

# Věkem podmíněná makulární degenerace – nové přístupy k léčbě

Alexandr Stěpanov

Oční klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou ztráty zraku lidí starších 65 let. U většiny pacientů lze zaznamenat suchou formu VPMD, která pozvolna progreduje do geografické atrofie. Přibližně u 10 % pacientů se vyvíjí rychle postupující vlhká forma VPMD, její hlavní známkou je přítomnost choroidální neovaskulární membrány. VPMD vzniká na základě spojení genetických faktorů a životního stylu pacienta. Léčbou volby vlhké formy VPMD jsou intravitreální přípravky proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru, v případě suché formy VPMD volíme přípravky s obsahem luteinu a hemorheoferézy. Léčba suché formy VPMD pomocí intravitreálního podání inhibitorů komplementu je v současné době ve stadiu výzkumu. Zásadním předpokladem úspěšné léčby je včasná diagnostika a zejména včasné zahájení terapie.

**Klíčová slova:** věkem podmíněná makulární degenerace, anti-VEGF přípravky, inhibitory komplementu, hemorheoferéza.

## Age-related macular degeneration – new treatment options

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of vision loss in people over the age of 65 in developed countries. In most patients, a dry form of AMD is noted, which gradually progresses. Choroidal neovascular membrane is the main sign of wet form of AMD which is present in 10 % of patients approximately. AMD develops because of an interaction between genetic and lifestyle factors of patients. The treatment of the choice of the wet form of AMD is intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections, in the case of the dry form of AMD we can choose dietary supplements with lutein and haemorheopheresis. Treatment of the dry form of AMD with intravitreal administration of complement inhibitors is currently under investigation. An essential prerequisite for successful treatment is early diagnosis and especially early initiation of the treatment.

**Key words:** age-related macular degeneration, anti-VEGF drugs, complement inhibitors, hemorheopheresis.

## Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je degenerativní onemocnění sítnice, které je hlavní příčinou praktické slepoty v populaci starší 65 let ve vyspělých zemích (1). U většiny pacientů nacházíme pomalu se rozvíjející suchou atrofickou formu VPMD, která je charakterizována změnami v retinálním pigmentovém epitelu (RPE) a tvorbou drúz mezi RPE a Bruchovou membránou (BM). Přibližně u 10 % pacientů se vyvíjí rychle postupující vlhká forma VPMD, její hlavní známkou je přítomnost choroidální neovaskulární

membrány (CNV). V takovém případě skončí 80–90 % nemocných praktickou slepotou.

## Epidemiologie

Prevalence nemoci je v přímé souvislosti s věkem pacienta. Epidemiologické studie uvádějí výskyt choroby ve věku 52 až 64 let u 1,6 % osob, u pacientů ve věku 65 až 74 let je tímto onemocněním postiženo až 11 % z celkové populace a u lidí ve věku 75 až 85 let je výskyt kolem 27,9 % (2). Předpokládá se, že v roce 2025 bude postiženo VPMD přibližně 28 milionů obyvatel EU (3).

## Etiopatogeneze

Hlavní místem postižení při VPMD jsou následující oční struktury: BM, RPE a vrstva choriokapilaris v cévnatce. Nedostatečná degradace během fagocytózy vede k ukládání metabolitů na úrovni RPE a BM s následnou tvorbou drúz. Degradace RPE má za následek pokles počtu fotoreceptorů v centrální krajině (4).

Poruchy v BM souvisejí se vznikem defektů, přes které prorůstají novotvořené cévy z vrstvy choriokapilaris pod RPE nebo dokonce přes RPE pod sítnici. Vznik CNV souvisí

se zvýšením tvorby angiogenních růstových faktorů v RPE a v zevních vrstvách neuroretiny. Přesná etiopatogeneze vzniku CNV není stále objasněna. Růst novotvořených cév podporuje fibroplastickou odpověď tkáně s následným rozvojem fibrovaskulární jizvy. Vzhledem k poruše hematoretinální bariéry vzniká perivaskulární exsudace s následnou ablací RPE a neuroretiny, doprovázenou intraretinálním edémem. Dalším projevem aktivity CNV je subretinální a intraretinální krvácení, které může být komplikováno hemoragickým odchlípením neuroretiny a krvácením do sklivcového prostoru (hemoftalmus) (4).

### Rizikové faktory

Je známo, že hlavním rizikovým faktorem onemocnění je věk pacienta (2). Výskyt VPMD u pacientů ve věku 45 až 65 let je nejvyšší u bělochů (5,4 %), Číňanů (4,6 %), hispánců (4,2 %) a nejnižší u černochů (2,4 %) (5). Další prokázané rizikové faktory zahrnují dědičnost a kouření (6). Mezi předpokládané rizikové faktory patří pohlaví, cerebrovaskulární onemocnění, hladina cholesterolu a tuků v krvi, nutriční faktory a antioxidanty, UV záření.

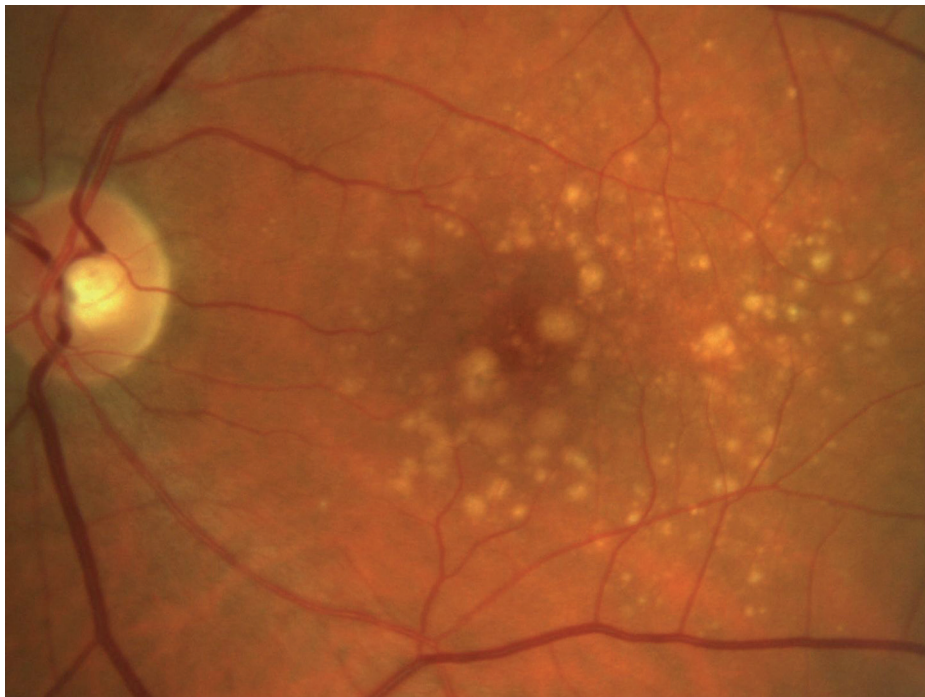
### Příznaky onemocnění

Nemoc se manifestuje příznaky poškození centrální části sítnice – makuly. Pokles centrální zrakové ostrosti (ZO) vede k obtížím s rozlišováním obličejů lidí v okolí, k neschopnosti řízení motorového vozidla, sledování televize a především zhoršení práce na blízkou vzdálenost (psaní, čtení, ruční práce...). Mohou být přítomny metamorfopsie (pokřivení obrazu) a centrální skotom. Zároveň pacienti vnímají pokles kontrastní citlivosti a barvocitu. Naštěstí nevzniká úplná slepota, jelikož periferní vidění zůstává zachováno dokonce i v terminálním stadiu choroby.

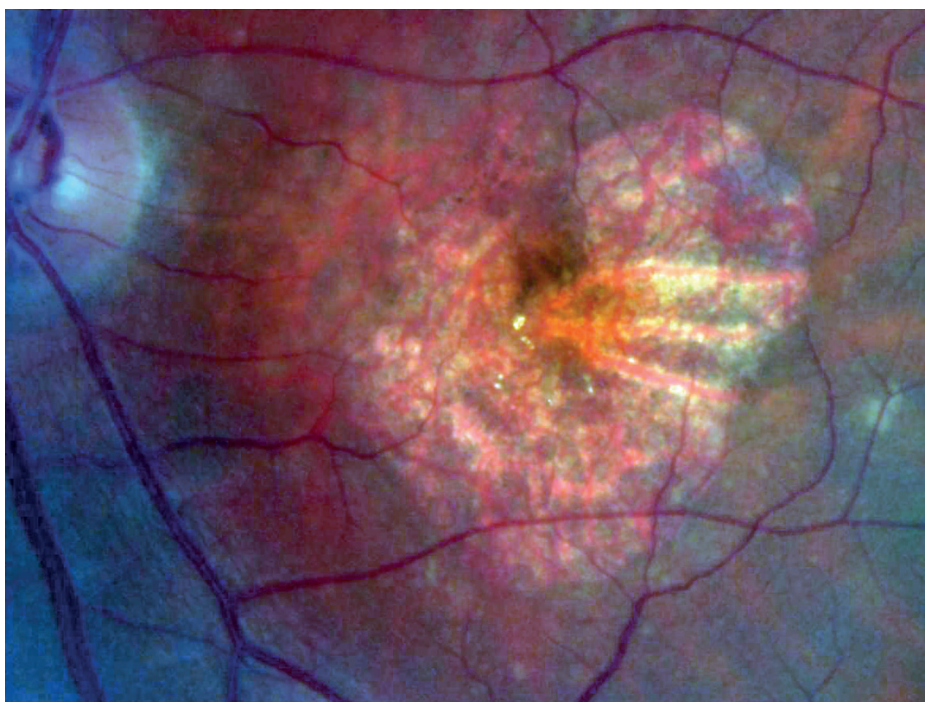
### Klinické změny

Objektivní nález při suché formě VPMD zahrnuje dysgrupace pigmentu v RPE a tvorbu drúz (depozita extracelulárního materiálu) střední (63 až 125  $\mu\text{m}$ ) a větší (> 125  $\mu\text{m}$ ) velikosti v centrální krajině (Obr. 1). Splývající drúzy jsou často doprovázeny drúzovou ablací RPE a jejich shlukování je považováno za významný rizikový faktor pro přechod choroby ve vlhkou formu (7).

**Obr. 1.** Suchá forma VPMD s nahromaděním měkkých i tvrdých drúz v makule



**Obr. 2.** Suchá forma VPMD ve stadiu geografické atrofie retinálního pigmentového epitelu



Dysgrupace pigmentu v centrální krajině se projevují jako zóny hyperpigmentací a depigmentací. Významný úbytek buněk RPE a fotoreceptorů v centrální krajině vede ke vzniku terminálního stadia suché formy VPMD – geografická atrofie RPE (Obr. 2). Hlavním objektivním nálezem vlhké formy VPMD je přítomnost CNV, která se projevuje ablací RPE a/nebo neuroretiny a intra/subretinálním edémem (Obr. 3).

### Léčba

Terapie VPMD prochází v posledních letech významným vývojem. Původním cílem byla jen léčba vlhké formy VPMD, která při přirozeném průběhu vede k centrálnímu skotomu a nevratnému poklesu ZO. Nicméně v průběhu posledních let se terapie zaměřuje i na suchou formu VPMD s cílem zastavit rozvoj geografické atrofie (GA) a přechod do vlhké formy VPMD.



## Léčba suché formy VPMD

V terapii suché formy VPMD hraje významnou roli preventivní farmakoterapie. Do studie AREDS 1 (Age-related Eye Disease Study 1) bylo zařazeno 3640 pacientů ve věku 55 let a více se suchou formou VPMD. Léčba spočívala v podávání antioxidantů – vitamínu E v dávce 400 IU, 500 mg vitamínu C, 15 mg beta-karotenu, 2 mg mědi a 80 mg zinku. V průběhu sledování během 6,3 let byla těžká ztráta ZO ve skupině pacientů léčených antioxidanty menší o 25 % než v kontrolní skupině (8). Klinická studie LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) prokázala u 90 pacientů s atrofickou formou VPMD v průběhu ročního sledování při podání 10 mg neesterifikovaného luteinu denně zlepšení ZO o jeden řádek ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů. Kromě toho se probandům zlepšila citlivost na kontrast, orientace v prostoru a zvýšila se hustota makulárního pigmentu (9).

## Farmakoterapie geografické atrofie

Na základě molekulárního složení makulárních drúz se v současné době předpokládá, že VPMD má imunologickou složku v patogenezi. Imunitní komplementový systém hraje velkou úlohu ve vzniku a rozvoji GA na základě genetické predispozice. Systém komplementu může být aktivován 3 samostatnými cestami:

komplexy antigen-protilátka (klasická cesta), mikrobiálními polysacharidy (lektin) a kontaktem s povrchem patogenních buněk (alternativní cesta). Následkem je zvýšení zánětlivé odpovědi, buněčná fagocytóza a aktivace komplexu membránového útoku. Na základě těchto informací je inhibice komplementu cestou, jak zastavit progresi suché formy VPMD a rozvoj GA.

Pegcetakoplan (APL-2®) je pegylovaný cyklický peptidový inhibitor komplementu C3. Ve druhé fázi placebem kontrolované studie FILLY byl pegcetakoplan aplikován do sklivcového prostoru pacientům s GA každý měsíc (1. skupina) nebo každý druhý měsíc (2. skupina). Třetí skupinu tvořili pacienti s placebem. Plocha a růst GA byly měřeny během ročního sledování pomocí autofluorescence fundu. Na konci studie byl zaznamenán pokles růstu GA o 29 % a 20 % v 1. a 2. skupině s APL-2 ve srovnání s kontrolní skupinou (10). Studie OAKS hodnotila účinnost pegcetakoplanu v měsíčním nebo dvouměsíčním podání u pacientů s GA. Závěrem bylo splnění primárního cíle a zastavení růstu lézí GA ve srovnání s placebem o 22 % (injekce à 1 měsíc) a 16 % (injekce à 2 měsíce) na konci ročního sledování (11).

Dalším inhibitorem C3 je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka NGM621 (NGM Biopharmaceuticals). V první fázi studie, která hodnotila bezpečnost intravitreálního podání

NGM621, byla prokázána její dobrá snášenlivost bez výskytu závažných nežádoucích účinků (12). V současné době probíhá 2. fáze studie CATALINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04465955), která hodnotí účinnost léčiva v léčbě GA.

Avacinkaptad pegol (Zimura®) je inhibitor komplementu C5, který v třetí fázi klinické studie GATHER1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02686658) prokázal účinnost v léčbě suché formy VPMD. Zpomalení růstu GA během ročního sledování bylo o 27,4 % ( $p = 0,0072$ ) ve skupině pacientů léčených 2 mg avacinkaptad pegolu a o 27,8 % ( $p = 0,0051$ ) v případě podání 4 mg avacinkaptad pegolu ve srovnání s placebem na konci 12měsíčního sledování (13). V současné době probíhá třetí fáze studie GATHER2 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04435366), která má potvrdit účinnost a bezpečnost léčby GA avacinkaptad pegolem.

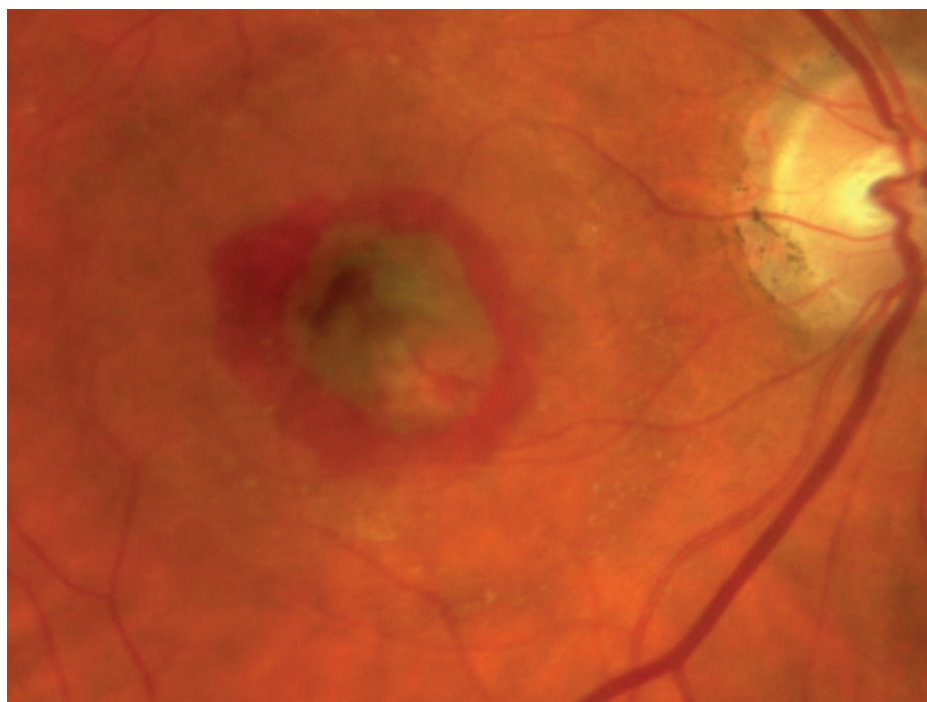
## Léčba hemorheoferézou

Hemorheoferéza je léčebná metoda, která může zastavit přechod suché formy VPMD do vlhké formy a stabilizovat nebo dokonce zlepšit zrakové funkce nemocných (14, 15). První použití této metody bylo zaznamenáno u pacientů s VPMD v roce 2000 (16). Rheoferéza je recentní metoda plazmatické filtrace, která použitím filtrů s dutými vlákny o otvorech v dimenzi nanometrů odstraní z krve exaktně definované spektrum vysokomolekulárních, rheologicky aktivních plazmatických proteinů. Série léčebných pulzů a odstranění proteinů vede k redukci bariéry difuze z BM a normalizuje metabolickou výměnu mezi RPE a choriokapilaris, zlepšuje výživu buněk RPE a neuroepitelu. Snížení ischemie snižuje produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) buňkami RPE. Předpokládá se i zlepšení průtoku krve cévnatkou (14).

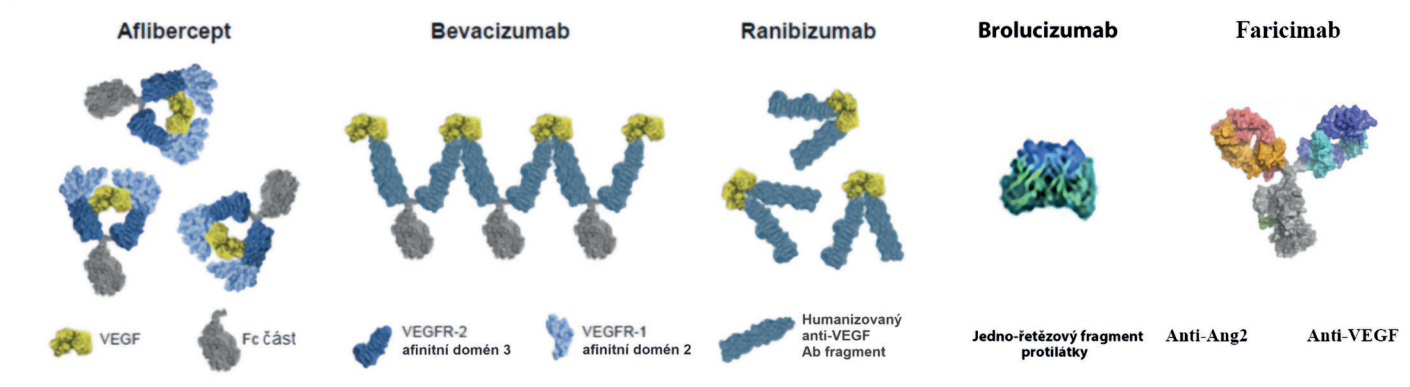
## Léčba vlhké formy VPMD

Zlatým standardem léčby neovaskulární (vlhké) formy VPMD je v současné době intravitreální podání inhibitorů VEGF. Anti-VEGF přípravky blokují účinek cévního endoteliálního růstového faktoru na jeho receptory na endoteliálních buňkách CNV a sítnicových cév. Malá velikost jejich molekul umožňuje po intravitreální aplikaci snadnou prostupnost přes sítnici k cílové CNV. V současné době jsou

**Obr. 3.** Vlhká forma VPMD se subretinálním krvácením



Obr. 4. Struktura anti-VEGF léků



schváleny pro intravitreální léčbu vlhké formy VPMD následující přípravky: ranibizumab, aflibercept, brolucizumab a faricimab. Struktura molekul anti-VEGF léků představuje základ pro pochopení jejich klinické farmakologie (Obr. 4). Základní charakteristiky anti-VEGF přípravků jsou uvedeny v tabulce 1.

Bevacizumab (Avastin®) je plně humanizovaný IgG1 o velikosti 148 kDa schválený k intravenózní léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním (metastazující karcinom tlustého střeva nebo rekta, karcinom prsu, plicní karcinom, karcinom ledvin, nádory vaječníků a vejcovodů). Tento lék je také široce používán v intravitreální léčbě očních onemocnění v režimu „off-label“, jelikož neexistuje schválení Federálního úřadu pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration – FDA) pro jeho použití v oftalmologii.

Ranibizumab (Lucentis®) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka o velikosti 48 kDa postrádající Fc část (17). Váže se se silnou afinitou na VEGF-A isoformy, a tím brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Doporučená dávka ranibizumabu je 0,5 mg v jednorázové intravitreální injekci, tj. v injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami ranibizumabu podávaného do stejného oka musí být alespoň čtyři týdny. Léčba se zahajuje jednou injekcí opakovaně každý měsíc do dosažení maximální ZO a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění, tj. žádná změna ZO a ostatních známek onemocnění v době probíhající léčby (18). U pacientů s vlhkou formou VPMD může být potřeba tři i více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou měsíčně. Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování průběhu onemocnění a na základě aktivity

onemocnění vyhodnocené podle ZO a/nebo anatomických parametrů navrhnutá i další případná léčba (19).

V klinické studii MARINA byla zjištěna u pacientů s minimálně klasickou CNV nebo okultní CNV u VPMD při měsíční aplikaci 0,5 mg ranibizumabu intravitreálně během dvou let ztráta ZO o méně než 15 písmen ETDRS optotypů u 90 % pacientů ve srovnání s 52,9 % neléčených pacientů. Statisticky významné zlepšení ZO o 15 a více písmen bylo zjištěno u 33,3 % očí ve srovnání s 3,8 % u skupiny s placebem (20). V klinické studii ANCHOR, která trvala dva roky, byla porovnávána účinnost ranibizumabu v léčbě klasické CNV při VPMD ve srovnání s účinností fotodynamické terapie (PDT) s verteporfinem. Ve skupině léčených měsíční intravitreální injekcí 0,5 mg ranibizumabu bylo 96,4 % pacientů se zhoršením ZO o méně než 15 písmen ETDRS

optotypů za jeden rok ve srovnání s 64,3 % pacientů léčených PDT. Statisticky významně se ZO zlepšila u 40,3 % o 15 i více písmen pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu ve srovnání s 5,6 % u pacientů léčených PDT (21).

Aflibercept (Eylea®) je rekombinantní fúzní protein o velikosti 115 kDa, který kombinuje Fc část plné monoklonální protilátky a dvě nejvyšší afinitní domény VEGF receptorů typu 1 a 2 (22). Po intravitreálním podání působí svými receptory jako návnada pro VEGF A, B a placentární růstový faktor (PIGF), a tím zamezuje jejich působení na receptory endotelových buněk sítnicových a choroidálních cév. Doporučená dávka afliberceptu je 2 mg, což přibližně odpovídá 50 mikrolitrům. Na počátku léčby afliberceptem se podává jedna injekce každý měsíc ve třech po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se dále prodlužuje na dva měsíce. Na základě léčbou dosažených

Tab. 1. Strukturní, farmakodynamické a farmakokinetické parametry anti-VEGF léčiv

	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept	Brolucizumab	Faricimab
Struktura	Humanizovaný IgG1	Humanizovaný Fab fragment	R-fúzní protein	Jednořetězový fragment protilátky	Humanizovaná bispecifická protilátka IgG1
Cíl	všechny VEGF-A	všechny VEGF-A	VEGF-A/B, PIGF	všechny VEGF-A	duální inhibice Ang-2 i VEGF-A
Molekulová hmotnost (kDa)	148	48	115	26	149
Fc část	ano	ne	ano	ne	ano modifikovaná
Afinita (Kd, pM)	58–4456	9,2–179	0,49–9263	—	k VEGF-A k Ang2
Účinnost (IC50, pM)	500–1476	88–1140	16–90	90	
Biologický poločas ve sklivci (dny)	6,7	7,2–9	11	2,4	6,75+/-2,13
Biologický poločas v plazmě (dny)	19	0,083	5–6	2	7,5
Systémová léčba nádorů	ano	ne	ano	ne	ne

výsledků vyšetření ZO a/nebo anatomických poměrů zůstává léčebný interval udržován na dvou měsících nebo je dále prodloužen režimem „treat and extend“, kdy se intervaly mezi injekcemi prodlouží o 2 nebo o 4 týdny, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření ZO a/nebo anatomických poměrů (23). V případě zhoršení výsledků vyšetření ZO a/nebo anatomických poměrů je léčebný interval zkrácen na minimálně dva měsíce během prvních 12 měsíců léčby. Klinická účinnost intravitreálního afliberceptu byla podpořena dvěma studiemi VIEW 1 a VIEW 2, které prokázaly rovnocennost účinku afliberceptu ve srovnání s ranibizumabem (24) při menším počtu aplikací účinné látky během roku léčby u 1817 pacientů. Studie ALTAIR provedená u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD ukázala podobné výsledky jako studie VIEW po třech úvodních měsíčních injekcích 2 mg Eyley s následným pokračováním „treat and extend“ režimem s různými léčebnými intervaly (jejich 2týdenní nebo 4týdenní úprava) až do maximálního intervalu 16 týdnů podle předem stanovených kritérií (25). V týdnu 52 došlo k průměrnému poklesu centrální retinální tloušťky (CRT) na optické koherenční tomografii (OCT) o 134,4  $\mu\text{m}$  a 126,1  $\mu\text{m}$  pro skupiny s 2týdenní, respektive 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů bez tekutiny na OCT v týdnu 52 byl 68,3 % a 69,1 % ve skupinách s 2týdenní, respektive se 4týdenní úpravou intervalu. V obou léčebných ramenech byl pokles CRT ve druhém roce studie ALTAIR obecně udržen.

Brolucizumab (Beovu®) je jednořetězový fragment protilátky, který inhibuje všechny izoformy VEGF-A (26). Z hlediska molární anti-VEGF-A báze se dávka 6,0 mg 50  $\mu\text{l}$  brolucizumabu rovná přibližně 12násobku dávky 2,0 mg afliberceptu a 22násobku dávky 0,5 mg ranibizumabu (27). Doporučená dávka je 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztoku) aplikovaná intravitreálně injekcí každé 4 týdny (měsíčně) v případě prvních 3 dávek. Následně lékař dle aktivity onemocnění, kterou vyhodnotí podle ZO a/nebo anatomických parametrů, nastaví léčebné intervaly. Posouzení aktivity onemocnění se doporučuje provést 16 týdnů (4 měsíce) po zahájení léčby (28). U pacientů bez aktivity onemocnění má být zvážena léčba každých 12 týdnů (3 měsíce). U pacientů

s aktivitou onemocnění je třeba zvážet léčbu každých 8 týdnů (2 měsíce).

Od roku 2020 se brolucizumab začal používat v léčbě vlhké formy VPMD. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána na základě výsledků klinických studií HAWK a HARRIER. Ve třetí fázi těchto klinických studií bylo zhodnoceno 2824 naivních očí, náhodně vybraných pro léčbu brolucizumabem versus afliberceptem s režimem dávkování afliberceptu každých 8 týdnů po úvodních třech měsíčních dávkách (29). Pacienti ve skupině s brolucizumabem měli tři nasycovací měsíční dávky, dále byli léčeni každých 12 týdnů s možností změny na 8týdenní interval dávkování v závislosti na klinické odpovědi na danou léčbu. Sledovací období bylo 96 týdnů. Během prvního roku byl u 57 % pacientů ve skupině s brolucizumabem zachován 12týdenní interval léčby, ZO na konci ročního sledování neměla statisticky signifikantní rozdíl ve srovnání se skupinou pacientů léčených afliberceptem. Ve druhém roce léčby byl u 82 % pacientů, kteří dokončili první rok s čtvrtletním intervalem léčby, zachován 12týdenní interval dávkování brolucizumabu (29). Podle anatomického nálezu měl brolucizumab statisticky významně lepší výsledky ve srovnání s afliberceptem, kdy o 41 % více očí nemělo známky intraretinální či subretinální tekutiny v časových intervalech 16 týdnů, 48 týdnů a 96 týdnů.

Faricimab (Vabysmo®) je nová specifická anti-Ang-2/anti-VEGF protilátka navržená pro intravitreální použití. Kromě známého pozitivního působení blokády VEGF na snížení propustnosti cévní stěny a proliferace cév využívá také vliv na angiopoetin 2 (Ang-2), který se projevuje redukcí zánětu a zlepšením stability cévní stěny. Růstové faktory angiopoetin 1 (Ang-1) a Ang-2 se vážou na transmembránový receptor tyrosin kinázy (Tie2), který je exprimován v endotelu cév. Aktivace signalizace Tie2 s Ang-1 podporuje vaskulární stabilitu a bariérovou funkcinových i stávajících cév, což usnadní přísun pericytů a zamezí vaskulární permeabilitě vyvolané zánětlivými cytokiny. Za podmínek jako je hypoxie, hyperglykemie nebo oxidační stres, je hladina Ang-2 zvýšena. Ang-2 se kompetitivně váže na Tie2 a inhibuje signalizaci Ang-1, což vede k endoteliální a cévní destabilizaci, poruše hematoretinální bariéry a zánětu.

Faricimab jako duální inhibitor Ang-2 i VEGF-A omezuje permeabilitu cév a zánět, inhibuje patologickou angiogenezi a obnovuje vaskulární stabilitu. Doporučená dávka faricimabu je 6 mg (0,05 ml roztoku) aplikovaná při léčbě VPMD intravitreálně injekcí jednou měsíčně v případě prvních 4 dávek. Poté se doporučuje zhodnotit aktivitu onemocnění na základě anatomických a/nebo funkčních parametrů 20 a/nebo 24 týdnů po zahájení léčby, aby bylo možné léčbu individualizovat. U pacientů bez známek aktivního onemocnění je třeba zvážet podání faricimabu každých 16 týdnů (4 měsíce). U pacientů s aktivním onemocněním je třeba zvážet léčbu každých 8 týdnů (2 měsíce) nebo 12 týdnů (3 měsíce).

Bezpečnost a účinnost faricimabu hodnotily dvě randomizované, multicentrické, dvojité maskované, aktivně kontrolované, dvouleté studie non-inferiority u pacientů s vlhkou formou VPMD – TENAYA a LUCERNE (30). Do studií bylo zařazeno celkem 1 329 pacientů; nejméně jednu dávku dostalo 1 326 pacientů (664 pacientů dostalo faricimab). Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1 : 1 do jednoho ze dvou léčebných ramen: faricimab 6 mg až každých 16 týdnů po prvních čtyřech měsíčních dávkách; aflibercept 2 mg každých 8 týdnů po prvních třech měsíčních dávkách. Obě studie prokázaly účinnost pro primární cílový parametr definovaný jako průměrná změna oproti výchozí hodnotě ZO, která byla v obou studiích neinferiorní pro faricimab podávaný až každých 16 týdnů i pro aflibercept podávaný každých 8 týdnů. Zlepšení ZO a pokles CRT v týdnu 60 oproti výchozí hodnotě bylo ve studii TENAYA i LUCERNE srovnatelné pro obě léčebná ramena a odpovídalo zlepšením v týdnu 48 (30).

## Závěr

VPMD vzniká spolupůsobením genetických faktorů a faktorů životního stylu a je v rozvinutých zemích nejčastější příčinou ztráty zraku lidí starších 65 let. Léčba VPMD zaznamenává v posledních dvou desetiletích nebývalý rozvoj. V terapii suché formy VPMD se dostaly do popředí farmakoterapie a hemorheoferéza. Intravitreálně podávané anti-VEGF léčiva se stala léčbou první volby několika zrak ohrožujících očních onemocnění



spojených s angiogenezí včetně vlhké formy VPMD. Dostupnost několika anti-VEGF léčiv na trhu je velkou výhodou pro pacienty, kteří

nereagují na již nastavenou léčbu. Zásadním předpokladem úspěšné léčby je včasná diagnostika a zejména včasné zahájení terapie.

V opačném případě je léčba minimálně úspěšná nebo dokonce neúspěšná a její zahájení již mnohdy není ani indikováno.

## LITERATURA

- Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44:17-39.
- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study: I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol*. 1977;106(1):17-32.
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
- Alberti WE, Richard G, Sagerman RH. Age-Related Macular Degeneration: Current Treatment Concepts. Berlin: Springer – Verlag Berlin Heidelberg; 2001.
- Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373-80.
- Delcourt C, Diaz J-L, Ponton-Sanchez A, et al. Smoking and age-related macular degeneration: the POLA Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(8):1031-5.
- Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, et al. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117(2):303-12.
- Age-related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta karotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDs Report 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004; 75 (4): 216-30.
- Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, et al. Complement c3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmol*. 2020;127:186-195.
- Goldberg R, Heier JS, Wyckoff CC, et al. Efficacy of intravitreal pegcetacoplan in patients with geographic atrophy (GA): 12-month results from the phase 3 OAKS and DERBY studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):1500.
- Wyckoff CC, Hershberger V, Eichenbaum D, et al. Inhibition of complement factor 3 in geographic atrophy with ngm621: phase 1 dose-escalation study results. *Am J Ophthalmol*. 2021;235:131-142.
- Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, et al. C5 inhibitor avacincaptad pegol for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: a randomized pivotal phase 2/3 trial. *Ophthalmol*. 2021;128:576-586.
- Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, et al. Clinical studies to implement Rheopheresis for age-related macular degeneration guided by evidence-based medicine. *Transf Apher Sci*. 2003;29:71-84.
- Rencová E, Bláha M, Studnička J, et al. Preservation of the Photoreceptor Inner/Outer Segment Junction in Dry Age-Related Macular Degeneration Treated by Rheohemapheresis. *J Ophthalmol*. 2015;359747.
- Brunner R, Widder RA, Walter P, et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration: a randomized trial. *Retina*. 2000;20(5):483-91.
- Narayanan R, Kuppermann BD, Jones C, et al. Ranibizumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(10):815-6.
- SÚKL, indikační omezení úhrady ranibizumabu [Internet]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210255&tab=prices>.
- Studnička J. Ranibizumab (Lucentis) v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes a slov Oftal*. 2009;65(3):107-111.
- Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):679-80.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-44.
- Stewart MW, Gripon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(4):269-70.
- SÚKL, indikační omezení úhrady afliberceptu [Internet]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0193696&tab=prices>
- 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(12):2537-48.
- Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173-87.
- Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antipod fragment VEGF inhibitor rth258 for neovascular age-related macular degeneration: A randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
- Tietz J, Schmid G, Konrad J, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor a for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:1501.
- SÚKL, indikační omezení úhrady brolucizumabu [Internet]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238813&tab=prices>.
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
- Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-740.