

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

KATEDRA OPTIKY

**MOŽNOSTI LÉČBY VĚKEM PODMÍNĚNÉ MAKULÁRNÍ  
DEGENERACE**

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Tereza Martiníková

Obor 5345R008 OPTOMETRIE

Studijní rok 2021/2022

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Mgr. Eliška Najmanová, Ph.D.

**Čestné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Elišky Najmanové, Ph. D. za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne 24.04.2022

.....

Tereza Martiníková

**Poděkování:**

Ráda bych touto cestou poděkovala paní Mgr. Elišce Najmanové, Ph.D. za její odborné vedení, vstřícný přístup, rady a čas, který mi během psaní této práce věnovala.

Tato práce byla podpořena projekty IGA PřF UP v Olomouci č. IGA\_PrF\_2021\_012 a IGA\_PrF\_2022\_010.

# Obsah

Úvod.....	5
1 Věkem podmíněná makulární degenerace .....	6
1.1 Sítnice .....	7
1.2 Formy VPMD .....	11
1.3 Diagnostika .....	13
2 Léčba vlhké formy VPMD .....	15
2.1 Vabysmo .....	17
2.2 Susvimo .....	19
2.3 Genová terapie RGX-314 .....	25
3 Léčba suché formy VPMD .....	28
3.1 Genová terapie GT005 .....	28
3.2 Zimura.....	30
3.3 Prima.....	31
Závěr .....	35
Seznam použité literatury .....	37

# Úvod

Zrak je jedním z nejdůležitějších lidských smyslů. Usnadňuje nám orientaci v běžném životě, vykonávání práce v zaměstnání, provádění různých aktivit, a také životu nezbytných činností. Jeho ztráta představuje pro člověka značnou zátěž. Jednou ze světově nejčastějších příčin ztráty zraku u věkově starší lidské populace je onemocnění věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD). Stárnutím organismu dochází v oku k metabolickým změnám, které vedou k postupné ztrátě centrálního vidění a zhoršení zraku. Lidé s pokročilou formou VPMD mohou být často odkázáni na pomoc druhých.

Cílem této bakalářské práce je seznámit čtenáře s onemocněním VPMD a informovat je ohledně nových možnostech léčby. V dnešní době existují léčebné metody pouze pro vlhkou formu VPMD, které dokážou šíření onemocnění potlačit, ale ne zcela vyléčit. Současné studie se zabývají vývojem nových léčebných postupů, které by oproti dnes standartním metodám dokázaly mít dlouhodobější tlumící účinky.

V úvodu práce jsou popsány základní informace ohledně onemocnění VPMD. Začátek této kapitoly je věnován i anatomii sítnice, jež je s onemocněním úzce spojena a je důležitá pro správné pochopení této problematiky. Popsány jsou jednotlivé vrstvy sítnice, zejména ty, které s tímto onemocněním souvisí a vedou k jeho progresi. Dále je zde zmíněna základní charakteristika VPMD, její formy, projevy a faktory ovlivňující vznik a progresi onemocnění.

Hlavní část práce se věnuje popisu současných léčebných metod a vybraných nově schválených zahraničních léčebných technik a metod ve fázi klinických studií. Tato pasáž je pro větší přehlednost rozdělena zvlášť na kapitolu o léčbě suché formy a léčbě vlhké formy VPMD. Zmíněné nové techniky se prozatím v České republice neprovádí, a doposud nebyly ani publikovány v českém jazyce. Pro jejich popis bylo čerpáno ze zahraničních publikací, převážně z vědeckých článků a informací na webových stránkách firem zabývajících se jednotlivými léčebnými produkty.

# 1 Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace je onemocnění postihující centrální oblast sítnice, makulu. Jedná se o chronické, progresivní onemocnění. Pacienti postupně ztrácejí centrální vidění, periferní vidění není zasaženo. Diagnostikováno je především u populace starší 60 let, riziko vzniku onemocnění stoupá s věkem. VPMD je nejčastější příčinou ztráty centrální zrakové ostrosti (praktické slepoty) v rozvinutých zemích. Onemocnění se nejprve vyskytuje na jednom oku, do 10 let i na druhém. [1]

K primárním změnám při vzniku VPMD dochází v oblasti choriokapilaris, retinálního pigmentového epitelu (RPE) a Bruchovy membrány. Prvotní známkou VPMD je zhoršené vidění na blízko. Pacienti při čtení vnímají deformování textu, projevují se u nich metamorfopsie. Dále si stěžují na výpadky písmen nebo celých slov. Výpadky se časem spojí do centrálního skotomu, tím se možnost čtení postupně snižuje. Onemocnění později vede ke zhoršenému vidění i do dálky. To pacientům znemožňuje přečíst nápisy a rozeznat obličeje. Pro správné rozlišení zrakového podnětu natačí hlavu tak, aby dopadl na nepostižená místa sítnice, která jsou schopna ho rozeznat. V konečném stádiu je pokles vízu centrální oblasti oka tak výrazný, že se vidění omezuje jen na počítání prstů před okem. Periferní vidění zůstává zachováno, proto je využito pro orientaci v prostoru. [1, 2]

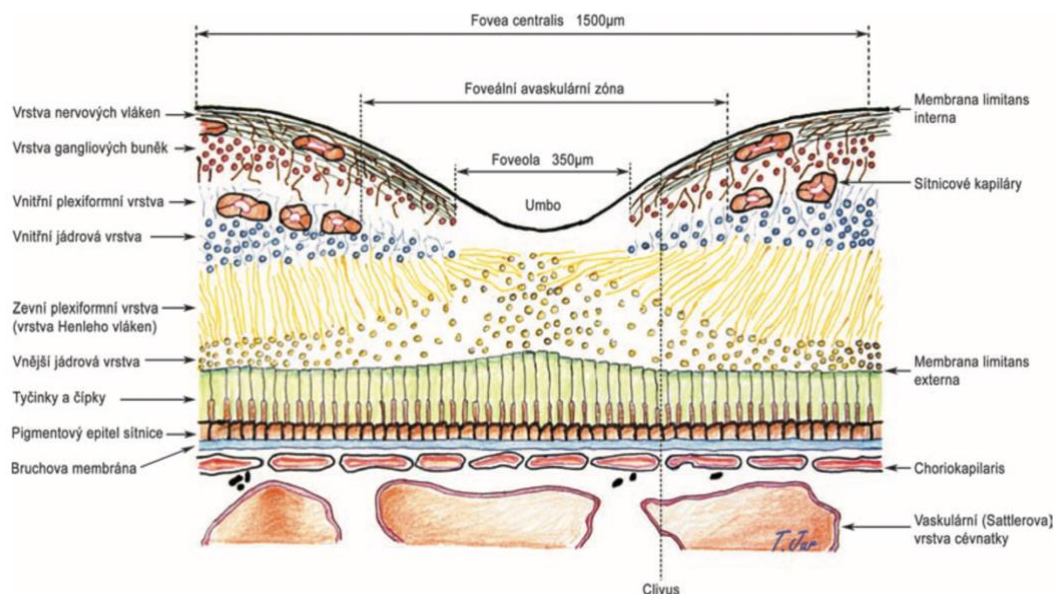
VPMD se řadí do multifaktoriálních onemocnění, kromě stárnutí ho ovlivňují i další rizikové faktory. Převážně se jedná o kouření cigaret, pohlaví, rasu, genetické predispozice, obezitu, diabetes mellitus, nemoci kardiovaskulárního systému, hypertenzi, modré světlo. Onemocnění se vyskytuje častěji u žen, jelikož se dožívají vyššího věku. Četnější výskyt byl zaznamenán u jedinců bílé rasy. Neovaskulární forma se u černochů vyskytuje vzácně. Nižší riziko vzniku bylo dokázáno u osob s vysokými hladinami antioxidantů, převážně luteinu, zeaxantinu, alfa-karotenu a beta-karotenu. Vysokému riziku jsou vystaveni lidé s menší pigmentací kůže nebo citlivější kůží. Rizikovými očními faktory jsou světlá barva duhovky, operace katarakty a hypermetropie. Podíl těchto faktorů na progresi onemocnění můžeme do určité míry sami ovlivnit. [1, 3]

## 1.1 Sítňice

V současnosti se u lidí starších 60 let objevuje VPMD stále častěji a vlivem stárnutí světového obyvatelstva se předpokládá další nárůst počtu pacientů. Pro správné pochopení tohoto onemocnění je třeba sítnici blíže popsat. [3]

Sítňice (*retina*) je průhledná, tenká vrstva, která dosahuje největší tloušťky o hodnotě až 0,5 mm v okolí terče zrakového nervu. Směrem do periferie její tloušťka klesá k 0,2 mm, nejmenší tloušťky 0,1 mm dosahuje u ora serrata. Pomocí pigmentového epitelu volně naléhá na cévnatku (*choroidea*), z opačné strany k sítnici přiléhá sklivec. K pevnému spojení dochází pouze v oblasti ora serrata a v okolí terče zrakového nervu. Sítňice se skládá se z optické (*pars optica retinae*) a neoptické (*pars caeca retinae*) části, které jsou od sebe odděleny pomocí zubovité linie ora serrata. Dvouvrstevná neoptická část pokrývá vnitřní povrch řasnatého tělíska a zadní plochu duhovky. Optická část se podílí na procesu vidění a je složená z 10 vrstev:

- Retinální pigmentový epitel (RPE)
- Vrstva fotoreceptorů – tyčinky a čípky
- Zevní limitující membrána (*membrana limitans externa*) – tvořena nejzevnějšími výběžky Müllerových buněk
- Zevní jaderná vrstva – obsahuje jádra fotoreceptorů
- Zevní plexiformní vrstva – spojení fotoreceptorů s bipolárními a horizontálními buňkami
- Vnitřní jaderná vrstva – obsahuje jádra bipolárních, horizontálních, amakrinních a Müllerových buněk
- Vnitřní plexiformní vrstva – propojení bipolárních buněk s gangliovými a amakrinními buňkami
- Vrstva gangliových buněk
- Vrstva nervových vláken – tvoří ji axony gangliových buněk
- Vnitřní limitující membrána (*membrana limitans interna*) – nachází se zde vitreální výběžky Müllerových buněk [1, 3, 4]



Obr. 1: Struktura sítnice ve foveální oblasti. [3]

10 vrstev optické části sítnice můžeme rozdělit na dvě hlavní vrstvy – retinální pigmentový epitel a neuroretinu. Metabolické procesy v RPE jsou velice důležité pro správnou funkci fotoreceptorů v procesu vidění. Důsledky změn RPE na vznik VPMD budou blíže popsány v kapitole 1.2 Formy VPMD. [1]

### Retinální pigmentový epitel (RPE)

Jednovrstevný epitel tvořený 3,5 milionem pigmentových buněk se rozprostírá od papily k ora serrata a jako pigmentový epitel pokračuje na povrch řasnatého tělíska. Vlivem vysokých metabolických nároků fotoreceptorů jsou buňky nejvíce nahuštěny v oblasti makuly. Obsahují melanin sloužící k ochraně před poškozením světlem. Hustota melaninu je nejvyšší v periférii a nejnižší v makulární oblasti. Hlavní funkcí RPE je zprostředkování a kontrola látkové výměny mezi fotoreceptory a choriokapilaris. Dále zajišťuje fagocytózu poškozených zevních segmentů fotoreceptorů, syntézu a regeneraci zrakové pigmentu, transport metabolitů a produkci růstových faktorů, především vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). Spolu s choriokapilaris utváří zevní hemato-retinální bariéru a podílejí se na stabilitě prostředí očních tkání. Mezi neuroretinou a RPE sítnice se nachází subretinální prostor. Za normálního stavu k sobě obě vrstvy adherují. Vlivem patologií může docházet k hromadění krve nebo subretinální tekutiny. [1, 3, 5]



## Neuroretina

Neuroretina obsahuje tři neurony – fotoreceptory, bipolární buňky a gangliové buňky. Rozpoznávání světelných vjemů od jasných slunečních paprsků až po naprostou tmou je zajištěno pomocí tyčinek a čípků. Fotoreceptory světelný podnět zachytí a pomocí svazků nervových vláken optického nervu (*nervus opticus*) ho ve formě vzruchu posílají do primárního zrakového korového centra v týlním laloku mozku. [3, 4]

V lidské sítnici se nachází asi 120 miliónů tyčinek. Zajišťují noční (skotopické) černobílé vidění a vnímají světlo o velmi nízké intenzitě. Tyčinky jsou tenké, úzké a dosahují délky až 60  $\mu\text{m}$ . Nachází se v periférii sítnice, v centrální oblasti zcela chybí. Obsahují zrakový pigment rhodopsin, ten se po dopadu světla rozkládá na retinal (aldehyd vitamínu A) a opsin (protein). Úplná adaptace na tmou trvá až 50 minut. Tyčinky mají maximální citlivost pro vlnovou délku kolem 500 nm. [1, 4]

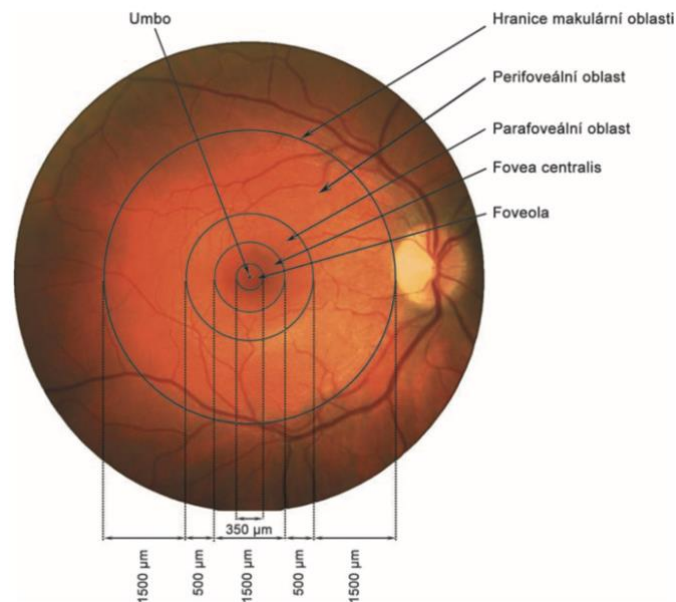
Čípky se lidské sítnici vyskytují ve výrazně menším počtu než tyčinky, je jich přibližně 6–7 miliónů. Také jsou menší, zavalitější, slouží k dennímu (fotopickému) barevnému vidění a zrakové ostrosti. Nejvíce nahuštěné jsou ve fovee, kde jsou užší a svým vzhledem se podobají tyčinkám. Směrem do periferie jejich počet klesá. Čípky obsahují zrakový pigment iodopsin, který se rozkládá na retinal (aldehyd vitamínu A) a photopsin (protein). Ke kompletní regeneraci ve tmě dochází během 2–3 minut. Rozlišují se tři typy čípků podle jejich odlišné citlivosti na světlo určitých vlnových délek. Modré čípky mají maximální citlivost pro vlnovou délku 445 nm, zelené čípky pro 535 nm a červené čípky pro 570 nm. [1, 4]

Na sítnici můžeme najít oblasti strukturální stavbou odlišné od zbytku sítnice, což je dáno jejich speciální funkcí. Jedná se o žlutou skvrnu (*macula lutea, makula*) a terč zrakového nervu (*discus nervi optici, papila*). [3]

## Makula

Žlutá skvrna je centrální kruhová oblast sítnice o průměru přibližně 5,5 mm, kterou postihuje onemocnění VPMD. Její název je dán podle žlutých pigmentů makulární oblasti, luteinu a zeaxantinu. Tyto pigmenty spadající do skupiny karotenoidů slouží k filtrování a ochraně proti krátkovlnnému UV záření. Makula je tvořená více vrstvami gangliových buněk. Směrem do periferní části sítnice se ztenčují pouze na jednu. [3]

Jamkovitá prohlubeň uprostřed makuly se nazývá fovea. Jedná se o oblast nejostřejšího vidění o průměru 1,5 mm. Uvnitř fovey se nachází foveální avaskulární zóna o průměru 400 až 500  $\mu\text{m}$ . Sítnice je v této oblasti vyživována difúzí z choriokapilaris. Dno fovey představuje foveola, nejtenčí část sítnice. Foveola je oblast o průměru asi 0,35 mm obsahující pouze čípky. Bipolární a gangliové buňky jsou ve foveole odtačeny do stran. Světelné podněty dopadají rovnou na čípky. V centru foveoly se nachází místo s největší koncentrací čípků, umbo. Vysoká rozlišovací schopnost středu foveoly je zajištěna pomocí svazku čípků. Každý čípek v tomto svazku má svou vlastní bipolární a gangliovou buňku. Do periferie se jednotlivé bipolární a gangliové buňky napojují na narůstající počet fotoreceptorů, tím rychle klesá rozlišovací schopnost. Foveu obklopuje parafovea, střední část makuly, o šířce 0,5 mm. Ta následně přechází v perifoveu, jejíž šířka dosahuje 1,5 mm. [1, 3, 5]



Obr. 2: Zobrazení jednotlivých částí makuly. [3]

### Terč zrkového nervu

Papila je narůžovělá oblast nacházející se 3 mm od fovey. Jedná se o místo, kterým optický nerv vychází z oční koule. Obrazová informace, která na papilu dopadá nemůže být rozpoznána, jelikož neobsahuje žádné fotoreceptory (slepá skvrna). Uprostřed papily se nachází prohlubeň (*exkavace*). Jejím středem prochází centrální sítnicová tepna a žíla (*arteria a vena centralis retinae*). [3, 5]

## **Cévní zásobení**

Sítnice je metabolicky velmi aktivní nervová tkáň, proto má i velmi vysokou spotřebu kyslíku. Výživu sítnice zajišťují dva oddělené cévní systémy – choroidální a sítnicový oběh. RPE a fotoreceptory jsou vyživovány pomocí cévnatky. Fotoreceptory jsou vyživovány z cévnatky difúzí, protože neobsahují cévy. Bipolární a gangliové buňky jsou zásobovány kapilárním řečištěm sítnice, konkrétně pomocí čtyř větví arteria centralis retinae. Tyto větve se vzájemně nepřekrývají, každá vyživuje určitou oblast sítnice. Za hraniční zónu těchto dvou cévních systémů je považována zevní plexiformní vrstva. [3, 5]

## **1.2 Formy VPMD**

Rozlišují se dvě formy VPMD – suchá (atrofická) a vlhká (exsudativní). Suchou formou VPMD trpí asi 90 % z celkového počtu pacientů. Jedná se o méně závažnou, zvolna postupující formu. Vyvíjí se i několik let. Až u 20 % pacientů se suchá forma rozvine do vlhké formy VPMD. Vlhká forma VPMD postihuje přibližně 10 % z celkového počtu pacientů. Tato forma je závažnější a bez léčby u 85 % pacientů dochází během několika měsíců k praktické slepotě. [1, 3]

### **Suchá (atrofická) forma VPMD**

Suchá forma VPMD se projevuje změnami v RPE, výskytem drúz a v konečném stádiu geografickou atrofií. Primárním problémem je snížení aktivity buněk RPE s přibývajícím věkem. Tím dochází ke zpomalení fagocytózy odloučených vnějších segmentů fotoreceptorů. V buňkách RPE se hromadí metabolity, hlavně lipofuscin. Buňky obsahující lipofuscin jsou fagocytovány sousedními buňkami, čímž dochází k rychlejšímu odumírání pigmentových buněk a fotoreceptorů. Vlivem nahromaděných odpadních produktů se snižuje propustnost Bruchovy membrány a její vnitřní vrstva se ztlušťuje. Důsledkem toho mezi Bruchovou membránou a buňkami RPE vznikají drúzy. [1, 2, 3]

Drúzy jsou žlutá okrouhlá ložiska způsobená nahromaděním odpadního materiálu. Dělíme je na tvrdé a měkké. Tvrdé drúzy jsou malá, žlutobělavá, dobře ohraničená depozita. Vznikají nejprve ve vnitřní kolagenní vrstvě Bruchovy membrány, později se rozšiřují i do zevní kolagenní vrstvy. Vyšší počet tvrdých drúz znamená větší riziko vzniku měkkých drúz. Měkké drúzy jsou větší, žlutošedá, neohraničená depozita. Mohou splývat a jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku vlhké formy VPMD. [2, 3]

Konečným stadiem suché formy je geografická atrofie (GA). Podílí se z 20 % na těžké ztrátě zraku, zbylých 80 % je způsobeno choroidální neovaskulární membránou (CNV) vznikající u vlhké formy VPMD. Prvotní projevy GA se často pozorují mimo oblast makuly, která je nakonec také postižena. Jednou z častých příčin vzniku GA je vysoké nahromadění lipofuscinu v buňkách RPE spolu s působením modrého světla. Tento stav vede k apoptóze buněk, kdy postupně odumírají buňky RPE, fotoreceptorů a choriokapilaris. Dochází k poklesu zrakové ostrosti, vytváří se tmavý centrální skotom a v centru makuly prosvítají choroidální cévy důsledkem odumření buněk. V průběhu let ložisko atrofie neustále roste. [1, 3]

### **Vlhká (exsudativní) forma VPMD**

Pro vlhkou formu VPMD je charakteristická ablace RPE, vznik CNV, subretinální krvácení a v konečném stádiu vznik disciformní jizvy. CNV je shluk novotvořených cév vycházejících z cévnatky vlivem defektu v Bruchově membráně. Nové cévy pronikají přes Bruchovu membránu a vrůstají do RPE a neuroretiny. Na růstu cév se podílí VEGF produkovaný buňkami RPE. VEGF udržuje dobrou propustnost cévnatky a obnovuje choriokapilaris. Ve stáří dochází vlivem hypoxie k nadprodukci tohoto faktoru, to vede ke zvýšenému tvoření nových choroidálních cév a vzniku CNV. Tyto cévy jsou velice propustné, křehké, snadno krvácejí a neustále vyžívají. Časem dochází k intenzivnímu prosakování tekutiny. Průsak nejprve způsobuje odchlípení RPE, v pozdějším stádiu rupturu RPE, edém a vznik tvrdých exsudátů. Špatnou prognózu má ablace RPE v oblasti fovey. Konečným stádiem je vznik disciformní jizvy, která způsobuje nenávratné poškození sítnice v oblasti makuly a ztrátu její funkce. [3]

CNV lze podle její lokalizace klasifikovat do několika forem. Vzhledem k poloze vůči RPE se dělí na okultní a klasickou. Okultní CNV se nachází mezi choriokapilaris a RPE. Vyskytuje se u začínající vlhké formy VPMD, často je doprovázena odchlípením RPE. Klasická CNV je lokalizována mezi RPE a neuroretinou. U klasické formy je celé ložisko ohraničené a jeho okraj je lemován krvácením. [3]

Vůči poloze ke středu fovey centralis rozlišujeme CNV subfoveální, juxtafoveální a extrafoveální. CNV nacházející se přímo pod středem fovey je subfoveální, ve vzdálenosti 1–199  $\mu\text{m}$  od středu fovey je juxtafoveální a ve vzdálenosti nad 200  $\mu\text{m}$  od středu fovey je extrafoveální. Nejobvyklejší je subfoveální forma CNV, méně častá je forma extrafoveální. [3]

### 1.3 Diagnostika

Základním vyšetřením pro zjištění správných zrakových funkcí je vyšetření zrakové ostrosti do dálky a do blízka. Počínající poškození v makule dokáže dobře odhalit Amslerova mřížka. Pacient může orientační vyšetření pomocí Amslerovy mřížky provádět doma. Od 50 let se jako prevence doporučuje pravidelné samovyšetření jednou týdně. Pro upřesnění stádia onemocnění a stanovení správné léčby se využívají vyšetření fluorescenční angiografie, indocyaninová angiografie a optická koherenční tomografie. [3]

#### **Vyšetření zrakové ostrosti**

Pro vyšetření zrakové ostrosti se využívají různé druhy optotypů. Nejpoužívanějším optotypem pro diagnostiku VPMD a v klinických studiích je ETDRS optotyp. Optotyp je konstruován na 4 m vzdálenost. Obsahuje řádky po pěti písmenech. Velikost řádků uspořádaných do převráceného trojúhelníku se postupně snižuje. Šíře všech písmen v jednotlivých řádcích je stejná, stejně jako vzdálenost mezi znaky. Naměřená hodnota zrakové ostrosti je nejčastěji zapsána pomocí zlomku. Čitatelem zlomku je vzdálenost pacienta od optotypu, jmenovatelem zlomku je vzdálenost, ze které by oko pacienta mělo písmena rozlišit. Nejpřesnějších výsledků měření se dosáhne zaznamenáním přesného počtu správně rozpoznaných písmen. [2, 3]

Vyšetření zrakové ostrosti na blízko se provádí na vzdálenost 40 cm. Nejčastěji se používá Jaegerův optotyp. Jaegerův optotyp obsahuje celé věty textu s postupně se zmenšující velikostí písma. Obsah vět se s každou velikostí mění. [3]

#### **Amslerova mřížka**

Amslerova mřížka je síť čtverců o celkové velikosti stran  $10 \times 10$  cm. Síť je tvořena čtverci o velikost stran 0,5 cm v počtu  $20 \times 20$ . Uprostřed mřížky je centrální bod o průměru 3 mm. Pacient fixuje bod uprostřed mřížky ve vzdálenosti 30 cm se správnou korekcí na blízko. Testuje se každé oko zvlášť. Jeden čtverec vidí pod úhlem  $1^\circ$ . Amslerova mřížka tak dokáže zhodnotit změny v oblasti do  $10^\circ$  centrálního zorného pole. Test dokáže odhalit začínající poškození makuly. Pacient hodnotí, zda jsou linie čtverců přímé, spojitě, bez deformací (metamorfopsií), výpadků nebo tmavých skvrn (skotomů). [3, 6]

### **Fluorescenční angiografie (FAG)**

Vyšetření je založené na principu fluorescence pro zobrazení cév sítnice a cévnatky. Dokáže změřit dynamiku průtoku krve a zobrazit místa s porušeným průtokem nebo malým krvácením. Pacientovi je před vyšetřením podána intravenózní 5 ml injekce barviva. Jedná se o roztok 10 % sodné soli fluoresceinu. Barvivo se do 15 sekund dostane do cév v oku. Fluorescein absorbuje dopadající modré spektrum světla o vlnové délce 465–490 nm, dojde k excitaci fluoresceinu, který vyzařuje světelné záření blízké zelenému spektru o vlnové délce 520–530 nm. Obraz je snímán pomocí fundus kamery obsažené filtrem propouštějícím pouze světlo vyzařované excitovaným fluoresceinem. Výsledkem je černobílý snímek, na kterém lze pozorovat zviditelněné změny ve struktuře. Jasná místa na snímku znamenají vysokou odpověď a koncentraci fluoresceinu. Příliš vysoká fluorescence (hyperfluorescence) znázorňuje průsak cév, defekt RPE a edém. Nízká fluorescence (hypofluorescence) znamená částečnou nebo celkovou okluzi cévy. Fluorescenční angiografie se využívá především pro diagnostiku vlhké formy VPMD a k určení typu CNV. [2, 6]

### **Indocyaninová angiografie (ICGA)**

ICGA funguje na podobném principu jako fluorescenční angiografie. Používá se pro zobrazení cév cévnatky pomocí trikarbocyaninového barviva (indocyaninová zeleň). Tato metoda dokáže odhalit i struktury skryté během vyšetření fluorescenční angiografie, jako okulní CNV. Pacientovi se před vyšetřením vpraví do žíly injekce 25–50 mg indocyaninové zeleně ve vodném roztoku. Indocyaninová zeleň vyzařuje infračervené světlo o vlnové délce 835 nm. Oproti fluoresceinu dokáže proniknout i pigmenty sítnice. Snímání obrazu je zajištěno fundus kamerou s filtrem propouštějícím infračervené světlo. Obraz je snímán po dobu 20–40 minut. [2]

### **Optická koherenční tomografie (OCT)**

OCT je bezkontaktní, neinvazivní vyšetření zobrazující sítnici a její okolní struktury v příčném řezu. Vyšetřuje se přes zornici bez potřeby aplikace intravenózního barviva nebo očních kapek pro rozšíření zornice. K zobrazení využívá infračervené záření. Vyšetření pomocí OCT je rychlé, má vysokou rozlišovací schopnost a dokáže velmi dobře zobrazit jednotlivé vrstvy sítnice a cévnatku. Využívá se zejména pro přesnou lokalizaci CNV vzhledem k neuroretině a RPE. [2]

## 2 Léčba vlhké formy VPMD

Současná léčba vlhké formy VPMD se zaměřuje na zastavení aktivity novotvořených cév cévnatky. Zabývá se tím hlavně anti-VEGF terapie a fotodynamická terapie. Anti-VEGF terapie vyžaduje časté návštěvy lékaře, které jsou pro pacienty velmi zatěžující a nepohodlné. V současnosti se zkoumají nová léčiva pro jednorázové nebo dlouhodobější podání. [3, 7]

V této kapitole bude zmíněna fotodynamická terapie, anti-VEGF terapie a popsány pouze některé z vyvíjených nebo nově schválených metod pro léčbu vlhké formy VPMD. Velká část z nich se zabývá genovou terapií s jednorázovým dodáním léčivého proteinu do oka.

### Fotodynamická terapie (PDT)

Fotodynamická terapie používá kombinaci léčebné látky a laseru. Intravenózně aplikovaná léčebná látka verteporfin se váže na lipoproteiny v subretinální membráně. Následuje ozáření sítnice světelným paprskem diodového laseru o vlnové délce 680 nm po dobu 83 sekund. Laserový paprsek reaguje s molekulami verteporfinu v subretinální membráně. Během fotochemické reakce se uvolní volné kyslíkové radikály, které dokážou poškodit endotel novotvořených cév a dojde k jejich uzávěru. Po zákroku pacient nosí ochranné brýle po dobu 2 dnů a nesmí se vystavovat silným zdrojům světla. Kontrola je provedena 3 měsíce po zákroku. Podle výsledků je rozhodnuto o opakování léčby. Léčba je opakována vždy po 3 měsících. Opakování léčby se provádí do úplného potlačení aktivity novotvořených cév. [3, 8]

### Anti-VEGF terapie

Anti-VEGF terapie je pro léčbu vlhké formy VPMD první volbou. Pacienti ji velmi dobře tolerují. Proteinová anti-VEGF terapie pomáhá účinně zastavit růst nových krevních cév CNV. Léčba spočívá v intravitreálním podání injekce s anti-VEGF protilátkami proti VEGF. V současné době je známo 6 podtypů VEGF – VEGF A, B, C, D, E a PlGF. Do růstu CNV se nejvíce zapojuje VEGF-A, konkrétně jeho izoformy VEGF 121 a VEGF 165. K navázání na povrch buněk CNV využívá VEGF-A receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. [8, 9]

Před aplikací injekce musí být použita anestezie a asepse, například pomocí jodovaného povidonu. Ten je nanesen na kůži kolem oka a oční víčka. 3,5–4 mm zadně

od limbu se do sklivce zavede injekční jehla. Následuje podání doporučené dávky léčiva v 0,05 ml roztoku. Po aplikaci injekce může dojít ke zvýšení nitroočního tlaku. Nejčastějšími závažnějšími nežádoucími účinky jsou endoftalmitida, odchlípení sítnice, traumatická katarakta a trhliny sítnice. Tyto komplikace se vyskytují vzácně. [2, 9]

Prvním účinným anti-VEGF přípravkem byl Macugen (pegaptanib sodný). Vázal se na izoformu VEGF 165, tím zabránil navázání na receptor VEGFR-2. Jeho doporučená dávka byla injekce 0,3 mg pegaptanibu každých 6 týdnů po dobu 2–3 let. Léčba pomocí Macugenu byla bezpečná, nezpůsobovala žádné závažnější nežádoucí účinky. Macugen byl schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2004, v České republice byl používán od roku 2006. Dnes se téměř nepoužívá, postupně byl nahrazen novějšími, účinnějšími anti-VEGF preparáty. [8, 9]

V roce 2006 FDA schválila Lucentis (ranibizumab). Ranibizumab má malou velikost molekuly, čímž je zajištěn snadný průchod skrze sítnici k CNV. Účinkuje na všechny izoformy VEGF-A. Blokuje tak jeho navázání na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Doporučená dávka je 0,5 mg ranibizumabu. Zpočátku je potřeba měsíční opakování injekcí. Další intervaly pro aplikování jsou určeny podle kontrolních výsledků. Působením tohoto preparátu došlo u velkého počtu pacientů ke zlepšení vízu. [8, 9]

Srovnatelné účinky s ranibizumabem byly dokázány u léku Eylea (aflibercept). Aflibercept je používán od roku 2011. Váže se na izoformy VEGF-A, VEGF-B a PlGF. Jeho doporučená dávka je 2 mg. První 3 měsíce se podává jedna injekce měsíčně, poté následuje injekce každé dva měsíce. Po roce zahájení léčby může být podle výsledků kontrolních vyšetření tento interval prodloužen. [9]

Avastin (bevacizumab) se primárně využívá u léčby karcinomu. Jeho použití pro léčbu vlhké formy VPMD je diskutabilní. Aplikací 1,25 mg bevacizumabu byla prokázána srovnatelná účinnost s ranibizumabem a afliberceptem. Působí na všechny izoformy VEGF-A. Nebyly hlášeny žádné vážné nežádoucí účinky, pouze u některých pacientů došlo k menšímu zvýšení krevního tlaku. Použití k léčbě vlhké formy VPMD doposud nebylo schváleno FDA, proto se ve světě aktuálně aplikuje jako off-label léčivo. [2, 8, 10]

Novějším používaným anti-VEGF preparátem je Beovu (brolicizumab). FDA bylo schváleno v roce 2019. Brolicizumab působí na všechny izoformy VEGF-A. Jeho doporučená dávka je 6 mg. První tři injekce se podávají každé 4 týdny, následně každých



12 nebo 8 týdnů v závislosti na průběžných výsledcích. Vysoká koncentrace léku zajišťuje dlouhodobější stabilizaci výšky sítnice, zlepšení zrakové ostrosti a prodloužení intervalu mezi aplikacemi injekcí. [11, 12]

Následující podkapitola se zabývá nově schváleným anti-VEGF přípravkem Vabysmo (faricimab) vyvinutým firmou Genentech. Klinické studie hodnotící reakce pacientů na faricimab byly zahájeny od roku 2015 na klinických pracovištích po celých Spojených státech amerických. [13]

## **2.1 Vabysmo**

Vabysmo (faricimab) je první anti-VEGF přípravek schválený současně pro potlačení progresu vlhké formy VPMD a diabetického makulárního edému. Faricimab umožňuje opakované aplikace injekcí s rozestupem až 4 měsíce. Ke schválení preparátu Vabysmo FDA došlo v lednu 2022. Aktuálně Evropská léková agentura (EMA) vyhodnocuje žádost ke schválení léku Vabysmo i v Evropě. [14]

Faricimab působí současně na angiopoetin-2 (Ang-2) a VEGF-A, které způsobují destabilizaci cév, čímž se vytváří nové, méně pevné cévy a zvyšuje se zánět. Ang-2 se podílí na procesu homeostázy. Během vlhké formy VPMD dochází ke zvýšení jeho hodnot ve sklivci. Blokací Ang-2 se redukuje citlivost cév na účinek VEGF-A, dojde k zastavení růstu cév CNV a jejich stabilizaci. Doporučené dávkování je 6 mg faricimabu v 0,05 ml roztoku. Na začátku léčby jsou pacientovi aplikovány čtyři injekce s měsíčním intervalem. Podle kontrolních výsledků pacienta se interval léčby zvyšuje až na 4 měsíce. [15]

Nejčastějším nežádoucím účinkem faricimabu je spojivkové krvácení. Může také způsobit odchlípení sítnice, endoftalmitidu nebo zvýšení nitroočního tlaku do 60 minut po aplikaci injekce. Zvýšená přecitlivělost na faricimab se může projevit svěděním, vyrážkou, kopřivkou nebo těžkým nitroočním zánětem. Během klinických studií se u malé části pacientů vyskytly závažné problémy spojené s krevními sraženinami. Jednalo se především o cévní mozkovou příhodu a infarkt myokardu. [15]

### **Porovnání účinnosti a bezpečnosti faricimabu s ranibizumabem**

Sahni a kol. (2020) ve 36týdenní studii Avenue srovnávali změnu zrakové ostrosti po aplikaci faricimabu každých 4 nebo 8 týdnů s měsíčně podávaným ranibizumabem. Cílem studie Avenue bylo dokázat výrazné zlepšení zrakové ostrosti léčbou faricimabem

oproti ranibizumabu. Během Avenue bylo od roku 2015 sledováno 263 pacientů neléčených anti-VEGF injekcemi. Sahní a kol. (2020) účastníky rozdělili do pěti skupin s různými intervaly léčby. Třem skupinám bylo každé 4 týdny aplikováno 0,5 mg ranizumabu, 1,5 mg faricimabu nebo 6,0 mg faricimabu. Čtvrté skupině bylo podáváno 6,0 mg faricimabu nejprve každé 4 týdny až do 12. týdne léčby, poté každých 8 týdnů. Páté skupině byly aplikovány injekce každé 4 týdny, nejprve dvě injekce 0,5 mg ranibizumabu, později 6,0 mg faricimabu. Sahní a kol. (2020) používáním faricimabu dosáhli u pacientů podobných výsledků jako u léčby ranibizumabem. [13]

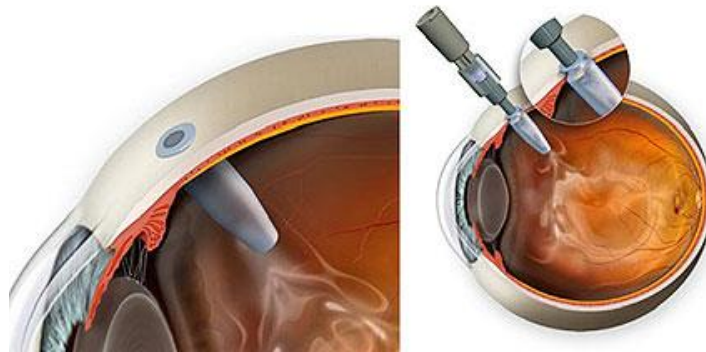
V další studii Khanani a kol. (2020) zkoumali účinnost aplikace faricimabu každých 12 nebo 16 týdnů s měsíčně podávaným ranibizumabem. Od roku 2017 bylo do 52týdenní studie Stairway přijato 76 účastníků doposud neléčených anti-VEGF injekcemi. Pacientům rozdělených do tří skupin bylo podáváno 0,5 mg ranibizumabu měsíčně nebo 6,0 mg faricimabu každých 12 nebo 16 týdnů. Skupinám léčených faricimabem byly podány první 4 injekce každé 4 týdny. Khanani a kol. (2020) u pacientů léčených faricimabem pozorovali anatomické zlepšení a udržení vidění srovnatelné s ranibizumabem. [16]

### **Porovnání účinnosti a bezpečnosti faricimabu s afliberceptem**

Během studií Tenaya a Lucerne srovnávali Heier a kol. (2022) účinek faricimabu s afliberceptem. Hlavním cílem bylo zlepšení zrakové ostrosti oproti výchozí hodnotě. Od roku 2019 bylo 1329 pacientům s neléčenou vlhkou formou VPMD aplikováno 6,0 mg faricimabu každých 16 týdnů nebo 2,0 mg afliberceptu každých 8 týdnů. Tenaya i Lucerne prokázali podobné účinky faricimabu a afliberceptu. Nedošlo ke zhoršení zrakové ostrosti ani k výraznějším nežádoucím účinkům, faricimab byl pacienty dobře snášen. Téměř u 50 % pacientů léčených faricimabem byl dodržen interval 4 měsíců léčby a 75 % byl podáván každé 3 měsíce. Nejčastějšími komplikacemi bylo spojivkové krvácení, trhliny RPE, bolest oka a zvýšení nitroočního tlaku. Na základě těchto výsledků byl faricimab schválen FDA a bude brzy dostupný v ordinacích lékařů ve Spojených státech amerických. [14, 17, 18]

## 2.2 Susvimo

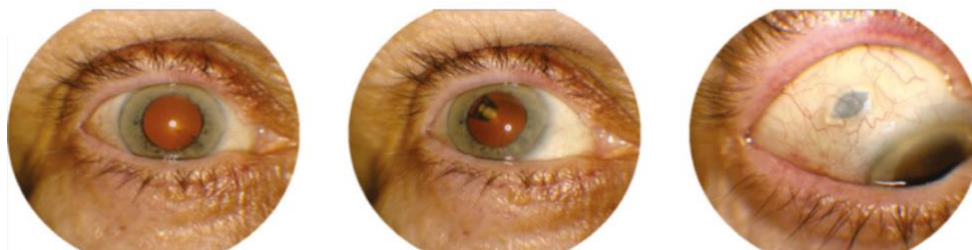
Susvimo, dříve nazývané Port delivery system s ranibizumabem, je nitrooční systém pro podávání léku firmy Genentech používaný k léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Jedná se o speciálně navržené zařízení pro nepřetržité podávání léčiva Susvimo (injekce ranibizumabu) o koncentraci 100 mg/ml, tj. 2 mg ranibizumabu v 0,02 ml roztoku. [19, 20]



Obr. 3: Nepřetržité uvolňování ranibizumabu do sklivce. [21]

Hlavním důvodem pro vyvinutí systému Susvimo bylo poskytnout menší zátěž při léčbě – snížit frekvenci potřebných návštěv lékaře a počet anti-VEGF injekcí. Systém zajišťuje dlouhodobé nepřetržité uvolňování ranibizumabu do sklivce (viz obr. 3) pomocí trvalého, znovu naplnitelného intravitreálního implantátu. [22]

Implantát je v bělimě ukotven pomocí silikonové extrasklerální příruby (viz obr. 5). Tato část implantátu je jako jediná po aplikaci viditelná pouhým okem skrze spojivku, jak je možno vidět na obrázku 4. Ve středu extrasklerální příruby se nachází samotěsnící přepážka, přes níž se ranibizumab doplňuje do implantátu. Na extrasklerální přírubu navazuje tělo implantátu, které funguje jako zásobník pro ranibizumab o objemu až 0,02 ml. Řízení rychlosti difúze ranibizumabu ze zásobníku do sklivce je zajištěno titanovým prvkem řídícím uvolňování léčiva. Ranibizumab se pasivní difúzí pohybuje z těla implantátu dolů a přes prvek řídící uvolňování léčiva se uvolňuje do sklivce. Tento proces se řídí Fickovým zákonem. [20, 22]



Obr. 4: Znárodnění viditelnosti implantátu po zavedení. (upraveno) [22]

Celková výška implantátu činí 8,4 mm. Největší šířku 4,6 mm má v horní oblasti extrasklerální příruby. Nejmenší šířky 2,6 mm dosahuje v nejspodnější část implantátu, na konci prvku řídicího uvolňování léčiva. [23]

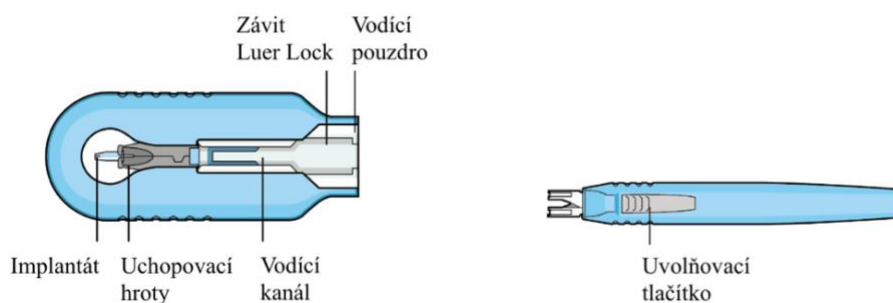


Obr. 5: Konstrukce implantátu Susvimo. (upraveno) [24]

Zavedení implantátu probíhá v lokální anestezii. Malým řezem se chirurgicky zavede přes pars plana do bělimy. Doplnění implantátu ranibizumabem se provádí v ordinaci každých 24 týdnů. V případě potřeby je povolena doplňková léčba intravitreální injekcí ranibizumabu 0,5 mg. [20]

### **Aplikace implantátu Susvimo**

Aplikace se provádí pomocí zaváděcího nástroje, který se skládá z nosiče a rukojeti (viz obr. 6). Nástroj ulehčuje zacházení s implantátem během počátečního plnění a zavádění. Součástí nosiče je implantát, uchopovací hroty, vodící kanál, závit Luer lock a vodící pouzdro. Implantát je v nosiči uchycen uchopovacími hroty. Vodící kanál se používá k nasměrování stříkačky s počáteční plnicí jehlou v nosiči při počátečním plnění implantátu. Závit Luer Lock se stříkačka vkládá do nosiče. Součástí rukojeti je uvolňovací tlačítko. Jeho stisknutím se otevrou uchopovací hroty nosiče a dojde k uvolnění implantátu. [23]



Obr. 6: Konstrukce zavádějícího nástroje. (upraveno) [23]

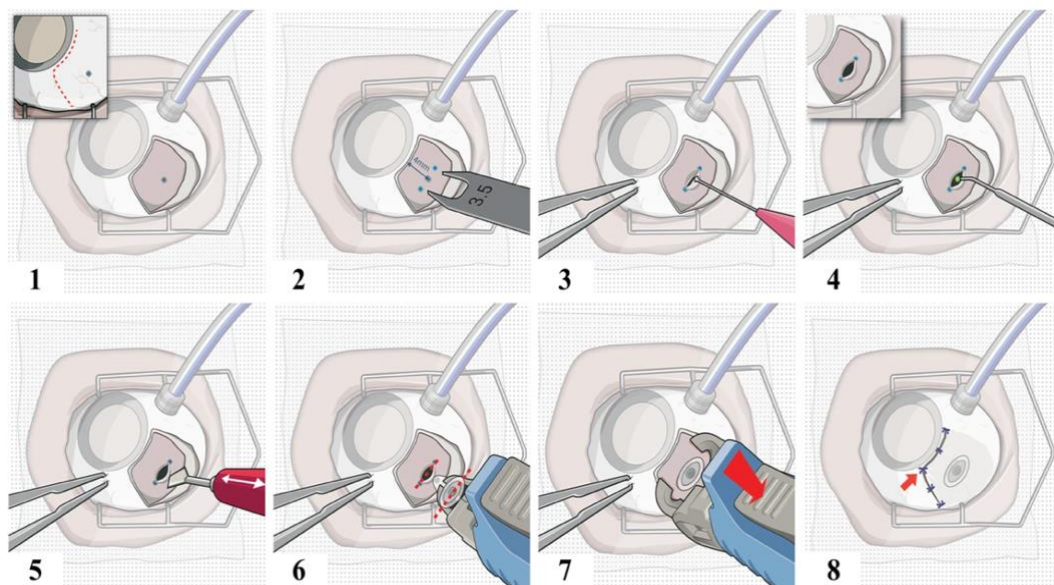
### Příprava zavádějícího nástroje

Implantát se maximálně 30 minut před zavedením do oka naplní 0,02 ml ranibizumabu. Plnění je uskutečněno pomocí stříkačky s počáteční plnicí jehlou, která je uzpůsobena pro naplnění implantátu před jeho zavedením. Stříkačka se vloží do nosiče pomocí závitů Luer lock. Následně se posouvá dopředu k samotěsnící přepážce implantátu. Aplikace ranibizumabu do implantátu probíhá pod mikroskopem. Nosič s implantátem se musí mírně naklonit nahoru. Naplňování probíhá tak dlouho, dokud není implantát plný a není vytlačen všechen vzduch. Po aplikaci se z nosiče odstraní stříkačka i s vodícím pouzdem. Místo nich se do vodiče vloží rukojeť, která se musí zasunout do uchopovacích hrotů. Zavádějící nástroj je tímto připraven pro zavedení implantátu do oka. [23]

### Operační postup

Vložení implantátu do oka se provádí na operačním sále v lokální anestezii. V inferotemporálním kvadrantu se provede otvor pro umístění infuze. Dále se určí místo pro zavedení implantátu. To se nachází v superotemporálním kvadrantu 4 mm zadně od limbu. Kolem tohoto místa se provede peritomie spojivky a Tenonova pouzdra o velikosti alespoň 6 mm × 6 mm (viz bod 1 na obr. 7). Správná velikost peritomie je důležitá pro dostatečnou vůli spojivky a Tenonova pouzdra pro přírubu implantátu. V místě zavedení implantátu se provede sklerální řez o délce 3,5 mm rovnoběžný s limbem, dokud není zcela viditelná pars plana (viz bod 2 a 3 na obr. 7). Po celou dobu operace se musí udržovat hemostáza kolem sklerálního řezu. Proto dalším krokem je laserové ošetření pars plana pro zmírnění krvácení do sklivce (viz bod 4 na obr. 7). Souvislé laserové body se aplikují 1000 ms po celé délce vystavené tkáni pomocí laserové endosondy 532 nm s výkonem 300 mW do úplné ablace. Dále se provede kolmý řez ke spodní části pars plana (viz bod 5 na obr. 7). Štěrbínový nůž o velikosti 3,2 mm se kolmo vsune středem

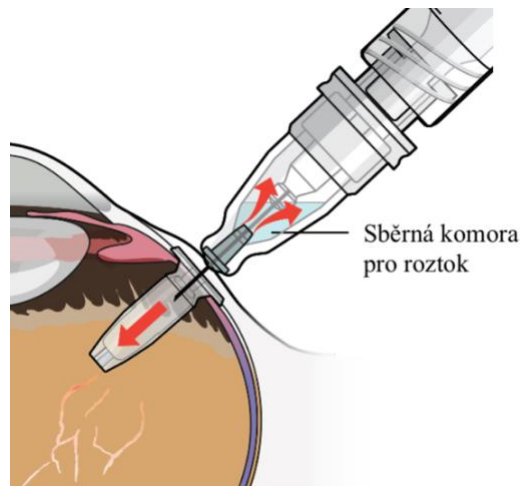
sklerálního řezu. Následuje samotná aplikace implantátu. Rukojeť zaváděcího nástroje se vytáhne z nosiče. Dlouhá osa extrasklerální příruby implantátu se orientuje s délkou řezu (viz bod 6 na obr. 7). Implantát je pomalu kolmo zaváděn do oka, dokud se rukojeť nedotkne bělimy. Kolmým zavedením implantátu se zabrání kontaktu mezi implantátem a nitroočními strukturami. Implantát se ze zaváděcího nástroje uvolní stisknutím uvolňovacího tlačítka (viz bod 7 na obr. 7). Správného usazení se docílí pomocí zavřených uchopovacích hrotů rukojeti. Posledním krokem je sešítí Tenonova pouzdra a spojivky a odstranění zbytku sklivce okolo příruby implantátu pomocí vitrektoru. Stehy musí být umístěny mimo implantát (viz bod 8 na obr. 7). [23]



Obr. 7: Operační postup pro zavedení implantátu Susvimo. (upraveno) [25]

### Výměna náplně implantátu

Pro výměnu náplně se využívá doplňovací jehla (viz obr. 8). Ta musí zcela proniknout do samotěsnící přepážky implantátu. Lze toho dosáhnout pouze pokud je jehla přesně vložena do středu samotěsnící přepážky a směřuje kolmo k implantátu. Během doplňování implantátu je zbývající roztok zároveň odsáván z implantátu do sběrné komory doplňovací jehly. [20, 25]



Obr. 8: Vyměňování náplně implantátu Susvimo pomocí doplňovací jehly. (upraveno) [20]

### Nežádoucí účinky

Postupy při vkládání, doplňování a případného vyjímání implantátu Susvimo mohou přivodit vážné vedlejší účinky. Jeho použití je spojeno s třikrát vyšším rizikem vzniku endoftalmitidy než u měsíčních intravitreálních injekcí. Může se objevit rhegmatogenní odchlípení sítnice, krvácení do sklivce, spojivková hyperémie, dislokace implantátu do sklivcové dutiny, trhliny sítnice, hyphema, iritida, eroze nebo retrakce spojivky, spojivkový puchýř, katarakta nebo pooperační snížení zrakové ostrosti. Nejčastějšími vedlejšími účinky, které nejsou bezprostředně spojeny s manipulací s implantátem, jsou bolest očí, zarudnutí, krev v očním bělmu a citlivost na světlo. [20]

### Hodnocení proveditelnosti a bezpečnosti metody Susvimo

Lowenstein a kol. (2020) publikovali studii, ve které se zabývali hodnocením bezpečnosti a klinického přínosu metody Susvimo. Implantát s ranibizumabem o koncentraci 10 mg/ml byl implantován 20 pacientům s neléčenou vlhkou formou VPMD. Doplnění probíhalo dle potřeby podle výsledků kontrol. U 5 pacientů se po chirurgickém vložení implantátu objevilo krvácení do sklivce. Jeho vlivem došlo k přechodnému, u některých pacientů i k prodlouženému, poklesu vidění. Zdroj krvácení byl zjištěn během studie Ladder (viz následující studie) pomocí doplňující studie Bantseev a kol. (2020). Průměrně bylo první doplnění implantátu potřeba po 3 měsících. I přes velký výskyt vedlejších účinků byla dokázána proveditelnost a pozitivní přínos této léčebné metody. [26]

## **Srovnání účinku různých koncentrací ranibizumabu dodávaného pomocí implantátu Susvimo s injekcemi ranibizumabu na snížení progresu VPMD**

Camposchiaro a kol. (2019) od roku 2015 ve studii s názvem Ladder porovnávali bezpečnost a účinnost systému Susvimo o třech různých koncentracích ranibizumabu s měsíčně intravitreálně podávaným ranibizumabem. V rámci studie bylo 220 pacientů dříve léčených anti-VEGF injekcemi náhodně rozděleno do čtyř skupin. Třem skupinám byl zaveden implantát a dodáván ranibizumab odlišné koncentrace – 10 mg/ml, 40 mg/ml nebo 100 mg/ml. Čtvrté skupině bylo injekčně podáváno každý měsíc 0,5 mg ranibizumabu. [22]

Nejslibnějších výsledků se podařilo dosáhnout pomocí léčby ranibizumabem o koncentraci 100 mg/ml. Průměrná doba pro první doplnění implantátu byla zhruba 15 měsíců (100 mg/ml), 13 měsíců (40 mg/ml) a 8,7 měsíců (10 mg/ml). Pacienti s koncentrací 100 mg/ml ranibizumabu nepotřebovali další doplnění implantátu nejméně 6 měsíců. Zrakové i anatomické výsledky této skupiny byly srovnatelné se čtvrtou skupinou s měsíčními injekcemi ranibizumabu, přičemž skupina s implantátem měla celkově menší počet léčebných terapií ranibizumabem. Téměř 97 % pacientů, kteří dokončili studii Ladder, pokračovalo v navazující studii Portal pro dlouhodobé sledování. [22, 27]

V průběhu Ladder se během každoměsíčních kontrol sledoval pokles centrální foveální tloušťky, zlepšení nejlepší korigované zrakové ostrosti, nežádoucí účinky a hodnotila se potřeba doplnění implantátu. Pacienti s měsíčními injekcemi neměli žádné závažnější nežádoucí účinky. Nejčastějším závažnějším účinkem u pacientů s implantátem bylo, stejně jako v publikované studii Lowenstein a kol. (2020), krvácení do sklivce po vložení implantátu. Jeho častý výskyt na počátku Ladder vedl k dočasnému přerušení studie. [22]

Bantseev a kol. (2020) zkoumali vliv chirurgických faktorů na sklivcovém krvácení způsobeným postupem při vkládání implantátu na zvířatech a řešili možné metody pro snížení tohoto krvácení. Do celkem 87 očí samců yucatanských miniprasat byl vložen stejný implantát jako ve studii Ladder. Bantseev a kol. (2020) zjistili, že hlavním zdrojem krvácení byla pars plana v místě řezu. Chirurgický postup pro zavedení implantátu se upravil a nově zahrnoval laserovou ablací pars plana v místě řezu. Pomocí toho kleslo pooperační krvácení do sklivce na méně než 5 % z celkového počtu pacientů. [28]



## **Porovnání metody Susvimo o koncentraci ranibizumabu 100 mg/ml s injekcemi ranibizumabu**

V další studii Archway uskutečněné od roku 2018 Holekamp a kol. (2022) vycházeli z úspěšných výsledků předchozí studie Ladder. U celkem 415 pacientů se srovnávala bezpečnost a účinnost implantátu o koncentraci ranibizumabu 100 mg/ml doplňovaného každých 24 týdnů s měsíčními intravitreálními injekcemi 0,5 mg ranibizumabu. [29]

V průběhu této studie byly vytvořeny dvě školící platformy simulátoru využívající virtuální reality, jejichž princip publikovali Heimann a kol. (2021). Simulátory sloužily k vyškolení chirurgů ohledně operačního postupu pro vkládání implantátu a provedení výměny obsahu implantátu. Tyto operační úkony jsou svým provedením specifické a odlišují se od běžně prováděných zákroků. Simulátory měly riziko chirurgických chyb minimalizovat a také zajistit pacientům větší bezpečnost zákroku. [25]

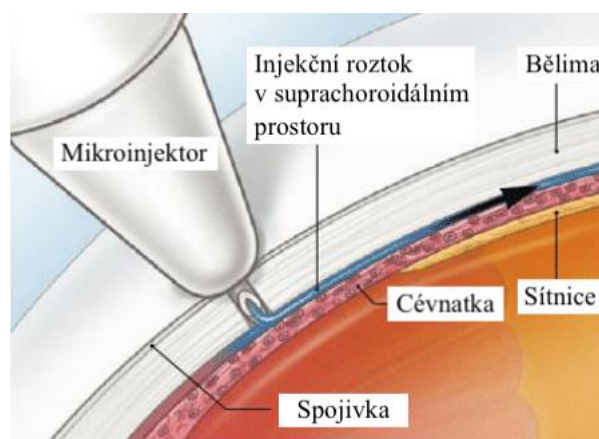
Výsledky na konci Archway ukázaly, že přes 93 % účastníků preferovalo léčbu implantátem. Potvrdila se srovnatelná účinnost obou metod. Bylo prokázáno, že metoda Susvimo i se sníženou frekvencí léčby pomáhá lépe kontrolovat průběh onemocnění. V říjnu 2021 Susvimo schválil FDA pro léčbu vlhké formy VPMD na základě pozitivních výsledků studie Archway. Jedná se o první léčebnou alternativu k intravitreálním měsíčním injekcím. V současné době přezkoumává EMA žádost o schválení systému Susvimo v Evropě. Zároveň probíhají další klinické studie, Portal a Velodrome. Velodrome se zabývá účinností systému Susvimo s doplňováním každých devět měsíců u vlhké formy VPMD. Rozšiřující studie Portal zkoumá dlouhodobou účinnost a bezpečnost systému Susvimo u pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří se v minulosti účastnili studie Ladder, Archway nebo Velodrome. Doplnění implantátu probíhá každých 24 týdnů nebo každých 36 týdnů po dobu zhruba 240 týdnů. Studie očekává okolo 1000 účastníků. [19, 29, 30]

### **2.3 Genová terapie RGX-314**

Genová terapie společnosti Regenxbio je vyvíjena na klinických pracovištích ve Spojených státech amerických jako jednorázová injekce pro léčbu vlhké formy VPMD, diabetické retinopatie a dalších chronických onemocnění sítnice. RGX-314 zahrnuje aplikaci injekčního roztoku s NAV AAV8 vektorem. Vektor obsahuje kopii genu produkující protein anti-VEGF, který je schopen zastavit aktivitu VEGF. Pomocí

této genové terapie by mohlo dojít ke snížení nebo dokonce vyloučení nutnosti častých aplikací anti-VEGF injekcí. [31]

V rámci studií se vyhodnocují dvě možnosti pro podání RGX-314 – subretinální a suprachoroidální. Suprachoroidální prostor se nachází mezi bělimou a cévnatkou. Tento prostor má potenciál se roztahovat a smršťovat podle objemu tekutiny uvnitř. Aplikovaný injekční roztok ho zvětší a postupuje dále do zadní oblasti oka. Dojde k přechodnému zvýšení nitroočního tlaku. Suprachoroidální prostor umožňuje lékům vstup i výstup bez jakéhokoliv přerušování. Podaný lék prostoupí přes cévnatku do RPE. K opětovnému zmenšení suprachoroidálního prostoru a poklesu nitroočního tlaku dochází přibližně do hodiny po aplikaci injekce. Výhodou suprachoroidální aplikace je zvýšení účinku léčby, udržení léčiva mimo přední segment oka a minimalizace vedlejších účinků. Intravitreálně aplikované přípravky se často dostávají i do necílových oblastí, především do řasnatého tělíska a čočky, a snížení nitroočního tlaku trvá delší dobu. Suprachoroidální podání RGX-314 je prováděno pomocí SCS Mikroinjektoru (viz obr. 9). Tento nástroj umožňuje cíleně aplikovat preparát do zadní oblasti oka. Injekce se aplikuje 4 až 5 mm od limbu kolmo k bělimě. [32, 33, 34]



Obr. 9: Aplikace RGX-314 pomocí SCS Mikroinjektoru. (upraveno) [34]

Heier a spol. (2019) zkoumali účinek a toleranci RGX-314 na 42 pacientech rozdělených do pěti skupin o různých dávkách kopií genu na oko –  $3 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^{10}$ ,  $6 \times 10^{10}$ ,  $1,6 \times 10^{11}$  nebo  $2,5 \times 10^{11}$ . Do studie byli zařazeni pacienti, kteří v minulosti dříve reagovali na injekci ranibizumabu. Všichni pacienti v lokální anestezii podstoupili viktrektomii se subretinální aplikací jedné dávky RGX-314. Ve všech skupinách byl RGX-314 dobře tolerován a nezpůsobil žádné závažnější vedlejší účinky. Polovina

pacientů třetí skupiny nepotřebovala anti-VEGF injekci po dobu 18 měsíců. Ta byla někdy zapotřebí, aby nedošlo k podlčení stavu VPMD. [35, 36]

Následující studie Avviate zkoumá účinky RGX-314 suprachoroidálním podáním u 60 pacientů o třech různých množstvích kopií genomu na oko v dávkách  $2,5 \times 10^{11}$ ,  $5 \times 10^{11}$ ,  $1 \times 10^{12}$ . Průběžné výsledky Avviate ukázaly, že u 90 % pacientů s dávkováním  $2,5 \times 10^{11}$  nebo  $5 \times 10^{11}$  kopií genomu nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky vlivem léku. Mezi mírné nežádoucí účinky vyvolané léčbou patřilo spojivkové krvácení, spojivková hyperémie, suché oko, zhoršení stavu onemocnění, episkleritida a mírný nitrooční zánět. Pacienti s dávkováním  $5 \times 10^{11}$  měli pozitivní výsledky i po 6 měsících. Došlo ke stabilizaci zrakové ostroty i tloušťky sítnice a ke snížení léčebné zátěže oproti anti-VEGF injkcím o více než 70 %. U 40 % pacientů této skupiny nebyla potřeba doplňující anti-VEGF injekce. [31]

Klíčovými budou výsledky studií Ascent a Atmosphere. V těchto studiích bude srovnáván účinek a bezpečnost subretinálně aplikovaného RGX-314 o dvou různých dávkách kopií genomu s měsíční anti-VEGF léčbou. V rámci studie Atmosphere bude použit ranibizumab a u studie Ascent aflibercept. V současnosti probíhá zápis do studie Atmosphere pro přibližně 300 účastníků. Od ledna 2022 byla zahájena studie Ascent pro asi 465 pacientů. Výsledky studií Ascent a Atmosphere budou v roce 2024 předloženy FDA. [37, 38, 39]

### 3 Léčba suché formy VPMD

Účinná terapie pro suchou formu VPMD není známá. Aktuálně je kladen důraz na doplnění karotenoidů (luteinu a zeaxantinu), vitamínů (vitamínu C a E) a minerálů (selenu, zinku). Byl dokázán účinek těchto antioxidantů na zpomalení progresu suché formy VPMD. [2]

Současné studie se zabývají napravením funkce sítnicových buněk poškozených zánětem. Zánět je způsoben systémem komplementu, což je systém proteinů v imunitním systému. Tyto proteiny za normálního stavu bojují proti bakteriím. U suché formy VPMD dochází k jejich nadměrné aktivaci pomocí alternativní dráhy, a tak napadají i buňky sítnice. Nejvíce se hromadí v drúzách a Bruchově membráně. [40, 41] V této kapitole bude kromě nově vznikajících terapií utlumujících systém komplementu zmíněna i metoda Prima pro částečnou obnovu vidění u pacientů s pokročilou suchou formou VPMD.

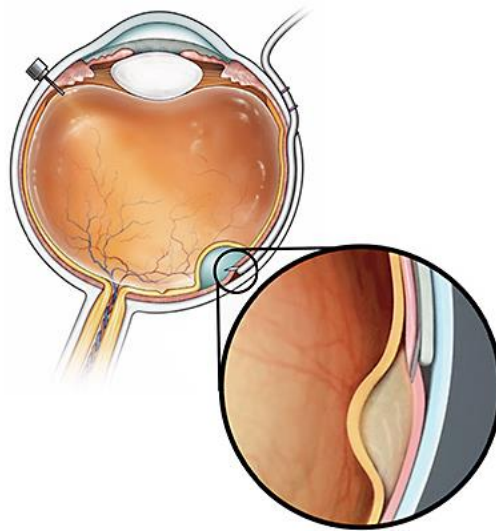
#### 3.1 Genová terapie GT005

Nově vznikající genová terapie GT005 vyvíjená společností Gyroscope Therapeutics využívá k léčbě suché formy VPMD s geografickou atrofií umístění kopie genu produkující protein do buněk RPE. K umístění genu do buněk pacienta je využit vektor. Jako vektor je použit adeno-asociovaný virus (AAV). Jedná se o malý, nepatogenní virus přirozeně se vyskytující v organismu, který velmi účinně proniká do buněk RPE. Virus je aplikován do oka během operace. AAV se uvnitř buněk RPE otevře a uvolní gen do buněk. Buňky vlivem genu začnou produkovat komplementový faktor I (CFI). CFI je protein schopný utlumit alternativní dráhu, a tudíž i systém komplementu. Působí tak proti vzniklému zánětu a opravuje genetické poškození. Snížená hladina genu CFI je spojena s větším rizikem rozvoje pokročilé formy VPMD. [40, 41]

První operace genové terapie na světě byla provedena v lednu 2019 v Oxfordu pod vedením profesora Roberta MacLarena. Operace byla součástí studie FOCUS. Podstoupila ji 80letá Janet Osborne. Suchou formu VPMD měla na obou očích, na levém v pokročilejším stádiu. [42]

Dlouhodobé účinky by měla zajistit jednorázová subretinální injekce obsahující GT005. Podle průběžných výsledků probíhajících studií se očekává zpomalení nebo dokonce zastavení progresu GA. [40, 42]

V současnosti se porovnávají dvě techniky pro provedení operace. Běžnou technikou pro dodání AAV je operace zahrnující vitrektomii, retinotomii a aplikaci injekce roztoku obsahující AAV pod sítnici. Společnost Gyroscope Therapeutics vyvíjí novou techniku aplikace pomocí subretinálního aplikačního systému Orbit (viz obr. 10). Systém je navržen pro přesnou aplikaci mikroinjekce do subretinálního prostoru bez nutnosti odstranění sklivce nebo retinotomie. Orbit využívá pro přístup do zadní části oka flexibilní kanylu. Ta v zadním segmentu oka zacílí na požadované subretinální místo pro aplikaci GT005. Zavedením tohoto postupu by se zabránilo komplikacím spojených s vitrektomií nebo retinotomií. [40]



*Obr. 10: Subretinální podávací systém Orbit. (upraveno) [43]*

Dreismann a kol. (2021) prvotně zkoumali účinnost léčby pomocí AAV vektoru na myších. Srovnávali AAV vektory obsahující optimalizované sekvence CFI s běžnou lidskou sekvencí CFI. Optimalizované sekvence CFI v porovnání s běžnou lidskou sekvencí vedly k nižšímu uvolňování CFI. [41]

Ve Spojeném království a Spojených státech amerických probíhá od roku 2019 studie Focus hodnotící bezpečnost a účinnost tří dávek GT005 podaných jako jedna subretinální injekce. Do studie je přijímáno až 60 pacientů s geografickou atrofií doprovázející suchou formu VPMD. Pacienti jsou rozděleni do sedmi skupin. Čtyřem skupinám je GT005 aplikováno pomocí standartního postupu, třem skupinám pomocí subretinálního aplikačního systému Orbit. Pacienti budou sledováni po dobu 48 týdnů. Dr. Nadia Waheed prezentovala průběžné výsledky studie, které ukázaly dobrou toleranci GT005 u pacientů, zvýšení množství CFI ve sklivci v průměru o 146 % oproti výchozí

hodnotě a snížení proteinů komplementu podílejících se na nadměrné aktivaci systému komplementu. [44, 45]

Plánované jsou další studie pro zhodnocení GT005. Studie Horizon a Explore hodnotí bezpečnost a účinnost dvou dávek GT005 podaných jako jedna subretinální injekce. V rámci Horizon bude sledováno až 180 pacientů. Explore byla vytvořena speciálně pro až 75 pacientů se vzácnou variantou v genu CFI a s nízkým množstvím CFI v krvi. Obě studie byly zahájeny ve Spojených státech amerických, Spojeném království, Evropě a Austrálii. Účastníci jsou v obou studiích rozděleni do dvou léčebných skupin se střední nebo vyšší dávkou GT005, anebo do kontrolní skupiny podle výsledků genotypizace ze vzorku krve nebo slin. Pacienti budou sledováni po dobu 48 týdnů. [45]

Dále probíhají genetické studie Telescope a Scope. Tyto studie využívají procesu genotypizace pro srovnávání genetických dat účastníků. Účastníci jsou do jedné ze studií zařazeni podle výsledků ze vzorků slin. Telescope zkoumá určité rozdíly v genetických datech účastníků, které by mohly souviset s větším potenciálem pro vznik suché formy VPMD. Scope hodnotí vliv určitých genů na rozvoji VPMD. Získané informace z této studie budou dále využity k vývoji nových léků pro suchou formu VPMD. Studie přijímají účastníky ze Spojeného království, Spojených států amerických a Austrálie. Scope zařazuje účastníky i z některých zemí Evropy. [45]

### **3.2 Zimura**

Společnost Iveric bio se zabývá vývojem nového léčiva Zimura (avacincaptad pegol). Avacincaptad pegol zastavuje štěpení proteinu podílejícího se na rozvoji suché formy VPMD, komplementu C5. Zastaví se tvorba fragmentů C5a a C5b, ty z velké části způsobují úbytek buněk sítnice. Jejich inhibicí se sníží a zpomalí zánik buněk RPE, a tím i rozvíjející se zánět. Avacincaptad pegol je do oka podán prostřednictvím intravitreálních injekcí. [46, 47]

Jaffer a kol. (2020) hodnotili bezpečnost a účinnost avacincaptad pegolu ve studii Gather1 na celkem 286 účastnících. Cílem Gather1 bylo zhodnotit rychlost změny geografické atrofie během 12 a 18 měsíců. Jaffer a kol. (2020) pacientům podávali měsíčně 2 mg nebo 4 mg avacincaptad pegolu. Dávka 4 mg byla podávána jako dvě injekce. Pro srovnání byla vytvořena kontrolní skupina s falešnou injekcí. Po 12 měsících léčby bylo průměrné snížení rychlosti růstu geografické atrofie 27,40 % u skupiny s 2 mg a 27,80 % u skupiny se 4 mg oproti kontrolní skupině. Po 18 měsících léčby bylo snížení

ještě větší, u skupiny s 2 mg 28,11 % a u skupiny s 4 mg 29,97 %. Léčba pomocí avacincaptad pegolu byla pacienty velmi dobře snášena. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky spojeny s přípravkem, jako například endoftalmitida. Pozorována byla spojivková hyperémie, spojivkové krvácení, zvýšený nitrooční tlak a tečkovitá keratitida. Tyto nežádoucí účinky byly většinou spojeny s aplikací injekcí. Pomocí Gather1 se potvrdil vliv komplementu C5 na progresi GA. [47, 48]

Na základě pozitivních výsledků Gather1 byla v současnosti vytvořena studie Gather2. V rámci této studie je 448 pacientů rozděleno do dvou skupin. Porovnávána je skupina dostávající měsíční injekce 2 mg avacincaptad pegolu s kontrolní skupinou s falešnou injekcí po dobu 12 měsíců. Po roce léčby budou pacienti léčení avacincaptad pegolem náhodně rozděleni do dvou skupin a budou dostávat měsíční nebo dvoutříměsíční injekce avacincaptad pegolu. Průběžná data po 12 měsících léčby by měly být známa ve druhé polovině roku 2022. Výsledky Gather 1 a Gather2 budou následně předloženy v žádosti ke schválení avacincaptad pegolu FDA a EMA. [49, 50, 51]

### 3.3 Prima

System Prima (viz obr. 11) vyvíjený francouzskou společností Pixium Vision je nová léčebná metoda pro částečnou obnovu vidění u pacientů trpících suchou formou VPMD. Funkce fotoreceptorů je částečně nahrazena elektrickou stimulací nervových buněk sítnice. Ty zachycenou informaci posílají dále do mozku zrakovým nervem. Uměle vyvolané vidění ve formě vnímání světla dokáže částečně nahradit centrální vidění. [52]



Obr. 11: Pacientka se systémem Prima. (upraveno) [53]

System Prima je tvořen třemi součástmi – bezdrátovým fotovoltaickým subretinálním implantátem, brýlemi s kamerou a s digitálním projektorem a kapesním procesorem (viz obr. 12). Metoda zahrnuje zavedení implantátu do zadní části oka pod sítnici v lokální nebo celkové anestezii. Pacient pro zachycení vizuální informace používá speciální brýle s kamerou. Ty jsou napojeny na kapesní procesor, do něž je pozorovaná scéna zachycená kamerou posílána. Algoritmy procesoru dokážou ze scény vybrat důležitou informaci a ve formě zjednodušených snímků ji odeslat zpět do brýlí. Vybrané snímky jsou digitálním projektorem promítány přes zornici na implantát prostřednictvím světlených pulzů blízkých infračervenému záření (880 nm). Tím se zabrání nežádoucích fotofóbních a fototoxických účinků jasného světla. Působením světelných pulzů elektrody implantátu vyvolají elektrický proud, dojde ke stimulaci bipolárních nervových buněk sítnice a vyvolání zrakového vjemu v mozku. [52, 54]

Implantát je konstruován tak, aby byl co nejméně invazivní. Jeho velikost činí  $2 \times 2$  mm a tloušťka  $30 \mu\text{m}$ . Obsahuje 378 pixelů o průměru  $100 \mu\text{m}$ , kde každý pixel má svou zpětnou elektrickou dráhu pro poskytnutí cílené elektrické stimulace. Implantát Prima funguje na principu solárního panelu. Napájení je zajištěno pomocí digitálního projektoru umístěného v brýlích. Ten na implantát vysílá pulzní světlo blízké infračervenému záření. [52, 54]

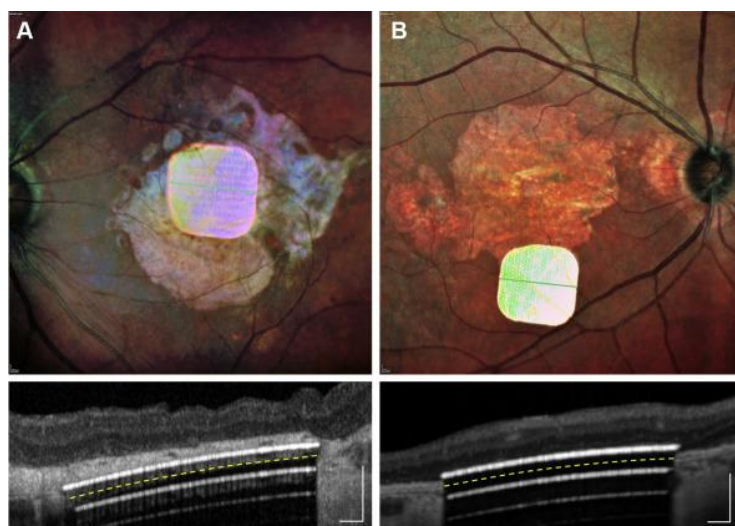


Obr. 12: Konstrukce systému Prima. (upraveno) [55]

Palanker a kol. (2020) vyvinuli implantát pro částečné obnovení centrálního vidění poškozeného důsledkem ztráty fotoreceptorů u suché formy VPMD. Hlavním úkolem při vývoji bylo nepoškodit periferní vidění, které bývá zachováno. Funkčnost a bezpečnost implantátu Palanker a kol. (2020) testovali v letech 2017–2019 u 5 pacientů se suchou formou VPMD. [54]



Implantát byl pacientům zaveden do hůře vidícího oka, jehož nejlepší korigovaná zraková ostrost byla v rozmezí 20/400 až 20/1000. Zraková ostrost s implantátem byla hodnocena pomocí Landoltových kruhů. Implantát byl úspěšně vložen pod makulu u všech pacientů, avšak u 2 pacientů mimo střed, jak je vidět na obrázku 13. Tento fakt se odrazil na zhoršené zrakové ostrosti oproti pacientům s implantátem umístěným na středu. [54]



Obr. 13: Umístění implantátu zobrazené pomocí snímků fundu a OCT snímků, na snímku A v centru pod makulou, na snímku B mimo makulu. [54]

Primárním cílem bylo zhodnocení protetického vidění nezávisle na zbývajícím přirozeném vidění. Palanker a kol. (2020) k posouzení využili brýle 1. generace. Jednalo se o neprůhledné video brýle s malou zabudovanou kamerou uprostřed očních. Protetické vidění bylo hodnoceno rozpoznáváním písmen, zrakovou ostrotí Landoltových kruhů, vnímáním světla pomocí testu zorného pole a orientací pruhů. Protetická ostrost u pacientů se správně umístěným implantátem se pohybovala v rozmezí 20/460 až 20/550, u pacientů s implantátem mimo střed jeden pacient rozlišil 20/800, druhý nedokázal rozlišit žádnou velikost. Ke snížení přirozené zbytkové ostrosti nedošlo po implantaci u žádného z pacientů. Během 12 měsíců se pohybovala v rozmezí 20/320 až 20/800. Po dobu 12 měsíců zůstaly implantáty stále na stejném místě pod sítnicí. [54]

Jeden pacient před zahájením další fáze testování systému Prima zemřel, proto ve studii dále pokračovali jen 4 pacienti. Ti 18–24 měsíců po operaci začali používat brýle 2. generace – průhledné speciální brýle s kamerou, které jsou součástí dnešní podoby systému Prima. Tyto brýle umožňují přirozené vidění neoperovaného oka a periferní vidění se současným protetickým centrálním viděním operovaného oka. Systém Prima

v této podobě umožňuje použití elektronického zvětšení o hodnotách 1×, 2×, 4×, 8×. Pacienti pomocí tohoto systému prokázali protetickou ostrost v rozmezí 20/460 až 20/565, při elektronickém zvětšení až 8× se protetická ostrost pohybovala v rozmezí 20/63 až 20/98. [53]

Palanker a kol. (2020) ve své studii prokázali proveditelnost a velký potenciál systému Prima pro částečnou obnovu vidění u pacientů se suchou formou VPMD. Byla dokázána bezpečnost a stabilita implantátu po dobu 24 měsíců. V říjnu 2021 Dr. Yannick Le Mer oznámil, že implantát je pacienty dobře snášen po dobu až 36 měsíců po zavedení. Zlepšení zrakové ostrosti by v budoucnosti mohlo být dosaženo použitím menších pixelů v implantátu. Budoucí studie se mají zaměřit na testování systému Prima v domácím použití a nalezením nejužitečnější velikosti elektronického zvětšení v systému Prima pro centrální vidění. [53, 54, 56]

Na základě pozitivních výsledků této studie probíhá od roku 2020 v několika státech Evropy studie PRIMAvéra. Během ní bude po dobu 3 let sledováno 38 pacientů. Bude zaznamenávána účinnost léčby, její bezpečnost a nežádoucí účinky související s léčbou. Tato studie je posledním krokem k získání schválení systému Prima pro použití v Evropě. [57]

## Závěr

Informovanost a znalost tohoto onemocnění je velmi důležitá pro včasnou diagnostiku a zahájení léčby. V mnohých případech se stává, že pacienti do ordinací lékaře přichází až příliš pozdě. Přitom čas hraje velmi důležitou roli v rozvoji onemocnění do pokročilých forem.

Úvod práce se věnoval anatomii sítnice a základní charakteristice onemocnění VPMD. Byly objasněny formy VPMD a popsány jednotlivé metody používané při diagnostice. V hlavní části práce byly zmíněny současně používané metody léčby a popsány vybrané nové nebo vyvíjené techniky léčby. Vybrané terapie mají z mého pohledu největší potenciál a mohly by být přínosné pro budoucí použití.

Léčba pomocí anti-VEGF injekcí dokáže efektivně snížit dopad onemocnění na sítnici. Účinek léčby závisí na správném dodržování intervalu aplikací injekcí. V závislosti na zvoleném přípravku musí pacienti pravidelně docházet na měsíční až tříměsíční injekce. Nedodržením léčby dochází ke zhoršení stavu a progresi onemocnění. Ačkoliv mohou být aplikace injekcí pro pacienta zdravotně i časově náročné, jedná se v současné době o nejpoužívanější a nejúčinnější metodu léčby vlhké formy VPMD.

V blízké budoucnosti by současně používaná anti-VEGF léčiva mohly nahradit nově schválené zahraniční metody pro léčbu vlhké formy VPMD, Vabysmo a Susvimo. Vabysmo funguje na stejném principu jako doposud užívané anti-VEGF přípravky. Jeho velký potenciál spočívá v tom, že na rozdíl od současných přípravků nepůsobí pouze na určitý podtyp VEGF, ale i na Ang-2. Tím dochází ke zvýšení pravděpodobnosti stabilizace cév a zastavení jejich růstu. Jeho výhodou je působení až 4 měsíce, čímž se pro pacienty zmírní zátěž spojená s léčbou. Mohlo by dojít k menšímu riziku komplikací a větší stabilizaci stavu onemocnění.

Výhodou systému Susvimo je nepřetržité uvolňování ranibizumabu do sklivce, které zajistí jeho účinnost až na 6 měsíců. Nevýhodou je samotné zavádění implantátu. I když byl postup pro jeho aplikaci upraven, stále existuje vysoké riziko vzniku nežádoucích účinků. Jak již bylo popsáno v kapitole 2.2 Susvimo je spojen s až třikrát vyšším rizikem vzniku endoftalmitidy oproti anti-VEGF injekcím. V současnosti probíhají další studie ohledně systému Susvimo, které by se dle mého názoru mohly zaměřit i na minimalizaci těchto nežádoucích účinků.

Aktuálně probíhá velké množství klinických studií zaměřujících se na genovou terapii pro léčbu vlhké formy VPMD. Nejlepších výsledků bylo prozatím dosaženo pomocí RGX-314. V rámci RGX-314 bylo představeno nové aplikační zařízení SCS Mikroinjektor, to by mělo zajistit pro oko šetrnější podání.

V současné době není známá účinná léčba suché formy VPMD. Cílí se na podávání antioxidantů, které dokážou zpomalit postup onemocnění. Nynější studie se zaměřují na snížení působení nadměrně aktivovaného systému komplementu. V případě genové terapie GT005 byla dokázána dobrá tolerance přípravku pacienty a jeho podávání vedlo k menší aktivaci systému komplementu. Jednou z uvažovaných technik aplikace je systém Orbit vyvinutý speciálně pro subretinální podání. Jeho výhodou je přesná aplikace léčiva do zadní části oka bez nutnosti provedení vitrektomie a retinotomie. Zda bude GT005 v budoucnu využíván závisí na dalších výsledcích probíhajících studií.

Zpomalení růstu geografické atrofie by se v budoucnosti mohlo dosáhnout pomocí léčiva Zimura, které se způsobem aplikace podobá anti-VEGF injkcím. Pacienty je dobře snášeno a dokáže snížit rychlost růstu geografické atrofie. Nevýhodou je potřeba měsíčních aplikací injkcí, aby nedošlo ke zhoršení stavu. Byla vytvořena sítěžní studie, jejíž výsledky by mohly dopomoct ke schválení. Bude se srovnávat účinnost měsíčních a dvouměsíčních aplikací, tudíž by mohlo dojít k prodloužení intervalu.

Systém Prima dokáže do určité míry obnovit zrak poškozený ztrátou fotoreceptorů vlivem suché formy VPMD. Nevýhodou by mohla být samotná konstrukce systému. Propojení mezi procesorem a brýlemi pomocí kabelu může být pro pacienty nepohodlné a mohlo by dojít k jeho poškození. V následujících letech bude systém Prima dále vylepšován a testován. Hlavní vizí je zmenšení pixelů implantátu a použití zvětšení, aby se docílilo co nejlepšího zlepšení vidění.

Současné a plánované studie pro vlhkou formu VPMD se zaměřují na vývoj nových druhů anti-VEGF přípravků. Hlavním cílem stále zůstává prodloužení doby mezi aplikacemi injkcí. Kromě toho se zkoumá účinek dalších genových terapií podávaných jako intravitreální injekce a léčba intravitreálními implantáty. Léčba suché formy VPMD stále cílí na potlačení systému komplementu pomocí genových terapií. Také se testují perorální léky pro potlačení geografické atrofie. Další uvažovanou možností je léčba pomocí kmenových buněk. Lékaři v současné době vymýšlejí způsob, jak jimi nahradit poškozené buňky sítnice.

## Seznam použité literatury

1. Kuchynka P a kol. Oční lékařství. 2. vyd. Praha: Grada Publishing; 2016.
2. Štrofová H, Varcholová D, Sedláček K a kol. Stárnutí oka a věkem podmíněná makulární degenerace. Interní Med. 2011;13:209-213.
3. Kolář P a kol. Věkem podmíněná makulární degenerace. 1. vyd. Praha: Grada; 2008.
4. Pluháček F. Fyziologická optika: Zraková funkce sítnice. Výukové materiály k předmětu Fyziologická optika. Katedra optiky Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. Olomouc; 2019.
5. Rozsival P et al. Oční lékařství. 2.vyd. Praha: Galén; 2017.
6. Beneš P. Přístroje pro optometrii a oftalmologii. 1. vyd. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů; 2015.
7. Patients & Families – Wet AMD. Regenxbio. <https://regenxbio.com/wet-amd/> [online 18.2.2022]
8. Dubská Z. Problematika věkem podmíněné makulární degenerace a současné možnosti její léčby se zaměřením na biologickou terapii. Klin Farmakol Farm. 2009;23:125-137.
9. Kousal B. Věkem podmíněná makulární degenerace – aktuální možnosti farmakoterapie v České republice. Remedia. 2016;26:162-167.
10. Mukamal R. Comparison of Anti-VEGF Treatments for Wet AMD. American Academy of Ophthalmology. 2020. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/avastin-eylea-lucentis-difference>. Online [24.3.2022].
11. Šín M. Brolicizumab – nový hráč na poli anti-VEGF terapie u neovaskulární věkem podmíněné makulární degenerace. Přehled. Čes. a slov. Oftal. 2022;78:e3-8. doi:10.31348/2021/19
12. Beovu – Beovu: EPAR - Product information. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu> [online 23.3.2022]

13. Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and Efficacy of Different Doses and Regimens of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The AVENUE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:e955-963. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2685
14. Press Releases – FDA Approves Genentech’s Vabysmo, the First Bispecific Antibody for the Eye, to Treat Two Leading Causes of Vision Loss. Genentech. <https://www.gene.com/media/press-releases/14943/2022-01-28/fda-approves-genentechs-vabysmo-the-firs> [online 24.3.2022]
15. Vabysmo – prescribing information. Genentech. <https://www.gene.com/patients/medicines/vabysmo> [online 24.3.2022]
16. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:e964-972. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2699
17. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. 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:e729-740. doi:10.1016/S0140-6736(22)00010-1
18. Releases – The Lancet publishes studies showing Roche’s faricimab improved and maintained vision in two leading causes of vision loss, extending time between treatments up to four months. Roche. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-01-24> [online 24.3.2022]
19. Press Releases – FDA Approves Genentech’s Susvimo, a First-of-Its-Kind Therapeutic Approach for Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD). Genentech. <https://www.gene.com/media/press-releases/14935/2021-10-22/fda-approves-genentechs-susvimo-a-first-> [online 23.1.2022]
20. Susvimo – prescribing information. Genentech. <https://www.gene.com/patients/medicines/susvimo> [online 23.1.2022]

21. New Inventions – Port Delivery System Delivers Medication Via an Implant. IdeaConnection. <https://www.ideaconnection.com/new-inventions/port-delivery-system-delivers-medication-via-an-impla-13604.html> [online 2.2.2022]
22. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126:e1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036
23. Susvimo – susvimo initial fill & implant instructions. Genentech. <https://www.gene.com/patients/medicines/susvimo> [online 23.1.2022]
24. News Releases – Implanted Drug ‘Reservoir’ Safely Reduces Injections for People with Macular Degeneration. Johns Hopkins Medicine. <https://www.hopkinsmedicine.org/news/newsroom/news-releases/implanted-drug-reservoir-safely-reduces-injections-for-people-with-macular-degeneration> [online 23.1.2022]
25. Heimann F, Barteselli G, Brand A, et al. A custom virtual reality training solution for ophthalmologic surgical clinical trials. *Advances in Simulation*. 2021;6:e. doi:10.1186/s41077-021-00167-z
26. Loewenstein A, Laganovska G, Bressler NM, et al. Phase 1 Clinical Study of the Port Delivery System with ranibizumab for continuous treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61:4201.
27. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R, et al. End-of-Study Results for the Ladder Phase 2 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2021;5:e775-787. doi:10.1016/j.oret.2020.11.004
28. Bantsev V, Schuetz C, Booler HS, et al. Evaluation of surgical factors affecting vitreous hemorrhage following port delivery system with ranibizumab implant insertion in a minipig model. *Retina*. 2020;40:e1520-1528. doi:10.1097/IAE.0000000000002614
29. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA, et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular

- Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129:e295-307.  
doi:10.1016/j.ophtha.2021.09.016
30. Search Results – Extension Study for the Port Delivery System With Ranibizumab (Portal) (Portal). *ClinicalTrials.gov*.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03683251> [online 23.1.2022]
  31. News Releases – REGENXBIO Presents Additional Positive Interim Data from Trials of RGX-314 in Wet AMD and Diabetic Retinopathy Using Suprachoroidal Delivery at AAO 2021. *PR Newswire*.  
<https://www.prnewswire.com/news-releases/regenxbio-presents-additional-positive-interim-data-from-trials-of-rgx-314-in-wet-amd-and-diabetic-retinopathy-using-suprachoroidal-delivery-at-aa-2021-301423126.html> [online 18.2.2022]
  32. Technology – suprachoroidal space (SCS<sup>®</sup>). *Clearside Biomedical*.  
<https://clearsidebio.com/science/suprachoroidal-space/> [online 28.2.2022]
  33. Technology – SCS microinjector<sup>®</sup>. *Clearside Biomedical*.  
<https://clearsidebio.com/science/scs-microinjector/> [online 28.2.2022]
  34. Barakat MR. Suprachoroidal Injection Update. *Retinal Physician*. 2019.  
<https://www.retinalphysician.com/issues/2019/september-2019/suprachoroidal-injection-update>. Online [2.3.2022]
  35. Heier J, Campochiaro P, Ho A, et al. Key Takeaways from the RGX-314 Phase I/IIa Clinical Trial for Wet AMD (Cohorts 1-5). *Regenxbio*. 2019.  
<https://regenxbio.com/wp-content/uploads/2019/10/Key-Takeaways-From-The-RGX-314-Phase-I-IIa-Clinical-Trial-For-Wet-AMD-Cohorts-1-5.pdf>. Online [19.2.2022].
  36. Siddiqui F, Aziz A, Khanani AM. Gene Therapy for Neovascular AMD. *Retinal Physician*. 2020. <https://www.retinalphysician.com/issues/2020/special-edition-2020/gene-therapy-for-neovascular-amd>. Online [24.2.2022]
  37. News Releases – REGENXBIO Announces Initiation of Second Pivotal Trial in RGX-314 Clinical Program for the Treatment of Wet AMD Using Subretinal Delivery. *Regenxbio*. <https://regenxbio.gcs-web.com/news-releases/news->



- release-details/regenxbio-announces-initiation-second-pivotal-trial-rgx-314  
[online 18.2.2022]
38. News Releases – REGENXBIO Reports Fourth Quarter and Full-Year 2021 Financial Results and Recent Operational Highlights. PR Newswire.  
<https://www.prnewswire.com/news-releases/regenxbio-reports-fourth-quarter-and-full-year-2021-financial-results-and-recent-operational-highlights-301493248.html> [online 2.3.2022]
39. Search Results – Pivotal 1 Study of RGX-314 Gene Therapy in Participants With nAMD (ATMOSPHERE). ClinicalTrials.gov.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704921> [online 18.2.2022]
40. Clinical Trials – Gene Therapy for Age-Related Macular Degeneration. Nuffield Department of Clinical Neurosciences.  
<https://www.ndcn.ox.ac.uk/research/clinical-ophthalmology-research-group/trials/amd-gene-therapy> [online 4.2.2022]
41. Dreismann AK, McClements ME, Barnard AR, et al. Functional expression of complement factor I following AAV-mediated gene delivery in the retina of mice and human cells. *Gene Therapy*. 2021;28:e265-276. doi:10.1038/s41434-021-00239-9
42. News – World’s first gene therapy operation for common cause of sight loss carried out. University of Oxford. <https://www.ox.ac.uk/news/2019-02-19-world%E2%80%99s-first-gene-therapy-operation-common-cause-sight-loss-carried-out> [online 4.2.2022]
43. Khan A, Ho AC. The Eye as a Biofactory. *Retinal Physician*. 2020.  
<https://www.retinalphysician.com/issues/2020/special-edition-2020/the-eye-as-a-biofactory>. Online [1.4.2022]
44. Press Releases – Gyroscope Therapeutics Announces Positive Interim Data from Phase I/II FOCUS Trial of Investigational Gene Therapy GT005. Gyroscope Therapeutics. <https://www.gyroscoptx.com/gyroscope-therapeutics-announces-positive-interim-data-from-phase-i-ii-focus-trial-of-investigational-gene-therapy-gt005/> [online 4.2.2022]

45. Clinical Trials. Gyroscope Therapeutics. <https://www.gyroscoptx.com/clinical-trials/> [online 4.2.2022]
46. Why Iveric – Zimura: GA Secondary to AMD. Iveric. <https://ivericbio.com/why-iveric/> [online 30.3.2022]
47. 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. *Ophthalmology*. 2021;128:e576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027
48. Press Releases – Iveric Bio Announces Positive Zimura 18 Month Data Supporting the 12 Month Efficacy Findings: Continuous Positive Treatment Effect with Favorable Safety Profile in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration in a Phase 3 Trial. Iveric. <https://investors.ivericbio.com/news-releases/news-release-details/iveric-bio-announces-positive-zimura-18-month-data-supporting-12> [online 30.3.2022]
49. About GATHER2 Clinical Trial – About GATHER2. GATHER2. <https://gather2trial.com/about-gather2> [online 30.3.2022]
50. Press Releases – Iveric Bio Announces Foveal Anatomy Post-Hoc Analysis from GATHER1 Clinical Trial of Zimura® in Patients with Geographic Atrophy. Iveric. <https://investors.ivericbio.com/news-releases/news-release-details/iveric-bio-announces-foveal-anatomy-post-hoc-analysis-gather1> [online 30.3.2022]
51. Search Results – A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Intravitreal Administration of Zimura (Complement C5 Inhibitor). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435366> [online 30.3.2022]
52. Technology – Prima Bionic Vision System. Pixium Vision. <https://www.pixium-vision.com/prima-bionic-vision-system/> [online 2.3.2022]
53. Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S, Sahel JA. Simultaneous perception of prosthetic and natural vision in AMD patients. *Nat Commun*. 2022;13:e513. doi:10.1038/s41467-022-28125-x

54. Palanker D, Le Mer Y, Mohand-Said S, et al. Photovoltaic Restoration of Central Vision in Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127:e1097-1104. doi:10.1016/j.ophtha.2020.02.024
55. Press Kit – Pixium Pictures. Pixium Vision. <https://www.pixium-vision.com/press-kit/> [online 1.4.2022]
56. News, Press Releases – Pixium Vision announces positive long-term follow-up scientific data on PRIMA implant from Prima System French feasibility study. Pixium Vision. <https://www.pixium-vision.com/2021/10/pixium-vision-announces-positive-long-term-follow-up-scientific-data-on-prima-implant-from-prima-system-french-feasibility-study/> [online 2.3.2022]
57. News, Press Releases – Pixium Vision gaining confidence in execution timeline of the PRIMAvera pivotal trial following first patient implantation in the UK. Pixium Vision. <https://www.pixium-vision.com/2021/12/pixium-vision-gaining-confidence-in-execution-timeline-of-the-primavera-pivotal-trial-following-first-patient-implantation-in-the-uk/> [online 2.3.2022]