Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

MUDr. Evžen Fric

Věkem podmíněná makulární degenerace a terapeutické možnosti ovlivnění vlhké formy tohoto onemocnění

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Oční lékařství

Hradec Králové

2009

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu Oční lékařství na Oční klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Uchazeč:
MUDr. Evžen Fric
Oční klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Odborné vedení uchazeče:
Školitel:
Doc. MUDr. Hana Langrová, Ph.D.
Oční klinika Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze

Školitel-konzultant:
Doc. MUDr. Jiří Řehák, CSc.
Oční klinika Univerzity Palackého v Olomouci

Oponenti:
Prof. MUDr. Jarmila Boguszaková, DrSc.
Oční klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, Praha 10, 100 34

Prof. MUDr. Ivan Karel, DrSc.
Oční klinika J. Leštáka, V Hůrkách 10, Praha 5, 158 00

S disertační prací je možné se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38, Hradec Králové.

Prof. MUDr. Pavel Rozsíval, CSc.
předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu Oční lékařství

Obsah:

1. Souhrn 4
2. Summary 5
3. Úvod 6
4. Cíle práce 7
5. Soubor pacientů a metodika 8
5.1 Soubor pacientů 8
5.2 Metodika 8
5.3 Léčba 9
5.3.1 Transpupilární termoterapie 9
5.3.2 Fotodynamická terapie 9
5.3.3 Intravitreální aplikace bevacizumabu (Avastinu) 10
5.4 Klinické hodnocení léčby 11
5.4.1 Hodnocení NKZO 11
5.4.2 Anatomické hodnocení nálezu na FAG 11
5.4.3 Hodnocení OCT nálezu 12
5.4.5 Termíny vyšetření a indikace opakování léčby 12
6. Výsledky 13
6.1 Transpupilární termoterapie 13
6.1.1 Všechny typy membrán 13
6.1.2 Klasická CNV 16
6.1.3 Okultní CNV 18
6.2 Fotodynamická terapie 21
6.3 Bevacizumab 24
6.4 Porovnání výsledků léčby VPMD prostřednictvím TTT, PDT a IVA 28
7. Diskuze 30
8. Závěr 34
9. Literatura 35
10. Publikační činnost a přednášky 38
10.1 Monografie a kapitoly v monografiích 38
10.2 Původní články a statě ve sbornících 38
10.3 Přehledové články 42
10.4 Přednášky 42

1. Souhrn

V naší práci jsme hodnotili funkční a anatomické výsledky léčby pacientů s vlhkou formou VPMD pomocí TTT, PDT a intravitreální aplikace bevacizumabu ve sledovacím období 12 měsíců.

Ve skupině očí léčených pomocí TTT bylo prokázáno statisticky významné snížení NKZO v průběhu sledovacího období 12 měsíců. V souboru pacientů s klasickou CNV léčených PDT byla mediánová výsledná NKZO po 12 měsících identická s mediánovou hodnotou vstupní NKZO. Na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že tato metoda léčby vlhké formy VPMD je schopna stabilizovat NKZO, ale není schopna statisticky významně zlepšit NKZO. U léčby VPMD s okultní CNV bevacizumabem jsme jako u jediné pozorovali statisticky významné zlepšení NKZO ve sledovacím období 12-ti měsíců. Při statistickém hodnocení se vstupní NKZO mezi skupinami pacientů lišila jen nevýznamně s výjimkou významně nižších hodnot u pacientů léčených TTT a pacientů ve skupině PDT. Za 6 a 12 měsíců byly rozdíly v NKZO mezi skupinou pacientů léčených pomocí TTT a PDT jen nevýznamné. NKZO u pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT a PDT se lišila také jen nevýznamně v celém sledovacím období 12 měsíců. Naproti tomu u pacientů léčených bevacizumabem byla NKZO při 6 i 12 měsíčním sledování významně vyšší v porovnání se skupinou PDT i TTT. U pacientů s okultní CNV léčených bevacizumabem byla NKZO za 6 i 12 měsíců rovněž významně vyšší při srovnání s pacienty s okultní CNV po TTT.

Také nejlepších anatomických výsledků hodnocených podle FAG bylo dosaženo ve skupině pacientů léčených bevacizumabem. OCT prokázalo významný pokles edému centrální krajiny sítnice za 6 i 12 měsíců od zahájení léčby ve všech skupinách pacientů. Při statistickém porovnání se tloušťka centrální krajiny sítnice na OCT v celém sledovacím období lišila mezi jednotlivými skupinami pacientů jen nevýznamně.

Naše výsledky poukázaly na to, že léčba vlhké VPMD pomocí TTT a PDT vede pouze ke stabilizaci zrakových funkcí, zatímco léčba bevacizumabem může funkční stav postiženého oka dokonce zlepšit. Anti-VEGF terapie je novým milníkem v léčbě vlhké formy VPMD, který pro pacienta znamená možnost nejenom stabilizace, ale i zlepšení NKZO. U klasické subfoveolární CNV je stále platnou léčbou fotodynamická terapie. Transpupilární termoterapie má svoje opodstatnění pouze u pacientů, u kterých jsou předchozí metody léčby kontraindikované.

2. Summary

In our study we evaluated the functional and anatomical parameters in patients presenting with the wet form of ARMD treated by TTT, PDT or intravitreal administration of bavacizumab in the follow-up period of 12 months. In the group treated by TTT we found significant decrease of best corrected visual acuity (BCVA) within the follow-up period. In the group of patients with classic CNV treated by PDT, the resulting median of BCVA was the same as at the beginning. Therefore the PDT can stabilize BCVA, but cannot improve it. However, statistically significant improvement of BCVA was observed in the group of patients with ocult CNV treated with intravitreal administration of bevacizumab. BCVA was statistically insignificant between the groups at the initial visit, with the exception of significantly lower values in patients treated by TTT in comparison with those treated by PDT. After 6 and 12 months, the BCVA differences were only nonsignificant between TTT and PDT groups. In the group with classic CNV treated by PDT or TTT the difference in BCVA was not statistically significant, as well; on the other hand, the BCVA was significantly better in patients with occult CNV treated by bevacizumab in comparison with the patients treated by PDT or TTT. The best anatomical outcomes evaluated according to FAG were observed in patients treated by bevacizumab. Assessment of OCT demonstrated a decrease of macular oedema in all groups. Our results demonstrate that the therapy of the wet form of ARMD using PDT or TTT can stabilize the visual functions, but do not improve them. These functions can be improved only by bevacizumab. Therapy of the wet form of ARMD has changed and improved substantially within the last 10 years. This study demonstrates the better efficiency of new therapies of ARMD in clinical practice. The anti-VEGF therapy is a new type of therapy of the wet form of ARMD, which can improve BCVA. PDT is indicated for therapy in patients with classic subfoveal CNV. TTT should be administered only when the PDT or anti-VEGF therapies are contraindicated.

3. Úvod

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je v průmyslově rozvinutých zemích vedoucí příčinou praktické slepoty u populace starší 65 let a představuje do budoucna veliký sociálně-zdravotnický a ekonomický problém. V dnešní době jsou vynakládány velké finanční částky na léčbu vlhké formy VPMD. Na léčbu suché formy a zastavení její progrese do vlhké formy neexistuje v současné době spolehlivá terapie.

Vlhkou formu VPMD charakterizuje rozvoj choroidální neovaskularizace (CNV) a těžká alterace nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO). Postupně degenerují fotoreceptory a atrofuje retinální pigmentový epitel (RPE) [5]. Stejně jako při amoci sítnice dochází vlivem makulárního edému k odchlípení neurosenzorického epitelu sítnice. Na zvířecích modelech bylo prokázano, že degenerace fotoreceptorů a změny v RPE jsou závislé na době trvání odchlípení RPE a neuroretiny, z důvodu rychlého růstu klasické CNV až o 10 μm za den. Kontrolní placebo skupina ve studii TAP a VIP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group a Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group) [26, 27, 28, 29, 30] ukázala, že největší ztráta NKZO je v rozmezí 3-6 měsíce od stanovení diagnózy. Také původně extra a juxtafoveolární CNV progreduje směrem do centra makuly (subfoveolárně) a tím snižuje nejlépe NKZO. Klasická CNV má většinou agresivnější průběh s rychlejší alterací NKZO oproti minimálně klasické a okultní formě.

Data z kontrolní skupiny Macular Photocoagulation Study Group (MPS) [18] u subfoveolární klasické CNV ukazují průměrný pokles NKZO za 3 měsíce od stanovení diagnózy o 2 řádky a po 2 letech o 4,3 řádky ETDRS optotypových tabulí. Také neošetřené extrafoveolární membrány způsobují zřetelné snížení NKZO po roce o cca 70% a po dvou letech o 75-86%.

Konečné stádium onemocnění je charakterizováno fibrotickou přestavbou CNV za vzniku fibrovaskulární jizvy. V tomto stádiu je ZO pacienta na úrovni praktické slepoty, často s paracentrální fixací, a zachováním periferního zrakového vnímání.

4. Cíle práce

I. Hodnocení anatomických a funkčních výsledků léčby vlhké formy VPMD:

A) Transpupilární termoterapií u okultní i klasické CNV pomocí

a) NKZO

b) fluorescenční angiografie

c) optické koherentní tomografie

B) Fotodynamickou terapií s Verteroporfinem u klasické CNVpomocí

a) NKZO

b) fluorescenční angiografie

c) optické koherentní tomografie

C) Intravitreální aplikací bevacizumabu u okultní CNV prostřednictvím

a) NKZO

b) fluorescenční angiografie

c) optické koherentní tomografie

II. Porovnání anatomických a funkčních výsledků léčby vlhké formy VPMD jednotlivými léčebnými metodami

5. Soubor pacientů a metodika

5.1 Soubor pacientů

V předložené retrospektvní studii bylo hodnoceno 129 očí u 129 osob, mediánový věk celé skupiny byl 76,5 roku (rozpětí 55-91 let). Všichni pacienti byli vyšetřeni na Oční klinice Fakultní nemocnice (FN) Olomouc v období od ledna 2005 do listopadu 2007. Charakteristika jednotlivých podskupin je uvedena v tabulce č. 2. U všech očí zařazených do studie se jednalo o první ošetření vlhké formy VPMD.

Tabulka č.2 popisná statistika souboru

	Počet očí	**Klasická CNV**	**Okultní CNV**	**Věk – (medián)**	**Věk – (rozmezí)**
TTT	44	14	30	77 let	55-91 let
PDT	62	62	0	75,5 let	56-88 let
Avastin	35	0	35	77 let	57-89 let

5.2 Metodika

NKZO jsme testovali na standardizovaných optotypových tabulích (firma Precision Vison, USA) s retro-iluminačním boxem. Tato optotypová tabule byla vyvinuta pro potřeby sledování NKZO v závislosti na odezvu léčby diabetické retinopathie laserovou fotokoagulací (Early Treatment Diabetic Study-ETDRS). Výhodou ETDRS optotypových tabulí je stejný počet písmen v řádku a stejná rozlišitelnost jednotlivých znaků. Dále je dodržujena geometrická progrese velikosti optotypů v jednotlivých řádcích s krokem log 0,1.

Vyšetřovací vzdálenost byla 4 metry. Hodnotili jsme prahovou zrakovou ostrost, kdy pacient správně určil na řádku 60% znaků (3 z 5 optotypů). Pokud pacient nepřečetl znaky ze 4 metrů následovalo vyšetření ze vzdálenosti jednoho metru.

Všechny pacienty jsme podrobně vyšetřili, hodnotili jsme přední i zadní segment v arteficiální mydriáze (kombinací mydriatik Tropicamid 0,5% a Neosynephrin 5% oční kapky) na štěrbinové lampě čočkou Super Field (Volk, USA). Fluorescenční angiografii za použití sítnicové kamery Canon CF-60Uvi jsme prováděli před zahájením léčby a

následně v intervalu 3 měsíců. Pacientům bylo do žíly v oblasti předloktí aplikováno 5 ml 15% fluoresceinu sodného, který byl připravován v ústavní lékárně FN Olomouc. Snímky byly v průběhu vyšetření zobrazovány na monitoru v reálném čase a následně uchovávány v paměti počítače digitálního zobrazovacího systému Eyecap.
K OCT vyšetření jsme použili nejprve přístroj OCT II (Zeiss, USA) v termínu leden 2005 až prosinec 2005 a od roku 2006 přístroj OCT Stratus (Zeiss, USA).
Pro výpočet tloušťky sítnice v centrální foveolární zóně (1 mm^2) jsme použili protokol 6 hvězdicových skenů procházejících centrálně přes foveu. Snímky byly ukládány v paměti počítače, který je součástí přístroje. OCT vyšetření bylo provedeno před zahájením léčby a následně v intervalu 3 měsíců.

5.3 Léčba

5.3.1 Transpupilární termoterapie

Pomocí TTT bylo léčeno 44 očí, klasickou formu CNV mělo 14 očí a okultní formu CNV 30 očí. Vstupní medián NKZO byl 0,12 (P 0,25-P 0,75: 0,08-0,2).
Použito bylo laserové zařízení firmy IRIDEX (Iris Medical Oculight Slx, USA). Aplikovaná velikost stopy byla závislá na velikosti léze diagnostikované pomocí FAG a pohybovala se v rozmezí 1,2 - 5,0 mm. Energie laseru byla 240 mW/mm^2. Ošetření bylo provedeno po aplikaci lokálního anestetika (Benoxi 0,4%, Unimed Pharma, SK) za použití Goldmanovy čočky (Volk, USA). Ošetřeni byli pacienti se všemi typy CNV léčení na Oční klinice FN Olomouc v období od března 2005 do září 2006. Následně do března 2007 pak pouze pacienti s okultní CNV.
Kontrolní vyšetření bylo u všech pacientů v této skupině po 3 měsících od první aplikace TTT. Byla stanovena NKZO a vyšetřeno biomikroskopicky oční pozadí, provedeno FAG a OCT vyšetření.

5.3.2 Fotodynamická terapie

Pomocí PDT byli léčeni pacienti s převážně klasickou formou CNV, kteří se na Oční kliniku FN Olomouc dostavili v období od září 2006 do září 2007. Kritériem pro tuto léčbu byla CNV v subfoveolární lokalizaci, NZKO 0,1 a lepší a velikost membrány do 5400 μm. Po změření a zvážení pacienta byla vypočítána individuální dávka

Verteporfinu, grafikou počítačového programu EyeCap byl vypočten maximální průměr subretinální membrány. Laserovou stopou diodového laseru, která byla o 1 mm větší než průměr membrány v nejširším místě byla membrána ozářena světlem vlnové délky 689 nm po dobu 83 sekund. Intenzita laserového paprsku byla pod prahem koagulace (600 mW/cm^2), celková dávka energie dosáhla 50 J/cm^2. Před nasazením Goldmanovy čočky (Volk, USA) bylo aplikováno lokální anestetikum (Benoxi 0,4%, Unimed Pharma, SK). Okamžitě po ukončení laserového zákroku pacienti dostali po dobu 48 hodin tmavé ochranné brýle, tak aby se po dobu odbourávání Verteroporfinu z těla zabránilo nežádoucím vedlejším účinkům.

5.3.3 Intravitreální aplikace bevacizumabu (Avastinu)

Bevacizumab byl aplikován u pacientů v období od dubna 2007 do srpna 2007. Celkově bylo ošetřeno 35 očí s okultní formou CNV. Medián NKZO celého souboru byl 0,20 (P 0,25-P 0,75: 0,1-0,28). Sledovací období u této léčby bylo po aplikaci léčiva 12 měsíců. Jelikož se jedná o off-label léčbu, byl výzkumný projekt schválen Etickou komisí FN Olomouc. Podmínkou zařazení pacienta do projektu bylo podepsání informovaného souhlasu. Tři dny před plánovanou aplikací pacient do léčeného oka kapal antibiotické oční kapky Floxal gtt (Dr.Gerhard Mann Pharma, Německo). Bevacizumab jsme aplikovali na operačním sále po dezinfekci spojivkového vaku 5% Betadinou. Bevacizumab byl aplikován v dávce 1,25mg/0,1ml 30 G jehlou intravitreálně. Místo aplikace bylo u fakických očí 4 mm a u afakických a pseudofakických očí 3,5 mm od limbu. Po aplikaci byla rána po několik sekund komprimována vatovou štětičkou. Na závěr zákroku jsme indirektním oftalmoskopem vyloučili pulzaci arteria centralis retinae. Po zákroku byl aplikován Floxal gtt (Dr.Gerhard Mann Pharma, Německo) a sterilní krytí do druhého dne. Druhý den po aplikaci byl měřen nitrooční tlak a vyšetřen fundus v arteficiální mydriáze k vyloučení možných komplikací (zejména endoftalmitidy a odchlípení sítnice).

5.4 Klinické hodnocení léčby

5.4.1 Hodnocení NKZO

Na ETDRS optotypových tabulích byla hodnocena vstupní a výsledná NKZO a jejich vzájemným porovnáním stanovena míra změny NKZO. Termínem „NKZO zlepšena“ byl popsán stav, kdy byla výsledná NKZO o více než tři řádky (15 písmen) lepší než NKZO vstupní. Termínem „NKZO stabilizována“ byl hodnocen stav, kdy se výsledná NKZO oproti vstupní NKZO nezměnila nebo se výsledná NKZO změnila maximálně o tři řádky ETDRS optotypových tabulí ať již ve smyslu zlepšení či zhoršení. Termínem „NKZO zhoršena“ byl označen stav, kdy byla výsledná NKZO o více než tři řádky ETDRS optotypových tabulí horší než NKZO vstupní. Dále byla hodnocena mediánová NKZO a její 25% a 75% percentil. Ke statistické analýze jsme použili neparametrický Wilcoxonův párový test. Za statisticky signifikantní byly považovány rozdíly na úrovni $p<0,05$.

5.4.2 Anatomické hodnocení nálezu na FAG

V rámci klinického obrazu byla hodnocena změna aktivity subretinální neovaskulární membrány a nález v makule ve všech skupinách pacientů do 1 roku po zákroku.

Termín „sanováno“ byl označen stav kdy byla po zákroku zřejmá plná resorbce retinálního edému, subretinálních hemoragií, tvrdých exsudátů a v místě membrány zůstala klidná atrofická či vazivová jizva.

Termín „stabilizováno“ znamenal následnou plnou resorbci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů s rozvojem jizvy v místě CNV. V průběhu sledovacího období však recidivoval retinální edém, subretinální hemoragie, tvrdé exsudáty, fluoroangiograficky byla prokazatelná opětovná aktivita subretinální neovaskulární membrány a stav si vyžádal nový terapeutický zákrok, přičemž jednotlivé zákroky nebyly kombinovány.

Termínem „selhání“ byl definován stav, kdy zákrok neovlivnil resorbci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a fluoroangiograficky byl prokazatelný pokračující růst subretinální neovaskulární membrány.

5.4.3 Hodnocení OCT nálezu

OCT vyšetření bylo provedeno u části pacientů na OCT 2, u většiny z nich na OCT Stratus s verzí softweru 4.0.4 od firmy Zeiss. Výsledky z obou přístrojů bylo možné porovnat. Použili jsme skenovací rastr 6 radiálních skenů makuly a výsledek byl vyjádřen retinální mapou. Hodnotili jsme tloušťku sítnice v centrální 1 mm zóně. Při jednotlivých kontrolách byla sledována resorpce tekutiny a přiložení elevované neuroretiny a nebo RPE. Úvodní hodnotu makulární tloušťky jsme považovali za 100%, a poté hodnotili o kolik % se její hodnota změnila v jednotlivých sledovaných termínech.

5.4.5 Termíny vyšetření a indikace opakování léčby

Kontrolní vyšetření byla provedena u všech pacientů ve skupině léčených TTT a PDT v 3 měsíčních intervalech. Byla stanovena NKZO a vyšetřeno biomikroskopicky oční pozadí, provedeno FAG a OCT vyšetření. Kontrolní vyšetření ve skupině pacientů léčených bevacizumabem byla provedena po první aplikaci 3-krát v měsíčním intervalu a dále v 3 měsíčních intervalech. Byla stanovena NKZO a vyšetřeno biomikroskopicky oční pozadí a provedeno OCT vyšetření. FAG vyšetření bylo prováděno v 3 měsíčních intervalech. Při jednotlivých kontrolách byla sledována NKZO, změny exsudace na OCT a změny prosakování z CNV na FAG. Opakování léčby bylo indikováno při snížení exsudace CNV na FAG méně než o 50%, při nepřítomnosti resorpce edému neuroretiny a ablace RPE a nebo při poklesu NKZO (o více jak jeden řádek optotypů).

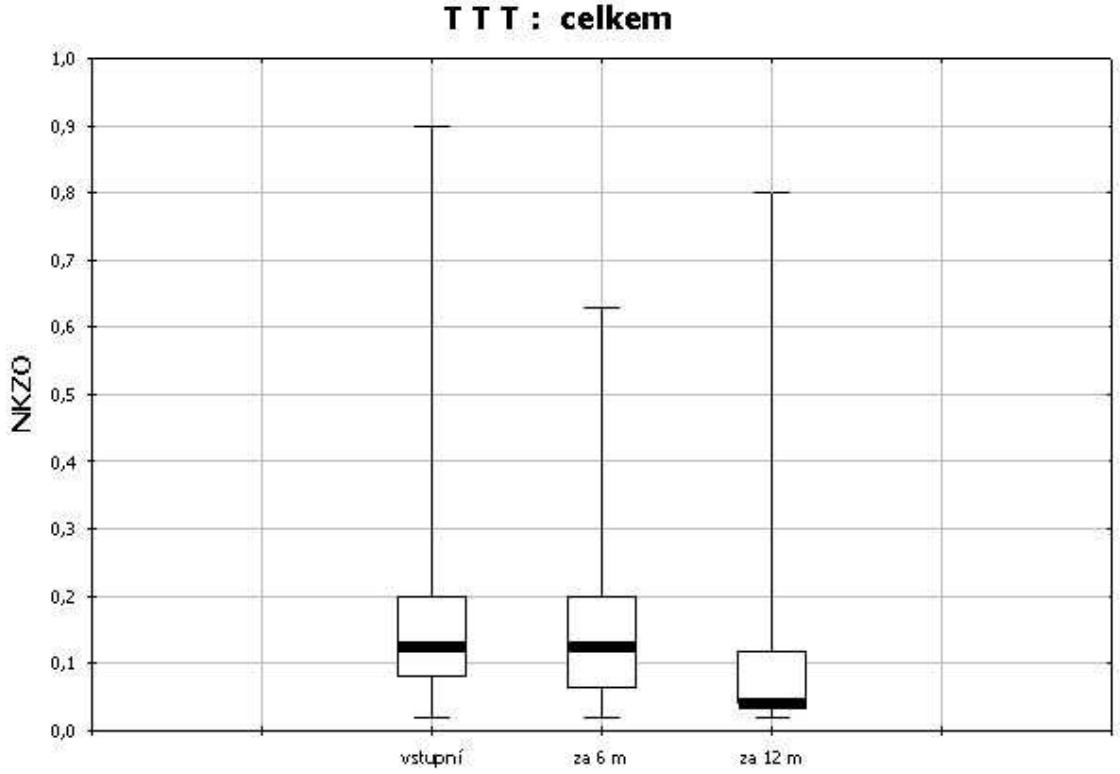
6. Výsledky

6.1 Transpupilární termoterapie

6.1.1 Všechny typy membrán

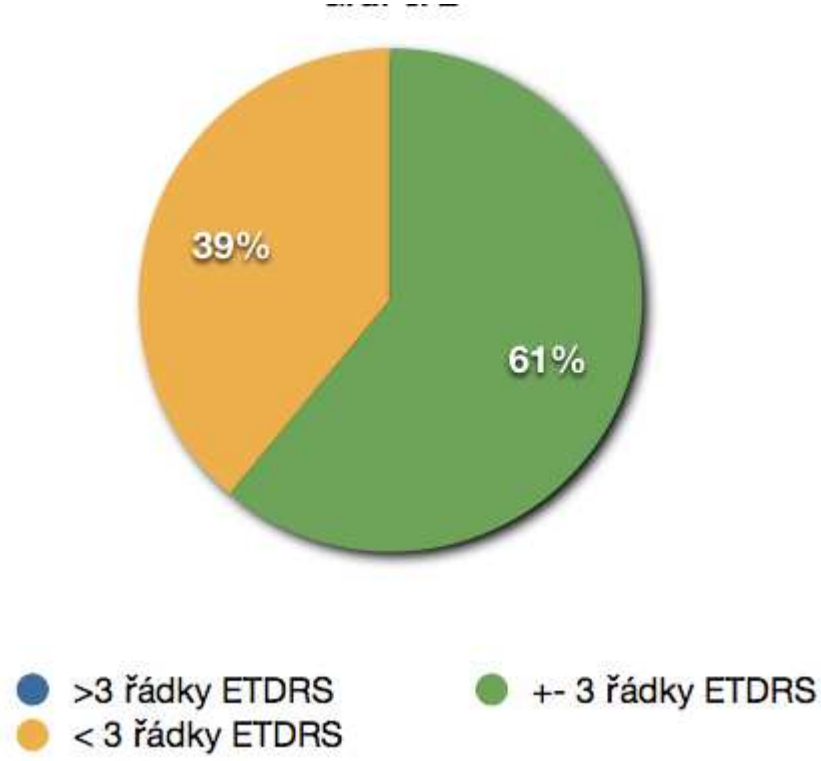
Celkem bylo hodnoceno 44 očí léčených TTT s maximální dobou sledování 12 měsíců od prvního ošetření. Mediánová vstupní NKZO (Graf č.1) celého souboru byla 0,13 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$:0,08-0,2). Po 6 měsících se NKZO významně nezměnila, dosáhla hodnoty 0,12 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,06-0,2). Výsledná NKZO se po 12 měsících snížila na 0,06 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,04-0,12). Pokles NKZO byl statisticky významný (p=0,01). Graf č. 1 znázorňuje NKZO u pacientů léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil NKZO a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty NKZO.

Graf č. 1: Vývoj změny NKZO souboru očí léčeného pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil NKZO a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty NKZO.



Za 6 měsíců po zahájení léčby se u žádného z očí NKZO nezlepšila.. U 31 očí (75%) se NKZO stabilizovala. Zhoršení NKZO jsme zjistili u 11 očí (26%). Ani za 12 měsíců od zahájení léčby se u žádného z očí NKZO nezlepšila. NKZO se stabilizovala u 27 očí (61%). Zhoršení NKZO jsme zjistili u 17 očí (39%) (viz Graf č. 2).

Graf č. 2: Přehled změny výsledné NKZO ve srovnání ke vstupní NKZO

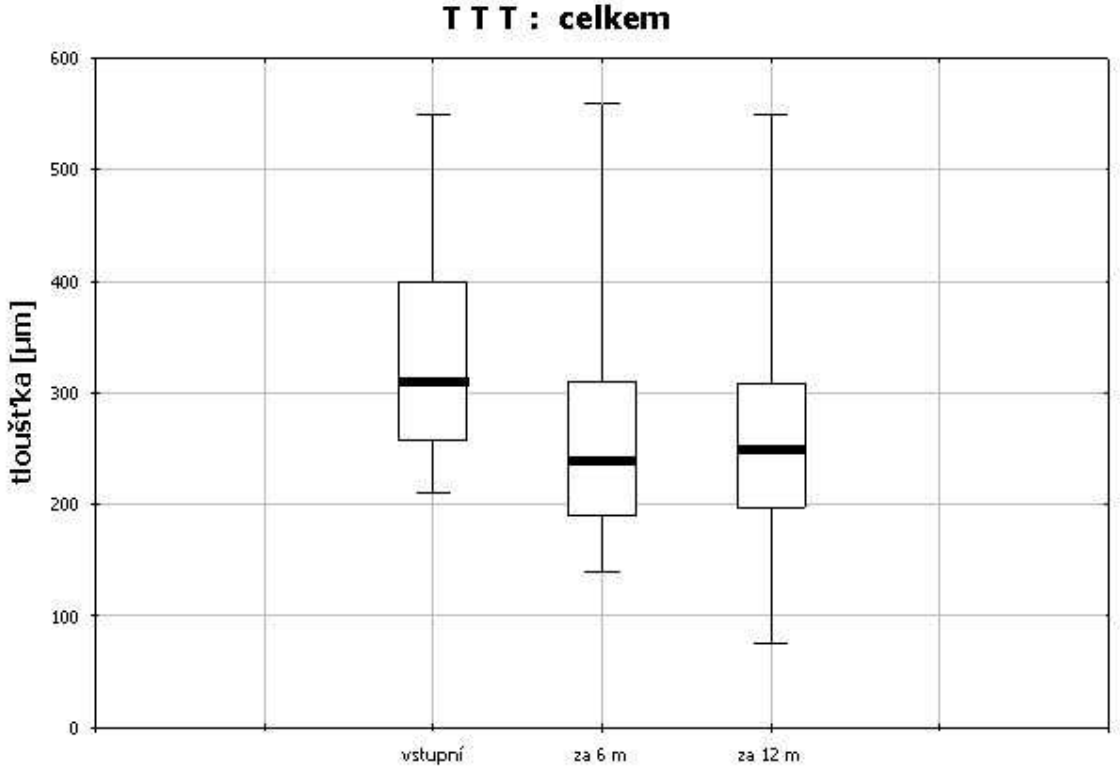


Anatomický výsledek u všech pacientů léčených pomocí TTT

Za 6 měsíců léčby bylo dosaženo sanace nálezu u 8 očí (18%), stabilizace nálezu u 26 očí (59%) a selhání léčby u 10 očí (23%). Po 12 měsících od zahájení léčby u 10 očí (23%) dochází k sanaci fundoskopického nálezu (s plnou resorbcí exsudativních změn a s klidnou atrofickou či vazivovou jizvou v místě původní membrány). U 24 očí (64%) se nález stabilizoval, avšak v průběhu sledovacího období znovu vznikl retinální edém, subretinální hemoragie, tvrdé exsudáty a fluoroangiograficky byla prokazatelná narůstající hyperfluorescence subretinální neovaskulární membrány s nutností nového terapeutického zákroku. U 10 očí (23%) léčba selhala, zákrok neovlivnil resorbci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a fluoroangiograficky byl prokazatelný pokračující růst CNV.

Změny centrální tloušťky sítnice na OCT zobrazuje (Graf č. 3). Mediánová vstupní tloušťka sítnice byla 310 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 258-400 µm), po 6 měsících se snížila na 240 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 190-310 µm). V následujících měsících se významně nezměnila a za 12 měsíců dosahovala 250 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 198-309 µm). Wilcoxonovým párovým testem byla prokázána statisticky významná redukce edému po 6 měsících (p=0,001), která přetrvává i za 12 měsíců léčby (p=0,001). Graf č. 3 znázorňuje tloušťku sítnice u pacientů léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 3 : Srovnání změny edému neuroretiny u skupiny léčené pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu tloušťky sítnice, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.

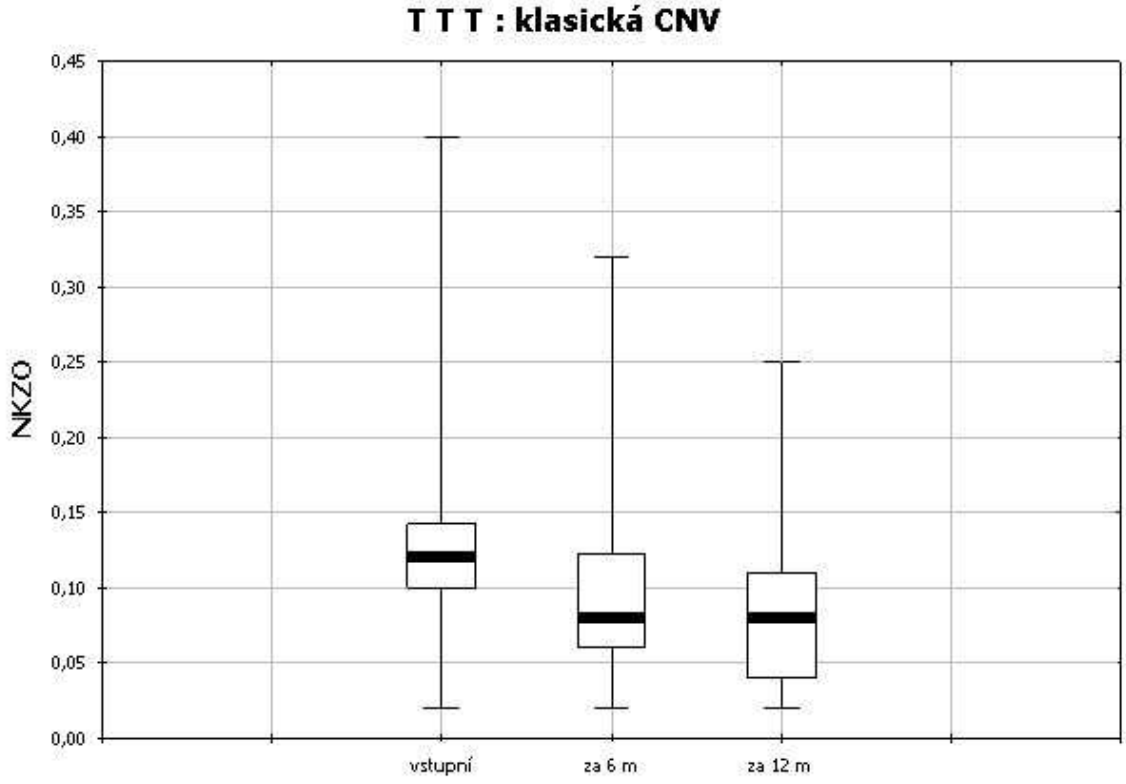


TTT byla aplikována jednou u 25 očí (56,8%), dvakrát u 16 očí (36,4%) a třikrát pro přetrvávání aktivity CNV u 3 očí (6,8%). Průměrně jsme v celém souboru 44 očí aplikovali TTT 1,5krát. Ve sledovaném souboru očí léčených pomocí TTT nebyla u žádného pacienta pozorovaná ani jedna ze sledovaných komplikací.

6.1.2 Klasická CNV

Z celkového počtu 44 očí léčených TTT byla u 14 očí na základě FAG u vstupního vyšetření diagnostikovaná klasická CNV. Mediánová vstupní NKZO (Graf č. 4) pacientů s klasickou CNV byla 0,12 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$:0,1-0,14). Po 6 měsících se NKZO významně nezměnila s mediánem 0,08, ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,06-0,12). Výsledná NKZO se po 12 měsících snížila na 0,08 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,04-0,11). Pokles NKZO byl statisticky nevýznamný po 6 měsících (p=0,39) i za 12 měsíců (p=0,21). Graf č. 4 znázorňuje NKZO u pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

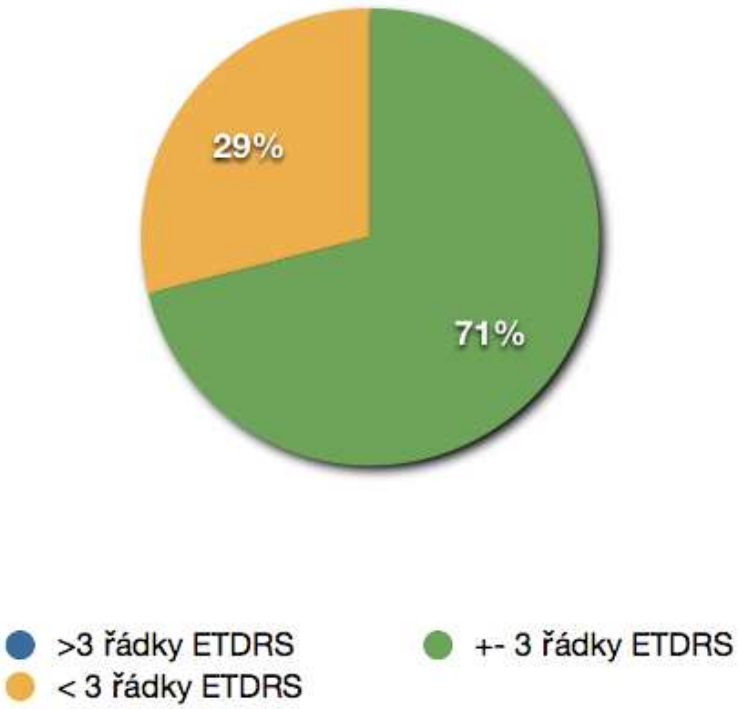
Graf č. 4: Vývoj NKZO v souboru pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil NKZO a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty NKZO.



V této podskupině se v 6 měsíci od zahájení léčby u žádného z očí nezlepšila výsledná NKZO ve srovnání se vstupní NKZO, u 10 očí (71%) se NKZO stabilizovala a u 4 očí (29%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou. Výsledky se nemění ani za

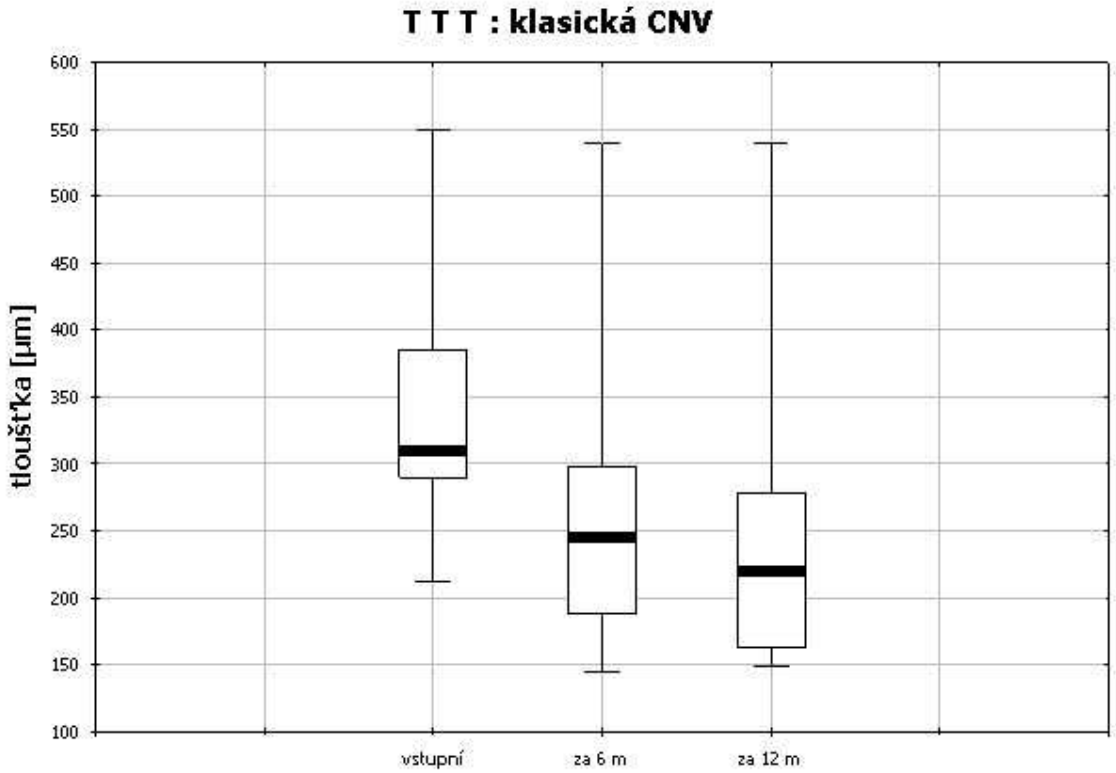
12 měsíců od zákroku, kdy se u žádného z očí výsledná NKZO nezlepšila ve srovnání se vstupní NKZO, u 10 očí (71%) se NKZO stabilizovala a u 4 očí (29%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou (viz Graf č. 5).

Graf č. 5: Změny NKZO pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT za 12 měsíců



Změny centrální tloušťky sítnice na OCT u podskupiny klasické CNV léčené pomocí TTT zobrazuje (Graf č. 6). Mediánová vstupní tloušťka sítnice dosáhla 310 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 290-385 µm), po 6 měsících se snížila na 245 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 188-298 µm) v následujících měsících se významně nezměnila a za 12 měsíců byla rovna 220 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 163-279 µm). Wilcoxonovým párovým testem byla prokázána statisticky významná redukce edému po 6 měsících (p=0,047), která přetrvává i ve 12 měsíci léčby (p=0,041). Graf č. 6 znázorňuje tloušťku sítnice u pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

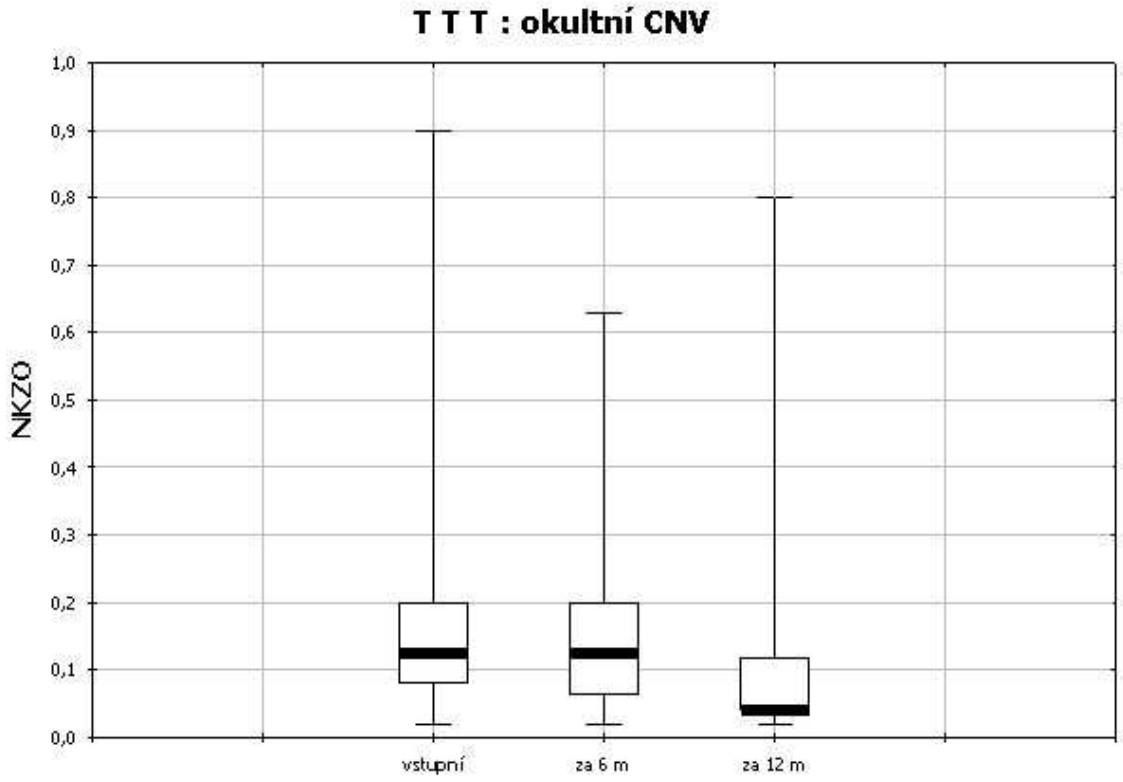
Graf č. 6: Změny centrální tloušťky sítnice na OCT u podskupiny klasické CNV léčené pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu tloušťky sítnice, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



6.1.3 Okultní CNV

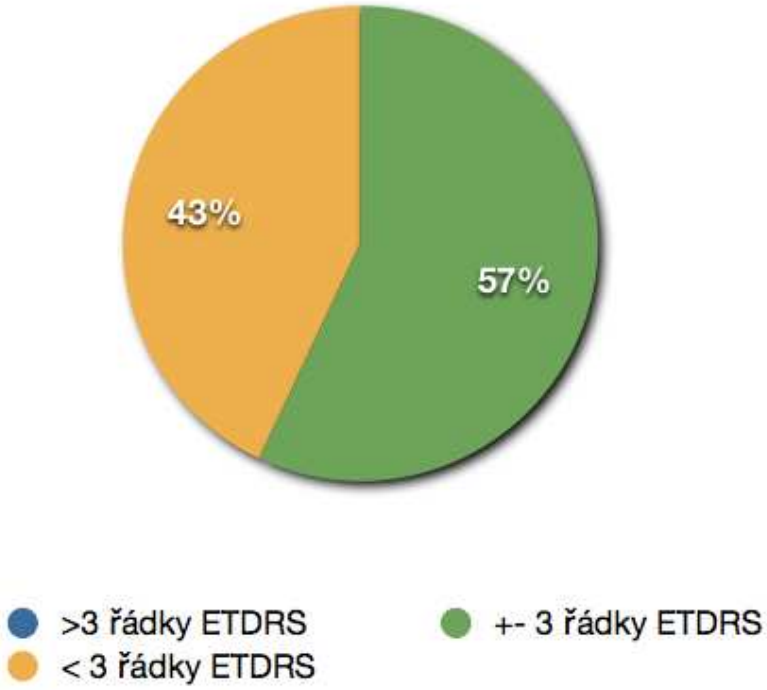
V souboru pacientů léčených TTT byla u 30 očí na základě FAG diagnostikovaná okultní forma CNV.Mediánová vstupní NKZO (Graf č. 7) byla 0,13 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$:0,08-0,2). Po 6 měsících se NKZO významně nezměnila a dosáhla hodnoty 0,13 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,07-0,2). Výsledná NKZO se po 12 měsících snížila na 0,04 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,04-0,12). Pokles NKZO byl jen nevýznamný za 6 měsíců (p=0,78), ale za 12 měsíců byl již statisticky významný pokles NKZO (p=0,021). Graf č. 7 znázorňuje mediánovou NKZO pacientů s okultní CNV léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 7: Mediánová NKZO pacientů s okultní CNV léčených pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



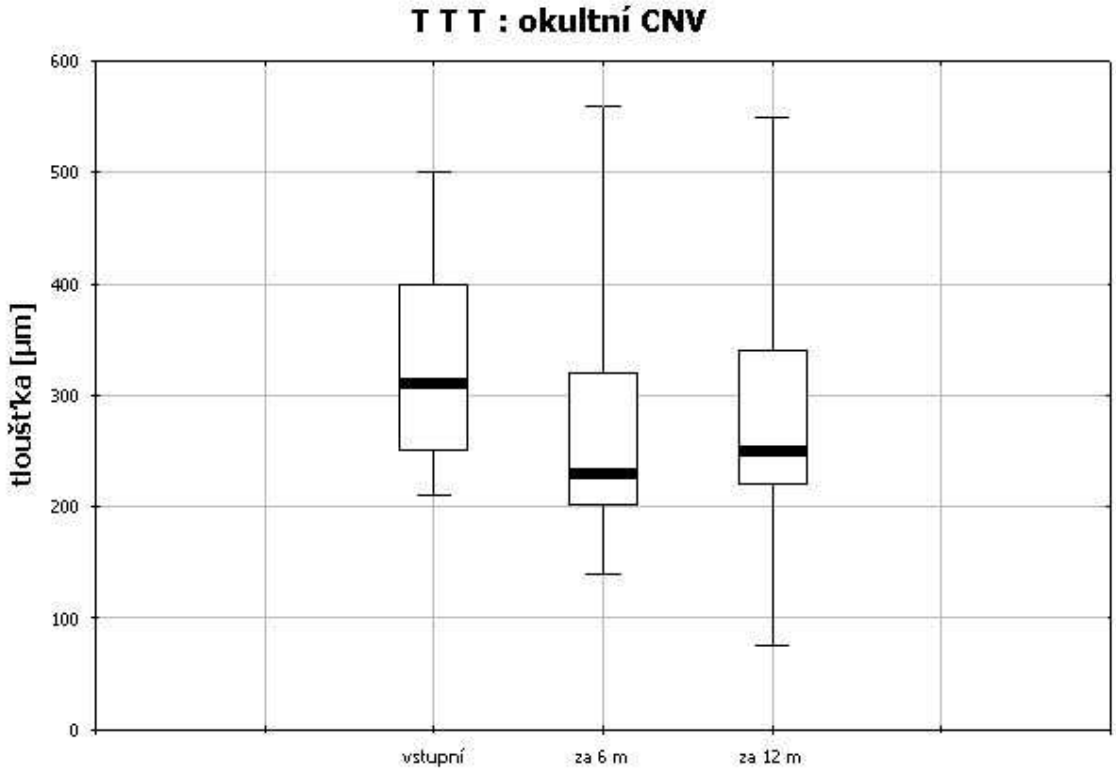
V této podskupině se za 6 měsíců od zahájení léčby u žádného z očí výsledná NKZO nezlepšila, u 21 očí (69%) se NKZO stabilizovala a u 7 očí (23%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou. Za 12 měsíců od zahájení léčby se u žádného z očí výsledná NKZO nezlepšila, u 17 očí (57%) se NKZO stabilizovala a u 13 očí (43%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou (viz Graf č. 8). Statistickým porovnáním změn NKZO mezi pacienty s klasickou CNV a pacientů s okultní CNV nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly (p=0,15).

Graf č. 8: Srovnání změny NKZO pacientů s okultní CNV léčených pomocí TTT



Změny centrální tloušťky sítnice na OCT u pacientů s okultní CNV léčenou pomocí TTT zobrazuje (Graf č. 9). Vstupní tloušťka sítnice byla 310 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 250-400 µm), po 6 měsících se snížila na 230 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 200-320 µm). V následujících měsících se významně nezměnila a za 12 měsíců dosahovala 250 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 220-340 µm). Wilcoxonovým párovým testem byla prokázána statisticky významná redukce edému po 6 měsících (p=0,011), která přetrvává i za 12 měsíců (p=0,007). Graf č. 9 znázorňuje tloušťku sítnice u pacientů s okultní CNV léčených pomocí TTT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

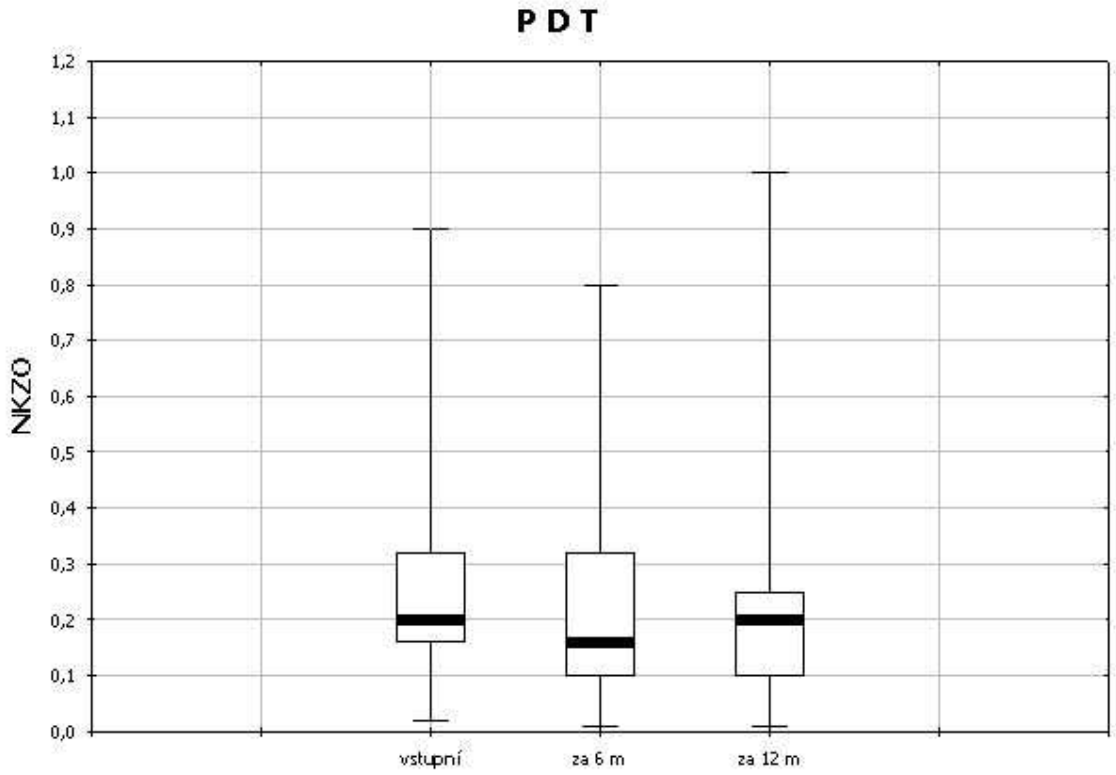
Graf č. 9: Změny centrální tloušťky sítnice na OCT u pacientů s okultní CNV léčených pomocí TTT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu tloušťky sítnice, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



6.2 Fotodynamická terapie

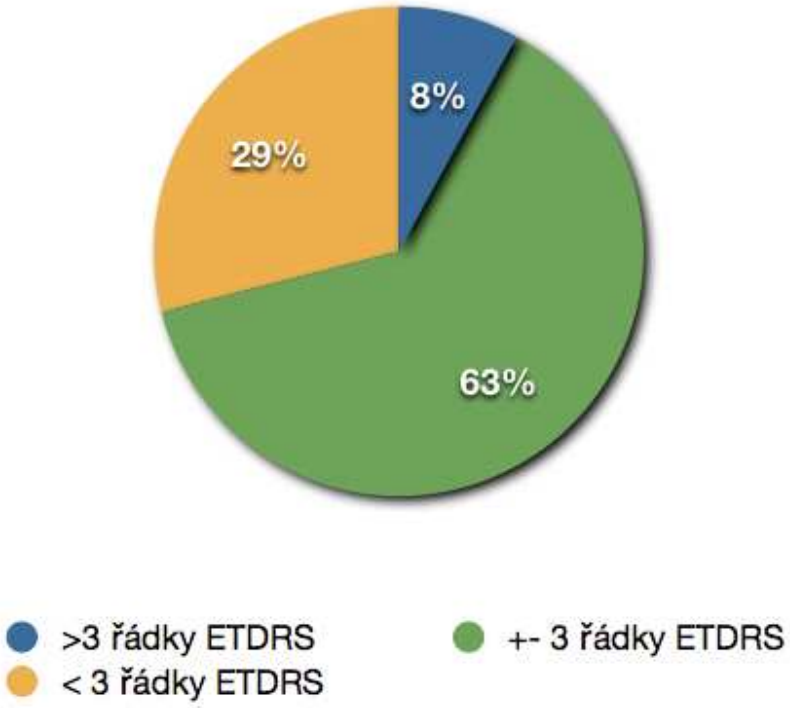
Celkově jsme hodnotili 62 očí léčených PDT se sledovací dobou 12 měsíců od zahájení terapie. Mediánová vstupní NKZO (Graf č. 10) byla 0,2 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,16-0,32). Po 6 měsících se mediánová NKZO nevýznamně snižuje na 0,16 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,1-0,32) a za 12 měsíců opět dosahuje 0,2 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,1-0,25). Wilcoxonovým párovým testem nebyly prokázány statisticky významné rozdíly NKZO ve sledovaných termínech za 6 měsíců ($p=0,052$) a po 12 měsících ($p=0,1$). Do skupiny očí léčených PDT byly na základě vstupního nálezu FAG u zařazeni pouze pacienti s klasickou CNV. Graf č. 10 znázorňuje mediánovou NKZO pacientů léčených pomocí PDT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 10: Vývoj NKZO v souboru pacientů léčených pomocí PDT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



Za 6 měsíců od zahájení léčby se u 5 očí (8%) výsledná NKZO zvýšila, u 43 očí (69%) se NKZO stabilizovala a u 14 očí (23%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou. Po 12 měsících léčby zůstává počet očí, u kterých se výsledná NKZO zvýšila stejná tzn. 5 očí (8%), u 39 očí (63%) se stabilizuje a u 18 očí (29%) snižuje (viz Graf č. 11).

Graf č. 11: Přehled změny výsledné NKZO ve srovnání ke vstupní NKZO



Anatomický výsledek

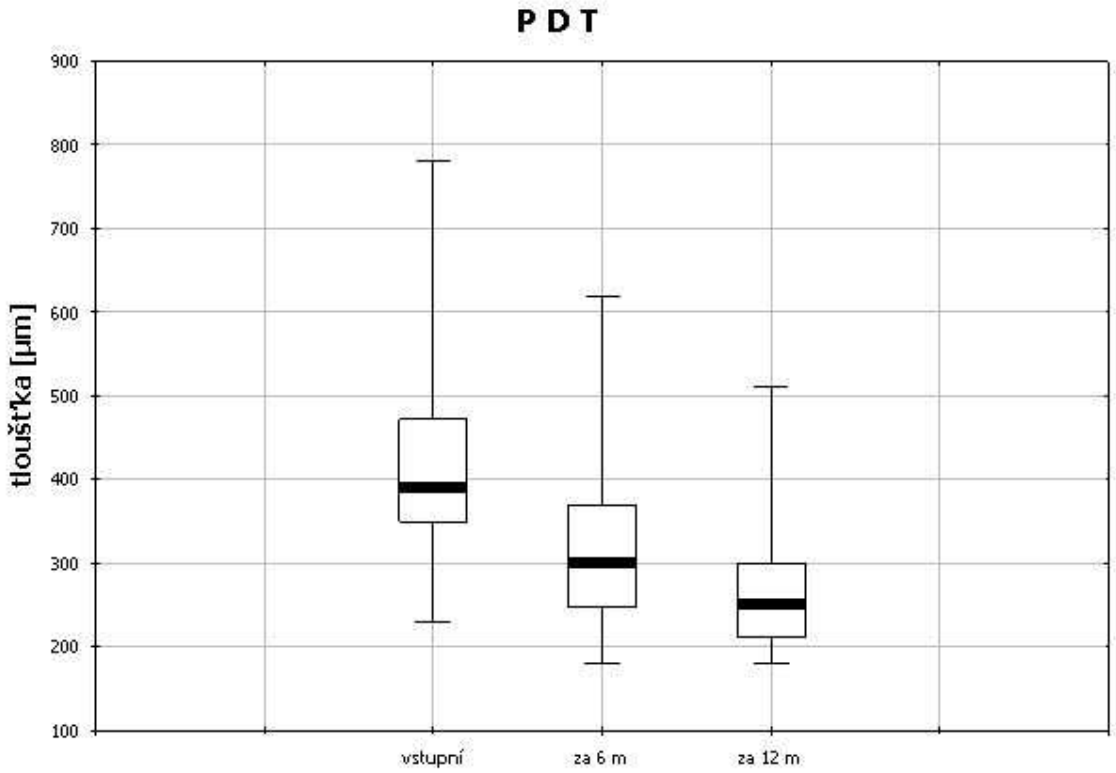
Za 6 měsíců léčby bylo dosaženo sanace nálezu u 24 očí (39%), stabilizace nálezu u 28 očí (44%) a selhání léčby u 10 očí (17%).

Po 12 měsících od zahájení léčby jsme pozorovali mírné zlepšení anatomického nálezu, u 27 očí (43%) došlo k sanaci fundoskopického nálezu (s plnou resorbcí exsudativních změn a s klidnou atrofickou či vazivovou jizvou v místě původní membrány). U 25 očí (40%) se nález stabilizoval, avšak v průběhu sledovacího období znovu vznikl retinální edém, subretinální hemoragie, tvrdé exsudáty a fluoroangiograficky byla prokazatelná narůstající hyperfluorescence subretinální neovaskulární membrány s nutností nového terapeutického zákroku. U 10 očí (17%) léčba selhala, zákrok neovlivnil resorbci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a fluoroangiograficky byl prokazatelný pokračující růst CNV.

Změny centrální tloušťky sítnice na OCT zobrazuje (Graf č. 12). Mediánová vstupní tloušťka sítnice byla 390 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 350-472), po 6 měsících se snížila na 300 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 248-370 µm) v následujících měsících se významně nezměnila a za 12 měsíců dosahovala 250 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 212-300 µm). Wilcoxonovým párovým testem byla prokázána statisticky významné redukce edému po 6 měsících (p=0,001), která

přetrvává i za 12 měsíců (p=0,001). Graf č. 12 znázorňuje tloušťku sítnice u pacientů léčených pomocí PDT před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 12: Srovnání změny edému neuroretiny u skupiny pacientů léčených pomocí PDT. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu tloušťky sítnice, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



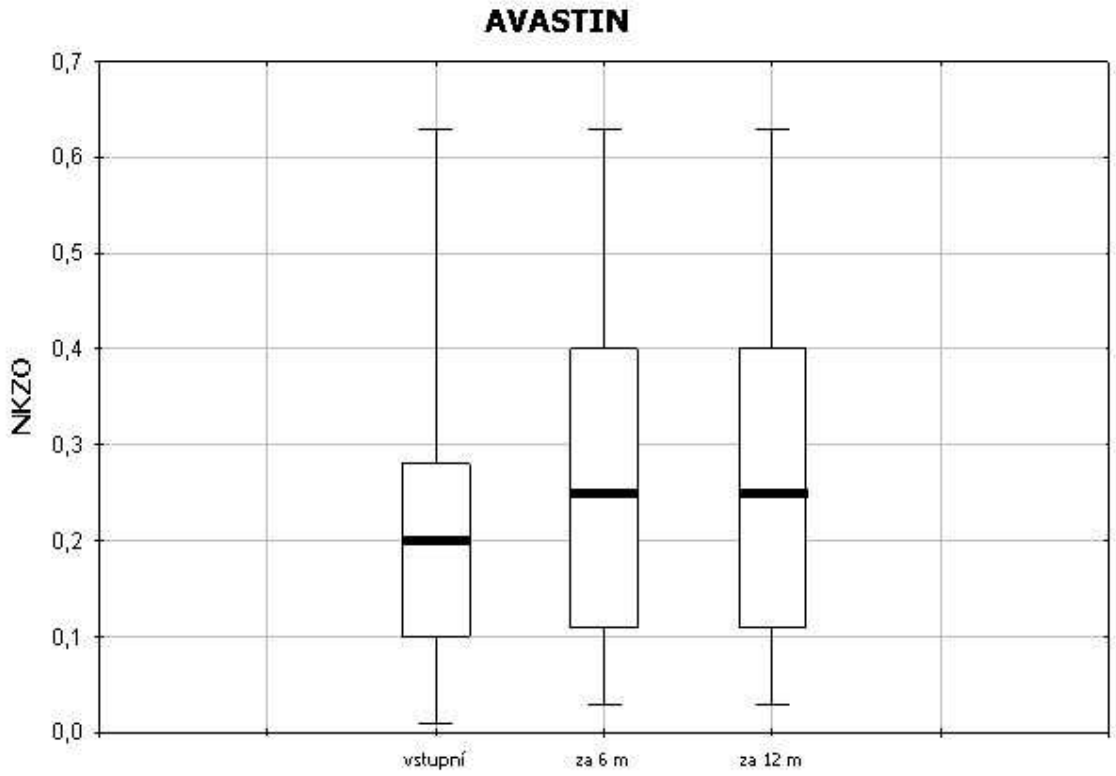
PDT byla provedena jednou u 18 očí (29,0%), dvakrát u 26 očí (41,9%), třikrát u 14 očí (22,6%), čtyřikrát u 4 očí (6,5%). Průměrně jsme v celém souboru 62 očí aplikovali PDT 2,0krát. Ve sledovaném souboru očí léčených pomocí PDT nebyla u žádného pacienta pozorovaná ani jedna ze sledovaných komplikací.

6.3 Bevacizumab

Celkově bylo hodnoceno 35 očí léčených intravitreální aplikací bevacizumabu (Avastin) se sledováním po dobu 12 měsíců od první aplikace. Mediánová vstupní NKZO (viz Graf č. 13) byla 0,20 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,1-0,28). NKZO se po 6 měsících zvýšila na 0,25 ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 0,11-0,4) a výsledná mediánová NKZO po 12 měsících je opět 0,25 ($P_{0,25}$-

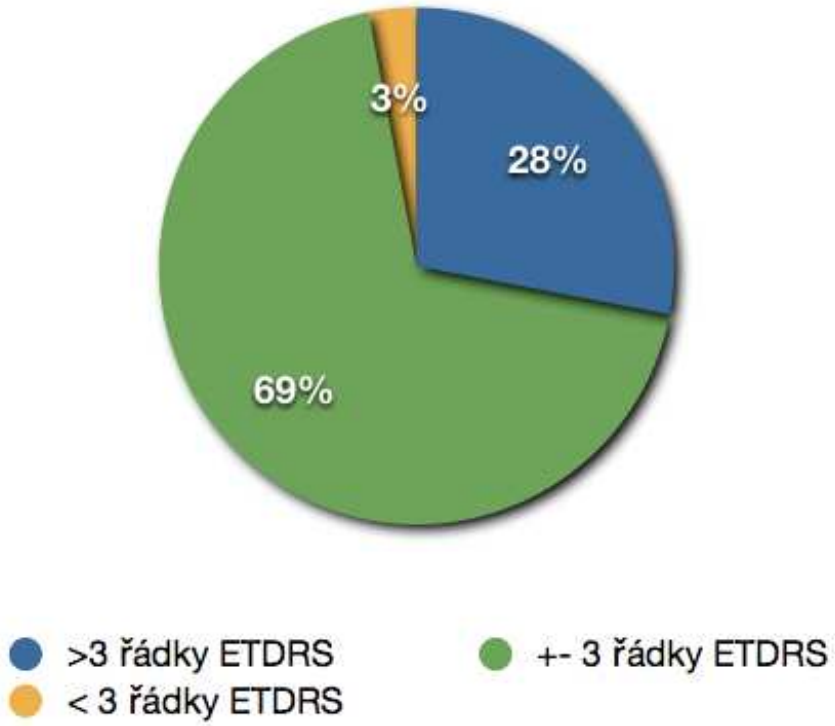
$P_{0,75}$: 0,11-0,4). Wilcoxonovým párovým testem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení NKZO po 6 měsících (p=0,001), které přetrvává i po 12 měsících (p=0,006). Graf č. 13 znázorňuje mediánovou NKZO pacientů léčených intravitreální aplikací bevacizumabu před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 13: Vývoj změny NKZO souboru pacientů léčených intravitreální aplikací bevacizumabu. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu NKZO, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



Do skupiny očí léčených bevacizumabem byli na základě vstupního nálezu FAG zařazeni pouze pacienti s okultní CNV. Za 6 měsíců od první aplikace se NKZO zlepšila u 8 očí (22%), u 26 očí (74%) se stabilizovala, u žádného z očí se nezhoršila. Po 12 měsících se NKZO zlepšila dokonce u 10 očí (28%), u 24 očí (69%) se NKZO stabilizovala a jen u jednoho z očí (3%) se NKZO snížila (viz Graf č. 14).

Graf č. 14: Přehled změny výsledné NKZO ve srovnání ke vstupní NKZO



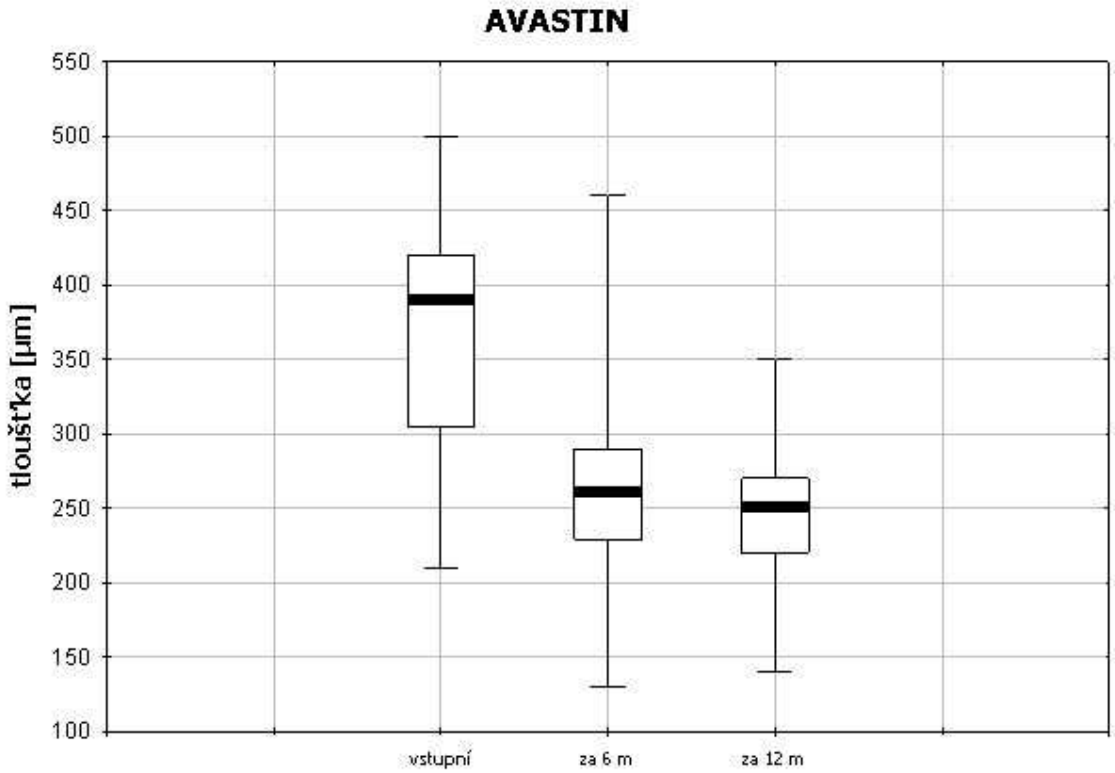
Anatomický výsledek

Za 6 měsíců léčby bylo dosaženo sanace nálezu u 15 očí (43%), stabilizace nálezu u 15 očí (44%) a selhání léčby u 3 očí (8%). Po 12 měsících od zahájení léčby se anatomický nález dále zlepšuje, u 17 očí (48%) dochází k sanaci fundoskopického nálezu (s plnou resorbcí exsudativních změn a s klidnou atrofickou či vazivovou jizvou v místě původní membrány). U 15 očí (44%) se nález stabilizoval, avšak v průběhu sledovacího období byla znovu prokázána aktivita onemocnění s narůstající hyperfluorescencí subretinální neovaskulární membrány na FAG s nutností nového terapeutického zákroku. U 3 očí (8%) léčba selhala, zákrok neovlivnil resorbci retinálního edému, subretinálních hemoragií a tvrdých exsudátů a fluoroangiograficky byl prokazatelný pokračující růst CNV.

Změny centrální tloušťky sítnice na OCT zobrazuje (Graf č. 15). Mediánová vstupní tloušťka sítnice byla 390 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 305-420 µm), po 6 měsících se snížila na 260 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 229-290 µm) v následujících měsících se významně nezměnila a za 12 měsíců dosahovala 250 µm ($P_{0,25}$-$P_{0,75}$: 220-270 µm). Wilcoxonovým párovým testem byla prokázána statisticky významná redukce edému po 6 měsících (p=0,005), která

přetrvává i ve 12 měsíci léčby (p=0,0001). Graf č. 15 znázorňuje tloušťku sítnice u pacientů s okultní CNV léčených intravitreální aplikací bevacizumabu před zahájením léčby a za 6 a 12 měsíců.

Graf č. 15 Srovnání změny edému neuroretiny u pacientů léčených intravitreální aplikací bevacizumabu. Proložené linie znázorňují mediánovou hodnotu tloušťky sítnice, obdélníky představují 25% a 75% percentil a chybové úsečky zobrazují minimální a maximální hodnoty.



Bevacizumab byl aplikován dvakrát u 4 očí (11%), třikrát u 13 očí (38%), čtyřikrát u 11 očí (31%), pětkrát u 5 očí (15%) a šestkrát u 2 očí (5%). U nikoho nestačila aplikace pouze jedné dávky bevacizumabu. Průměrný počet aplikací v celém souboru 35 očí byl 3,6krát. Ve sledovaném souboru očí léčených pomocí intravitreálně aplikovaného bevacizumabu nebyla u žádného pacienta zjištěna ani jedna ze sledovaných komplikací.

6.4 Porovnání výsledků léčby VPMD prostřednictvím TTT, PDT a IVA

Jedním ze základních sledovaných parametrů úspěšnosti léby VPMD je procento pacientů se stabilizací NKZO, v našem souboru znamená výslednou NKZO v rozsahu ± 3 řádky ETDRS optotypových tabulí ve srovnání se vstupní hodnotou NKZO. Proto jsme pro jednotlivé použité metody léčby vyjádřili podíl pacientů odpovídající námi definované stabilizaci NKZO (viz tabulka č. 3) Ve skupině očí léčených pomocí TTT bylo dosaženo stabilizace NKZO u 27 očí (61%), u pacientů u kterých byla aplikovaná léčba PDT jsme pozorovali stabilizaci NKZO u 39 očí (63%). Ve skupině očí léčených bevacizumabem bylo dosaženo stabilizace NKZO u 24 očí (69%). Dále jsme hodnotili procento očí, u kterých se výsledná NKZO zvýšila o více jak 3 řádky ETDRS optotypových tabulí (viz tabulka č. 3). Nejlepší výsledky jsme pozorovali ve skupině pacientů léčených bevacizumabem s 28%. Ve skupině PDT jsme pozorovali zlepšení vstupní NKZO jen u 8% léčených očí a u TTT nebyla zlepšena ani v jednom případě.

Tabulka č. 3: Porovnání léčby jednotlivými terapeutickými postupy

Léčba	**stabilizace NKZO ± 3 řádky**	**zlepšení NKZO o více jak 3 řádky**
TTT	27 očí (61%)	0 očí (0%)
PDT	39 očí (63%)	5 očí (8%)
Avastin	24 očí (69%)	10 očí (28%)

Při statistickém hodnocení se vstupní NKZO mezi skupinami pacientů lišila jen nevýznamně s výjimkou významně nižších hodnot u pacientů léčených TTT a pacientů ve skupině PDT (p=0,005). Za 6 a 12 měsíců byly rozdíly NKZO mezi skupinou pacientů léčených pomocí TTT a PDT již jen nevýznamné. NKZO u pacientů s klasickou CNV léčených pomocí TTT a PDT se lišila také jen nevýznamně v celém sledovacím období 12 měsíců. Naproti tomu u pacientů léčených bevacizumabem byla NKZO při 6 i 12 měsíčním sledování významně vyšší v porovnání se skupinou PDT (p=0,0006 a p=0,009) i TTT (p=0,008 a p=0,0012). U pacientů s okultní CNV léčených

bevacizumabem byla NKZO za 6 i 12 měsíců rovněž významně vyšší při srovnání s pacienty s okultní CNV po TTT (p=0,011 a p=0,0004).

Nález na fluorescenční angiografii u skupiny pacientů léčených pomocí TTT prokázal stabilizaci nálezu u 77% očí, u 23% očí však léčba selhala. OCT vyšetření prokázalo významnou redukci edému sítnice o 23% za 6 měsíců a o 19% v průběhu sledovacího období 12 měsíců.V souboru pacientů léčených PDT bylo anatomické sanace a stabilizace nálezu dosaženo v 83%. OCT vyšetření prokázalo významnou redukci edému sítnice o 23% v 6 měsících a o 36% v průběhu 12 měsíců. Anatomické sanace a stabilizace nálezu u léčby bevacizumabem v průběhu 12 měsíců bylo dosaženo u 92% pacientů, redukce edému sítnice hodnocené pomocí OCT byla po 6 měsících 32% a za 12 měsíců o 36% oproti vstupní hodnotě. Tloušťka centrální krajiny sítnice sledovaná prostřednictvím OCT se ve všech termínech vyšetření lišila mezi jednotlivými skupinami pacientů jen nevýznamně.

Nejlepších anatomických výsledků bylo dosaženo ve skupině pacientů léčených bevacizumabem. Sanace nálezu s plnou resorbcí exsudativních změn a s klidnou atrofickou či vazivovou jizvou v místě původní membrány bylo dosaženo u 48% očí, v porovnání se 43% pacientů léčených pomocí PDT a s 23% pacientů léčených TTT.

7. Diskuze

V posledních letech se na základě výsledků četných randomizovaných studií [12, 16] podařilo zavést do klinické praxe nové terapeutické strategie léčby, které mohou nejen zabránit zhoršování NKZO, stabilizovat ji, ale dokonce i zlepšit.

V naší práci jsme sledovali funkční výsledky třech různých terapeutických postupů léčby vlhké formy VPMD.

V první skupině jsme sledovali vliv TTT na léčbu CNV u VPMD. První zkušenosti s ošetřením CNV v rámci vlhké formy VPMD pomocí TTT byly popsány Reichlem [21]. V této studii byla zjištěna u 16 očí 15 pacientů s okultní CNV v průměrném sledovacím období 13 měsíců stabilizace u 56% očí, zlepšení u 19% očí a selhání léčby u 25% očí. Redukce exsudace sledovaná pomocí OCT byla pozorována v 94%. Dosud zveřejněné studie v léčbě CNV transpupilární termoterapií demonstrovaly uzávěr novotvořených CNV a stabilizaci NKZO u cca 62 - 81% léčených očí [1, 19, 20]. Také v našem souboru pacientů jsme pozorovali stabilizaci NKZO po 12 měsících u 61% pacientů. V podskupině klasická CNV bylo dosaženo stabilizace NKZO v 69% a u okultní CNV u 57% očí. Při pozorování spontánního průběhu CNV se NKZO sice stabilizujeu 30 - 40% pacientů během 24 měsíců [7], ale neléčené subfoveolární klasické CNV způsobují průměrný pokles NKZO za 3 měsíce od stanovení diagnózy o 2 řádky a po 2 letech o 4,3 řádků ETDRS optotypových tabulí [6]. Také neošetřené extrafoveolární membrány mají za následek zřetelné snížení zrakových funkcí, po roce o cca 70% a po dvou letech o 75 - 86% hodnoty vstupní NKZO MPS studie [17]. U nás se touto problematikou zabýval kolektiv prof. Karla [13, 14, 15]. Jeho práce ukázala ústup exsudativních změn v makule na OCT u 60% očí, ale stabilizaci NKZO jen u 37% očí za 24 měsíců od zahájení léčby. V práci MUDr. Studničky [25] se NKZO stabilizovala nebo zlepšila u 60% očí ve sledovacím období 12 měsíců. Zhoršení o 2 a více řádků Snellenových optotypových tabulí bylo zaznamenáno u 38% očí. Zmenšení edému v makule prokazatelné na OCT v 79%. Také naše výsledky ukázaly významnou redukci exsudace sledovanou na OCT, která byla patrná již za 6 měsíců léčby a přetrvávala i po 12 měsících.

V našem souboru 30 očí s okultní CNV se NKZO stabilizovala u 17 očí (57%) a u 13 očí (43%) se NKZO zhoršila ve srovnání se vstupní hodnotou. Ve skupině 14 očí s klasickou CNV se NKZO stabilizovala u 10 očí (71%), u 4 očí (29%) se NKZO snížila ve srovnání se vstupní hodnotou. Mezi okultní a klasickou formou CNV nebyl prokázán

statisticky významný rozdíl v dosažené NKZO. Avšak výsledky mohou být ovlivněny malým počtem pacientů s klasickou CNV v našem souboru.

V rozporu s výsledky této i ostatních uvedených nerandomizovaných studií jsou závěry dosud jediné publikované, rozsáhlé multicentrické, prospektivní dvojitě slepé, placebem kontrolované studie TTT4CNV (The Transpupillary Thermotherapy for Occult Subfoveal Choroidal Neovascular membranes in Patients with Age-Macular Degeneration) [22]. Tato studie neprokázala po dvou letech sledování u 303 pacientů se subfoveolární okultní CNV statisticky významný rozdíl mezi skupinou léčenou TTT (dvě třetiny souboru) a kontrolním souborem. Výjimku tvořila podskupina pacientů se vstupní NKZO horší než 0,2 u které bylo po 18 měsících prokázáno statisticky významné zlepšení NKZO očí léčených TTT oproti placebu.

Pokles NKZO v průběhu 12 měsíců odpovídá fundoskopicky i fluoroangiograficky patrným pokračujícím atroficko-degenerativním procesům neuroepitelu a pigmentového listu makuly směřující k chorioretinální atrofii a disciformní jizvě. Uvedeným funkčním výsledkům odpovídají i pozorované anatomické změny. Stabilizace nálezu na FAG po 12 měsících od prvního ošetření byla pozorována u 54% pacientů. Sanace, kdy výsledkem léčby zůstala klidná atrofická či vazivová jizva byla dosažena u 23% pacientů. Selhání léčby bylo pozorováno u 23% pacientů.

V prospektivní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii TAP [26, 27] byl prokázán pozitivní vliv u subfoveolárních membrán do velikosti 5400 μm při vstupní NKZO v rozmezí 0,5 - 0,1. Během 24 měsíců po PDT byla pozorována stabilizace NKZO u 53% pacientů, v porovnání s 38% pacientů z kontrolní skupiny. Ve skupině predominantně klasické CNV nedošlo ke ztrátě méně jak 15 písmen u 59% pacientů, oproti kontrolní skupině (31%). Naproti tomu u minimálně klasické CNV nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi léčenou a kontrolní skupinou [7]. Zlepšení o 15 a více písmen po 24 měsících bylo zjištěno pouze u 9% léčených očí za 24 měsíců. Také výsledky našeho souboru jsou podobné. Stabilizaci NKZO po 12 měsících léčby jsme pozorovali u 63% pacientů.

Studie VIP [28, 30] pro okultní subfoveolární CNV prokázala v sledovacím období 24 měsíců stabilizaci NKZO u 45% očí léčených PDT s verteporfinem v porovnání s 32% očí ve skupině léčené placebem ($p<0.05$). Analýza podskupin prokázala u očí s malou velikostí CNV (< 4 plochy disku) nebo nízkou vstupní NKZO (≤ 65 písmen ETDRS optotypových tabulí) stabilizaci zrakových funkcí po 24 měsících u 51% pacientů ve skupině PDT ve srovnání s 25% ve skupině léčené placebem ($p<0.001$).

PDT je schopna snížit riziko ztráty zraku o 50% oproti spontánnímu průběhu [4]. PDT se ukazuje jako úspěšná léčebná metoda pro převážně klasické CNV v subfoveolární lokalizaci v případech, kdy je vstupní NKZO 0,1 a lepší. PDT s verteroporfinem je bezpečná z hlediska systémových a místních očních komplikací

Z našich autorů referuje o svých zkušenostech s PDT Souček a kol. [23]. Stabilizaci NKZO za 12 měsíců udává u 50% očí a ke ztrátě více než 3 řádků u 17% pacientů.

V našem souboru 62 očí léčených PDT se po 12 měsících od zahájení léčby NKZO významně nezměnila. U 5 očí (8%) se výsledná NKZO zlepšila, u 39 očí (63%) se stabilizovala a u 18 očí (29%) se NKZO zhoršila. V souboru očí léčených PDT byla prokázána na OCT významná redukce exsudace a to již v 6 měsíci léčby, která přetrvává i za 12 měsíců. Anatomický výsledek na FAG prokázal ve sledovacím období 12 měsíců sanaci nálezu u 43% očí, stabilizaci u 40% očí a selhání léčby u 17% očí. Na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že tato metoda léčby vlhké formy VPMD je schopna stabilizovat funkční stav oka, ale není schopna ho statisticky signifikantně zlepšit.

Bevacizumab (Avastin) je rekombinatní humanizovaná monoklonální IgG protilátka. Bevacizumab váže všechny isoformy VEGF-A, a tím blokuje jejich účinek. Inhibuje angiogenezi, čímž brání rozvoji nebo vede k regresi neovaskularizací. Současně snižuje cévní permeabilitu, což vysvětluje jeho antiedematózní působení. V očním lékařství ho užíváme jako off-label léčbu, tedy mimo schválenou indikaci léčebného preparátu. Nejčastější indikací je v současnosti právě léčba vlhké formy VPMD, dále pak léčba makulárního edému, neovaskularizací sítnice, rohovky a rubeózy duhovky.

V krátkodobé retrospektivní studii publikované Avery a kol. [2], která sledovala výsledky při léčbě subfoveolární CNV intravitreální aplikací 1,25mg bevacizumabu u 81 očí 79 pacientů v měsíčních intervalech. Nebyly zjištěny známky intraokulární toxicity, zánětu, ani systémové vedlejší účinky. Za 8 týdnů po aplikaci bevacizumabu bylo zjištěna kompletní rezorpce retinálního edému na OCT u 21 očí.. Mediánová NKZO se zlepšila z 0,1 na 0,25 ve stejném intervalu.

Mnoho nekontrolovaných retrospektivních studií po celém světě s léčbou bevacizumabem v jeho off - label indikaci ukazuje pozitivní výsledky v léčbě CNV na podkladě VPMD [2, 8, 9, 10, 24]. Spaide a kol. [24] uvádí v retrospektivní 3 měsíční studii u 141 pacientů léčených intraviteálně aplikovaným bevacizumabem v dávce 1,25 mg tyto výsledky: NKZO se významně zlepšila u 54 (38,3%) očí. Centrální makulární tloušťka hodonocena na OCT klesla z 340 µm na 213 µm po 3 měsících. Bashshur a kol.

v prospektivní 12 měsíční studii [3] potvrdili efektivitu intravitreálně aplikovaného bevacizumabu u 51 pacientů. NKZO se významně zlepšila ze vstupních 45,7 písmen ETDRS optotypových tabulí na 53,1 (p=0,004) a 47 očí (92,2%) ztratilo méně jak 15 písmen ETDRS. Edém se snížil z vstupních 327 µm na 227 µm. Průměrný počet injekcí během 12 měsíců byl 3,4.

Srovnatelné výsledky vykazuje i 35 pacientů léčených bevacizumabem v našem souboru se stabilizací a s významným zlepšením NKZO v 69% a s významným zlepšením NKZO u 28% očí. Průměrný počet aplikací v celém souboru byl 3,6-krát. Na základě nálezu na fluorescenční angiografii bylo po 12 měsících od první aplikace bevacizumabu pozorována sanace nálezu u 48%, stabilizace anatomického nálezu byla dosažena u 44% očí a anatomické selhání léčby bylo zjištěno pouze u 8% očí. Také OCT potvrzuje významnou redukci edému v celém sledovacím období.

Aplikace inhibitorů VEGF představuje revoluci v moderní léčbě vlhké formy VPMD. V současné době jsou k dispozici pro oční použití celkem tři různé preparáty. Kromě již zmiňovaného bevacizumabu, se jedná o léčiva pegaptanib (komerční název Macugen) a ranibizumab (Lucentis), které byly schválené pro léčbu vlhké formy VPMD.

Srovnání funkčních výsledků třech metod léčby vlhké formy VPMD ukázalo, že nejvyšší podíl pacientů, s významným zlepšením NKZO o více než 15 písmen ETDRS optotypů byl zjištěn ve skupině pacientů léčených bevacizumabem (28%). Také stabilizace NKZO byla v této skupině nejvyšší (69%). Stabilizace NKZO ve skupině pacientů léčených pomocí TTT byla pozorována u 61% očí, u pacientů léčených PDT jsme tento výsledek pozorovali u 63% očí.

Nejlepší funkční výsledek jsme zjistili u pacientů léčených bevacizumabem, kdy se za 12 měsíců od zahájení léčby NKZO stabilizovala, nebo významně zlepšila u 97% pacientů, v porovnání se 71% pacientů léčených PDT a 61% pacientů ve skupině TTT.

U všech tří metod bylo dosaženo významné redukce retinálního edému sledovaného OCT, která byla patrná již za 6 měsíců léčby od zahájení léčby a přetrvávala i po 12 měsících.

Také nejlepších anatomických výsledků bylo dosaženo ve skupině pacientů léčených bevacizumabem. Sanace s plnou resorbcí exsudativních změn a s klidnou atrofickou či vazivovou jizvou v místě původní membrány bylo dosaženo u 48% očí v porovnání se 43% pacientů léčených pomocí PDT a z 23% léčených TTT.

8. Závěr

Naše výsledky poukázaly na to, že léčba vlhké VPMD pomocí TTT a PDT vede pouze ke stabilizaci zrakových funkcí, zatímco léčba bevacizumabem může funkční stav postiženého oka dokonce zlepšit. Léčba vlhké formy VPMD zaznamenala v průběhu posledních 10 let obrovský pokrok. Také naše práce potvrzuje stále lepší výsledky jednotlivých typů léčby zaváděných do klinické praxe. Anti-VEGF terapie je novým milníkem v léčbě vlhké formy VPMD, který pro pacienta znamená možnost nejenom stabilizace, ale i zlepšení NKZO. U klasické subfoveolární CNV je stále platnou léčbou fotodynamická terapie. Transpupilární termoterapie má svoje opodstatnění pouze u pacientů, u kterých jsou předchozí metody léčby kontraindikované.

9. Literatura

1. **Algvere, P.V., Libert, C., Seregard, S.:** Transpupillary thermotherapy of occult CNV with no or minimally classic CNV in age-related macular degeneration. Semin Ophthalmol. 2001 Jun;16(2):90-6
2. **Avery, R.L., Pieramici, D.J., Rabena, M.D. et al**.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2006; 113: 363-369.
3. **Bashshur, Z.F., Bazarbachi, A., Schakal, A.:** Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2006 Jul; 142(1):1-9.
4. **Blinder, K.J., Bradley, S., Bressler, N.M. et al.:** Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. Am J Ophthalmol 2003, 136: 407–418.
5. **Boguszaková, J.:** Věkem podmíněná makulární degenerace. Prakt. Lék., 2001, 81, p. 310-314.
6. **Bressler, N.M., Bressler, S.B., Fine, S.L.:** Age related macular degeneration. Surv. Ophthalmol., 1988, 32, p. 357-412.
7. **Bressler, N.M., Soubrane, G.:** Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol., 2001, 85, p. 483-495.
8. **Eichenbaum, D.A., Yates, P.A., Yamamoto I, et al.:** Intraocular bevacizumab (Avastin) for the treatment of choroidal neovascular an retinal vasculopathies. Presented at the Association for Research in Vision and Opthahlmology 2006 Annual Meeting. May 4, 2006. Fort Lauderdale, Fla.
9. **Fong, K.C., Kirkpatrick, N., Mohamed, Q. at al.:** Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration using a variable frequency regimen in eyes with no previous treatment. Clin Experiment Ophthalmol. 2008 Nov;36(8):748-55
10. **Goff, M.J., Johnson, R.N., McDonald, H.R. et al.:**Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. Retina. 2007 Apr-May;27(4):432-8.
11. **Chan, D.:** Cigarette smoking and age-related macular degeneration. Optometry and Vision Science, 1998, 75, p. 476-484.

12. **Chrapek, O., Jirková, B., Sín, M. et al.:** Modern treatment of wet-type macular degeneration Cesk Slov Oftalmol. 2008 Nov;64(6):249-51
13. **Karel, I., Záhlava, J., Boguszaková, J.:** Transpupilární termoterapie u věkem podmíněné makulární degenerace. Předběžné výsledky. Čes. a slov. Oftal., 2002, 58, p. 215-223.
14. **Karel, I., Záhlava, J.:** Transpupilární termoterapie u věkem podmíněné degenerace makuly s choroidální neovaskulární membránou. Čes. a slov. Oftal., 2002, 58, p. 274-277.
15. **Karel, I., Záhlava, J., Boguszaková, J. et al.:** Transpupillary thermotherapy in exsudative age-related macular degeneration. Two-years results and findings on the other eye. Cesk Slov Oftalmol. 2005 May; 61(3):154-65.
16. **Korda, V.:** Terapeutické možnosti věkem podmíněné makulární degenerace. Čes. a slov. Oftal., 2001, 57, p. 132-138.
17. **Macular Photocoagulation Study Group:** Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: five- year results from randomized clinical trials. Arch. Ophthalmol., 1991, 109, s. 1109-1114.
18. **Macular Photocoagulation Study Group:** Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. Arch. Ophthalmol., 1982, 100, p. 912-918.
19. **Newsom, R.S.B., McAlister, J.C., Saeed, M.:** Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization. Br. J. Ophthalmol., 2001, 85, p.173-178.
20. **Okada, A., Morimura, Y., Hayashi, A. et al.:** TTT for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. American Academy of Ophthalmology, 2000, October 22-25.
21. **Reichel, E., Berrocal, A.M., Ip, M., et al.:** Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology, 1999, 106, p. 1908-1914.
22. **Reichel, E., Musch, D.C., Mainster, M.A. et al.:** Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 84(3):328-332, June 2006.
23. **Souček, P., Boguszaková, J., Cihelková, I.:** Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne u makulární degenerace se subfoveolárně uloženou převážně klasickou choroidální neovaskularizací. Čes. a slov. Oftal., 2002, 58, p. 89-97.

24. **Spaide, R.F., Laud, K., Fine, H.F., et al.:** Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2006;26:383-390.
25. **Studnička, J**., **Rencová, E**., **Korda, V**. **et al.:** Transpupilární termoterapie v léčbě choroidální neovaskularizace u věkem podmíněné makulární degenerace – roční výsledky. Čes. a slov. Oftal., 2006;62(3):190-9.
26. **Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group.** Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration With Verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, p. 1329-1345.
27. **Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy Study Group:** Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration With Verteporfin. Two-Year Results of 2 Randomized Clinical Trials-TAP Report 2. Arch. Ophthalmol., 2001, 119, p. 198-207.
28. **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration:** Two-year Results of a Randomized Clinical Trial Including Lesions With Occult With No Classic Choroidal Neovascularization- Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. Am. J. Ophthalmol., 2001, 131, p. 541-560.
29. **Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group:** Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Pathologic Myopia with Verteporfin: 1-Year Results of a Randomized Clinical Trial – VIP Report No. 1. Ophthalmology, 2001, 108, p. 841-852.
30. **Verteporfin Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration:** Three-Year Results of an Open-Label Extension of 2 Randomized Clinical Trials-Tap Report No.5. Arch. Ophthalmol., 2002, 120, p. 1307-1314.

10. Publikační činnost a přednášky

10.1 Monografie a kapitoly v monografiích

1. Rt-PA v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace (str. 124-125) Kolář P. a kolektiv: Věkem podmíněná makularni degenerace, Grada 2008, Praha, ISBN 978-80-247-2605-2

10.2 Původní články a statě ve sbornících

Recenzované časopisy s IF:

1. Fric E, Rehák M, Vlčková I, Řehák J: Plötzlich aufgetretener einseitiger Sehverlust. Ophthalmologe 2007;104:716-718. IF: 0.762

Recenzované časopisy bez IF:

1. Fric E., Řehák J., Chrapek O.: Možnosti optické koherentní tomografie v diagnostice retinálních abnormit. Oftalmochirurgie, 1, č. 2, 2005:34-36
2. Rehák M, Kolařová L, Kohnová I, Rehák J, Mohlerová Š, Fric E, Chrapek O: Oční sparganóza v České republice. Klin mikrobiol inf lék 12, 2006:161-164
3. Chrapek O., Řehák J., Špačková K., Fric E.: Dlouhodobý funkční efekt pars plana vitrektomie u komplikací proliferativní diabetické retinopatie. Čes a slov oftal. 6, 2006:395-403
4. Řehák J., Šimičák J., Fric E., Chrapek O.: Moderní trendy v léčbě diabetického makulárního edému. Kazuistiky v diabetologii č.4, r.4, 2006:20-21 (ISSN 1214-231X)
5. Rehák M, Řehák J, Fric E, Raiskup-Wolf F, Langová K: Funkční vyšetření retinálních cév u pacientů s okluzí centrální sítnicové vény. Čes a slov oftal. 2, 2007:95-102
6. Fric E., Rehák M., Vlčková I., Buřval S., Chrapek O., Řehák J.: Syndrom orbitálního hrotu aspergilové etiologie – kasuistika. Čes a slov oftal. 2, 2007:117-122

7. Fric E.: Preparát Ranibizumab (Lucentis) v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Oftalmochirurgie, 3, č. 2, 2008:44-49
8. Rehák M., Krčová V., Fric E., Slavík L., Bábková B., Prachařová Z., Langová K., Řehák J.: Poruchy hemokoagulační kaskády u retinálních venózních okluzí. Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 3, p. 108–111
9. Fric E., Šín M., Rehák M., Chrapek O., Řehák J.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie – kazuistika. Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 6, p. 237-239
10. Chrapek O., Jirková B., Šín M., Fric E., Řehák J.: Současné možnosti léčby vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 6, p. 249-251
11. Rehák M, Krčová V, Fric E, Slavík L, Bábková B., Prachařová Z., Langová K., Řehák J.: Poruchy hemokoagulační kaskády u retinálních venózních okluzí. Cesk Slov Oftalmol. 2008 May;64(3):108-11. Czech

Abstrakta ve sbornících

1. Fric E., Řehák J., Bábková B., Prachařová Z.: Moravská studie u prognosticky nepříznivé okluze větve sítnicové vény Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 40 (ISBN 80-244- 0997-6)
2. Chrapek O., Řehák J., Špačková K., Fric E.: Přínos diabetické PPV v časném a pozdním pooperačním období Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 19 (ISBN 80- 244- 0997-6)
3. Řehák J., Fric E., Chrapek O., Špačková K.: Triamcinolon asistovaná PPV u diabetického makulárního edému Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 14-15 (ISBN 80- 244- 0997-6)
4. Řehák J., Fric E.: Arteriolární konstrikce v léčbě větvové okluze sítnicové vény Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 39 (ISBN 80-244 -0997-6)
5. Řehák J., Fric E.: Peeling MLI a instalace triamcinolonu v léčbě chronického CME u okluze větve SV Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 41 (ISBN 80- 244- 0997-6)

6. Řehák J., Fric E., Bábková B., Prachařová Z: Léčba kmenových venózních okluzí sítnice warfarinem Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 45 (ISBN 80- 244- 0997-6)

7. Řehák J., Fric E., Chrapek O. Radiální neurotomie optiku v léčbě kmenové okluze sítnicové vény Sborník abstraktů - 6. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2005, s: 48 (ISBN 80- 244- 0997-6)

8. Rehák M., Fric E., Řehák J.: Nálezy na retinálním cévním analyzátoru u pacientů s okluzí centrální sítnicové žíly. Sborník abstraktů - 7. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2006, s: 49 (ISBN 80-244-1300-0)

9. Fric E., Rehák M., Chrapek O., Řehák J: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstraktů - 7. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2006, s: 46-47 (ISBN 80-244-1300-0)

10. Fric E., Rehák M., Vlčková I., Buřval S., Chrapek O., Řehák J: Náhlý jednostranný pokles visu u imunosuprimovaného pacienta. Sborník přednášek - XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, 2006, s: 191 (ISBN 80-7177-974-1)

11. Rehák M., Krčová V., Řehák J., Fric E., Bábková B., Prachařová Z., Slavík L., Langová K: Prevalence trombofilních stavů u pacientů s okluzí sítnicových vén. Sborník přednášek - XIV. Výroční sjezd České oftalmologické společnosti, 2006, s: 135 (ISBN 80-7177-974-1)

12. Chrapek O., Fric E., Prachařová Z., Řehák J.: Naše zkušenosti s fotodynamickou léčbou Visudynem. Sborník abstraktů - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 11 (ISBN 978-80-244-1653-3)

13. Fric E., Rehák M, Chrapek O, Řehák J., Langová K.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstraktů - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 17 (ISBN 978-80-244-1653-3

14. Rehák M., Wiedemann P., Bringmann A., Fric E.: VEGF a VPMD. Moderní léčba VPMD a perspektivy budoucnosti. Sborník abstraktů - 8. Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 24 (ISBN 978-80-244-1653-3)

15. Fric E., Rehák M, Chrapek O, Řehák J.: Macugen-první specifický antiVEGF165 inhibitor v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstraktů – 8.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 25 (ISBN 978-80-244-1653-3)

16. Fric E., Šín M., Rehák M, Řehák J.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie. Sborník abstraktů – 8.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 33 (ISBN 978-80-244-1653-3)

17. Šimičák J., Chrapek O., Řehák J., Fric E.,: Léčba makulárního edému PPV s peelingem MLI a Triamcinolonem. Sborník abstraktů – 8.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2007, s: 45 (ISBN 978-80-244-1653-3)

18. Chrapek O., Řehák J., Fric E., Šín M., Jirková B.: Přínos PPV pro řešení komplikací proliferativní diabetické retinopatie. Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 15 (ISBN 978-80-244-1921-3)

19. Fric E., Rehák M., Chrapek O., Šín M., Řehák J: Laserová léčba premakulární subhyaloidální hemoragie Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 16 (ISBN 978-80-244-1921-3)

20. Rehák M., Řehák J., Fric E., Bábková B., Prachařová Z.: Warfarin v léčbě kmenové okluze centrální sítnicové vény Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 22 (ISBN 978-80-244-1921-3)

21. Řehák J., Fric E., Rehák M., Bábková B., Prachařová Z., Marek O.: Aktivátor tkáňového plasminogenu v léčbě kmenové okluze centrální sítnicové vény Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 23 (ISBN 978-80-244-1921-3)

22. Řehák J., Rehák M., Fric E.: Strategie a taktika léčby větvových okluzí sítnice Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 25 (ISBN 978-80-244-1921-3)

23. Řehák J., Fric E., Rehák M., Bábková B., Prachařová Z.: Arteriolární konstrikce v léčbě větvové okluze sítnicové vény Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 25 (ISBN 978-80-244-1921-3)

24. Chrapek O., Řehák J., Fric E.: Výsledky operace idiopatické rhegmatogenní amoce sítnice v posledních 5 letech. Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 35 (ISBN 978-80-244-1921-3)

25. Chrapek O., Fric E., Prachařová Z., Jirková B., Řehák J.: Naše zkušenosti s Pegaptanibem v léčbě VPMD. Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 36 (ISBN 978-80-244-1921-3)

26. Chrapek O., Fric E., Prachařová Z., Řehák J.: Fotodynamická terapie vlhké formy VPMD Visudynem – naše zkušenosti. Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 39 (ISBN 978-80-244-1921-3)

27. Fric E.,Chrapek O., Šín M., Řehák J., Šimičák J.: První zkušenosti s preparátem Ranibizumab (Lucentis) v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sborník abstraktů – 9.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 40 (ISBN 978-80-244-1921-3)

28. Šín M., Chrapek O., Fric E., Rehák M., Řehák J.: Terapie PDT kombinované s perorálně podaným inhibitorem cyklooxygenázy 2 – současné možnosti. Sborník abstraktů – .Vejdovského olomoucký vědecký den, 2008, s: 42 (ISBN 978-80-244-1921-3)

29. Šín M., Chrapek O., Fric E., Řehák J.: Výsledky PPV pro epimakulární membránu operovaných na oční klinice FN Olomouc v letech 2003 – 2008 10.Vejdovského olomoucký vědecký den, 2009, s: 40 (ISBN 978-80-244-2256-5)

10.3 Přehledové články

Recenzované časopisy s IF:

1. Rehak M, Fric E, Wiedemann P.: Lutein and antioxidants in the prevention of age-related macular degeneration. Ophthalmologe. 2008 Jan;105(1):37-45. IF: 0,762

Recenzované časopisy bez IF:

1. Rehák M, Řehák J, Fric E: Okluze centrální sítnicové vény. Čes a slov oftal. 3, 2007: 199-209

2. Fric E, Rehák M, Rehák J, Wiedemann P: Doplňková výživa a věkem podmíněná makulární degenerace. Čes a slov Oftal. 64, 2008 : 38-41

10.4 Přednášky

Přednášky v zahraničí

1. Fric E., J. Řehák:Perforating ocular injury with retrobulbar metal foreign body. 7th EVRS Meeting, Venice (15-18. 9. 2007), Italy

Přednášky

1. Fric E.: Bilaterální okluze větve sítnicové vény kazuistika. FUTURUM OPHTALMOLOGICUM (5.1. 2005, Jeseník)
2. Fric E.: Možnosti optické koherentní tomografie. Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (8.2. 2005, Olomouc)
3. Fric E., J. Řehák, B. Bábková, Z. Prachařová: Moravská studie u prognosticky nepříznivé okluze větve sítnicové vény 6.Vejdovského vědecký den (2.4. 2005, Olomouc)
4. Fric E.: Nonexsudativní forma věkem podmíněné makulární degenerace a možnosti jejího terapeutického ovlivnění. Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (24. 5. 2005, Olomouc)
5. Fric E., M. Rehák, J. Řehák: Unilaterální edém disku zrakového nervu u dítěte po kontuzi bulbu V. Angiografického den (8.10. 2005 Litomyšl)
6. Fric E.: Věkem podmíněné makulární degenerace a možnosti jejího terapeutického ovlivnění.Seminář ambulantních očních lékařů (11.11. 2005, Ostrava)
7. Fric E.: Věkem podmíněné makulární degenerace. Seminář ambulantních očních lékařů (8.12. 2005, Šumperk)
8. Fric E., M. Rehák, O. Chrapek, J. Řehák, Mgr. Kateřina Langová: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VII. Vejdovského vědecký den (25.3.2006, Olomouc)
9. Fric E: Standardizované vyšetření zrakové ostrosti – ETDRS optotypy. Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (16. 5. 2006, Olomouc)
10. Fric E., Rehák M. Vlčková I., Buřval S., Chrapek O., Řehák J: Náhlý jednostranný pokles visu u imunosuprimovaného pacienta.XIV. výroční sjezd České oftalmologické společnosti s mezinárodní účastí (15.-17.6. 2006, Plzeň)
11. Fric E: Současné možnosti léčby VPMD. Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (10.10. 2006, Olomouc)
12. Fric E, Chrapek O., Řehák J.: Diabetes mellitus a oční komplikace. Předneseno při setkání edukačních pracovníků Tyfloservisu v rámci diabetologického bloku (10.11. 2006, Olomouc)

13. Fric E, Kohnová I., Rehák M., Kolářová L., Mohlerová Š., Řehák J., Chrapek O.: Překvapivý nález larvy v přední komoře oční. Přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci (13.12. 2006, Olomouc)

14. Fric E.: Věkem podmíněná makulární degenerace. VIII. Mezinárodní konference k problematice osob se specifickými potřebami. (20.3. a 21.3. 2007, Pedagogická fakulta UP v Olomouci)

15. Fric E., Rehák M, Chrapek O, Řehák J: Macugen – první specifický anti$VEGF_{165}$ inhibitor v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc)

16. Fric E., Šín M., Rehák M., Řehák J.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc)

17. Fric E., Rehák M., Chrapek O., Řehák J., Langová K.: Transpupilární termoterapie v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. VIII. Vejdovského vědecký den (24.3.2007, Olomouc)

18. Fric E.: Informace o studii POSURDEX – intravitreální aplikace kortikosteroidů. Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (15.5. 2007, Olomouc)

19. Fric E.: První zkušenosti s intravitreální aplikací Bevacizumabu (Avastin). Olomoucký oftalmologický seminář oční kliniky (2.10. 2007, Olomouc)

20. Fric E., Řehák J., Chrapek o., Šimičák J., Rehák M.: Oftalmologické lasery v léčbě diabetické retinopatie a makulopatie. VIII. Sympozium s mezinárodní účastí Diabetes a oko (20.10. 2007, Olomouc)

21. Fric E.: Diagnostika a léčba vlhké formy VPMD. „Beskydský“ regionální oftalmologický seminář (23.10. 2007, Frýdek-Místek)

22. Fric E., Řehák J., Rehák M.: Perforující poranění bulbu s metalickým cizím tělesem retrobulbárně. VII. kongres ČVRS (23.-24. 11. 2007, Průhonice)

23. Fric E., Šín M., Rehák M., Řehák J., Chrapek O.: Intravitreální aplikace tkáňového aktivátoru plazminogenu v léčbě submakulární hemoragie. VII. kongres ČVRS (23.-24. 11. 2007, Průhonice)

24. Fric E., Rehák M., Chrapek O., Šín M., Řehák J.: Laserová léčba premakulární subhyaloidální hemoragie. IX.Vejdovského vědecký den s mezinárodní účastí (29.3. 2008, Olomouc)

25. Fric E., Chrapek O., Šín M., Řehák J., Šimičák J.: První zkušenosti s preparátem Ranibizumab (Lucentis) v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární

degenerace. IX.Vejdovského vědecký den s mezinárodní účastí (29.3. 2008, Olomouc)

26. Fric E.: Diagnostika a léčba věkem podmíněné makulární degenerace. Přerovský regionální seminář (21.5. 2008, Přerov)

27. Fric E.: Venózní okluze. Regionální seminář (2.12. 2008, Hodonín)

28. Fric E., Krist P.: Lze snížit riziko progrese VPMD po operaci katarakty. VII. Mezinárodní kongres ČSRKCH (22. – 23.5. 2009, Ostrava)

Prezentace formou posteru:

1. Fric E., Řehák J., Rehák M., Prachařová Z., Bábková B., Šimičák J.: Arteriolar constriction in branch retinal vein occlusion.104. Tagung der DOG, (21.-24.9. 2006, Berlin)