recidivě [2, 6].

Gonzales [13] referuje o využití acetazolamidu v dávce 0,375 g/den po dobu 5 týdnů u centrálních serózních chorioretinopatií. Udává, že u všech případů bylo pozorováno snížení metamorfopsií, stabilita i zlepšení zrakové ostrosti, resorbce serózní ablace neuroepitelu, potvrzená menším hromaděním fluoresceinu při angiografii.

V terapii centrální serózní chorioretinopatie jsou zmiňovány vitaminy, vasoprotektiva, antibiotika, resorbencia, vasodilatancia, lze narazit na informace o terapii fenylbutazonem, tolazolinem, gamaglobulinem. Mnozí autoři se přiklání k názoru, že konzervativní terapie těmito preparáty je nepřesvědčivá [7, 19].

### **Fotokoagulace:**

O použití fotokoagulace v léčbě centrální serózní chorioretinopatie prvně referoval v roce 1965 Maumenee.

Xenonová výbojka má oproti laserům značné nevýhody. Její polychromatické světlo nelze fokusovat na malou stopu, jako je tomu u laserů. Navíc se toto světlo značně více absorbuje ve všech očních médiích a ve všech vrstvách sítnice. Ve svém důsledku to znamená daleko vyšší nebezpečí poškození vláknitých vrstev sítnice, v makule obzvláště. Je zde také mnohem vyšší riziko vzniku vitreoretinálních adhezí.

Lasery jsou k léčbě centrální serózní chorioretinopatie mnohem výhodnější. I mezi nimi jsou však značné rozdíly v účinku na jednotlivé oční tkáně. Práce z 80. let doporučují k fotokoagulačnímu léčení některých onemocnění makuly, jejichž příčina je na úrovni pigmentového listu sítnice, Bruchovy membrány a choriokapilaris, především červené světlo kryptonového laseru [5, 17, 22, 30]. Předností tohoto paprsku je, že se prakticky neabsorbuje v očních médiích, vláknitých vrstvách sítnice a v xantofylu. Téměř veškerá energie elektromagnetického vlnění se u něj přeměňuje na teplo až v pigmentovém epitelu sítnice a v cévnatce [9, 21]. Význam této skutečnosti vynikne zvláště při fotokoagulaci v oblasti makulopapilárního svazku, kde bývá místo prosakování u centrálních serózních chorioretinopatií dosti často. Při direktní koagulaci vhodnými parametry je minimální riziko pozitivního centrálního skotomu z poškození vláknitých vrstev sítnice, poškození centrální zrakové ostrosti, vzniku metamorfopsií z retrakce retiny i nejobávanějšího vzniku subretinální neovaskulární membrány. Další výhodou červeného kryptonového paprsku oproti plnému světlu argonu snad je, že lépe prochází sítnicovým edémem. Ke koagulaci a vytvoření stejného účinku v pigmentovém epitelu a v cévnatce je pak možno použít menší intenzity koagulace [22].

Selektovaný zelený paprsek argonového laseru má v očních médiích, vláknitých vrstvách sítnice a v xantofylu minimální procento absorpce. Při ošetření centrální serózní chorioretinopatie je jeho nevýhodou oproti červenému kryptonovému světlu, že se mnohem více než tento absorbuje v hemoglobinu a oxyhemoglobinu. Otázkou tedy zůstává, do jaké míry jsou selektovaným zeleným světlem argonu kapiláry sítnice po ošetření centrální serózní chorioretinopatie trvale uzavřeny a jak se tento stav může v bezprostřední blízkosti foveoly podílet na vzniku retinální trakce, která by mohla být příčinou trvalých metamorfopsií a eventuálně i poklesu centrální zrakové ostrosti. Ostatní parametry selektovaného zeleného světla argonového laseru jsou u léčby centrální serózní chorioretinopatie lepší než u světla rubínového laseru, plného světla argonového laseru a polychromatického světla xenonové výbojky.

Otázkou zůstává, k jakým pochodům přesně po laserovém traumatu v pigmentovém epitelu dochází. Je známo, že tyto buňky se za normálních okolností během života nedělí. Miller a spol. [24] předpokládají, že fotokoagulační zásah může vést k navrácení mitotické aktivity a uzavření defektu. Negi naopak na podkladě experimentální studie na králících uzavírá, že výsledek koagulace není možné vysvětlit jen jako zalepení místa prosakování [25]. Robertson a spol. [28] věří, že transudát u centrální serózní chorioretinopatie je bohatý na bílkoviny. Podle jejich představ umožní fotokoagulace pigmentového listu rychlý postup velmi těžkých proteinů a spolu s nimi i tekutiny zpět do choriokapilaris. Jaká situace po direktní fotokoagulaci u centrální serózní chorioretinopatie skutečně nastane, je těžké zodpovědět. Na příznivém efektu se patrně podílí „zalepení“ místa prosakování i akcelerace pohybu tekutiny retinochorioidálním směrem.

Pokud jde o morfologické změny po fotokoagulaci, můžeme si udělat konkrétnější představu. Pollack a spol. [26] prováděli laserovou koagulaci retiny u krys s nastavením takových parametrů, aby byly vytvořeny bělavé sítnicové léze. Po hodinách od zásahu našli nenarušenou Bruchovu membránu a uzavřené lumen cév choriokapilaris. Po 7 dnech našli pak celulární protruzi buněk pigmentového epitelu sítnice, která prostoupila celou tloušťku Bruchovy membrány až do choriokapilaris. Autoři též prokázali, že při vyšší intenzitě koagulace může být Bruchova membrána destruována. To je stav vysoce nežádoucí, neboť pak je riziko vzniku subretinální neovaskularizace vysoké. Toto riziko je také tím větší, čím blíže k foveole je fotokoagulace aplikována [21]. Robertson [28] uvádí, že příčinou porušení Bruchovy membrány a následného rozvoje subretinální neovaskularizace může být i fotokoagulace malou stopou (50 - 100 mikrometrů), která punktuje Bruchovu membránu. Kolín [18] ve své práci uvádí, že vitalita Bruchovy membrány je přímo závislá na stavu choriokapilaris. Jestliže je choriokapilaris méněcenná, musíme očekávat zvýšenou křehkost Bruchovy membrány. Fotokoagulaci sice uzavřeme místo prosakování, ale v těsném sousedství se může objevit jiná dehiscence Bruchovy membrány, tím se otevírá nové prosakování a vzniká subretinální neovaskularizace, disciformní makulární degenerace, které způsobí rozrušení centrálního vidění. S přibývajícím věkem ztrácí Bruchova membrána na přizpůsobivost a nebezpečí vzniku trhliny, které způsobí zvrát, je větší. Přitom Kolín udává, že dehiscence Bruchovy membrány nevzniká okamžitě se zásahem (fotokoagulací), ale trhlina vzniká až několik dní po zásahu za reparativních pochodů. U centrálních serózních chorioretinopatií až za několik dní po přiložení ablace. Proto autor doporučuje zdrženlivost v indikaci fotokoagulace u pacientů starších 45 let. Stejně tak pozor na pacienty s rozsáhlými dystrofickými okrsky pigmentového listu sítnice, choriokapilaris, neboť ty napovídají mnohé o křehkosti Bruchovy membrány. Jestliže u těchto pacientů k fotokoagulaci přistoupíme, volíme intenzitu záblesku, jímž dosáhneme jemného zbělení místa zásahu. Nedočkáme-li se během několika dní obratu ve vývoji choroby, nebudeme zásah zesilovat, ani mnohokrát opakovat.

Tato skutečnost spolu s obavou, že fotokoagulace v blízkosti foveoly nebo makulopapilárního svazku povede k trvalému poklesu zrakové ostrosti nebo vzniku pozitivního centrálního skotomu, vedla k doporučení nekoagulovat direktně místo prosakování bližší jak 1000 mikrometrů od foveoly. L'Esperance (1975) pro případy prosakování bližšího jak 1000 mikrometrů od foveoly doporučoval koagulaci nikoliv do místa prosakování, nýbrž na dolní okraj edému. Tato metoda byla nazvána indirektní fotokoagulací centrální serózní chorioretinopatie. Vychází z předpokladu, že akcelerace pohybu subretinální tekutiny zpět do choriokapilaris bude natolik velká, aby umožnila zkrácení doby trvání choroby.

Watzke a spol. [33] v roce 1979 publikovali výsledky své srovnávací studie, ve které prokázali, že indirektní fotokoagulace nevede ke zkrácení doby trvání nemoci,

zatímco direktní koagulace ano. Robertson a spol. [28] pak v roce 1983 opakovali Watzkeho práci a dospěli ke stejnému závěru.

Pokud jde o vzdálenost bezpečné fotokoagulace od foveoly, doporučuje Gass již v roce 1977 direktní koagulaci i při prosakování bližším jako 1000 mikrometrů od foveoly, maximálně však do vzdálenosti 200 mikrometrů od avaskulární zóny foveoly. Pokud je prosakování blíže jak 200 mikrometrů od avaskulární zóny, doporučuje se konzervativní léčení.

Otázkou také zůstává, kdy je nejlépe koagulovat, tedy jak dlouho si můžeme dovolit s fotokoagulací čekat. Podle Deifraise vede edém trvající déle než 6-8 týdnů k cystickým změnám v sítnici a poškozuje ireverzibilně receptory. Neumann v Patologii oka naopak tvrdí, že k těmto změnám dochází až při velmi dlouhém trvání choroby. Funkční výsledky podporují spíše toto tvrzení. Podle Fuhrmeistra [8], Gilberta [11], Watzkeho a spol. [33] není konečná zraková ostrost závislá na způsobu léčby.

Mimo konečné zrakové ostrosti byly sledovány i další faktory. Romani a spol. [29] sledovali postižení barevného vidění po centrální serózní chorioretinopatii. Dyschromatopsie různého stupně našli u 91 % pacientů. Závislost na způsobu terapie však neprokázali. Malfatti a spol. [23] zase sledovali pomocí automatického perimetru OCTOPUS 2000 R senzitivitu sítnice po centrální serózní chorioretinopatii. U pacientů léčených argonovým laserem byla lepší než v kontrolní skupině. Šlo však vždy o srovnání konzervativní a laserové léčby.

Pokud jde o nevhodnější parametry koagulace, doporučuje L'Esperance pro direktní koagulaci centrální serózní chorioretinopatie argonovým laserem 4 koagulační body stopou 150 mikrometrů, expozicí 0,1 sekundy a energií 100-150 mV. Má vzniknout koagulační stopa 2 stupně, to je stopa mlhavá, mukoidní, průsvitná. Robertson a spol. doporučuje pro argonovou koagulaci 3 a více záblesků stopou 200 mikrometrů, expozicí 0,2 sekundy a energií 80-120 mW. Upozorňuje, že čím je stopa menší, tím vyšší riziko perforace Bruchovy membrány a následného vzniku subretinální neovaskulární membrány. Watzke a Burton doporučují fotokoagulaci stopou 50-100 mikrometrů, expozicí 0,1 sekundy, intenzitou 75-200 mW. Na oční klinice v Olomouci používáme techniku fotokoagulace čtyřmi záblesky dříve stopou 100 mikrometrů, nyní častěji 200 mikrometrů, expozicí 0,1 sekundy a intenzitou vedoucí k diskretnímu zbělení tkáně.

#### **Indikace fotokoagulace: [19]**

V indikaci laserové fotokoagulace u centrálních serózních chorioretinopatií jsme dnes oproti minulosti zdrženlivější. Laserová fotokoagulace je indikována jestliže:

1. V minulosti opakující se epizody centrální serózní chorioretinopatie již způsobily pokles zrakové ostrosti právě postiženého oka.
2. Zraková ostrost druhého oka je již trvale snížena předcházející atakou centrální serózní chorioretinopatie.
3. Zkalená subretinální tekutina.
4. Trvání choroby delší než 4 měsíce.
5. Vyžadují-li zaměstnání a potřeby pacienta dokonalou zrakovou ostrost obou očí.

Direktní fotokoagulace zkracuje trvání choroby, snižuje počet recidiv, nebo jim zcela zabraňuje. Od nepřímé (indirektní) fotokoagulace se ustoupilo.

#### **Komplikace fotokoagulace: [19]**

1. Náhodný zásah fovey při nespolupráci pacienta.
2. Hemoragie z praskliny v Bruchově membráně.
3. Makulární díra při použití velkých energií.
4. Retinální trakční linie při použití velkých energií.

5. Stimulace růstu subretinální neovaskulární membrány při použití velkých energií.
6. Pozitivní paracentrální skotom.

Za neúspěch fotokoagulace můžeme považovat situaci, kdy se zrak nezlepšil do 5 týdnů, pak je vhodné opakovat fluorescenční angiografii. Bod prosakování je nedostatečně okludován, nebo byl minut.

#### **Diferenciální diagnostika:**

1. Ablace neuroepitelu makuly při jamce terče zrakového nervu. Oftalmoskopicky nalezneme jamku na terči zrakového nervu, žádné prosakování na fluoroangiogramu. Předpokládá se, že zdrojem tekutiny je mozkomíšní mok, choriokapilaris, nebo nitrooční tekutina, které pronikají do jamky terče zrakového nervu a odtud pod neurosenzorický list sítnice. Popsány jsou ovšem i případy jamky terče zrakového nervu s centrální serózní chorioretinopatií a typickým prosakujícím defektem na úrovni pigmentového listu sítnice [16].

2. Ablace neuroepitelu při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace. Věkem podmíněná makulární degenerace se obvykle rozvíjí ve vyšším věku, než je tomu u centrální serózní chorioretinopatie, bývá pro ni charakteristický oboustranný výskyt, drúzy Bruchovy membrány, geografická atrofie pigmentového listu sítnice, subretinální hemoragie. Na fluoroangiogramu časně a intenzivní prosakování ze subretinální neovaskularizace, zastření chorioidální fluorescence subretinální hemoragií. I když je pro centrální serózní chorioretinopatii udáván typický výskyt ve věku 20 - 50 let, jsou popsány případy výskytu centrální serózní chorioretinopatie i po 60. roce věku. Častěji bývají ve vyšším věku postiženy ženy [27]. V diferenciálně diagnostické rozvaze bývá také zavádějící, že u těchto starších pacientů s centrální serózní chorioretinopatií bývá výraznější pokles vizu postiženého oka [31], než je pro centrální serózní chorioretinopatii obvyklé. V rámci vyšetření je třeba na pozadí postiženého oka vyloučit přítomnost měkkých drúz, geografické atrofie pigmentového listu sítnice, které nespádají do obrazu centrální serózní chorioretinopatie, ale do obrazu věkem podmíněné makulární degenerace. Rozhodující pak může být fluoroangiogram buď s jasným nálezem kouřícího komínku, inkoustové kaňky, nebo subretinální neovaskulární membrány. Obtíže v diagnostice však nemusí spolehlivě rozřešit ani fluorescenční angiografie. Není vždy jednoduché odlišit drobnou počínající subretinální neovaskularizaci od prosakování ve formě inkoustové kaňky. V tomto případě je nejlépe angiografii s odstupem 2-3 týdnů opakovat [28] nebo provést angiografii s indocyaninovou zelení (dále jen ICG angiografie) [20].

3. Subretinální neovaskularizace zánětlivého původu (syndrom okulární histoplasmózy).

4. Sekundární ablace neuroepitelu při chorioidálních tumorech.

5. Ablace pigmentového listu sítnice (senilní či idiopatická) dříve popisovaná jako typ II centrální serózní chorioretinopatie. Na fluoroangiogramu hyperfluorescence v místě ablace pigmentového listu, která se v čase zvětšuje jen nevýrazně co do intenzity i rozsahu. Při idiopatické serózní ablaci pigmentového listu byly při ICG angiografii pozorovány chorioidální prosakování a venózní dilatace, což potvrzuje hypotézu, že idiopatická serózní ablace pigmentového listu je variantou centrální serózní chorioretinopatie [12].

6. Difuzní retinální pigmentová epitheliopatie. Charakteristický chronický průběh s exacerbacemi a remisemi, bilaterální výskyt. Na fluoroangiogramu mnohočetné drobné ablace pigmentového listu s malým množstvím subretinální tekutiny, ale bez výrazného barvení. ICG angiografie prokazuje hyperfluorescenci na zadním pólu chorioidey. Příčinou je prosakování z chorioidey. Tento ICG nález tedy svědčí pro hyperpermeabilitu chorioidey, pigmentový list sítnice je postižen rozsáhle, široce,

prognóza stran vizu je nepříznivá. Terapií je laserová fotokoagulace zón prosakování, které byly identifikovány na fluoroangiogramu. Předpokládá se, že difúzní retinální pigmentová epiteliopatie a centrální serózní chorioretinopatie jsou opačnými konci téže nosologické jednotky.

7. Akutní zadní multifokální plakoidní pigmentová epiteliopatie postihuje mladé osoby v plném zdraví, které obvykle prodělaly 10-14 dnů před začátkem očních příznaků virové respirační a nebo gastrointestinální onemocnění. Typická je v akutní fázi rychlá ztráta centrálního vizu, obvykle oboustranně, vizus klesá až na 6/60, občas i 1/60. Při oftalmoskopickém vyšetření vidíme na pozadí v okolí makuly četné žluto-bělavé plakoidní léze na úrovni choriokapilaris a pigmentového epitelu, v těžších případech edém sítnice. Ložiska nejsou podobná typickému nálezu při chorioretinitidě. V akutním stadiu byly pozorovány doprovodné nálezy, které Sigelman v roce 1979 shrnul:

- doprovodné oční nálezy: episkleritis, iridocyclitis, zadní uveitis, sítnicové vaskulitidy se serózním odchlípením pigmentového epitelu, papilitidy
- neurologické: bolesti hlavy, přechodná expresivní afázie, abnormální EEG, pleiocytóza a zvýšení proteinů v mozkomíšním moku
- systémové onemocnění: erytéma multiforme.

Tyto doprovodné nálezy byly vždy vyjádřeny jen mírně a v celkovém obraze nemoci nepřevažovaly, nemusí být přítomny vůbec.

Infekce nebo hypersenzitivita zřejmě mohou být příčinou mikrovaskulopatie, která se projevuje ischemií choriokapilaris. Během několika týdnů jsou aktivní léze nahrazeny změnami v pigmentovém listu sítnice ve formě depigmentací a pigmentových shluků. Současně s tím se obvykle rychle zlepšuje vizus, ale ne ve všech případech na 6/6. V zorném poli mohou přetrvávat drobné skotomy. Při hrubších změnách pigmentového listu foveoly se vizus neupraví. Fluoroangiogram ukáže v aktivním stádiu v časných stádiích angiogramu zastínění fluorescence v rozsahu odpovídajícím lokalizaci plakoidních lézí. V pozdějších fázích angiogramu se objevuje prosakování v místech porušení pigmentového epitelu. V inaktivní fázi choroby, v remisi, zóny hyperfluorescence (window defekty) střídají zóny hypo fluoresce, tak jak na zadním pólu diferencujeme střídající se zóny depigmentace a kumulace pigmentu. Tento fluoroangiogram remise je již nespecifický a objevuje se u většiny afekcí postihujících pigmentový list sítnice.

Pro přehlednost bychom alespoň výčtem připomenuli nosologické jednotky, které rovněž mohou být spojeny se subretinální neovaskulární membránou či defekty pigmentového listu sítnice, a tedy s prosakováním přes pigmentový list sítnice a kumulací tekutiny pod neuroepitelem retiny. Jsou to: idiopatická zadní subretinální neovaskularizace, vysoká myopie, angioid streaks, névy cévnatky, trhliny cévnatky, stavy po nadměrné fotokoagulaci, drůzy papily, chorioretinální jizvy, vitelliformní makulární degenerace Bestova, fundus flavimaculatus, tilted disc syndrome [3]. +p-2

Závěrem bychom chtěli říci, že jsme se v tomto souborném referátu pokusili co nejkomplexněji shrnout poznatky o centrální serózní chorioretinopatii. Jsme si vědomi, že některé údaje jsou zopakováním dlouho známých faktů, věříme však, že některé informace jsou novějšího rázu a povedou k rozšíření současného povědomí o centrálních serózních chorioretinopatiích.

---

## LITERATURA

---

1. Abu el-Asrar, A. M.: Central serous chorioretinopathy complicating systemic corticosteroid therapy. Eur. J. Ophthalmol., 7, 1997, s. 297-300.



2. **Avci, R., Deutman, A. F.:** Die Behandlung der zentralen serösen Choroidopathie mit dem Betarezeptorenblocker Metoprolol. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 202, 1993, s. 199-205.
3. **Boguszaková, J., Gajdošíková, Z., Dubská, Z., Haicl, P.:** Difúzní retinální pigmentová epitelopatie-varianta centrální serózní chorioretinopatie ve vyšším věku. *Čs. Oftal.*, 55, 1999, s. 287-295.
4. **Cohen, S. Y., Quentel, G., Guiberteau, B., Delahaye-Mazza, C.:** Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology*, 105, 1998, s. 1831-1834.
5. **Coscas, G., Soubrane, G.:** The effects of red krypton and green argon laser on the foveal region, a clinical and experimental study. *Ophthalmology* 90, 1983, s. 10113-1022.
6. **Fabianová, J., Porubská, M., Čepilová, Z.:** Centrálna serózna chorioretinopatia- liečba betablokátorami. *Čs. Oftal.*, 54, 1998, s. 401-404.
7. **Fabianová, J., Porubská, M., Čepilová, Z.:** Centrálna serózna chorioretinopatia- nový model etiopatogenézy. *Čs. Oftal.*, 54, 1998, s. 405-408.
8. **Fuhrmeister, H.:** Eine Langzeitstudie über das Verhalten des morphologischen und funktionellen Befundes nach Chorioretinopathia centralis serosa. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 182, 1983, s. 549-551.
9. **Gabel, V. P., Birngruber, R.:** Klinische Folgerungen aus der Xantophyllenlagerung in der Netzhautmitte. *Ber. Dtsch. Ophthalmolog. Ges.*, 76, 1979, s. 475-478.
10. **Gass, J. D., Little, H.:** Bilateral bullous exudative retinal detachment complicating idiopathic central serous chorioretinopathy during systemic corticosteroid therapy. *Ophthalmology*, 102, 1995, s. 737-747.
11. **Gilbert, C. M.:** Long-term follow of central serous chorioretinopathy. *Brit. J. Ophthalmol.*, 68, 1984, s. 815-820.
12. **Giovannini, A., Scassellati-Sforzolini, B., D'Alto, E., Mariotti, C., Rutili, T., Tittarelli, R.:** Choroidal findings in the course of idiopathic serous pigment epithelium detachment detected by indocyanine green videoangiography. *Retina*, 17, 1997, s. 286-293.
13. **Gonzales, C.:** Décollements séreux rétinien. Intéret de l'acétazolamide. *J. Fr. Décollements séreux rétinien. Intéret de l'acétazolamide. J. Fr. Ophthalmol.*, 15, 1992, s. 529-536.
14. **Harada, T., Harada, K.:** Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. *Doc. Ophthalmol.*, 60, 1985, s. 37-44.
15. **Hooymans, J. M.:** Fibrotic scar formation in central serous chorioretinopathy developed during systemic treatment with corticosteroids. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 236, 1998, s. 876-879.
16. **Chen, M. S., Tsai, W.:** Congenital optic pits and central serous chorioretinopathy. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.*, 25, 1997, s. 165-166.
17. **Kato, N., Yamamoto, T., Ohkuma, H., Tomoda, T., Uyama, M.:** Krypton laser photocoagulation in central serous chorioretinopathy. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.*, 39, 1985, s. 800-804.
18. **Kolín, J.:** Ablatio centralis serosa. *Čs. Oftal.*, 37, 1981, s. 13-18.
19. **Kondrová, J.:** Centrální serózní chorioretinopatie. *Čs. Oftal.*, 51, 1995, s. 304-309.
20. **Lafaut, B. A., Salati, C., Priem, H., De Laey, J. J.:** Indocyanine green angiography is of value for the diagnosis of chronic central serous chorioretinopathy in elderly patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 236, 1998, s. 513-521.
21. **L'Esperance, F. A.:** Ocular fotokoagulation- a stereoscopic atlas. The C. V. Mosby Company, 1975, s. 190-197.
22. **Makabe, R.:** Krypton- und Argonlaserkoagulation bei Chorioretinitis centralis serosa. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 190, 1987, s. 489-490.
23. **Malfatti, P., Romani, A., Bartolomei, M. P., Puccioni, M., Vielmo, A., Scrivanti, M.:** Valutazione tramite perimetria automatica della sensibilità retinica centrale in soggetti affetti da oprioretinopatia sierosa centrale con e senza trattamento laser. *Ann. Ottalm. Clin. Oculist.*, 113, 1987, s. 651-655.
24. **Miller, H., Ryan, S. J.:** Correlation of choroidal subretinal neovascularisation with fluorescein angiography. *Am. J. Ophthalmol.*, 99, 1985, s. 263-271.
25. **Negi, A.:** Experimental serous retinal detachment and focal pigment epithelial damage. *Arch. Ophthalmol.*, 102, 1984, s. 445-449.
26. **Pollack, A., Heriot, W. J., Henkind, P.:** Cellular processes causing defects in Bruchs membrane following krypton laser photocoagulation. *Ophthalmology*, 93, 1986, s. 1113-1119.
27. **Quillen, D. A., Gass, D. M., Brod, R. D., Gardner, T. W., Blankenship, G. W., Gottlieb, J. L.:** Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology*, 103, 1996, s. 72-79.

28. **Robertson, D. M., Ilstrup, D.:** Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 95, 1983, s. 457-466.
29. **Romani, A., Bartolomei, M. P., Puccioni, M., Malfatti, P.:** Alterazione del senso cromatico conseguente a corioretinopatia sierosa centrale. *Ann. Oftalm. Clin. Oculist.* 113, 1987, s. 759-763.
30. **Setogawa, T.:** Application of red krypton laser to retinal diseases. *Ophthalmology*, 26, 1984, s. 599-608.
31. **Spaide, R. F., Campeas, L., Haas, A., Yannuzzi, L. A., Fisher, Y. L., Guyer, D. R., Slakter, J. S., Sorenson, J. A., Orlock, D. A.:** Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 103, 1996, s. 2070-2080.
32. **Wakakura, M., Song, E., Ishikawa, S.:** Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 41, 1997, s. 180-185.
33. **Watzke, R. C., Burton, T. C., Wolson, R. F.:** Direct and indirect laser photocoagulation of central serous chorioidopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 88, 1979, s. 914-918.
34. **Yang, C. M., Lin, C. P.:** Bullous retinal detachment in a patient with central serous chorioretinopathy. *Journal of the Formosan Medical Association.*, 97, 1998, s. 711-714.

*MUDr. Oldřich Chrapek  
Sladkovského 1B  
772 00 Olomouc-Hodolany*

---

**Föster, M., Lommatzsch, P.: Nové terapeutické možnosti by měly redukovat metastázy u melanomu cévnatky (Neue Therapien sollen Metastasierung beim Aderhautmelanom reduzieren)**  
*Ophtalmo-Chir.*, 13, 2001, č. 2

---

V literatuře je terapii tohoto melanomu věnována značná pozornost. I dnes představuje metodu léčebné volby brachyterapie s episklerálními nosiči záření, dnes se vedle ruthoniových užívají i jodové aplikátory.

Indikace k primární enukleaci je dána při prominenci nádoru nad 16 mm, při známkách invaze optiku, ev. při spolupostihnutí sklivce, respektovat se musí i názor samotného pacienta. Ve všech těchto případech musí být důrazně upozorněno na to, že u tohoto malignomu cévnatky je pro pacienta méně důležité primární zvládnutí nádoru než otázka jeho možných metastáz, které výrazně spolurozhodují o prognóze pacienta. Podle současných zkušeností se však zastává názor, že po enukleaci bohužel není počet navazujících metastáz nižší než po ozáření a to i v případě, že se srovnávají v tomto ohledu velmi podobné obrazy nemoci.

Pokud jde o nádorové metastázy pak se v poslední době mluví o určité naději, neboť se poznalo, že imunizace melanomových buněk vede k výrazné redukci metastáz. Další studie také ukázaly, že vysoce dávkovaná terapie s Interferonem-alfa-2b se výrazně prodloužila životní očekávání těchto pacientů s metastatickým malignomem cévnatky.

*BF*

**2.1.5. Chrapek, O., Jirková, . Šín, M. Léčba diabetické retinopatie. Postgraduální medicína, 2012, 14(6), p.668-675.**

# Léčba diabetické retinopatie

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D., MUDr. Barbora Jirková, MUDr. Martin Šín, FEBO  
Univerzita Palackého, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Oční klinika

## Souhrn

Diabetická retinopatie je dělena na neproliferativní a proliferativní formu. Neproliferativní diabetická retinopatie ohrožuje pacienta především rozvojem diabetického makulárního edému, který může být fokální či difúzní. Dosavadní léčba diabetického makulárního edému, spočívající v direktní či mřížkové laserové fotokoagulaci, je nyní doplňována intravitreální aplikací ranibizumabu. Proliferativní diabetická retinopatie ohrožuje pacienta progresujícím růstem neovaskularizací a s tím spojenými komplikacemi: hemoftalmem, trakční amocií sítnice a neovaskulárním glaukomem. Základem léčby proliferativní diabetické retinopatie je panretinální fotokoagulace sítnice. Komplikace proliferativní diabetické retinopatie se řeší pars plana vitrektomií.

## Klíčová slova

diabetický makulární edém •  
ranibizumab

## Summary

Chrapek, O., Jirková, B., Šín, M. Treatment of diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy can be of either proliferative or non-proliferative form. Non-proliferative diabetic retinopathy is dangerous mainly by leading to the development of diabetic macular oedema, which can be either focal or diffuse. The current modes of treatment of diabetic macular oedema, which consist of direct or grid-based laser photocoagulation are newly being supplemented with intravitreal application of

ranibizumab. Proliferative diabetic retinopathy is problematic mostly by causing a progressive growth of neovascularisations and the resulting complications: intraocular haemorrhage, tractional retinal detachment and neovascular glaucoma. The primary mode of treatment of proliferative diabetic retinopathy is panretinal photocoagulation. The associated complications sometimes require performing vitrectomy.

## Key words

diabetic macular oedema •  
ranibizumab

## Klasifikace diabetické retinopatie

V současné době je diabetická retinopatie (DR) spolu s věkem podmíněnou makulární degenerací jednou z hlavních příčin praktické slepoty v průmyslově vyspělých zemích. DR je dělena na neproliferativní a proliferativní formu. Neproliferativní diabetická retinopatie (NDR) je charakteristická především porušenou funkcí endotelálních buněk a pericytů sítnicových kapilár, které představují hematookulární bariéru. Dysfunkční hematookulární bariéra přináší poruchu regulace výměny tekutin a nízko- i vysokomolekulárních látek mezi krevním řečištěm a sítnicí. Nadměrným prostupem tekutiny do sítnice vznikají zóny retinálního edému, v okrajích edému se tvoří bělavá depozita lipidů, proteinů a fibrinu, která nazýváme tvrdé exsudáty. Na kapilárách sítnice jsou patrná mikroaneurysmata, jejich praskáním vznikají intraretinální hemoragie. Popsané změny jsou nebezpečné pře-

devším v oblasti zadního pólu sítnice, protože znamenají nástup diabetické makulopatie (DM) s ohrožením zrakové ostrosti (ZO) oka.

NDR je dále charakteristická progresí okluzivních změn v retinálních arteriolách a kapilárách. Na sítnici můžeme pozorovat vznik vatovitých exsudátů, což jsou žlutobělavá ložiska rozostřených okrajů, vznikající na podkladě arteriolární okluze jako fokální infarkt nervových vláken sítnice s axoplazmatickou stázou. Uvnitř neperfundovaných arteriolárních a kapilárních oblastí jsou oftalmoskopicky pozorovatelné intraretinální mikrovaskulární abnormality, představující zkraty mezi arterioly a venulami, které nahrazují neperfundovanou kapilární síť. Obraz doplňuje diabetická flebopatie s řetězkovitým žil, kdy jsou pozorovatelné buřtkovité dilatace vén a venul. Na žilách se dále objevují kličky, meandry a žilní reduplikace.

V ischemických zónách sítnice jsou produkovány vazoproliferativní faktory, které vedou k tvorbě novotvořených cév, neovaskularizací (NVK), které obvykle vyrůstají ze sítnicových žil. Mohou vznikat na terci zrakového nervu i kdekoli na sítnici. Objevují-li se NVK, přechází NDR v proliferativní diabetickou retinopatii (PDR). Vznik NVK znamená pro oko vysoké riziko ztráty zraku, protože:

1. NVK mohou praskat a zapříčinit masivní intravitreální krvácení (hemoftalmus).
2. NVK, především jejich fibrotická složka, mohou zapříčinit stupňující se tah na sítnici s jejím následným trakčním odchlípením (trakční amoce).
3. NVK terče zrakového nervu a sítnice mohou být spojeny s rubeózou du-



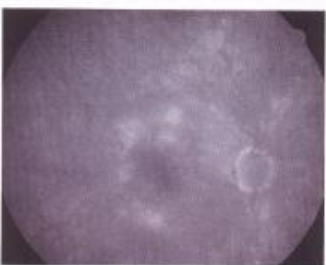
Obr. 1 Fokální DME s mikroaneuryzmaty, hemoragiemi a tvrdými exsudáty



Obr. 2 Difúzní DME s mikroaneuryzmaty, hemoragiemi a tvrdými exsudáty



Obr. 3 Fluoroangiogram znázorňující četná hyperfluorescentní mikroaneuryzmata makuly



Obr. 4 Fluoroangiogram znázorňující prosakující mikroaneuryzmata makuly

hovy a progresí postižení do neovaskulárního glaukomu. Výsledkem těchto komplikací může být slepý, dolorózní bulbus, v některých případech až úplná ztráta oka.

## Laserová fotokoagulace

Při rozvoji DM a diabetického makulárního edému (DME) je indikována laserová fotokoagulace (LFK), je-li přítomen klinicky signifikantní makulární edém. Podle povahy nálezu je indikována direktní či mřížková LFK, jejímž cílem je ošetřit zóny retinálního prosakování, a tím zabránit postupu edému do centra žluté skvrny sítnice a uchovat pacientovi užitečnou ZO.<sup>(1)</sup> V klinické praxi se setkáváme se dvěma typy DME: fokálním (Obr. 1) a difúzním (Obr. 2), přičemž fokální DME je charakterizován ložiskovým výskytem edému sítnice, tvrdými exsudáty, mikroaneuryzmaty, případně jinými prosakujícími vaskulárními abnormitami. Pro difúzní DME je charakteristický edém velké části sítnice. Rozsah edému sítnice bývá dva a více papilárních diametrů, zpravidla však edém postihuje celý zadní pól oka. Fluoroangiograficky je difúzní DME charakterizován difúzním prosakováním fluoresceinu z rozsáhlých okřsků posteriorního kapilárního řečiště. Na rozdíl od fokálního prosakování z kapilárních mikroaneuryzmat – jak to vidíme v případě fokálního DME – zde vidíme rychlé a difúzní prosakování vyznačující často ze zjevně nepoškozených kapilár.<sup>(2)</sup> Co se týče patogeneze DME, pak v případě fokálního DME jde o ložiskovou poruchu vnitřní hematookulární bariéry, která vede ke zvýšené transudaci z mikroaneuryzmat a ostatních vaskulárních abnormit do tkáně sítnice (Obr. 3, 4). Na vzniku difúzního DME se může podílet více faktorů. Za prvé je to generalizovaná porucha vnitřní hematookulární bariéry, za druhé porucha zevní hematookulární bariéry – tj. porucha pumpy retinálního pigmentového epitelu, která udržuje normální tok ve směru senzoričká sítnice – choriokapilaris, a za třetí se mohou spolupodílet celkové vlivy – hypertenze, kardiální či renální insuficience.<sup>(3)</sup> Od patogeneze DME lze odvodit léčbu. U fokálního DME provádíme direktní LFK prosakujících vaskulárních abnormit s cílem uzavřít tyto abnormity. U difúzního DME je naší snahou ovlivnit všechny tři uvedené zdroje edému – direktní LFK vaskulárních abnormit ovlivnit poruchu vnitřní hematookulární bariéry a mřížkovou LFK ovlivnit poruchu zevní hema-

tookulární bariéry (Obr. 5).<sup>(4, 5, 6, 7, 8)</sup> Pacienta doporučujeme k internímu vyšetření za účelem vyloučení hypertenze, kardiální či renální insuficience. Pokud se některá z těchto diagnóz potvrdí, pak je třeba indikovat interní léčbu.<sup>(3, 9)</sup>

Řehák na souboru 111 očí hodnotil přínos LFK pro léčbu DME. Kritériem zahájení LFK byl biomikroskopický průkaz klinicky signifikantního makulárního edému. Výsledky ZO hodnotil v průběhu 1-5 let po zahájení LFK. První rok po zahájení LFK dosáhl u 78 % očí stabilizace ZO, u 18 % očí došlo ke zlepšení ZO a u 4 % očí došlo ke zhoršení ZO. Tři roky po zahájení LFK konstatuje u 76 % očí stabilizovanou ZO, u 16 % očí zlepšenou ZO a u 8 % očí došlo ke zhoršení ZO ve srovnání se vstupním vyšetřením. Pět let po zahájení LFK konstatuje u 74 % očí stabilizovanou ZO, u 11 % očí zlepšenou ZO a u 15 % očí došlo ke zhoršení ZO ve srovnání se vstupním vyšetřením. Z výsledků Řehákovy souboru vyplývá, že skupina očí se stabilizovanou ZO se mění v průběhu pěti let málo, u skupiny se zlepšenou ZO dochází ke značnému poklesu z 18 % na 11 %. Nejvýraznější změna je patrná ve skupině očí se zhoršenou ZO, kde můžeme postihnout zajímavou tendenci, že každé dva roky dochází k přibližně dvojnásobnému nárůstu. Zatímco jeden rok po LFK to byly pouze čtyři oči (4 %) – o dva roky později – tj. třetí rok – to bylo 9 očí (8 %) a za další dva roky – tedy pět let po zahájení LFK – pak 17 očí (15 %). Řehák konstatuje, že LFK jsme většinou schopni uchovat pacientovi ZO, se kterou přichází. Jen výjimečně se nám daří ZO zlepšit. Cílem LFK je tak stabilizace DM a v dalším období zamezení její progresi na co nejmenší míru.<sup>(4)</sup>

Ve stadiu PDR je indikována panretinální LFK, jejímž cílem je zmírnit retinální ischemii a dosáhnout regrese NVK (Obr. 6). Podstatou panretinální LFK je aplikace několika set laserových stop do celé periferie sítnice (Obr. 7). Jde o mutující, destruktivní léčbu, při níž je 30-40 % plochy sítnice přeměněno v inaktivní jizvu. Tím se sníží metabolické nároky kladené na insuficientní, okluzivními změnami postižený vaskulární aparát sítnice a sníží se tak míra retinální ischemie. Výsledkem je pokles produkce vaskulárního endotelálního růstového faktoru (Vascular Endothelial Growth

Factor - VEGF), bez něž se nejen zastaví další růst NVK, ale dojde i k jejich regresi, často až s úplným vymizením cévní složky NVK. Nedaří-li se panretinální LFK snížit retinální ischemií a produkci VEGF, dochází často k intravitreálnímu krvácení (hemoftalmu) či rozvoji trakčního odchlípení sítnice. V těchto případech není možné s panretinální LFK pokračovat a nezbývá než indikovat operační výkon, pars plana vitrektomii (PPV).

Naše zkušenosti v léčbě PDR argonovým laserem jsme hodnotili na souboru 122 očí 89 pacientů. Konstatovali jsme, že u 69 % očí jsme dosáhli sanace nálezu, tedy plné regrese NVK, nebo byla přítomna glióza s případnými zbytky novotvořených cév, ale tento stav byl alespoň jeden rok bez komplikujícího krvácení. U 21 % očí došlo ke stabilizaci stavu, kdy jsme pozorovali jen částečnou regresí NVK, ale stav nebyl po dobu alespoň 6 měsíců komplikován krvácením. U 10 % očí souboru došlo k selhání léčby, kdy termínem selhání jsme označili stav, kde NVK progredovala, případně došlo k masivnímu intravitreálnímu krvácení. ZO zůstala nezměněna u 70 %, zlepšila se u 11 % a zhoršila se u 19 % očí souboru.<sup>(30)</sup> Autoři Řehák, Karhan<sup>(31)</sup> pozorovali selhání panretinální LFK u PDR u 13 % očí, McDonald<sup>(32)</sup> u 20 % očí.

### Pars plana vitrektomie

V roce 1970 Machemer prvně představil PPV jako metodu řešení neresorbujícího se hemoftalmu.

PPV je dnes používána v léčbě NDR i PDR. PPV je prováděna u pacientů s NDR, kteří jsou postiženi na LFK nereagujícím DME nebo natolik pokročilým DME, že výška makulárního edému by si žádala použití vysokých hodnot laserové energie, která by mohla vést k nežádoucímu jizvení v oblasti makuly. Předpokládá se, že neabládovaná zadní sklivcová membrána limitans interna sítnice mohou vyvíjet tangenciální trakci na retinální arterioly a kapiláry, a tím podporovat průnik tekutiny do sítnice a nárůst makulárního edému. PPV, při níž je odstraňován sklivce a peelingem i membrána limitans interna makuly, tak odstraní tuto tangenciální trakci a přispěje k redukci makulárního edému.

Recchia provedl PPV s peelingem membrána limitans interna u 11 očí 10 pacientů s difúzním DME nereagujícím na LFK. Šest měsíců po operaci se makulární edém snížil o alespoň 20 % u 8 očí a ZO se zlepšila o minimálně dva řádky Snellenova optotypu u 6 očí. Konstatuje, že PPV s peelingem membrána limitans interna makuly dává naději na anatomické i funkční zlepšení očí pacientů s difúzním DME nereagujícím na LFK či neproveditelnou LFK.<sup>(33)</sup>

U pacientů s PDR je PPV indikována při hemoftalmu, trakčním odchlípení sítnice s postižením fovey, kombinovaném trakčně-rhegmatogenním odchlípení sítnice, při rubeóze duhovky s opacitami médií, znemožňujícími provedení LFK, dále při progresivní NVK nereagující na LFK a hemolytickém glaukomu.

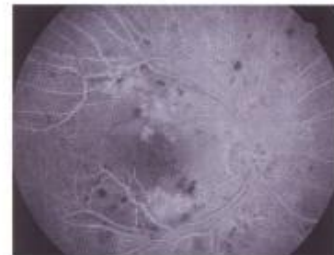
V letech 1997–2004 jsme na oční klinice FN v Olomouci pro komplikace PDR operovali a dlouhodobě sledovali 47 očí 40 pacientů. Zjistili jsme, že v časném pooperačním období během prvních tří měsíců po operaci se ZO zlepšila u 62 %, ZO se nezměnila u 34 % a zhoršila se u 4 % očí souboru. Porovnáním vstupní ZO se ZO pozdního pooperačního období, tedy minimálně rok po operaci, jsme zjistili, že u 60 % se ZO zlepšila, u 23 % se ZO nezměnila a u 17 % se ZO zhoršila. Když jsme porovnali ZO očí v časném pooperačním období se ZO při poslední kontrole v pozdním pooperačním období, zjistili jsme, že nejčastěji (72 %) se ZO již v průběhu následujících měsíců života pacienta nezměnila a u 2 % se ZO ještě zlepšila. U 26 % se ZO s postupem měsíců života nadále zhoršovala. PPV indikovaná pro komplikace PDR dává 60 % naději na zlepšení zrakových funkcí. Na základě dosažených výsledků je také možné předpokládat, že příznivý výsledek operace dosažený v časném pooperačním období zůstane s vysokou pravděpodobností uchován i pro nadcházející měsíce a léta života pacienta.<sup>(34)</sup>

### Intravitreální léčiva

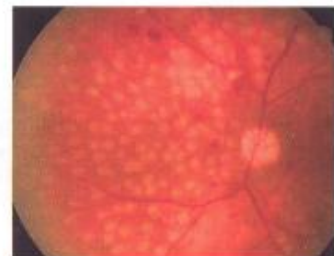
Novým léčebným přístupem užívaným u pacientů s DME je injekční aplikace léčiva přes spojivku, skléru a pars plana řasnatého tělesa přímo do sklivce. Výhodou tohoto způsobu podání je vysoká cílenost léčby s minimalizací systémových nežádoucích účinků.



Obr. 5 Laserové stopy po mřížkové fotokoagulační DME



Obr. 6 Fluoroangiogram zobrazující hypo fluorescenční, ischemickou, temporální polovinu sítnice



Obr. 7 Laserové stopy po panretinální fotokoagulační sítnice

Poprvé byla intravitreální aplikace jako léčebný způsob použita v roce 1911, kdy v rámci léčby odchlípené sítnice byl do sklivce injekčně aplikován vzduch.<sup>(35)</sup> První léčivo, které bylo schváleno k intravitreální aplikaci, byl v roce 1998 fomivirsen sodný (Vitravene), používaný k léčbě cytomegalovirové retinitidy. Z dalších léčiv intravitreálně aplikovaných následovaly 5-fluorouracil užívaný k inhibici fibroblastické proliferace u pacientů s proliferativní vitreoretinopatií,<sup>(36)</sup> dexametazon podávaný po PPV u pacientů s DR<sup>(37)</sup> a tkáňový aktivátor plazminogenu užívaný k léčbě submakulárních hemoragií.<sup>(38)</sup> Státním ústavem pro kontrolu léčiv schváleným preparátem pro léčbu DME je lék inhibující VEGF, takzvaný anti-

-VEGF preparát ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland a Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA), který je aplikován formou injekce přímo do sklivcové dutiny. VEGF je homodimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika isoformách. Rozlišujeme VEGF-A206, VEGF-A189, VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A110, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Ačkoli byl VEGF původně charakterizován jako angiogenní faktor, víme, že hraje roli v řadě fyziologických procesů v organismu. V oku samotném je nezbytný pro trofiku choriokapilaris a má neuroprotektivní vliv na sítnici v případech retinální ischemie. Celkově je v organismu důležitý pro vývoj a funkci ledvin, neuroprotektci, hojení ran, růst kostí, ženský reprodukční cyklus, vazorelaxaci, protektci jaterních buněk proti hepatotoxinům a regeneraci skeletálního svalstva. Je nezbytný pro podporu kapilár v řadě orgánů. Z patologického hlediska má VEGF zásadní význam pro rozvoj očních NVK, poněvadž je nejsilnějším známým stimulatorem angiogeneze. Kromě toho je nejsilnějším induktorem vaskulární permeability a přispívá k rozvoji zánětlivé reakce.<sup>103</sup> Ranibizumab je fragment protilátky a neutralizuje všechny aktivní isoformy VEGF-A. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,5 mg.

### Klinické studie

Schválení ranibizumabu pro léčbu DME je založeno na výsledcích velkých, prospektivních, randomizovaných, klinických studií. Jsou to fáze II studii RESOLVE<sup>209</sup> a READ-2 (Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes study)<sup>21, 22</sup> a fáze III studii RESTORE<sup>23</sup> a DRRC net. (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) protocol I,<sup>24</sup> ve kterých bylo celkem ranibizumabem léčeno pro DME 1313 pacientů.

Ve studii RESOLVE byl ranibizumab v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg podáván automaticky po měsíci jako tři po sobě jdoucí injekce a následně reaplikován podle potřeby, pokud byla naplněna předem daná kritéria pro reaplikaci. Kontrolní skupina dostávala nepravé, předstírané, simulované injekce. Indikace LFK byla na základě zkoušejícího lékaře. Po 12 měsících vykazovala

skupina léčená ranibizumabem zisk +10,3 písmene ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypu při průměrné potřebě 10 injekcí, zatímco skupina léčená nepravými injekcemi vykazovala ztrátu -1,4 písmene. Zisk 15 a více písmen vykazovalo po roce 32,4 % pacientů léčených ranibizumabem, ale jen 10,2 % pacientů léčených nepravými injekcemi. Ztrátu 15 a více písmen vykazovalo po 12 měsících 2,9 % pacientů léčených ranibizumabem, ale 20,4 % pacientů léčených nepravými injekcemi.

Ve studii READ-2 byl ranibizumab injekčně podáván na vstupu, 1., 3. a 5. měsíc a direktní či mřížková LFK byla provedena na vstupu a opět ve 3. měsíci, jestliže tloušťka centrální sítnice byla  $\geq 250 \mu\text{m}$ . Při srovnání ZO na vstupu se ZO 6 měsíců od zahájení terapie vykazovala skupina léčená monoterapií ranibizumabem průměrný zisk +7,24 písmene ETDRS optotypu, zatímco skupina léčená LFK průměrnou ztrátu -0,43 písmene. Skupina léčená kombinací ranibizumabu a LFK dosáhla po 6 měsících průměrného zisku +3,8 písmene. 101 pacientů dokončilo 24 měsíců sledování. Pacienti léčení monoterapií ranibizumabem dosáhli průměrného zisku +7,7 písmene a pacienti léčení kombinovanou terapií získali v průměru +6,8 písmene. 74 pacientů dokončilo 36 měsíců sledování. Pacienti léčení monoterapií ranibizumabem získali v průměru +10,3 písmene a pacienti léčení kombinací ranibizumabu a LFK získali v průměru +9,5 písmene, zatímco pacienti léčení laserovou monoterapií získali v průměru jen +1,4 písmene ETDRS optotypu. Výsledky po 2. a 3. roce studie ukázaly, že kombinace ranibizumabu s LFK snižuje četnost intraokulárních injekcí bez zřetelnějšího dopadu na výslednou ZO.

Ve studii RESTORE bylo 345 pacientů léčeno monoterapií ranibizumabem, kombinací ranibizumabu a LFK, nebo laserovou monoterapií. Injekce ranibizumabu byly podávány měsíčně (minimálně tři injekce), dokud nebylo dosaženo stabilizace nemoci. Při naplnění reaplikačních kritérií, při reaktivaci nemoci, bylo přistoupeno k opakovaným injekcím. Po 12 měsících vykazovala skupina léčená ranibizumabem zisk +6,8 písmene při průměrné potřebě 7 injekcí, skupina léčená kombinací ranibizumabu a LFK vykazovala zisk +6,4 písmene při průměrné potřebě

6,8 injekce, zatímco skupina léčená laserovou monoterapií vykazovala zisk jen +0,9 písmene. Zisk 15 a více písmen vykazovalo po roce 22,6 % pacientů léčených ranibizumabem, 22,9 % pacientů léčených kombinací ranibizumabu a LFK, ale jen 8,2 % pacientů léčených laserovou monoterapií. Ztrátu 15 a více písmen po 12 měsících trvání studie zaznamenal jen jeden pacient (0,9 %) na monoterapii ranibizumabem, čtyři (3,4 %) pacienti na kombinované terapii a 9 (8,2 %) pacientů léčených laserovou monoterapií.

Do studie DRRC net. protocol I bylo zařazeno 854 očí 691 pacientů, u nichž byl diagnostikován DME s postižením centra makuly. Pacienti byli léčeni ranibizumabem, který byl doplněn promptně (během 3–10 dnů od injekce) či odloženě (za  $\geq 24$  týdnů od injekce) LFK, dále byli léčeni triamcinolonem s promptní LFK a nebo jen laserovou monoterapií. Ranibizumab byl aplikován na vstupu a následně každé čtyři týdny po 12. týden studie. Od 16. týdne studie byl ranibizumab reaplikován podle uvážení zkoušejícího lékaře, při splnění předem definovaných kritérií týkajících se ZO a nálezu na optické koherentní tomografii (OCT). Studie je pětiletá. K dnešnímu dni byly zveřejněny výsledky po 1. a 2. roce studie.<sup>24, 25</sup> Po 12 měsících sledování jsou výsledky průměrné ZO signifikantně lepší ve skupině pacientů léčených ranibizumabem – ať již v kombinaci s promptní či odloženou provedenou LFK – než ve skupině pacientů léčených laserovou monoterapií. Průměrného zlepšení 0–9 písmen bylo dosaženo při průměrné potřebě 8 a 9 injekcí ve skupině ranibizumabu s promptní, resp. odloženou fotokoagulací. V průběhu prvního roku studie byl ve skupině s promptní LFK medián laserového ošetření roven dvěma, zatímco ve skupině s odloženou LFK, u 72 % pacientů, nebyla LFK vůbec provedena. Zlepšení ZO dosažené v prvním roce studie bylo udrženo i během 2. roku studie, kdy medián ranibizumabové reaplikace byl dvě a tři ve skupině s promptní, resp. odloženou LFK.

Zajímavé jsou rovněž subanalýzy dat studií RESOLVE, RESTORE a DRRC net protocol I podle charakteristik pacientů na vstupu, které zahrnují: předchozí léčbu, typ DME (fokální či difúzní), tloušťku makulárního edému a vstupní ZO.

Studie RESTORE odhalila, že skupina pacientů se vstupní ZO > 73 písmen má nižší zisk z ranibizumabové terapie než pacienti s horší vstupní ZO, ale současně tito pacienti s dobrou vstupní ZO vykazují největší potenciál ztráty ZO při léčbě laserovou monoterapií. Stejně tak pacienti, kteří mají na vstupu centrální retinální tloušťku < 300 μm, vykazují menší zisk ZO při léčbě ranibizumabem než pacienti s vyššími vstupními hodnotami centrální makulární tloušťky. Tyto výsledky dobře korelují s výsledky studie DRCR.net protocol 1, ve které nebyly po prvním roce studie shledány rozdíly ve výsledcích ve vztahu k předchozí léčbě, vstupní ZO, vstupní centrální makulární tloušťce, stupni DR nebo typu DME. Ale pacienti se vstupní ZO ≤ 65 písmen a vstupní centrální makulární tloušťkou ≥ 400 μm zaznamenali ve všech skupinách vyšší zisk ZO než pacienti se vstupní ZO ≥ 66 písmen a vstupní centrální makulární tloušťkou < 400 μm. Tyto výsledky napovídají, že vstupní ZO a centrální makulární tloušťka mohou ovlivnit výslednou ZO po léčbě ranibizumabem.

## Bezpečnost

Pacienti s diabetem čelí riziku četných potenciálních systémových komplikací, zvláště zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod. Proto je u všech nových léčebných metod zvažovaných pro terapii DME zvláště důležitá otázka bezpečnosti a snášenlivosti. Výše uvedené klinické studie demonstrují příznivý bezpečnostní profil a dobrou snášenlivost ranibizumabu užitého k léčbě DME. Nebyl shledán rozdíl v četnosti závažných nežádoucích příhod u pacientů léčených ranibizumabem a v kontrolních skupinách. Závažná oční nežádoucí příhoda byla hlášena u 4 (3,9 %) ranibizumabem léčených pacientů během prvního roku studie RESOLVE, ale ani jedna nebyla hlášena u ranibizumabem léčených pacientů za dobu jednoho roku ve studii RESTORE nebo za dobu 6 měsíců ve studii READ-2. Ve studii RESTORE byly hlášeny dvě (1,7 %) závažné oční nežádoucí příhody u pacientů léčených kombinací ranibizumabu a laseru. Nizká byla ve všech studiích u pacientů léčených ranibizumabem incidence endoftalmitidy. Žádný případ nebyl hlášen ve studii READ-2

a RESTORE, dva případy byly hlášeny ve studii RESOLVE a dva případy během prvního roku studie DRCR.net protocol 1 (po jedné v každé skupině léčené ranibizumabem). V obou studiích RESOLVE a RESTORE byly rovnoměrně mezi ranibizumabem léčenými skupinami a kontrolními skupinami rozloženy mimoocní závažné nežádoucí příhody. Incidence mimoocních závažných nežádoucích příhod byla ve studii RESOLVE 13,7 % u ranibizumabem léčených pacientů a 12,2 % u skupiny léčené simulovanou injekcí, resp. 2,2, 5,8 a 10 % ve skupině léčené ranibizumabem v monoterapii, v kombinaci s laserem a laserovou monoterapií u pacientů studie RESTORE. Ve skupinách léčených ranibizumabem nebyl oproti kontrolním skupinám zaznamenán zvýšený výskyt kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.<sup>[20, 22, 23, 24]</sup> Z důvodu maximální bezpečnosti pacientů a minimalizace rizika komplikací a nežádoucích příhod jsou rovněž důležité obecné zásady platné pro užití intravitreálně aplikovaných léčiv.

## Péče v období před injekčním podáním léčiva

**A)** Je potřeba vyřešit a zaléčit veškeré patologické stavy, která mohou zvýšit rizika spojená s intravitreálním podáním léčiva. Je-li pacient již léčen pro glaukom, měla by být před zahájením intravitreální aplikace léčiva nastavena adekvátní antiglaukomatózní terapie. Pacient by neměl být indikován k intravitreální aplikaci léčiva v případě, že aktuální hodnota nitroočního tlaku je 35 mmHg či vyšší a stejně tak, je-li hodnota nitroočního tlaku na léčeném oku chronicky zvýšena nad 30 mmHg. Z toho plyne, že diagnostikovaný glaukom nepředstavuje absolutní kontraindikaci intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů. Je-li injekční léčba anti-VEGF preparáty nezbytná pro záchranu ZO oka, ošetřující lékař by měl jen naplánovat zvýšený dozor u pacienta s glaukomem s čtenějšími kontrolami nitroočního tlaku jak v období před injekcí, tak po ní a u pacienta je zapotřebí nastavit řádnou antiglaukomatózní terapii. Při tranzitorním vzestupu nitroočního tlaku bezprostředně po intravitreální aplikaci léčiva je paracentéza přední komory indikována pouze v situaci,

že elevace nitroočního tlaku je natolik výrazná, že představuje jasnou hrozbu trvalého poškození zraku.

Je-li v okolí oka, na víčkách, spojivce či v slzných cestách přítomen aktivní infekční zánět, je nezbytné aplikaci intravitreálních injekcí oddálit a závažný proces řádně zaléčit. Infekční zánět těchto struktur zvyšuje riziko endoftalmitidy.<sup>[26]</sup>

Anamnesticky je vhodné pátrat po alergických reakcích na léčiva, která budou užitá v období před injekcí, při samotné aplikaci injekce i v následném období.

**B)** Je na zvážení lékaře, rozhodne-li se pro preventivní aplikaci antibiotik do spojivkového vaku v období několika dnů před samotnou intravitreální injekcí, není-li přítomen infekční zánět, který by užití těchto antibiotik vyžadoval. Víme, že touto lokální aplikací antibiotik můžeme snížit počet bakterií ve spojivkovém vaku, ale neexistuje jednoznačný důkaz, že tím snížíme riziko endoftalmitidy po provedené injekci. Navíc potlačení přirozené mikroflóry spojivkového vaku může nahrát proliferaci více virulentních a rezistentních kmenů. Například od roku 1990 do roku 2001 se rezistence *S. aureus*, častého původce endoftalmitid, izolovaného při keratitidách a konjunktivitidách, vůči ciprofloxacinu zvýšila o 166 %.<sup>[27]</sup> Jako optimální se jeví kapat 4krát denně po dobu tří dnů širokospektré antibiotikum a bezprostředně před injekcí dezinfikovat okolí oka a spojivkový vak ředěným roztokem Betadine. Tato kombinace minimalizuje spojivkovou bakteriální flóru.<sup>[28, 29, 30]</sup>

**C)** V období před intravitreální injekcí bychom se měli vyhnout hrubší manipulaci s víčky, neměla by být komprimována oční víčka, marga víček či oční adnexa. Pokud chceme před injekcí snížit nitrooční tenzi, měl by být tlak vyvíjen cíleně jen na oční bulbus. Můžeme tedy zvážit opatrné provedení masáže očního bulbu tak, abychom nevyvíjeli tlak na okraje víček, oční adnexa a nepůsobili jejich zbytečné podráždění. Intravitreální injekci je vhodné aplikovat ve sterilních rukavicích, protože se předpokládá, že se tím snižuje riziko infekčních komplikací v pozákladovém období. Ze stejného důvodu je doporučováno sterilitu krytí především víček a řas.



## Provedení intravitreální injekce

**A)** Aplikaci sympatomimetik či parasympatolytik navodíme dilataci zornice. Mydriáza je vhodná, abychom po provedené injekci mohli zkontrolovat zadní oční segment a vyloučit případné komplikace.

**B)** Do spojivkového vaku aplikujeme ve formě očních kapek anestetikum. Frekvence aplikace odpovídá zvyklostem pracoviště při jiných zákrocích. Někdy bývá doporučováno přiložit do místa injekční aplikace léčiva na 10 sekund špejli s vatovým smotkem smočeným v anestetiku. Na zvládnutí ošetřujícího lékaře je kombinace této topické anestézie se subkonjunktivální aplikací anestetika.

Spojivkový vak, řasy víček, marga víček, kožní stranu víček i kůži v okolí oka řádně dezinfikujeme. Jak již bylo řečeno výše, třídní aplikace širokospektrého antibiotika následovaná bezprostředně před injekcí dezinfekcí okolí oka a spojivkového vaku roztokem Betadine minimalizuje spojivkovou bakteriální flóru. Dosud nebyla provedena studie, která by zodpověděla otázku, je-li lépe dezinfekci aplikovat formou kapek, či výplachu spojivkového vaku. Míno de Kaspar však ve své práci pozoroval, že výplach spojivkového vaku 5% Betadine je v eliminaci bakteriální flóry ze spojivkového vaku účinnější než aplikace Betadine formou dvou kapek do spojivkového vaku. Výplach spojivkového vaku prováděl 5% Betadine v množství 10–15 cm<sup>3</sup>.<sup>(31, 32)</sup> Flynn doporučuje použít k výplachu spojivkového vaku 5% Betadine. Dezinfekci řas, kůže víček a okolí oka provádí špejli se smotkem vaty, který je namočen v roztoku 10% Betadine.<sup>(33)</sup>

**C)** Použijeme sterilní rozvěrač víček. Po nasazení rozvěrače je vhodné aplikovat několik kapek dezinfekčního roztoku do místa zamýšlené intravitreální injekce nebo přitisknout na místo zamýšlené injekce špejli se smotkem vaty, který je namočen v roztoku 5% Betadine.

**D)** Injekce je aplikována v dolním temporálním kvadrantu přes pars plana corporis ciliaris do sklivce. Místo injekce je u afakických či artefakických očí 3,5 mm posteriorně od rohovkového limbu a u fakických očí 4 mm posteriorně od limbu rohovky. Vzdálenost odměříme sterilním měřítkem.

**E)** Použijeme jehlu 27 gauge či menší. Jehlu vedeme směrem do centra oka minimálně 6 mm do nitroočního prostoru.

**F)** Léčivo aplikujeme do sklivce pozvolně. Příliš rychlá aplikace léčiva vede k jeho přílišné disperzi ve sklivcové dutině, může také přivodit uvolnění jehly z konu injekční stříkačky, a tím nekontrolovaný pohyb jehly v nitroočním prostoru. Po dokončení pozvolné aplikace léčiva do nitroočního prostoru je jehla opatrně vyjmuta a je vhodné po 10 sekund tamponovat místo vpichu sterilní štětičkou, abychom zabránili refluxu léčiva i sklivce.

**G)** Následně je vhodné provést oftalmoskopickou kontrolu zadního očního segmentu. Kontrolujeme náplň cév na terčí zrakového nervu. Je-li to možné, ověřujeme přítomnost léčiva ve sklivcové dutině. Dále si všímáme, zdali je sítnice přiložena a není-li přítomna nějaká nová nitrooční hemoragie.

## Péče v období po intravitreální injekci

**A)** Bezprostředně po provedené intravitreální injekci je důležité sledovat nitrooční tlak. Je doporučováno léčebně zakročit proti elevaci nitroočního tlaku, pokud je spojena s okluzí centrální sítnicové artérie na terčí zrakového nervu a pacient má po dobu více než jedné až dvou minut chybějící světelnou projekci. V těchto případech již obvykle bývá potřebná paracentéza přední komory s odpuštěním předněkomorové tekutiny, což vede k natolik dostatečnému poklesu nitroočního tlaku, že je možné pozorovat rychlou reperfuzi cév na terčí zrakového nervu. Tranzitorní zašednutí či zamíření vidění je očekávané a není třeba jej terapeuticky řešit.

**B)** V pozákrakovém období je vhodná topická aplikace antibiotik do spojivkového vaku. Antibiotika a jejich dávku bychom měli vybírat s ohledem na riziko potenciace mikrobiální rezistence. Doporučuje se, aby antibiotikum nebylo podáváno déle než tři dny.<sup>(34)</sup>

**C)** I když u pacienta nebyly po provedené intravitreální injekci zaznamenány komplikace, je vhodné mu doporučit, aby si oko nemnul, a počít ho o příznacích, které by mohly svědčit pro nastupující endoftalmitidu, odchlípení sítnice či nitrooční krvácení, jako jsou zvýšený dyskomfort až bolest oka,

stupňující se zarudnutí oka, zamíření či zhoršující se vidění a zvýšená citlivost oka na světlo. Pacient by měl být poučen, že mírné zamíření zraku, často popisované jako zákalky v zorném poli, je v období po injekci normální a zákalky obvykle v rozpětí několika dnů či týdnů vymizí.

**D)** Do týdne by mělo být provedeno kontrolní vyšetření u ošetřujícího očního lékaře. Kontrola je zaměřena zvláště na známky infekce, měření nitroočního tlaku a sítnicové komplikace.<sup>(35)</sup>

## Doporučení pro léčbu DME

Při užití LFK v léčbě DME byla dosud cílem většinou jen stabilizace ZO. Se schválením ranibizumabu pro léčbu DME se cílem léčby stává zlepšení ZO s její stabilizací a prevencí opětovného zhoršení.

U pacientů s DME s klinicky signifikantním makulárním edémem bez postižení centra makuly či s postižením centra makuly, ale bez poklesu ZO se na dosavadních terapeutických doporučeních nic nemění a tyto nálezy zůstávají indikací pro LFK. Ranibizumab je doporučen k léčbě DME s otokem centra makuly a poklesem ZO, který je zapříčiněn diabetem. Pokud je při DME diagnostikován otok centra makuly s poklesem ZO, ale pokles ZO nesouvisí s DME, ale s epimakulární membránou či vitreomakulární trakcí, je indikována PPV.

Je-li pro léčbu DME s postižením centra makuly a poklesem ZO použit ranibizumab, zůstává otázkou současné užití LFK, tedy zahájení kombinované léčby ranibizumabem s LFK. Ve studii RESTORE skupina pacientů léčených kombinací ranibizumabu a laseru nedosáhla statisticky signifikantně lepších výsledků než skupina pacientů léčených monoterapií ranibizumabem. Dvouleté výsledky studie READ-2 však ukazují, že je-li kombinována injekční aplikace ranibizumabu s LFK, snižuje se četnost ranibizumabových injekcí.<sup>(33)</sup>

## Frekvence aplikací a monitoring

Na podkladě výsledků klinických studií je doporučováno, aby ranibizumab byl podáván s měsíční periodicitou a aplikace pokračuje do dosažení maximální ZO. To znamená, že ZO pacienta

je stabilní po třech po sobě jdoucích měsíčních vyšetřeních provedených při léčbě ranibizumabem a nebo, je-li dosaženo fyziologické ZO. Pokud je dosaženo tohoto cíle, je možno terapii ranibizumabem přerušit. Přes přerušeni léčby by v měsíčních intervalech měla probíhat kontrola ZO pacienta, a nastane-li pokles ZO na podkladě DME, měla by být aplikace ranibizumabu s měsíční periodicitou obnovena, a to do opětovného dosažení stability ZO na třech po sobě jdoucích měsíčních vyšetřeních. Pokud nedojde po podání tří injekcí ke zlepšení ZO, další pokračování léčby se nedoporučuje. Pacienti s progresivním úbytkem ZO na podkladě DME na třech po sobě jdoucích vizitách mohou být hodnoceni jako nereagující na ranibizumabovou léčbu a ta u nich může být ukončena za současného zvážení jiného terapeutického postupu.

Je-li kombinována léčba ranibizumabem s LFK, při podání ve stejný den, měl by být ranibizumab podán alespoň 30 minut po LFK. Ranibizumab může být podán pacientům, u nichž již v minulosti byla provedena LFK. Ranibizumab nebyl zkoušen u těhotných žen, neměl by být tedy podáván těhotným.<sup>[3]</sup>

### Kritéria pro zahájení léčby ranibizumabem

Česká oftalmologická společnost ČLS JEP, Česká vitreoretinální společnost a Státní ústav pro kontrolu léčiv v současné době hledají a snaží se definovat kritéria, jejichž splnění by bylo nezbytným předpokladem pro zahájení léčby DME ranibizumabem. Nejaktuálnější doporučení těchto autorit, které se však ještě může změnit, říká, že ranibizumab je možné použít v léčbě poškození zraku způsobeného DME u nemocných s DM 1. nebo 2. typu, u nichž aktuální hodnota glykovaného hemoglobinu není starší než 3 měsíce a je nižší než 7,5 % (HbA<sub>1c</sub> < 7,5 % podle IFCC nebo HbA<sub>1c</sub> < 75,0 mmol/mol). Předpokladem léčby je dobrá compliance pacienta a odpovídající diabetologické zázemí. Doporučená hladina celkového cholesterolu je nižší než 4,8 mmol/l.

Vylučující kritéria jsou stav po iktu, TK vyšší než 140/90 mmHg, diabetická nefropatie s hladinou sérového kreatininu vyšší než 180 µmol/l a pokročilá komplikace PDR. Léčba je omezena

na jedno oko a je zahájena u pacientů s DME, který je příčinou zhoršení ZO v rozmezí 6/12 – 6/30 v případě postižení hůlky vidoucího oka, v případě postižení jediného vidoucího oka při ZO 6/12 – 6/48. Doba trvání DME by měla být maximálně jeden rok, centrální tloušťka sítnice podle OCT 300 µm a více. Léčba je zahájena v případě, že změny v makule nejsou ireverzibilního charakteru a nejsou známky komitujícího onemocnění makuly. Popřípadě je léčba zahájena, pokud je terapie samotným laserem neúčinná za předpokladu splnění výše uvedených kritérií. Léčba je přerušena při jejích komplikacích a ukončena v případě zhoršení ZO o více než tři řádky ETDRS optotypu, které je způsobeno neúčinností kombinované léčby.

Na samý závěr bych zmínil, že v odborných diskusích je stále více zpochybňována role medikamentózní perorální terapie v řešení DR a DME. Můžeme konstatovat, že je jí dnes přisuzována okrajová role.

### Seznam zkratk

DM	- diabetická makulopatie
DME	- diabetický makulární edém
DR	- diabetická retinopatie
LFK	- laserová fotokoagulace
NDR	- neproliferativní diabetická retinopatie
NVK	- neovaskularizace
PDR	- proliferativní diabetická retinopatie
PPV	- pars plana vitrektomie
VEGF	- Vascular Endothelial Growth Factor, endoteliální růstový hormon
ZO	- zraková ostrost

Přulšířeni autora o spolupráci s farmaceutickými firmami: přednášející - Novartis, Pfizer, ALCON; zkoušející - Orlaya, Bayer-Schering.

### Literatura

1. CHRAPEK, O. Diabetes mellitus v oftalmologii. *latrike Techné*, 2003, No. 1, s. 38-41.
2. ŘEHÁK, J., CHRAPEK, O., PRACHAŘOVÁ, Z., et al. Naše zkušenosti v léčbě diabetické makulopatie. *Čas a slovo Oftal.*, 2004, 60, s. 112-117.
3. BRESNICK, GH. Diabetic Maculopathy: A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol.*, 1983, 90, s. 1501-1517.
4. BLANKENSHIP, GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmol.*, 1979, 86, s. 69-76.
5. Early Treatment Diabetic Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Report No. 1. Arch Ophthalmol.*, 1985, 103, s. 1796-1806.
6. McDONALD, HR., SCHATZ, H. Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina*, 1985, 5, p. 65-72.
7. OLK, R.J. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmol.*, 1986, 93, p. 938-948.
8. WHITELOCKE, RAF., KEARNS, M., BLACK, RK., et al. The diabetic maculopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1979, 99, p. 314-320.
9. KLEIN, R., MOSS, SE., KLEIN, BE., et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1989, 96, p. 1501-1510.
10. CHRAPEK, O., ŘEHÁK, J. Naše zkušenosti v léčbě proliferativní diabetické retinopatie argonovým laserem. *Čas a slovo Oftal.*, 2001, 57, s. 249-249.
11. ŘEHÁK, J., KARHAN, J. Naše zkušenosti v léčbě proliferativní diabetické retinopatie argonovým laserem. *Čas a slovo Oftal.*, 1992, 48, s. 440-446.
12. McDONALD, HR., SCHATZ, H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1985, 92, p. 388-393.
13. RECCHIA, FM., RUBY, A.J., CARVALHO RECCHIA, CA. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.*, 2005, 139, p. 447-454.
14. CHRAPEK, O., ŘEHÁK, J., ŠPAČKOVÁ, K., et al. Dlouhodobý funkční efekt pars plana vitrektomie u komplikací proliferativní diabetické retinopatie. *Čas a slovo Oftal.*, 2006, 62, p. 395-403.
15. OHM, J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entfernung der subretinalen Flüssigkeit und Einprägung von Luft in der Glaskörper. *Abhandl. v. Graefes Arch Ophthalmol.*, 1911, 79, s. 442-450.
16. BLANKENSHIP, GW. Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. *Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 1989, 27, p. 565-568.
17. BLANKENSHIP, GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Arch Clin Exp Ophthalmol.*, 1991, 29, p. 62-65.
18. HASSAN, AS., JOHNSON, MW., SCHNEIDERMAN, TE., et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology*, 1995, 106, p. 1900-1906.
19. CHRAPEK, O., JIRKOVÁ, B. Zásady a role intravitrealní aplikace anti-VEGF preparátů. *Remedia*, 2008, 18, s. 389-394.
20. MASSIN, P., BANDELLO, F., GARWEG, JG., et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010, 33, p. 2399-2405.
21. NGUYEN, QD., SHAH, SM., HEIER, JS., et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (RMEAD-2) Study. *Ophthalmology*, 2009, 116, p. 2175-2181.

22. NGUYEN, QD., SHAH, SM., KHWAJA, AA., et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Idioma of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010, 117, p. 2146–2151.

23. 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, p. 615–625.

24. ELMAN, M.J., AIELLO, LP., BECK, RW., et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010, 117, p. 1064–1077.

25. ELMAN, M.J., BRESSLER, NM., QIN, H., et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011, 118, p. 609–614.

26. SCOTT, IU., FLYNN, HW. Jr., FEUER, W. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation: A case-report study. *Ophthalmology*, 1995, 102, p. 1925–1931.

27. MARANGON, FB., MILLER, D., ROMANO, A., et al. Emergence of quinolone resistance among methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* keratitis and conjunctivitis isolates. Presented at Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, May 5–10, 2002; Ft. Lauderdale, Florida.

28. AIELLO, LP., BRUCKER, A.J., CHANG, S., et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*, 2004, 24, p. 3–19.

29. APT, L., ISENBERG, S.J., YOSHIMORI, R., et al. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmol* 1980, 96, p. 289–292.

30. TA, CN., EGBERT, PR., SINGH, K., et al. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmol*, 2002, 109, p. 2036–2041.

31. TA, CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*, 2004, 24, p. 699–705.

32. MINO de KASPAR, H., CHANG, R., EGBERT, P., et al. Greater elimination of conjunctiva bacteria after preoperative irrigation with 10cc of 5% povidone-iodine. Presented at Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, November 15–18, 2003; Anaheim, Florida.

33. BANDELLO, F., CUNHA-VAZ, J., CHONG, NV., et al. New approaches for the treatment of diabetic macular edema: recommendations by an expert panel. *Eye*, 2012, 26, p. 485–493.

e-mail: chvapeko@fnol.cz

**2.1.6. Chrapek, O. Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Remedica, 17, 2007, No. 6, p. 610-616.**

## Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.

Oční klinika FN a LF UP, Olomouc

### Souhrn

Chrapek O. *Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Remedia 2007; 17: 610–616.*

Dle posledních mezinárodních doporučení zůstává laserová fotokoagulace platnou metodou léčby pro extrafoveolární subretinální neovaskulární membrány. Juxtafoveolární membrány by neměly být ošetřovány laserovou fotokoagulací, jestliže je pravděpodobné, že laserovým zákrokem můžeme poškodit střed foveoly. Laserová fotokoagulace není doporučována jako léčba první volby pro subfoveolární membrány. Fotodynamická terapie zůstává léčbou první volby pro převážně klasické subfoveolární neovaskulární membrány. Pegaptanib i ranibizumab jsou doporučovány pro léčbu všech typů subfoveolárních membrán při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace.

### Summary

Chrapek O. *Current options in the treatment of wet age-related macular degeneration. Remedia 2007; 17: 610–616.*

According to the most recent international guidelines laser photocoagulation remains a valid method for the treatment of extrafoveal subretinal neovascular membranes. Juxtafoveal membranes should not be treated by laser photocoagulation when the procedure poses a risk of damage to the foveola. Laser photocoagulation is not recommended as the first choice therapy for subfoveal membranes. Photodynamic therapy remains the first choice for most conventional subfoveal neovascular membranes. Pegaptanib and ranibizumab are the recommended treatments for all types of subfoveal membranes in patients with wet age-related macular degeneration.

**Key words:** wet age-related macular degeneration.

### Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v rozvinutých zemích hlavní příčinou těžké a nevratné ztráty zraku u osob starších 50 let. Vlhká forma VPMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby, je však zodpovědná za 90 % případů těžké ztráty zraku. Je charakteristická růstem subretinální neovaskulární membrány (CHNV). CHNV se podle nálezů na fluorescenční angiografii (FAG) dále klasifikují na klasickou, okultní a smíšenou. Klasická CHNV se na FAG zobrazuje jako oblast hyperfluorescence s ostře ohraničenými okraji, okultní CHNV bývá lokalizována pod pigmentovým listem sítnice (RPPE), proto se při FAG pomalu prokresluje barvivem a nemívá jasně vykreslené okraje, smíšená CHNV vykazuje rys obou forem [1]. Klasické CHNV bývají podle své lokalizace vzhledem k foveole děleny na extrafoveolární, juxtafoveolární a subfoveolární. Extrafoveolární jsou vzdáleny více než 200 mikrometrů od centra foveoly, juxtafoveolární se nacházejí 1–199 mikrometrů od centra foveoly, subfoveolární podtrhávají centrum foveoly (obr. 1–3) [3].

### Laserová terapie

Pro léčbu extrafoveolárních a juxtafoveolárních CHNV je dnes užívána laserová fotokoagulace. Je třeba vždy zvolit správnou techniku ošetření. Macular Photocoagulation Study Group doporučuje použít při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 mikrometrů a více od centra svasku-

lární zóny foveoly stopu 200 mikrometrů, expozici 0,5 sekundy a intenzitu, která způsobí vznik uniformní bělavé koagulační léze, která ve všech směrech přesáhne okraj membrány o 100 až 125 mikrometrů. Při koagulaci ve vzdálenosti menší než 350 mikrometrů od centra foveoly je doporučována stopa 100 mikrometrů a expozice 0,2 sekundy. Léčbu je doporučeno provádět po retrobulbární anestezii s navozením akineze bulbu [2].

Na oční klinice v Olomouci provádíme laserové ošetření bez retrobulbární anestezie a akineze bulbu. Používáme výše doporučené velikosti laserových stop, zvyšujeme intenzitu fotokoagulace, ale zkracujeme dobu expozice. Tím, že zkrátíme dobu expozice, zkrátíme čas koagulace tkáně v bezprostřední blízkosti centra žluté skvrny sítnice a minimalizujeme riziko iatrogenního poškození foveoly, pokud by pacient nepředpokládaně pohnul okem. Při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 mikrometrů a více od centra foveoly je vhodné volit expozici 0,2 sekundy, při fotokoagulaci ve vzdálenosti menší než 350 mikrometrů od centra foveoly pak expozici jen 0,1 sekundy. Intenzita paprsku je volena opět tak, aby na sebe navazující stopy vytvořily rovnoměrně bělavou lézi, překrývající lokalizaci CHNV o 100 mikrometrů [3].

Uplatnění argon laserové fotokoagulace v léčbě extrafoveolárních CHNV při VPMD vyhodnotovala studie označovaná jako Macular Photocoagulation Study

Group. V roce 1982 byla publikována práce, kdy na souboru 52 očí se sledovací dobou 12 až 24 měsíců je konstatováno selhání léčby u 18 očí (35 %). Výsledky na souboru 82 očí se sledovací dobou 6 měsíců až 2 roky říkají, že stabilizace či zlepšení zrakové ostrosti (ZO) bylo dosaženo u 47 očí (57,3 %), ZO se zhoršila u 35 očí (42,7 %) [2].

V roce 1991 byla publikována práce, která přináší výsledky pacientů, kteří byli zařazeni do Macular Photocoagulation Study Group pro extrafoveolární CHNV při VPMD a všichni dovršili 5 let sledování od okamžiku zařazení do studie. Práce nevyhodnocuje morfolologii postkoagulačních jizev, konstatuje však, že u 54 % laserem ošetřených očí došlo k recidivě CHNV v průběhu 5 let sledování, navíc v 90 % případů se recidivující růst CHNV objevil na straně přivrácené k centru foveoly. V souboru 98 očí se ZO zlepšila u 4 očí (4 %), zůstala nezměněna u 31 očí (32 %) a zhoršila se u 63 očí (64 %) [4].

Na oční klinice v Olomouci máme s laserovou fotokoagulací extrafoveolárních CHNV příznivé zkušenosti. V letech 1999–2001 jsme léčili laserovou fotokoagulací za využití zeleného světla argonového laseru 11 očí s extrafoveolární CHNV. Sanace stavu jsme dosáhli u 10 očí (90,9 %), k selhání léčby došlo u 1 oka (9,1 %), ZO se zlepšila u 6 očí (55 %), zůstala stabilizována u 4 očí (36 %) a zhoršila se u 1 oka (9 %).

V roce 1994 byly prezentovány výsledky studie uskutečněné v rámci Macular Pho-

tocoagulation Study Group; na souboru pacientů, kteří všichni dovršili 5 let sledování od zařazení do studie, byly vyhodnoceny výsledky krypton laserové terapie juxtafoveolárních CHNV při VPMD. Práce konstatuje, že po 5 letech sledování se ze 137 pacientů ZO zlepšila u 8 % očí, nezměnila se u 18 % očí, a celkově tak u 35 očí (26 %) byla zlepšena či stabilizována. U 102 očí, v 74 % případů, se ZO zhoršila. Autoři v této práci také upozorňují, že v průběhu 5 let sledování dosáhla míra perzistence či recidiv juxtafoveolárních CHNV hranice 78 % [5]. Na oční klinice v Olomouci jsme v letech 1999 až 2001 léčili laserovou fotokoagulací za využití zeleného světla argonového laseru 13 očí s juxtafoveolární CHNV. Sanace stavu jsme dosáhli u 7 očí (54 %), k selhání léčby došlo u 6 očí (46 %). ZO se zlepšila u 1 oka (8 %), byla stabilizována u 6 očí (46 %) a zhoršila se u 6 očí (46 %) [3].

Z uvedených dat je zřejmé, že lepších anatomických i funkčních výsledků je dosaženo při terapii extrafoveolárních CHNV, které tak lze hodnotit jako prognosticky příznivě pro laserovou fotokoagulaci. Vyšší úspěšnost laserové terapie extrafoveolárních CHNV je dána především jejich větší vzdáleností od centra foveoly. Při jejich fotokoagulaci je možné spolehlivě přesáhnout okraj membrány o 100 mikrometrů ve všech směrech, aniž by hrozilo iatrogenní poškození centra foveoly, a vytvořit tak podmínky pro regresu CHNV. Navíc, čím dále je CHNV od centra foveoly, tím více intaktní sítnice zůstává mezi okrajem postkoagulační jizvy a centrem foveoly. To je pak důležité v případě recidivy či progresu CHNV, kdy je možné provést maximálně spolehlivou doplňující fotokoagulaci, která opět o 100 mikrometrů přesáhne okraj stále aktivní CHNV. Tím se zvyšuje pravděpodobnost, že tato doplňující fotokoagulace bude úspěšným a definitivním řešením subretinální CHNV při zachovalém intaktním centru foveoly a zachovalé ZO. Vzdálenost okraje postkoagulační

jizvy od centra foveoly je důležitá i v případě, že k progresu či recidivě CHNV nedojde, poněvadž je známo, že rozsah plošné postkoagulační atrofické jizvy se postupem času může zvětšovat a čím dále je jizva od centra foveoly, tím je nižší riziko, že v čase se zvětšující zóna postkoagulační atrofie zasáhne centrum foveoly a způsobí pokles ZO [5].

Horší anatomické i funkční výsledky laserové terapie juxtafoveolárních CHNV pak jistě souvisejí s těsným vztahem okraje membrány a centra foveoly. Při fotokoagulaci těchto membrán je obtížné, mnohdy až nemožné, na straně rostoucí k centru foveoly přesáhnout okraj CHNV o 100 mikrometrů bez poškození centra foveoly, čímž se zvyšuje riziko nedostatečného ošetření CHNV a její další progresu. V případě progresu či recidivy juxtafoveolárních CHNV pak pro těsný vztah okraje jizvy a centra foveoly není prostor pro doplňující fotokoagulaci. Navíc, i když se podaří dosáhnout klidné postkoagulační jizvy, není vyloučeno, že v čase nastupující zvětšení atrofické postkoagulační jizvy zasáhne centrum foveoly a způsobí pokles ZO.

Veškeré právě zmíněné skutečnosti podtrhují význam včasné diagnózy. Včas a správně stanovená diagnóza zvyšuje naději, že CHNV bude zachycena v extrafoveolární lokalizaci a podaří se jí úspěšně řešit laserovou fotokoagulací [3].

Rozhodneme-li se pro řešení extrafoveolární či juxtafoveolární CHNV laserovou fotokoagulací, měli bychom mít na paměti riziko případných recidiv po tomto typu ošetření a pacient by i po provedené laserové koagulaci měl zůstat v pravidelném sledování. Dle posledních mezinárodních doporučení zůstává laserová fotokoagulace platnou metodou léčby pro extrafoveolární CHNV. V léčbě může být zvolena i tehdy, setkáváme-li se s extrafoveolární recidivou velké CHNV, jestliže fovea je ireverzibilně změněna fibrózou či atrofií. Juxtafoveolární CHNV by neměly být ošetřovány laserovou fotokoagulací, jestliže je pravděpodobné, že laserovým zákrokem můžeme poškodit střed foveoly. Laserová

fotokoagulace není doporučována jako léčba první volby pro subfoveolární CHNV [6].

### Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie (PDT) je léčebná metoda, kdy předpokladem pro úspěšné řešení CHNV je kombinované užití intravenózně aplikované léčebné látky a laseru. Jako léčebná látka je užit verteporfin, který je aplikován intravenózně, váže se v krevním řečišti na lipoproteiny a následně na lipoproteinové receptory ve tkáních.

Poněvadž vyšší hustota těchto receptorů je právě v CHNV, verteporfin se zde interzivně vychytává a následně je užit diodový laser, který je zdrojem světelného paprsku o vlnové délce 689 nm. Energie laserového záření je pod prahem koagulace. Laserový paprsek projde sítnicí, aniž by jí tepelně poškodil, a reaguje s molekulami verteporfinu na CHNV. Interakce laserového paprsku s molekulami verteporfinu spustí fotochemickou reakci, jejímž výsledkem je uvolnění volných kyslíkových radikálů a jiných agresivních mediátorů, které poškodí endotel cév CHNV. Poškození endotelu těchto cév znamená narušení nesmáčlivé povahy stěny cévy, uvolnění faktorů trombogeneze a proces výstavby trombu v lumenu cévy. Trombotický uzávěr cév CHNV vede k její regresu.

Léčba je dnes indikována u pacientů s vlhkou formou VPMD, u nichž je přítomna klasická či převážně klasická CHNV v subfoveolární lokalizaci, jejichž velikost nepřesahuje 5400 mikrometrů, jejichž ZO s optimální korekcí je 6/60 a lepší a na FAG představuje CHNV více než 50 % celkové patologické makulární léze, kterou vede CHNV dotváří subretinální hemoragie, zóny ablace RPE a hyperpigmentace způsobující blokování fluorescence [7–9]. Mezi FAG vyšetřením a PDT ošetřením nesmí uplynout více než 7 dní [7].

Při léčbě je individualizována dávka verteporfinu, který je aplikován do těla pacienta. Po změření výšky a váhy pacienta je z těchto dvou osobních údajů vypočten povrch jeho těla v m<sup>2</sup>. Platí, že každému pacientovi je aplikováno 6 mg verteporfinu



Obr. 1 Extrafoveolární CHNV komplikovaná subretinálním krvácením. Obr. 2 Fluoroangliogram s hyperfluorescencí CHNV a hypofluorescencí subretinální hemoragie. Obr. 3 Klidná postkoagulační jizva v extrafoveolární lokalizaci v místě původní CHNV.  
CHNV – subretinální neovaskulární membrána

nu na 1 m<sup>2</sup> povrchu těla. Příslušná dávka verteporfinu je doplněna o 5 % glukózu tak, aby vzniklo 30 ml směry verteporfinu a 5 % glukózy. Těchto 30 ml směry je vsazeno do infuzní pumpy a aplikováno během 10 minut do těla pacienta.

Následuje 5minutová přestávka a 15 minut od zahájení infuzního podávání léčiva je proveden osvit oblasti CHNV světlem diodového laseru, kdy intenzita laserového paprsku je pod hranici fotokoagulace (800 mW/cm<sup>2</sup>). Druhým parametrem, který je pro ošetření pacienta individualizován, je velikost laserové stopy. Ta je nastavena tak, aby byla o 1 mm větší, než je největší průměr CHNV. Osvit je kontinuální po dobu 83 sekund a představuje celkovou dávku energie 50 J/cm<sup>2</sup>. Proces je natolik selektivní, že při dodržení výše zmíněných parametrů nedojde k poškození sítnice [10, 11].

Před provedením PDT je třeba se ujistit, že pacient netrpí chorobou, která by přinesla fotosenzibilizační efekt, jako například porfyrie, stejně tak, že neužívá léky s fotosenzitivním vedlejším účinkem, jako například sulfonamidy. Je potřeba vyloučit chorobné postižení jater a dekompenzovanou ischemickou chorobu srdeční, zkontrolovat krevní tlak a puls.

Po provedení zákroku dostává pacient na 48 hodin ochranné brýle, je poučen, že se musí po 48 hodin vyvarovat silných zdrojů světla, například slunění či návštěvy stomatologa.

Po 3 měsících je provedena kontrolní FAG. Pokud je na kontrolních snímcích patrná aktivita CHNV, je léčebná procedura opakována. Léčba je po 3 měsících opakována tak dlouho, dokud není dosaženo plné regrese CHNV, tedy na FAG není přítomno proskávání CHNV, může však být patrné nabarvení reziduální fibrotické jizvy fluoresceinem. Je třeba počítat s tím, že v průběhu prvního roku léčby bude zapotřebí provést průměrně 3,4 sezení a během druhého roku léčby 2,1 sezení PDT.

Studie TAP, Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy investigation, hodnotila přínos PDT pro léčbu pacientů s převážně klasickou a minimálně klasickou subfoveolární CHNV při vlhké formě VPMD. Po 12 i 24 měsících sledování konstatuje, že všichni pacienti léčení verteporfinem vykazují menší riziko ztráty ZO oproti pacientům, kterým bylo podáváno placebo. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo u pacientů s převážně klasickou subfoveolární CHNV, u nichž nebyla přítomna okulární složka membrány. V této skupině pacientů byl po 12 měsících sledování patrný úbytek ZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů u 23 % pacientů léčených verteporfinem oproti 73 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Ztráta 6 a více řádků ETDRS optotypů vyka-

zovalo v této skupině po 12 měsících sledování 10 % pacientů léčených verteporfinem oproti 41 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Ve skupině pacientů s převážně klasickou CHNV a okulární složkou membrány byla těžká ztráta zraku, ztráta 6 a více řádků ETDRS optotypů, zaznamenána po 12 měsících u 14 % pacientů léčených verteporfinem oproti 25 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Po 24 měsících sledování byla ztráta 6 a více řádků ETDRS optotypů pozorována u 17 % pacientů léčených verteporfinem a u 36 % dostávajících placebo. Ve skupině pacientů s minimálně klasickou CHNV byla ztráta 3 a více řádků ETDRS optotypů konstatována po 12 měsících sledování u 44 % pacientů léčených verteporfinem oproti 45 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Po 24 měsících sledování byla ztráta 3 a více řádků ETDRS optotypů pozorována u 52 % pacientů léčených verteporfinem oproti 56 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Těžká ztráta zraku, ztráta 6 a více řádků ETDRS optotypů, byla v této skupině pacientů po 12 měsících konstatována u 17 % pacientů léčených verteporfinem a u 16 % pacientů, kteří dostávali placebo. Po 24 měsících sledování byla v této skupině pacientů těžká ztráta zraku patrná u 20 % pacientů léčených verteporfinem oproti 27 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Retrospektivní analýza ve skupině pacientů s minimálně klasickou subfoveolární CHNV ukázala, že nadějnější výsledky lze očekávat u pacientů, u nichž je velikost minimálně klasické subfoveolární CHNV menší či rovna čtyřnásobku standardizované plochy disku a vstupní ZO je horší než 65 písmen ETDRS optotypu. Jako standardní plocha terče optického nervu byla definována plocha o velikosti 1,77 mm<sup>2</sup> [12]. Splňovala-li minimálně klasická CHNV tato vstupní kritéria, byla ztráta 3 a více řádků ETDRS optotypů pozorována u 43 % pacientů léčených verteporfinem oproti 63 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Tento pozitivní výsledek byl potvrzen i po 24 měsících sledování [13]. I když je z výsledků studie TAP patrná především schopnost PDT zpomalit ztrátu zraku při vlhké formě VPMD, určité procento pacientů zařazených do TAP studie vykazovalo i stabilizaci či zlepšení ZO. Po 24 měsících sledování byla pozorována stabilizace zrakové ostrosti, tedy zlepšení či zhoršení menší než 5 písmen (1 řádek) ETDRS optotypu, u 14,7 % pacientů léčených verteporfinem, ve skupině s placebem bylo stabilizace ZO dosaženo u 12,6 % pacientů. Zlepšení ZO o alespoň 1 a méně než 3 řádky ETDRS optotypu bylo po 24 měsících sledování pozorováno u 6,5 % pacientů léčených verteporfinem oproti 6,3 % pacientů, kte-

rým bylo podáváno placebo. Zlepšení o alespoň 3 řádky a méně než 6 řádků ETDRS optotypů bylo po 24 měsících sledování patrné u 8,2 % pacientů léčených verteporfinem oproti 3,9 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Zlepšení ZO o 6 a více řádků ETDRS optotypů bylo po 24 měsících sledování patrné jen u 0,8 % pacientů léčených verteporfinem a u žádného pacienta, jenž dostával placebo [14]. Literárně není popisován negativní, např. toxický vliv PDT na výsledný stav makuly a ZO. Naopak, PDT je považována za výkon vysoce selektivní s destrukcí CHNV bez poškození neuroepitelu a RPE makuly. Přesto u méně než 10 % PDT léčených očí sanace patologického stavu makuly přinesla zlepšení ZO léčeného oka. Přitom v pozadí snížené ZO očí po úspěšné dokončené PDT byly více či méně zřetelné strukturální změny na úrovni RPE makuly ve smyslu její atrofie. Domníváme se, že ačkoliv klinickému obrazu vlhké formy VPMD dominuje makulární edém, subretinální hemoragie, případně tvrdé exsudáty, současně zde probíhají atroficko-degenerativní procesy RPE a neuroepitelu makuly tak dobře známé ze suché formy VPMD (obr. 4–7). Ty jsou ve stadiu makulárního edému skryty, ale právě po úspěšném vyřešení CHNV a ústupu makulárního edému se plně manifestují a způsobí přetrvávající pokles ZO. Z pozorování vyplývá, že úspěšné léčení CHNV bude jen dílčím krokem v léčebném řešení této choroby; teprve úspěšná léčba i suchých forem tohoto onemocnění a léčba atroficko-degenerativních procesů RPE a neuroepitelu makuly povede k trvalému a úspěšnému vyřešení vlhké formy VPMD [15].

Studie VIP (Verteporfin In Photodynamic therapy trial) pak sledovala přínos PDT pro léčbu okulárních CHNV, jejichž součástí není klasická porce membrány při VPMD. Ztráta 3 a více řádků byla po 12 měsících pozorována u 51 % pacientů léčených verteporfinem a u 55 % pacientů dostávajících placebo. Totéž úroveň ztráty ZO vykazovalo po 24 měsících sledování 55 % pacientů léčených verteporfinem a 68 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Ztráta 6 a více řádků byla po 12 měsících pozorována u 22 % pacientů léčených verteporfinem oproti 33 % pacientů dostávajících placebo. Totéž úroveň ztráty ZO byla po 24 měsících konstatována u 29 % pacientů léčených verteporfinem a u 47 % pacientů dostávajících placebo. Při detailnější analýze výsledků se ukázalo, že větší naději na terapeutický přínos mají čistě okulární CHNV, jejichž rozsah je menší nebo je roven čtyřnásobku standardizované plochy terče zrakového nervu nebo je jejich vstupní ZO horší než 65 písmen ETDRS optotypů. Ve skupině okulárních CHNV bez klasické složky byl při splnění těchto krité-

ri pozorován pokles vízu o 3 a více řádků ETDRS optotypů po 24 měsících u 49 % pacientů léčených verteporfinem oproti 75 % pacientů dostávajících placebo. Po 24 měsících vykazovalo ztrátu 6 a více řádků ETDRS optotypů 21 % pacientů léčených verteporfinem oproti 48 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

I když je z výsledků studie VIP patrná především schopnost PDT zpomalit ztrátu ZO při vlhké formě VPMD s čistě okultní CHNV, určité procento pacientů zařazených do studie VP vykazovalo i stabilizaci či zlepšení své ZO. Po 24 měsících sledování byla pozorována stabilizace ZO, tedy zlepšení či zhoršení menší než 5 písmen (1 řádek) ETDRS optotypu u 15 % pacientů léčených verteporfinem, ve skupině s placebem bylo stabilizace ZO dosaženo rovněž u 15 % pacientů. Zlepšení ZO o alespoň 1 a méně než 3 řádky ETDRS optotypu bylo po 24 měsících sledování pozorováno u 8 % pacientů léčených verteporfinem oproti 4 % pacientů dostávajících placebo. Zlepšení o alespoň 3 řádky a méně než 6 řádků ETDRS optotypu bylo po 24 měsících sledování patrné u 5 % pacientů léčených verteporfinem oproti 1 % pacientů dostávajících placebo [8, 13].

Dle posledních doporučení zůstává PDT léčbou první volby pro převážně klasické CHNV. Jejich použití lze zvažovat i u okultních CHNV, které jsou menší, než je čtyřnásobek standardizované plochy

terče zrakového nervu, vykazují-li tyto membrány známky progresu. Jako známka progresu je hodnocena přítomnost čerstvých subretinálních hemoragií, úbytek zrakové ostrosti o 5 a více písmen ETDRS optotypu v posledních 12 týdnech a zvětšení maximálního průměru membrány o 10 a více procent za posledních 12 týdnů [6, 8].

### Inhibitory VEGF

Velkou novinkou v léčbě vlhké formy VPMD jsou preparáty inhibující vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). VEGF je homodimerický glykoprotein, který patří do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika isoformách. Rozlišujeme VEGF-A206, VEGF-A189, VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A110, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Ačkoli byl VEGF původně charakterizován jako angiogenní faktor, víme, že hraje roli v řadě fyziologických procesů v organismu. V oku samotném je nezbytný pro trofiku choriokapiláris, má neuroprotektivní vliv na sítnici v případech retinální ischémie. Celkově je v organismu důležitý pro vývoj a funkci ledvín, neuroprotektci, hojení ran, růst kostí, ženský reprodukční cyklus, vazorelaxaci, protektci jaterních buněk proti hepatotoxinům a regeneraci skeletálního svalstva. Je nezbytný pro podporu kapilár v řadě orgánů.

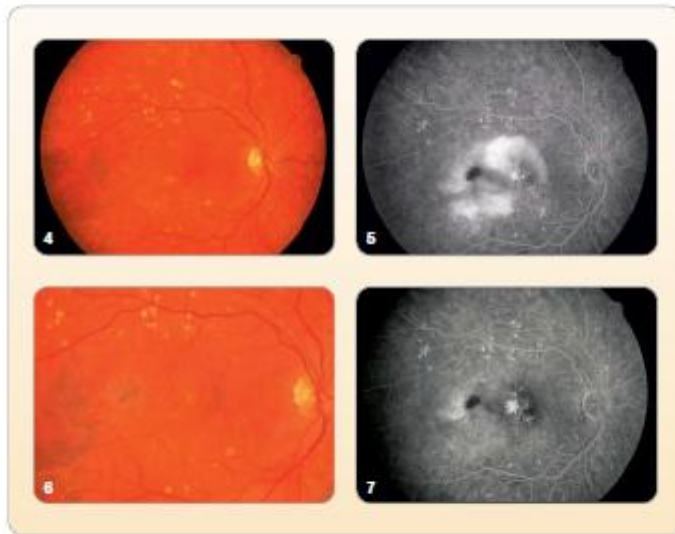
Z patologického hlediska má VEGF zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací, poněvadž je nejsilnějším známým stimulatorem angiogeneze. Kromě toho je nejsilnějším induktorem vaskulární permeability a přispívá k rozvoji zánětlivé reakce [16]. To, že má zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací, a zvláště pak pro rozvoj vlhké formy VPMD, dokládají práce a studie, které prokázaly jeho zvýšenou hladinu u očních vaskularizujících nozologických jednotek, zvláště pak v CHNV. Preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly, že experimentálně zvýšená hladina VEGF vede k očním neovaskularizacím, a naopak jeho blokáda v experimentálních podmínkách brání rozvoji neovaskularizací. Výzkumy ukázaly, že ze všech izoform VEGF se jako nejsilnější jeví isoforma 165.

### Pegaptanib

Pegaptanib je syntetický oligonukleotid, který funguje jako selektivní inhibitor izoformy VEGF-A165. Svým působením se podobá protilátce, váže se na izoformu VEGF-A165, a brání tím její vazbě na receptor VEGFR-2. Je podáván injekčně přes skléru a pars plana corporis ciliaris přímo do sklivce. Experimenty na hladavcích bylo prokázáno, že intravitreální aplikace pegaptanibu specificky inhibuje patologickou oční neovaskularizaci, zatímco fyziologická vaskularizace zůstává narušena. Poněvadž je v nitroočním prostoru degradován nukleázami, je potřeba vpravovat jej do nitra oka opakovaně.

Přínos pegaptanibu pro léčbu vlhké formy VPMD hodnotila studie V.I.S.I.O.N. (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization clinical trial group). V rámci této klinické studie byl pegaptanib podáván intravitreálně v dávkách 0,3 mg, 1,0 mg a 3,0 mg. Léčba byla prováděna a sledována pro všechny typy CHNV. Všechny dávky se ve srovnání s placebem ukázaly jako přínosné. Při léčbě pegaptanibem v dávkách 0,3 mg, 1,0 mg a 3,0 mg zaznamenalo po 54 týdnech sledování při vyšetření na ETDRS optotypu ztrátu ZO menší než 15 písmen 70 %, 71 % a 65 % pacientů, zatímco při podávání placeba zaznamenalo ztrátu menší než 15 písmen jen 55 % pacientů. Přitom nebyl shledán rozdíl v účinnosti terapie v závislosti na podané dávce pegaptanibu. Zlepšení ZO o jeden a více řádků při dávkách 0,3 mg pegaptanibu bylo po 54 týdnech sledování pozorováno u 22 % léčených očí, o 2 a více řádků u 11 % léčených očí a o 3 a více řádků u 6 % léčených očí.

Při léčbě pegaptanibem v dávkách 0,3 mg byla po dvou letech sledování ztráta méně než 15 písmen ETDRS optotypu pozorována u 59 % očí ve srovnání se 45 % očí, které byly léčeny placebem.



Obr. 4 Makula s edémem, tvrdými exsudáty a četnými drážkami Bruchovy membrány při vlhké formě VPMD. Obr. 5 Hyperfluorescence sáknoucí subfoveolární CHNV, komplikované ablací RPE. Obr. 6 Makula po PDT s resorpcí edému a tvrdých exsudátů. Obr. 7 Fluoroangiogram po PDT s hyperfluorescencí v zónách hypopigmentace sítnice, sítě bez aktivního sáknutí CHNV – subretinální neovaskulární membrána; VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace; CHNV – subretinální neovaskulární membrána; VPMD – věkem podmíněná makulární degenerace; RPE – pigmentový list sítnice; PDT – fotodynamická terapie



Po dvou letech sledování bylo možno konstatovat, že léčba pegaptanibem je přinosná pro všechny typy CHNV. Detailní analýzy nebyly shledány statisticky signifikantní rozdíly mezi výsledky získanými při léčbě jednotlivých typů CHNV. Bylo však konstatováno, že léčba je zvláště nadějná pro pacienty s časnými formami CHNV, u nichž byla ZO na počátku léčby lepší než 54 písmen ETDRS optotypu a velikost CHNV byla menší než 3 řádky ETDRS optotypu pozorována u 76 % očí oproti 50 % očí, které byly léčeny placebem [17, 18].

V rámci studie V.I.S.I.O.N. byl také hodnocen výskyt nežádoucích účinků, s nimiž může být intravitreální aplikace pegaptanibu spojena. Nejčastějšími očními nežádoucími účinky byly shledány bolestivost oka, vyskytla se u 34 % léčených očí, sklivcové zákalů (33 %), epitelální zánět rohovky (32 %). Vždy šlo jen o lehkou či středně závažnou míru obtíží a jednotliví lékaři účastníci se studie se shodují na tom, že ve většině případů jde spíše o komplikace spojené s přípravou a provedením nitrooční injekce než o komplikace způsobené samotným pegaptanibem. Rovněž vzestup nitroočního tlaku po aplikaci léčiva je poměrně častou komplikací tohoto způsobu léčby, byl pozorován u 20 % léčených očí. 30 minut po aplikaci byl nitrooční tlak v průměru o 2–4 mm Hg vyšší než před injekcí, přemž nejpozději do týdne byla pozorována úprava hodnot nitroočního tlaku na úroveň před aplikací léčiva. U žádného pacienta nebylo třeba pro vysoký nitrooční tlak operativně zasáhnout, u žádného pacienta nebylo nutné přerušit léčbu pro zvýšení nitroočního tlaku či progresi zeleného zákalu. Přesto je třeba pacientům, kteří jsou ve sledování pro oční hypertenzi či zelený zákal, věnovat při tomto způsobu terapie zvýšenou pozornost, poněvadž u pacientů, kteří vstupovali do léčby s anamnézou oční hypertenze či glaukomu, byl častěji (32 %) po aplikaci injekce naměřen nitrooční tlak vyšší než 35 mm Hg.

Ze závažných očních komplikací tohoto způsobu léčby, které mohou vždy přivodit těžké poškození zraku, případně až slepotu, je třeba vzpomenout riziko infekčního nitroočního zánětu (endofthalmitidy), riziko odchlípení sítnice, nitroočního krvácení či poškození čočky oka. Endofthalmitida, riziko zavlčení infekce při průniku jehly přes stěnu oka do sklivce, nelze nikdy zcela vyloučit. Pokud jsou však při těchto intravitreálních injekcích dodrženy přísné zásady sterility, pohybuje se riziko endofthalmitidy po provedení injekční aplikace léčiva na úrovni 0,04 %. Riziko odchlípení sítnice je udáváno kolem 0,08 % na injek-

ci, riziko poškození čočky kolem 0,07 % na injekci. Nitrosklivcové krvácení bylo pozorováno u 0,21 % léčených očí. Dle výsledků studie V.I.S.I.O.N. u pacientů léčených pegaptanibem nebyly pozorovány celkové nežádoucí účinky, které jsou známy ze systémového podání neselektivního VEGF inhibitoru bevacizumabu – hypertenze, tromboembolické příhody, hemoragické komplikace. Kontraindikací pro tento způsob léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace tak zůstává jen okulární či periokulární infekce a přecitlivělost na pegaptanib či jiné složky přípravku [19]. Pegaptanib je doporučován pro léčbu všech typů CHNV při vlhké formě VPMD. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,3 mg [6]. Pro pacienty v České republice je dobrou zprávou, že pegaptanib je od druhé poloviny roku 2007 hrazen ze zdravotního pojištění.

#### Ranibizumab

Ranibizumab je fragment protilátky, který neutralizuje všechny aktivní izoformy VEGF-A. Je podáván přes skléru a pars plana corporis ciliaris do sklivce. V klinické studii MARINA byla testována účinnost dávky 0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu u minimálně klasických a okulárních CHNV bez přítomnosti klasické složky. Při léčbě ranibizumabem v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg zaznamenalo po jednom roce sledování při vyšetření na ETDRS optotypu ztrátu ZO menší než 15 písmen 95 % a 95 % pacientů, zatímco při podávání placeba zaznamenalo ztrátu menší než 15 písmen jen 62 % pacientů. Po dvou letech sledování zaznamenalo ztrátu ZO menší než 15 písmen 92 % pacientů léčených dávkou 0,3 mg ranibizumabu a 90 % pacientů léčených dávkou 0,5 mg ranibizumabu, zatímco ve skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo, zaznamenalo po dvou letech sledování ztrátu menší než 15 písmen jen 53 % pacientů. Po roce sledování se u pacientů léčených ranibizumabem v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg zlepšila ZO o 15 a více písmen u 25 % a 34 % pacientů, zatímco ve skupině s placebem se takto ZO zlepšila jen u 4 % pacientů. Léčba ranibizumabem je spojena s obdobnými nežádoucími účinky na oko, jako bylo výše zmíněno při léčbě pegaptanibem. Mezi třemi léčenými skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu závažných mimoočních nežádoucích účinků [20].

Ve studii ANCHOR byl srovnáván přínos ranibizumabu, podávaného v dávkách

0,3 mg a 0,5 mg, s PDT při léčbě převážně klasických CHNV. Po 12 měsících sledování byl pokles ZO menší než 15 písmen ve srovnání se vstupní ZO zaznamenán u 64,3 %, 94,3 % a 96,4 % pacientů léčených PDT, ranibizumabem v dávkách 0,3 mg nebo 0,5 mg. Po 24 měsících sledování byly výsledky obdobné. Zhoršení ZO o méně než 15 písmen ve srovnání se vstupní ZO bylo pozorováno u 65,7 %, 90,0 % a 89,9 % pacientů léčených PDT, ranibizumabem v dávkách 0,3 mg nebo 0,5 mg. Zlepšení ZO o 15 a více písmen ETDRS optotypu ve srovnání se vstupní ZO bylo po 12 měsících sledování pozorováno u 5,6 %, 35,7 % a 40,3 % pacientů léčených PDT, ranibizumabem v dávkách 0,3 mg nebo 0,5 mg. Po 24 měsících sledování se ZO oproti vstupní ZO zlepšila o 15 a více písmen ETDRS optotypu u 6,3 %, 34,3 % a 41 % pacientů léčených PDT, ranibizumabem v dávkách 0,3 mg, resp. 0,5 mg. Incidence endofthalmitidy, závažné uveitidy, sklivcového krvácení a rhytmotogenní amocie byly ve všech skupinách nižší než 1 %. Nebyla zjištěna celková nerovnováha ve výskytu závažných nežádoucích mimoočních účinků u skupin s látkou ranibizumab 0,3 mg a 0,5 mg a ve skupině léčené PDT s vertporfinem [21]. Ranibizumab je schváleným preparátem pro léčbu všech typů CHNV při VPMD. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,5 mg [6].

#### Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonální protilátka VEGF, kdy se váže na všechny jeho izoformy a blokuje jejich interakci s receptorem. Proto se předpokládá, že by mohl mít v léčbě vlhké formy VPMD či v léčbě jiných očních neovaskularizací obdobný účinek jako ranibizumab. V léčbě vlhké formy VPMD byl bevacizumab užít jak systémově, tak lokálně, intravitreálně. Ve studii SANA byl bevacizumab podán 15 pacientům ve formě 2 až 3 nitrožilních infuzí v dávkách 5 mg/kg hmotnosti pacienta. Odstup mezi infuzemi byl 2 týdny. Je referováno o signifikantním zlepšení ZO, nálezu na optické koherentní tomografii a FAG 1 až 12 týdnů po zahájení léčby [22]. Avery referuje o intravitreální aplikaci bevacizumabu. Retrospektivně zhodnotil výsledky léčby vlhké formy VPMD u 81 pacientů se subfoveálními CHNV, kterým byl v měsíčních intervalech aplikován intravitreálně bevacizumab v dávkách 1,25 mg až do dosažení resorpce retinálního edému a přiložení ablace RPE. Po 4 a 8 týdnech pozoroval zlepšení průměrné ZO z 20/200 na 20/125 [23]. Podobné výsledky uvádí i jiná retrospektivní studie, kdy 266 pacientům s CHNV při vlhké formě VPMD byl po dobu 3 měsíců podáván intravitreálně bevacizumab v dávkách 1,25 mg a po 3 měsících sle-

dování se průměrná ZO zlepšila z 20/184 na 20/109 a u 38 % pacientů bylo pozorováno zlepšení ZO [24]. Určitě je však třeba uvést, že bevacizumab je léčivo, které je schváleno pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu, metastazujícího karcinomu prsu a metastatického nemalobuněčného karcinomu plic. Sho-

dou okolností se v klinické praxi podařilo vysledovat i jeho užitečnost pro léčbu očních neovaskularizací, ale nikdy nebyly provedeny řádné prospektivní, randomizované dvojitě slepé multicentrické studie, které by prokázaly účinek a bezpečnost bevacizumabu při dlouhodobém podávání; zároveň chybějí studie, které by srovnaly

jeho účinnost a bezpečnost s již existujícími a dostupnými léčebnými prostředky pro léčbu vlhké formy VPM, tedy s PDT, pegaptanibem a ranibizumabem. Proto je nutno pohlížet na léčbu bevacizumabem jako na klinický pokus, který je přípustný až v situaci, kdy výše uvedené a prověřené léčebné postupy selhaly či selhávají.

## Literatura

- [1] Boguszaková J. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Praktik Lék* 2001; 81: 310-314.
- [2] Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 912-918.
- [3] Chrapek O, Řehák J. Argon laserová fotokoagulace v terapii vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Čas sloz Oftal* 2004; 60: 45-53.
- [4] Macular Photocoagulation Study Group: Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109-1114.
- [5] Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization - Five years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 500-509.
- [6] Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 485-494.
- [7] Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-1345.
- [8] Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-560.
- [9] Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) 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: 841-852.
- [10] Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-Related Macular Degeneration: Results of a Single Treatment in a Phase 1 and 2 Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1161-1173.
- [11] Souček P, Boguszaková J, Cihelková I. Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne u makulární degenerace se subfoveolárně uloženou převážně klasickou choroidální neovaskularizací. *Čas sloz Oftal* 2002; 58: 89-97.
- [12] Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration. Guidelines for Evaluation and Treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257.
- [13] Guidelines for using Verteporfin in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2006; 26: 119-134.
- [14] Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials - TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
- [15] Chrapek O, Řehák J. Fotodynamická terapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Choroby hlavy a krku* 2004; 13: 29-38.
- [16] Ferrara N, Gerber H P, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
- [17] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr, et al. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
- [18] 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.
- [19] Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Two-Year Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology* 2006; 113: 992-1001.
- [20] 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; 355: 1-13.
- [21] Brown DM, Kessler PK, Michels M, et al., for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 14-26.
- [22] Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006; 112: 1035-1047.
- [23] Avery RL, Pieramici DJ, Rabona MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
- [24] Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.

**2.1.7. Chrapek, O., Řehák, J. Léčba centrální serózní chorioretinopatie-naše zkušenosti.  
Čes. a slov. Oftal., 58, 2002, No. 1, p. 51-56.**

---

## Léčba centrální serózní chorioretinopatie - naše zkušenosti

---

Chrapek O., Řehák J.

Oční klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. J. Řehák, CSc.

---

### Souhrn

Na souboru 18 očí autoři vyhodnocují své zkušenosti s medikamentózní a laserovou terapií centrální serózní chorioretinopatie. Konstatují neuspokojivé výsledky ve skupině pacientů léčených nesteroidním antiflogistikem, resorbenciem, vasoprotektivem, vitamínem, kdy pozorovali přiložení ablace neuroepitelu u 4 očí v průměru za 5,5 týdne, ale u 7 stejně léčených očí nedošlo k přiložení ablace ani po 4 měsících. Autoři potvrzují význam direktní laserové fotokoagulace pro zkrácení doby ablace u centrální serózní chorioretinopatie. U všech 11 fotokoagulací ošetřených očí se ablace přiložila v průměru za 5,2 týdne. Autoři konstatují, že dosáhli lepší výsledné zrakové ostrosti a větší míry zlepšení zrakové ostrosti u pacientů, u nichž byla doba ablace neuroepitelu kratší než u pacienta s prodlouženým průběhem ablace.

**Klíčová slova:** centrální serózní chorioretinopatie, medikamentózní, laserová terapie.

### Summary

#### Treatment of Central Serous Chorioretinopathy - Our Experience

On a group of 18 eyes the authors evaluate their experience with medicamentous and laser therapy of central serous chorioretinopathy. They report unsatisfactory results in the group of patients treated with non-steroid antiphlogistics, resorbents, vasoprotective agents, vitamins, where they observed adherence of ablated neuroepithelium in 4 eyes on average after 5.5 weeks. But in 7 similarly treated eyes adherence of the ablation did not occur even after 4 months. The authors confirm the value of direct laser photocoagulation for reducing the period of ablation in central serous chorioretinopathy. In all 11 photocoagulations of treated eyes the ablation adhered on average after 5.2 weeks. The authors maintain that they achieved better final visual acuity and greater improvement of visual acuity in patients where the ablation period of the neuroepithelium was shorter than in patients with a prolonged course of ablation.

**Key words:** central serous chorioretinopathy, medicamentous, laser therapy

*Čes. a slov. Oftal., 58, 2002, No. 1, p. 51 - 56*

O.

---

## ÚVOD

---

Centrální serózní chorioretinopatie se projevuje náhlým mírným poklesem zrakové ostrosti na 6/9 až 6/12, relativním centrálním skotomem, mikropsií, metamorfopsií, poruchou adaptace na tmu, poruchou barvocitu. Příčinou vzniklých obtíží je

---

Předneseno na I. Vejvodského olomouckém vědeckém dni v Olomouci, 25. března 2000.

---

serózní ablace neurosenzorického listu makuly [9]. Na fluoroangiogramu je pro tuto chorobu charakteristický v arteriovenózní fázi se objevující hyperfluorescentní bod, postupně nabývající podoby kouřícího komínku či inkoustové kaňky, s následnou difuzí fluoresceinu do celé zóny ablace [9]. Prognóza onemocnění je v zásadě příznivá, poněvadž obvykle končí remisí s vyhojením ad integrum. Její nebezpečnost spočívá v recidivách jednotlivých atak nebo v méně často se objevujícím prolongovaném až chronickém průběhu, které ústí v ireverzibilní strukturální změny makuly s trvalým poklesem zrakové ostrosti.

V patogenezi centrální serózní chorioretinopatie se předpokládá, že stres indukuje adrenergní dysregulaci chorioidálního řečiště s následnou fokální chorioidální ischemií. Snížení arteriálního plnění v řečišti jako je chorioidea vede k aktivaci leukocytů s jejich hromaděním a vznikem leukocytární zátky s následným kapilárním a venózním městnáním. Dochází k aktivaci proteolytických enzymů a ke zvýšené exsudaci tekutiny z kapilár chorioidálních lobulů pod pigmentový list sítnice s jeho následnou ablací. Ablace znamená mechanický stres pro buňky pigmentového listu s následnou aktivací jejich lyzozomálních enzymů, které společně s proteolytickými a leukocytárními enzymy vytvoří defekt v pigmentovém listu sítnice, kterým proudí tekutina pod neurosenzorický list sítnice za vzniku klinické manifestace choroby [3].

V této práci vyhodnocujeme naše zkušenosti medikamentózní i argon laserové terapie centrální serózní chorioretinopatie.

---

## METODIKA

---

V letech 1997-1999 jsme do hodnoceného souboru zařadili 18 očí 18 pacientů, jejichž věkový průměr byl 48 let. Z toho bylo 8 žen průměrného věku 47 let a 10 mužů průměrného věku 48 let. 11krát bylo postiženo oko pravé, 7krát oko levé.

Do hodnoceného souboru byly zařazeny pouze oči pacientů, u nichž v minulosti nebyla provedena oční operace či laserová fotokoagulace, které v minulosti neprodělali oční trauma, u nichž nebyla diagnostikována zamlžená oční média či exsudace do sklivce, okluzní onemocnění cév, hypertenzní nebo diabetická retinopatie, vitreoretinální trakce, léze typu melanoma, hemangioma, nebo jiná neobvyklá retinální či chorioidální abnormita. Vyloučení byli nespolupracující pacienti, pacienti s alergií na fluorescein. Stejně tak nebyly do souboru zařazeny oči pacientů, u nichž při fluorescenční angiografii bylo v časně fázi diagnostikováno prosakování větší než 250 mikrometrů v průměru a to z obavy, abychom vyloučili eventuální subretinální neovaskulární membránu. U všech pacientů šlo o centrální serózní chorioretinopatii s nedávným začátkem, anamnéza obtíží nebyla delší než dva týdny.

Diagnóza byla stanovena na základě biomikroskopického vyšetření a fluorescenční angiografie.

V terapii jsme volili konzervativní přístup i laserovou fotokoagulaci.

Jako medikamentózní léčbu jsme v letech 1997 a 1998 podávali nesteroidní antiflogistikum Surgam tbl. á 300 mg 1x1, vasoprotektivum Ascorutin tbl 3x1, resorbencium Reparil drg á 20 mg 3x1, vitamin A cps. 1x1, vitamin C tbl. á 250 mg 1x1, vitamin E cps. á 100 mg 1x1. Od roku 1999 podáváme betablokátor Trimepranol tbl. á 10 mg v dávce 2x1. V případě laserové fotokoagulace jsme použili zelené světlo argonového laseru, místo prosakování jsme překrývali čtyřmi fotokoagulačními stopami o velikosti 100-200 mikrometrů, při expozici 0,1 sec., intenzitou přinášející jemné zbledení fotokoagulované tkáně. K fotokoagulaci jsme přistupovali, byl-li bod prosakování více než 200 mikrometrů od centra foveoly a bylo-li naplněno některé z platných

indikačních kritérií pro zahájení direktní laserové fotokoagulace u centrálních serózních chorioretinopatií:

- v minulosti opakující se epizody centrální serózní chorioretinopatie již způsobily pokles zrakové ostrosti právě postiženého oka,
- zraková ostrost druhého oka je již trvale snížena předcházející atakou centrální serózní chorioretinopatie,
- zkalená subretinální tekutina,
- trvání ataky delší než čtyři měsíce,
- vyžadují-li zaměstnání či potřeby pacienta dokonalou zrakovou ostrost obou očí.

Indirektní či falešnou fotokoagulaci jsme neprováděli.

Pacienty souboru jsme rozdělili do čtyř skupin.

Skupina A jsou pacienti, kteří byli léčeni konzervativně a vyhojení bylo dosaženo během čtyř měsíců trvání choroby.

Skupina B jsou pacienti, u nichž bylo naplněno některé z indikačních kritérií pro časnou laserovou fotokoagulaci. Tedy v době stanovení diagnózy již byla snížena zraková ostrost právě postiženého oka předchozí atakou centrální serózní chorioretinopatie, nebo byla předchozí atakou centrální serózní chorioretinopatie trvale snížena zraková ostrost druhého oka, nebo byla zkalena subretinální tekutina, nebo zaměstnání či potřeby pacienta vyžadovaly neodkladnou dokonalou zrakovou ostrost obou očí a nebylo možno čekat, dojde-li na podkladě konzervativní terapie do 4 měsíců k přiložení ablace neuroepitelu.

Skupina C jsou pacienti, u kterých konzervativní terapie nevedla k přiložení ablace neurosenzorického listu do čtyř měsíců trvání choroby, a proto bylo přistoupeno k laserové fotokoagulaci.

Skupina D jsou pacienti, kteří byli léčeni konzervativně, po 4 měsících nedošlo k přiložení ablace, ale protože bod prosakování byl pro svou blízkost k centru foveoly laserem neošetřitelný, bylo v započaté konzervativní terapii pokračováno až do spontánního přiložení ablace.

Hodnotili jsme:

1. dobu, která uplynula od zahájení terapie do přiložení ablace neurosenzorického listu,
2. výslednou zrakovou ostrost pacienta,
3. porovnáním vstupního a konečného vizu zlepšení zrakové ostrosti pacienta, kdy za zlepšení jsme považovali posun vizu o jeden a více řádků optotypu.

---

## VÝSLEDKY

---

Do skupiny A bylo zařazeno 6 očí. Čtyři oči byly léčeny nesteroidním antiflogistikem, resorbenciem, vasoprotektivem, vitaminy, dvě oči byly léčeny betablokátozem. U všech očí této skupiny došlo k přiložení ablace neurosenzorického listu do čtyř měsíců trvání choroby. U očí léčených nesteroidním antiflogistikem, vasoprotektivem, resorbenciem, vitaminy se ablace přiložila v průměru za 5,5 týdne, u očí léčených betablokátozem v průměru za 2,5 týdne. Průměrná výsledná zraková ostrost pacientů této skupiny byla 0,95, u všech pacientů došlo ke zlepšení zrakové ostrosti, v průměru o 3,3 řádku optotypu.

Do skupiny B bylo zařazeno 5 očí. Po fotokoagulaci došlo u všech pacientů k přiložení ablace v průměru za 4,8 týdne, výsledná zraková ostrost pacientů této

skupiny byla 0,98, u všech pacientů došlo ke zlepšení zrakové ostrosti v průměru o tři řádky optotypu.

Do skupiny C bylo zařazeno 6 očí. Všechny oči byly po čtyři měsíce trvání choroby léčeny konzervativně nesteroidním antiflogistikem, resorbenciem, vazoprotektivem, vitaminy, žádné oko této skupiny nebylo léčeno betablokátozem. Po čtyřech měsících trvání choroby u všech očí této skupiny stále přetrvávala ablace pigmentového listu sítnice a bylo přistoupeno k fotokoagulaci po níž se ablace přiložila v průměru za 5,7 týdne. Výsledná průměrná zraková ostrost očí této skupiny byla 0,97, u všech očí se zlepšila zraková ostrost v průměru o 5,2 řádku optotypu.

Ve skupině D bylo jedno oko. Bylo léčeno konzervativně nesteroidním antiflogistikem, resorbenciem, vasoprotektivem, vitaminy, nebylo léčeno betablokátozem. Ablace se přiložila po 8 měsících trvání choroby, výsledná zraková ostrost byla 0,5, zraková ostrost se u něj zlepšila o jeden řádek optotypu.

---

## DISKUSE

---

Na očích zařazených do skupiny A+C+D je možné hodnotit výsledky konzervativní terapie v léčbě centrální serózní chorioretinopatie. U očí léčených nesteroidním antiflogistikem, resorbenciem, vazoprotektivem, vitaminy jsme u 4 očí skupiny A dosáhli vyhojení ablace v průměru za 5,5 týdne, u 6 očí skupiny C jsme nedosáhli vyhojení ani po 4 měsících trvání choroby a přistoupeni jsme k fotokoagulaci, u 1 oka skupiny D jsme rovněž nedosáhli přiložení ablace ani po 4 měsících trvání choroby, fotokoagulace však u něj nebyla možná pro lokalizaci bodu prosakování v avaskulární zóně makuly, proto bylo pokračováno v započaté konzervativní terapii a k přiložení ablace neurosenzorického listu došlo po 8 měsících. Kondrová [9] uvádí, že konzervativní terapie centrální serózní chorioretinopatie nemá smysl. Fabianová [2, 3] uvádí, že většina konzervativních metod léčby je nepřesvědčivá až neúspěšná. Na podkladě našich výsledků si dovoluujeme tvrdit, že konzervativní terapie nesteroidními antiflogistiky, resorbencii, vasoprotektivy, vitaminy nemá zásadní vliv na zkrácení doby ablace neurosenzorického listu při centrální serózní chorioretinopatii a dnes je již v léčbě nepoužíváme.

Ve skupině A byly dvě oči léčeny betablokátozem, u obou došlo k časnému přiložení ablace neurosenzorického listu sítnice, u jednoho za 2 týdny, u jednoho za 3 týdny. Tyto dvě oči jsou prvními, u nichž jsme se pokusili o tento typ konzervativní terapie na podkladě pozitivních zkušeností, které získali autoři Avci, Deutman [1] Fabiánová, Porubská, Čepilová [2]. Přes pozitivní výsledky u těchto dvou očí jde o naši první zkušenost na velmi malém souboru, která neumožňuje zřetelnější závěr. V současné době na rozšiřování tohoto souboru pracujeme a o získaných výsledcích budeme informovat v budoucnu.

Oči skupiny B+C jsou obrazem prospěšnosti direktní laserové fotokoagulace pro léčbu centrální serózní chorioretinopatie. Celkově jsme v těchto dvou skupinách ošetřili 11 očí. Po direktní fotokoagulaci se u všech očí ablace přiložila, nejdříve za 2 týdny, nejpozději za 8 týdnů, v průměru za 5,2 týdne. Robertson [10] pozoroval přiložení ablace neuroepitelu po direktní laserové fotokoagulaci u všech 7 takto ošetřených očí. Doba pro přiložení ablace v jeho souboru byla 3-9 týdnů. Karhan [7] pozoroval přiložení ablace u všech 10 očí, které byly ošetřeny direktní laserovou fotokoagulací. Doba, která uplynula do přiložení ablace v jeho souboru, byla 3 týdny. Naše výsledky nás opravňují podpořit názor, že direktní laserová fotokoagulace vede ke zkrácení doby ablace

neurosenzorického listu, a pokud je indikována, provádíme ji zeleným světlem argonového laseru.

Názory na vztah délky doby ablace neuroepitelu a výsledné zrakové ostrosti jsou rozporuplné.

Na jedné straně stojí názory, že délka doby ablace neuroepitelu předurčuje výslednou zrakovou ostrost. Čím delší doba ablace, tím horší výsledná zraková ostrost. Zastánci tohoto názoru Gass [5], Robertson [10], Kolín [8] tedy tvrdí, že terapie zkracující dobu ablace neuroepitelu přinese zkrácení doby obtíží i lepší výslednou zrakovou ostrost.

Na druhé straně stojí názor, že centrální serózní chorioretinopatie má dvě formy. Benigní formu, která i přes velmi dlouhou dobu ablace i recidivy ablace neuroepitelu končí příznivou výslednou zrakovou ostrostí, a maligní formu, která i při krátké době ablace neuroepitelu končí trvalým poklesem zrakové ostrosti. Zastánci tohoto názoru Fuhrmeister [4], Gilbert [6], Watzke [11] tvrdí, že terapie zkracující dobu ablace neuroepitelu zkrátí období obtíží, ale nemá vliv na výslednou zrakovou ostrost, která je předem dána benigní či maligní povahou centrální serózní chorioretinopatie u právě postiženého oka. V tabulce 1 vyjadřujeme výslednou zrakovou ostrost a míru zlepšení zrakové ostrosti v jednotlivých skupinách souboru.

Naše výsledky nám dovolují konstatovat, že u pacientů skupiny A+B+C, u nichž došlo k časnějšímu přiložení ablace neuroepitelu, jsme pozorovali výrazně lepší výslednou zrakovou ostrost a rovněž výraznější zlepšení zrakové ostrosti, než u pacienta, u nějž délka ablace neurosenzorického listu dosáhla 8 měsíců. Nelze vyloučit, že tyto výsledky jsou zkresleny chybou malého souboru.

Tab. 1. Výsledná zraková ostrost a míra zlepšení zrakové ostrosti u pacientů jednotlivých skupin.

	Výsledná zraková ostrost	Zlepšení zrakové ostrosti o
Skupina A	0,95	3,33 řádku
Skupina B	0,98	3,00 řádky
Skupina C	0,97	5,20 řádku
Skupina D	0,50	1,00 řádek

## ZÁVĚR

Na základě našich výsledků si dovoluujeme konstatovat, že nesteroidní antiflogistika, vasoprotektiva, resorbencia a vitaminy nemají vliv na průběh centrální serózní chorioretinopatie. Direktní laserová fotokoagulace zkracuje délku doby ablace neurosenzorického listu u centrálních serózních chorioretinopatií.

**Podpořeno vnitřním grantem LF UP v Olomouci č.: 13501101.**

## LITERATURA

1. **Avci, R., Deutman, A. F.:** Die behandlung der zentralen serösen Choroidopathie mit dem Betarezeptorenblocker Metoprolol. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 202, 1993, s. 199-205.
2. **Fabianová, J., Porubská, M., Čepilová, Z.:** Centrálna serózna chorioretinopatia- liečba betablokátormi. *Čs. Oftal.*, 54, 1998, s. 401-404.
3. **Fabianová, J., Porubská, M., Čepilová, Z.:** Centrálna serózna chorioretinopatia- nový model etiopatogenézy. *Čs. Oftal.*, 54, 1998, s. 405-408.



4. **Fuhrmeister, H.:** Eine Langzeitstudie über das Verhalten des morphologischen und funktionellen Befundes nach Chorioretinopathia centralis serosa. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 182, 1983, s. 549-551.
5. **Gass, J. D. M.:** Photocoagulation treatment of idiopathic central serous chorioidopathy. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm.*, 83, 1977, s. 456-467.
6. **Gilbert, C. M.:** Long term follow of central serous chorioretinopathy. *Brit. J. Ophthalmol.*, 68, 1984, s. 815-820.
7. **Karhan, J., Smečka, Z., Řehák, J., Smečková, M.:** Léčba centrální serózní chorioretinopatie zeleným světlem argonového laseru. *Čs. Oftal.*, 43, 1987, s. 12-16.
8. **Kolín, J.:** Ablatio centralis serosa. *Čs. Oftal.*, 37, 1981, s. 13-18.
9. **Kondrová, J.:** Centrální serózní chorioretinopatie, *Čs. Oftal.*, 51, 1995, s. 304-309.
10. **Robertson, D. M., Ilstrup, D.:** Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 95, 1983, s. 457-466.
11. **Watzke, R. C., Burton, T. C., Wolson, R. F.:** Direct and indirect laser photocoagulation of central serous chorioidopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 88, 1979, s. 914-918.

*MUDr. Oldřich Chrápek  
Sladkovského 1B  
772 00 Olomouc-Hodolany*

**Pracovní skupina ČLS JEP pro vypracování doporučených postupů  
pro lékaře v praxi**

oznamuje, že v nejbližších dnech budou jednotlivé doporučené postupy týkající se  
nejčastějších chorob, se kterými se praktický lékař setkává, vycházet na internetové stránce  
České lékařské společnosti J.E.Purkyně

**www.cls.cz.**

Doporučené postupy byly vypracovány v rámci grantu IGA MZ ČR odborníky z jednotlivých oborů a anonymně oponovány dalšími odborníky a praktickými lékaři. Jde o stručné a názorné doporučené postupy plně využitelné v praxi a jejich publikování bude sloužit k okamžitému použití i k diskusi lékařské veřejnosti. V rozmezí dvou až tří let budou postupy novelizovány.

Doporučené postupy po redakční úpravě a připomínkách vydá Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP. Současný stav příprav nevylučuje ani distribuci zdarma.

*ČLS JEP, září 2001*

**2.1.8. Chrapek, O., Řehák, J. Argon laserová fotokoagulace v terapii vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 1, p. 45-53.**

---

# Argon laserová fotokoagulace v terapii vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace

---

Chrapek O., Řehák J.

Oční klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.

---

## Souhrn

Autoři vyhodnocují výsledky argon laserové léčby extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace. Svě zkušenosti vyhodnocují na souboru 24 očí 23 pacientů při sledovací době 6-42 měsíců. Konstatují, že v souboru 24 očí s extrafoveolární či juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou vedla laserová fotokoagulace k sanaci stavu u 17 očí (71 %), zatímco u 7 očí (29 %) došlo k selhání léčby. Vizus se zlepšil u 7 očí (29 %) byl stabilizován u 10 očí (42 %) a zhoršil se u 7 očí (29 %). Z 11 očí s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou autoři konstatují, že dosáhli sanace u 10 očí (90,9 %), k selhání léčby došlo u 1 oka (9,1 %), vizus se zlepšil u 6 očí (55 %), zůstal stabilizován u 4 očí (36 %) a zhoršil se u 1 oka (9,1 %). Z 13 očí s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou autoři konstatují, že sanace stavu bylo dosaženo u 7 očí (54 %), k selhání léčby došlo u 6 očí (46 %), vizus se zlepšil u 1 oka (8 %) byl stabilizován u 6 očí (46 %) a zhoršil se u 6 očí (46 %). Na základě dosažených výsledků autoři konstatují, že laserová fotokoagulace je platnou metodou léčby extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při věkem podmíněné makulární degeneraci a jako prognosticky příznivější lze hodnotit extrafoveolární subretinální neovaskulární membrány.

**Klíčová slova:** argonový laser, věkem podmíněná makulární degenerace

## Summary

### Argon Laser Photocoagulation in the Therapy of Wet Form of Age-related Macular Degeneration

The authors evaluate the results of argon laser therapy of extrafoveal and juxtafoveal subretinal neovascular membranes in the wet form of age-related macular degeneration. Their experience is evaluated in the group of 24 eyes of 23 patients during the period of observation lasting from 6 to 42 months. It became obvious that in the group of 24 eyes with extrafoveal and juxtafoveal subretinal neovascular membrane the laser photocoagulation cured up the condition in 17 eyes (71 %), whereas the therapy failed in 7 eyes (29 %). Vision improved in 7 eyes (29 %), retained stabilized in 10 eyes (42 %), but deteriorated in 7 eyes (29 %). Among 11 eyes with extrafoveal subretinal neovascular membrane the authors reached improvement in 10 eyes (90.9 %), the therapy failed with one eye (9.1%), the vision improved in 6 eyes (55 %), remained stabilized in 4 eyes (36%), but deteriorated in one eye (9 %). In 13 eyes with juxtafoveal subretinal neovascular membrane 7 eyes were cured up (54 %), the therapy failed in 6 eyes (46 %), vision improved in one eye (8 %), remained stabilized in 6 eyes (46 %), but deteriorated in 6 eyes (46 %).

Based on the results obtained it has become obvious that laser photocoagulation is a useful method for the therapy of extrafoveal and juxtafoveal subretinal

---

Předneseno na II. kongresu České vitreoretinální společnosti ve Špindlerově Mlýně, 29.-30. listopadu 2002.

---

naovascular membranes in the age-related macular degeneration. Better prognosis has been shown in the extrafoveal subretinal neovascular membrane.

**Key words:** argon laser, age-related macular degeneration

*Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 1, p. 45 - 53*

## ÚVOD

Věkem podmíněná makulární degenerace (dále jen VPMD) je v průmyslově vyspělých zemích jednou ze zásadních příčin slepoty u osob starších 50 let.

Je možné konstatovat, že výskyt VPMD podmiňuje komplex poruch způsobených četnými predisponujícími geny a vlivy zevního prostředí. Zajímavý je názor, že primárním faktorem ve vzniku VPMD může být dysfunkce makulární tyčinky. Může způsobovat dysfunkci buněk retinálního pigmentového epitelu (dále jen RPE), které jsou důležitou komponentou pro regeneraci fotoreceptorů. Dochází ke ztrátě kapacity RPE k odstraňování metabolického odpadu vznikajícího z funkce fotoreceptorů a akumulaci odpadových produktů ve formě bazálních laminárních depozit, k akumulaci lipofuscinu, ztlustění Bruchovy membrány a ke snížené difuzi přes komplex RPE-Bruchova membrána. Možnou roli hraje i porucha choroidální cirkulace, což znesnadňuje odstranění odpadového materiálu a přívod důležitých metabolitů k neurální části sítnice [1].

V literatuře se můžeme setkat s dělením VPMD na suchou a vlhkou formu. Suchá forma věkem podmíněné makulární degenerace je charakteristická přítomností drúz Bruchovy membrány, na úrovni pigmentového listu sítnice lze pozorovat ložiska hypopigmentace či fokální hypertrofie a později jeho atrofii. Proces progreduje léta a ústí v geografickou atrofii makuly s poklesem vizu do pásma praktické slepoty. Vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace je vedle přítomnosti drúz Bruchovy membrány a již výše popsaných změn na úrovni pigmentového listu sítnice charakteristická rozvojem makulárního edému, subretinálního submakulárního krvácení, tvrdých exsudátů. Příčinou těchto změn je růst subretinální neovaskulární membrány. Popsané změny evokují metamorfopsie, mikropsie a vizus může během dnů či týdnů poklesnout až do pásma praktické slepoty [5].

Podle ARM Epidemiological Study Group se VPMD dělí na časnou formu, tzv. věkem podmíněnou makulopatii a pozdní formu, vlastní věkem podmíněnou makulární degeneraci [1, 5]. Časná forma - věkem podmíněná makulopatie je charakterizována měkkými drúzami a abnormalitami RPE. Do pozdní formy - věkem podmíněné makulární degenerace - patří geografická atrofie retinálního pigmentového epitelu, ablace retinálního pigmentového epitelu, choroidální neovaskularizace a fibrózní jizvení makuly [1].

Subretinální neovaskulární membrány bývají podle své lokalizace vzhledem foveole děleny na extrafoveolární, juxtafoveolární a subfoveolární. Extrafoveolární jsou vzdáleny více než 200 mikrometrů od centra foveoly, juxtafoveolární jsou 1-199 mikrometrů od centra foveoly, subfoveolární podrůstají centrum foveoly.

Podle nálezu na fluorescenční angiografii se dále klasifikují na klasickou, okultní a smíšenou. Klasická membrána se zobrazuje na fluorescenční angiografii jako oblast hyperfluorescence s ostře ohraničenými okraji, okultní membrána bývá lokalizována pod RPE, a proto se při fluorescenční angiografii pomalu prokresluje barvivem a nemívá jasně vykreslené okraje, smíšená membrána vykazuje rysy obou forem [1].

V této práci vyhodnocujeme naše zkušenosti s argon laserovou terapií klasických subretinálních neovaskulárních membrán v extrafoveolární a juxtafoveolární lokali-

zaci. Hodnocení efektu laserové fotokoagulace u subfoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán není obsahem této práce.

## METODIKA

Do hodnoceného souboru jsme v letech 1999-2001 zařadili 24 očí 23 pacientů průměrného věku 71 let, z čehož bylo 9 mužů průměrného věku 73 let a 14 žen průměrného věku 70 let. U 1 ženy byly do souboru zahrnuty obě oči. Čtrnáctkrát bylo postiženo oko pravé a desetkrát oko levé.

Sledovací doba byla 6-42 měsíců.

U pacientů byla odebrána anamnéza, stanoven vizus s korekcí do dálky na Snellenových optotypech, v mydriáze vyšetřen přední segment oka na štěrbinové lampě, Goldmannovou čočkou provedeno biomikroskopické vyšetření očního pozadí.

Podmínkou zařazení do souboru bylo:

- věk nad 50 let, drúzy, elevace sítnice v centru makuly s poklesem vizu a metamorfopsiemi.
- biomikroskopickým vyšetřením a fluorescenční angiografií prokázaná vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace s klasickou subretinální neovaskulární membránou v extrafoveolární či juxtafoveolární lokalizaci.
- v době stanovení diagnózy byla transparence optických médií takového charakteru, že umožňovala laserovou fotokoagulaci subretinální neovaskulární membrány.
- ode dne fotokoagulace uplynulo alespoň 6 měsíců sledování.

Fluorescenční angiografii jsme prováděli za použití 5,0 ml 15% fluoresceinu sodného, který byl magistraliter připravován v ústavní lékárně FN v Olomouci. Snímky při vyšetření byly zaznamenávány funduskamerou Canon CF-60Uvi. Byly zobrazovány na monitoru a následně zaznamenávány v paměti počítače digitálního zobrazovacího systému Eyecap.

Při laserovém ošetření jsme použili zelené světlo argonového laseru. Volili jsme stopu 200 mikrometrů. Při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 mikrometrů a více od centra foveoly používáme expozici 0,2 sekundy, při fotokoagulaci ve vzdálenosti menší než 350 mikrometrů od centra foveoly používáme expozici 0,1 sekundy. Intenzita paprsku byla volena tak, aby na sebe navazující stopy vytvořily rovnoměrně bělavou lézi překrývající lokalizaci subretinální membrány o 100 mikrometrů. Ošetření provádíme v instalační anestezii bez retrobulbární anestezie a akinézy bulbu.

Hodnotili jsme klinický obraz a zrakovou ostrost.

V rámci klinického obrazu jsme hodnotili reakci subretinální neovaskulární membrány na provedenou laserovou fotokoagulaci.

Termínem „sanováno“ jsme označili oči, u nichž po laserové fotokoagulaci došlo k plné resorpci retinálního edému, subretinálních hemoragií, tvrdých exsudátů a v místě fotokoagulace zůstala klidná jizva.

Termínem „stabilizováno“ jsme označili oči, u nichž došlo po laserové fotokoagulaci k plné resorpci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a v místě fotokoagulace zůstala jen klidná jizva. Ale v průběhu sledovacího období došlo k opětovnému vzniku retinálního edému, subretinálních hemoragií, tvrdých exsudátů, fluoroangiograficky byla prokazatelná opětovná aktivita subretinální neovaskulární membrány a stav si vyžádal novou laserovou fotokoagulaci.

Termínem „selhání“ jsme pak označili oči, u nichž po laserové fotokoagulaci nedošlo k resorpci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů

a fluoroangiograficky byl prokazatelný pokračující růst .původně laserem ošetřené subretinální neovaskulární membrány.

Na Snellenových optotypech jsme hodnotili výslednou zrakovou ostrost a porovnáním se vstupní zrakovou ostroší jsme vyhodnocovali míru změny zrakové ostrosti.

Termínem „vizus zlepšen“ jsme hodnotili stav, kdy byl výsledný vizus o dva a více řádků Snellených optotypů lepší než vizus vstupní.

Termínem „vizus stabilizován“ jsme hodnotili stav, kdy se výsledný vizus oproti vstupnímu vizu nezměnil, nebo došlo k posunu výsledného vizu o jeden řádek Snellenových optotypů, ať již ve smyslu zlepšení či zhoršení.

Termínem „vizus zhoršen“ jsme hodnotili stav, kdy byl výsledný vizus o dva a více řádků Snellenových optotypů horší než vizus vstupní.

## VÝSLEDKY

Hodnotíme-li výsledky laserové léčby extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán společně jako jednu skupinu, můžeme konstatovat, že jsme při ošetření 24 očí dosáhli plné sanace u 15 očí (62,5 %), stabilizace u 4 očí (16,7 %) a u 5 očí (20,8 %) jsme pozorovali selhání léčby.

U 4 očí, u nichž byla pozorována stabilizace stavu s pozdější recidivou růstu subretinální neovaskulární membrány, jsme se pokusili o doplňující fotokoagulaci, která u dvou očí vedla k následné sanaci stavu, ale u dvou očí stav progredoval do obrazu selhání léčby.

Tab. A1. Anatomické výsledky laserové fotokoagulace extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD

	Membrány extrafoveolární a juxtafoveolární	Membrány extrafoveolární	Membrány juxtafoveolární
Sanace	17 očí (71 %)	10 očí (90,9 %)	7 očí (54 %)
Selhání	7 očí (29 %)	1 oko (9,1 %)	6 očí (46 %)

Je tedy možno konstatovat, že v souboru 24 očí s extrafoveolární či juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou vedla laserová fotokoagulace k sanaci stavu u 17 očí (71 %), zatímco u 7 očí (29 %) došlo k selhání léčby (tab. A1).

Tab. B1. Vstupní a výsledný vizus očí, u nichž byla provedena laserová fotokoagulace extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD

Vizus	Membrány extrafoveolární a juxtafoveolární		Membrány extrafoveolární		Membrány juxtafoveolární	
	Před laserem	Po laseru	Před laserem	Po laseru	Před laserem	Po laseru
6/6-6/9	0 očí 0 %	6 očí 25 %	0 očí 0 %	5 očí 46 %	0 očí 0 %	1 oko 8 %
6/12-6/18	10 očí 42 %	6 očí 25 %	6 očí 55 %	3 očí 27 %	4 očí 31%	3 očí 23%
6/24-6/36	6 očí 25 %	3 očí 12,5 %	3 očí 27 %	0 očí 0 %	3 očí 23 %	3 očí 23 %
6/60-1/60	8 očí 33 %	9 očí 37,5 %	2 očí 18 %	3 očí 27 %	6 očí 46 %	6 očí 46 %

Před laserovým vyšetřením mělo vizus 6/6-6/9 0 očí (0 %), 6/12-6/18 10 očí (42 %), 6/24-6/36 6 očí (25 %), 6/60-1/60 8 očí (33 %).

Při poslední kontrole mělo vizus 6/6-6/9 6 očí (25 %), 6/12-6/18 6 očí (25 %), 6/24-6/36 3 očí (12,5 %), 6/60-1/60 9 očí (37,5 %) (tab. B1).

Porovnáním vstupního a výsledného vizu 24 očí s extrafoveolární či juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou můžeme konstatovat, že se vizus zlepšil u 7 očí (29 %), byl stabilizován u 10 očí (42 %) a zhoršil se u 7 očí (29 %) (tab. B2).

Hodnotíme-li samostatně skupinu extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán můžeme konstatovat, že z 11 očí jsme dosáhli sanace u 9 očí (81,8 %), stabilizace u 1 oka (9,1 %) a selhání jsme konstatovali také u 1 oka (9,1 %).

U 1 oka u něž byla pozorována stabilizace stavu s pozdější recidivou růstu subretinální neovaskulární membrány jsme se pokusili o doplňující fotokoagulaci, která byla úspěšná.

Celkově je tedy možno konstatovat, že v souboru extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán jsme dosáhli sanace stavu u 10 očí (90,9 %), k selhání léčby došlo u 1 oka (9,1 %) (viz tab. A1).

Před laserovým ošetřením mělo vizus 6/6-6/9 0 očí (0 %), 6/12-6/18 6 očí (55 %), 6/24-6/36 3 očí (27 %), 6/60-1/60 2 očí (18 %).

Při poslední kontrole mělo vizus 6/6-6/9 5 očí (46 %), 6/12-6/18 3 očí (27 %), 6/24-6/36 0 očí (0 %), 6/60-1/60 3 očí (27 %) (viz tab. B1).

Při porovnání vstupního a výsledného vizu 11 očí s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou lze konstatovat, že se vizus zlepšil u 6 očí (55 %), zůstal stabilizován u 4 očí (36 %) a zhoršil se u 1 oka (9 %) (viz tab. B2).

Při rozboru výsledků skupiny juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán je patrné, že z 13 očí jsme dosáhli sanace u 6 očí (46,1 %), stabilizace u 3 očí (23,1 %) a selhání jsme pozorovali u 4 očí (30,8 %).

U 3 očí, u nichž byla pozorována stabilizace stavu s pozdějším opětovným růstem subretinální neovaskulární membrány, jsme se pokusili o doplňující fotokoagulaci, která u jednoho oka vedla k následné sanaci stavu, ale u dvou očí došlo k progresi a selhání léčby.

Celkově tak ve skupině juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán konstatujeme, že sanace stavu bylo dosaženo u 7 očí (54 %), k selhání léčby došlo u 6 očí (46 %) (viz tab. A1).

Před laserovým ošetřením mělo vizus 6/6-6/9 0 očí (0 %), 6/12-6/18 4 očí (31 %), 6/24-6/36 3 očí (23 %), 6/60-1/60 6 očí (46 %).

Při poslední kontrole měl vizus 6/6-6/9 1 oko (8 %), 6/12-6/18 3 očí (23 %), 6/24-6/36 3 očí (23 %), 6/60-1/60 6 očí (46 %) (viz tab. B1).

Porovnáme-li vstupní a výsledný vizus 13 očí s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou můžeme konstatovat, že se vizus zlepšil u 1 oka (8 %), byl stabilizován u 6 očí (46 %) a zhoršil se u 6 očí (46 %) (viz tab. B2).

Tab. B2. Změna vizu očí, u nichž byla provedena laserová fotokoagulace extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD.

	Membrány extrafoveolární a juxtafoveolární	Membrány extrafoveolární	Membrány juxtafoveolární
Vizus zlepšen	7 očí (29 %)	6 očí (55 %)	1 oko (8 %)
Vizus stabilizován	10 očí (42 %)	4 očí (36 %)	6 očí (46 %)
Vizus zhoršen	7 očí (29 %)	1 oko (9 %)	6 očí (46 %)

---

## DISKUSE

---

V dnešní době jsou do praxe zaváděny rozličné metody, které mají přispět k řešení vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Transpupilární termoterapie užívá infračervený diodový laser [1, 4].

Nadějnou se jeví fotodynamická terapie, jejíž podstatou je akumulace fotosenzitivního barviva v proliferující subretinální neovaskulární membráně po jeho intravenózním podání. Následná aktivace molekul barviva světlem určité vlnové délky s maximální absorpcí ve fotosenzitivní látce generuje aktivní formy kyslíku a volných radikálů, což způsobuje fotochemické poškození endotelu novotvořených cév a zvýšenou agregaci destiček s následnou okluzí těchto cév [1, 4].

Z radiační terapie bývá využívána teleterapie s externími paprsky protonů a fotonů, brachyterapie využívající sklerální plomby s izotopy (zvl. stronciem 90) a stereotaktická radiochirurgie, kdy X-paprsky či gama-paprsky (kobalt 60) jsou vyzařovány do stereotakticky lokalizovaného tkáňového cíle [1, 4].

Z chirurgických postupů se provádí extrakce subretinální neovaskulární membrány cestou pars plana vitrectomie (PPV) [3], používány bývají retinální translokace, kdy je různými technikami makula rotována od neovaskulární membrány, která se pak ošetří endofotokoagulací, nebo je chirurgicky extrahována. Implantovány mohou být i prizmatické nitrooční čočky (miniaturní dalekohledový systém), kdy dochází k posunu obrazu od postižené makuly na funkční části sítnice [1].

Nelze opomenout ani snahy farmakologicky zabránit tvorbě rizikových drúz a novotvořených cév. Z antiangiogenních látek byly zkoušeny steroidní i nesteroidní antiflogistika, které mají určitou antiangiogenní aktivitu, interferon alfa, který by mohl inhibovat migraci endoteliálních buněk. Pokusy s interleukinem 12, u nějž bylo prokázáno, že má poměrně vysokou antiangiogenní aktivitu v rohovkové angiogenezi, byly ukončeny pro jeho toxicitu. Ověřován je antiangiogenní vliv talidomidu, angios-tatinu a endostatinu. Výzkum je rovněž zaměřován na inhibici endoteliálního růstového faktoru [1, 4].

Pokroky v molekulární genetice slibují, že se v budoucnosti věnuje pozornost i genové terapii. V naší práci hodnotíme výsledky laserové terapie extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD za využití zeleného světla argonového laseru.

V souboru 24 očí s extrafoveolární a juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou vedla laserová fotokoagulace k sanaci stavu u 17 očí (71 %), zatímco u 7 očí (29 %) jsme konstatovali selhání léčby.

Porovnáním vstupního a výsledného vizu 24 očí s extrafoveolární či juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou můžeme konstatovat, že se vizus zlepšil u 7 očí (29 %) byl stabilizován u 10 očí (42 %) a zhoršil se u 7 očí (29 %).

Ulbig, McHugh, Hamilton léčili diodovým laserem 6 očí s extrafoveolární a juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou při VPMD. Jejich sledovací doba byla 13 až 40 týdnů (v průměru 26 týdnů). U 5 očí dosáhli sanace stavu, u 1 oka pozorovali selhání léčby. Vizus se nezlepšil u žádného oka, u 3 očí se podařilo dosáhnout stabilizace vizu, u 3 očí se vizus zhoršil [11].

Böhm a kol. vyhodnocují své zkušenosti s argon laserovou fotokoagulací 2 extrafoveolárních a 4 juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD. Autoři neposuzují anatomický vzhled místa fotokoagulace, pouze udávají, že u 3 očí pozorovali recidivu subretinální neovaskulární membrány, a to do 6 měsíců od data fotokoagulace. Rok po léčbě konstatují zlepšení vizu u 2 očí, u 1 oka byl vizus beze změny a u 3 očí se vizus zhoršil [2].



Hodnotíme-li samostatně podsoubor extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán, můžeme konstatovat, že jsme z 11 očí dosáhli sanace stavu u 10 očí (90,9 %), k selhání léčby došlo u 1 oka (9,1 %).

Při porovnání vstupního a výsledného vizu 11 očí s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou lze konstatovat, že se vizus zlepšil u 6 očí (55 %), zůstal stabilizován u 4 očí (36 %) a zhoršil se u 1 oka (9 %).

Uplatnění argon laserové fotokoagulace v léčbě extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD vyhodnocovala studie označovaná jako Macular Photocoagulation Study Group. V roce 1982 byla publikována práce, kdy na souboru 52 očí se sledovací dobou 12 až 24 měsíců je konstatováno selhání léčby u 18 očí (35 %). Výsledky na souboru 82 očí se sledovací dobou 6 měsíců až 2 roky říkají, že stabilizace či zlepšení vizu bylo dosaženo u 47 očí (57,3 %) vizus se zhoršil u 35 očí (42,7 %) [7].

V roce 1991 byla publikována práce, která přináší výsledky pacientů, kteří byli zařazeni do Macular Photocoagulation Study Group pro extrafoveolární subretinální neovaskulární membránu při VPMD a všichni dovršili 5 let sledování od okamžiku zařazení do studie. Práce nevyhodnocuje morfologii postkoagulačních jizev, konstatuje však, že u 54 % laserem ošetřených očí došlo k recidivě subretinální neovaskulární membrány v průběhu 5 let sledování. V souboru 98 očí se vizus zlepšil u 4 očí (4 %), zůstal nezměněn u 31 očí (32 %) a zhoršil se u 63 očí (64 %) [6].

Souček a kol. vyhodnocují své zkušenosti s argon laserovou terapií extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD na souboru 12 očí jejichž sledovací doba byla od 3 měsíců do 2 let s průměrem 11 měsíců. Anatomický nález ploché jizvy v místě fotokoagulace bez elevace sítnice ve foveolární oblasti byl při poslední kontrole konstatován u 10 očí (83,4 %). Autoři dosáhli zlepšení vizu o více než 2 řádky u 2 pacientů (16,7 %), o 1 až 2 řádky u 2 pacientů (16,7 %), vizus se nezměnil u 5 pacientů (41,6 %) a zhoršil se o 1 až 2 řádky u 3 pacientů (25 %). Celkově udávají zlepšení či stabilizaci vizu v 75 % případů [10].

Ulbig, McHugh, Hamilton léčili diodovým laserem 4 očí s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou při VPMD. U 3 očí dosáhli sanace stavu, u 1 oka došlo k selhání léčby. Přitom u 2 očí se vizus nezměnil, ale u 2 očí se vizus zhoršil [11].

Posuzujeme-li samostatně podsoubor juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán konstatujeme, že z 13 očí jsme dosáhli sanace stavu u 7 očí (54 %), k selhání léčby došlo u 6 očí (46 %).

Z 13 očí s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou můžeme konstatovat, že se vizus zlepšil u 1 oka (8 %) byl stabilizován u 6 očí (46 %) a zhoršil se u 6 očí (46 %).

V roce 1994 byly prezentovány výsledky studie spadající pod Macular Photocoagulation Study Group, kdy na souboru pacientů, kteří všichni dovršili 5 let sledování od zařazení do studie, byly vyhodnoceny výsledky krypton laserové terapie juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD. Ze 111 očí byla po pěti letech u 36 % očí patrna aktivní subretinální neovaskulární membrána. U 64 % očí byla přítomna jen jizva, která měla povahu vazivové jizvy či atrofie, ale u mnohých očí se šířila pod centrum foveoly. 68 % těchto jizev pak bylo ve svém nejdelším průměru větší než dvojnásobek průměru papily.

Práce konstatuje, že po 5 letech sledování se ze 137 pacientů vizus zlepšil u 8 % očí, nezměnil u 18 % očí a celkově tak u 35 očí (26 %) byl zlepšen či stabilizován. U 102 očí v 74 % případů se vizus zhoršil. Autoři v této práci také upozorňují, že v průběhu 5 let sledování dosáhla míra perzistence či recidiv juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán hranice 78 % [8].

Ulbig, McHugh, Hamilton léčili diodovým laserem 2 oči s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou při VPM. U obou očí dosáhli sanace stavu. U 1 oka se vizus nezměnil, ale u 1 oka se vizus zhoršil [11].

Macular Photocoagulation Study Group doporučuje použít při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 mikrometrů a více od centra avaskulární zóny foveoly stopu 200 mikrometrů, expozici 0,5 sekundy a intenzitu, která způsobí vznik uniformní bělavé koagulační léze, která ve všech směrech přesáhne okraj membrány o 100 až 125 mikrometrů. Při koagulaci ve vzdálenosti menší než 350 mikrometrů od centra foveoly je doporučována stopa 100 mikrometrů a expozice 0,2 sekundy. Léčbu je doporučeno provádět po retrobulbární anestezii s navozením akinézy bulbu [7].

Při laserovém ošetření jsme použili zelené světlo argonového laseru. Parametry jsme však nastavili poněkud odlišné. Volili jsme stopu 200 mikrometrů. Při fotokoagulaci ve vzdálenosti 350 mikrometrů a více od centra foveoly používáme expozici 0,2 sekundy, při fotokoagulaci ve vzdálenosti menší než 350 mikrometrů od centra foveoly používáme expozici 0,1 sekundy. Intenzita paprsku byla volena tak, aby na sebe navazující stopy vytvořily rovnoměrně bělavou lézi, překrývající lokalizaci subretinální membrány o 100 mikrometrů. Výhodou naší techniky fotokoagulace je, že jsme nepotřebovali retrobulbární anestezii a akinézu bulbu a přitom se domníváme, že naše výsledky jsou srovnatelné s výsledky výše citovaných autorů a studií. Lepších anatomických i funkčních výsledků jsme dosáhli při terapii extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán. Extrafoveolární subretinální neovaskulární membrány hodnotíme jako prognosticky příznivé pro argon laserovou fotokoagulaci, juxtafoveolární subretinální neovaskulární membrány hodnotíme jako prognosticky nejisté až nepříznivé pro argon laserovou fotokoagulaci. Domníváme se, že vyšší úspěšnost laserové terapie extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán je dána především jejich větší vzdáleností od centra foveoly. Při jejich fotokoagulaci je pak možné spolehlivě přesáhnout ložisko membrány o 100 mikrometrů ve všech směrech, aniž bychom se báli iatrogenní destrukce centra foveoly a vytvořit tak podmínky pro regresí membrány. Navíc, čím dále je membrána od centra foveoly, tím více intaktní sítnice zůstává mezi okrajem postkoagulační jizvy a centrem foveoly. To je pak důležité v případě recidivy či progresu membrány, kdy je možné provést maximálně spolehlivou doplňující fotokoagulaci, která opět o 100 mikrometrů přesáhne okraj stále aktivní membrány a zvyšuje se pravděpodobnost, že tato doplňující fotokoagulace bude úspěšným a definitivním řešením subretinální membrány při zachovalém intaktním centru foveoly a zachované zrakové ostrosti. Vzdálenost okraje postkoagulační jizvy od centra foveoly je důležitá i v případě, že k progresu či recidivě subretinální membrány nedojde, a to proto, že víme, že rozsah plošné postkoagulační atrofické jizvy se s postupem času může zvětšovat a čím dále je jizva od centra foveoly, tím nižší riziko, že v čase se zvětšující zóna postkoagulační atrofie zasáhne centrum foveoly a způsobí pokles zrakové ostrosti [8].

Horší anatomické i funkční výsledky laserové terapie juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán pak jistě souvisí s těsným vztahem okraje membrány a centra foveoly. Při fotokoagulaci těchto membrán je obtížné, mnohdy až nemožné na straně rostoucí k centru foveoly přesáhnout okraj membrány o 100 mikrometrů bez poškození centra foveoly, čímž se zvyšuje riziko nedostatečného ošetření membrány a její další progresu. V případě progresu či recidivy juxtafoveolárních membrán pak pro těsný vztah okraje jizvy a centra foveoly není prostor pro doplňující fotokoagulaci. Navíc, i když se podaří dosáhnout klidné postkoagulační jizvy, není vyloučeno, že v čase nastupující zvětšení atrofické postkoagulační jizvy zasáhne centrum foveoly a způsobí pokles zrakové ostrosti.

Veškeré právě zmíněné skutečnosti podtrhují význam včasné diagnózy. Včas a správně stanovená diagnóza zvyšuje naději, že membrána bude zachycena v extrafoveolární lokalizaci a podaří se ji úspěšně řešit argon laserovou fotokoagulací.

---

## ZÁVĚR

---

U pacientů s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou jsme dosáhli sanace v 90,9 % případů a vizus se zlepšil či zůstal nezměněn v 91 % případů. Avšak pacienti s extrafoveolární subretinální neovaskulární membránou při VPMD musí počítat s 9% rizikem selhání léčby a 9% rizikem dalšího zhoršování zraku.

U pacientů s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou jsme dosáhli sanace v 54 % případů a vizus se zlepšil či zůstal nezměněn v 54 % případů. Pacienti s juxtafoveolární subretinální neovaskulární membránou při VPMD musí počítat s 46% rizikem selhání léčby a 46% rizikem dalšího zhoršování zraku.

Z našich výsledků i výsledků citovaných prací je patrné, že laserová fotokoagulace zeleným světlem argonového laseru je platnou metodou léčby extrafoveolárních a juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD. Domníváme se, že i v blízké budoucnosti si laserová fotokoagulace zachová svůj význam pro řešení extrafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán. Pro vyšší riziko selhání léčby u juxtafoveolárních subretinálních neovaskulárních membrán je úkolem pro budoucnost hledat spolehlivější metody jejich řešení.

---

## LITERATURA

---

1. **Boguszaková, J.:** Věkem podmíněná makulární degenerace. *Prakt. Léč.*, 81, 2001, s. 310-314.
2. **Böhm, P., Matuška, S., Zvác, J.:** Možnosti laserovej liečby exsudatívnej vekom podmienenej degenerácie makuly. *Čs. Oftal.*, 53, 1997, s. 315-320.
3. **Ernest, J., Rejmont, L.:** Pars plana vitrektomie u subretinálních neovaskulárních membrán při věkem podmíněné makulární degeneraci. *Čes. a slov. Oftal.*, 56, 2000, s. 275-279.
4. **Korda, V.:** Terapeutické možnosti věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 57, 2001, s. 132-138.
5. **Kraus a kol.:** Kompendium očního lékařství, Grada Publishing, 1997, s. 151-152.
6. **Macular Photocoagulation Study Group:** Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: five-year results from randomized clinical trials. *Arch. Ophthalmol.*, 109, 1991, s. 1109-1114.
7. **Macular Photocoagulation Study Group:** Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.*, 100, 1982, s. 912-918.
8. **Macular Photocoagulation Study Group:** Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularisation - Five years results from randomized clinical trials. *Arch. Ophthalmol.*, 112, 1994, s. 500-509.
9. **Macular Photocoagulation Study Group:** Laser Photocoagulation of subfoveal Neovascular lesions in Age-Related Macular Degeneration. Results of a Randomised Clinical Trial. *Arch. Ophthalmol.*, 109, 1991, s. 1220-1231.
10. **Souček, P., Boguszaková, J., Gajdošíková, Z., Machýčková, J.:** Diagnostika, sledování a laserová léčba klasické formy choroidální neovaskularizace u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací. *Čs. Oftal.*, 53, 1997, s. 94-100.
11. **Ulbig, M. W., McHugh, D. A., Hamilton, P. A. M.:** Photocoagulation of choroidal neovascular membranes with a diode laser. *Brit. J. Ophthal.*, 77, 1993, s. 218-221.

*MUDr. Oldřich Chrapek  
Sladkovského 1B  
772 00 Olomouc-Hodolany*

**2.1.9. Chrapek, O., Řehák, J. Fotodynamická terapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Choroby hlavy a krku, 2004, No.3-4, p.29-38.**

## Fotodynamická terapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace

O. Chrapek, J. Řehák

*Oční klinika FN a LF UP v Olomouci*

Photodynamic therapy in the treatment of the moist form of the age related macular degeneration

### Souhrn

Fotodynamická terapie je nová léčebná metoda určená k řešení klasických a převážně klasických subfoveolárních neovaskulárních membrán, nejčastěji při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace. Naše první zkušenosti s touto terapeutickou metodou hodnotíme na souboru 30 očí 26 pacientů průměrného věku 69 let, kteří byli léčeni pro klasickou či převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránu při vlhké formě věkem podmíněné makulární degenerace. U 28 očí (94%) bylo dosaženo sanace status, u 2 očí (6%) došlo k selhání léčby. U 2 očí (7%) se vize zlepšil, u 20 očí (66%) se vize nezměnil a u 8 očí (27%) se vize zhoršil.

**Klíčová slova:** fotodynamická terapie, věkem podmíněná makulární degenerace

### Úvod

V průmyslově vyspělých zemích patří věkem podmíněná makulární degenerace (VPMĐ) spolu s diabetickou retinopatií k nejčastějším příčinám praktické slepoty u pacientů vyššího věku.

Věkem podmíněná makulární degenerace je onemocnění osob starších 50 let. V USA bylo výzkumem zjištěno, že u osob ve věkovém rozpětí 65-74 let postihuje 11% populace a u osob nad 75 let stoupá její výskyt v populaci až na 25% (1, 2, 3, 4). V Evropě se tento problém týká více než 12 milionů osob, tedy vlastně každého pátého člověka staršího 70 let.

Příčina onemocnění není zcela jasná. Z rizikových faktorů byla vězevícina pozornost věnuována pohlaví, rasy, genetickým souvislostí, nikotínismu, systémovým onemocněním jako hypertenzi, hypercholesterolémií, diabetu, obezitě, dále vlivu

### Summary

Photodynamic therapy is a new method to manage classical mostly subfoveal neovascular membranes, most frequent in the age related macular degeneration. Authors evaluate their first clinical experience in the series of 30 eyes in 26 patients of average age 69 years that were treated for classical mostly subfoveal neovascular membranes, in the moist form of age related macular degeneration. In 28 eyes (94%) the disease was healed, in 2 eyes (6%) the treatment failed. In 2 eyes (6%) the vision has improved while in 20 eyes (66%) it has not changed and in 8 eyes (27%) the vision has deteriorated.

**Key words:** Photodynamic therapy, age related macular degeneration MD

slunečního záření, zejména ultrafialového. Nebyla však prokázána významná souvislost (5). Předpokládá se, že pro rozvoj onemocnění existuje genetická predispozice, která se uplatní při současném vlivu faktorů zevního prostředí ve vyšším věku při věkem podmíněné měněčnosti tkání.

V úzkostech na patogenzi je zajímavý předpoklad, že primárním faktorem ve vzniku VPMĐ může být dysfunkce makulární tyčinky. Věkem denzita fotoreceptorů, zvláště tyčinek (které jsou umístěny parafoveolárně a ve skutečnosti největší jejich hustota v sítnici je při okrajích makuly), klesá na 30%. Může docházet k dysfunkci buněk retinálního pigmentového epitelu, které jsou důležitou komponentou pro regeneraci fotoreceptorů. Výsledkem je ztráta kapacity buněk retinálního pigmentového epitelu k odstraňování metabolického odpadu vznikajícího z funkce fotoreceptorů a akumulace odpadových produktů ve formě bazálních laminárních deponí, akumulace lipofuscinu, zvláště Bruchovy

membrány a snížená difúze přes komplex pigmentový list sítnice-Bruchova membrána. Možnou roli hraje i porucha chorooidální cirkulace, věkem podmíněná skleróza chorooidálních kapilár, což znesnadňuje odstranění odpadového materiálu a přívod důležitých metabolitů k neuronální části sítnice (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Rozlišujeme suchou a vlhkou formu VPMD. Suchá forma je častější, představuje přibližně 90% všech případů VPMD. Důležité je poznamenat, že pokles vize při suché formě věkem podmíněné makulární degenerace je velmi pozvolný a odehrává se v horizontu let. Suchá forma je charakteristická přítomností drúz Bruchovy membrány a změnami na úrovni pigmentového listu sítnice. Drúz Bruchovy membrány jsou diferencovány na dva základní typy. Rozlišujeme tvrdé drúz a měkké drúz. Tvrdé drúz bývají žluté barvy, velikostně menší, jejich okraje jsou ostře ohraničené. Histologicky mají povahu hyalinního materiálu. Důležitým faktem je, že tvrdé drúz nepředstavují zásadní rizikový faktor pro zvrát suché formy věkem podmíněné makulární degenerace ve formu sthlok (14, 15). Měkké drúz bývají žlutobělavé barvy, velikostně větší, jejich okraje méně zřetelné a mávají tendence se vzájemně splyvat, kdy hovoříme o obrazu konfluentních drúz. Histologicky jsou tvořeny kolagenovým materiálem a lipidovými deposity. Měkké drúz představují zásadní rizikový faktor pro zvrát suché formy VPMD ve formu vlhku. Pokud jde o změny na úrovni pigmentového listu sítnice, tak v počátečních stádiích suché formy VPMD pozorujeme jen změny v pravidelnosti rozložení pigmentu na úrovni pigmentového listu. Sledujeme, že na některých místech pigmentového listu dochází k fokální hypertrofi, jiné místa jsou hypopigmentována. S postupem času se rozvíjí plošná atrofie pigmentového listu makuly, přes níž bývají dobře diferencovatelné velké cévní kmeny choroidei. Suchá forma věkem podmíněné makulární degenerace však není komplikována makulárním edémem a hemoragiemi.

Vlhká forma představuje 10% všech případů věkem podmíněné makulární degenerace. Podle Breslera a spol. (16) 90% legální slepoty při VPMD je na podkladě vlhké formy. Vlhká forma je typická přítomností změn, které jsou u formy suché, tedy přítomností drúz Bruchovy membrány, obvykle měkkými, přesnými pigmentu než atrofií na úrovni pigmentového listu sítnice, ale také nastupujícími makulárním edémem a makulárním hemoragiemi, typicky uloženými subretinálně. Vzácně, při masivním krvácení, může krev protikátnout ze subretinálního prostoru přes sítnici až do skléry a vzniká hemofthalmus. V pozadí makulárního edému a subretinálních hemoragií jsou novotvořené cévy, které vyrůstají z choroidei, prorůstají Bruchovu membránou a zůstávají pod pigmentovým listem sítnice, nebo prorážejí pigmentový list sítnice a prorůstají do subretinálního prostoru makuly. Tyto novotvořené cévy jsou doprovázeny při svém růstu vazivem a očnívkou vytvářejí vazivové oční formaci, kterou

označujeme termínem subretinální neovaskulární membrána. Obraz může být komplikován serózním odchlípním pigmentového listu sítnice, které se projevuje jako kruhovitá nebo oválná elevace žlutavé nebo žlutooranžové barvy v různých okrajích. Často se vytvoří osd subretinální neovaskulární membránou, nebo při jejich okrajích. Konečným výsledkem procesu je fibrózní jizvení makuly. Jedná se o fibrovaskulární jizvu, která snižuje zorný senzorickou sítnici a pigmentový list makuly, umístěna je mezi choroideou a sítnicí. Je složena z různých množství fibrovaskulární a fibrocytární proliferace, hyperplazie pigmentového epitelu, exsudace a serózního nebo hemoragického odchlípní sítnice a pigmentového epitelu (5). Závažnost onemocnění je stupňována faktem, že onemocnění je bilaterální, byl stranově asymetrické, což znamená, že onemocnění začíná nejprve na jednom oku a s časovým odstupem pak na oku druhém. Udává se, že pokud je jedno oko postiženo nástupem vlhké formy VPMD, tak s každým rokem se pravděpodobnost postižení druhého oka zvyšuje o deset procent.

Klíčovým vyšetřením v diagnostice VPMD je fluorescenční angiografie (FAG), poněvadž umožňuje zodpovědět zásadní otázku, zda je vůbec přítomna a zda je tedy přítomna makulárního edému subretinální neovaskulární membrána. Podívej-li se neovaskulární membránu prokázat, FAG by měla odpovědět na otázku, kde přesně je pod sítnicí neovaskulární membrána lokalizována a jak je velká, jaký je její rozsah.

Máme-li fluorescenční angiografii subretinální neovaskulární membránu odhalit, identifikovat její lokalizaci a rozsah, je nezbytné zřejmí prearteriální, arteriální a arteriovenózní fázi FAG. V těchto fázích se plní cévní složka subretinální neovaskulární membrány a membránu je možné v celé její ploše dobře zachytit a znázornit. V pozdějších fázích fluorescenční angiografie musíme počítat s tím, že cévy subretinální neovaskulární membrány umožňují vstup molekul fluoresceinu do zóny makulárního edému a difúze barviva v zóně makulárního edému zastře kontury samotné membrány. K zastření okrajů membrány přispívá i fakt, že kapiláry choroidei jsou fyziologicky fenestrovány a jsou pro nízkomolekulární látky volně propustné. Přitom víme, že po aplikaci fluoresceinu sodného do venózního řečiště se část molekul fluoresceinu váže na plazmatické bílkoviny, ale část zůstává v krevní cirkulaci jako takzvaný volný fluorescein. Tyto molekuly fluoresceinu, které nejsou vázány na plazmatické bílkoviny, mohou volně propustovat přes zornou chorooidální cévy a volně difúze barviva v intervaskulárním prostoru choroidei v pozdějších fázích vyšetření rovněž přispěje k zastření kontur membrány.

Subretinální neovaskulární membrány klasifikujeme podle vzhledu na fluorescenční angiografii a podle lokalizace vzhledem k centru žluté skvrny sítnice. Membrány, jejichž okraj je v celém rozsahu jednoznačně diferencovatelný, označu-

je jako membrány klasické. Membrány, u nichž je dobře diferencovatelný okraj, tedy klasická složka membrány větší než 50%, ale menší než 100% celé plochy neovaskulární membrány označujeme jako převážně klasické. Membrány, u nichž je dobře diferencovatelný okraj, tedy klasická složka membrány menší než 50%, ale větší než 0% celé plochy neovaskulární membrány označujeme jako minimálně klasické (17). Membrány, které fluorescenční angiografie nedokáže z hlediska jejich lokalizace a rozsahu diferencovat, na fluorescenční angiogramu pozorujeme jen sáknutí barviva z nejasného zdroje, označujeme jako membrány okultní.

Membrány klasické pronáštají pigmentový listem sítnice do subretinálního prostoru, obvykle se vyznačují rychlým růstem, membrány okultní zůstávají ukryty pod pigmentovým listem sítnice, ve srovnání s klasickou formou rostou pozvolněji (5).

Vždy je důležitý vztah okraje subretinální neovaskulární membrány s sítní zlaté skvrny sítnice. Membrány, jejichž okraj je 200 a více mikrometrů od centra makuly, jsou označovány jako extrafoveolární, membrány, jejichž okraj je 1-199 mikrometrů od centra makuly, jsou označovány jako juxtafoveolární. Membrány, které pokrývají střed makuly, jsou označovány jako subfoveolární (18).

#### Soubor, metodika, hodnocení.

Dů 1. 1. 2003 byla fotodynamická terapie užitá u 30 očí 26 pacientů průměrného věku 69 let. Ošetřeno bylo 14 mužů průměrného věku 71 let a 12 žen průměrného věku 66 let. U dvou mužů a dvou žen byly ošetřeny obě oči, 18krát bylo řešeno oko pravé, 12krát oko levé, sledovací doba byla 6-20 měsíců.

Podmínkou zařazení do souboru bylo:

- věk nad 50 let, elevace sítnice v makule s poklesem vizu a metamorfopsiemi.
- biomikroskopické vyšetření a fluorescenční angiografie prokázaly VPMD s klasickou či převážně klasickou subretinální neovaskulární membránou v subfoveolární lokalizaci.
- v době stanovení diagnózy byla transparentce optických médií takového charakteru, že umožňovala spolehlivé biomikroskopické vyšetření, fluorescenční angiografie vyšetření a fotodynamickou terapii subretinální neovaskulární membrány.
- ode dne zahájení terapie uplynulo alespoň 6 měsíců sledování.

Fluorescenční angiografie jsem prováděl za použití 5,0 ml 15% fluoresceinu sodného, který byl magistraliter připraven v ústavní lékárně FN v Olomouci. Snímky při vyšetření byly zaznamenávány sítnicovou kamerou Canon CF-60Uvi. Byly zobrazovány na monitoru a následně uchovávány v paměti počítače digitálního zobrazovacího systému

Iyecap. Mezi fluorescenční angiografií a zahájením terapie neuplynulo více než 7 dnů.

Při klasické či převážně klasické subretinální neovaskulární membráně v subfoveolární lokalizaci, zrakové ostrosti 6/80 a lepší, velikosti membrány do 5400 mikrometrů a fluorescenční angiografickém nálezu, kdy subretinální neovaskulární membrána představovala minimálně 50% patologické makulární léze, jsem přistoupil k fotodynamické terapii. Po změření výšky a váhy pacienta byla vypočítána plocha povrchu jeho těla v metrech čtverečních a individuální dávka Vezteporfinu pro každého jednotlivého pacienta. Grafickou počítačového programu EyeCap byl vypočten maximální průměr subretinální membrány. Laserovou stopou diodového lasera, která byla o 1 milimetr větší než průměr membrány v největším místě, byla membrána ošetřena světlem vlnové délky 689nm po dobu 83 sekund. Intenzita laserového paprsku byla pod prahem koagulace (600mW/cm<sup>2</sup>), celková dávka energie byla 50J/cm<sup>2</sup>. Ošetření bylo provedeno v instilaci anestetika za použití Goldmannovy třizrcadlové čočky. Kontrolní fluorescenční angiografie následovala za 3 měsíce, při zmínkách přetrvávající aktivity membrány na kontrolním fluorescenčním angiogramu byla fotodynamická terapie opakována. Hodnotil jsem klinický obraz a zrakovou ostrost.

V rámci klinického obrazu jsem hodnotil reakci subretinální neovaskulární membrány a nález v makule po provedení terapeutického výkonu.

Termínem „sanováno“ jsem označil oči, u nichž po zákroku byla zřejmá plná resorbe retinálního edému, subretinálních hemoragií, tvrdých exsudátů a v místě membrány zůstala klidná atrofička či vazivová jizva.

Termínem „stabilizováno“ jsem označil oči, u nichž po zákroku následovala resorbe retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů. Na kontrolním fluorescenčním angiogramu po 3 měsících byla patrna subretinální neovaskulární membrána změněna co do rozsahu i míry exsudace, neměně stále aktivní s proskvácením barviva. Stav si vyžádal opakování fotodynamické terapie.

Termínem „selháno“ jsem pak označil oči, u nichž zákrok neovlivnil resorbe retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a fluorescenční angiografie byl prokázán pokračující progresivní růst subretinální neovaskulární membrány.

Na Snellenových optotypech jsem hodnotil vstupní a výslednou zrakovou ostrost a jejich vzájemným porovnáním jsem stanovil míru změny zrakové ostrosti.

Termínem „vzrus zlepšen“ jsem popsal stav, kdy byl výsledný vztah o dva a více řádků Snellenových optotypů lepší než vztah vstupní.

Termínem „vztah stabilizován“ jsem hodnotil stav, kdy se výsledný vztah oproti vstupnímu vztah nezměnil, nebo došlo k posunu výsledného vztah o jeden řádek Snellenových optotypů ať již ve smyslu zlepšení či zhoršení.

Terminem „vřez zhoršen“ jsem označil stav, kdy byl výsledný vřez o dva a více řádků Snellenových optotypů horší než vřez vstupní.

#### Výsledky

V souboji 30 očí jsem dosáhl sanace stavu u 5 očí (17%), kdy jediná dávka Visudyneu vedla k regresi membrány s resorbací makulárního edému, případných tvrdých exsudátů a subretinálních hemoragií. U 23 očí (77%) byl stav stabilizován a u 2 očí (6%) jsem zaznamenal selhání léčby, kdy po provedení fotodynamické terapie nastala progresse subretinálních hemoragií s rychlou jizevnatou přestavbou makuly, bez možnosti dalšího terapeutického řešení.

23 očí, u nichž byl stav stabilizován, se vyznačovaly pouze částečnou regresi subretinální neovaskulární membrány po aplikaci první dávky Visudyneu, proto byla léčba opakována v dalších sezeních, až bylo u všech takto léčených očí dosaženo plné regrese subretinální neovaskulární membrány s resorbací makulárního edému, tvrdých exsudátů a hemoragií.

Celkově je možno konstatovat, že u 28 očí (94%) bylo dosaženo sanace stavu, u 2 očí (6%) došlo k selhání léčby. Anatomické výsledky léčby jsou uvedeny v tabulce Tab. A1.

Před zahájením fotodynamické terapie měly vřez 6/6-6/9 4 očí (12%), 6/12-6/18 10 očí (34%), 6/24-6/36 4 očí (13%), 6/60-12 očí (40%). Vše vyjadřuje tabulka Tab. B1.

Při poslední kontrole měly vřez 6/6-6/9 2 očí (7%), 6/12-6/18 10 očí (34%), 6/24-6/36 8 očí (26%), 6/60-3/60 4 očí (13%), pod 3/60 6 očí (20%), jak je vyjádřeno v tabulce Tab. B2.

Změny vstupního a výsledného vřezu 30 očí, které byly léčeny fotodynamickou terapií, jsou zaznamenány v tabulce

Subretinální membrány před fotodynamickou terapií	
Sanace	28 očí (94%)
Selhání	2 očí (6%)

Tab. A1: Anatomické výsledky léčby subretinálních neovaskulárních membrán fotodynamickou terapií

Vřez před zahájením fotodynamické terapie	
6/6- 6/9	4 očí (12%)
6/12- 6/18	10 očí (34%)
6/24- 6/36	4 očí (13%)
6/60	12 očí (40%)

Tab. B1: Vstupní vřez očí, u nichž byla provedena fotodynamická terapie pro subretinální subretinální neovaskulární membrány při VPMD.

Tab. B3. U 2 očí (7%) se vřez zlepšil, u 20 očí (66%) se vřez nezměnil a u 8 očí (27%) se vřez zhoršil.

#### Kazuistika 1

V dubnu 2003 se dostavila na oční kliniku FN a LF UP v Olomouci pacientka ročník 1934, která udávala pokles vřezu pravého oka, vřez levého oka byl již 3 roky v pásmu praktické slepoty na podkladě postižení makuly vřezou formou VPMD bez možnosti terapeutického řešení. Při vyšetření na Snellenových optotypch: V OD 6/18 c.e. nelepšl, V OS 2/60 c.e. nelepšl. Při vyšetření vřezu do blíčka na Jaegerových tabulkách byl zjištěn: V OD c.e. +3,00sf J č. 8, OS neče, korekce nelepšl.

Při biomikroskopickém vyšetření pravého oka byly diagnostikovány četné měkké drůzy Bruchovy membrány v oblasti zduřného pólu, ve šlaci byly přítomny počmákané přesuny pigmentu. Oblast makuly byla edematózní, v okolí edému byly přítomny drobné tvrdé exsudáty (Obr. č. 1).

Na EAG byla prokázána převážně klasická subfoveolární neovaskulární membrána (Obr. č. 2, 3). Byla provedena fotodynamická terapie s Visudyneem. Po dobu aplikace Visudyneu infuzní pumpou ani při ošetření diodovým laserem neustaly žádné komplikace.

Po 3 měsících bylo provedeno kontrolní biomikroskopické vyšetření a kontrolní EAG. Při biomikroskopickém vyšetření jsem prokázal plnou resorbci makulárního edému a tvrdých exsudátů, nebyly přítomny žádné subretinální hemoragie. Klinickému obrazu vedle přítomných měkkých drůz Bruchovy membrány deinovaly strukturální změny na úrovni

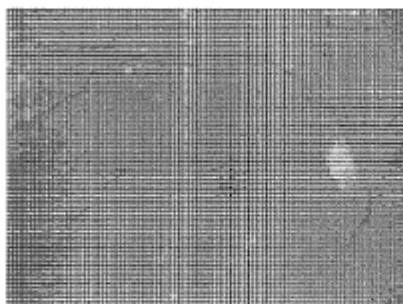
Vřez po dokončení fotodynamické terapie	
6/6- 6/9	2 očí (7%)
6/12- 6/18	10 očí (34%)
6/24- 6/36	8 očí (26%)
6/60- 3/60	4 očí (13%)
pod 3/60	6 očí (20%)

Tab. B2: Výsledný vřez očí, u nichž byla provedena fotodynamická terapie pro subretinální subretinální neovaskulární membrány při VPMD.

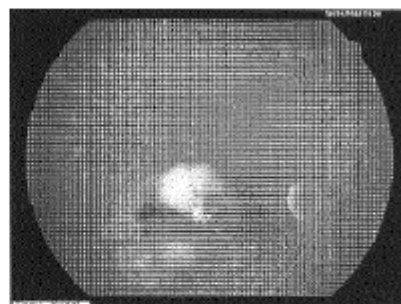
Subretinální membrány před fotodynamickou terapií	
Vřez Zlepšil	2 očí (7%)
Vřez Stabilizován	20 očí (66%)
Vřez Zhoršen	8 očí (27%)

Tab. B3: Změna vřezu očí, u nichž byla provedena fotodynamická terapie subretinálních subretinálních neovaskulárních membrán při VPMD.

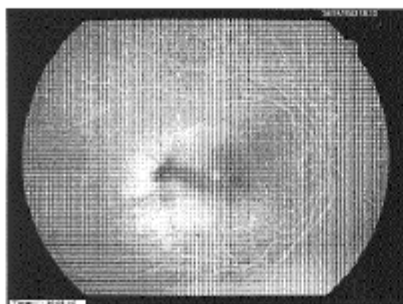




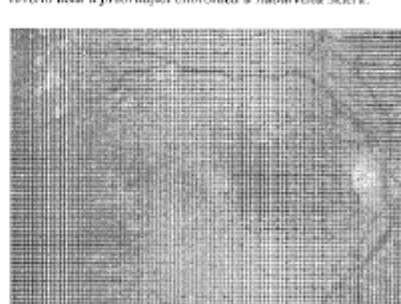
Obr. č. 1: Biomikroskopický náhled s měkkým drážením Bruchovy membrány, přesuny pigmentu foveoly a foveoly, makulárním edémem a drobnými tržnými erodáty v okrajích edému.



Obr. č. 3: Pozdní venózní fáze s hyperfluorescencí nabarvené zóny makulárního edému. Temporálně od makuly, zvláště temporálně dole, hyperfluorescence při hypopigmentaci pigmentového listu a prosávající choroides a nabarvené skléry.



Obr. č. 2: Arteriovenózní fáze fluorescenční angiografie s již patrným kontrastem převážně klasické subfoveolární neovaskulární membrány. Temporálně od makuly je zřetelná hyperfluorescence při hypopigmentaci pigmentového listu s prosávající choroides a nabarvenou sklérou.



Obr. č. 4: Biomikroskopický náhled 3 měsíce po provedení fotodynamické léčby s Visudylenem. Makulární edém ustoupil s plnou resorbcí nových erodátů. Otvazou dominuje hypopigmentace až fokální atrofie pigmentového listu centra makuly.

pigmentového listu foveoly a foveoly a to ve smyslu krátkodobých depigmentací a hyperpigmentací (Obr. č. 4).

Kontrolní FAg neprokázala jakoukoliv aktivitu subretinální neovaskulární membrány. Ve všech fázích FAg byla pozorována skvrnitá hyper- a hypofluorescence makuly, odpovídající strukturálním změnám pigmentového listu makuly a to ve smyslu fokálních hyperpigmentací a depigmentací, vše bez známek slábnutí barviva (Obr. č. 5, 6).

Vízus OD zůstal 6/18 c.e. nelepší, V OD J č. 4, tedy vízus do

dálky se nezlepšil, do blízka se zraková ostrost zlepšila, ani zde však nebylo dosaženo fyziologické úrovně vízu, jak bychom mohli po úspěšném odstranění subfoveolární neovaskulární membrány očekávat. Příčinu této úrovně výsledného vízu připisují strukturálním změnám pigmentového listu foveoly a foveoly, které po dosažení regrese subfoveolární neovaskulární membrány dominují růstové při biomikroskopickém i fluorescenčním vyšetření a neumožňují posun vízu k fyziologickým hodnotám.

### Kasuistika 2

V srpnu 2003 se dostavil na oční kliniku FN a LF UP v Olomouci pacient ročník 1913, který udával pokles vize pravého oka, vize levého oka byl již 3 roky v pásmu praktické slepoty na podkladě postižení makuly vlhkou formou VPMO. Vize OD 6/60 c.e. nelepí, Vize OS 1/60 c.e. nelepí. Do blízka: V OD c.e. +3,0dš Jč. 13, OS neví, korekce nelepí. Při biomikroskopickém vyšetření byl diagnostikován makulární edém komplikovaný rozsáhlou subretinální hemoragií (Obr. č. 7).

Při FAG byla diagnostikována převážně klasická subfoveolární neovaskulární membrána. Nálezu dominuje rychlá, intenzivní difuze barviva do zóny makulárního edému. Jako hypofluorescentní se jevila oblast subretinální hemoragie (Obr. č. 8, 9).

Byla indikována a bez komplikací provedena fotodynamická terapie s Visudyne.

Tři měsíce po ošetření byla při biomikroskopickém vyšetření makula zcela bez edému, obrazu dominovala pokročilá, plošná, mapovitá atrofie pigmentového listu makuly s jemnou submakulární fibrózou v místě původní subfoveolární membrány a prouhajitými velými cévními kmeny choroidu (Obr. č. 10).

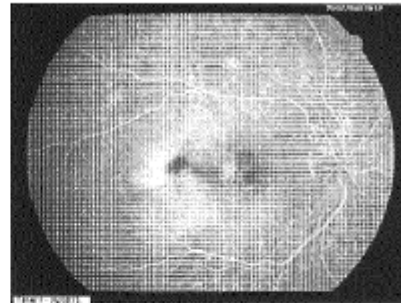
V časně fází fluorescenční angiografie byly dobře patrné hyperfluorescentní velké cévy choroidu v submakulární lokalitě jako známka plošné atrofie pigmentového listu (Obr. č. 11). V pozdních fázích dominuje nabarvení submakulární fibrózy bez prosakování barviva. Byla potvrzena plná regrese subfoveolární membrány po jediné dávce Visudyne (Obr. č. 12).

Přes úspěšné provedení fotodynamické léčby s plnou regresí subfoveolární membrány je Vize OD 1/60 a pacient neví. Příčinnu je hrubá, plošná, mapovitá atrofie pigmentového listu makuly, která se plně manifestovala po regresi subfoveolární membrány a přímým ústupem makulárního edému s resorpcí submakulárních hemoragií.

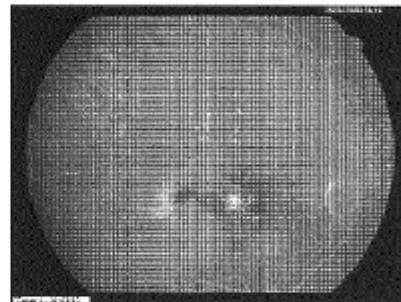
### Diskuse

Vlhká forma VPMO patří k závažným příčinám praktické slepoty starších lidí v průmyslově vyspělých zemích. V posledních desetiletích jsou intenzivně hledány prostředky a terapeutické postupy, které by přinesly úspěšné řešení věkem podmíněné makulární degenerace a zabránily progresivnímu úbytku zrakové ostrosti u postižených osob. Ve své práci se snažím posoudit přínos fotodynamické terapie pro řešení klasických a převážně klasických subfoveolárních neovaskulárních membrán při vlhké formě VPMO.

Fotodynamická léčba je metoda, kdy předpokladem pro úspěšné řešení subfoveolární subretinální neovaskulární membrány je kombinované užití intravenózně aplikované



Obr. č. 8: Kontrolní fluoresceangiogram 3 měsíce po provedení fotodynamické léčby. Subfoveolární membrána regresovala, není patrna žádná aktivní síťovitá barviva. Obrazu dominuje skvrnitá hyper-hypofluorescence makuly. Hyperfluorescence zvláště jasně odpovídá hypopigmentaci až fokální atrofii pigmentového listu makuly při prouhajitě choroidu a fluorescenčním nabarvení sítně.



Obr. č. 6: Asi v pozdních fázích se nálezy nemění. Není přítomno prosakování ze subretinální membrány. Obrazu dominuje skvrnitá hyper- hypofluorescence makuly při strukturálních změnách pigmentového listu.

léčebné látky a laseru. Jako léčebná látka je užit verteporfin, firemní název Visudyne, který je aplikován intravenózně, víže se v krevním řečišti na lipoproteiny a následně na lipoproteinové receptory ve tkáních.

Počívá vyšší hustota těchto receptorů je právě v subreti-

nální neovaskulární membráně, dochází k intenzivnímu vychylení Visudyneu v subretinální membráně a následně je až diodový laser, který je zdrojem světelného paprsku o vlnové délce 689nm. Energie laserového záření je pod prahem koagulace. Laserový paprsek projde sítnicí a až by ji tepelně poškodil a reagoje s molekulami Visudyneu na subretinální membráně. Interakce laserového paprsku s molekulami Visudyneu spustí fotochemickou reakci, jejímž výsledkem je uvolnění volných kyslíkových radikálů a jiných agresivních mediátorů, které poškodí endotel cév subretinální membrány. Poškození endotelu těchto cév znamená narušení nesmátivé povahy stěny cévy, uvolnění faktorů trombogeneze a proces vystavby trombu v lumenu cévy. Trombotický uzavěr cév subretinální membrány vede k její regresi.

Léčba je dnes indikována u pacientů s vlnkou formou větrem podmíněné makulární degenerace, u nichž je přítomna klasická či převážně klasická subretinální neovaskulární membrána v subfoveolární lokalizaci, jejíž velikost nepřesahuje 5 400 mikrometrů, jejichž vizus s optimální korekcí je 6/60 a lepší a na fluorescenciogramu představuje membrána více než 50% celkové patologické makulární léze, kterou vedle membrány dotučí subretinální hemoragie, oblasti serózní ablace pigmentového listu sítnice a hypertenzivní způsobující blokováni fluorescencí (19, 20, 21). Mezi fluorescenciografickým vyšetřením a serózní fotodynamické terapií nesmí uplynout více než 7 dní (19).

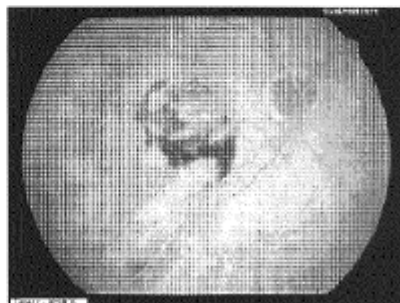
Při léčbě je individualizována dávka Visudyneu, který je aplikován do těla pacienta. Po změření výšky a váhy pacienta je z těchto dvou osobních údajů pacienta vypočten povrch jeho těla v metrech čtverečních. Platí, že každému pacientovi je aplikováno 6mg Visudyneu na 1m<sup>2</sup> povrchu těla. Příslušná dávka Visudyneu je doplněna o 5% glukózu tak, aby vzniklo



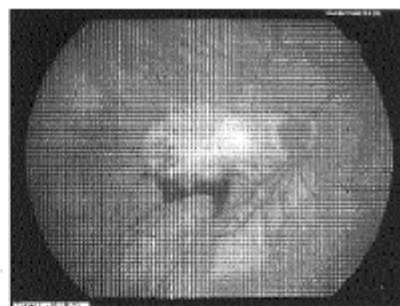
Obr. č. 7: Biomikroskopické vyšetření s následně rozsáhlého makulárního edému a subretinální hemoragie.

30ml mixtury Visudyneu a 5% glukózy. Tato 30ml mixtura je vsazeno do infuzní pumpy a aplikováno během 10 minut do těla pacienta.

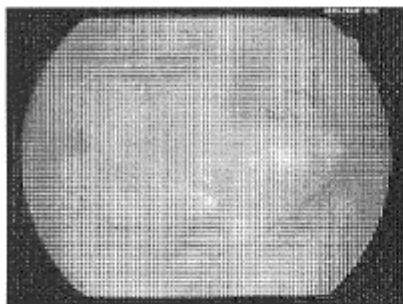
Následuje 5 minutová přestávka a 15 minut od zahájení infuzního podávání léčiva je proveden osvit oblasti membrány světlem diodového laseru, kdy intenzita laserového paprsku je pod hranicí fotokoagulace (600mW/cm<sup>2</sup>). Druhým parametrem, který je pro ošetření pacienta individualizován, je velikost laserové stopy. Ta je nastavena tak, aby byla o 1mm větší, než je největší průměr subretinální membrány. Osvit je



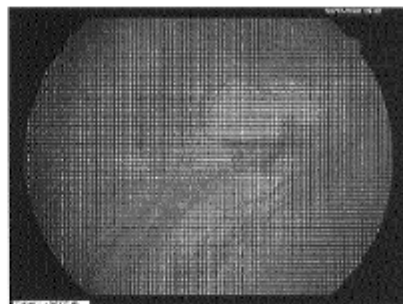
Obr. č. 8: Při fluorescenci angiografii diagnostikována převážně klasická subfoveolární neovaskulární membrána. Jako hypofluorescentní se jeví oblast subretinálních hemoragií.



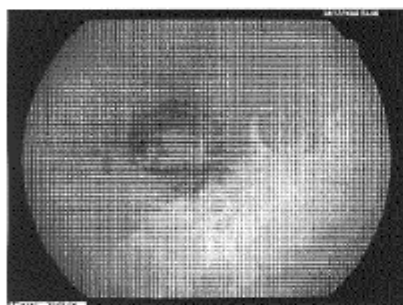
Obr. č. 9: V pozdních fázích fluorescenci angiografie obrazu dozníváje intenzivní výskazní barvení do zóny makulárního edému.



Obv. č. 10: Kontrolní biomikroskopické vyšetření 3 měsíce po provedení fotodynamické léčby s Visudylnem. Makulární edém ustoupil a plnou resorbci subretinálních hemoragií. Obrázek dominuje mapovitá atrofie pigmentového listu makuly s pravičujícími velkými cévami choroida, je patrný průběh subretinální fibrózy v místě okraje přirodní subfoveolární membrány.



Obv. č. 12: V pozdních fázích FAg se jako hyperfluorescentní jeví fluorescencí nabarvená submakulární fibróza, zásova atrofie pigmentového listu makuly provází choroida a nabarvená skléra. Nejsou znatelné aktivní složky sklovitá tělíska.



Obv. č. 11: Kontrolní FAg 3 měsíce po fotodynamické léčbě s Visudylnem. V časně fázi fluorescenční angiografie je nápadná mapovitá atrofie pigmentového listu makuly s hyperfluorescentními průběhy prorůstajícími velkými choroidálními cév bez aktivního prokrvení celá pauzují plnou migraci subfoveolární neovaskulární membrány.

kontinuální po dobu 83 sekund a představuje celkovou dávku energie 50J/cm<sup>2</sup>. Proces je natolik selektivní, že při dodržení výše zmíněných parametrů nedojde k poškození sítnice (22).

Před provedením fotodynamické terapie je třeba se ujistit, že pacient netrpí chorobou, která by přinášela fotosenzibilizační efekty jako například porfyrie, stejně tak, že neutívá léky s fotosenzitivním vedlejším účinkem jako například sulfonamidy. Je vhodné vyšetřit jaterní testy, krevní tlak a puls, vyloučit ischemickou chorobu srdeční.

Po provedení zákroku dostává pacient na 48 hodin ochranné brýle, je poučen, že se musí po 48 hodin vyzarovat silným zdrojem světla (slunění, návštěva zubáře).

Po 3 měsících je provedena kontrolní FAg. Pokud je na tomto kontrolním fluorovazogramu patrna aktivita subretinální neovaskulární membrány, je léčebná procedura opakována. Léčba je po 3 měsících opakována tak dlouho, dokud není dosaženo plné regrese subretinální membrány, vedy na fluorovazogramu není přítomno prokrvení z membrány, může však být patrná nabarvení reziduální fibrótické jizvy fluoresceinem. Je třeba počítat s tím, že v průběhu prvního roku léčby bude zapotřebí provést průměrně 3,4 sezení a během druhého roku léčby 2,1 sezení fotodynamické terapie. Fotodynamická terapie se dle posledních literárních výsledků jeví jako slibná metoda léčby pro klasické a převážně klasické subretinální neovaskulární membrány.

V souboru 30 očí se subfoveolární neovaskulární membránou řešených fotodynamickou terapií bylo dosaženo snížení u 28 očí (94%), selhání léčby nastalo u 2 očí (6%).

Porovnáním vstupního a výsledného vizu 30 očí se subfoveolární subretinální neovaskulární membránou kčřených fotodynamickou terapií jsem zaznamenal zlepšení viza u 2 očí (7%), stabilizaci u 20 očí (66%) a zhoršení u 8 očí (27%). Zavedení fotodynamické terapie vyvolalo na celém světě

řadu pozitivních ohlasů ve formě odborných publikací (21, 23, 24, 25). Význam fotodynamické terapie pro zachování zrakové ostrosti pacientů s převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránou při VPMD byl studován v prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebo kontrolované studii - Photodynamic Therapy Study Group. Přibližně reforeované výsledky a zkušenosti této studie ukazují, že po dvou letech sledování u pacientů, kteří byli pro převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránu při vlhké formě VPMD léčeni Visudyneem, bylo dosaženo zlepšení či alespoň stabilizace zrakové ostrosti u 59% léčených očí, zatímco u pacientů léčených placebem bylo zlepšení zrakové ostrosti či alespoň stabilizace vizu pozorováno jen u 31% očí. Po třech letech sledování u pacientů, kteří byli pro převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránu při vlhké formě VPMD léčeni Visudyneem, bylo dosaženo zlepšení či alespoň stabilizace zrakové ostrosti u 56% léčených očí (26, 27).

Z našich autorů referuje o svých prvních zkušenostech s fotodynamickou terapií Souček a kol. (22). Hodnotí své zkušenosti po prvních 6 měsících léčby. Konstatují, že ke zlepšení o 3 a více řádků došlo u 1 pacienta (8%), ke zlepšení o méně než 3 řádky či stabilizaci u 6 pacientů (50%), ke ztrátě 3 a méně řádků u 3 pacientů (25%) a ke ztrátě více než 3 řádků u 2 pacientů (17%). Naše výsledky jsou blízce pozorovatelné Součků a kol. (22), kratší sledovací doba našich pacientů je zřejmě přímou pozitivnějšího výsledku naší studie proti studii Photodynamic Therapy Study Group.

Je nesporně zajímavým faktem, že u 26 očí souboru (94%) bylo dosaženo sanace stavu, kdy se podařilo zcela eliminovat přítomnost subretinální neovaskulární membrány s následnou plnou resorbí makulárního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů. Tento nesporně velmi příznivý anatomický výsledek bohužel nekoreluje s uspokojivým výsledkem funkčním. Jestliže jsme dokázali odstranit subretinální membránu a dosáhli plné resorbce makulárního edému, očekávali jsme i patřičné zlepšení zrakové ostrosti. Bohužel, zlepšení vizu jsme zaznamenali jen u 2 očí souboru (7%). Po resorbci makulárního edému byly často patrné atrofieko degenerativní změny neuroepitelu a pigmentového listu makuly, které neumožňovaly adekvátní zlepšení zrakové ostrosti.

U fotodynamické terapie není literárně popisován negativní, například toxický vliv léčebného postupu na výsledný stav makuly a zrakovou ostrost. Ba naopak, fotodynamická terapie je považována za výkon vysoce selektivní s destrukcí subfoveolární neovaskulární membrány bez poškození neuroepitelu a pigmentového listu makuly. Přesto jen u 7% očí léčených fotodynamickou terapií sanace patologického stavu makuly přinesla zlepšení zrakové ostrosti léčeného oka. Přitom v pozici snížené zrakové ostrosti očí po úspěšné dokončené fotodynamické terapii byly více či méně zřetelné

strukturální změny na úrovni pigmentového listu makuly ve smyslu jeho atrofie. Doumívám se, že ačkoli klinickému obrazu vlhké formy VPMD dominuje makulární edém, subretinální hemoragie, případně tvrdé exsudáty, současně zde probíhají atrofieko degenerativní procesy pigmentového listu a neuroepitelu makuly, jinak dobře známé ze suché formy VPMD, které jsou ve stádiu makulárního edému skryty, ale právě po úspěšném vyřešení subfoveolární membrány a ústupu makulárního edému se plně manifestují a způsobí přetrvávající pokles zrakové ostrosti oka.

Z mých pozorování vyplývá, že fotodynamická terapie je přísnou léčebná metoda, která dává naději pacientům s klasickou či převážně klasickou subfoveolární neovaskulární membránou při vlhké formě VPMD. Ukazuje se však, že úspěšné léčení subretinální neovaskulární membrány bude jen důležitým krokem v léčebném řešení této choroby a až úspěšná léčba i suchých forem tohoto onemocnění a léčba atrofieko degenerativních procesů pigmentového listu a neuroepitelu makuly povede k trvalému a úspěšnému vyřešení vlhké formy VPMD. Zeela zřetelně to dokumentují na kazuistice 1. a 2. pacienta.

#### Závěr

Fotodynamická terapie se ukazuje jako platná léčebná metoda pro převážně klasické subretinální neovaskulární membrány v subfoveolární lokalizaci v případech, kdy vstupní vizu s optimální korekcí je 6/60 a lepší. Ve vysokém procentu případů dokáže dosáhnout plné regrese subfoveolární neovaskulární membrány. Úspěšné vyřešení subfoveolární neovaskulární membrány není vždy spojeno s očekávaným zlepšením vizu, poněvadž po sanaci anatomického nálezu v makule se manifestují atrofieko degenerativní změny neuroepitelu a pigmentového listu makuly, které nejsou důsledkem léčebného výkonu, ale součástí samotného makulárního onemocnění. Ukazuje se, že úspěšný terapeutický boj se subretinální neovaskulární membránou a eliminací makulárního edému nebude definitivním vítězstvím nad touto chorobou. Až úspěšná terapie atrofieko degenerativních procesů neuroepitelu a pigmentového listu makuly, tak dobře známých ze suché formy tohoto onemocnění, zřejmě přinesou definitivní řešení této nemoci.

## Literatura

- Klein, R., Klein, B., Linton, K.: Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 1992, 99, p. 933-941.
- Klein, R., Klein, B., Lee, K. E., et al.: Changes in visual acuity in a population over a 10-year period. *Am J Ophthalmol*, 2001, 138, p. 1757-1766.
- Klein, R., Klein, B., Tommas, S. C., et al.: Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 2002, 109, p. 1767-1779.
- Vingolo, J.R., Dickman, I., Hoffman, A., et al.: The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmol*, 1995, 102, p. 205-210.
- Bogdanová, J.: Vřetě podmiňené makulární degenerace. *Prakt. Lék*, 2001, 81, p. 310-314.
- Berger, J. W., Fine, S. F., Jagoir, M. G.: Age-Related Macular Degeneration. Mosby, Inc., 1999.
- Hood, B. M., Kornik, G., Connor, M.: Color Doppler imaging of the retinal circulation in age-related macular degeneration. *Eur. J. Ophthalmol*, 1998, 8, p. 234-238.
- Klein, R., Klein, B., Linton, K.: The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol*, 1985, 103, p. 206-213.
- Rakoczy, P., Costello, J. L.: Pathogenesis of macular degeneration: Is there any progress? *Aust. N Z J Ophthalmol*, 1998, 26, p. 67-70.
- Schreiner, U., Hermann, K.: Current understanding on the role of retina pigment epithelium and its pigmentation. *Pigm Cell Res*, 1999, 12, p. 219-226.
- Starewicz, C., Flower, R. W.: Clinical observation supporting a theoretical model of choroidal capillary blood flow in treatment of choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*, 2002, 133, p. 801-808.
- Smek, S., Plá, L., Špinková, M.: Tuzimání elektronové mikroskopie subretinální membrány, imitující makulární degeneraci. *Čes. a slov. Oftal.*, 2001, 57, No. 3, p. 187-192.
- Zachn, M. A.: Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Br. J. Ophthalmol*, 1999, 83, p. 199-206.
- Careo, Ch. A., Millman, C.L.: Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol*, 1999, 117, p. 329-339.
- Hageman, G. S., Millman, R. F.: Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol. Vis*, 1999, 28, p. 296-301.
- Bowyer, N.M., Brooker, S. B., Fine, S.L.: Age related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol*, 1988, 32, p. 337-412.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol*, 2003, 121, p. 196-207.
- Chrapak, O., Řehák, J.: Angie laserová fotokoagulační s terapií vřetě formy vřetě podmiňené makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 2004, 60, p. 45-53.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Arch. Ophthalmol*, 1999, 117, p. 1329-1345.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Two-year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult or No Classic Choroidal Neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am. J. Ophthalmol*, 2001, 131, p. 541-560.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results of a Randomized Clinical Trial - VIP Report No. 1. *Ophthalmology*, 2001, 108, p. 841-852.
- Šmíček, P., Bogdanová, J., Čihelková, J.: Fotodynamická terapie s propyletem Vioxyne a makulární degenerace se subfoveolární neovaskularizací. *Čes. a slov. Oftal.*, 2002, 58, p. 89-97.
- Sidensberg, M.: Early Detection, Diagnosis and Management of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: The role of Ophthalmologists. *Ophthalmologica*, 2001, 215, p. 247-253.
- Soubrane, G., Bressler, N.M.: Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration: focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br. J. Ophthalmol*, 2001, 85, p. 483-495.
- Šmíček, P.: Laserová terapie vřetě podmiňené makulární degenerace, poznámky pro klinickou praxi. In: Kachyňa ed.: *Trendy současné oftalmologie*. I. svazek, Galén, Praha, 2000.
- Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol*, 2001, 119, p. 198-207.
- Verteporfin Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: Three-Year Results of an Open-Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials-Tap Report No.5. *Arch. Ophthalmol*, 2002, 120, p. 1307-1314.

MUDr. Oldřich Chrapak  
Súdkovského 1B  
772 00 Olomouc - Hodoňany

**2.1.10. Chrapek, O., Jirková, B. Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGFpreparátů. Remedia, 18, 2008, No. 5, p. 389-394.**



## Lékové formy

### Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.; MUDr. Barbora Jirková  
Oční klinika FN a LF UP, Olomouc

#### Souhrn

Chrapek O, Jirková B. *Zásady a rizika intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů. Remedia 2008; 18: 389–394.*

Pegaptanib i ranibizumab jsou doporučovány pro léčbu všech typů choroidálních neovaskularizací při vřiké formě věkem podmíněné makulární degenerace. Jejich aplikaci musí předcházet příprava pacienta se zalečením všech nežádoucích patologických stavů. Léky je možno aplikovat injekčně do nitroočního prostoru jen při dodržení přísných zásad sterility. I v období po injekci je potřeba pacientovi věnovat pravidelnou a důkladnou oftalmologickou péči. Při dodržení zásad správné aplikace léčiva a péče o pacienta je riziko závažných očních komplikací, jako je endoftalmitida, odchlípení sítnice, nitrooční krvácení a poranění čočky, nižší než 1 %. Při nitroočním podání těchto léčiv nebyly ve statisticky signifikantní míře pozorovány závažné celkové nežádoucí účinky.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** pegaptanib – ranibizumab – postup aplikace – nežádoucí účinky.

#### Summary

Chrapek O, Jirková B. *Principles of use and risk from intravitreal anti-VEGF drugs. Remedia 2008; 18: 389–394.*

Pegaptanib and ranibizumab are recommended for use in the treatment of all types of choroidal neovascularizations in wet age-related macular degeneration. Prior to using the drug, the patient needs to be properly instructed and undesirable pathology should be managed, if any. Drugs are injected intravitreally under strict sterile conditions. After injection, the patient has to be followed up ophthalmologically on a regular basis. If the injection procedure is performed duly and the patient is followed up as required, the risk of serious ocular complications such as endophthalmitis, retinal detachment, intraocular bleeding and lens injury is lower than 1 %. Intravitreal anti-VEGF drugs are not associated with statistically significant incidence of general adverse events.

**Key words:** pegaptanib – ranibizumab – injection procedure – adverse events.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v rozvinutých zemích hlavně příčinou těžké a nevratné ztráty zraku u osob starších 50 let. Vřiká forma VPMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby, avšak je zodpovědná za 90 % případů těžké ztráty zraku [1, 2]. Je charakteristická růstem subretinální neovaskulární membrány (CHNV) s následným otokem a krvácením v oblasti žluté skvrny sítnice.

Novým léčebným přístupem užívaným u pacientů s vřikou formou VPMD je injekční aplikace léčiva přes spojivku, skléru a pars plana řasnatého tělesa přímo do sklivce (obr. 1). Výhodou tohoto způsobu podání je vysoká cílenost léčby s minimalizací systémových nežádoucích účinků. Poprvé byla intravitreální aplikace jako léčebný způsob použita v roce 1911, kdy v rámci léčby odchlípené sítnice byl do sklivce injekčně aplikován vzduch [3]. Prvním léčivem, které bylo schváleno k intravitreální aplikaci, byl v roce 1998 formi-

risen sodný, používaný k léčbě cytomegalovirové retinitidy. Z dalších léčiv intravitreálně aplikovaných následoval 5-fluorouracil, užívaný k inhibici fibroblastické proliferace u pacientů s proliferativní vitreo-retinopatií [4], dexamethason, podávaný po pars plana vitrektomií u pacientů s diabetickou retinopatií [5], a tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA), který byl užíván k léčbě submakulárních hemoragií [6].

V léčbě vřiké formy VPMD je dnes možno použít přípravky inhibující vaskulární endotelální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), tzv. anti-VEGF preparáty – pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab. Všechna tato léčiva jsou aplikována formou injekce přímo do sklivcové dutiny. VEGF je homodimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika izoformách. Rozlišujeme VEGF-A206, VEGF-A189, VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A110, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. Ačkoliv byl VEGF původně charakterizován jako

angiogenní faktor, víme, že hraje roli v řadě fyziologických procesů v organismu. V oku samotném je nezbytný pro trofiku chorio-kapilaris, má neuroprotektivní vliv na sítnici v případech retinální ischemie. Celkově je v organismu důležitý pro vývoj a funkci ledvin, neuroprotektci, hojení ran, růst kostí, ženský reprodukční cyklus, vazorelaxaci, protektci jaterních buněk proti hepatotoxinům a pro regeneraci skeletálního svalstva. Je nezbytný pro podporu kapilár v řadě orgánů. Z patologického hlediska má VEGF zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací, protože je nejsilnějším známým stimulatorem angiogeneze. Kromě toho je nejsilnějším induktorem vaskulární permeability a přispívá k rozvoji zánětlivé reakce. To, že má zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací a zejména pro rozvoj vřiké formy VPMD, dokládají práce a studie, které prokázaly jeho zvýšenou hladinu u očních vaskularizujících nozologických jednotek, zvláště pak u CHNV. Preklinic-



ké studie na zvířecích modelech prokázaly, že experimentálně zvýšená hladina VEGF vede k očním neovaskularizacím, a naopak jeho blokáce v experimentálních podmínkách bránila rozvoji neovaskularizací. Výzkumy ukázaly, že ze všech izoform VEGF se jako nejsilnější jeví izoforma 165.

Pegaptanib je syntetický oligonukleotid, který funguje jako selektivní inhibitor izoformy VEGF-A165. Svým působením se podobá protilátce, váže se na izoformu VEGF-A165 a brání tím její vazbě na receptor VEGFR-2. Je podáván injekčně přes skléru a pars plana corporis ciliaris přímo do sklivce. Poněvadž je v nitroočním prostoru degradován nukleázami, je potřeba jej vpravovat do nitra oka opakovaně. Pegaptanib je doporučován pro léčbu všech typů CHNV při vlhké formě VPMD. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,3 mg a lék je podáván v šestitýdenních intervalech, viz tab. 1 [7].

Ranibizumab je fragment protilátky a neutralizuje všechny aktivní izoformy VEGF-A. Je podáván přes skléru a pars plana corporis ciliaris do sklivce. Ranibizumab je schváleným preparátem pro léčbu všech typů CHNV při VPMD. Doporučená dávka při injekční intravitreální aplikaci je 0,5 mg a lék je podáván v čtyřtýdenních intervalech, viz tab. 1 [7].

Bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGF. Váže se na všechny jeho izoformy a blokuje jejich interakci s receptorem. Je podáván přes skléru a pars plana corporis ciliaris do sklivce. Bevacizumab je léčivo, které má schválení pro léčbu metastazujícího kolorektálního karcinomu, metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny. Shodou okolností se v klinické praxi podařilo vysledovat i jeho užitečnost pro léčbu očních neovaskularizací. Nikdy však nebyly provedeny řádné prospektivní, randomizované, dvojité slepé multicentrické studie, které by ověřily účinnost a bezpečnost bevacizumabu při dlouhodobém podávání. Chybějící studie, které by srovnaly jeho účinnost a bezpečnost s již existujícími a dostupnými léčebnými prostředky pro léčbu vlhké formy VPMD, tedy s fotodynamickou terapií (PDT), pegaptanibem a ranibizumabem. Proto je nutno pohlížet na léčbu bevacizumabem jako na klinický pokus, který je přípustný až v situaci, kdy jiné léčebné postupy selhávají. Obvykle je podáván v dávce 1,25 mg až 2,50 mg ve čtyřtýdenních intervalech.

Z dosud řečeného je zřejmé, že všechny preparáty inhibující VEGF jsou v rámci léčby vlhké formy VPMD podávány opakovaně, injekčně do nitroočního prostoru. Aby byl maximalizován přínos léčby

a minimalizována rizika pro pacienta, je potřeba dodržet jisté zásady a principy aplikace.

### Péče v období před injekčním podáním léčiva

**A.** Je potřeba vyřešit a zaléčit veškeré patologické stavy, které mohou zvýšit rizika spojená s intravitreálním podáním léčiva.

- Je-li pacient již léčen pro glaukom, měla by být před zahájením intravitreální aplikace léčiva zavedena adekvátní antiglaukomatózní terapie. Pacient by neměl být indikován k intravitreální aplikaci léčiva v případě, že aktuální hodnota nitroočního tlaku je 35 mm Hg či vyšší, a stejně tak, je-li hodnota nitroočního tlaku na léčeném oku chronicky zvýšena nad 30 mm Hg. Z toho plyne, že diagnostikovaný glaukom nepředstavuje absolutní kontraindikaci intravitreální aplikace anti-VEGF preparátů. Je-li injekční léčba anti-VEGF preparáty nezbytná pro záchranu zrakové ostrosti, ošetřující lékař by měl napláňovat jenom zvýšený dozor u pacienta s glaukolem s četnějšími kontrolami nitroočního tlaku jak v období před injekcí, tak po ní a u pacienta je zapotřebí zvolit řádnou antiglaukomatózní terapii. Při tranzitorním vzestupu nitroočního tlaku bezprostředně po intravitreální aplikaci léčiva je paracentéza přední komory indikována pouze tehdy, je-li elevace nitroočního tlaku natolik výrazná, že představuje jasnou hrozbu trvalého poškození zraku.

- Je-li v okolí oka, na víčkách, spojivce či v slzných cestách přítomen aktivní infekční zánět, je nezbytné aplikaci intravitreálních injekcí oddálit a zánětlivý proces řádně zaléčit. Infekční zánět těchto struktur zvyšuje riziko endoftalmitidy [8].

- Anamnesticky je vhodné pátrat po alergických reakcích na léčiva, která budou užita v období před injekcí, při samotné aplikaci injekce i v následném období.

**B.** Je na zvážení léčba, zdali se rozhodne pro aplikaci antibiotik do spojivkového vaku v období několika dnů před samotnou intravitreální injekcí, není-li přítomen infekční zánět, který by užití těchto antibiotik vyžadoval. Víme, že touto lokální aplikací antibiotik můžeme snížit počet bakterií ve spojivkovém vaku, ale neexistuje jednoznačný důkaz, že tím snížíme

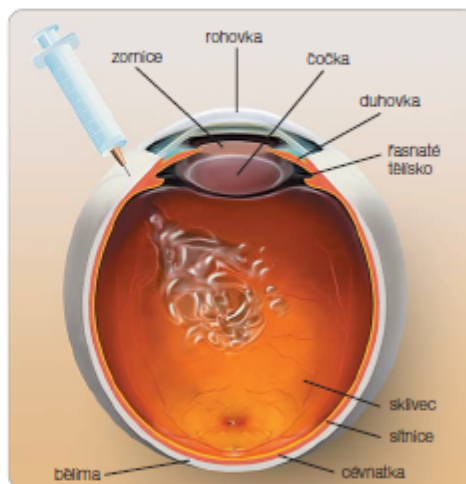
riziko endoftalmitidy po provedení injekcí. Navíc potlačení přirozené mikroflóry spojivkového vaku může podpořit proliferaci více virulentních a rezistentních kmenů. Například od roku 1990 do roku 2001 se rezistence *S. aureus*, častého původce endoftalmitid, izolovaného při keratitidách a konjunktivitidách, vůči ciprofloxacinu zvýšila o 166 % [9]. Jako optimální se jeví kapat po dobu 3 dnů, 4krát denně, širokospektré antibiotikum a bezprostředně před injekcí dezinfikovat okolí oka a spojivkový vak ředěným roztokem jodpovidonu. Tato kombinace minimalizuje spojivkovou bakteriální flóru [10-12].

**C.** V období před intravitreální injekcí bychom se měli vyhnout hrubší manipulaci s víčky, neměla by být komprimována oční víčka, marga víček či oční adnexa. Pokud chceme před injekční aplikací léčiva snížit nitrooční tenzi, měl by být tlak vyvíjen členě jen na oční bulbus. Můžeme tedy zvážit opatrné provedení masáže očního bulbu tak, abychom nevyvíjeli tlak na okraje víček, oční adnexa a nezpůsobili jejich zbytečné podráždění. Intravitreální injekci je vhodné aplikovat ve sterilních rukavicích, poněvadž se předpokládá, že se tím snižuje riziko infekčních komplikací v období po zákroku. Ze stejného důvodu je doporučováno sterlní krytí především víček a řas.

### Provedení intravitreální injekce

**A.** Aplikací sympatomimetik či parasymphatolytik navodíme dilataci zornice. Mydriáza je vhodná, abychom po provedené injekci mohli zkontrolovat zadní oční segment a vyloučit případné komplikace.

**B.** Do spojivkového vaku aplikujeme ve formě očních kapek anestetikum. Frek-



Obr. 1 Schematické znázornění intravitreální aplikace léčiva.

vence aplikace odpovídá zvyklostem pracoviště při jiných zákrocích. Někdy bývá doporučováno přiložit do místa injekční aplikace léčiva na 10 sekund špejli s vatovým smotkem smočeným v anestetiku. Na zväžení ošetřujícího lékaře je kombinace této topické anestezie se subkonjunktivální aplikací anestetika.

C. Spojivkový vak, řasy víček, marga víček, kožní stranu víček i kůži v okolí oka řádně dezinfikujeme. Jak již bylo řečeno výše, třídní aplikace širokospektrého antibiotika následovaná bezprostředně před injekcí dezinfekcí okolí oka a spojivkového vaku roztokem jodpovidonu je v eliminaci bakteriální flóry. Dosud nebyla provedena studie, která by zodpověděla otázku, je-li lépe aplikovat dezinfekci formou kapek, či výplachem spojivkového vaku. Mino de Kaspar ve své práci pozoroval, že výplach spojivkového vaku 5% roztokem jodpovidonu je v eliminaci bakteriální flóry ze spojivkového vaku účinnější než aplikace roztoku jodpovidonu formou 2 kapek do spojivkového vaku. Výplach spojivkového vaku prováděl 5% roztokem jodpovidonu v množství 10–15 cm<sup>3</sup> [13, 14]. Naproti tomu Flynn doporučuje použít k výplachu spojivkového vaku 5% roztok jodpovidonu. Dezinfekci řas, kůže víček a okolí oka provádí špejli se smotkem vaty, který je namočen v 10% roztoku jodpovidonu [10].

D. Použijeme sterilní rozvěrač víček. Po nasazení rozvěrače je vhodné aplikovat několik kapek dezinfekčního roztoku do místa zamýšlené intravitreální injekce nebo přitisknout na místo zamýšlené injekce špejli se smotkem vaty, který je namočen v 5% roztoku jodpovidonu.

E. Injekce je aplikována v dolním temporálním kvadrantu přes pars plana corporis ciliaris do sklivce. Místo injekce je u afakických či artefakických očí 3,5 mm posteriórně od rohovkového limbu a u fakických očí 4 mm posteriórně od limbu rohovky. Vzdálenost odměříme sterilním měřítkem.

F. Použijeme jehlu 27 gauge či tenčí. Jehlu vedeme směrem do centra oka minimálně 6 mm do nitroočního prostoru.

G. Léčivo aplikujeme do sklivce pozvolně. Při příliš rychlé aplikaci léčiva vede k jeho přílišné disperzi ve sklivcové dutině, může také přivodit uvolnění jehly z konu injekční stříkačky, a tím nekontrolovaný pohyb jehly v nitroočním prostoru. Po dokončení pozvolné aplikace léčiva do nitroočního prostoru je jehla opatrně vyjmuta a je vhodné po 10 sekund tamponovat místo vpichu sterilní štětíčkou, abychom zabránili refluxu léčiva i sklivce.

H. Následně je vhodné provést oftalmoskopickou kontrolu zadního očního segmentu. Kontrolujeme naplnění cév na terči zrakového nervu. Je-li to možné, ověřujeme přítomnost léčiva ve sklivcové duti-

Tab. 1 DÁVKOVACÍ SCHÉMA ANTI-VEGF PREPARÁTŮ

účinná látka	jednotlivá dávka	dávkovací schéma
pegaptanib	0,3 mg	1krát za 6 týdnů
ranibizumab	0,5 mg	úvodní fáze: 1krát měsíčně po dobu 3 měsíců udržovací fáze: aplikovat při zhoršení zrakové ostrosti o více než 5 písmen ETDRS optotypu, ne častěji než 1krát měsíčně

ně. Dále si všimáme, zdali je sítnice přiložena a není-li přítomna nějaká nová nitrooční hemoragie.

### Péče v období po intravitreální injekci

A. V období po zákroku je vhodná topická aplikace antibiotik do spojivkového vaku. Antibiotika a jejich dávku bychom měli vybírat s ohledem na riziko potenciace mikrobiální rezistence. Doporučuje se, aby antibiotikum nebylo podáváno déle než 3 dny [10].

B. Je důležité sledovat v období po provedené intravitreální injekci nitrooční tlak. Je doporučováno léčebně zakročit proti elevaci nitroočního tlaku, pokud je spojena s okluzí centrální sítnicové arterie na terči zrakového nervu a pacient má po dobu více než 1 až 2 minut chybějící světelnou projekci. V těchto případech již obvykle bývá potřebná paracentéza přední komory s odpuštěním předněkomorové tekutiny, což vede k natolik dostatečnému poklesu nitroočního tlaku, že je možné pozorovat rychlou reperfuzi cév na terči zrakového nervu. Transitorní zašednutí či zamíření vidění je očekávané a není třeba je terapeuticky řešit.

C. I když u pacienta nebyly po provedené intravitreální injekci zaznamenány komplikace, je vhodné pacientovi doporučit, aby si oko nemnul, a počít ho o příznacích, které by mohly svědčit pro nastupující endoftalmitidu, odchlípení sítnice či nitrooční krvácení, jako jsou zvýšený diskomfort až bolest oka, stupňující se zarudnutí oka, zamířené či zhoršující se vidění a zvýšená citlivost oka na světlo. Pacient by měl být poučen, že mírné zamíření zraku, často popisované jako zákalý v zorném poli, je v období po injekci normální a zákalý obvykle v rozpětí několika dnů či týdnů vymizí.

D. Do týdne by mělo být provedeno oční kontrolní vyšetření u ošetřujícího očního lékaře.

### Pegaptanib v léčbě vlhké formy VPMO

Přínos pegaptanibu pro léčbu vlhké formy VPMO hodnotila studie V.I.S.I.O.N. (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovas-

cularization clinical trial group). Při léčbě pegaptanibem v dávce 0,3 mg, 1,0 mg a 3,0 mg zaznamenalo po 54 týdnech sledování při vyšetření na ETDRS optotypu ztrátu zrakové ostrosti (ZO) menší než 15 písmen 70 %, 71 % a 65 % pacientů, zatímco při léčbě placebem zaznamenalo ztrátu menší než 15 písmen jen 55 % pacientů. Při léčbě pegaptanibem v dávce 0,3 mg byla po dvou letech sledování ztráta méně než 15 písmen ETDRS optotypu pozorována u 59 % očí ve srovnání se 45 % očí, které byly léčeny placebem.

Po dvou letech sledování bylo možno konstatovat, že léčba pegaptanibem je přínosná pro všechny typy CHNV. Bylo konstatováno, že léčba je zvláště nadějná pro pacienty s časnými formami CHNV, u nichž byla ZO na počátku léčby lepší než 54 písmen ETDRS optotypu a velikost CHNV byla menší než dvojnásobek standardizované plochy disku. U pacientů, kteří splňovali tato vstupní kritéria, byla ztráta méně než 3 řádky ETDRS optotypu pozorována u 76 % očí oproti 50 % očí, které byly léčeny placebem [15, 16].

### Nežádoucí účinky při léčbě pegaptanibem

Studie V.I.S.I.O.N. hodnotila také výskyt nežádoucích účinků, s nimiž může být intravitreální aplikace pegaptanibu spojena. V průběhu prvního roku léčby bylo hodnoceno 1190 pacientů zařazených do studie. Každému z nich byl alespoň jedenkrát aplikován pegaptanib či placebo, celkově bylo aplikováno 7545 intravitreálních injekcí pegaptanibu a 2557 injekcí placeba. Oční nežádoucí účinky byly zaznamenány u 820 z 892 (92 %) pacientů, jimž byl aplikován pegaptanib, a u 260 z 298 (87 %) pacientů, kteří dostávali placebo. Závažné nežádoucí příhody byly zaznamenány u 169 z 892 (19 %) pacientů léčených pegaptanibem a u 45 z 298 (15 %) pacientů, kteří dostávali placebo. 90 z 892 pacientů (10 %), kteří dostávali pegaptanib, a 23 z 298 pacientů (8 %), kteří byli léčeni placebem, ze studie vystoupilo, ale jen minimum pacientů (2 % ze skupiny léčené pegaptanibem a 1 % ze skupiny léčené placebem) tak učinilo na základě nežádoucích příhod.

U pacientů léčených pegaptanibem byla nejčastější oční komplikací bolestivost oka, vyskytla se u 299 z 892 (34 %) pacientů, sklivcové zákalů u 294 z 892 pacientů (33 %), punktní keratitida postihla 288 z 892 (32 %) pacientů. Vždy šlo jen o lehkou či středně závažnou míru obtíží a jednotliví lékaři účastníci se studie se shodují, že se většinou jednalo o komplikace spojené s přípravou a provedením nitrooční injekce, a nikoli o komplikace způsobené samotným pegaptanibem. Rovněž vzestup nitroočního tlaku po aplikaci léčiva je poměrně častou komplikací tohoto způsobu léčby, byl pozorován u 177 z 892 (20 %) pacientů. 30 minut po aplikaci byl nitrooční tlak v průměru o 2–4 mm Hg vyšší než před injekcí, přičemž nejpozději do týdne byla pozorována úprava hodnot nitroočního tlaku na úroveň před aplikací léčiva. U žádného pacienta nebyla pozorována chronická elevace nitroočního tlaku, která by souvisela s podáváním pegaptanibu po dobu jednoho roku. U žádného pacienta nebylo třeba pro vysoký nitrooční tlak operativně zasáhnout a u žádného pacienta nebylo nutné přerušit léčbu pro zvýšení nitroočního tlaku či kvůli progresi zeleného zákalu. Přesto je třeba pacientům, kteří jsou ve sledování pro oční hypertenzi či zelený zákal, věnovat při tomto způsobu terapie zvýšenou pozornost. U pacientů, kteří vstupovali do léčby s anamnézou oční hypertenze či glaukomu, byl častěji (32 %) po injekci naměřen nitrooční tlak vyšší než 35 mm Hg. U žádného z pacientů léčených pegaptanibem nebyla v průběhu studie pozorována závažná zánětlivá reakce v přední komoře oka. U 9 z 892 pacientů (1 %) léčených pegaptanibem byla zaznamenána střední zánětlivá reakce v přední komoře, u žádného z těchto pacientů nebylo třeba v důsledku zánětlivé reakce v přední komoře léčbu ukončit. U léčených nebyla pozorována senzibilizace pegaptanibem. To dokládá pokles incidence zánětlivé reakce v přední komoře, která se v průběhu studie snižovala z 8 % během prvních tří injekcí na 5 % v období mezi sedmou a devátou injekcí. S mírně vyšší četností byla ve skupině pacientů léčených pegaptanibem oproti pacientům léčeným placebem jako nežádoucí příhoda hlášena progresie katarakty. Avšak ani ve skupině pacientů léčených pegaptanibem nebyl pozorován výraznější nárůst skulatelárních katarakt, které bývají typické pro léčbu intravitreálními injekcemi. Ze závažných očních komplikací tohoto způsobu léčby, které mohou vždy přivodit závažné poškození zraku, případně až slepotu, je třeba vzpomenout riziko infekčního nitroočního zánětu (endofthalmitidy), riziko odchlípení sítnice, nitroočního krvácení či poškození čočky oka. Endofthalmitida byla zaznamenána u 12 pa-

cientů, což při počtu 7545 provedených intravitreálních injekcí znamená 0,16% riziko endofthalmitidy na 1 injekci. Jen u 1 pacienta s endofthalmitidou byla výsledkem této komplikace těžká ztráta zraku ( $\geq 30$  písmen ETDRS optotypu), u 8 pacientů pak byla pozorována ztráta  $\leq 2$  řádků ETDRS optotypu ( $\leq 10$  písmen ETDRS optotypu). U 9 z 12 případů endofthalmitidy bylo zjištěno porušení doporučeného protokolu aplikace, nejčastěji nepoužití sterilního víčkového rozvěrače. Endofthalmitida, riziko zavlečení infekce při průniku jehly přes sítni u oka do sklivce, nelze nikdy zcela vyloučit. Pokud jsou však při těchto intravitreálních injekcích dodrženy přísné zásady sterility, pohybuje se riziko endofthalmitidy po provedení injekční aplikace léčiva na úrovni 0,04 % [17]. Odchlípení sítnice bylo pozorováno u 6 pacientů. U 2 pacientů šlo o exsudativněhemoragické odchlípení sítnice a pravděpodobně souviselo se samotným patologickým procesem v subretinálním prostoru. U 4 pacientů šlo o rhegmatogenní odchlípení sítnice. Riziko odchlípení sítnice je udáváno kolem 0,08 % na injekci [17]. U 5 pacientů došlo v průběhu prvního roku léčby k iatrogennímu poranění čočky. U 4 pacientů se tak stalo injekční jehlou zaváděnou do sklivce. U 1 pacienta byla pro vysoký nitrooční tlak bezprostředně po intravitreální injekci prováděna paracentéza přední komory a došlo k poranění předního pouzdra čočky. Z toho vyplývá riziko poškození čočky kolem 0,07 % na 1 injekci [17]. Přechno- né snížení perfuze arteria centralis retinae bylo pozorováno u 4 pacientů, vždy bezprostředně po intravitreální injekci v souvislosti s elevací nitrooční tenze. U všech pacientů došlo k úpravě po provedení paracentézy přední komory. Okluze retinální žíly nebyla nikdy pozorována [17]. U 16 pacientů bylo pozorováno nitrosklivcové krvácení, což při počtu 7545 injekcí pegaptanibu znamená riziko 0,21 % na jednu injekci. V 7 případech bylo krvácení komplikací samotné vlnké formy VPMD, v 9 případech komplikací injekční aplikace pegaptanibu. Ve všech těchto 9 případech bylo krvácení mírného rozsahu. U žádného z pacientů nebylo krvácení spojeno se sítnicovou trhlinou či s odchlípením sítnice [17]. Při hodnocení fluoresceinogramů pacientů léčených pegaptanibem nebyly popsány retinální vaskulární abnormality, které by nesouvisely se základní patologií VPMD. Nebyly pozorovány známky pegaptanibem navozené toxicity na cévách sítnice či cévnatky, tedy nebylo pozorováno zpomalení arteriovenózního průtoku, abnormality v chorioidální perfuzi či známky arteriální okluze [17]. Celkové nežádoucí účinky byly se stejnou frekvencí zastoupeny ve skupině pacientů léčených pegaptanibem i ve skupině pacientů

dostávajících placebo. Nejčastější nežádoucí příhody, kardiální poruchy, byly s vyšší četností – 5 % – pozorovány ve skupině pacientů léčených placebem, zatímco ve skupině léčených pegaptanibem dosáhla frekvence těchto nežádoucích příhod 3 %. K úmrtí pacienta došlo ve stejné frekvenci (2 %) v obou léčených skupinách. U pacientů léčených pegaptanibem nebyly pozorovány celkové nežádoucí účinky, které jsou známy ze systémového podání neselektivního inhibitoru VEGF bevacizumabu (hypertenze, tromboembolické příhody, hemoragické komplikace) [17]. V druhém roce studie se zjištěná data kryla s výsledky prvního roku pozorování. Kontraindikací pro tento způsob léčby vlnké formy věkem podmíněné makulární degenerace tak zůstává jen okulární či periokulární infekce a přecitlivělost na anti-VEGF preparáty či jiné složky přípravku [17].

### Ranibizumab v léčbě vlnké formy VPMD

Přínos ranibizumabu pro léčbu vlnké formy VPMD hodnotily studie MARINA a ANCHOR. V klinické studii MARINA (Minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration) byla testována účinnost dávky 0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu u minimálně klasických a okultních CHNV bez přítomnosti klasické složky. Při léčbě ranibizumabem v dávce 0,3 mg a 0,5 mg zaznamenalo po jednom roce sledování při vyšetření na ETDRS optotypu ztrátu ZO menší než 15 písmen 95 % a 95 % pacientů, zatímco při podávání placebo zaznamenalo ztrátu menší než 15 písmen jen 62 % pacientů. Po dvou letech sledování zaznamenalo ztrátu ZO menší než 15 písmen 92 % pacientů léčených dávkou 0,3 mg ranibizumabu a 90 % pacientů léčených dávkou 0,5 mg ranibizumabu, zatímco ve skupině pacientů s placebem zaznamenalo po dvou letech sledování ztrátu menší než 15 písmen jen 53 % pacientů [18].

Ve studii ANCHOR (Anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration) byl srovnáván přínos ranibizumabu podávaného v dávce 0,3 mg a 0,5 mg s PDT při léčbě převážně klasických CHNV. Po 12 měsících sledování byl pokles ZO menší než 15 písmen ve srovnání se vstupní ZO zaznamenán u 64,3 %, 94,3 % a 96,4 % pacientů léčených PDT či ranibizumabem v dávce 0,3 mg, resp. 0,5 mg. Po 24 měsících sledování byly výsledky obdobné. Zhoršení ZO o méně než 15 písmen ve srovnání se vstupní ZO bylo pozorováno u 65,7 %, 90,0 % a 89,9 % pacientů léčených PDT či ranibizumabem v dávce 0,3 mg, resp. 0,5 mg [19].

### Nežádoucí účinky při léčbě ranibizumabem

Studie MARINA hodnotila i bezpečnost léčby ranibizumabem. Incidence závažných očních nežádoucích účinků byla v průběhu 2 let studie nižší než 1,5 % na pacienta. Endoftalmitida byla zjištěna u 5 z 448 (1 %) pacientů léčených ranibizumabem, což odpovídá riziku 0,05 % na jednu injekci. Celkem 3 případy endoftalmitidy byly zaznamenány v průběhu prvního roku léčby a 2 případy v průběhu druhého roku léčby. U žádného z těchto 5 pacientů nebyla po 2 letech sledování konstatována těžká ztráta zraku (≥ 30 písmen ETDRS optotypu), u 2 pacientů bylo po 2 letech sledování konstatováno zlepšení zrakové ostrosti o 4, resp. 10 písmen ETDRS optotypu a u žádného ze zbývajících 3 pacientů nebyla po 2 letech studie konstatována ztráta zrakové ostrosti vyšší než 15 písmen ETDRS optotypu. Úveitida byla v průběhu dvouleté studie zaznamenána u 6 (1,5 %) pacientů léčených ranibizumabem, velmi pravděpodobně jako reakce na aplikaci samotného ranibizumabu. Elevace nitroočního tlaku po

injekční aplikaci ranibizumabu či placebo byla přechodná. Ve skupině léčené ranibizumabem v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg byla průměrná elevace nitroočního tlaku 1,9–3,5 mm Hg, respektive 2,1–3,4 mm Hg ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo a kde se elevace nitrooční tenze pohybovala v rozmezí 0,8–1,5 mm Hg. Elevace nitroočního tlaku vyšší než 30 mm Hg byla konstatována u 13 % a 18 % pacientů léčených ranibizumabem v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg, ale jen u 3 % pacientů užívajících placebo. Mezi třemi léčebnými skupinami nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výskytu závažných mimoočních nežádoucích účinků. Hypertenze byla diagnostikována u 17,2 % a 16,3 % pacientů léčených ranibizumabem v dávkách 0,3 mg, resp. 0,5 mg a u 16,1 % pacientů užívajících placebo. Po 24 měsících sledování nebyl ve studii MARINA zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl v počtu tromboembolických příhod u pacientů dostávajících ranibizumab a placebo. Nebylo zaznamenáno úmrtí pacienta v souvislosti s aplikací ranibizumabu. V průběhu 24 měsíců sledování zemřelo 17 osob. Z toho 6 osob

ve skupině s placebem a 5, resp. 6 osob ve skupině s ranibizumabem podávaným v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg [18].

Bezpečnost léčby ranibizumabem pro pacienta potvrzují i výsledky studie ANCHOR. Incidence endoftalmitidy, závažné uveitidy, sklivcového krvácení a rhytmogenní amocie byly ve všech skupinách pod hranicí 1 %. Nebyla zjištěna celková nerovnováha ve výskytu závažných nežádoucích mimoočních účinků u skupin pacientů léčených ranibizumabem v dávkách 0,3 mg a 0,5 mg a ve skupině pacientů léčených PDT s vertporfinem [19].

### Závěr

Závěrem lze konstatovat, že ve velkých prospektivních multicentrických randomizovaných dvojitě slepých studiích prokázaly pegaptanib i ranibizumab svůj přínos pro léčbu vlhké formy VPMD. Při znalosti a dodržení zásad správné aplikace a řádné péče o pacienta je možné léčebný postup s přímým injekčním podáním účinné látky do sklivce prohlásit za bezpečný s přijatelnými a zvladatelnými riziky pro pacienta.

### Literatura

- [1] Forts FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640–1642.
- [2] Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1621–1624.
- [3] Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in der Glaskörper. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 79: 442–450.
- [4] Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 27: 565–568.
- [5] Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 29: 62–65.
- [6] Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1995; 106: 1900–1906.
- [7] Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 486–494.
- [8] Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. A case-report study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1925–1931.
- [9] Marangon FB, Miller D, Romano A, Alfonso EC. Emergence of quinolone resistance among methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* keratitis and conjunctivitis isolates. Presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; May 5–10, 2002; Ft. Lauderdale, Florida.
- [10] Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: S3–S19.
- [11] Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spitzer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmol* 1989; 96: 289–292.
- [12] Ta CN, Egbert PR, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmol* 2002; 109: 2036–2041.
- [13] Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: 699–705.
- [14] Mino de Kasper H, Chang R, Egbert P, et al. Greater elimination of conjunctiva bacteria after preoperative irrigation with 10cc of 5% povidone-iodine. Presented at: Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, November 15–18, 2003; Anaheim, Florida.
- [15] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr, et al. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805–2816.
- [16] 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.
- [17] Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Two-Year Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology* 2006; 113: 992–1001.
- [18] 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; 355: 1419–1431.
- [19] Brown DM, Kalser PK, Michals M, et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444.

**2.1.11. Chrapek, O., Pitrová, Š., Dušek, L., et al. J. Výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace u pacientů evidovaných v celonárodním registru AMADEUS. Čes. a Slov. Oftal., 66, 2010, No. 3, p.110-118.**

## Výsledky léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace u pacientů evidovaných v celonárodním registru AMADEUS

Chrapek O.<sup>1</sup>, Pítrová Š.<sup>2</sup>, Dušek L.<sup>3</sup>, Jarkovský J.<sup>3</sup>, Kandmal V.<sup>3</sup>, Řehák J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oční klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. Jiri Řehák, CSC.

<sup>2</sup>Oční klinika Nové Butovice, přednosta MUDr. Ján Lešták, CSC., MBA

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno, přednosta doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

### SOUHRN

Národní registr pacientů s vlhkou formou VPMD mapuje výskyt a úspěšnost léčby této nemoci v České republice. Při dvanáctiměsíčním sledování 38 pacientů na monoterapii Macugenem, kteří obdrželi minimálně 7 injekcí Macugenu za období jednoho roku, konstatujeme ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu u 63,2 % léčených očí. Při dvanáctiměsíčním sledování 205 pacientů na monoterapii Lucentisem, kteří obdrželi minimálně 3 injekce Lucentisu za období jednoho roku, konstatujeme ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu u 82,0 % léčených očí. Při dvanáctiměsíčním sledování pacientů na monoterapii Visudyne konstatujeme ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu u 77,1 % léčených očí.

**Klíčová slova:** věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD), léčba VPMD, registr AMADEUS

### SUMMARY

*Exsudative Age-Related Macular Degeneration Treatment Results in Patients Registered in the Nation-Wide AMADEUS Register*

The nation-wide register of patients with the exsudative age-related macular degeneration surveys the appearance and the success rate of the treatment of this disease in the Czech Republic. During the 12 months follow-up period of 38 patients treated with Macugen in monotherapy, receiving at least 7 injections of Macugen during one year period, we found the loss of less than 15 letters of the ETDRS chart in 63.2 % of treated eyes. During the 12 months follow-up period of 205 patients treated with Lucentis in monotherapy, receiving at least 3 injections of Lucentis, we found the loss of less than 15 letters of the ETDRS chart in 82.0 % of treated eyes. During the 12 months follow-up period of patients treated with Visudyne in monotherapy we found the loss of 15 letters of the EDRTS chart in 77.1 % of treated eyes.

**Key words:** age-related macular degeneration (ARMD), ARMD treatment, AMADEUS registry

Čes. a slov. Oftal., 66, 2010, No. 3, p. 110–118

### ÚVOD

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v rozvíjených zemích hlavní příčinou těžké a nevratné ztráty zraku u osob starších 50 let. Vlhká forma VPMD představuje pouze 10 % celkové prevalence této choroby. Podle Bresslera a spol. 90 % legální slepoty při VPMD je na podkladě vlhké formy [2]. Je charakteristická růstem subretinální neovaskulární membrány (CHNV), kterou klasifikujeme podle vzhledu na fluorescenční angiografii (FAG) a podle lokalizace vzhledem k centru žluté skvrny sítnice. CHNV, jejichž okraj je v celém rozsahu jednoznačně diferencovatelný, označujeme jako klasické. CHNV, u nichž je dobře diferencovatelný okraj (tedy klasická složka membrány) větší než 50 %, ale menší než 100 % celé plochy CHNV označujeme jako převážně klasické. CHNV, u nichž je dobře diferencovatelný okraj (tedy klasická složka) menší než 50 %, ale větší než 0 % celé plochy CHNV označujeme jako minimálně klasické. CHNV, které FAG nedokáže z hlediska jejich lokalizace a rozsahu diferencovat (na fluoroangiogramu u pozorujeme jen náznaky barviva z nejasného zdroje) označujeme jako okultní [14]. CHNV klasické prorůstají pigmentovým listem sítnice (RPE) do subretinálního prostoru a obvykle se vyznačují rychlým růstem. Naproti tomu CHNV okultní zůstávají ukryty pod RPE a ve srovnání s klasickou formou rostou pozvolněji [1].

Vždy je důležitý vztah okraje klasické CHNV a středu žluté skvrny sítnice. Klasické CHNV, jejichž okraj je 200 a více mikrometrů od centra makuly, jsou označovány jako extrafoveolární. CHNV, jejichž okraj je 1–199 mikrometrů od centra makuly, jsou označovány jako juxtafoveolární. CHNV, které podléhají střed makuly, jsou označovány jako subfoveolární [7].

### SOUBOR A METODIKA

S cílem zmapovat u pacientů v České republice efektivitu léčby vlhké formy VPMD v devíti specializovaných centrech byl zřízen národní registr s názvem AMADEUS, do něhož vkládají lékaři data. Do 31. 12. 2009 byl sledovací protokol založen u 1402 pacientů. Z toho u 1186 pacientů byl pořízen „minimální validní záznam“, což znamená, že u těchto pacientů bylo dosaženo tříměsíční sledovací doby a byl vyplněn záznam vstupního vyšetření se zakovou ostroží (ZO) 15 a více písmen na ETDRS optotypu, záznam o kontrole po 3 měsících léčby a byl vyplněn alespoň jeden formulář o provedené terapii. U 582 pacientů byl pořízen „ucelený roční záznam“. U těchto pacientů byl naplněn minimálně dvanáctiměsíčním follow-up a byl vyplněn záznam vstupního vyšetření se ZO 15 a více písmen na ETDRS optotypu, záznam o kontrole po 3, 6

Tab. 1. Validní záznamy registru AMADEUS dle participujících center (stav k 31. 12. 2009)

Centrum	Doba sledování: 3 měsíce		Doba sledování: 12 měsíců	
	N	%	N	%
VFN Praha – Oční klinika	309	26,1 %	242	41,6 %
FN Brno – Oční klinika	272	22,9 %	114	19,8 %
FN Olomouc – Oční klinika	204	17,2 %	110	18,9 %
FNHK – Oční klinika	124	10,5 %	55	9,5 %
FN Ostrava – Oftalmologická klinika	79	6,7 %	11	1,9 %
UVN – Oční klinika	76	6,6 %	21	3,6 %
Ústí nad Labem – Oftalmologická klinika	47	4,0 %	15	2,6 %
FNKV Praha – Oftalmologická klinika	39	3,3 %	8	1,4 %
FN Pízeň – Oční klinika	34	2,9 %	6	1,0 %
	<b>Celkem</b>	<b>1186</b>		<b>582</b>

Tab. 2. Obsah databáze projektu AMADEUS k 31. 12. 2009

Pacienti <sup>1</sup>	Validní záznamy celkem <sup>2</sup> (N = 1186)	Méně než 12 měsíců (N = 604)	12 a více měsíců (N = 582)	P <sup>3</sup>
<b>Pohlaví</b>				
Ženy	61,1 %	60,5 %	61,1 %	0,657
Muži	38,9 %	39,5 %	38,9 %	
<b>Věk (roky)</b>				
průměr (95 % IS)	75 (74–76)	75 (74–76)	74 (73–75)	0,101
medián (5–95% percentil)	76 (58–86)	77 (58–87)	76 (57–86)	
<b>Věkové kategorie</b>				
≤ 60 let	7,0 %	7,4 %	6,6 %	0,373
60–70 let	20,9 %	19,0 %	23,0 %	
70–80 let	42,6 %	43,2 %	41,9 %	
> 80 let	29,5 %	30,4 %	28,4 %	
<b>Oči<sup>1</sup></b>	<b>Validní záznamy celkem<sup>2</sup> (N = 1223)</b>	<b>Méně než 12 měsíců (N = 622)</b>	<b>12 a více měsíců (N = 601)</b>	<b>P<sup>3</sup></b>
<b>Typ léze</b>				
PC	33,0 %	31,3 %	34,9 %	0,412
OC	53,6 %	55,0 %	52,0 %	
MC	13,4 %	13,7 %	13,1 %	
<b>Velikost léze</b>				
< 2 PD	27,7 %	27,8 %	27,7 %	0,123
2–5 PD	68,5 %	63,5 %	61,0 %	66,2 %
> 5 PD	8,8 %	11,2 %	6,1 %	
<b>Vstupní aktivita nemoci</b>				
aktivní	99,3 %	99,1 %	99,5 %	0,218
neaktivní	0,5 %	0,8 %	0,2 %	
stabilizovaná forma	0,2 %	0,2 %	0,3 %	
<b>Vstupní ETDRS</b>				
průměr (95 % IS)	50,0 (49,2–50,9)	50,7 (49,5–51,8)	49,3 (48,1–50,5)	0,116
medián (5–95% percentil)	52 (25–73)	52 (25–73)	50 (24–75)	
<b>Vstupní ETDRS: kategorie</b>				
15–30	9,8 %	8,4 %	11,4 %	0,119
31–60	64,1 %	63,9 %	64,3 %	
61+	26,1 %	27,8 %	24,3 %	

<sup>1</sup> Hodnoty k datu zahájení terapie (IS: interval spolehlivosti)

<sup>2</sup> Záznamy splňující minimální kritéria validity: je vyplněna hodnota ETDRS vstupní i v kontrolních bodech, jsou správně vyplněny formuláře terapie

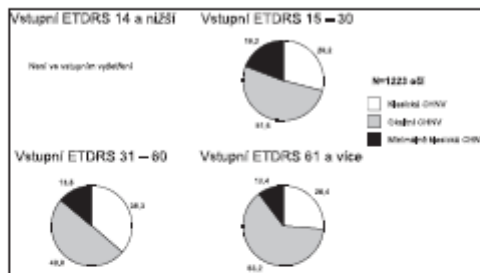
<sup>3</sup> Statistická významnost testů srovnávajících skupiny pacientů s různou dobou sledování: ML- $\chi^2$  test pro kategoriální proměnné a Mann-Whitney U test pro spojité proměnné

a 12 měsíci léčby a byl vyplněn alespoň jeden formulář o provedené terapii. V tabulce 1 jsou přehledně uvedeny počty validních záznamů v registru AMADEUS podle jednotlivých center (stav k 31. 12. 2009).

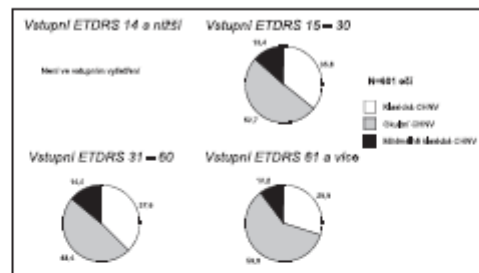
V souboru 1186 pacientů s tříměsíční sledovací dobou převažovaly ženy (61,1 %) průměrného věku 75,3 let. Bylo léčeno celkem 1223 očí, z tohoto počtu u 44 nemocných očí obě. Jak z tabulky 2 vyplývá, mělo před zahájením léčby 33 % očí převážně klasickou CHNV, 13,4 % minimálně klasickou CHNV a 53,6 % okultní CHNV. 27,7 % pacientů mělo při zahájení léčby CHNV menší než 2 plochy disku (PD), 63,5 % pacientů

mělo CHNV 2–5 PD a 8,8 % pacientů větší než 5 PD. Průměrná vstupní ZO 1223 očí souboru byla 50 písmen ETDRS optotypu s mediánem 52 písmen. ZO 15–30 písmen ETDRS optotypu mělo 9,8 % očí, ZO 31–60 písmen ETDRS optotypu mělo 64,1 % očí a ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 26,1 % očí.

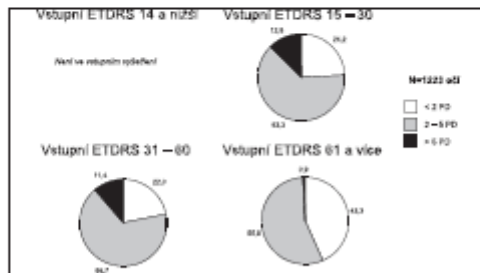
Typ léze dle vstupní hodnoty ETDRS je znázorněn na grafu 1. Jak můžeme zjistit, ZO 15–30 písmen ETDRS optotypu mělo 29,2 % převážně klasických CHNV, 51,6 % okultních CHNV a 19,2 % minimálně klasických CHNV. ZO 31–60 písmen ETDRS optotypu mělo 36,3 % převážně klasických



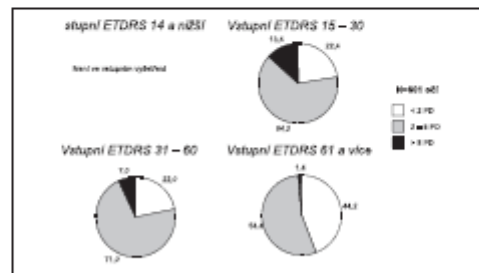
Graf 1. Typ léze dle vstupní hodnoty ETDRS



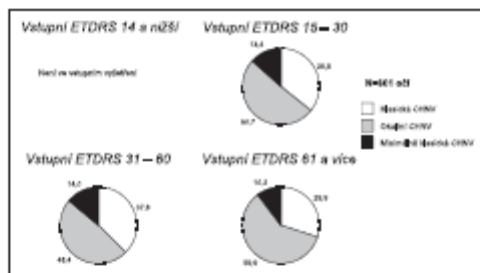
Graf 4. Typ léze dle vstupní hodnoty ETDRS



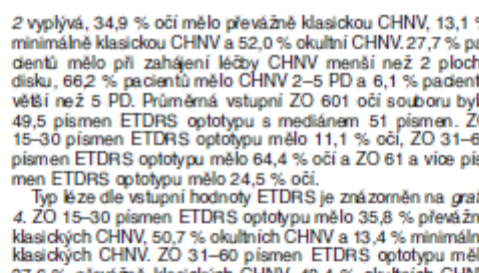
Graf 2. Velikost léze dle vstupní hodnoty ETDRS



Graf 5. Velikost léze dle vstupní hodnoty ETDRS



Graf 3. Vstupní tloušťka a objem makuly



CHNV, 49,9 % okultních CHNV a 13,8 % minimálně klasických CHNV. ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 26,4 % převážně klasických CHNV, 63,2 % okultních CHNV a 10,4 % minimálně klasických CHNV.

Velikost léze dle vstupní hodnoty ETDRS je znázorněna na grafu 2. ZO 15-30 písmen ETDRS optotypu mělo 24,2 % CHNV o velikosti < 2 PD, 63,3 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 12,5 % CHNV o velikosti > 5 PD. ZO 31-60 písmen ETDRS optotypu mělo 22 % CHNV o velikosti < 2 PD, 66,7 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 11,4 % CHNV o velikosti > 5 PD. ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 43,3 % CHNV o velikosti < 2 PD, 55,8 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 0,9 % CHNV o velikosti > 5 PD.

Hodnoty vstupní tloušťky makuly v  $\mu\text{m}$  a vstupního objemu makuly v  $\text{mm}^3$  jsou znázorněny v grafu 3. Průměrná vstupní tloušťka makuly byla zaznamenána u 1074 očí a činila 376,7  $\mu\text{m}$  při mediánu 344  $\mu\text{m}$  a průměrný objem makuly byl zaznamenán u 744 očí a činil 8,2  $\text{mm}^3$  při mediánu 7,8  $\text{mm}^3$ .

U 582 pacientů s „uoceleným ročním záznamem“ bylo léčeno 601 očí, z tohoto počtu u 21 nemocných očí obě. Jak z tabulky

2 vyplývá, 34,9 % očí mělo převážně klasickou CHNV, 13,1 % minimálně klasickou CHNV a 52,0 % okultní CHNV. 27,7 % pacientů mělo při zahájení léčby CHNV menší než 2 plochy disku, 66,2 % pacientů mělo CHNV 2-5 PD a 6,1 % pacientů větší než 5 PD. Průměrná vstupní ZO 601 očí souboru byla 49,5 písmen ETDRS optotypu s mediánem 51 písmen. ZO 15-30 písmen ETDRS optotypu mělo 11,1 % očí, ZO 31-60 písmen ETDRS optotypu mělo 64,4 % očí a ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 24,5 % očí.

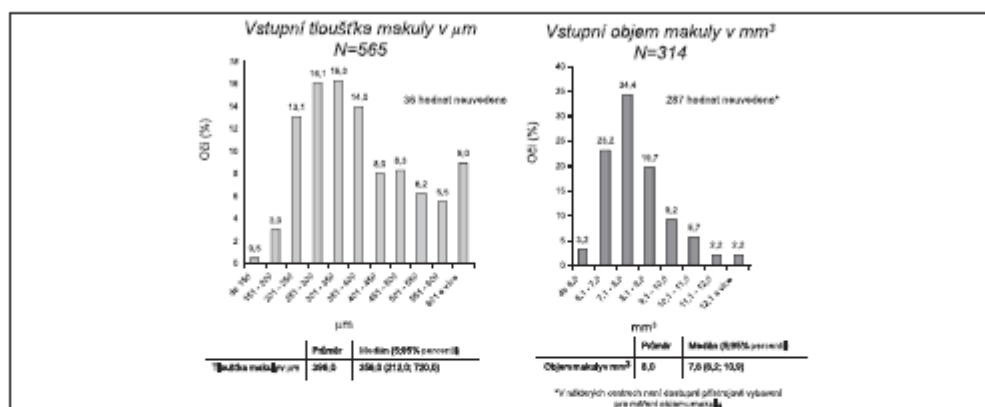
Typ léze dle vstupní hodnoty ETDRS je znázorněn na grafu 4. ZO 15-30 písmen ETDRS optotypu mělo 35,8 % převážně klasických CHNV, 50,7 % okultních CHNV a 13,4 % minimálně klasických CHNV. ZO 31-60 písmen ETDRS optotypu mělo 37,6 % převážně klasických CHNV, 48,4 % okultních CHNV a 14,0 % minimálně klasických CHNV. ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 29,9 % převážně klasických CHNV, 59,9 % okultních CHNV a 10,2 % minimálně klasických CHNV.

Velikost léze dle vstupní hodnoty ETDRS je znázorněna na grafu 5. ZO 15-30 písmen ETDRS optotypu mělo 22,4 % CHNV o velikosti < 2 PD, 64,2 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 13,4 % CHNV o velikosti > 5 PD. ZO 31-60 písmen ETDRS optotypu mělo 22 % CHNV o velikosti < 2 PD, 71,0 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 7,0 % CHNV o velikosti > 5 PD. ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu mělo 44,2 % CHNV o velikosti < 2 PD, 54,4 % CHNV o velikosti 2-5 PD a 1,4 % CHNV o velikosti > 5 PD.

Hodnoty vstupní tloušťky makuly v  $\mu\text{m}$  a vstupního objemu makuly v  $\text{mm}^3$  jsou znázorněny v grafu 6. Průměrná vstupní tloušťka makuly byla zaznamenána u 565 očí a činila 396,0  $\mu\text{m}$  při mediánu 356  $\mu\text{m}$  a průměrný objem makuly byl zaznamenán u 314 očí a činil 8,0  $\text{mm}^3$  při mediánu 7,6  $\text{mm}^3$ .

Základní charakteristikou pacientů používanou pro popis progresu onemocnění a výsledků léčby je změna ZO na ETDRS optotypu v čase. Na základě kritérií aplikovaných ve studiích VISION, MARINA a doporučení NICE byla kritéria hodnocení stavu pacientů dle změny ETDRS nastavena na:





Graf 6. Vstupní tloušťka a objem makuly

**Signifikantní zhoršení onemocnění** pokles ETDRS o 15 a více písmen

**Mírné zhoršení onemocnění** pokles ETDRS o 0 až 14 písmen

**Mírné zlepšení onemocnění**: vzestup ETDRS o 1 až 14 písmen

**Signifikantní zlepšení**: vzestup ETDRS o 15 a více písmen

Stejná kritéria hodnocení změny ETDRS byla aplikována na všechna kontrolní vyšetření pacientů [8, 10].

Pro popis dat bylo využito standardní parametrické a neparametrické statistiky – průměr, medián a percentily pro popis spojitých dat, procentuální zastoupení kategorií pro data kategoriální. Analýza byla provedena v softwaru PASW Statistics 18.02. (SPSS, Inc. 2010).

## VÝSLEDKY

U 1223 očí 1186 pacientů byl získán minimální validní záznam a tedy naplněna tříměsíční sledovací doba. Jak vyplývá z grafu 7 měly 3 měsíce od zahájení léčby 2 % očí ZO 14 a méně písmen ETDRS optotypu, 12 % očí mělo ZO 15–30 písmen ETDRS optotypu, 56,5 % očí mělo ZO 31–60 písmen ETDRS optotypu a 29,5 % očí mělo ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu. Průměrná ZO byla 3 měsíce od zahájení sledování a terapie 50,7 písmen ETDRS optotypu při mediánu 53 písmen.

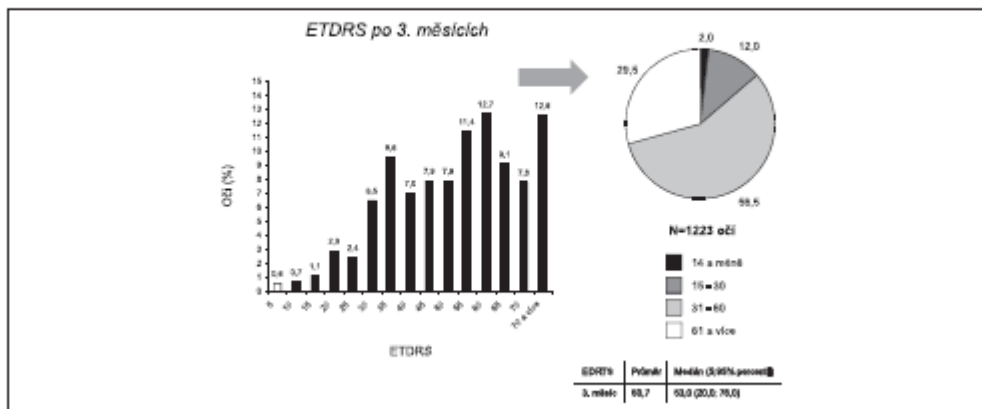
Změna hodnot ETDRS mezi vstupním a tříměsíčním vyšetřením je uvedena v grafu 8. Signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 8,3 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 41,2 % očí. Mírné zlepšení vidění se získkem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 41,6 % očí a signifikantní zlepšení se získkem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 8,8 % očí. Souhrnně lze říci, že ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 91,7 % léčených očí.

Během prvních 3 měsíců léčby bylo z 1223 očí 53 % léčeno Lucentisem, 27,8 % Macugenem, 17,8 % fotodynamickou terapií s Visudyne (PDT) a u 1,4 % očí byla použita jiná terapie. 405 převážně klasických CHNV bylo z 50,9 % léčeno PDT, u 38,2 % byl použit Lucentis, u 7,7 % Macugen a u 3,2 % byla použita jiná léčba. 654 okultních CHNV bylo v 1,2 % léčeno

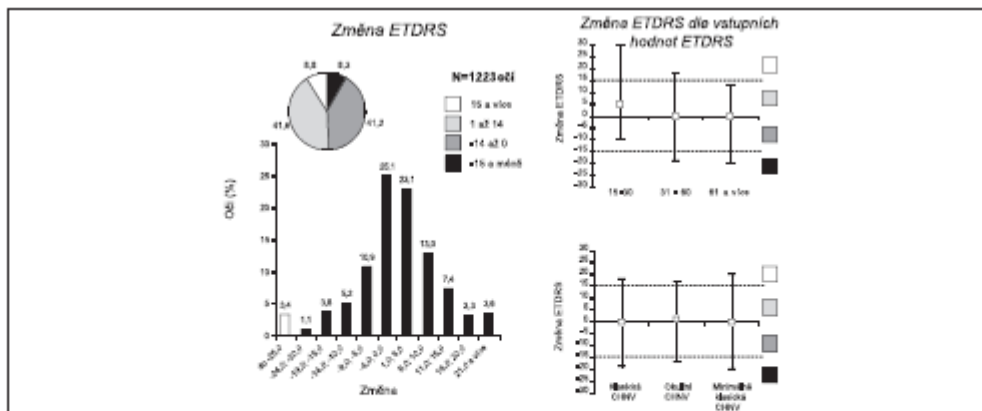
PDT, u 57,6 % byl použit Lucentis, u 40,7 % Macugen a u 0,5 % byla použita jiná léčba. 164 minimálně klasických CHNV bylo ve 3,0 % léčeno PDT, u 70,7 % byl použit Lucentis, u 25,6 % Macugen a u 0,7 % byla použita jiná léčba. Použitý druh terapie v prvních 3 měsících léčby v závislosti na typu CHNV a její velikosti vyjadřuje tabulka 3.

Změna ETDRS a aktivity onemocnění mezi vstupním a tříměsíčním vyšetřením vzhledem k typu léčby je přehledně znázorněna na grafu 9. Z 648 očí léčených Lucentisem bylo signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu po 3 měsících konstatováno u 6,0 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 35,0 % očí. Mírné zlepšení vidění se získkem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 46,6 % očí a signifikantní zlepšení se získkem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 12,3 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 94,0 % léčených očí. Z 340 očí léčených Macugenem bylo signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu po 3 měsících konstatováno u 10,9 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 49,4 % očí. Mírné zlepšení vidění se získkem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 35,0 % očí a signifikantní zlepšení se získkem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 4,7 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 89,1 % léčených očí. Z 218 očí léčených PDT bylo signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu po 3 měsících konstatováno u 11,9 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 47,2 % očí. Mírné zlepšení vidění se získkem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 37,6 % očí a signifikantní zlepšení se získkem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 3,2 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 88,1 % léčených očí. Jak dále z grafu 9 vyplývá, byla zjištěna po tříměsíčním vyšetření aktivity onemocnění u Lucentisu v 60 %, u Macugenu 92,9 % a u Visudyne 34,4 %.

U 601 očí 582 pacientů byl získán ucelený roční záznam a tedy naplněna dvanáctiměsíční sledovací doba. Hodnoty ETDRS po 12 měsících sledování jsou uvedeny na grafu 10. 12 měsíců od zahájení léčby mělo 5,3 % očí ZO 14 a méně písmen ETDRS optotypu, 20 % očí mělo ZO 15–30 písmen ETDRS optotypu, 53,1 % očí mělo ZO 31–60 písmen ETDRS optotypu a 21,6 % očí mělo ZO 61 a více písmen ETDRS optotypu. Průměrná ZO byla 12 měsíců od zahájení sledování a te-



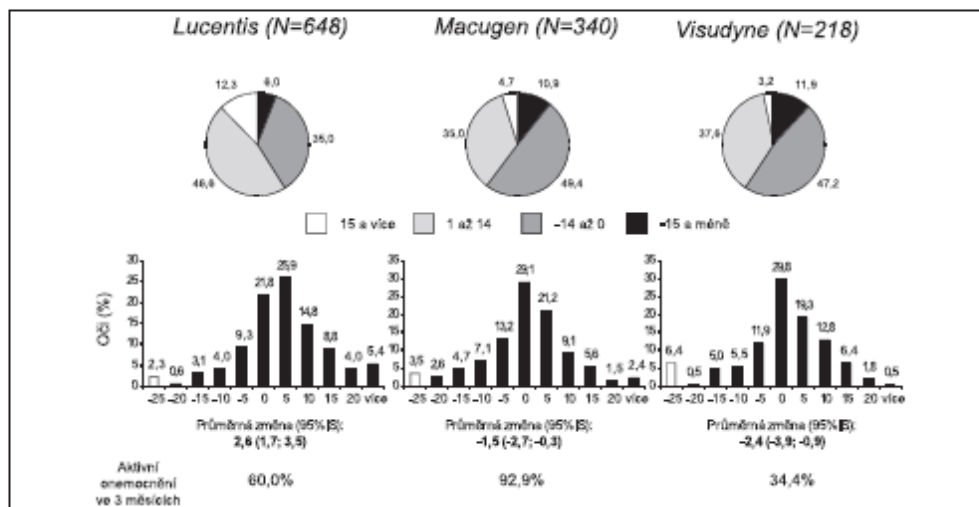
Graf 7. ETDRS po 3 měsících léčby



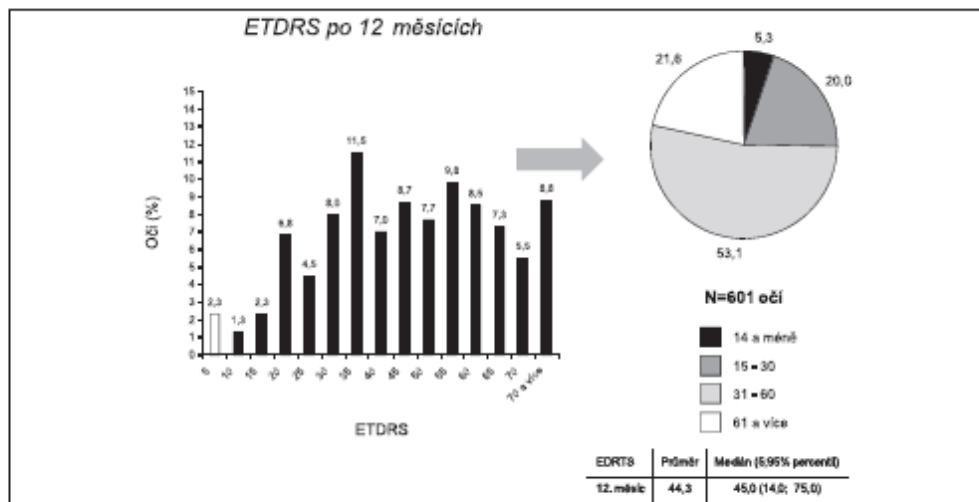
Graf 8. Změna ETDRS mezi vstupním a tříměsíčním vyšetřením

Tab. 3. Použitý druh monoterapie v prvních 3 měsících léčby v závislosti na typu CHNV a její velikosti

Typ léze	Velikost léze	N	Terapie			
			Lucentis	Macugen	Visudyne	jiná
PC	< 2 PD	139	30,9 %	7,2 %	58,8 %	5,0 %
	2-5 PD	209	47,4 %	9,1 %	41,1 %	2,4 %
	> 5 PD	55	21,8 %	3,6 %	72,7 %	1,8 %
	Celkem	403	38,2 %	7,7 %	50,9 %	3,2 %
OC	< 2 PD	163	65,0 %	33,1 %	1,2 %	0,6 %
	2-5 PD	451	54,5 %	43,7 %	1,3 %	0,4 %
	> 5 PD	40	62,5 %	37,5 %	0,0 %	0,0 %
	Celkem	654	57,6 %	40,7 %	1,2 %	0,5 %
MC	< 2 PD	36	58,3 %	41,7 %	0,0 %	0,0 %
	2-5 PD	116	73,3 %	23,3 %	2,6 %	0,9 %
	> 5 PD	12	83,3 %	0,0 %	16,7 %	0,0 %
	Celkem	164	70,7 %	25,6 %	3,0 %	0,6 %



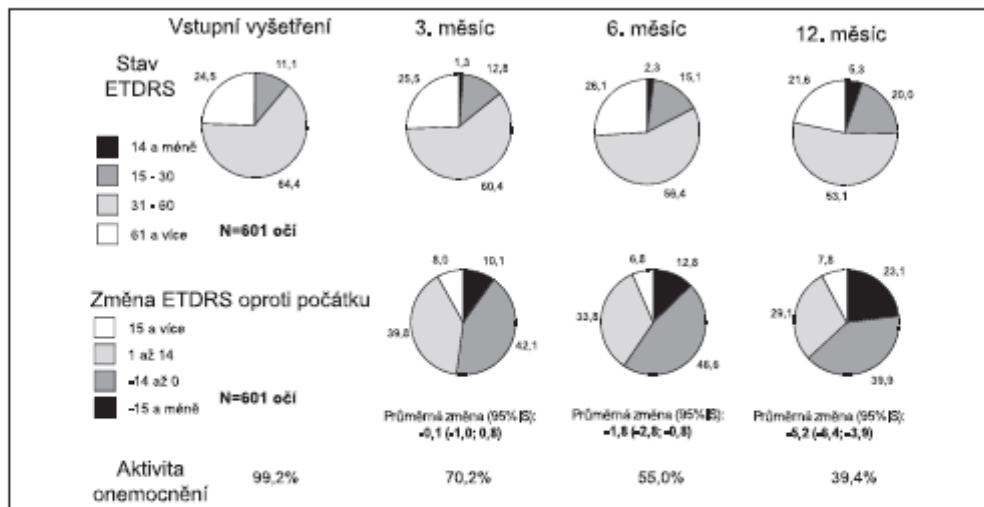
Graf 9. Změna ETDRS a aktivní onemocnění mezi vstupním a 3 měsíčním vyšetřením vzhledem k léčbě



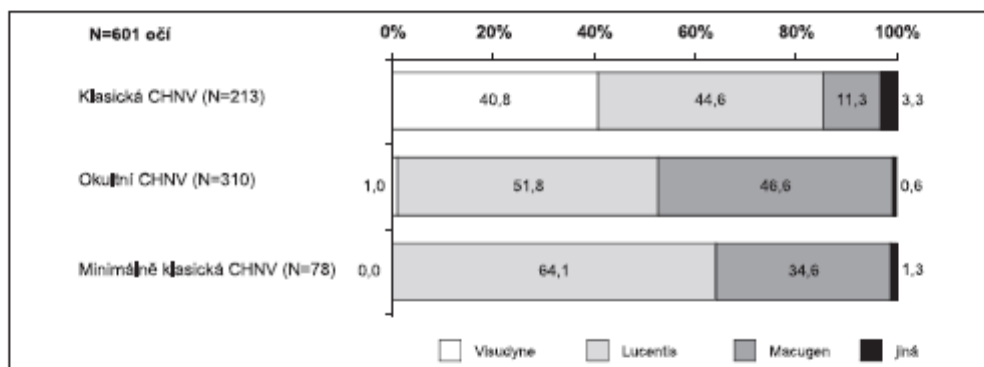
Graf 10. ETDRS po 12 měsících sledování

rapie 44,3 písmen ETDRS optotypu při mediánu 45 písmen. Signifikanční zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 23,1 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 39,9 % očí. Mírné zlepšení vidění se ziskem o 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 29,1 % očí a signifikantní zlepšení se ziskem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 7,8 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 76,9 % léčených očí. Změny ETDRS při dvanáctměsíčním sledování jsou souhrnně uvedeny v grafu 11.

Během 12 měsíců léčby bylo z 601 očí 50,7 % léčeno Lucentisem, 32,6 % Macugenem, 15,0 % fotodynamickou terapií s Visudyne (PDT) a u 1,7 % očí byla použita jiná terapie. Z 213 převážně klasických CHNV bylo 40,8 % primárně léčeno Visudyne, u 44,6 % byl primárně použit Lucentis, u 11,3 % Macugen a u 3,3 % byla primárně použita jiná léčba. Z 310 okultních CHNV bylo v 1,0 % primárně použito PDT, u 51,8 % byl primárně použit Lucentis, u 46,6 % Macugen a u 0,6 % byla primárně použita jiná léčba. Ze 78 minimálně klasických CHNV byla v 0 % primárně použita PDT, u 64,1 % byl primárně použit Lucentis, u 34,6 % Macugen a u 1,3 % byla primárně použita jiná léčba. Souhrnné údaje o primární



Graf 11. Změna ETDRS při 12měsíčním sledování



Graf 12. Primární léčba dle typu léze

léčbě v závislosti na typu léze lze nalézt v grafu 12. Použitý druh monoterapie v závislosti na typu CHNV a její velikosti vyjadřuje tabulka 4.

Z 601 očí byla v průběhu 12 měsíců léčby u 532 (88,5 %) očí zachována monoterapie primárně nasazeným preparátem, u 69 (11,5 %) očí byla léčba během 12 měsíců sledování změněna. Při dvanáctměsíčním sledování léčby monoterapií minimálně 3 dávkami Lucentisu (205 pacientů) nastalo signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu u 18,0 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 37,1 % očí. Mírné zlepšení vidění se ziskem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 35,1 % očí a signifikantní zlepšení se ziskem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 9,8 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 82,0 % léčených očí.

Při dvanáctměsíčním sledování léčby monoterapií minimálně 7 dávkami Macugenu (38 pacientů) nastalo signifikantní

zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu u 36,8,0 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 28,9 % očí. Mírné zlepšení vidění se ziskem o 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 28,9 % očí a signifikantní zlepšení se ziskem 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 5,3 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 63,2 % léčených očí.

Monoterapie PDT byla dokončena u 70 očí, za dobu 12 měsíců bylo v průměru zapotřebí uskutečnit 2,0 PDT ošetření na jedno léčené oko. U pacientů na monoterapii PDT bylo po dosažení 12 měsíců sledování signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu konstatováno u 22,9 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 38,6 % očí. Mírné zlepšení vidění se ziskem 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 32,9 % očí a signifikantní zlepšení se ziskem 15 a více písmen

Tab. 4. Použitý druh monoterapie během 12 měsíců léčby v závislosti na typu CHNV a její velikosti

Typ léze	Velikost léze	N	Terapie			
			Lucentis	Macugen	Visudyne	Jiná
PC	< 2 PD	77	26,0 %	9,1 %	59,7 %	5,2 %
	2-5 PD	121	56,2 %	14,0 %	27,3 %	2,5 %
	> 5 PD	15	46,7 %	0,0 %	53,3 %	0,0 %
	Celkem	213	44,6 %	11,3 %	40,8 %	3,3 %
OC	< 2 PD	67	61,2 %	35,8 %	1,5 %	1,5 %
	2-5 PD	223	48,0 %	50,7 %	0,9 %	0,4 %
	> 5 PD	19	63,2 %	36,8 %	0,0 %	0,0 %
	Celkem	309	51,8 %	46,6 %	1,0 %	0,6 %
MC	< 2 PD	21	57,1 %	38,1 %	0,0 %	4,8 %
	2-5 PD	53	64,2 %	35,8 %	0,0 %	0,0 %
	> 5 PD	4	100,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	Celkem	78	64,1 %	34,6 %	0,0 %	1,3 %

Tab. 5. Nežádoucí příhody zaznamenané u pacientů s dvanáctiměsíčním sledovací dobou

Typ nežádoucí příhody	Četnost komplikací
Ruptura RPE	5
Atrofie neuroepitelu	2
Subretinální fibróza	5
Snižená ostrost	2
Hemoragie sítnice	1
Katarakta	1
Poruchy zraku	1
Rozvíjí geografické atrofie RPE	1
Jiné	4

ETDRS optotypu bylo sledováno u 5,7 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 77,1 % léčených očí.

Při dvanáctiměsíčním sledování a hodnocení léčby nebyla u 97,3 % pacientů zaznamenána žádná nežádoucí příhoda. U 16 pacientů (2,7 %) bylo celkem hlášeno 22 nežádoucích příhod, jejichž typ a četnost jsou shrnuty v tabulce 5.

## DISKUSE:

Fotodynamická terapie (PDT) je léčebná metoda založená na kombinovaném užití intravenózně aplikované léčebné látky a laseru. Jako léčebná látka je užíván verteporfin, iremním názvem Visudyne, který je aplikován intravenózně, váže se v krevním řečišti na lipoproteiny a následně na lipoproteinové receptory ve tkáních. Poněvadž vyšší hustota těchto receptorů je právě v CHNV, verteporfin se zde intenzivně vychytává. Následuje užití diodového laseru, který je zdrojem světelného paprsku o vlnové délce 689 nm. Energie laserového záření je pod prahem koagulace. Laserový paprsek projde sítnicí, aniž by ji tepelně poškodil. Reaguje s molekulami verteporfinu na CHNV a tím spustí fotochemickou reakci, jejímž výsledkem je uvolnění volných kyslíkových radikálů a jiných agresivních mediátorů, které poškodí endotel cév CHNV. Tím je narušena nesmáňvá povaha stěny cév, dochází k uvolnění faktorů trombogeneze a k výstavbě trombu v lumen cévy. Trombotický uzávěr cév CHNV vede k její regresi.

Studie TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Investigation) hodnotila přínos PDT pro léčbu pacientů s převážně klasickou a minimálně klasickou subfoveolární CHNV při vlhké formě VPMD. Po 12

i 24 měsících sledování konstatuje, že všichni pacienti léčení verteporfinem vykazují menší riziko ztráty ZO oproti pacientům, kteří byli léčení placebem. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo u pacientů s převážně klasickou subfoveolární CHNV, u nichž nebyla přítomna okultní složka membrány. V této skupině pacientů byl po 12 měsících sledování patrný úbytek ZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů u 23 % pacientů léčených verteporfinem oproti 73 % pacientů léčených placebem, tedy ztráta ZO menší než 15 písmen ETDRS optotypu byla pozorována u 77 % PDT léčených pacientů [6, 9, 13]. V souboru našich pacientů bylo po dosažení 12 měsíců sledování signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu konstatováno u 22,9 % léčených očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 77,1 % léčených očí.

Velkou novinkou v léčbě vlhké formy VPMD jsou preparáty inhibující Vasculer Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF je homodimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika izoformách. Rozlišujeme VEGF-A206, VEGF-A189, VEGF-A165, VEGF-A121, VEGF-A110, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E.

Z etiopatogenetického hlediska má VEGF zásadní význam pro rozvoj očních neovaskularizací, poněvadž je nejsilnějším známým stimulatorem angiogeneze. Kromě toho je nejsilnějším induktorem vaskulární permeability a přispívá k rozvoji zánetlivé reakce [4]. Výzkumy ukázaly, že ze všech izoform VEGF se jako nejsilnější jeví izoforma 165.

Pegaptanib (Macugen) je syntetický oligonukleotid, který funguje jako selektivní inhibitor izoformy VEGF-A165.

Přínos Pegaptanibu (Macugenu) pro léčbu vlhké formy VPMD hodnotila studie V.I.S.I.O.N. (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization clinical trial group). Léčba byla prováděna a sledována pro všechny typy CHNV. V rámci této klinické studie při léčbě Pegaptanibem v dávce 0,3 mg, s aplikací 1 injekce každých 6 týdnů, byla po 54 týdnech sledování při vyšetření na ETDRS optotypu ztráta ZO menší než 15 písmen u 70 % pacientů [5, 15]. V praxi se doporučuje dodržet aplikaci injekcí Macugenu 6 týdnů, u pacienta je tak plánována aplikace 9 injekcí za rok. Při dvanáctiměsíčním sledování léčby monoterapií Macugenem bylo u 38 našich pacientů aplikováno minimálně 7 injekcí a toto schéma léčby se úzce blížilo doporučením klinické studie VISION. Signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETDRS optotypu nastalo u 36,8 % takto léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 28,9 % očí. Mírné zlepšení vidění se získalo u 1 až 14 písmen ETDRS optotypu bylo konstatováno u 28,9 % očí a signifikantní zlepšení se získalo u 15 a více písmen ETDRS optotypu bylo sledováno u 5,3 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETDRS optotypu tak konstatujeme u 63,2 % lé-

čených očí, které obdržely minimálně 7 injekcí Macugenu za období jednoho roku.

Ranibizumab (Lucentis) je fragment protilátky a neutralizuje všechny aktivní izoformy VEGF-A. V klinické studii MARINA byla testována účinnost ranibizumabu u minimálně klasických a okulních CHNV bez přítomnosti klasické složky. Při léčbě ranibizumabem v dávce 0,5 mg zaznamenalo po jednom roce sledování při vyšetření na ETRS optotypu ztrátu ZO menší než 15 písmen 95 % pacientů [11]. Ve studii ANCHOR byl srovnáván přínos ranibizumabu s PDT při léčbě převážně klasických CHNV. Po 12 měsících sledování byl pokles ZO menší než 15 písmen ve srovnání se vstupní ZO zaznamenan u 96,4 % pacientů léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg [3, 12]. V praxi se doporučuje zahájit léčbu 3 injekcemi Lucentisu, kdy odstup mezi jednotlivými aplikacemi je 1 měsíc. Pacient je pak každý měsíc kontrolně vyšetřen a pokud je konstatován nárůst tloušťky makulárního edému o 100 a více mikrometrů, je zaznamenan pokles ZO o 5 a více písmen ETRS optotypu a nebo je diagnostikována nová subretinální hemoragie, injekce Lucentisu se opakuje.

Monoterapie Lucentisem s dvanáctiměsíční sledovací dobou byla celkově dokončena u 205 námi hodnocených očí s průměrnou dávkou aplikací 3,1 dávek za rok. Signifikantní zhoršení onemocnění s poklesem vidění o 15 a více písmen ETRS optotypu nastalo u 18,0 % léčených očí a mírné zhoršení onemocnění s poklesem ZO o 0 až 14 písmen ETRS optotypu bylo sledováno u 37,1 % očí. Mírné zlepšení vidění se získalo 1 až 14 písmen ETRS optotypu bylo konstatováno u 35,1 % očí a signifikantní zlepšení se získalo 15 a více písmen ETRS optotypu bylo sledováno u 9,8 % očí. Ztrátu méně než 15 písmen ETRS optotypu tak konstatujeme u 82,0 % léčených očí.

## ZÁVĚR

Fotodynamická terapie zůstává metodou volby pro klasické a převážně klasické CHNV, výhledově se její potenciál pravděpodobně zvýrazní v kombinované léčbě. Porovnáme-li účinnost anti-VEGF preparátů Lucentis a Macugen na skupině pacientů, u nichž se v průběhu dvanáctiměsíční sledovací doby aplikační schémata minimálně těsně blížila doporučeným mezinárodním standardům pro tuto léčbu, tak preparát Lucentis prokázal oproti preparátu Macugen lepší účinek, poněvadž při léčbě Lucentisem jsme po 12 měsících ztrátu méně než 15 písmen ETRS optotypu pozorovali u 82,0 % léčených očí, při léčbě Macugemem jsme ztrátu méně než 15 písmen ETRS optotypu konstatovali u 63,2 % léčených očí. Je potřeba také říci, že lepšího terapeutického účinku Lucentisu dosáhneme při násobně menší zátěži pacienta a jeho oka intervenční injekční terapií.

Podrobným zpracováním dat z registru Amadeus byly získány cenné údaje, které poslouží k analýze dosavadních léčebných postupů v jednotlivých centrech a nápravě zjištěných nedostatků, především v objektivizaci příčin nedodržování léčebných schémat. Vliv nižšího počtu aplikací anti-VEGF u některých pacientů na konečnou efektivitu léčby bude podrobně analyzován a prezentován na odborném fóru.

## Poděkování

*Předsedkyně České oftalmologické společnosti doc. MUDr. Šárka Ptáčková, CSc., FEBO a odborný garant projektu Amadeus doc. MUDr. Jiri Řehák, CSc., děkují všem lékařům jednotlivých center, kteří se svou prací v uplynulém období podíleli na kompletaci dat registru Amadeus. Zvláštní poděkování pak patří vedoucím jednotlivých center: Z. Dubská (VFN Praha), J. Dusová (FN Hradec Králové), J. Ernestovi (UVN Praha), P. Kolářovi (FN Brno Bohunice), M. Veithovi (FN KV Praha), Š. Růžákové (FN Plzeň), J. Němčanskému (FN*

*Ostrava), T. Bendovi (KN Ústí nad Labem), O. Chrapkovi (FN Olomouc). Za vytvoření registru Amadeus a průběžné statistické zpracování dat patří náš velký dík řediteli Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně, Doc. RNDr. Ladislavu Duškovi, Ph.D. a členům jeho týmu RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D. a MUDr. Vitu Kandmalovi. Poděkování patří rovněž MUDr. Oldřichu Chrapkovi, Ph.D., za zpracování veškerých dat v této publikaci. Při této příležitosti nelze opomenout firmu Novartis, která formou grantu podpořila nemalými finančními prostředky realizaci projektu Amadeus, velmi si toho vážíme.*

## LITERATURA:

1. Boguszaková J.: Věkem podmíněná makulární degenerace. *Prakt. Lék.* 2001; 81: 310-314.
2. Bressler, N.M., Bressler, S. B., Fine, S.L.: Age related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.*, 1998, 32, p. 357-412.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 14-26.
4. Ferrara N, Gerber H P, Lecouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9: 669-676.
5. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr., et al.: Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2805-2816.
6. Guidelines for using Verteporfin in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina* 2005; 25: 119-134.
7. Chrapek O, Řehák J.: Argon laserová fotokoagulační v terapii vlnké formy věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.*, 2004; 60: 45-53.
8. Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., et al. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1419-1431.
9. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 198-207.
10. Querques G, Azrya S., Marinelli D., et al. (2010). Ranibizumab for atypical age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol* 94; 292-296
11. 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; 355: 1-13.
12. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al.: Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 486-494.
13. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials - TAP report 1. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 1329-1345.
14. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group: Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119, p. 198-207.
15. 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.

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.  
Oční klinika FN a LF UP Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
775 20 Olomouc  
e-mail: chapek@fnol.cz

**2.1.12. Dušek, L., Pitrová, Š., Řehák, J., Vlková, E., Chrapek, O., 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. Oftal., 66, 2010, No. 3, p.99-109.**

## Informační zázemí České oftalmologické společnosti ČLS JEP pro monitoring a hodnocení léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – národní projekt AMADEUS

Dušek L.<sup>1</sup>, Pitrová Š.<sup>2</sup>, Reháček J.<sup>3</sup>, Vítková E.<sup>4</sup>, Chrapek O.<sup>3</sup>, Klímeš D.<sup>1</sup>, Brabec P.<sup>1</sup>, Kandmaier V.<sup>1</sup>, Jarkovský J.<sup>1</sup>  
za kolektiv investigátorů projektu AMADEUS

<sup>1</sup>Institút biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

<sup>2</sup>Oční klinika Nové Butovice, Praha 5, přednosta MUDr. Ján Lešták, CSc., MBA

<sup>3</sup>Oční klinika FN a LF UP, Olomouc, přednosta doc. MUDr. Jiří Reháček, CSc.

<sup>4</sup>Oční klinika FN Brno a LF MU, Brno, přednosta prof. MUDr. Eva Vítková, CSc.

### SOUHRN:

Česká oftalmologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity vybudovala celostátní informační systém pro sledování epidemiologie a léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD). Projekt s názvem AMADEUS je multicentrickou nátervenční 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 9 specializovaných center. Projekt monitoruje především fotodynamickou terapii s verteporfinem (Visudyne) a léčbu preparáty inhibujícími VEGF, tedy Pegaptanib (Macugen) a Ranibizumab (Lucentis). Protokol projektu usiluje o plně reprezentativní sběr dat o diagnostice a léčbě VPMD, v pravidelných kontrolách je sledována účinnost i bezpečnost léčby. Sběr dat neovlivňuje léčebnou strategii ani dostupnost zvolené léčby pro pacienta. Registr získal od října 2008 do konce roku 2009 komplexní informace o více než 1402 nově léčených pacientech s VPMD, z toho 582 s řádně ukončenou roční dobou sledování. Dostupná data dokládají uvážnou indikaci léků ze strany lékařů, léčení pacientů splňuje indikační kritéria, která byla předem odbornou společností stanovena. Jak ukazují data z registru, slabým místem některých léčebných center je nedodržení dávkovacích schémat u jednotlivých preparátů (zejména u Pegaptanibu), zde je prostor pro zkvalitnění léčby. Všechna klinická centra, zapojená do registru AMADEUS a provádějící léčbu VPMD, budou dále pokračovat ve sběru dat, která po delším časovém období umožní další optimalizaci léčby a odstranění zjištěných nedostatků. Podrobnější informace lze nalézt na portálu projektu [www.amadeus.registry.cz](http://www.amadeus.registry.cz).

**Klíčová slova:** věkem podmíněná makulární degenerace, registrace klinických dat, národní projekt AMADEUS

### SUMMARY:

*Czech Ophthalmologic Society's Data Collecting System for the Monitoring and Evaluating of the Exudative Age-Related Macular Degeneration Treatment – the Nation-Wide Project "AMADEUS"*

The Czech Ophthalmologic Society (member of the Czech Medical Society of Jan Evangelista Purkyně) in collaboration with the Institute of Biostatistics and Analysis of the Masaryk University in Brno established a nation-wide information system for the follow-up of the epidemiology and treatment of the exudative age-related macular degeneration (ARMD). The project named AMADEUS is a multi-centric, non-invasive, observation prospective study with the aim to improve the patients' treatment and to unify the criteria for the follow-up of the ARMD in the real clinical practice in the Czech Republic. The basic instrument of the whole project is a clinical register collecting parametric data from 9 specialized centers. Especially the project monitors the photodynamic therapy with Verteporfyryne (Visudyne) and treatment by anti-VEGF agents, or Pegaptanib (Macugen) and Ranibizumab (Lucentis). The project's protocol is trying to collect representative data about ARMD diagnosis and treatment; during regularly controls, the efficacy and safety of the treatment are followed-up. The data collecting does not influence the treatment strategy or the availability of chosen treatment for the patient. Since October 2008 until the end of the year 2009, the registry collected complex information about more than 1402 newly treated ARMD patients; out of them, in 582 cases the one-year follow-up period was regularly terminated. The available data shows well-considered indication of drugs indications by the doctors; the treated patients fulfill the indications criteria set by the scientific society. According to the data from the registry, in some treating centers the application schedule is not followed-up in some drugs (especially Pegaptanib); there is the possibility to improve the treatment. All the clinical centers participating in the AMADEUS registry will continue in the data collecting, which after a longer period of time will facilitate further treatment optimization and eliminating of the established imperfections. Further information about the project may be found at the web site: [www.amadeus.registry.cz](http://www.amadeus.registry.cz).

**Key words:** Age-related macular degeneration, clinical data collecting, AMADEUS nation-wide project

*Čes. a slov. Oftal., 66, 2010, No. 3, p. 99–109*



## ÚVOD – VÝZNAM HODNOCENÍ LÉČBY VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ DEGENERACE (VPMD) NA ZÁKLADĚ ANALÝZY KLINICKÝCH DAT

Sběr klinických dat nabývá v současnosti na významu a tzv. klinické registry vznikají ve všech klinických disciplínách. Mezi hlavní důvody tohoto vývoje patří neustále rostoucí léčebné náklady, které zvyšují tlak na hodnocení účinnosti a nákladové efektivity léčby. Odpovědné hodnocení výsledků léčby ovšem není možné provádět bez relevantních dat z klinické praxe. Pouhé přejímání výsledků zahraničních klinických studií nemůže nahradit analýzu provedenou v podmínkách dané země a jejího systému poskytování zdravotní péče. Zde hrají klinické registry ve zastupitelnou úlohu.

Již zřejmý náhled do kterékoliv mezinárodní databáze odhalí, že slova „population-based study, survey, registry“ jsou velmi častá. Registry zahrnují všechny diagnostické skupiny a týkají se epidemiologie, diagnostiky i léčby, a to ve stejné míře jako studie nalézané pod klíčovými slovy „clinical trial“. Oba tyto informační zdroje existují vedle sebe, synergicky se doplňují a vytvářejí informační základnu pro klinický výzkum i řízení zdravotnictví. Kvalitní registry přinášejí téměř nezkrácený obraz reality, který lze uplatnit na všech úrovních organizace zdravotní péče. Pokud bychom při hodnocení léčby vycházeli pouze z oficiálně publikovaných klinických studií, pak by nám v celkové skládance často chyběla až většinová kohorta pacientů a rizikových stavů, které do klinických studií nelze z různých důvodů zařadit. Nadto jsme i v hodnocení léčby VPMD často svědky významné heterogenity závěrů klinických studií, která souvisí s různými vstupními kritérii nebo s definicí kontrolních skupin [1, 2]. Je také známou skutečností, že k oficiální publikaci se snáze propracují studie s pozitivním výsledkem, zatímco problematické výsledky mají na zveřejnění menší šanci [3]. Tyto skutečnosti zde ovšem neuvádíme jako pouhý kritiku randomizovaných klinických studií nebo medicíny založené na důkazech. Pouze na základě registrů bychom nemohli exaktně posoudit účinnost a bezpečnost nových léků a technologií. Data registrů lze ale považovat za cenný nástroj korekce informační strategie diktované klinickými studii.

Léčba věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) není výjimkou. Moderní možnosti léčby vlně formy VPMD preparáty inhibujícími Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) přinášejí novou naději pro pacienty, ale na druhou stranu také zvyšují náklady. Potřeba sledovat indikaci a účinnost této nákladné léčby rutně zvyšuje poptávku po datech z klinické praxe. VPMD je závažné onemocnění způsobující nevratnou ztrátu zraku především u osob starších než 50 let [4] a při současném demografickém vývoji české populace tak můžeme v následujících 10–15 letech předpokládat významně rostoucí počet pacientů. Obdobný závěr lze učinit pro populaci většiny vyspělých zemí [5]. V roce 1995 byl průměrný věk českých mužů 35,6 let a žen 38,9 let. V roce 2007 dosáhl průměrný věk u mužů 38,8 let a žen 41,8 let. Podíl obyvatel starších než 50 let se za posledních 12 let zvýšil o 6,4 %. Tato data jednoznačně předurčují další trendy, ostatně v ČR je již nyní dokumentován výrazný nárůst počtu pacientů s VPMD. Kousal a Dubska [6] ve své práci uvádějí, že česká makulární centra recentně zaznamenala až šestnásobný nárůst počtu ošetřených pacientů.

Sběr reprezentativních klinických dat o incidenci, prevalenci a léčbě vlně formy VPMD je potřebný také pro management zdravotní péče o tyto pacienty [7]. Hodnota klinických registrů pro sledování VPMD je patnáť především v následujících oblastech:

\* Studium vývoje VPMD, kinetiky progresu a dosažitelných výsledků léčby není možné bez dlouhodobě sbíraných klinických dat [1]. S tím souvisí identifikace rizikových faktorů ovlivňujících etiologii VPMD nebo studium prognostických faktorů. Řada prací konstatuje v této oblasti nedostatek kvalitních longitudinálních dat [2, 8, 9].

\* Významným tématem je studium různých rizikových skupin pacientů z populačního hlediska (incidence, prevalence) a z hlediska terapeutických výsledků [10].

\* Reprezentativní klinické registry jsou nenahraditelným zdrojem dat pro predikce incidence VPMD a pro odhady prevalence pacientů léčených s různým stupněm ztráty centrální zrakové ostroty [11, 12].

\* Klinické registry umožňují hodnocení výsledků léčby na velmi široké škále cílových parametrů, které odrážejí různé aspekty zdravotní péče. Jako velmi cenné lze v této souvislosti zmínit studium kvality života pacientů s VPMD [13]. Registry tak poskytují základ i pro analýzu společenského dopadu rostoucí incidence VPMD [14].

\* Sběr dat o léčbě VPMD je nezbytný pro exaktní kvantifikaci léčebných nákladů a pro hodnocení v současnosti velmi žádané nákladové efektivity léčby [15, 16, 17].

## NÁRODNÍ KLINICKÝ REGISTR PRO SLEDOVÁNÍ LÉČBY VPMD – PROJEKT AMADEUS

Projekt AMADEUS byl zahájen v říjnu 2008 jako multicentrická neintervenciální observační prospektivní studie s cílem zlepšit péči o pacienty, sjednotit kritéria pro sledování VPMD v reálné klinické praxi ČR. Základním nástrojem projektu je klinický registr, který sbírá parametrická data ze specializovaných center. Protokol projektu usiluje o reprezentativní sběr dat o diagnostice a léčbě VPMD; kromě podrobných diagnostických záznamů jsou sledovány parametry účinnosti a bezpečnosti léčby v pravidelných kontrolách. Sběr dat neovlivňuje léčebnou strategii ani dostupnost léčby pro pacienta. V následujících odstavcích stručně shrneme protokol projektu, další informace lze nalézt na portálu [www.amadeus.registry.cz](http://www.amadeus.registry.cz) (obr. 1).

\* **Primární cíl.** Zlepšení péče o pacienty s VPMD v centrech, která umožní podchytit a předcházet možným komplikacím se závažnými následky pro tyto nemocné v ČR. Vybudování databáze, která přinese reprezentativní data o moderní léčbě VPMD.

\* **Monitorovaná léčba.** Registr umožňuje sledování jakékoli terapie VPMD. Cílem projektu není testování specifického přípravku. Monitoring je zaměřen především na fotodynamickou terapii s Visudyne (Verteporfin) a dále na preparáty inhibující VEGF, Macugen (Pegaptanib) a Lucentis (Ranibizumab). Databáze umožňuje sledovat monoterapii těmito preparáty, změny léčby nebo léčbu kombinovanou. Datový model sleduje diagnostické parametry, průběh léčby v pravidelných kontrolách (měsíce: 3, 6, 12, 18, 24), bezpečnost a účinnost léčby. Podrobná parametrická struktura databáze projektu je uvedena v tabulce 1.

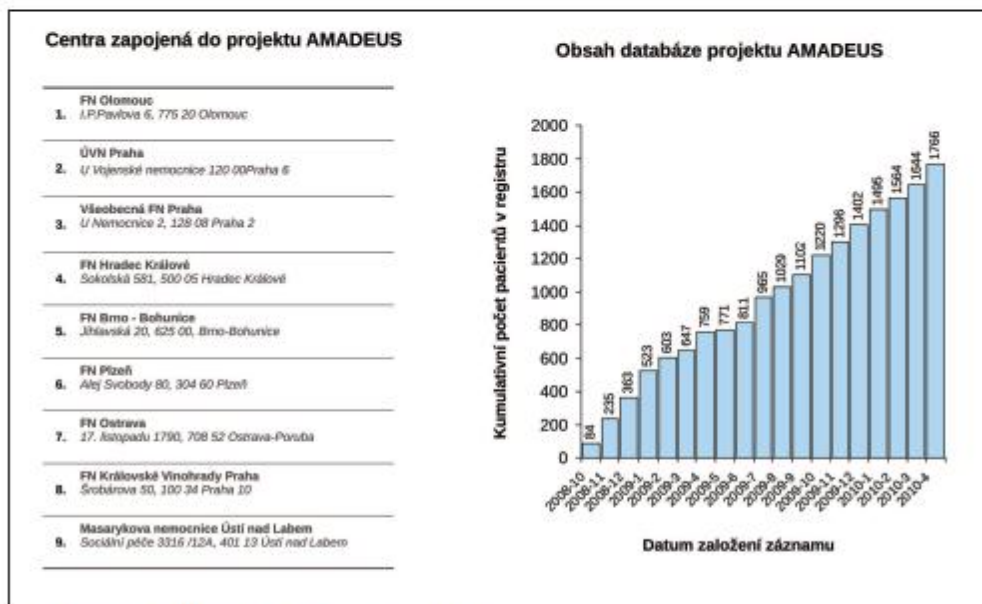
\* **Zapojená centra.** Na projektu participuje 9 specializovaných center ČR, která zadávají data všech léčených pacientů s VPMD. Identifikace zapojených center je uvedena na obrázku č. 2.

\* **Populace pacientů.** Projekt je neintervenciální a počet sledovaných pacientů není omezen. Projekt sleduje léčbu všech pacientů s vlnkou formou VPMD ve spolupracujících centrech.

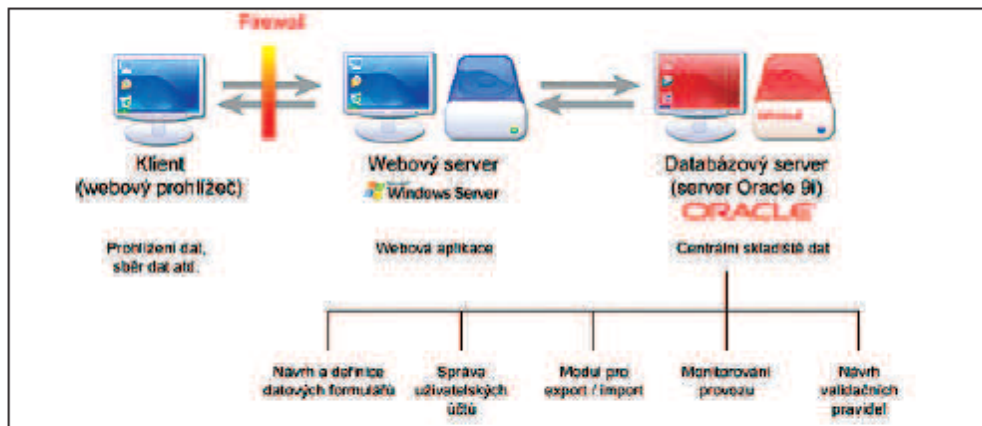
\* **Management dat.** Sběr dat je plně elektronický. Data jsou ukládána na serveru na Masarykově univerzitě v Brně v databázi Oracle 9i. Centrální správa dat zahrnuje pravidelné kon-



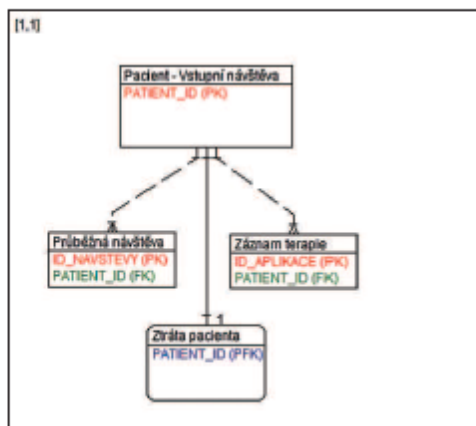
Obr. 1. Webová prezentace projektu AMADEUS



Obr. 2. Stav projektu AMADEUS – zapojení centra a obsah databáze



Obr. 3. Schéma architektury informačního systému zajišťujícího sběr dat projektu AMADEUS



Obr. 4. Logický datový model databáze projektu AMADEUS

troly úplnosti a kontrolu hlášení závažných nežádoucích příhod; tato hlášení jsou pro lékaře závazně daná platnými zákony a nařízeními.

## REGISTR AMADEUS – TECHNICKÉ ZÁZEMÍ A ZABEZPEČENÍ

Databáze registru AMADEUS je budována na modifikované verzi systému TrialIDB, který je vyvíjen v USA v Center for Medical Informatics, Yale University School of Medicine [18–20] ve spoluprád s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně (IBA MU). Jde o on-line systém založený na webové technologii, parametricky upravený pro potřeby projektu AMADEUS. Systém je dostupný všem uživatelům prostřednictvím internetového prohlížeče MS IE verze 5.5. a vyšší nebo Fi-

refox verze 2,0 a vyšší. Základní schéma systému znázorňuje obrázek 3. Jde o třívrstvou architekturu, jejímž základem je databázový server ORACLE. K němu přistupuje webový aplikační server, který zasílá klientovi data formou webových stránek a formulářů. Klientem je standardní webový prohlížeč. Hlavními výhodami systému jsou centralizovaná správa, jednoduché ovládání a podpůrné funkce zajišťující vysokou kvalitu a zabezpečení dat. Datový model registru je jednoduchý (obr. 4). O pacientovi jsou sbírána základní data během vstupního vyšetření a následně během průběžných návštěv (tab. 1: Formulář průběžné návštěvy). Každá aplikace sledovaného preparátu je rovněž zaznamenána v tabulce 1: Záznam terapie.

Obecně platí, že informační systém je tak bezpečný, jak bezpečné je jeho nejslabší místo. Z tohoto důvodu je nutné se věnovat problému zabezpečení komplexně. Tuto podmínku registr Amadeus splňuje, neboť byl vyvinut a je provozován dle požadavků mezinárodních norem ISO, kterých je IBA MU držitelem (QMS dle ČSN EN ISO 9001; ISMS dle ČSN ISO/IEC 27001 – Systém managementu bezpečnosti informací; ITSM dle ČSN ISO/IEC 20000-1). Systém Amadeus zahrnuje následující bezpečnostní opatření:

\* Uživatelům systému je povolen přístup pouze po zadání platného uživatelského jména a hesla. Mezi klíčové funkce při správě uživatelských účtů patří systém uživatelských práv. Uživatelům je možné přiřadit různé úrovně oprávnění tak, aby měli přístup pouze k určitým funkcím či částí systému. Systém provádí automatické odhlášení uživatele po určité době jeho nečinnosti. Tato funkce se snaží zamezit např. zneužití nehli-daného počítače.

\* Bezpečnost jednotlivých záznamů v registru je zajištěna anonymizovaným sběrem dat. Každému pacientovi je přiřazeno identifikační číslo (ID), které neumožňuje zpětnou rekonstrukci jména ani rodného čísla. Jednoznačná identifikace pacienta je známa pouze autorizovanému pracovníkovi na centech. Sběr dat v projektu je tedy plně anonymní. Na obrázku 5 je ukázka práce s pacientem v registru AMADEUS.

\* Pro přenos dat mezi uživatelem a centrální databází je použit zabezpečený šifrovaný protokol tak, aby bylo zamezeno možnosti odposlechnout komunikaci mezi klientem a serverem (tedy např. odposlechnout přihlašovací údaje uživatele). Veškerá komunikace mezi klientem a serverem probíhá pomocí zabezpečeného protokolu HTTPS, který využívá šifrování pomocí SSL (Secure Socket Layer).

\* Další bezpečnostní opatření jsou přijata na straně IBA MU jako provozovatele systému a týkají se zabezpečení sítě a sa-

Tabulka 1. Parametrická struktura databáze registru AMADEUS

Formulář: Vstupní návštěva

Blžok	Parametr	Stručný popis
Vstupní informace	Zdravotní pojišťovna	Výběr ze seznamu pojišťoven (2009–2010)
	Okres bydliště ČR	Výběr z abecedního seznamu okresů ČR
	Pacient již dříve léčený	ano/ne
	Datum vstupní návštěvy	datum
Vyšetření pravého/levého oka <sup>1</sup>	Pravé/levé oko postiženo	ano/ne
	Délka trvání obtíží – roky	číselná hodnota
	Délka trvání obtíží – měsíce	číselná hodnota
	Rok zahájení 1. léčby	číselná hodnota
	Měsíc zahájení 1. léčby	číselná hodnota
	Typ léze	Výběr z položek (PC/OC/MC)
	Naměřená průměrná velikost léze	Výběr z položek (< 2 PD/2–5 PD/> 5 PD)
	Nejlépe korigovaná zakřivená ostřet ETDRS (počet písmen)	číselná hodnota
	Naměřená hodnota NOT (tor)	číselná hodnota
	Způsob měření NOT	Výběr z položek (aplanační/bezkontaktní/Schiotz)
	Hodnocení nálezu	Výběr z položek (aktivní/ineaktivní/stabilizovaná forma)
	Fluorescenční angiografie	ano/ne
	Angiografický nálezu	Výběr z položek: PC – převážně klasická forma OC – okulární forma SAPE – serózní ablace pigmentového epitelu MC – minimálně klasická Subfoveální RAP (retinální angiomaatózní proliferace)
	OCT – pravé/levé oko	ano/ne
	Tloušťka v 1 mm makuly [µm]	číselná hodnota
	Objem v 6 mm makuly [mm <sup>3</sup> ]	číselná hodnota
	Nasazená terapie	Výběr z přednastaveného menu: Vasudyne Lucentis Macugen Laserová koagulační léčba Kortikosteroidy (Triamcinolon, Dexamethason) Jiná terapie
	Specifikujte	Specifikace jiné terapie
	Metamorfózie	ano/ne
	Datum první aplikace	datum

Formulář: Průběžná návštěva

Ok	Parametr	Stručný popis
Průběžná návštěva	Data návštěvy	datum
	Pravé/levé oko poslezeno	ano/ne
	Typ léze	Výběr z položek (PC/OC/MC)
	Naměřená průměrná velikost léze	Výběr z položek (<2 PD/2 – 5 PD/> 5 PD)
	Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS (počet písmen)	číselná hodnota
	Naměřená hodnota NOT (torr)	číselná hodnota
	Způsob měření NOT	Výběr z položek (aplanační/bezkontaktní/Schiotz)
	Hodnocení nálezu	Výběr z položek (aktivní/neaktivní/stabilizovaná forma)
	Fluorescenční angiografie	ano/ne
	Angiografický nálezn	Výběr z položek: PC – převážně klasická forma, OC – okulní forma, SAPE – serózní ablace pigmentového epitelu, MC – minimálně klasická, Sub-tovelní RAP (retinální angiomatózní proliferace)
	Angiografický nálezn – změny	Výběr z položek (beze změny/zlepšeno/zhoršeno)
	Zlepšeno	Výběr z položek: malý úbytek prosakování, zřetelný úbytek prosakování, malé reziduální prosakování, bez prosakování
	OCT – pravé/levé oko	ano/ne
	Tloušťka v 1 mm makuly [um]	číselná hodnota
	Změna	Výběr z položek (zlepšeno/stojná/zhoršeno)
	Objem v 6 mm makuly [mm <sup>3</sup> ]	číselná hodnota
	Změna	Výběr z položek (zlepšeno/stojná/zhoršeno)
	Metamorfóse	Výběr z položek – od minulé návštěvy: beze změny, zlepšení, zhoršení
	Výskyt nežádoucích příhod	Výskyt nežádoucích příhod
Jedná se o SAE		ano/ne
Smrt/ohrožení života		ano/ne
Hospitalizace/prodloužení trvání hospitalizace		ano/ne
Trvalá inkontinence/významné omezení aktivity		ano/ne
Jiná lékařsky významná událost		ano/ne
Hemoragie spojivky		ano/ne
Bolest oka		ano/ne
Sklivcové zákalny		ano/ne
Hemoragie sílnice		ano/ne
Zvýšení nitroočního tlaku		ano/ne
Odchlpení sílnice		ano/ne
Intraokulární zánět		ano/ne
Podráždění oka		ano/ne
Katarakta		ano/ne
Počet ozího tělesa v oku		ano/ne
Poruchy zraku		ano/ne
Blefaritida		ano/ne
Subretinální fibróza		ano/ne
Oční hyperémie		ano/ne
Rozmazané vidění		ano/ne
Snižená ostrost		ano/ne
Suchost oka		ano/ne
Vitritida		ano/ne
Bolest hlavy		ano/ne
Hypertenze		ano/ne
Jiné		ano/ne
Specificky	ano/ne	
Subjektivní hodnocení pacientem	Orientace v prostoru	Výběr z položek: beze změny od minulé návštěvy, zlepšení od minulé návštěvy, zhoršení od minulé návštěvy

## Formulář: Terapie

Bluk	Parametr	Stručný popis
Zázná terapie	Typ terapie	Výběr z položek: Visudyne, LuCentis, Macugen, laserová koagulační léčba, kortikosteroidy (Triamcinolon, Dexamethason), Posudex, Jiná terapie (prosím doplňte)
	Název terapie	Specifikace jiné terapie*
	Oko	Výběr z položek (pravé/levé)
	Datum aplikace	datum
	Dávka léčby	text
	Další léčba	Výběr z položek (bude pokračovat/bude pokračovat)
	Důvod ukončení	Výběr z položek: pacient je vyřešen, pacient další léčbu odmítá, léčba selhala, komplikace léčby, pacient zemřel
	Bylo nutno intenzivní léčbu redukovat z důvodu nežádoucí příhody (NP)?	ano/ne
	NP byla je závažná?	ano/ne
	NP byla je život ohrožující?	ano/ne
	Může vyskyt této NP souviset s podanou léčbou (nežádoucí účinek)?	ano/ne
	Datum nástupu reakce	ano/ne
	Typ (charakter) nežádoucí příhody	ano/ne
Za pravdivost a úplnost informací o nežádoucí příhodě odpovídá (jméno a příjmení lékaře)	text	

## Formulář: Ztráta pacienta

Bluk	Parametr	Stručný popis
Ztráta pacienta	Pacient	Výběr z položek (zemřel/ztracen za sledování)
	Datum úmrtí	datum
	Datum posledního kontaktu	datum
	Poznámka	text

\*Položky jsou v registru samostatně vedené pro každé oko

motného serveru. Mezi tato opatření patří např. firewally oddělující databázový i aplikační server od internetu, pravidelné monitorování systému, sledování změn v konfiguraci, fyzické zabezpečení, a další.

\* Samozřejmostí jsou také opatření, která brání případnému zničení nebo poškození dat v případě neočekávaných událostí, které přímo nesouvisí s informačními technologiemi. Do této kategorie můžeme zařadit např. protipožární systém, klimatizaci v serverové a další.

\* Konfigurace systému i data v něm uložená jsou pravidelně zálohovány. V případě havárie může být neprodleně obnovena funkčnost systému včetně dat.

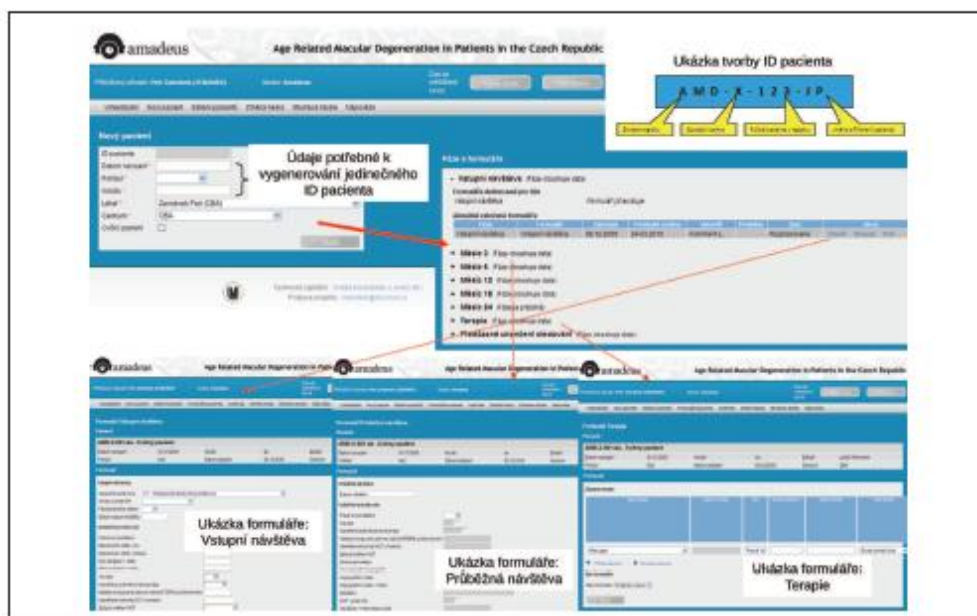
Systém je pro uživatele dostupný na adrese <http://amadeus.registry.cz>. Po přihlášení je uživatel k dispozici systém pro plnění elektronických formulářů (obr. 6) doplněn o následující funkce:

\* Vyhledávání již zadaných pacientů (dle ID pacienta, pracoviště, pohlaví, datum narození).

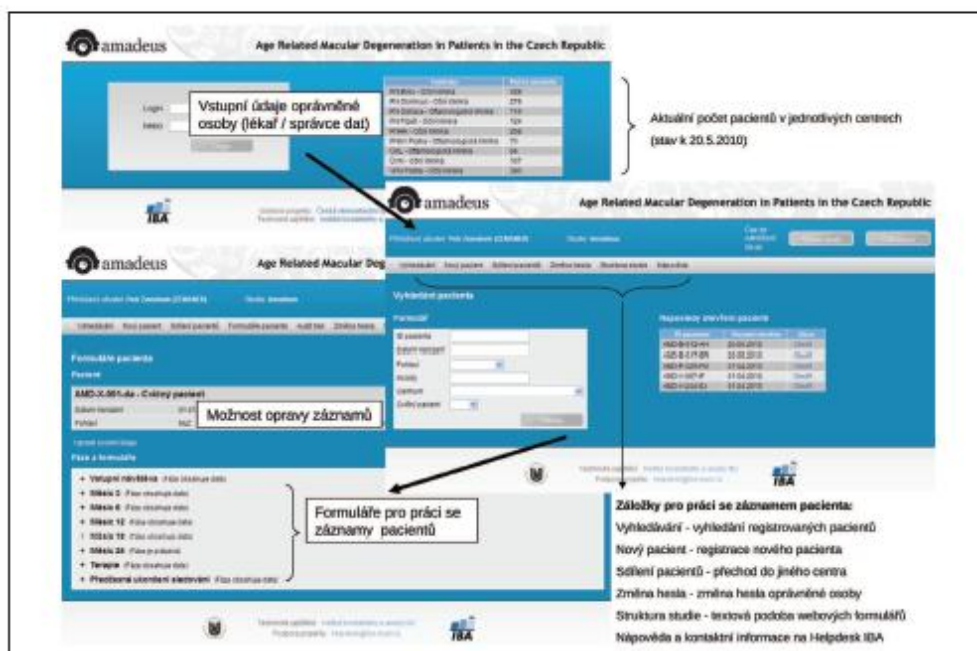
\* Automatická kontrola, uživateli je k dispozici přehled nedostatků u každého záznamu.

\* Podpora zamykání dokončených a validních (zkontrolovaných) záznamů.

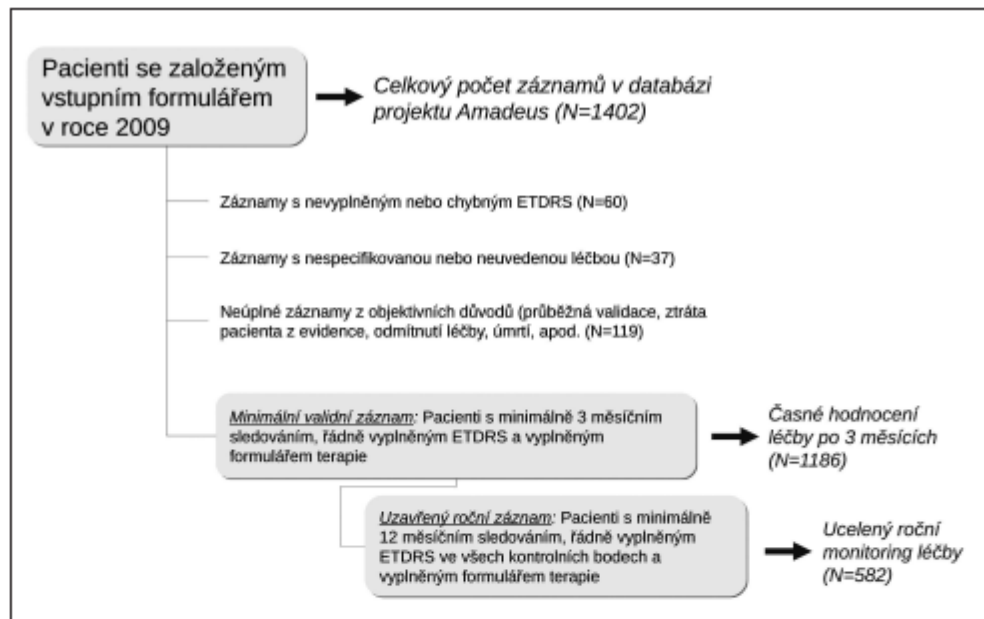
\* Sdílení záznamů pacientů – v případě, že pacient změnil centrum, může lékař poskytnout přístup k datům do nového



Obr. 5. Práce se záznamem pacienta v registru AMADEUS



Obr. 6. Práce s formuláři v registru AMADEUS



Obr. 7. Validace záznamů v databázi projektu AMADEUS – stav k 31. 12. 2009

centra a přitom si ponechat právo nahlížet do záznamů o pokračující léčbě.

\* Automatické hlášení nežádoucích účinků (NÚ), pokud lékař vyplní data o NÚ, je informace automaticky systémem nahlášena farmakovigilančnímu oddělení farmaceutické firmy.

\* Každý uživatel má možnost kdykoliv elektronicky požádat o export svých dat. Data mu jsou dodána do 60 minut ve formátu MS Excel.

Data sbíraná v registru AMADEUS zůstávají plně pod kontrolou participujících zdravotnických zařízení a center. Centra mají právo kdykoli spolupráci na projektu ukončit a jejich záznamy jsou jim vráceny ve využitelné elektronické formě. Zpracovatel dat projektu (IBA MU) nemá právo jakkoli s daty nakládat bez předchozího explicitního souhlasu zapojených center. Projekt není zaměřen na vzájemné srovnávání center a zdravotnických zařízení, pokud k tomu tyto nedají jednoznačný souhlas. Každé centrum má plně právo neomezeně využívat své záznamy v databázi. K tomu může volně využít centrální nástroje projektu AMADEUS včetně analýzy dat.

### KVALITA DAT REGISTRU AMADEUS JAKO FAKTOR URČUJÍCÍ JEHO VYUŽITELNOST

Kvalita dat je bohužel největší slabinou populačních registrů, které většinou shromažďují data z více pracovišť bez možnosti kontroly proti zdravotnické dokumentaci. S tímto vědomím musíme s daty registrů také pracovat a každá analýza by měla být provázena rozбором rizika zkrácení výsledků.

Projekt AMADEUS implementuje tři zásadní kritéria kvality:

– **Reprezentativnost** hodnocena jako úplnost a populační reprezentativnost záznamů. V registru AMADEUS je nastaven systém kontrol sledující úplnost klíčových parametrů ve všech kontrolních bodech. Zapojená centra zaznamenávají všechny pacienty s VPMD. Registr tak představuje plošný a plně reprezentativní zdroj dat o léčbě VPMD, který přináší nezkrácený obraz klinické praxe ČR.

– **Vnitřní struktura**: časová, diagnostická a logická konzistence záznamů. Datový model registru AMADEUS pokrývá v logické a časové návaznosti všechny diagnostické a léčebné kroky a jejich hodnocení. Tomu také odpovídá nastavený systém kontrol.

– **Věrohodnost**: ukazatel hodnocený kontrolou proti nezávislému zdroji dat. V ČR neexistuje žádný jiný populační registr pokrývající epidemiologii nebo léčbu VPMD a jediným externím referenčním zdrojem jsou tak data plátů zdravotní péče. Projekt AMADEUS již navázal spolupráci s Národním referenčním centrem (NRC), které připravuje kontrolní export administrativních dat o léčbě VPMD.

Do kvality populačních registrů se promítá i technologické zázemí sběru dat. AMADEUS je moderní populační registr s plně elektronickým sběrem dat a s implementovaným systémem kontrol. Pro vedení klíčových záznamů, především zřetelnost na ETRS optotypech, existuje závazná metodika. Základní schéma kontroly kvality záznamů registru k 31. 12. 2009 zobrazuje obrázek 7. Zaměřme-li se na první kontrolní bod sledování ve 3. měsíci, pak je patrné, že více než 85 % záznamů je vysoce kvalitních ve všech sledovaných aspektech. Přibližně 7 % záznamů je chybných nebo neúplných a dalších 8 % záznamů vykazuje nedostatky z objektivních důvodů (ztráta pacienta z evidence, odmítnutí léčby, úmrtí apod.). Neúplné záznamy procházejí podrobnou kontrolou. O kvalitě sběru dat svědčí i kázeň zapojených center, která ve-



dou záznamy průběžně (nikoli v nárazových a chybnými zatíženými kampaních), jak dokumentuje plynule rostoucí objem databáze na obrázku 2.

## OBSAH DATABÁZE AMADEUS A JEJÍ INFORMAČNÍ POTENCIÁL

Základní cílové parametry hodnocení léčby v projektu AMADEUS jsou zraková ostrost na ETDRS optotypech, výška sítnice v makule a záznam o aktivitě onemocnění v daném kontrolním bodě. Změna zrakové ostrosti je hodnocena jako kategoriální proměnná v souladu s výsledky studií VISION, MARINA a na základě doporučení NICE [21–23]:

- signifikantní zhoršení onemocnění: pokles ETDRS o 15 a více písmen,
- mírné zhoršení onemocnění: pokles ETDRS o 0 až 14 písmen,
- mírné zlepšení onemocnění: vzestup ETDRS o 1 až 14 písmen,
- signifikantní zlepšení: vzestup ETDRS o 15 a více písmen.

Hlavní informační potenciál registru spočívá v následujících oblastech:

1. Relevantní riziková stratifikace pacientů při diagnóze, včetně prognostických faktorů a léčbu ovlivňujících vyšetření; sledování incidence, prevalence a léčby vybraných rizikových skupin dle typu léze a pokročilosti onemocnění.
2. Hodnocení výsledků léčby v jednotlivých kontrolních bodech a sledování vývoje onemocnění v čase (zlepšení / stabilizace onemocnění; kinetika progresu).
3. Sledování kvality léčby VPMD: správnost indikace léčby, dodržování standardních léčebných postupů, výsledky léčby, bezpečnost léčby.
4. Informační podklady pro optimalizaci řízení a plánování léčby VPMD: populační odhady incidence, prevalence a počtu léčených pacientů; podklady pro plánování léčebných nákladů odvozené od počtu léčených pacientů a potřebné doby trvání léčby.
5. Identifikace slabých míst v organizaci péče, hodnocení dostupnosti léčby pro pacienty s VPMD.

Z výše uvedeného je zřejmé, že registr AMADEUS aspiruje na vybudování informačního zázemí pro komplexní hodnocení léčby VPMD v České republice. Informační potenciál projektu se již uplatnil při jednání s plátcem zdravotní péče a při plánování nákladů na léčbu VPMD. Ne všechna dosud získaná zjištění jsou ale pozitivní a data registru ukazují i směry, ve kterých je třeba péči o pacienty s VPMD v ČR posílit. Hlavní závěry z dosavadních analýz stručně shrnuje následující kapitola.

## SHRNUTÍ DOSAVADNÍCH VÝSTUPŮ REGISTRU AMADEUS PRO HODNOCENÍ A PLÁNOVÁNÍ LÉČBY VPMD

Data registru AMADEUS byla na konci roku 2009 a v první polovině roku 2010 využita ve zprávách pro plátců zdravotní péče. Cílem bylo doložit připravenost ČOS ČLS JEP ke kontrolované léčbě VPMD nákladnými preparáty a také poskytnout objektivní podklady pro plánování této léčby v ČR. Následující body shrnují hlavní závěry analýz:

1. Specializovaná centra řídí nákladnou léčbu VPMD odpovědně a vedou velmi podrobnou databázi sledující všechny aspekty terapie. Databáze projektu AMADEUS nabízí více než 1400 záznamů, které reprezentativně mapují léčbu sledovanými preparáty od konce roku 2008. Data registru AMADEUS jsou průběžně validována a představují plně reprezentativní plošný zdroj informací.

2. Pro detailní analýzu je k dispozici celkem 1186 záznamů pacientů s minimální dobou sledování 3 měsíce a 582 záznamů pacientů s uzavřeným ročním sledováním. Tyto soubory jsou dostatečnou základnou pro závazná klinická hodnocení.

3. Rozsah hodnot ETDRS při vstupu pacienta do léčby je 15–80; medián ETDRS je 52. Tato skutečnost determinuje dosažitelné výsledky léčby. Vstupní parametry onemocnění u očí léčených preparáty Pegaptanibem a Ranibizumabem jsou podobné bez významných rozdílů.

4. Dostupná data prokazují uváženou indikaci nasazení léků ze strany lékařů, léčení pacientů splňuje indikační kritéria, která byla předem odbornou společností stanovena. Jak ukázala data v registru, slabým místem některých léčebných center je nedodržení dávkovacích schémat u jednotlivých preparátů (zejména u Pegaptanibu), zde je prostor pro z kvalitnější léčby.

5. Všechna klinická centra, zapojená do registru AMADEUS a provádějící léčbu VPMD, budou dále pokračovat ve sběru dat, která po delším časovém období umožní další optimalizaci léčby a odstranění zjištěných nedostatků.

## Poděkování

Projekt AMADEUS a jeho informační zázemí jsou podporovány výzkumným grantem společnosti Novartis, s.r.o. Zvláštní poděkování náleží lékařům zapojených center, kteří investovali a investují velké množství svého volného času do sběru a validace dat projektu. Děkujeme jmenovitě Z. Dubskému (VFN Praha), J. Dusovému (FN Hradec Králové), J. Ernestovi (UVN Praha), P. Kolářovi (FN Brno Bohunice), M. Váthovi (FN KV Praha), Š. Růžákové (FN Píseň), J. Němcanskému (FN Olomouc), T. Bendovi (KN Ústí nad Labem) a O. Chrapkovi (FN Olomouc).

## LITERATURA

1. Shah A.R., Dal Paire L.V.: Progressive visual loss in subfoveal exudation in age-related macular degeneration: a meta-analysis using LineWeaver-Burke plots. *Am J Ophthalmol* 2007; 143, s.83–9.
2. Wong T., Chakravarthy U., Klein R., et al.: The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 2008; 115(1), s.116–126.
3. Krzyzanowska M., Pihilo M., Tannock L.: Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003; 290, s.495–501.
4. Bessler, N.M., Bessler, S. B., Fine, S.J.: Age related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.*, 1988; 32, s.357–412.
5. West S.K.: Looking forward to 2020: a focus on the epidemiology of eye diseases. *Epidemiol Rev* 2000; 22, s.64–70.
6. Koussal B., Dubská Z.: Věkem podmíněná makulární degenerace – principy a léčba. *Postgraduální medicína*, 2010; 12 (3), s.257–264.
7. Maloney S.C., Godeiro K.D., Odashiro A.N., Bumber M.N.: Current and Emerging Concepts in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 2007; 5, s.147–154.
8. Rübman L., Vu H., Hodge A., Tinkels G., et al.: Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42, s.720–726.

9. Beatty S., van Kuijk F., Chakravarthy U.; Macular Pigment and Age-Related Macular Degeneration: Longitudinal Data and Better Techniques of Measurement. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(3), s. 843-845.
10. Lanchney D.M., Jaguame M.G., Fine S.L.; A Model of the Incidence and Consequences of Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration: Comparative Effects of Current Treatment and Potential Prophylaxis on Visual Outcomes in High-Risk Patients. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116, s.1045-1052.
11. Seddon J.M., Reynolds R., Maller J., et al.; Prediction Model for Prevalence and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration Based on Genetic, Demographic, and Environmental Variables. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; 50(5), s. 2044-2053.
12. Korobelnik J.F., Moore N., Blum P., et al.; Estimating the Yearly Number of Eyes with Treatable Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a Direct Standardization Method and a Markov Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2006; 47(10), s. 4270-4276.
13. Mitchell J., Bradley C.; Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4, s.97.
14. Soubrane G., Coussas A., Lohay A., et al.; Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. *Arch Ophthalmol* 2007; 125, s. 1249-54.
15. Smiddy W.E.; Economic Implications of Current Age-Related Macular Degeneration Treatments. *Ophthalmology* 2009; 116, s. 481-487.
16. Fletcher E.C., Lide R.J., Adeyemi T., Chiny N.V.; Computerized Model of Cost-Utility Analysis for Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115, s. 2192-2198.
17. Brown M.M., Brown G.C., Brown H., Peet J.; A Value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115, s. 1039-45.
18. Nadkarni P.M., Brandt C., Frewley S., et al.; Managing attribute-value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5(2), s. 139-151.
19. Nadkarni P.M., Brandt C.M., Marengo L.; WebEAV: automatic metadata-driven generation of Web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc* 2000; 7(4), s. 343-356.
20. Nadkarni P.M., Marengo L.; Easing the transition between attribute-value databases and conventional databases for scientific data. *Proc AMIA Symp*; 2001; s. 483-487.
21. NICE guidelines on Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of wet macular degeneration. Issued: August 2008.
22. 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*, 2006; 355(14), s. 1419-1431.
23. Querques G., Azys S., Marinelli D., et al.; Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol* 2010; 94, s. 292-296.

Kontakt:  
 Doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.  
 Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita  
 Kamenice 126/3, 602 000 Brno  
 e-mail: dusek@iba.muni.cz



## PRAKTICKÁ LÉČBA DIABETU

Prof. MUDr. Martin Halužek, DrSc., a kolektiv

Edice Aeskulap  
 Divize Medical Services, Mladá fronta, a.s.

Cílem autorského kolektivu lékařů především ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze bylo vytvořit knihu, která by byla stručná, čtivá a umožňovala snadno a rychle najít požadované informace i lékaři ne zcela vzdělanému v problematice diabetu a přidružených onemocnění.

Úmyslně je minimálně rozebrána patofyziologie diabetu, důraz je naopak kladen na konkrétní léčebné přístupy a volbu vhodných preparátů a jejich dávek včetně zdůvodnění, proč je volba daného preparátu vhodná či naopak nevhodná.

Přestože předkládané postupy vycházejí z platných standardů léčby diabetu, existuje v řadě případů i postup alternativní. Pokud tomu tak je, snažili se autoři tuto možnost v rámci knihy zmínit a zároveň vysvětlit, v čem považují jimi doporučený postup za vhodnější.

Na rozdíl od řady publikací, které se přísně drží mnohokrát opakovaných (a často již prakticky neplatných nebo v české klinické praxi nepoužívaných) názorů a doporučení, je v této knize kladen důraz i na prezentaci vlastních postupů a praktických zkušeností.

ISBN 978-80-204-2071-8, formát B 5, 156 x 232 mm, 360 stran, barevně, vazba pevná, doporučená cena 450 Kč

Kategorie – Medicína

Specializace – Diabetologie, Interní medicína, Endokrinologie, Kardiologie, Všeobecné lékařství, Farmakologie, Gynekologie a porodnictví, Nefrologie, Neurologie, Chirurgie, Geriatrie, Oftalmologie, Ostatní

Objednávky zaslejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli

**2.1.13. Chrapek, O., Jarkovský, J., Studnička, J. et al. The efficacy of ranibizumab treatment in clinical practice in patients with the wet form of age-related macular degeneration. The results of the Czech National Registry. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015, 159 (3), p. 407-412. IF 1.661.**

## The efficacy of ranibizumab treatment in clinical practice in patients with the wet form of age-related macular degeneration. The results of the Czech National Registry

Oldrich Chrapek<sup>a</sup>, Jiri Jarkovsky<sup>a</sup>, Jan Studnicka<sup>c</sup>, Martin Sim<sup>a</sup>, Petr Kolar<sup>d</sup>, Barbora Jirkova<sup>a</sup>, Ladislav Dusek<sup>b</sup>, Sarka Pitrova<sup>a</sup>, Jiri Rehak<sup>a</sup>

**Aims.** The aim of this communication was to evaluate ranibizumab in the treatment of wet age-related macular degeneration.

**Methods.** Anonymised data on treatment efficacy and safety were consecutively entered into the Czech national database. From 01/09/2008 to 25/10/2011, 671 patients/685 eyes treated with ranibizumab monotherapy were entered in the registry. 454 ranibizumab treated eyes and 444 patients were monitored for 12-months. The dependent variable used to monitor disease progression and treatment results was change in visual acuity in the ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chart over time.

**Results.** After 12 months of treatment, a loss of < 15 letters in the ETDRS chart was found in 81.5% of eyes treated with ranibizumab. A gain of  $\geq 15$  letters was found in 9.7% of eyes on ranibizumab. The results for our patients treated in clinical practice with ranibizumab were poorer than those in the SUSTAIN (Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration) study. A rationale for this was sought in a sub-analysis.

**Conclusions.** Sub-analysis demonstrated that treatment naive CNV (choroidal neovascularization), occult CNV and lower height of the macular oedema at the outset of the disease may be positive prognostic factors for final visual acuity in anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) treated patients.

**Key words:** age-related macular degeneration, ranibizumab

Received: November 9, 2014; Accepted: April 8, 2015; Available online: April 24, 2015  
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2015.017>

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno

<sup>c</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague and University Hospital in Hradec Kralove

<sup>d</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno and University Hospital Brno

<sup>e</sup>Private Eye Clinic, V Hurkach 1296/10, Prague

Corresponding author: Petr Kolar, e-mail: [pe.kolar@gmail.com](mailto:pe.kolar@gmail.com)

### INTRODUCTION

AMD is subdivided into the dry form and the wet form. According to Bressler, 90% of legal blindness from AMD is caused by the wet form<sup>1</sup>. Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma AG) is today, the main treatment for this condition. The phase III clinical trials ANCHOR and MARINA evaluated the benefit of ranibizumab in a regular dose of 0.5 mg each month<sup>2,3</sup>. The SUSTAIN study was designed to further evaluate the safety, tolerability, and efficacy of OCT/BCVA-guided, individualized, flexible PRN (as needed) dosing regimen for ranibizumab<sup>4</sup>. In the case of the latter, it is still under discussion whether it is possible to reduce the frequency of application without impact on the resulting VA.

The objective of this communication was to evaluate ranibizumab efficacy in PRN dosing regimen in the treatment of wet AMD in clinical practice.

### MATERIALS AND METHODS

The treatment of patients with wet AMD is centralized into 9 tertiary referral centres in the Czech Republic (see Appendix). Anonymised data on treatment efficacy and safety have been consecutively entered into the national database AMADEUS since September 2008. The main aim of this registry is to collect basic epidemiologic data on patients diagnosed with wet AMD, document standard diagnostic and therapeutic patterns and assess treatment effectiveness in standard clinical practice. The data collection is independent of all treatment decisions; it does not affect a patient's access to treatment and fully complies with all ethical as well as legal requirements for non-interventional data collection in the Czech Republic. All patients have given written informed consent to the treatment, as well as data collection. The reported investigations were in accordance with the principles of the current version of the Declaration of Helsinki.

The data are recorded from the moment of diagnosis and start of treatment at regular 3-month intervals for half a year. In the following period, the record is filled in every 6 months. Each record presumes biomicroscopic examination of the eye fundus, determination of VA using the ETDRS chart and an OCT examination (OCT 3 Stratus). The first visit involves FA; ICG is used only if it is necessary for determining a diagnosis. Based on the examinations, mandatory and optional data are specified. The mandatory data always include VA expressed by the number of letters, the central thickness of macula in 1 mm of macula in  $\mu\text{m}$  and volume in 6 mm of macula in  $\text{mm}^3$ . The first visit also involves determination of the type and size of the CNV using FA or ICG. Patients with a diagnosed wet form of AMD who comply with the State Institute of Drug Control criteria for initiation of treatment with ranibizumab are entered in the registry. Ranibizumab therapy is indicated in patients with AMD who are older than 50 years, with predominantly classic, minimally classic, or occult CNV reaching the subfoveal area, a VA score between 70-35 letters (20/40-20/200 Snellen equivalent), total macular lesion area  $\leq 8 \text{ DA}$ , submacular haemorrhage  $\leq 25\%$  of the total macular lesion area. Minimally classic and occult CNV must show signs of activity in the form of the presence of hard exudates, subretinal haemorrhages or decrease in VA within the last 3 months by  $\geq 10$  letters of the ETDRS chart. If it is a patient's only well-seeing eye and the other eye is blind or almost blind, the VA score between 75-15 letters (20/40-20/400 Snellen equivalent) is acceptable. In clinical practice, the decision of regulatory health authorities and health insurance companies, mean that patients with a loss of  $\geq 15$  letters within 12 month are excluded from economically costly treatment. In patients treated with ranibizumab in a dose of 0.5 mg, there are two separate phases: the loading phase, followed by the PRN phase. In the loading phase, the patients receive 3 consecutive monthly injections of ranibizumab (month 0-2), followed by a PRN phase wherein further treatment is given between and including months 3 and 11 according to the re-treatment criteria. Re-treatment with ranibizumab is performed if the patient's VA worsened against VA recorded in the previous visit, and if there is a demonstrable macular oedema in OCT examination. The PRN method of application is also followed in the second year and all succeeding years of patient treatment.

The basic characteristics of patients used for description of disease progression and treatment results were changes in VA in the ETDRS chart over time. Based on the criteria applied in the MARINA study, the criteria for evaluation of patient conditions according to change in ETDRS were:

Significant worsening of VA: decrease by  $\geq 15$  letters, mild worsening of VA: decrease by 0-14 letters, mild improvement of VA: increase by 1-14 letters, significant improvement of VA: increase by  $\geq 15$  letters.

The same evaluation criteria of change in ETDRS were applied to all check-up examinations of patients<sup>3,5</sup>.

The data were described using standard parametric and non-parametric statistics – the means, standard deviation,

median and percentiles for continuous data, percentages or frequencies for categorical data. The statistical significance of differences between groups was evaluated using the Mann-Whitney U test for continuous data and Fisher's exact test for categorical data. Changes in values of continuous variables over time were evaluated using the Wilcoxon paired test. The analysis was performed using the software PASW Statistics 19.0.1. (SPSS, Inc. 2010) and performed by the Institute of Biostatistics and Analyses at Masaryk University, Brno, operating independently of any AMD treating centre.

## RESULTS

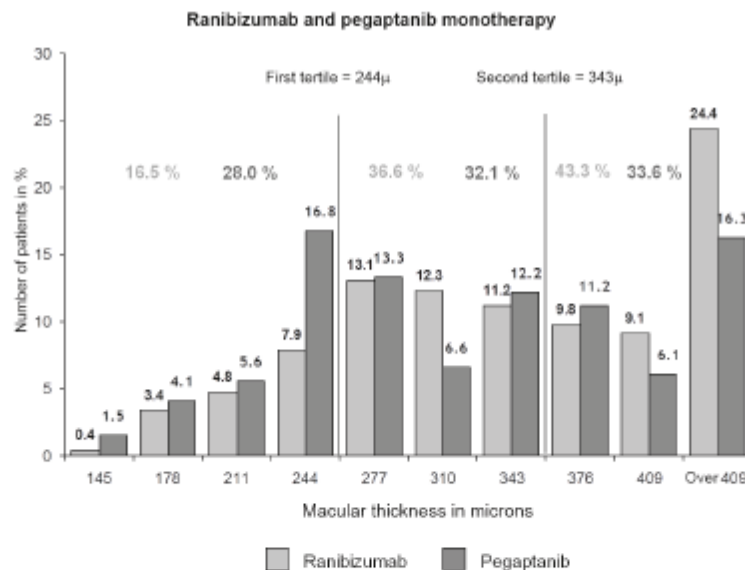
From 01/09/2008 to 25/10/2011, 671 patients and 685 eyes treated with ranibizumab monotherapy were entered in the registry. The right eye was treated 342 times, the left eye 343 times. The population included 38.2% men, average age 73 years (SD: 8.6) and 61.8% women, average age 74 years (SD: 8.2).

The average baseline VA of those patients was 51.6 (SD: 19.2) letters of the ETDRS chart with a median of 53 letters (5 and 95% percentiles: 22 - 74). 11.2% of patients had VA 15-30 letters, 60.4% had VA 31-60 letters and 28.3% had VA  $\geq 61$  letters.

A minimum of 3 injections was given to each patient. On average, 4.3 injections of ranibizumab were applied per patient (SD: 1.2) with a median of 4 injections (5 and 95% percentiles: 3 - 6). A 12-month monitoring period was accomplished with 454 patients treated with ranibizumab monotherapy. The reasons for discontinuation of ranibizumab treatment during the first year were complications of the treatment (Table 1), but also the measures of regulatory authorities and health insurance companies which deny patients with a loss of  $\geq 15$  letters within 12 month economically costly treatment. The average resulting VA of 454 patients treated for 12 months with ranibizumab was 50.5 letters in the ETDRS chart (SD: 17.9) with a median of 52 letters (5 and 95% percentiles: 19 - 77). VA 15-30 letters was seen in 13.4% of patients, VA 31-60 letters was seen in 55.3% of patients and VA  $\geq 61$  letters was seen in 29.3% of patients. Deterioration of VA by  $\geq 15$  letters was found in 18.5% of patients and deterioration of VA by 0-14 letters was found in 38.3% of

Table 1. Complications of the treatment.

	Frequency of complications
Subretinal fibrosis	5
Decreased visual acuity	5
Blurred of vision	4
Red eye	2
Retinal haemorrhages	2
Cataract	1
Dry eye	1
Pain of eye	1
Hypertension	1
Others	6



**Fig. 1.** Macular oedema height measured in OCT at the initiation of the therapy.

patients. Improvement in VA by 1-14 letters occurred in 33.5% of patients and improvement in VA by  $\geq 15$  letters was seen in 9.7% of patients. Loss of  $< 15$  letters in the ETDRS chart occurred in 81.5% of ranibizumab-treated patients.

The results of the ranibizumab treated patients in the AMADEUS registry were not as good as we had hoped. We performed a subanalysis of the patients of the AMADEUS registry from 01/09/2008 to 25/10/2011 to determine the cause.

We found that from 01/09/2008 to 25/10/2011, some patients were not treated with ranibizumab but still being treated with pegaptanib in fixed dosing regimen (1 injection per 6 weeks). From 01/09/2008 to 25/10/2011 the 12-month monitoring period was accomplished with 196 pegaptanib treated eyes and 195 patients; the right eye was treated 97 times, the left eye 99 times. The population included 43.1% men, average age 73 years (SD: 9.7) and 56.9% women, average age 74 years (SD: 10.5). The average baseline VA of the pegaptanib treated patients was 52.5 (SD: 15.5) letters of the ETDRS chart with a median of 55 letters (5 and 95% percentiles: 25 - 74). 10.7% of patients had VA 15-30 letters, 55.1% had VA 31-60 letters and 34.2% had VA  $\geq 61$  letters. On average, 8.7 pegaptanib injections were applied per patient (SD: 0.5) with a median of 9 injections (5 and 95% percentiles: 8 - 9).

The average resulting VA of 196 patients treated with pegaptanib was 51 letters in the ETDRS chart (SD: 18) with the median of 53 letters (5 and 95% percentiles: 20 - 75). VA 15-30 letters was seen in 14.3% of patients, VA 31-60 letters was seen in 53.1% of patients and VA  $\geq 61$  letters was seen in 31.6% patients.

Deterioration of VA by  $\geq 15$  letters occurred in 14.3% of treated patients and deterioration of VA by 0-14 letters occurred in 41.3% of the pegaptanib-treated patients. Improvement in VA by 1-14 letters occurred in 34.2% of patients and improvement in VA by  $\geq 15$  letters was seen in 10.2% of patients. Loss of  $< 15$  letters was found in 85.7% of the pegaptanib-treated patients. While the results of ranibizumab-treated patients were not good, the results of pegaptanib-treated patients were. This was the reason for analysing selected parameters in the two groups.

We revealed interesting findings in baseline macula thickness, type and size of CNV and incidence of the newly diagnosed, treatment-naïve CNV in the ranibizumab and pegaptanib treated groups.

The average baseline macula thickness of patients treated with ranibizumab was 350.9  $\mu\text{m}$  (SD: 122.7) with a median of 331.5  $\mu\text{m}$  (5 and 95% percentiles: 187.0 - 590.0) and the average volume of macula was 8.4  $\text{mm}^3$  (SD: 1.8) with a median of 7.9  $\text{mm}^3$  (5 and 95% percentiles: 6.2 - 12.1). The average baseline macula thickness of patients treated with pegaptanib was 317.2  $\mu\text{m}$  (SD: 109.1) with a median of 306.5  $\mu\text{m}$  (5 and 95% percentiles: 174.0 - 533.0) and the average volume of macula was 8.1  $\text{mm}^3$  (SD: 1.7) with a median of 7.7  $\text{mm}^3$  (5 and 95% percentiles: 6.2 - 11.3). Analysis of the data array revealed a different height of baseline macular oedema in patients treated with ranibizumab and pegaptanib. Macular oedema height measured in OCT at the initiation of the therapy is illustrated in Fig. 1. CNV with macular oedema up to 244  $\mu\text{m}$  were treated with ranibizumab in 16.5% and with pegaptanib in 28.0%. CNV with macular oedema from 244  $\mu\text{m}$  to 343  $\mu\text{m}$  were treated with ranibizumab in 36.6%

**Table 2.** Use of ranibizumab and pegaptanib depending on the type and size of CNV.

Type of CNV	Size of CNV	N	Ranibizumab (N = 685)	Pegaptanib (N = 196)
PC	< 2 PD	36 (20.0%)	31 (86.1%)	5 (13.9%)
	2- 5 PD	127 (70.6%)	113 (89.0%)	14 (11.0%)
	> 5 PD	17 (9.4%)	16 (94.1%)	1 (5.9%)
	Total	180 (100.0%)	160 (88.9%)	20 (11.1%)
OC	< 2 PD	149 (28.0%)	114 (76.5%)	35 (23.5%)
	2- 5 PD	350 (65.8%)	240 (68.6%)	110 (31.4%)
	> 5 PD	33 (6.2%)	24 (72.7%)	9 (27.3%)
	Total	532 (100.0%)	378 (71.1%)	154 (28.9%)
MC	< 2 PD	28 (16.6%)	24 (85.7%)	4 (14.3%)
	2- 5 PD	123 (72.8%)	106 (86.2%)	17 (13.8%)
	> 5 PD	18 (10.7%)	17 (94.4%)	1 (5.6%)
	Total	169 (100.0%)	147 (87.0%)	22 (13.0%)

and with pegaptanib in 32.1%. CNV with macular oedema above 343µm were treated with ranibizumab in 43.3% and with pegaptanib in 33.6%. Apparently, the larger the macular oedema at diagnosis, the more often was ranibizumab opted for treatment. The ranibizumab-treated patients had statistically significantly higher baseline macular oedema than the pegaptanib-treated group ( $P = 0.001$ ).

In the group treated with ranibizumab, 378 patients (55%) had occult CNV, 147 patients (22%) had minimally classic CNV and 160 patients (24%) had predominantly classic CNV. CNV in 628 (92%) patients treated with ranibizumab was  $\leq 5$  DA. In the group treated with pegaptanib, 154 patients (79%) had occult CNV, 22 patients (11%) had minimally classic CNV and 20 patients (10%) had predominantly classic CNV. CNV in 185 (94%) patients treated with pegaptanib was  $\leq 5$  DA. Use of ranibizumab and pegaptanib depending on the type and size of CNV is shown in Table 2. Analysis of the data showed that the group treated with pegaptanib had a statistically significantly higher proportion of occult CNV than the group treated with ranibizumab ( $P < 0.001$ ) and statistically significantly lower proportion of minimum and predominantly classic CNV ( $P < 0.001$ ).

The analysis also showed that in the 685 patients treated with ranibizumab, 584 patients (85.3%) were newly diagnosed, treatment-naïve patients. 101 patients (14.7%) in this group had had prior therapy before the ranibizumab treatment (laser, PDT, bevacizumab). In the 196 patients treated with pegaptanib, 179 (91.3%) were newly diagnosed and treatment-naïve. 17 patients (8.7%) in this group had had previous therapy before the pegaptanib treatment (laser, PDT, bevacizumab). Compared to the ranibizumab-treated patients, in the pegaptanib-treated patients, the number of newly diagnosed, treatment-naïve patients was statistically significantly higher ( $P = 0.032$ ).

## DISCUSSION

We were unpleasantly surprised that the results of our patients treated in the PRN dosing regimen in clinical practice with ranibizumab were worse than the results

in the PRN dosing regimen in the SUSTAIN study. In the latter, by month 12, 92.5% of patients had lost  $< 15$  ETDRS letters from the baseline and 19.3% of patients had a VA gain of  $\geq 15$  ETDRS letters<sup>4</sup>. Equally surprising was the finding that the results for our patients treated in clinical practice with pegaptanib were better than the results in the VISION study. In the VISION study, in treatment with pegaptanib in a dose of 0.3 mg every 6 weeks after 54 weeks, loss of VA  $< 15$  ETDRS letters was found in 70% of patients, and 6% of patients had a VA gain of  $\geq 15$  ETDRS letters<sup>6,7</sup>.

There was no statistically significant difference between the ranibizumab and pegaptanib treated groups in baseline VA ( $P = 0.212$ ). Yet the ranibizumab treated group failed to meet the expectations of treatment efficacy while the pegaptanib-treated group did. We believe the reasons for these results are the findings in a subanalysis of the groups: the differences in number of patients, baseline macula thickness, type and size of CNV and incidence of newly diagnosed, treatment-naïve CNV in the two treatment groups.

In particular, patients for treatment with either ranibizumab or pegaptanib were not evenly distributed as in a clinical trial. They were selected for either treatment. The unequal distribution in the two groups is self evident. Ranibizumab was used to treat 685 patients while pegaptanib was used to treat only 196 patients. There are other major differences between groups.

In the pegaptanib-treated group, 79% of patients had occult CNV, while in the ranibizumab-treated group only 55% of patients had. In the pegaptanib-treated group compared to the ranibizumab-treated group, the share of occult CNV was statistically significantly higher ( $P < 0.001$ ). Sarks<sup>8</sup> and Killingsworth<sup>9</sup> demonstrated histologically that the onset of CNV is characterized by intrachoroidal followed by sub-RPE fibrovascular proliferation. Occult CNV which is fibrovascular tissue in the sub-RPE space, may in part represent an earlier stage of CNV because it is in the same tissue plane. Occult CNV as an earlier stage of the disease is assumed to be associated with less damage to photoreceptors in macula and successful treatment provides greater improvement expectancy<sup>10</sup>.

Subanalysis also revealed that occurrence of newly diagnosed, treatment naïve patients was statistically significantly higher in pegaptanib-treated patients ( $P = 0.032$ ).

Quiram evaluated the efficacy of pegaptanib in 90 eyes of 90 patients with newly diagnosed, treatment naïve CNV lesions. Of the 90 patients, 20% gained  $\geq 3$  lines of vision. Quiram presumes that if CNV is diagnosed early and it has not been treated yet, the time of its growth is shorter, damage to macula is lower and successful therapy increases a chance of a favourable therapeutic result<sup>11</sup>.

The difference in the baseline thickness of macula in patients treated with ranibizumab and pegaptanib was also statistically significant. The ranibizumab-treated patients had statistically significantly higher baseline macular oedema than the pegaptanib-treated group ( $P = 0.001$ ). We found nothing in the literature which would explain unambiguously the relation of the baseline macular oedema height and the resulting VA. We presume that macula oedema height relates to CNV activity. We assume that the higher the macular oedema, the greater the activity of CNV. We presume that greater CNV activity may be related to more aggressive damage to macula and a worse therapeutic result, as measured by the VA level.

We think that newly diagnosed, treatment naïve CNV, occult CNV and lower baseline macular oedema could be positive prognostic factors of visual function in the treatment of the wet form of AMD.

A subanalysis of data in our array demonstrated that pegaptanib compared to ranibizumab was statistically significantly used more often in occult CNV, newly diagnosed, treatment naïve patients and CNV with lower baseline macular oedema. We assume that this could be the reason why after the 12-month treatment loss of  $< 15$  ETDRS letters was seen in 85.7% of pegaptanib patients and only in 81.5% of ranibizumab-treated patients. We assume that this may explain why the results of pegaptanib-treated patients are better than those of the VISION study, and the results of the ranibizumab-treated patients were worse than the results of the SUSTAIN study.

It is also a fact that in our population of ranibizumab-treated patients, the average number of injections per 12-month therapy was 4.3. The question is whether this fact contributed to the worse results of the ranibizumab-treated patients. It is true that this number is lower than in the SUSTAIN study, where the average number of injections per 12 month was 5.7. However, in a clinical trial, patients are treated, whether their visual acuity improves or worsens. In clinical practice in the Czech Republic, one of the decisions of regulatory authorities and health insurance companies is that patients with a loss of  $\geq 15$  letters within a 12 month are excluded for economic reasons. In the treatment therefore there are only favourable responders. These patients do not need such frequent application of ranibizumab which has an impact on the average number of injections applied in a file per 12 months.

Pagliarini also evaluated the effectiveness and safety profile of ranibizumab 0.5 mg in patients with the wet form of AMD in routine clinical practice. A mean of 6.2 ranibizumab injections was administered during the study (first year: 4.4; second year: 1.8) over 2 years<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONS

Based on this evaluation, we conclude that occult CNV, newly diagnosed, treatment naïve CNV and CNV with lower baseline macular oedema if using an anti-VEGF therapy have a better prospect for as measured by the VA level. However, to confirm whether the type of CNV, newly diagnosed, treatment naïve CNV and height of the baseline macular oedema really represent a prognostic factor in the treatment of wet AMD, other clinical studies will be necessary.

## ABBREVIATIONS

AMD, Age-related macular degeneration; ANCHOR, ANti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CHORoidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration; MARINA, Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration; CNV, Choroidal neovascularization; SUSTAIN, Ranibizumab in Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration; OCT, Optical coherence tomography; BCVA, Best corrected visual acuity; PRN, Pro re nata; VA, Visual acuity; AMADEUS, Age related MAcular DEgeneration in patientS in the Czech Republic; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FA, Fluorescein angiography; ICG, Indocyanine green angiography; DA, Disc area; SD, Standard deviation; PDT, Photodynamic therapy; VISION, VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization; VEGF, Vascular endothelial growth factor.

## ACKNOWLEDGEMENT

Financial support: A grant from Novartis Pharma AG was received for the national registry AMADEUS.

Participating AMADEUS Clinical Sites: Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University in Prague and University Hospital in Hradec Kralove: Jan Studnicka, Jaroslava Dusova, Ivana Cermanova, Gabriela Blazkova.

Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague: Zora Dubska, Bohdan Kousal.

Department of Ophthalmology, University Hospital, Olomouc: Jiri Rehak, Oldrich Chrapek, Zuzana Pracharova, Martin Sin.

Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Central Military Hospital in Prague: Jan Ernest.

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Masaryk University Brno, University Hospital, Brno: Petr Kolar, Daniela Vyslouzilova, Veronika Matuskova.

Department of Ophthalmology, Masaryk Hospital, Usti nad Labem: Martin Hovorka, Martina Zavorkova.



Department of Ophthalmology, University Hospital, Ostrava: Jan Nemečanský, Pavel Smehlík.

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Plzeň, Charles University in Prague and University Hospital in Plzeň: Dagmar Frdlíková, Hana Fidranská, Tomáš Nathanský.

Department of Ophthalmology, Teaching Hospital Kralovské Vinohrady, Prague: Miroslav Veith, Stanislava Pokorná.

Author contributions: OC: manuscript writing; JJ: statistical analysis; JS, MS, PK, BJ: manuscript revising; LD, SP, JR: manuscript supervising.

Conflict of interest statement: None declared.

## REFERENCES

- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32(6):375-413.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432-44.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419-31.
- Holz FG, Arnoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, Weichselberger A, Staurenghi G. Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.
- Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3):292-6.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-16.
- Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. 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(9):1508-21.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye* 1997;11(4):515-22.
- Killingsworth MC. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(6):313-23.
- Gonzales CR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005;25(7):815-27.
- Quiram PA, Hassan TS, Williams GA. Treatment of naïve lesions in neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib. *Retina* 2007;27(7):851-6.
- Pagliarini S, Beatty S, Lipkova B, Garcia EPS, Reynders S, Gekkieva M, Bouazza AS, Pilz S. A 2-Year, Phase IV, Multicentre, Observational Study of Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice: The EPICOHORT Study. *Journal of Ophthalmology* Volume 2014: Article ID 857148, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/857148>.

**2.1.14. Řehák, J., Chrapek, O., Prachařová, Z., Gbelcová, M. Naše zkušenosti v léčbě diabetické makulopatie. Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 2, p. 112-117.**

# Naše zkušenosti v léčbě diabetické makulopatie

Řehák J., Chrapek O., Prachařová Z., Gbelcová M.

Oční klinika FN a LF UP, Olomouc,  
přednosta doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.

## Souhrn

Autoři hodnotí soubor 111 očí s diabetickým makulárním edémem, které léčili laserovou fotokoagulací. Kritériem zahájení laserové terapie byl biomikroskopický průkaz klinicky signifikantního makulárního edému. Výsledky zrakové ostrosti (ZO) jsou hodnoceny v průběhu 1-5 let po zahájení fotokoagulace (FK). Do skupiny ZO stabilizována jsou zahrnuty oči, u kterých došlo ke změně zrakové ostrosti maximálně o 1 řádek Snellenových optotypů, do skupiny ZO zlepšena nebo ZO zhoršena zařadili oči, u kterých došlo ke změně o 2 a více řádků na Snellenových optotypech. První rok po zahájení FK konstatují u 87 očí (78 %) stabilizaci ZO, u 20 očí (18 %) zlepšení ZO a u 4 očí (4 %) došlo ke zhoršení ZO. Druhý rok po zahájení FK dosáhli u 85 očí (77 %) stabilizace ZO, u 19 očí (17 %) došlo ke zlepšení ZO a u 7 očí (6 %) ke zhoršení. Pátý rok po zahájení FK konstatují u 82 očí (74 %) stabilizaci ZO, u 12 očí (11 %) zlepšení ZO a u 17 očí (15 %) došlo ke zhoršení ZO ve srovnání se vstupním vyšetřením. Ze studie vyplývá, že skupina očí se „ZO nezměněna“ se mění v průběhu 5 let málo, u skupiny „ZO zlepšena“ dochází ke zřetelnému poklesu z 18 % na 11 %. Nejvýraznější změna je ve skupině očí „ZO zhoršena“ – zde můžeme postihnout zajímavou tendenci a tou je skutečnost, že každé 2 roky dochází přibližně ke dvojnásobnému nárůstu zhoršených očí. Zatímco 1 rok po FK to jsou pouze 4 oči (4 %) – o 2 roky později – tj. třetí rok, je to 9 očí (8 %) a za další 2 roky – tedy pět let po zahájení FK, je to již 17 očí (15 %). Významným zjištěním je nález nízkého počtu očí se zhoršenou ZO – celkem 7 (6 %) při kontrolním vyšetření 2 roky po zahájení FK, protože je prokázáno, že v neléčených skupinách počet očí se zhoršenou ZO o 2 a více řádků přesahuje 50 %. Velkou obezřetnost je třeba mít v případě FK blízko centra makuly – autoři mají tu zkušenost, že v průběhu několika let po FK vzniká v místě koagulační léze atrofické ložisko, které je až dvojnásobné velikosti oproti původní koagulační lézi, a to zvl. u starších pacientů.

**Klíčová slova:** diabetická makulopatie, edém makuly, argonový laser, zraková ostrost

## Summary

### Our Experience with the Treatment of Diabetic Maculopathy

The authors evaluate group of 111 eyes with diabetic macular edema treated by laser photocoagulation. The criterion to start laser therapy was biomicroscopically evident clinical significant macular edema. The visual acuity (VA) is evaluated during 1–5 years after the photocoagulation was started. The group with stabilized VA includes eyes with change of VA up to one line of Snellen optotypes. The groups with improved or worsened VA include eyes with change of 2 or more lines of Snellen optotypes. In the first year after the beginning of photocoagulation, VA in 87 eyes (78 %) was stabilized, in 20 eyes (18 %) improved, and in 4 eyes (4 %) worsened. In the second year after the beginning of photocoagulation, VA in 85 eyes (77 %) was stabilized, in 19 eyes (17 %) improved, and in 7 eyes (6 %) worsened. In the fifth year, VA in 82 eyes (74 %) was stabilized, in 12 eyes (11 %) improved, and in 17 eyes (15 %) worsened comparing to the findings of first examination. It is evident from the study, the group with stable VA during the 5 years period changes a little bit, in the group with improved VA it is a perceptible decline from 18 % to 11 %. The most evident change is seen in the group with worsened VA –

here we can notice an interesting conspicuous tendency of doubling the number of worsened eyes during each two years. Whereas 1 year after the beginning of the photocoagulation it consists of 4 eyes (4 %) only, two years later, this is in the third year, it is 9 eyes (8 %), and another two years later, thus 5 years after the beginning of photocoagulation it is already 17 eyes (15 %). Very important finding is the low number of eyes in the group with worsened VA – together 7 (6 %) at the examination performed 2 years after of the photocoagulation has been started because it is confirmed that in groups without treatment the number of eyes with worsened VA exceeds 50 %. The photocoagulation near the center of the macula has to be performed with considerable caution – the authors have the experience that during several years after the photocoagulation the atrophic lesion enlarges up to twice its size to the original one, especially in older patients.

**Key words:** diabetic maculopathy, macular edema, argon laser and visual acuity

*Čes. a slov. Oftal., 60, 2004, No. 2, p. 112 - 117*

## ÚVOD

K poklesu vidění nebo ke vzniku slepoty dochází u diabetiků ze dvou příčin: jednak jsou to komplikace související se vznikem proliferativní diabetické retinopatie – jako jsou krvácení do sklivce nebo trakční odchlípení sítnice a dále pak v souvislosti se vznikem diabetické makulopatie [20, 21]. Diabetická retinopatie zůstává ve vyspělých průmyslových zemích nejzávažnější příčinou nově vzniklé slepoty u lidí pod 60 let věku a představuje asi 12 % nových případů slepoty za rok [21, 22]. Ačkoliv proliferativní diabetická retinopatie se nejčastěji podílí na stavech s těžkou poruchou vízu, pak v nejširším měřítku se na poklesu vidění u diabetiků podílí diabetický makulární edém (ME) [13, 15, 16, 18, 24].

V klinické praxi se setkáváme se 2 typy diabetického ME: *fokální* a *difuzní*, přičemž fokální edém je charakterizován ložiskovým výskytem edému sítnice, tvrdými exsudáty, mikroaneurysmaty (MA), případně jinými prosakujícími vaskulárními abnormitami. Pro difuzní ME je charakteristický edém velké části sítnice (rozsah edému sítnice 2 a více papilárního diametru a současně edém zasahuje do centra; zpravidla však edém postihuje celý zadní pól oka), typická je absence nebo malá přítomnost tvrdých exsudátů, často malé množství MA [2, 3, 13, 19]. To ukazuje na to, že u difuzního edému pouze malé molekuly jako je voda mohou procházet přes abnormální hemato-okulární bariéru, zatímco větší molekuly, jako jsou lipoproteidy, nikoliv [2, 3]. Fluoroangiograficky je difuzní edém charakterizován difuzním prosakováním fluoresceinu z rozsáhlých okrsků posteriorního kapilárního řečiště. Na rozdíl od fokálního prosakování z kapilárních mikroaneurysmat – jak to vidíme v případě fokálního ME – zde vidíme rychlé a difuzní prosakování vyzařující často ze zjevně nepoškozených kapilár [2].

Co se týče patogeneze ME, pak v případě fokálního edému jde o ložiskovou poruchu vnitřní retinální vaskulární bariéry (RVB), která vede ke zvýšené transudaci z MA a ostatních vaskulárních abnormit do tkáně sítnice. Na vzniku difuzního ME se může podílet více faktorů. Jednak to je generalizovaná porucha vnitřní RVB, za druhé porucha zevní RVB – tj. porucha pumpy pigmentového epitelu, která udržuje normální tok ve směru sensorická sítnice – choriokapilaris a za třetí se mohou spolupodílet celkové vlivy – hypertenze, kardiální či renální insuficience [2, 13]. Od patogeneze diabetického ME lze odvodit léčbu. U fokálního ME provádíme direktní fotokoagulaci (FK) prosakujících vaskulárních abnormit s cílem uzavřít tyto abnormity a destruovat hypoxické okrsky sítnice, které jsou zpravidla topograficky identické s nálezem edému

a MA [10, 27]. U difuzního ME je naší snahou ovlivnit všechny tři uvedené zdroje edému. Direktní koagulací vaskulárních abnormit ovlivnit poruchu vnitřní RVB. Mřížkovou FK ovlivnit poruchu zevní RVB [1, 11, 17, 19, 26]. Pacienta doporučíme k internímu vyšetření za účelem vyloučení hypertenze, kardiální či renální insuficience. Pokud se některá z těchto diagnóz potvrdí, pak je třeba indikovat interní léčbu [2, 13, 15].

Cílem této práce je zhodnotit výsledky léčby u souboru nemocných s diabetickým makulárním edémem léčených argonovým laserem a naše výsledky srovnat s výsledky ostatních autorů.

## MATERIÁL A METODIKA

Soubor tvoří 111 očí ošetřených argonovým laserem pro diabetický makulární edém. Kritériem zahájení laserové terapie byl biomikroskopický průkaz klinicky signifikantního makulárního edému při diabetické makulopatii [12]. Pozorovací doba je 5 let. V případě fokálního edému jsme provedli direktní (cílenou) FK prosakujících MA. V prvním sezení provádíme koagulaci maximálně do vzdálenosti 1000 µm od centra makuly. V druhém sezení, zpravidla za 1 měsíc, pokud zůstává reziduální edém, tak doplňujeme FK – maximálně však 500 µm od centra makuly. Další kontroly se řídí aktivitou retinopatie a makulopatie a pohybují se od 2-4 měsíců. V léčbě difuzního ME v prvním sezení cíleně koaguluje MA – pokud je MA dostatečný počet, pak případnou mřížkovou FK odkládáme do druhého sezení. To se týká zejména smíšených forem, kde je přítomen dostatečný počet prosakujících MA. Používáme zelené světlo argonového laseru o vlnové délce 514 nm.

## VÝSLEDKY

Výsledky zrakové ostrosti v průběhu 1-5 let po zahájení fotokoagulace jsou shrnuty v tabulce 1. Do skupiny *ZO stabilizována* jsou zahrnuty oči, kde došlo ke změně zrakové ostrosti maximálně o 1 řádek Snellenových optotypů. Do skupiny *ZO zlepšena* nebo *ZO zhoršena* jsme zařadili oči, kde došlo ke změně o 2 a více řádků na Snellenových optotypech. První rok po zahájení FK jsme dosáhli u 87 očí (78 %) stabilizace ZO, u 20 očí (18 %) došlo ke zlepšení ZO a u 4 očí (4 %) došlo ke zhoršení ZO. ZO jsme dále hodnotili každý rok, resp. poslední hodnocení pátý rok po zahájení FK. Pátý rok po zahájení FK konstatujeme u 82 očí (74 %) stabilizovanou ZO, u 12 očí (11 %) zlepšenou ZO a u 17 očí (15 %) došlo ke zhoršení ZO ve srovnání se vstupním vyšetřením. Z tabulky vyplývá, že skupina očí se „ZO nezměněna“ se mění v průběhu 5 let málo, u skupiny „ZO zlepšena“ dochází ke znatelnému poklesu z 18 % na 11 %. Nejvýraznější změna je ve skupině očí „ZO zhoršena“,

**Tab. 1.** Výsledky zrakové ostrosti v průběhu 1-5 let po zahájení fotokoagulace

n = 111	ZO stabilizována	ZO zlepšena (2 a více řádků)	ZO zhoršena (2 a více řádků)
1. rok	87 (78 %)	20 (18 %)	4 (4 %)
2. rok	85 (77 %)	19 (17 %)	7 (6 %)
3. rok	84 (76 %)	18 (16 %)	9 (8 %)
4. rok	80 (72 %)	18 (16 %)	16 (12 %)
5. rok	82 (74 %)	12 (11 %)	17 (15 %)

kde můžeme postihnout zajímavou tendenci, a tou je skutečnost, že každé 2 roky dochází k přibližně dvojnásobnému nárůstu. Zatímco 1 rok po FK to jsou pouze 4 oči (4 %) – o 2 roky později – tj. třetí rok, je to 9 očí (8 %) a za další 2 roky – tedy pět let po zahájení FK, je to již 17 očí (15 %).

## DISKUSE

V tabulce 2 jsou uvedeny naše výsledky zrakové ostrosti 2 roky po zahájení FK ve srovnání s výsledky ostatních autorů [1, 6, 11, 19, 21]. Výsledky jednotlivých autorů jsou seřazeny podle četnosti základního souboru. Největší soubor – 416 očí předkládá ETDRS [11]. Náš soubor je druhý největší – 111 očí a námi dosažené výsledky jsou téměř identické s výsledky ETDRS. Velmi si ceníme zejména nízkého počtu očí se zhoršeným vizelem – celkem 7 (6 %), protože je prokázáno, že v neléčených skupinách počet očí se zhoršenou ZO o 2 a více řádků přesahuje 50 % [1, 7, 8, 20, 24].

V pozadí vzniku edému sítnice a tvrdých exsudátů stojí diabetická mikroangiopatie, tedy porucha cévní stěny – a to zejména kapilár, která vede ke zvýšené transudaci tekutiny a vysokomolekulárních látek tukové povahy do tkáně sítnice, které se nedostatečně reabsorbují na venulárním konci kapilárního řečiště. Následně pak vzniká edém sítnice a depozita tvrdých exsudátů. V patogenezi diabetické makulopatie hraje také významnou úlohu makulární ischemie. Kdyby edém byl jen jediným faktorem v diabetickém makulárním onemocnění, pak by vizuální prognóza byla lepší než je; retinální ischemie je však často hlavním komplikujícím znakem. Určitý stupeň kapilární nonperfuze je pravděpodobně vždy přítomen u edematózní diabetické makuly, ať už fokálně v relaci k MA nebo vatovitým ložiskům nebo více difúzně v případě povšechné kapilární dilatace [4]. Zvětšení foveální avaskulární zóny v důsledku kapilárního uzávěru nacházíme u mnoha diabetických očí, ale obvykle s malým následkem na vidění [5]. Mnohem závažnější jsou rozsáhlé kapilární a arteriolární uzávěry, které v kombinaci s edémem, mají špatnou vizuální prognózu [21, 25].

V prvním sezení provádíme fotokoagulaci prosakujících MA maximálně do vzdá-

lenosti 1000  $\mu\text{m}$  od centra makuly, v dalších sezeních, pokud zůstává reziduální edém, tak doplňujeme FK – maximálně však 500  $\mu\text{m}$  od centra makuly. Máme tu zkušenost, že v průběhu několika let po FK vzniká v místě koagulační léze atrofické ložisko, které je až dvojnásobné velikosti oproti původní koagulační lézi, a to zvl. u starších pacientů. V blízkosti středu makuly je nezbytné provádět laserový zákrok velmi obezřetně jen když je to nezbytně nutné. Fotokoagulaci indikujeme na základě stanovení tzv. *klinicky signifikantního ME*. Opíráme se o biomikroskopické vyšetření kontaktní čočkou a vyšetření zrakové ostrosti. Určitým problé-

**Tab. 2.** Výsledky zrakové ostrosti 2 roky po zahájení fotokoagulace ve srovnání s ostatními autory

	ZO stabilizována	ZO zlepšena (+2 a více řádků)	ZO zhoršena (+2 a více řádků)
1. ETDRS n = 416	77 %	16 %	7 %
2. Řehák n = 111	77 %	17 %	6 %
3. Patz n = 63	66 %	27	7 %
4. Blankenship n = 44	55 %	17 %	24 %
5. British Multicenter Study n = 44	55 %	18 %	27
6. Olk n = 42	45 %	45 %	4 %

mem jsou hraniční situace, kdy se rozhodujeme, zda okamžitě provést FK nebo zda vyčkat a FK odložit. Při rozhodování, zda fotokoagulaci pro diabetický ME provést či nikoliv, je důležité zvážit mnoho klinických faktorů [12]:

1. ME zpravidla progreduje pomalu.
2. Fotokoagulační léčba je efektivnější ve smyslu prevence ztráty vidění, než ve smyslu restaurace již zhoršeného vidění.
3. ME spojený s poklesem vízu – doporučujeme okamžitou FK, protože cílem je uchovat stav zrakové ostrosti před FK a není vhodné čekat na další pokles ZO.
4. Riziko fotokoagulační léčby je větší, jakmile jsme nuceni koagulovat blízko centra makuly.

Pokud se rozhodneme FK odložit, pak je velmi důležité pečlivé sledování dalšího vývoje makulopatie [12]. Je třeba také vzít v úvahu, zda máme možnost pacienta kontrolovat dostatečně často – v těchto případech můžeme vyčkávat. Pokud však jde o pacienta, který k nám dojíždí z daleka nebo pacient není schopen zhodnotit pokles své zrakové ostrosti (a na kontrolu přijede až s obrazem těžké makulopatie provázenou těžkou alterací zrakové ostrosti) – pak jsme ve fotokoagulační terapii razantnější. Je třeba zdůraznit, že v zásadě jsme schopni uchovat pacientovi zrakovou ostrost, se kterou přichází; jen výjimečně se nám podaří zrakovou ostrost zlepšit. Cílem je dosáhnout stabilizace diabetické retinopatie a makulopatie a v dalším období snížit progresi na co nejmenší míru [9, 23]. Je třeba mít na paměti, že fotokoagulací řešíme následek diabetu a nijak neovlivňujeme základní onemocnění, které je v pozadí diabetické retinopatie a makulopatie. Dokonalá kompenzace diabetu a adekvátní terapie ostatních interních onemocnění (zejména hypertenze) je nezbytnou podmínkou toho, aby oftalmolog mohl být v terapii diabetické retinopatie a makulopatie úspěšný.

---

## ZÁVĚR

---

Fotokoagulační léčba diabetické makulopatie spojená s edémem makuly přináší výrazně lepší výsledky, než v neléčených skupinách. Nezbytným předpokladem úspěšné fotokoagulační léčby je dokonalá kompenzace diabetu a adekvátní léčba jiných interních onemocnění, zejména hypertenze.

**Podpořeno výzkumným záměrem MŠMT ČR č. MSM 151100005**

---

## LITERATURA

---

1. **Blankenship, G. W.:** Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomised study. *Ophthalmol.*, 86, 1979, s. 69-78.
  2. **Bresnick, G. H.:** A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmol.*, 90, 1983, s. 1301-1017.
  3. **Bresnick, G. H.:** Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmol.*, 93, 1986, s. 989-997.
  4. **Bresnick, G. H., Engerman, R., Davis, M. D.:** Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otolaryng.*, 81, 1976, s. 694-709.
  5. **Bresnick, G. H., Condit, R., Syrjala, S. et al.:** Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 102, 1984, s. 1286-1293.
  6. **British Multicentre Study Group:** Photocoagulation for diabetic maculopathy: a randomized controlled clinical trial using the xenon arc. *Diabetes*, 32, 1983, s. 1010-1016.
  7. **Cheng, H., Black, R. K., Hamilton, A. M., Kohner, E. M.:** Diabetic maculopathy. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.*, 92, 1972, s. 407-411.
-

8. **Cunha-Vaz, J. G.:** Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 62, 1978, s. 351-355.
9. **Davis, M. D.:** Does any treatment help diabetic retinopathy? In: Brockhurst, R. J., Boruchoff, S. A., Hutchinson, B. T., Lessels, S., eds. *Controversy in Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders, 1977, s. 648-663.
10. **Davis, M. D., Myers, F. L., Engerman, R. L. et al.:** Clinical observations concerning the pathogenesis of diabetic retinopathy. In: Golberg, M. F., Fine, S. L. *Symposium on the treatment of diabetic retinopathy*, Arlie House, 1968. Public Health Service Publications 1980. Washington DC: US Dept. Health, Education, and Welfare, 1969, s. 47-53.
11. **Early Treatment Diabetic Study Research Group:** Photocoagulation for diabetic macular edema. Report No. 1. *Arch. Ophthalmol.*, 103, 1985, s. 1796-1806.
12. **Early Treatment Diabetic Study Research Group:** Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Report No. 2. *Ophthalmol.*, 94, 1987, s. 761-774.
13. **Ferris, F. L., III, Patz, A.:** Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv. Ophthalmol.*, 28, (Suppl.), 1974, s. 452-461.
14. **Kearns, M., Hamilton, A. M., Kohner, E. M.:** Excessive permeability in diabetic maculopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 63, 1979, s. 489-497.
15. **Klein, R., Moss, S. E., Klein, B. E. K., Davis, M. D., Mets, D. L.:** The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 96, 1989, s. 1501-1510.
16. **McDonald, H. R., Schatz, H.:** Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmol.*, 92, 1985, s. 388-393.
17. **McDonald, H. R., Schatz, H.:** Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina*, 5, 1985, s. 65-72.
18. **Meyers, S. M.:** Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 90, 1980, s. 210-216.
19. **Olk, R. J.:** Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmol.*, 93, 1986, s. 938-948.
20. **Patz, A., Berkow, J. W.:** Visual and systemic prognosis of patients with diabetic retinopathy. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otolaryng.*, 71, 1967, s. 253-258.
21. **Patz, A., Schatz, H., Berkow, J. W. et al.:** Macular edema: an overlooked complication of diabetic retinopathy. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otolaryng.*, 77, 1973, s. 34-42.
22. Photocoagulation in treatment of diabetic maculopathy. Interim report of a multicentre controlled study. *Lancet*, 2, 1975, s. 1110-1113.
23. **Spalter, H. F.:** Photocoagulation of circinate maculopathy in diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 71, 1971, s. 242-250.
24. **Statistics on blindness in the model reporting area, 1969-1970.** US Dept. of Health, Education and Welfare, Washington, U.S. Government Printing Office, 1973.
25. **Ticho, U., Patz, A.:** The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.*, 76, 1973, s. 880-886.
26. **Whitelocke, R. A. F., Kearns, M., Black, R. K., Hamilton, A. M.:** The diabetic maculopathies. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*, 99, 1979, s. 314-320.
27. **Wise, G. N.:** Retinal neovascularization. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 54, 1956, s. 729-726.

*Doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.  
Oční klinika FN a LF UP  
I. P. Pavlova 6  
775 20 Olomouc  
e-mail: rehakj@fnol.cz*



### **3. Výzkum makulárního edému a jeho příčin na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci.**

Výzkum makulárního edému a jeho příčin má na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci dlouholetou tradici. V průběhu minulých let vznikla na klinice skupina specialistů zaměřujících se na choroby sítnice. Autor této práce se stal členem této skupiny krátce po svém nástupu na kliniku v roce 1994 a dodnes se zásadně podílí na jejím fungování. Samotný výzkum pak probíhá jak v rovině laboratorní tak rovině vlastních klinických pozorování u pacientů z denní praxe. Výsledkem této činnosti jsou původní práce vycházející ve významných domácích i zahraničních impaktovaných časopisech a autor této práce je jejich hlavním autorem či spoluautorem.

#### **3.1. Laboratorní výzkum makulárního edému a jeho příčin na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci.**

V současné době na klinice probíhající laboratorní výzkum je zaměřen na zkoumání proangiogenních a antiangiogenních faktorů ve sklivci pacientů s diabetes mellitus a jejich význam pro progresi diabetické retinopatie a makulopatie. Hyperglykemie, vysoký krevní tlak, hyperlipidemie, ale i lokální změny v sítnici diabetiků vedou k dysfunkci endotelu a pericytů kapilár sítnice znamenající poškození vnitřní hemoretinální bariéry (51). Ischemie sítnice vede ke zvýšené produkci cytokinů a růstových faktorů, způsobujících vzestup cévní permeability a novotvorbu sítnicových cév (51). Rozvíjí se diabetická retinopatie vedoucí k poklesu zrakové ostrosti a případně až ke slepotě oka. Odběr sklivce při PPV umožňuje in vivo zkoumat změny na rozhraní sklivce a sítnice a nepřímo i patologické procesy v sítnici samotné. S pomocí proteomové analýzy a imunoesejí sklivce se v poslední době podařilo identifikovat faktory podílející se na patogenezi diabetické retinopatie. Mezi relativně nejvíce prozkoumané markery patří Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Pigment Epithelium Derived Factor (PEDF), Hepatocyte Growth Factor (HGF) a interleukin 6 (52,53). Podrobněji se tématem zabývá kapitola **3.1.1. Proangiogenní a antiangiogenní faktory ve sklivci diabetiků.**

##### **3.1.1. Proangiogenní a antiangiogenní faktory ve sklivci diabetiků**

V této kapitole jsou shrnuty literární informace o proangiogenních a antiangiogenních faktorech s předpokládaným vztahem k patogenezi diabetické retinopatie. Součástí je práce

autora přinášející první vlastní zkušenosti pro zlepšení diagnostiky časných forem diabetické retinopatie s cílem zpřesnit indikaci anti-VEGF léčby.

### **3.1. 2. Proangiogenní a antiangiogenní faktory ve sklivci diabetiků – literární data**

Ischemická sítnice produkuje do sklivce VEGF, který zvyšuje permeabilitu sítnicových kapilár a stimuluje novotvorbu patologických cév (54). Sklivcové i sérové hladiny VEGF jsou zvýšené již v časných fázích diabetické retinopatie a jeho koncentrace přímo koreluje se závažností očního postižení (55). Experimentálními studiemi bylo prokázáno, že PEDF je nejúčinnější inhibitor angiogeneze a endogenní protizánětlivá látka (56). U pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií jsou hladiny PEDF ve sklivci sniženy oproti nediabetikům. Předpokládá se, že nedostatek protekčního působení PEDF může vést k vzniku a progresi diabetické retinopatie (57). Souvislost se vznikem a rozvojem diabetické retinopatie byla popsána také u Soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts (sRAGE), ligand jeho tkáňové isoformy (RAGE), mezi něž patří EN-RAGE a HMGB1, metaloproteinázy 2 a 9 (MMP-2, MMP-9) a kyseliny močové (58,59,60). Jejich podíl na rozvoji diabetických komplikací dokazují zatím především studie z jiných oborů (např. nefrologie, kardiologie). Závěry aktuálních studií naznačují, že rovnováha mezi angiogenními a antiangiogenními faktory u diabetické retinopatie je porušena (61), a že jejich vzájemné spolupůsobení je rozhodující pro progresi sítnicového poškození (62). Souvislosti a regulační mechanismy mezi hladinami VEGF, PEDF, sRAGE, EN-RAGE, HMGB-1, MMP-2, MMP-9 a kyseliny močové doposud objasněny nebyly. Rovněž doposud nebyl studován vztah koncentrace uvedených biochemických markerů k míře poškození sítnice u různých stádií diabetické retinopatie.

Ukazuje se tedy, že zvláště rovnováha angiogenních a antiangiogenních faktorů je rozhodující pro progresi diabetické retinopatie (62). Hlavními angiogenními faktory v oku jsou VEGF, MMP-2 a MMP-9; antiangiogenními PEDF a sRAGE. Na rozvoji diabetické retinopatie se zřejmě podílí i kyselina močová a ligandy RAGE (EN-RAGE a HMGB-1). VEGF i metaloproteinázy MMP-2 a MMP-9 zvyšují na sítnici cévní propustnost a stimuluji novotvorbu cév (55,59). Dnes je k léčbě diabetického makulárního edému užívána monoklonální protilátka proti VEGF. Ale víme, že její terapeutický efekt je pouze dočasný (63). Naopak PEDF má neuroprotektivní a antiproliferativní roli a brání tak novotvorbě cév, což skýtá léčebný potenciál. Hladina PEDF je u pokročilé diabetické retinopatie nižší (57),

což souvisí mimo jiné i se sníženou antioxidační kapacitou, jež přispívá k porušení hemoretinální bariéry a k rozvoji proliferativní diabetické retinopatie (64). Protektivní role u diabetické retinopatie se připisuje i sRAGE. U diabetiků dochází enzymatickou glykací a oxidací proteinů ke vzniku AGE (Advanced Glycation Endproducts). AGE mohou tvořit vazbu s jejich tkáňovým receptorem (RAGE) a podílet se tak na expresi VEGF (65). Solubilní RAGE (sRAGE) blokuje mechanismy vedoucí k cévní dysfunkci a progresi diabetické retinopatie (66). Vazbu s tkáňovým receptorem pro AGE mohou tvořit i zánětlivé ligandy EN-RAGE a HMGB-1, jejichž funkce u diabetické retinopatie in vivo dosud nejsou dostatečně prozkoumány. Stanovení hladin sRAGE a ligand RAGE ( EN-RAGE a HMGB-1) v lidském sklivci tak otevírá možnosti ve zkoumání jejich nejasné role v rozvoji sítnicových změn. Na snížení antioxidační kapacity sklivce se pravděpodobně podílí i kyselina močová (67). Cestou oxidačního stresu hraje zvýšená hladina kyseliny močové roli v endotelové dysfunkci v cílových orgánech diabetika. Výsledky získané u pacientů s diabetickou retinopatií dokazují signifikantní korelaci hladin kyseliny močové ve sklivci se stupněm poškození sítnice (68).

Současné sledování zmíněných markerů, jejich hodnot, interakcí a vzájemné rovnováhy může přinést nová fakta pro pochopení patogeneze diabetické retinopatie a její progresu a pomoci v hledání nových terapeutických možností do budoucna.

**3.1. 3. Křížová, L., Kalousová M., Kuběna, A. A., Chrapek, O., - Corresponding Author) et al. Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. Journal of Ophthalmology, IF 1,425, Volume 2015 (2015), Article ID 478509, doi:10.1155/2015/478509**

## Research Article

# Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema

Libuse Krizova,<sup>1,2</sup> Marta Kalousova,<sup>1</sup> Ales Antonin Kubena,<sup>1</sup> Oldrich Chrapek,<sup>3</sup>  
Barbora Chrapkova,<sup>3</sup> Martin Sin,<sup>3</sup> and Tomas Zima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital, U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic

<sup>2</sup>Augenzentrum Augsburg, Prinzregentenstraße 25, 86150 Augsburg, Germany

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Oldrich Chrapek; olchrapek@gmail.com

Received 2 July 2015; Accepted 7 October 2015

Academic Editor: Vicente Zanon-Moreno

Copyright © 2015 Libuse Krizova 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.

**Purpose.** We investigated two factors linked to diabetic macular edema (DME), vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and uric acid (UA) in patients with DME, and compared the results with changes in optical coherence tomography (OCT) and visual acuity (VA). **Methods.** A prospective study of 29 eyes, 16 cystoid DME and nonproliferative diabetic retinopathy (DR) and 13 nondiabetic controls. Biochemical analysis of vitreous and serum samples was performed and OCT scans were graded according to central retinal thickness (CRT), cube volume (CV), cube average thickness (CAT), and serous retinal detachment (SRD). **Results.** In DME group, intravitreal concentrations of VEGF ( $p < 0.001$ ), UA ( $p = 0.038$ ), and total protein ( $p < 0.001$ ) were significantly higher than in control group. In DME subjects, intravitreal UA correlated significantly with intravitreal VEGF ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.03$ ) but not with total vitreous protein and serum UA. Increased intravitreal VEGF in DME group correlated with increase in CV ( $\rho = 0.515$ ,  $p = 0.041$ ). None of the OCT parameters correlated with the VA. **Conclusions.** The results suggest that the CV might be assessor of anti-VEGF therapy efficacy. Second, apart from VEGF, the role of UA in the pathogenesis and progression of DR should be considered.

## 1. Introduction

Diabetic macular edema (DME) is a common complication of diabetic retinopathy (DR) and a leading cause of visual loss in this population [1, 2]. Major components of DME are retinal microvascular dysfunction and blood-retinal barrier (BRB) breakdown with consequent increase in vascular permeability that allows plasma compounds to leak into the retina [3–5]. There is evidence that upregulation of angiogenic and inflammatory factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF), and downregulation of antiangiogenic factors as well as redox shift contribute to the breakdown of the BRB in DR [5–10]. Oxidative stress and inflammation also play an important role in the pathogenesis of DR and DME [5].

VEGF causes conformational changes in the tight junctions of the retinal vascular endothelial cells and plays a major role in the increased vascular permeability and BRB breakdown in diabetic eyes [5, 7, 11, 12]. Vitreous VEGF levels correlate significantly with the severity of DR [13], but DME can occur in nonproliferative DR (NPDR) as well as proliferative DR (PDR). Interventional studies on ranibizumab, a monoclonal antibody against VEGF, have shown that intraocular injections of ranibizumab significantly reduce foveal thickness and improve visual acuity in patients with DME [14, 15]. This demonstrates that VEGF is an important therapeutic target in DME. However, the conclusions of the studies were not based on the comparison of the real intravitreal concentration of VEGF with the foveal

TABLE 1: Clinical and laboratory characteristic of diabetic subjects and nondiabetic controls.

Parameter	DME (n = 16)	Control (n = 13)	p
Number of patients (men/women)	4/12	1/12	ns
Age (years)	71 (61–77)	71 (66–74)	ns
LogMAR BCVA	1.0 (0.6–1.0)	0.5 (0.5–0.6)	**
Chronic kidney disease	1 (6.2%)	0 (0.0%)	ns
Dyslipidemia	8 (50.0%)	4 (30.8%)	ns
Hypertension	14 (87.5%)	10 (76.9%)	ns
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	51.5 (43.0–63.3)	NA	NA
Serum albumin (g/L)	42.7 (41.1–44.6)	44.4 (39.6–45.2)	ns
CRP (mg/L)	1.6 (1.0–3.7)	2.0 (0.8–3.6)	ns

Data are expressed as median ± interquartile range or total number and %. ns: not significant; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, and \*\*\*p < 0.001 DME versus control patients; BCVA: best corrected visual acuity; CRP: C-reactive protein; HbA<sub>1c</sub>: glycated haemoglobin; logMAR: logarithm of the minimal angle of resolution; and NA: not assessed; chronic kidney disease was defined as either structural kidney damage or glomerular filtration rate < 10 mL·s<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup> for ≥ 3 months.

thickness in OCT; they only assess the retinal thickness before and after therapy.

In our earlier study, we found that also the intravitreal uric acid (UA) concentrations correlated significantly with degree of DR [16]. We suspect that UA may play a role in the pathogenesis of DR and DME: studies of UA strongly suggest that its redox potential affects endothelial function [17] and might contribute to the BRB breakdown. The correlation of intravitreal UA with VEGF in NPDR and DME has not been studied yet.

Optical coherence tomography (OCT) has enabled clinicians to noninvasively evaluate the effect of DR on retinal thickness in a standard clinical setting [18, 19]. However, there are very limited data on how OCT parameters in DME correlate with vitreous levels of VEGF and other biochemical parameters.

The aim of our study was to analyse the vitreous and serum of diabetic patients with DME and severe NPDR and compare them to nondiabetic controls. The analysis focused on VEGF and UA as two possible pathogenetic factors in the development of DME. We compared blood and vitreous levels of VEGF, UA, and protein between the two study groups and describe their correlation with the changes seen in OCT.

## 2. Materials and Methods

**2.1. Subjects.** This consecutive, prospective study involved 29 patients divided into two groups. First group involved 16 subjects with type 2 diabetes mellitus (DM) with NPDR and cystoid DME. In this group, the mean duration of DM was 18.6 ± 8.3 years and 15 patients (93.75%) were treated with

insulin and 1 patient (6.25%) was treated with peroral antidiabetics. A group of 13 nondiabetic subjects with idiopathic epiretinal membrane and diffuse retinal thickening served as control. Characteristics of all subjects are listed in Table 1.

The diagnosis of DM was based on the WHO criteria [20]. DM duration was defined as the duration from the first diagnosis of DM to the time of vitreous sampling. All patients underwent a standard ophthalmologic examination including measurement of best corrected visual acuity, slit-lamp biomicroscopy, indirect ophthalmoscopy, and OCT. The retinopathy was graded according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group and patients enrolled in the study had moderate to severe nonproliferative DR (NPDR) [21]. The center involving DME was defined clinically and confirmed by retinal thickening in cross-sectional spectral domain (SD) OCT scans. The indications for vitrectomy in this study were macular edema and preoperative best corrected visual acuity (BCVA) more than 0.3 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution) and in the diabetic group no or poor response to previous therapy with photocoagulation or intravitreal injection. Exclusion criteria were as follows: (a) history of intraocular haemorrhage, (b) prior vitreoretinal surgery, (c) other ocular surgeries or laser coagulation less than 6 months prior to the operation, (d) history of ocular inflammation, (e) proliferative DR or other retinal conditions causing neovascularisation, (f) ophthalmic disorders associated with macular edema, and (g) treatment with intravitreal anti-VEGF or steroid injections (e.g., triamcinolone, dexamethasone, bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept) less than 6 months prior to the operation.

At the time of the study, all patients were in a stable clinical condition without clinical or laboratory signs of acute inflammation. The research was approved by the Local Institutional Ethics Committee, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic. Data and sample collection was independent of all treatment decisions. It did not affect a patient's access to treatment and fully complied with all ethical and legal requirements for noninterventional data collection in the Czech Republic. All patients gave written informed consent to the treatment, as well as data collection. The reported investigations were in accordance with the principles of the current version of the Declaration of Helsinki.

**2.2. Methods.** OCT examinations were performed one day before vitrectomy with spectral domain OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) using macular cube acquisition according to the manufacturer's protocol. The macular cube 512 × 128 scan consists of 128 raster scans with 512 A-scans, within a 6 × 6 mm macular area. The mean central retinal thickness (CRT, i.e., central subfield thickness) from the internal limiting membrane to the retinal pigment epithelium at the fovea was defined as the mean retinal thickness in a 1 mm diameter circular zone centred on the fovea. Also cube volume (CV) and cube average thickness (CAT) of the scanned area were calculated by Cirrus HD-OCT software and checked for accuracy. The CV is calculated from the 1 mm diameter zone and CAT from the central 6 mm diameter zone centred on the fovea.

Based on previous studies that evaluated morphological changes in DME [22, 23], the central scan through the fovea was assessed for the presence of intraretinal cysts and serous retinal detachment (SRD) by an independent examiner.

Vitrectomy was performed to improve visual acuity and to decrease retinal thickness in the macula. Each patient underwent standard three-port therapeutic pars plana vitrectomy using current surgical techniques (the Alcon CONSTELLATION Vision System). Before opening the infusion port at the start of the vitrectomy, undiluted vitreous samples were obtained and collected in sterile tubes (cca. 0.3 mL). Overnight fasting blood samples were drawn from the antecubital vein at the time of vitrectomy and used for biochemical assay. Samples of vitreous and serum were rapidly frozen after collection at  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Routine biochemical parameters of serum were determined by standard clinical-chemistry methods. The concentration of UA was estimated using enzymatic methods (uricase-peroxidase) with photometric detection (Modular, Roche, Germany). The low detection limit of the method was  $30\ \mu\text{mol/L}$ . HbA<sub>1c</sub> was measured by high performance liquid chromatography and calibration was traced to the reference method of the International Federation of Clinical Chemistry (Variant II, Bio-Rad; <http://www.bio-rad.com/>). The concentration of VEGF was quantified by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial human VEGF Kit (R and D Systems, Minneapolis, MN, USA) according to the manufacturer's protocol. The limits of Quantification for VEGF were min = 31.2 pg/mL and max = 1000 pg/mL, respectively.

**2.3. Statistical Analysis.** All statistical analyses were performed using the SPSS version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). We calculated the median with 1st and 3rd quartile (IQR, interquartile range). In 16 subjects, the intravitreal VEGF and in 3 subjects the intravitreal UA concentration were under the detection limit; these subjects were included in the statistical analysis to avoid selection bias. Hence, we used the nonparametric analysis for ordinal variables, and the concentrations under the detection limit were assigned "minor than other." The comparison between DME group and control group was done by Mann-Whitney *U* test and Fisher's exact test. To examine correlations, Spearman rank correlation coefficients were calculated. Two-tailed *p* values of less than 0.05 were considered significant.

### 3. Results and Discussion

#### 3.1. Results

**3.1.1. Biochemical Analysis of Serum and Vitreous.** Biochemical analysis of the vitreous showed significant differences between DM and control group in the concentration of VEGF, UA, and total protein but not albumin as shown in Table 2 and Figures 1–3. In all nondiabetic control subjects, the concentration of VEGF in vitreous was under the detection limit of 31.2 pg/mL.

In the diabetic group, UA concentration in vitreous correlated significantly with vitreous VEGF concentration

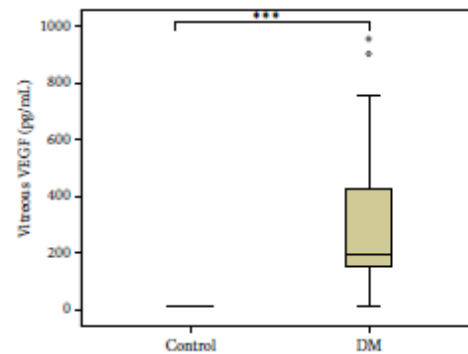


FIGURE 1: Vitreous concentrations of VEGF in diabetic versus control group. DM group  $n = 16$ , control group  $n = 13$ , and  $***p < 0.001$  DM versus control patients.

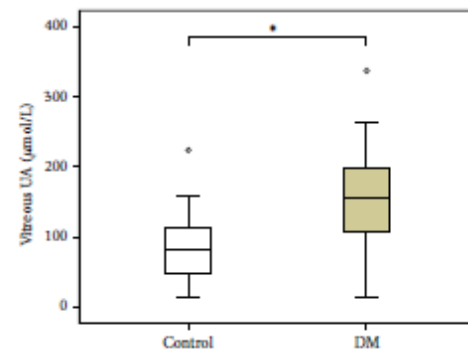


FIGURE 2: Vitreous concentrations of uric acid in diabetic versus control group. DM group  $n = 16$ , control group  $n = 13$ , and  $*p = 0.038$  DM versus control patients.

TABLE 2: Laboratory analysis of vitreous of diabetic subjects and nondiabetic controls.

Parameter	DME ( $n = 16$ )	Control ( $n = 13$ )	$p$
VEGF (pg/mL)	192.7 (140.9–523.5)	<LOD	***
UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	156.0 (86.0–209.0)	70.0 (48.5–138.0)	*
Albumin (mg/L)	1050 (618–1780)	550 (295–1495)	ns
Total protein (g/L)	6.3 (4.9–9.1)	3.6 (3.1–4.2)	***

Data are expressed as median with interquartile range.

ns: not significant, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , and \*\*\* $p < 0.001$  DME versus control patients.

LOD: limit of detection (31.2 pg/mL).

( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.03$ ). However, in DME vitreous VEGF and UA did not correlate with the total vitreous protein. Further, in the control group, no significant correlation between the biochemical analytes in vitreous was found. Figure 4 shows

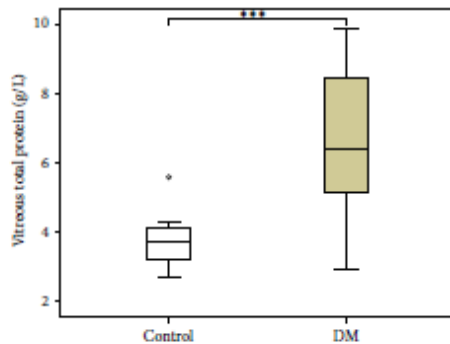


FIGURE 3: Vitreous concentrations of total protein in diabetic versus control group. DM group  $n = 16$ , control group  $n = 13$ , and \*\*\* $p < 0.001$  DM versus control patients.

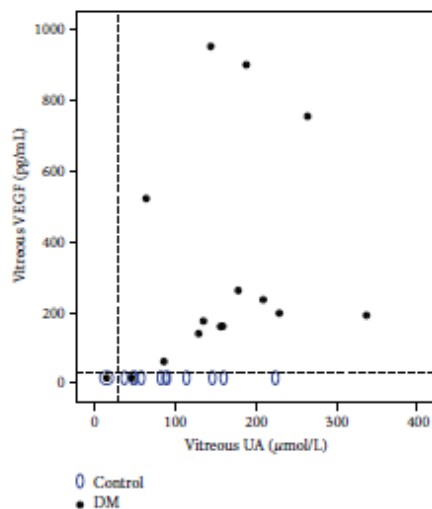


FIGURE 4: Relationship between vitreous VEGF and vitreous UA concentrations in diabetic versus control group. Dashed lines represent limits of detection (VEGF = 31.2 pg/mL, UA = 30  $\mu\text{mol/L}$ ).

the relationship between vitreous VEGF and vitreous UA of DME and control group.

Median of serum concentration of UA in diabetic patients was significantly elevated compared with the control group (337.0  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 324.0–407.0  $\mu\text{mol/L}$  in DM group versus 259.5  $\mu\text{mol/L}$ , IQR: 220.0–334.8  $\mu\text{mol/L}$  in control group;  $p = 0.025$ ). Also median concentration of VEGF in serum of diabetic patients (414.3 pg/mL, IQR: 293.1–512.0 pg/mL) was higher than in controls (332.7 pg/mL, IQR: 149.4–551.8 pg/mL), but the difference was not significant.

TABLE 3: OCT parameters of diabetic subjects and nondiabetic controls.

Parameter	DME ( $n = 16$ )	Control ( $n = 13$ )	$p$
CRT ( $\mu\text{m}$ )	479.0 (421.5–661.3)	498.0 (374.5–540.5)	ns
CAT ( $\mu\text{mL}$ )	392.0 (329.8–414.3)	332.0 (316.0–346.5)	ns
CV ( $\text{mm}^3$ )	14.2 (11.9–15.0)	12.0 (11.4–12.5)	ns
SRD	6 (37.5%)	0 (0%)	*

Data are expressed as median with interquartile range or total number and %.

ns: not significant, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , and \*\*\* $p < 0.001$  DME versus control patients.

CAT: cube average thickness, CRT: central retinal thickness, CV: cube volume, and SRD: serous retinal detachment.

There was a significant correlation between UA concentrations in serum and vitreous ( $\rho = 0.652$ ,  $p = 0.016$ ) in the control group but not in DME. Further, no significant correlation between concentrations of VEGF in serum and vitreous was found in both groups.

**3.1.2. OCT Parameters.** The median CRT, CAT, and CV did not differ significantly between both groups and are listed in Table 3. Significant difference was found in presence of SRD between the groups as shown in Table 3.

In the diabetic group, there was a significant correlation between CRT and CAT ( $\rho = 0.589$ ,  $p = 0.016$ ). The CRT of DM subjects also correlated significantly with the CV ( $\rho = 0.581$ ,  $p = 0.018$ ). However, the strongest correlation in the DM group was between CAT and CV ( $\rho = 0.999$ ,  $p < 0.001$ ). The SRD was found in the OCT scans of 6 diabetic eyes, but its presence did not correlate with any of the other OCT parameters.

Further, among all OCT parameters, only CV correlated significantly with the concentration of vitreous VEGF in the DM group ( $\rho = 0.515$ ,  $p = 0.041$ ). The CRT, CAT, CV, and SRD show in DM and control subjects no significant correlation to vitreous concentrations of UA, albumin, or total protein.

The correlation of logMAR BCVA with changes in OCT parameters and vitreous content was also evaluated and we found it to be nonsignificant in both groups. There was also no correlation between OCT parameters and serous concentrations of UA or VEGF.

**3.2. Discussion.** The results demonstrate that biochemical analysis of the vitreous showed significant higher concentrations of VEGF, UA, and total protein in DM and control group. Moreover, in patients with DME intravitreal levels of UA correlate significantly with intravitreal levels of VEGF. Furthermore, we found that the CV measured with Cirrus HD-OCT correlate significantly with the concentration of VEGF in the vitreous of patients with NPDR and DME.

In our earlier study, we showed that the levels of intravitreal UA correlated significantly with the degree of DR [16] and recently also serum UA concentration has been found to be associated with increase in severity of DR [24]. Finding significant higher UA concentration in vitreous of DM compared to controls and a correlation between UA and VEGF in the vitreous of NPDR patients supports our



assumption that UA too may be one contributing causal factor in the pathogenesis of DR.

UA is a degradation product of metabolism and under normal conditions UA acts as an antioxidant. In diabetics, hyperglycaemia induces redox stress, which leads to consumption of the naturally occurring local antioxidants protecting capillary endothelium [17]. This results in urate redox shuttle, meaning that UA paradoxically becomes prooxidant and contributes to endothelial dysfunction through oxidative-redox stress [17]. Johnson et al. showed that local ischemia results, via enzymatic activation, in increased UA production as well as oxidant formation [25]. Decreased total antioxidant status was shown to contribute to the progression of PDR via induction of VEGF [26].

On the other side, high UA concentration in the vitreous of diabetic patients may also be a compensatory protective factor. Under experimental conditions, the VEGF-induced production of reactive oxygen species was attenuated by urate; however, it did not modify the VEGF-induced changes in permeability of monolayers [27]. This could explain the correlation of UA and VEGF in the vitreous of diabetic group found in the present study.

It has to be elucidated whether UA is originating from leakage of retinal vessels, which is increased in DR, or from local production. Although total vitreous protein was significantly higher in the diabetic group compared to controls, its level did not correlate with both UA and VEGF. Furthermore, in the diabetic subjects we found no correlation between serum and vitreous level of UA. These findings support the local production of UA in DR. However, to be able to distinguish the origin of increased UA in the vitreous, further analyses, for example, with tagged UA, should be done.

Since there was a correlation between vitreous UA and VEGF but no correlation between vitreous UA and OCT parameters, we conclude that UA has a probable relation with diabetic microangiopathy and accordingly DR but not directly with the development of DME.

Recent studies have shown that VEGF causes conformational changes in the tight junctions of retinal vascular endothelial cells and plays a major role in the elevated vascular permeability in diabetic eyes with DME. It is well known that the vitreous VEGF levels correlate significantly with the severity of DR [11–13, 28]. Few authors have also found a significant correlation between retinal thickness at the fovea measured on OCT and VEGF concentrations in the vitreous [29, 30] and aqueous [31]. The association of vitreous VEGF levels and DME morphology was studied by Sonoda et al. [32] and these authors showed no significant differences in VEGF concentrations in cystoid versus diffuse aspect of DME.

In the present study, there was no significant correlation between vitreous VEGF levels and CRT of diabetic patients. However, the results show that in DME increase in CV correlated with increased concentration of VEGF in the vitreous. Nevertheless, one caveat is that previous studies defined central retinal thickness differently. The retinal thickness at the central fovea in Funatsu et al. [29] was calculated as average foveal thickness from 4 manual measurements per patient. Shimada et al. [30] used the average thickness of the central

area with 1000  $\mu\text{m}$  in diameter calculated by Humphrey OCT. Javanmard et al. [31] defined the central macular thickness as the average thickness of the central 500  $\mu\text{m}$  in diameter.

The mean CRT in DME is widely accepted as the new surrogate marker for evaluating treatment efficacy [33]. This is also because the changes in the fovea are deciding for the visual acuity. In our study, the CRT, CAT, and CV in both DM and control group did not correlate with the logMAR BCVA. There are also studies evaluating the effect of the anti-VEGF therapy using both the mean foveal thickness and CV [34]. On the other hand, since DME usually affects the macular area and not only the foveal region, assessment of VEGF concentration in clinical practice using the CV is comprehensible.

Like us, Sonoda et al. showed that there was no significant correlation between intravitreal VEGF levels and the amount of subretinal fluid in DME [35]. Other studies have reported that eyes with serous retinal detachment often have a poor prognosis after treatment [22, 36].

The strength of the study described here is that it determined the relationship between the levels of intravitreal biochemical parameters and retinal morphology at the same time. The limitation was the small sample size (29 eyes). This was caused by decreasing use of vitrectomy for DME and this curtailed collection of vitreous samples. Although our vitrectomy for DME might be considered overtreatment, it was a comparatively effective method as it stabilized the intraocular condition of DME and the efficacy was maintained for a long period [37]. In interpreting or generalizing our results, it should be remembered that the findings demonstrate association of VEGF levels in the vitreous with the cube volume, but they do not prove cause and effect. Further, the study was focused on VEGF and UA; however, the pathogenesis of the DME is complex and still not fully understood.

#### 4. Conclusions

Vitreous concentrations of uric acid and VEGF were significantly higher in DM subjects than in controls. Moreover, vitreous UA concentration correlated significantly with the vitreous VEGF concentrations in patients with NPDR and cystoid DME. Increased VEGF concentrations are known to be involved in the pathogenesis of DME. Our results suggest that, apart from VEGF, the role of UA in the pathogenesis and progression of DR should also be considered.

Comparing OCT parameters to the vitreous levels of UA and VEGF, we found that increased concentration of intravitreal VEGF in patients with NPDR and cystoid DME correlated with increase of cube volume calculated by Cirrus HD-OCT. Since DME usually affects the macular area and not only the foveal region, the assessment of the VEGF concentration in clinical practice using the cube volume is comprehensible. This OCT parameter could be used to assess the efficacy of anti-VEGF therapy.

#### Disclosure

No financial relationship with the organisation that sponsored the research exists.

### Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

### Acknowledgments

This study was supported by research Projects DRO VFN64165, Prvrouk P25/LF1/2, and SVV 260032-2015. The authors thank the laboratory staff for technical assistance.

### References

- [1] S. Sivaprasad, B. Gupta, R. Crosby-Nwaobi, and J. Evans, "Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective," *Survey of Ophthalmology*, vol. 57, no. 4, pp. 347–370, 2012.
- [2] S. E. Moss, R. Klein, and B. E. K. Klein, "The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population," *Ophthalmology*, vol. 105, no. 6, pp. 998–1003, 1998.
- [3] M. J. Sheetz and G. L. King, "Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, no. 20, pp. 2579–2588, 2002.
- [4] T. W. Gardner, D. A. Antonetti, A. J. Barber, K. F. LaNoue, and S. W. LeVson, "Diabetic retinopathy: more than meets the eye," *Survey of Ophthalmology*, vol. 47, supplement 2, pp. S253–S262, 2002.
- [5] E. S. Shin, C. M. Sorenson, and N. Shetban, "Diabetes and retinal vascular dysfunction," *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, vol. 9, no. 3, pp. 362–373, 2014.
- [6] A. M. Joussen, V. Poulaki, M. L. Le et al., "A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy," *The FASEB Journal*, vol. 18, no. 12, pp. 1450–1452, 2004.
- [7] R. A. Kowluru and P.-S. Chan, "Oxidative stress and diabetic retinopathy," *Experimental Diabetes Research*, vol. 2007, Article ID 43603, 12 pages, 2007.
- [8] R. Símó, E. Carrasco, M. García-Ramírez, and C. Hernández, "Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy," *Current Diabetes Reviews*, vol. 2, no. 1, pp. 71–98, 2006.
- [9] A. Praloud, S. Androudi, P. Brazitikos, G. Karakulaks, E. Papakonstantinou, and S. Dimitrakos, "Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy," *Current Diabetes Reviews*, vol. 6, no. 5, pp. 304–312, 2010.
- [10] J. M. Tarr, K. Kaul, M. Chopra, E. M. Kohner, and R. Chibber, "Pathophysiology of diabetic retinopathy," *ISRN Ophthalmology*, vol. 2013, Article ID 343560, 13 pages, 2013.
- [11] T. Quam, Q. Xu, A. M. Joussen et al., "VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 42, no. 10, pp. 2480–2513, 2001.
- [12] J. S. Penn, A. Madan, R. B. Caldwell, M. Bartoli, R. W. Caldwell, and M. E. Hartnett, "Vascular endothelial growth factor in eye disease," *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 27, no. 4, pp. 331–371, 2008.
- [13] R. B. Caldwell, M. Bartoli, M. A. Behzadian et al., "Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 19, no. 6, pp. 442–455, 2003.
- [14] P. Massin, F. Bandello, J. G. Garweg et al., "Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 11, pp. 2399–2405, 2010.
- [15] P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth et al., "The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 615–625, 2011.
- [16] L. Krizova, M. Kalousova, A. Kubena et al., "Increased uric acid and glucose concentrations in vitreous and serum of patients with diabetic macular oedema," *Ophthalmic Research*, vol. 46, no. 2, pp. 73–79, 2011.
- [17] M. R. Hayden and S. C. Tyagi, "Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle," *Nutrition and Metabolism*, vol. 1, no. 1, article 10, 2004.
- [18] P. Massin, A. Glrach, A. Erginay, and A. Gaudric, "Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular edema," *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol. 84, no. 4, pp. 466–474, 2006.
- [19] B. Mushtaq, N. J. Crosby, A. T. Dimopoulos et al., "Effect of initial retinal thickness on outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema," *Clinical Ophthalmology*, vol. 8, pp. 807–812, 2014.
- [20] World Health Organization, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1999.
- [21] C. P. Wilkinson, F. L. Ferris III, R. E. Klein et al., "Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales," *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1677–1682, 2003.
- [22] G. G. Deák, M. Bolz, M. Ritter, S. Prager, T. Benesch, and U. Schmidt-Erfurth, "A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 51, no. 12, pp. 6710–6714, 2010.
- [23] L. Reznicek, S. Cserhätt, F. Seldensticker et al., "Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment," *Acta Ophthalmologica*, vol. 91, no. 7, pp. e529–e536, 2013.
- [24] J.-J. Lee, I.-H. Yang, H.-K. Kuo et al., "Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan—a 3-year prospective study," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 106, no. 2, pp. 366–372, 2014.
- [25] R. J. Johnson, D.-H. Kang, S. Kivlighn et al., "Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?" *Hypertension*, vol. 41, no. 6, pp. 1183–1190, 2003.
- [26] M. Yokoi, S.-I. Yamagishi, M. Takeuchi et al., "Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 89, no. 6, pp. 673–675, 2005.
- [27] T. Marumo, T. Noll, V. B. Schini-Kerth et al., "Significance of nitric oxide and peroxynitrite in permeability changes of the retinal microvascular endothelial cell monolayer induced by vascular endothelial growth factor," *Journal of Vascular Research*, vol. 36, no. 6, pp. 510–515, 1999.

- [28] X. Zhang, H. Zeng, S. Bao, N. Wang, and M. C. Gillies, "Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment," *Cell & Bioscience*, vol. 4, article 27, 2014.
- [29] H. Funatsu, H. Yamashita, S. Nakamura et al., "Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 2, pp. 294-301, 2006.
- [30] H. Shimada, E. Akaza, M. Yuzawa, and M. Kawashima, "Concentration gradient of vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with diabetic macular edema," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 50, no. 6, pp. 2953-2955, 2009.
- [31] S. H. Javanmard, Z. Hasanpour, Z. Abbaspoor, G. A. Naderian, and M. Jahanmard, "Aqueous concentrations of VEGF and soluble VEGF receptor-1 in diabetic retinopathy patients," *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 17, no. 12, pp. 1124-1127, 2012.
- [32] S. Sonoda, T. Sakamoto, T. Yamashita, M. Shirasawa, H. Otsuka, and Y. Sonoda, "Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular EDEMA," *Retina*, vol. 34, no. 4, pp. 741-748, 2014.
- [33] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, "Relationship between optical coherence tomography-measured central thickness and visual acuity in diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 3, pp. 525-536, 2007.
- [34] Q. D. Nguyen, S. Tatlipinar, S. M. Shah et al., "Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 142, no. 6, pp. 961-969, 2006.
- [35] S. Sonoda, T. Sakamoto, M. Shirasawa, T. Yamashita, H. Otsuka, and H. Terasaki, "Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 54, no. 8, pp. 5367-5374, 2013.
- [36] M. Ota, K. Nishijima, A. Sakamoto et al., "Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 10, pp. 1996-2002, 2010.
- [37] K. Kumagai, M. Furukawa, N. Ogi no, E. Larson, M. Iwaki, and N. Tachi, "Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse non-tractional diabetic macular edema," *Retina*, vol. 29, no. 4, pp. 464-472, 2009.

## **3.2. Klinický výzkum makulárního edému a jeho příčin na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci.**

Vývoj léčby u pacientů s makulárním edémem je v posledním desetiletí oproti minulým létům velmi rychlý. Přicházejí nové léky, nová doporučení vycházející často z dat klinických studií. Nicméně reálná praxe je svým prostředím poněkud odlišná od prostředí klinických studií a proto má svůj nezastupitelný význam sledování léčby vlastních pacientů v každodenní praxi, analýza těchto poznatků s následnými doporučeními, která jsou později často obohacem reálné praxe a vedou až k úpravám doporučovaných léčebných postupů. Touto problematikou se zabývá kapitola **3.2.1. Makulární edém v klinické praxi, výsledky a doporučení.**

### **3.2.1. Makulární edém v klinické praxi výsledky a doporučení**

V této kapitole jsou jednak shrnuty literární informace o možnostech konzervativní terapie pacientů s centrální serózní chorioretinopatií, ale také literární informace o významu morfologických změn v makule pacientů s vlhkou formou VPMD pro efekt anti-VEGF léčby. Součástí této kapitoly je práce autora přinášející první vlastní výsledky z klinického výzkumu léčby CSCHR betablokátozem a následuje práce autora vystihující jeho pozorování v oblasti morfologie makuly pacientů s vlhkou formou VPMD a jejího významu pro anti-VEGF léčbu.

### **3.2. 2. Makulární edém v klinické praxi výsledky a doporučení – literární data**

V medikamentózní terapii centrální serózní chorioretinopatie byly zkoušeny vitamíny, vasoprotektiva, antibiotika, resorbencia, vasodilatancia, nesteroidní antiflogistika, lze dohledat zprávy o terapii fenylbutazonem, tolazolinem, gamaglobulinem.

Současná teorie patogeneze CSCHR předpokládá stresem navozenou adrenergní dysregulaci chorioideální cirkulace. Snížení arteriálního plnění v řečišti jako je choroidea vede k aktivaci leukocytů a jejich nahromadění a vzniká leukocytární zátka s následným kapilárním a venózním městnáním. Dochází k aktivaci proteolytických enzymů a ke zvýšené exsudaci tekutiny z kapilár choroidálních lobulů pod pigmentový list sítnice s jeho následnou ablací. Ablace znamená mechanický stres pro buňky pigmentového listu, následně se aktivují jejich lysozomální enzymy, které společně s proteolytickými a leukocytárními enzymy vytvoří defekt v pigmentovém listu sítnice, kterým proudí tekutina pod neurosenzorický list sítnice za vzniku klinické manifestace choroby (4). Užití

betablokátorů v terapii centrální serózní chorioretinopatie vychází z faktu, že betablokátoři snižují vyplavování katecholaminů z centrálního nervového systému a tím tlumí aktivitu adrenergního systému. Blokace beta adrenergních receptorů v buňkách pigmentového listu sítnice přispěje ke stabilizaci transportních dějů na membráně těchto buněk. Vlastní zkušenost s léčbou CSCHR betablokátořem metipranololem a doporučení pro praxi jsou obsahem následné autorovy práce.

V léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace se pozornost začala obracet k anatomickým změnám v makule se snahou vypořádat vliv morfologických změn na účinnost léčby. Současné práce si všímají především významu ablace pigmentového listu makuly (PED), subretinální tekutiny (SRF) a intraretinálních cyst (IC) na výslednou zrakovou ostrost. Literárně se udává, že výskyt IC statisticky signifikantně koreluje s úrovní vstupní nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA). Pacienti zařazení k léčbě s IC v neuroepitelu makuly mají v průměru o -5,98 +/-0,85 písmen Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (P ETDRS) optotypové tabule horší vstupní vízus než pacienti bez IC. Pacienti zařazení k léčbě s IC v neuroepitelu makuly, které nevymizely po 12T léčby měli vstupní BCVA v průměru horší o další -3,92 +/-1,04 P ETRDS (p=0,002).

Anatomická odezva na zahájenou anti-VEGF léčbu je v závislosti na anatomickém nálezu v makule na počátku léčby proměnlivá. Po 3 úvodních injekcích anti-VEGF léčiva se dá očekávat plná resorbce SRF a IC v 74% případů, u PED jen u 38% případů.

Po úvodních 3 injekcích anti-VEGF léčiva se dá očekávat v průměru vzestup BCVA o +10,37 +/-0,8 P ETDRS. Pacienti s IC na začátku léčby mají po 3 inj. v průměru o 1,97 P ETDRS horší BCVA než je výše uváděný průměr. Pacienti s PED na začátku léčby mají po 3 inj. v průměru o 2,27 P ETDRS horší BCVA než je průměr +10,37 +/-0,8 P ETDRS.

Morfologický nálezn v makule při zahájení léčby predikuje ZO po celou dobu léčby. Nejlepší BCVA vykazují pacienti se SRF na začátku léčby (bez IC, bez PED). S narůstající délkou léčby má pro výslednou zrakovou ostrost stále větší dopad přítomnost PED na začátku léčby. Nejhorší BCVA vykazují pacienti s IC na začátku léčby. Úplně nejhorší BCVA vykazují pacienti s IC na začátku léčby, které nevymizely po 3 úvodních injekcích anti-VEGF léčiva. Současně se předpokládá, že IC, které nevymizí po 3 úvodních injekcích anti-VEGF léčiva nesouvisí s exsudativní aktivitou nemoci, ale jsou již obrazem neurodegenerativních změn v makule na podkladě chronického průběhu patologické léze.

V průběhu sledování a léčby je potřeba si všimnout nově se tvořícího a progredujícího PED. Právě nově vzniklé či narůstající PED odráží reaktivaci vlastního subretinálního chorobného procesu. Následný vznik IC spojený s poklesem BCVA je důsledkem degenerace neuroepitelu

(69,70).

Vlastní pozorování změn morfologického nálezu v makule pacientů s vlhkou formou VPMD léčených ranibizumabem jsou obsahem následné autorovy práce.

**3.2. 3. Chrapek, O., Jirková, B., Kandrnl, V., et al. Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015, 159 (1), p. 120-123. IF 1.661.**

## Treatment of central serous chorioretinopathy with beta-blocker metipranolol

Oldrich Chrapek<sup>a</sup>, Barbora Jirkova<sup>a</sup>, Vit Kandrna<sup>b</sup>, Jiri Rehak<sup>a</sup>, Martin Sin<sup>a</sup>

**Aim.** The purpose of this study was to evaluate the effect of the systemically administered betablocker metipranolol on the course of central serous chorioretinopathy (CSC).

**Methods.** A prospective double-blind study involving 48 patients with a first attack of CSC not exceeding two weeks and who agreed to the follow-up ophthalmology examinations every week. The group was divided into a metipranolol group (n=23), receiving 10 mg of drug twice per day and a placebo group (n=25). The outcome measure was time in weeks from drug intervention (metipranolol vs. placebo) to reattachment of macula neuroepithelium.

**Results.** There was no statistically significant difference in duration of CSC in patients who used metipranolol and those who used placebo ( $P=0.341$ ).

**Conclusions.** In a prospective double-blind study, we found no effect of the betablocker metipranolol on the duration of central serous chorioretinopathy.

**Key words:** betablocker, central serous chorioretinopathy, metipranolol

Received: November 26, 2012; Accepted: February 26, 2013; Available online: March 21, 2013  
<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2013.015>

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno  
Corresponding author: Martin Sin, e-mail: [sin.martin@seznam.cz](mailto:sin.martin@seznam.cz)

### INTRODUCTION

Central serous chorioretinopathy (CSC) is a clinical entity known since 1866, when it was first described by Albert von Graefe under the name central recurrent retinitis<sup>1</sup>. CSC occurs most frequently between the ages of 20-50 and affects the eyes of persons who are otherwise healthy. It is manifested only in one eye, impairment of both eyes is very rare and almost never simultaneously. It is more frequent in males than females: reported ratio ranges from 3:1 to 9:1 (ref.<sup>2,3</sup>). Older patients with CSC have an average lower visual acuity, more frequent diffuse retinal pigment epitheliopathy, bilateral impairment and secondary choroidal neovascularisation<sup>4,5</sup>. Efficient conservative treatment for CSC is still subject to investigation as are its putative causes. Some authors claim that it may be caused by systemic and retrobulbar administration of corticosteroids<sup>6,7</sup>. Avcı et al and Fabianova et al described positive experience with the betablockers, metipranolol and metoprolol. These proved useful in all patients with acute attack of CSC reducing the duration of serous detachment of macular neuroepithelium for a period shorter than 10 weeks<sup>8,9</sup>.

We decided to test these findings using one of the betablockers on acute CSC.

### MATERIALS AND METHODS

From 2005-2010, we evaluated in a prospective double-blind placebo controlled study, the effect of the non-selective betablocker metipranolol administered in a dose

of 10 mg twice a day on the course of acute attack of CSC.

Metipranolol was administered to 23 patients, 19 males and 4 females, average age 44 years. The right eye was affected 14 times, and the left 9 times. Placebo was administered to 25 patients, 17 males and 8 females, average age 44 years. The right eye was affected 12 times, and the left 13 times. The inclusion criteria for the study group were only patients with a first attack of CSC, no eye operation or laser photocoagulation performed in the past, no trauma to the eyes, no cloudy eye media detected or exudation to the vitreous body, no occlusive vessel disease, hypertensive or diabetic retinopathy, vitreoretinal traction, melanoma type lesions, hemangioma or other unusual retinal or choroideal abnormality. Non-cooperative patients and patients with allergy to fluorescein were excluded. There were also no patients included in the group with leakage greater than 250 micrometres in diameter detected during the early phase of fluorescein angiography in order to exclude a possible subretinal neovascular membrane. In all patients there was CSC of recent onset and a history of complaints no longer than two weeks. We evaluated the visual acuity on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) visual acuity chart. Diagnosis was established on the basis of biomicroscopic examination with macular oedema observation, fluorescein angiography with the finding of the point of leakage (Topcon digital system) and optical coherence tomography (OCT) demonstrating the detachment of the neuroepithelium of the macula (OCT3 Stratus). Using computer perimetry we demonstrated decreased retinal sensitivity of the macula in the eye with the acute CSC



compared with the other unaffected eye. All patients were examined by their own general practitioner. The group included only those patients with no contraindications to systemic administration of betablockers demonstrated and who agreed to the follow-up examinations of the eye every week. The outcome measure was chosen as time in weeks since drug intervention/placebo to reattachment of macula neuroepithelium. The reattachment of the neuroepithelium of the macula was confirmed with OCT. As a criterion of therapeutic success we selected reattachment of neuroepithelium at the latest, within 16 weeks of intervention. If within this time frame there was no reattachment of macula neuroepithelium, it was left to the discretion of the study doctor, whether the patient would be treated with laser photocoagulation or if he/she would continue with conservative therapy.

The study drug/placebo were prepared in the hospital pharmacy. These were visibly identical capsules. One type of capsule in a vial with a purple strip contained crushed tablets of metipranolol in a dose of 10 mg in one capsule. The second type of capsule in a vial with a green strip did not contain the active ingredient. Patients in both groups took 1 capsule in the morning and 1 in the evening. Only one physician in the research team kept records on the content of the vial and what individual patients used. He/she did not contribute during the study to the entry, interim or final examinations and only at the conclusion of the trial, disclosed the treatment option of each patient.

For statistical comparison we used the Mann-Whitney U test and the significance level was 0.05.

## RESULTS

In 23 patients of metipranolol group the average entry visual acuity was 78 ETDRS letters and the average entry macular thickness was 346 micrometers. The average duration of the neuroepithelium detachment in this group was 13 weeks. The shortest period of neuroepithelium detachment was 1 week long, the longest period of neuroepithelium detachment was 42 weeks long. In the metipranolol group, 16 patients achieved reattachment of macula neuroepithelium within 16 weeks of intervention (successful) and 7 did not (unsuccessful). No laser photocoagulation was done on any of the unsuccessfully treated patients. In the moment of neuroepithelium reattachment the average final visual acuity was 84 ETDRS letters and the average final macular thickness was 178 micrometers. The duration of metipranolol administration in weeks to reattachment of neuroepithelium for each patient is shown (Fig. 1).

In 25 patients of the placebo group the average entry visual acuity was 76 ETDRS letters and the average entry macular thickness was 338 micrometers. The average duration of the neuroepithelium detachment in this group was 12 weeks. The shortest period of neuroepithelium detachment was 4 weeks long. The longest period of neuroepithelium detachment was 48 weeks long. In the placebo group, 21 patients achieved reattachment of macula neuroepithelium within 16 weeks (successful) and

4 did not (unsuccessful). No laser photocoagulation was performed on any of the unsuccessful cases. In the moment of neuroepithelium reattachment the average final visual acuity was 83 ETDRS letters and the average final macular thickness was 182 micrometers. The duration of placebo administration in weeks to reattachment of neuroepithelium for each patient is shown (Fig. 2).

The Mann-Whitney test showed no statistically significant difference between the duration of therapy in patients taking metipranolol and in those who took placebo ( $P=0.341$ ). It was therefore not possible to demonstrate that betablocker metipranolol administered in a dose of 10 mg twice per day statistically significantly shortened the duration of complaints and accelerated reattachment of macula neuroepithelium in patients with acute attack of CSC.

## DISCUSSION

Use of betablockers in the treatment of CSC comes from past research. In 1966 Potts reported that the flow in precapillar arteriols in the submacular choroidea is controlled by ciliary nerves and he hypothesised that CSC may be due to faulty neural control of submacular choroidea perfusion<sup>10</sup>. Since then various authors have re-

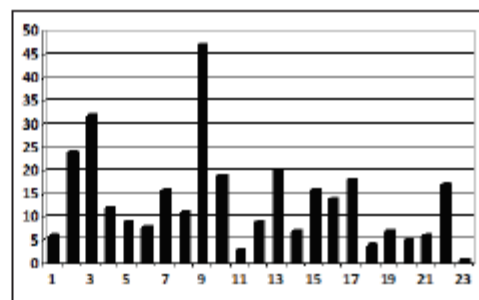


Fig. 1. Duration of therapy of 23 patients during the administration of metipranolol 2 times 10 mg per day expressed in weeks.

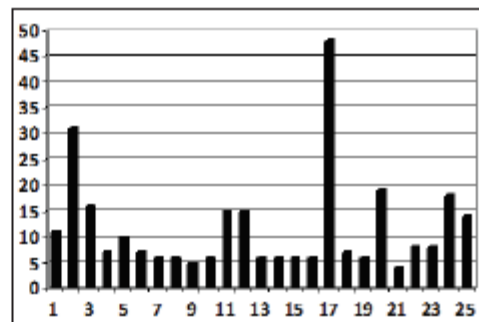


Fig. 2. Duration of therapy in 25 patients during the administration of placebo expressed in weeks.

ported an image of CSC on the retina of experimental animals after intravenous administration of epinephrine<sup>15,13</sup>. Yannuzzi demonstrated that among his patients with CSC there were more frequently type A personalities, who typically have higher levels of epinephrine, norepinephrine and cortisol in blood plasma along with higher activity of the adrenergic system<sup>14</sup>. One explanation for CSC pathogenesis is that stress induces adrenergic dysregulation of the choroidal circulation. Reduction of arterial filling in circulation regions such as choroidea results in activation of leukocytes which accumulate with subsequent leukocyte plugs followed by capillary and venous congestion. Activation of proteolytic enzymes and increased exudation of fluid from the capillaries of choroidea lobules under the retinal pigment epithelium with its subsequent detachment follows. Detachment means a mechanical stress for cells of the retinal pigment epithelium. Their lysosomal enzymes are then activated, which simultaneously with proteolytic and leukocyte enzymes create a defect in retinal pigment epithelium, through which flows fluid under the neurosensory layer of the retina with the development of clinical manifestation of the disease<sup>2</sup>. In 1984 Koh and Chader showed experimentally the presence of beta-adrenergic receptors in cells of the retinal pigment epithelium in chicken<sup>15</sup>. Spitznas et al. stated that excessive adrenergic stimulation of beta-adrenergic receptors of cells of the retinal pigment epithelium results in elevation of intracellular concentration of cAMP with subsequent dysfunction of the ion pump in the cell membrane of the retinal pigment epithelium. The result is influx of fluid under the retinal neuroepithelium<sup>16</sup>. Use of betablockers in the treatment of CSC is based on the fact that betablockers reduce release of catecholamines from the CNS and in this way attenuate activity of the adrenergic system. Blockage of beta-adrenergic receptors in the cells of the retinal pigment epithelium contributes to stabilisation of transport events in these cell membranes.

Avci, Deutman was the first to report the use of the beta-one selective blocker metoprolol in a dose of 50 mg twice per day in the treatment of an acute attack of CSC. The treatment was used in seven eyes. The results showed that onset of the remission of CSC took place in all patients at the latest, within ten weeks of commencing treatment<sup>8</sup>. Fabianova et al. used the beta non-selective blocker metipranolol in a daily dose of 10 mg twice a day in 21 patients; in 30 patients they administered the beta-one selective blocker metoprolol in a dose of 50 mg twice per day. In all patients there was remission of CSC at the latest, within 6 weeks of commencing therapy<sup>9</sup>.

In 2002 we published our experience with the treatment of CSC using the non-selective betablocker metipranolol in a dose of 5 mg twice per day. We treated 13 patients with acute attack of CSC. We reported that in 11 patients (84.6%) there was reattachment of neuroepithelium of the macula within four months of therapy; on average in 8.8 weeks. In two patients (15.4%) this conservative therapy did not result in reattachment of macula neuroepithelium even after 4 months of treatment. In one such unsuccessfully treated patient, we proceeded

to direct laser photocoagulation of the leaking point, after which reattachment occurred in 7 weeks; in the second eye the leakage point was not treatable with laser due to its localisation near the centre of foveola and therefore we continued with conservative therapy. We increased the dose of metipranolol to 10 mg twice per day and reattachment occurred after 10 weeks of therapy<sup>17</sup>. A dose of metipranolol 10 mg twice a day has been described in the literature as successful<sup>9</sup>. For this reason, we decided to confirm the effect of metipranolol in a daily dose of 10 mg twice per day in the treatment of CSC in a prospective double-blind study. From the results of the present study in a group of patients who used metipranolol in a dose of 10 mg twice a day we demonstrated reattachment of macula neuroepithelium in 16/23 patients within 16 weeks of therapy and the treatment was evaluated as effective; treatment failed in 7/23 patients. In the placebo group reattachment of the macula neuroepithelium occurred in 21/25 patients within 16 weeks and was counted as successful. Treatment failed in 4 patients using the 16 week criterion. The average duration of the neuroepithelium detachment in the metipranolol/placebo group was 13/12 weeks. One possible explanation for these results is that the cause of serous detachment of the macula neuroepithelium in patients with CSC is complex, involving mechanisms not understood to date and a dysfunction which cannot be treated by the betablocker metipranolol.

## CONCLUSION

In a prospective double-blind study we demonstrated that the betablocker metipranolol administered in a dose of 10 mg twice a day does not statistically significantly shorten the duration of serous detachment of neuroepithelium of the macula in patients with an acute attack of CSC.

## ACKNOWLEDGEMENT

The study was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigations required by the Ethic Committee of University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry of Palacky University Olomouc to which all authors are affiliated.

Authorship contributions: OC: study design; OC, BJ: manuscript writing; OC, JR, MS: data collection; OC, JR, MS: literature search; VK: statistical analysis; JR: final approval.

Conflict of interest statement: The authors stated that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

## REFERENCES

1. Von Graefe A. Über centrale recidivierende Retinitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1866;12:211-5.

2. Fabianova J, Porubská M, Cepilova Z. Centralna serozna chorioretinopatía- nový model etiopatogenezy. *Cesk Slov Oftalmol* 1998;54:405-88.
3. Kondrova J. Centralni serozni chorioretinopatie. *Cesk Slov Oftalmol* 1995;51:304-9.
4. Romani A, Bartolomei MP, Puccioni M, Malfatti P. Alterazione del senzo cromatico conseguente a corioretinopatia sierosa centrale. *Ann Oftal Clin Oculist* 1987;113:759-63.
5. Brancato R, Bandello F. Central serous retinopathy (atypical forms). *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1991;240:119-31.
6. Harada T, Harada K. Six cases of central serous choroidopathy induced by systemic corticosteroid therapy. *Doc Ophthalmol* 1985;60:37-44.
7. Bandello F, Incorvaia C, Rosa N, Parmeggiani F, Costagliola C, Sebastini A. Bilateral central serous chorioretinopathy in a patient treated with systemic cortico-steroids for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:123-6.
8. Avci R, Deutman AF. Die Behandlung der zentralen serösen Choroidopathie mit dem Betarezeptorenblocker Metoprolol. *Klin Monbl Augenheilkd* 1993;202:199-205.
9. Fabianova J, Porubská M, Cepilova Z. Centralna serozna chorioretinopatía- liecba betablokatormi. *Cesk Slov Oftalmol* 1998;54:401-4.
10. Potts AM. An hypothesis on macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966;70:1058-62.
11. Miki T, Sunada I, Hagaki T. Studies on chorioretinitis induced in rabbits by stress (Repeated administration of epinefrine). *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1972;76:1045-57.
12. Nagayoshi K. Experimental study of chorioretinopathy by intravenous injection of adrenaline. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1971;75:1720-7.
13. Yasuzumi T, Miki T, Sugimoto K. Electron microscopic studies of epinefrine choroiditis in rabbits. I. pigment epithelium and Bruch's membrane in the healed stage. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1974;78:588-98.
14. Yannuzzi LA. Type-A behaviour and central serous chorioretinopathy. *Retina* 1987;7:111-30.
15. Koh SWM, Chader GJ. Retinal pigment epithelium in culture demonstrates a distinct beta-adrenergic receptor. *Exp Eye Res* 1984;38:7-13.
16. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: a new working hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;24:321-4.
17. Chrapek O, Spackova K, Rehak J. Liecba centralni serozni chorioretinopatie betablokatory. *Cesk Slov Oftalmol* 2002;58:382-6.

**3.2. 4. Chrapek, O., Jarkovský, J., Šín, M., et al. Prognostic factors of early morphological response to treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration. Journal of Ophthalmology. IF 1,935, Special Issue Advances in Retinal Therapeutics, Volume 2015 (2015), Article ID 867479, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/867479>**

Research Article

## Prognostic Factors of Early Morphological Response to Treatment with Ranibizumab in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration

Oldřich Chrapek,<sup>1</sup> Jiří Jarkovský,<sup>2</sup> Martin Šin,<sup>1</sup> Jan Studnička,<sup>3</sup> Petr Kolář,<sup>4</sup>  
Barbora Jirková,<sup>1</sup> Ladislav Dušek,<sup>2</sup> Šárka Pitrová,<sup>5</sup> and Jiří Řehák<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, I. P. Pavlova 6,  
775 20 Olomouc, Czech Republic

<sup>2</sup>Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Kamenice 126/3,  
625 00 Brno, Czech Republic

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague and  
University Hospital in Hradec Králové, Sokolská 581, 500 03 Hradec Králové, Czech Republic

<sup>4</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, Czech Republic

<sup>5</sup>Private Eye Clinic, V Hůrkách 1296/10, 158 00 Prague, Czech Republic

Correspondence should be addressed to Petr Kolář; [pe.kolar@gmail.com](mailto:pe.kolar@gmail.com)

Received 6 May 2014; Revised 13 August 2014; Accepted 20 August 2014

Academic Editor: Thomas A. Albini

Copyright © 2015 Oldřich Chrapek 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.** To assess the significance of age, gender, baseline best corrected visual acuity, baseline macula thickness, and type and size of choroidal neovascularization in early morphological therapeutic response to ranibizumab treatment in patients with the wet form of age-related macular degeneration. **Methods.** From 09/2008 to 06/2013 we evaluated 1153 newly diagnosed, treatment-naïve patients treated with ranibizumab. Based on the morphological findings in the macula following the initial 3 injections of ranibizumab, the patients were divided into two groups based on active and inactive choroidal neovascularization. **Results.** After the initial 3 injections of ranibizumab, we examined the sample of 841 eyes with active CNV and 312 eyes with inactive CNV. In the inactive group, we found a statistically higher proportion of occult CNV ( $P < 0.001$ ) and lower incidence of CNV greater than 5DA ( $P < 0.001$ ) compared with the active group. We found no statistically significant difference in age, gender, baseline best corrected visual acuity, or baseline macula thickness between the inactive and active groups. **Conclusion.** Occult CNV and CNV smaller than 5DA are optimistic factors for a better morphological therapeutic response at the beginning of ranibizumab treatment.

### 1. Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is subdivided into the dry form and the wet form. According to Bressler et al., 90% of legal blindness from AMD is caused by the wet form [1]. The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) evaluated the benefit of ranibizumab in a dose of 0.5 mg per month. At 12 months, 95% of patients had lost <15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters from baseline

and 34% of patients had a best corrected visual acuity (BCVA) gain of  $\geq 15$  ETDRS letters [2]. The study Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization (CNV) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (SUSTAIN study) was designed to further evaluate the safety, tolerability, and efficacy of optical coherence tomography (OCT)/BCVA-guided, individualized, and flexible pro re nata (PRN, as needed) dosing regimen for ranibizumab. At 12 months, 92.5% of patients had lost <15 ETDRS letters from baseline and 19.3% of patients had a BCVA gain of  $\geq 15$  ETDRS letters [3].

Whether the fixed or PRN regimen was used in the treatment of wet AMD, the therapeutic response of individual patients was not always the same. Current observations suggest that the factors which affect the response to the initial treatment with ranibizumab are individual.

The aim of this study was to assess the importance of various factors (age, gender, baseline BCVA, baseline macula thickness, and type and size of CNV) for early morphological therapeutic response to ranibizumab in clinical practice.

## 2. The Population and Methodology

The treatment of patients with wet AMD is centralized into 9 tertiary referral centres in the Czech Republic (see Appendix). Anonymised data on treatment efficacy and safety have been consecutively entered into the Czech national database AMADEuS (Age-Related Macular Degeneration in patients in the Czech Republic) since September 2008. The main aim of this registry is to collect basic epidemiologic data on patients diagnosed with wet AMD in the Czech Republic, document standard diagnostic and therapeutic patterns, and assess treatment efficacy in standard clinical practice. The data collection is independent of all treatment decisions; it does not affect a patient's access to treatment and fully complies with all ethical as well as legal requirements for noninterventional data collection in the Czech Republic. All patients have given written informed consent to the treatment, as well as data collection. The reported investigations were in accordance with the principles of the current version of the Declaration of Helsinki.

The data are recorded from the moment of diagnosis and start of treatment at regular 3-month intervals for half a year. In the following period, the record is completed every 6 months. Each record presumes biomicroscopic examination of the retina, determination of BCVA using the ETDRS chart, and an OCT examination (OCT 3 Stratus). The first visit involves fluorescein angiography (FA); indocyanine green angiography (ICGA) is used only if it is necessary for determining a diagnosis. Based on the examinations, compulsory and optional data are specified. The compulsory data always include BCVA expressed by the number of ETDRS letters, the central thickness of macula in 1 mm of macula in  $\mu\text{m}$ , and volume in 6 mm of macula in  $\text{mm}^3$ . The first visit also involves recording age and gender and measuring type and size of CNV using FA or ICGA. Patients with diagnosed wet form of AMD who meet the Czech Society of Ophthalmology criteria for initiation of treatment with the ranibizumab are entered into the registry. Ranibizumab therapy in the Czech Republic is indicated in patients with AMD who are older than 50 years, with predominantly classic, minimally classic, or occult CNV in subfoveal localization, a BCVA score between 70 and 35 letters (20/40–20/200 Snellen equivalent), total macular lesion area  $\leq 8$  disc area (DA), and submacular haemorrhage  $\leq 25\%$  of the total macular lesion area. Minimally classic and occult CNV must show signs of activity in the form of the presence of hard exudates, subretinal haemorrhages, or decrease in BCVA within the last 3 months by  $\geq 10$  letters of the ETDRS chart. In patients treated with ranibizumab

in a dose of 0.5 mg, there are two separate phases: the loading phase, followed by a PRN phase. In the loading phase, patients receive 3 consecutive monthly injections of ranibizumab (months 0–2), followed by a PRN phase when further treatment is given between and including months 3 and 11 according to the retreatment criteria.

Retreatment with ranibizumab is performed if the patient's BCVA worsened against BCVA recorded in the previous visit and if there is a demonstrable macular edema on OCT examination. The PRN method of application is also followed in the second year and all succeeding years of patient treatment.

Our study assessed the influence of age, gender, baseline BCVA, baseline macula thickness, and type and size of CNV on early morphological therapeutic response to ranibizumab in clinical practice. We studied these factors in terms of anatomical changes in the macula after 3 consecutive monthly injections of ranibizumab in the loading phase (months 0–2). The monitored factors: age, gender, baseline best corrected visual acuity, baseline macula thickness, and type and size of choroidal neovascularization nor any others parameters (visual acuity, OCT) had no influence on the treatment scheme in the loading phase.

From 01/09/2008 to 24/6/2013, 1153 newly diagnosed, treatment-naïve patients treated with ranibizumab were entered into the registry.

Following the 3 initial injections of ranibizumab, the patients were divided into two groups based on the morphological findings in the macula: a group with active CNV and a group with inactive CNV. In the group with active CNV, OCT screening revealed intraretinal macular edema, subretinal fluid accumulation, retinal pigment epithelium (RPE) detachment, fibrovascular RPE detachment, or the combination of all these findings. No vitreomacular traction was revealed.

In the group with inactive CNV, OCT screening revealed restored foveal depression and a scar at the site of CNV with no signs of exudation was apparent. No intraretinal macular edema, subretinal fluid accumulation, RPE detachment, or fibrovascular RPE detachment was found.

In both groups, we assessed the following parameters: gender and age of patients, type and size of CNV, baseline BCVA on the ETDRS chart, and baseline macular thickness.

Standard descriptive statistics were applied in the analysis: absolute and relative frequencies for categorical variables and median supplemented with 5th–95th percentiles and mean supplemented by 95% confidence interval for continuous variables. The statistical significance of differences between groups was analyzed using Pearson's chi-square test for categorical variables and Mann-Whitney *U* test for continuous variables.  $\alpha = 0.05$  was adopted as the level of statistical significance in all analyses.

The analysis was computed using the software PASW Statistics 19.0.1. (SPSS, Inc. 2010) and performed by the Institute of Biostatistics and Analyses at Masaryk University, Brno, operating independently of any AMD treating centre in the Czech Republic.

### 3. Results

The sample included 1092 patients, 38.6% men, average age 73.3 years (SD: 8.4), and 61.4% women, average age 74.2 years (SD: 8.6). The analysis included 1153 treated eyes; the right eye was treated 561 times, the left eye 592 times (both eyes were treated 61 times).

After the initial 3 injections (day 0, month 1, and month 2) of ranibizumab, in month 3 we examined the sample of 1153 eyes. Of these there were 841 eyes with active CNV (the active group) and 312 eyes with inactive CNV (the inactive group).

The sample in the active group included 37.9% of men and 62.1% of women. The sample in the inactive group included 41% of men and 59% of women ( $P = 0.338$ , Pearson's chi-square test).

The active and the inactive group included 29.3% and 27.9% of patients at the age <70 years, 43.4% and 42.9% of patients aged 70–80 years, and 27.3% and 29.2% of patients at the age >80 years ( $P = 0.237$ , Mann-Whitney  $U$  tests), respectively.

The active and the inactive group included 31% and 20.2% of patients with predominantly classic CNV, 21% and 19.9% with minimally classic CNV, and 47.9% and 59.9% with occult CNV, respectively. The inactive group showed statistically significantly higher presence of occult membranes and statistically significant lower presence of predominantly classic CNVs compared with the active group ( $P < 0.001$ , Pearson's chi-square test).

The active and the inactive group included 23.8% and 26.9% of patients with CNV < 2 disc areas (DA), 66.8% and 70.2% of patients with CNV 2–5 DA, 9.4% and 2.9% of patients with CNV > 5 DA, respectively. The inactive group showed statistically significantly lower presence of CNV > 5 DA compared with the active group ( $P < 0.001$ , Pearson's chi-square test).

The baseline BCVA in the range of 15–30 ETDRS letters was shown in 10.2% of patients in the active group and 10.9% of patients in the inactive group. The BCVA in the range of 31–60 ETDRS letters was shown in 62.5% of patients in the active group and 55.1% of patients in the inactive group. The baseline BCVA of >60 ETDRS letters was shown in 27.2% of patients in the active group and 34% of patients in the inactive group. The median of the baseline BCVA was 54 (5–95 percentiles: 22–73) and 55 (5–95 percentiles: 23–75) in the active and inactive group, respectively. We found no statistically significant difference in the value of the baseline BCVA between the groups ( $P = 0.066$ , Mann-Whitney  $U$  test).

19.3% of patients in the active group and 15.6% of patients in the inactive group had a baseline macular thickness of <250  $\mu\text{m}$ . The baseline macular thickness in the range of 250–400  $\mu\text{m}$  was shown in 51.7% of patients and 58.5% of patients, respectively, and baseline macular thickness of >400  $\mu\text{m}$  was shown in 29% and 25.9% of patients, respectively. The median of the baseline macular thickness was 330  $\mu\text{m}$  (5–95 percentiles: 190–600) and 337  $\mu\text{m}$  (5–95 percentiles: 201–535) in the active and inactive group, respectively. There was no statistically significant difference in the value of the baseline macular thickness between groups ( $P = 0.663$ , Mann-Whitney  $U$  test).

### 4. Discussion

In the literature, we found no publications describing prognostic factors for early morphological therapeutic response to treatment with ranibizumab in patients with wet AMD. We found only articles on prognostic factors for functional therapeutic response. Sarks, Killingsworth, and Gonzales noted that occult CNV may have a good functional treatment response. Sarks et al. [4] and Killingsworth [5] demonstrated histologically that the onset of CNV is characterized by intrachoroidal neovascularization followed by sub-RPE fibrovascular proliferation. Occult CNV which is fibrovascular tissue in the sub-RPE space may in part represent an earlier stage of CNV because it is in the same tissue plane. Up to 50% of occult CNV may then progress to classic CNV. Occult CNV as an earlier stage of the disease is assumed to be associated with less damage to photoreceptors in macula and successful treatment has a better prognosis [6].

In our study, we evaluated the impact of gender, age, baseline BCVA, baseline macular thickness, and type and size of CNV on early morphological therapeutic response following the 3 initial injections of ranibizumab. In the inactive group of 312 patients with complete regression of CNV activity after the initial 3 injections of ranibizumab, we found a statistically significantly higher proportion of occult membranes, statistically significant lower presence of predominantly classic CNV ( $P < 0.001$ ), and statistically significantly lower incidence of CNV > 5 DA ( $P < 0.001$ ) compared with the active group. We observed that smaller and occult CNV lesions have potentially better morphological therapeutic response with the disappearance of the CNV activity and resorption of the macular edema.

We found no significant impact of gender, age, value of baseline BCVA, or baseline macular thickness on early morphological therapeutic response after the initial 3 injections of ranibizumab.

The question remains whether positive morphological therapeutic outcomes are connected to positive functional results. Additional studies are needed to further clarify the relationship of morphological and functional results in ranibizumab treated patients with wet age-related macular degeneration.

### 5. Conclusion

The results showed positive early morphological therapeutic response with restored foveal depression and no signs of exudation on OCT in patients with higher incidence of occult CNV, lower incidence of predominantly classic CNV, and lower incidence of CNV > 5 DA.

There was no evidence of any effect of age, gender, baseline best corrected visual acuity, or baseline macula thickness on the early anatomical restoration of the macula. We believe that occult CNV and a CNV smaller than 5 DA are optimistic for better morphological therapeutic response at the beginning of ranibizumab therapy. To determine if other factors influence the morphological response to ranibizumab treatment in patients with wet AMD, further clinical studies are needed.

## Appendix

Participating AMADEUS Clinical Sites are as follows.

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague and University Hospital in Hradec Králové, Czech Republic: Associate Professor Jan Studnička MD., Ph.D., Jaroslava Dusová MD., Ivana Cermanová, Gabriela Blažková; Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic: Zora Dubská, MD., Ph.D., Bohdan Kousal, MD; Department of Ophthalmology, University Hospital, Olomouc, Czech Republic: Professor Jiří Reháček, MD., Ph.D., FEBO, Oldřich Chrápek, MD., Ph.D., Zuzana Prachařová, MD., Martin Šín, MD., Ph.D., FEBO; Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Central Military Hospital in Prague, Czech Republic: Jan Ernest, MD., Ph.D; Department of Ophthalmology, University Hospital, Brno, Czech Republic: Associate Professor Petr Kolář, MD., Ph.D., Daniela Vysloužilová, MD., Veronika Matušková, MD; Department of Ophthalmology, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic: Martin Hovorka, MD., Martina Závorková, MD; Department of Ophthalmology, University Hospital, Ostrava, Czech Republic: Jan Němčanský, MD., Pavel Šmehlík, MD; Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine in Plzeň, Charles University in Prague and University Hospital in Plzeň, Czech Republic: Dagmar Frdlíková, MD., Hana Fidranská, MD., Tomáš Nathanský, MD; Department of Ophthalmology, Teaching Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic: Miroslav Veith, MD., Stanislava Pokorná, MD.

## Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

## Acknowledgment

A grant from Novartis Pharma AG was received for the national registry AMADEUS.

## References

- [1] N. M. Bressler, S. B. Bressler, and S. L. Fine, "Age-related macular degeneration," *Survey of Ophthalmology*, vol. 32, no. 6, pp. 375–413, 1988.
- [2] P. J. Rosenfeld, D. M. Brown, J. S. Heter et al., "Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration," *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 14, pp. 1419–1431, 2006.
- [3] F. G. Holz, W. Amoaku, J. Donate et al., "Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 663–671, 2011.
- [4] J. P. Sarks, S. H. Sarks, and M. C. Killingsworth, "Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity," *Eye*, vol. 11, no. 4, pp. 515–522, 1997.
- [5] M. C. Killingsworth, "Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration," *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 233, no. 6, pp. 313–323, 1995.
- [6] C. R. Gonzales, "VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group Enhance efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis," *Retina*, vol. 25, pp. 815–827, 2005.



## 4. Závěr

Tato habilitační práce dokumentuje výzkumné projekty a zkušenosti na poli léčby makulárního edému, vzniklé v rámci skupiny specialistů zaměřujících se na Oční klinice FN a LF UP v Olomouci na choroby sítnice. Habilitační práce dokládá systematickosti výzkumu a péče u pacientů léčených pro makulární edém se snahou optimalizovat jejich léčbu a dlouhodobým úsilím zlepšit prognózu jejich zrakových funkcí a kvalitu života.

Makulární edém je dnes závažným problémem moderní oftalmologie. Vždyť ve vyspělých zemích světa je právě makulární edém vznikající na pokladě diabetické retinopatie a vlhké formy VPMD hlavními příčinami slepoty a praktické slepoty obyvatel. Jedná se o komplikovanou problematiku, kdy klinické týmy celého světa se snaží přinést nové poznatky ve prospěch pacientů. Výsledky našeho výzkumu a naše léčebné zkušenosti na poli makulárního edému jsou původními pracemi publikovanými i renomovanými impaktovanými vědeckými periodiky a přispívající tak k hledání řešení makulárního edému pacientů celého světa. Již dnes však můžeme říci, že se péče o pacienty s makulárním edémem v České republice za posledních dvacet let významně posunula vpřed. Jde o důsledek zavedení nových léčiv do klinické praxe, ale i celonárodních aktivit v nichž hraje naše pracoviště a skupina sítnicových specialistů klíčovou roli a autor této práce je důležitou součástí této skupiny.

## 5. Literatura (Která není součástí publikovaných prací začleněných do textu, nebo je citována v jiné souvislosti.)

1. Chrapek O. Diferenciální diagnostika makuly. 1. vydání, Novartis s.r.o., 2010.
2. Chrapek O, Řehák J. Centrální serózní chorioretinopatie. Trendy soudobé oftalmologie, Svazek 3, 1. vydání, Galén 2006, p. 15-38.
3. Spaide RF, Hall L, Haas A, et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203–13.
4. Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26–34.
5. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469–73.
6. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2010;117:1792–9.
7. Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752–63.
8. 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;23:288–98.
9. Moon JW, Yu HG, Kim TW, et al. Prognostic factors related to photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1315–23.
10. Lee PY, Kim KS, Lee WK. Severe choroidal ischemia following photodynamic therapy for pigment epithelial detachment and chronic central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:52–6.
11. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. 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;87:1453–8.
12. Chan WM, Lai TY, Lai RY, et al. Safety enhanced photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: one-year results of a prospective study. *Retina* 2008;28:85–93.

13. Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy: a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869–74.
14. Senturk F, Karacorlu M, Ozdemir H, et al. Microperimetric changes after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:303–9.
15. Rouvas A, Stavarakas P, Theodossiadis PG, et al. Long-term results of half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012;22: 417–22.
16. Nicolò M, Zoli D, Musolino M, Traverso CE. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012;153:474–80.
17. Karakus SH, Basarir B, Pinarci EY, et al. Long-term results of half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy with contrast sensitivity changes. *Eye (Lond)* 2013;27:612–20.
18. Nicolò M, Eandi CM, Alovisi C, et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1033–7.
19. 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;149:307–15.
20. Ohkuma Y, Hayashi T, Sakai T, et al. 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;251:1909–17.
21. 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 (Lond)* 2013;27:353–62.
22. Smreetschnig E, Ansari-Shahrezaei S, Hagen S, et al. Half-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2013;33:316–23.
23. Kang NH, Kim YT. Change in subfoveal choroidal thickness in central serous chorioretinopathy following spontaneous resolution and low-fluence photodynamic therapy. *Eye (Lond)* 2013;27:387–91.
24. Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010;149:441–6.

25. Macular Photocoagulation Study Group: Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: five- year results from randomized clinical trials. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, s. 1109-1114.
26. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch. Ophthalmol., 100, 1982, s. 912-918.
27. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularisation – Five years results from randomized clinical trials. Arch. Ophthalmol., 112, 1994, s. 500-509.
28. Macular Photocoagulation Study Group: Laser Photocoagulation of subfoveal Neovascular lesions in Age-Related Macular Degeneration. Results of a Randomised Clinical Trial., Arch. Ophthalmol., 109, 1991, p. 1220-1231.
29. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345.
30. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration: Two-year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization- Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560.
31. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) 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;108:841-852.
32. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration: Results of a Single Treatment in a Phase 1 and 2 Study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161-1173.
33. Guidelines for using Verteporfin in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update., Retina 2005;25:119-134.
34. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.

35. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, 119, p.198-207.
36. Verteporfin Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Three-Year Results of an Open-Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials-Tap Report No.5. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, p. 1307-1314.
37. 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;355:1-13.
38. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:14-26.
39. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al, EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118: 831–9.
40. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al, PIER Study Group. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239 – 48.
41. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119: 2537–48.
42. Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomised study. *Ophthalmol.*, 86, 1979, s.69-78.
43. Early Treatment Diabetic Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Report No. 1. *Arch. Ophthalmol.*, 103, 1985, s.1796-1806.
44. Early Treatment Diabetic Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Report No.2. *Ophthalmol.*, 94, 1987, s.761-774.
45. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119: 789–801.
46. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013;120:2013–22

47. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2015;122:2504–13
48. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt vs deferred laser treatment: 3-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012;119: 2312–8.
49. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122:375–81.
50. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:2247–54..
51. Kroll P, Büchele Rodrigues E, Hoerle S. Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221: 78-94.
52. Praidou A, Androudi S, Brazitikos P, et al. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy. *Current Diabetes Review* 2010; 6: 304-12.
53. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews* 2006; 2: 71-98.
54. Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 241 -5.
55. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19:442-55.
56. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:821-9.
57. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, et al. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 134: 348-353.
58. El-Asrar AM, Nawaz MI, Kangave D, et al. High-mobility group box-1 and biomarkers of inflammation in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2011; 17:1829-38.
59. Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. *Expert Opin Investig Drugs* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
60. Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE et al. Upregulation of RAGE and its ligands in

- proliferative retinal disease. *Exp Eye Res* 2006; 82:807-15.
61. Praidou A, Androudi S, Brazitikos P, et al. Angiogenic growth factors and their inhibitors in diabetic retinopathy. *Current Diabetes Review* 2010; 6: 304-12.
  62. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews* 2006; 2: 71-98.
  63. Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 167-78.
  64. Tombran-Think J. PEDF in angiogenic eye diseases. *Curr Mol Med* 2010; 10: 267-78.
  65. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-24.
  66. Grossin N, Wautier MP, Meas T, et al. Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level. *Diabetes Metab* 2008; 34: 392-5.
  67. Yokoi M, Yamagishi S-I, Takeuchi M, et al. Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 673-675.
  68. Krizova L, Kalousova M, Kubena A, et al. Increased uric acid and glucose concentrations in vitreous and serum of patients with diabetic macular oedema. *Ophthalmic Res* 2011; 46:73-9.
  69. Simader Ch, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic Parameters Relevant for Visual Outcome During Anti-Angiogenic Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* Volume 121, Number 6, June 2014.
  70. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, et al. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Apr;122(4):822-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.017.