

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V05230316

Aldersrelateret maculadegeneration

Toke Bek¹ & Torben Lykke Sørensen²

1) Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 2) Øjenafdelingen, Sjællands Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V05230316

HOVEDBUDSKABER

Ny behandling af våd, aldersrelateret maculadegeneration (AMD) har fjernet denne sygdom som hyppig årsag til svagsynethed og blindhed i Danmark og den vestlige verden.

Behandlingen har været med til, at den samlede forekomst af svagsynethed og blindhed de seneste år er reduceret fra at skulle måles i procenter til nu at kunne måles i promiller.

Behandling af våd AMD omfatter aktuelt op mod 15.000 patienter og udgør en væsentlig belastning for de behandlende afdelinger.

Behandling af AMD er under stadig udvikling og kan forventes i fremtiden at blive yderligere forbedret og effektiviseret.

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er en degenerativ tilstand i øjets nethinde. Forekomsten af AMD tiltager med alderen og kan i den vestlige verden observeres hos 20-30% af befolkningen over 70 år [1]. De tidligste stadier af AMD er ikke ledsaget af symptomer, men efterhånden opstår der behov for mere lys til daglige gøremål, der bliver problemer med kontrastsyn og læsning, og mørkeadaptationsevnen nedsættes. I de senere stadier kan der udvikles mere udtalte symptomer, hvor man oplever at lige linjer bliver bugtede, også kaldet metamorfopsier, og der kan opstå udfald i og omkring centralsynet. Tilstedeværelsen og udviklingshastigheden af disse symptomer kan imidlertid variere meget fra patient til patient.

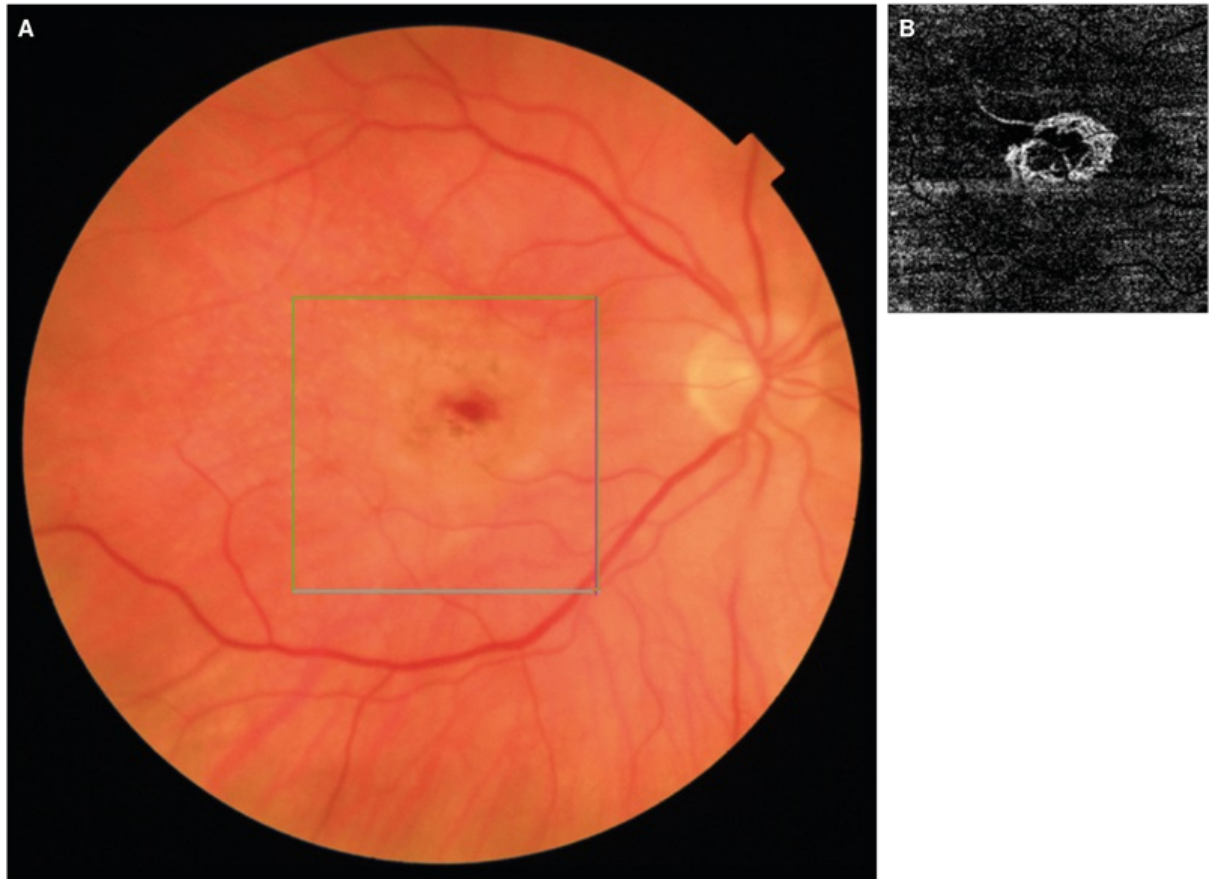
PATOFYSIOLOGI

I de tidlige stadier af AMD ses der ophobning af lipoproteiner i pigmentepitelets basalmembran, dvs. Bruchs membran. Denne ophobning kaldes druser [2], som typisk er placeret under det retinale pigmentepitel (RPE), men hos en del patienter også er beliggende over denne struktur. Druserne øger diffusionsafstandene fra choroidea til neuroretina, så nethindens neuronale elementer atrofierer. Når pigmentepitelcellerne går til grunde, lægger det herved frigjorte melaninpigment sig i uregelmæssige klumper i vævet, hvilket klinisk ses som pigmentforskydninger i fundus.

Disse tidlige forandringer kan progredierte i en eller begge af to retninger, der kan medføre synstab. Ved tør eller atrofisk AMD vil de øgede diffusionsafstande øge celletabet i neuroretina, og det heraf følgende synstab vil afhænge af atrofiens lokalisation og sværhedsgrad. Udtalte atrofiske forandringer med synspåvirkning kaldes geografisk atrofi, hvilket hentyder til det morfologiske udseende. Ved våd eller ekssudativ AMD vil fortykkelsen af Bruchs membran føre til, at denne bliver skrøbelig og danner sprækker. Dette bryder en naturlig barriere for vækst af de choroidale blodkar, som derved kan invadere nethinden (Figur 1). De choroidale neovaskularisationer er destruktive for det retinale væv, og en patologisk hyperpermeabilitet i læsionerne

medfører ødem, blødninger og eksudatudfældninger, der yderligere påvirker synsfunktionen.

FIGUR 1 A. Fundusfotografi af højre øje på en 78-årig kvinde, der gennem et par uger havde bemærket, at lige linjer stod bugtede. På fotografiet ses der centrale hvidlige druser og mørke pigmentforskydninger samt en foveal blødning. **B.** Optisk kohærenstomografiangiografi af området, der er afgrænset af en firkant på fundusbilledet. Der ses en central subretinal karydannelse med et fødekar, der strækker sig op mod venstre i billedet.



DIAGNOSE OG KLASSIFICERING

Diagnosen AMD stilles typisk ved oftalmoskopi og/eller dokumentation af forandringerne med fundusfotografering. Ved mistanke om våd AMD suppleres der med en undersøgelse af tykkelse og strukturelle ændringer i nethinden vha. optisk kohærenstomografi (OCT). Der gennemføres også angiografisk undersøgelse, som enten kan foretages med intravenøs kontrast, dvs. fluoresceinangiografi eller indocyaningrønangiografi, eller uden anvendelse af kontraststof, dvs. OCT-angiografi. Valget af angiografisk metode afhænger af, om man fortrinsvis ønsker fremstilling af patologiske kar med perfusion eller en undersøgelse af utætheder i blodnethinde-barrieren.

Tilstedeværelse af små druser ($< 63 \mu\text{m}$) er et normalt fænomen. Hvis der findes druser større end denne minimumstørrelse, men ingen druser $< 125 \mu\text{m}$, er der tale om »tidlig AMD«. Tilstedeværelsen af større druser ($> 125 \mu\text{m}$) betyder, at sygdommen klassificeres som »mellems stadium-AMD«. En mindre del af patienterne med druser vil progredierte til en eller begge af de to synstruende sygdomsstadier tør AMD med geografisk atrofi eller våd AMD. Klassificeringen af de tidlige AMD-forandringer er imidlertid vigtig, da risikoen for progression til en

af de to alvorlige synstruende senstadier er større for patienter med forandringer i mellemstadiet end i det tidlige stadium. Denne information anvendes derfor til at tilrettelægge kontrolforløbet for patienter med tidlige forandringer samt at informere om prognosen.

PATOGENESE

Patogenesen ved AMD er ukendt, men rygning er en risikofaktor for udvikling af sygdommen. Der forskes aktuelt i betydningen af okulære risikofaktorer for sygdomsudviklingen, herunder betingelserne for lipidophobning, dannelse af komplementkomplekser og accelereret celledød [3]. I de senere år er der dog kommet øget fokus på systemiske risikofaktorer betydning for sygdomsudviklingen. Det er således tydeligt, at der er en arvelig komponent, idet sygdommen ses ophobet i familier med arvelige forstyrrelser i det bindevæv, der findes i Bruchs membran. En kobling af risikoen for udvikling af våd AMD til komplementsystemet har medført et fokus på betydningen af immunapparatet og den inflammatoriske reaktion, der indgår i sygdomsudviklingen [4]. Disse mekanismer er imidlertid kun ufuldstændigt udforskede [5].

BEHANDLING

Der findes aktuelt ikke nogen behandling, der kan normalisere morfologien og funktionen af en nethinde, som er ramt af AMD. De terapeutiske foranstaltninger har derfor til hensigt at forebygge sygdomsudviklingen og standse den videre udvikling af synstruende forandringer.

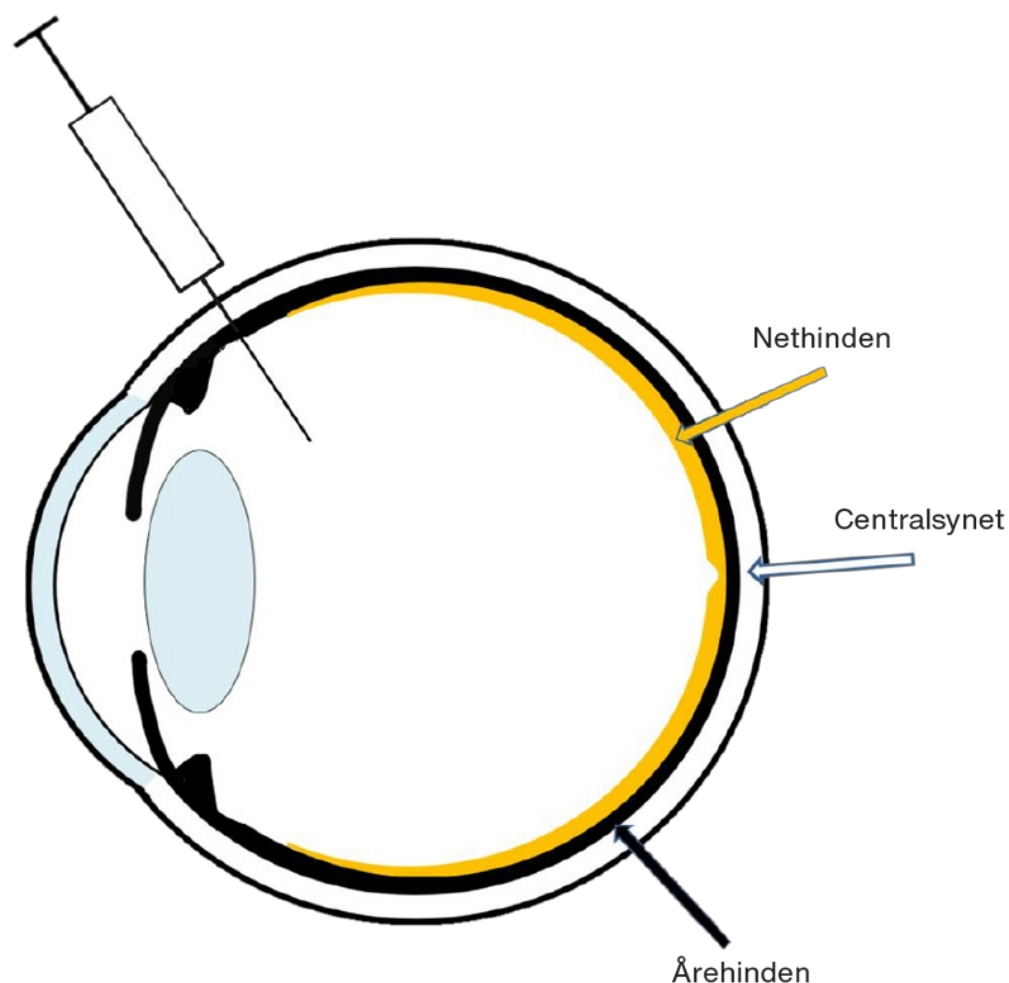
Den forebyggende indsats består i rygestop og regelmæssig motion, der har også dokumenteret forebyggende effekt på sygdommen [6]. I nogle tilfælde kan der anbefales kosttilskud, der tilgodeser pigmentepitelets metabolisme og dermed hindrer progression fra mellemstadiet til våd AMD. Effekten er imidlertid begrænset, og behandlingen kan også have bivirkninger, hvorfor denne først bør påbegyndes efter anbefaling af en øjenlæge [7].

De patologiske karyndannelser stimuleres af en række vækstfaktorer, herunder vascular endothelial growth factor (VEGF), og udviklingen af stoffer til at hæmme virkningen af denne vækstfaktor har derfor været central for de senere års forbedring af prognosen ved våd AMD.

Det helt store gennembrud i behandlingen af våd AMD kom, da der i 2007 blev skabt evidens for effekten af intravitreal angiostatisk behandling af våd AMD [8]. Der anvendes antistoffer, som binder VEGF og dermed reducerer stoffets biologiske effekt. Anti-VEGF-antistof kan ikke administreres i det systemiske kredsløb, da det her ville hæmme den naturlige angiogenese, der er nødvendig for f.eks. sårheling. Ved indgift i øjet, der normalt er beskyttet af tætte barrierer, opnår man imidlertid, at effekten overvejende bliver lokal. Injektionen foregår ca. 3 mm bag limbus corneae (**Figur 2**), hvor man ikke påvirker intraokulære strukturer, og det aktive stof lægges herefter i corpus vitreum i et volumen på 50 µl.

FIGUR 2 Injektion af anti-vascular endothelial growth factor-antistof opløst i et volumen på 50 μ l. Injektionen foretages gennem sclera ca. 3 mm bag limbus corneae, hvor der ikke sker skade på øjets intraokulære strukturer. Det aktive stof diffunderer gennem corpus vitreum til virkningsstedet på subretinale karnydannelser fra choroidea. Derved standses den destruktive proces i retina, særligt omkring centralsynet.

Illustration: Toke Bek.



Behandlingseffekten er individuel, men 90-95% af patienterne oplever bedring. I gennemsnit kan behandlingen holde synsstyrken på det niveau, som var til stede ved behandlingens start [9]. Det er imidlertid afgørende at få startet behandlingen, inden der er sket irreversible skader på synsfunktionen, og det er derfor vigtigt, at man som borger er opmærksom på at søge øjenlæge hurtigst muligt, hvis man mærker pludselige ændringer i synsfunktionen.

Når AMD-diagnosen stilles sent, eller tilstanden er behandlingsrefraktær, således at synsstyrken har et niveau svarende til svagsynethed eller dårligere ($< 0,33$), kan der være nytte af optiske hjælpemidler. Disse tilpasses gennem de kommunale hjælpemiddelcentraler.

Anvendelse af vascular endothelial growth factor-hæmmer til behandling af våd aldersrelateret maculadegeneration

Ved lanceringen af anti-VEGF-behandling var der stor opmærksomhed på, at denne terapi kunne få et stort omfang og være forbundet med betydelige økonomiske omkostninger. Dette holdt stik, bl.a. fordi der efterfølgende blev registreret flere oftalmologiske indikationer for anti-VEGF-behandling, herunder diabetisk retinopati og retinal venetrombose.

Sundhedsstyrelsen besluttede derfor tidligt, at intravitreal anti-VEGF-behandling skulle iværksættes som en udviklingsfunktion på landets universitetsojenafdelinger. Dette blev suppleret af muligheden for at lave samarbejdsaftaler med regionale øjenafdelinger, når geografi og andre lokale forhold måtte tilsige dette. Det blev også besluttet, at der skulle etableres databaseregistrering af anti-VEGF-behandling af våd AMD, hvilket er lykkedes at gennemføre i tre af de fem danske regioner. Dette er en væsentlig forudsætning for, at behandlingen har kunnet indføres, udvikles og evalueres på et evidensbaseret grundlag [10-11].

Ved lanceringen af anti-VEGF-behandling af våd AMD i 2007 var der kun én udbyder af et registreret lægemiddel til behandlingen. Fra 2016 kom der imidlertid flere udbydere, hvorfor anti-VEGF-behandling blev emne for behandling i Rådet for Anvendelse af Dyr medicin i Sygehusvæsenet og senere Medicinrådet. Gentagne udbud i dette regi har ført til en gradvis reduktion af prisen. Anti-VEGF-behandling til oftalmologiske sygdomme udgjorde frem til 2021 den største enkelte medicinudgift i det danske sundhedsvæsen.

Behandlingsalgoritmer

Ulempen ved intravitreal medicinsk behandling er, at den i mange tilfælde skal gentages med heraf følgende kumulering af omkostninger og risici. I de første registreringsstudier blev stoffet givet med en måneds mellemrum i op til to år, men det viste sig hurtigt, at en så intensiv behandling kun var nødvendig hos nogle få patienter. Hos op mod en fjerdedel af patienterne kunne man allerede efter tre injektioner konstatere, at tilstanden enten var færdigbehandlet eller var behandlingsresistent, hvorfor behandlingsforløbet kunne afbrydes. Hos de resterende patienter var det ofte muligt at forlænge behandlingsintervallerne, indtil man efter en periode kunne afbryde behandlingen, fordi sygdomsaktiviteten var bragt til ro. Denne erfaring blev opnået gradvist, og parallelt hermed blev der introduceret stadigt mere præcise behandlingsalgoritmer til at opnå en individualiseret forlængelse af behandlingsintervallerne uden at give køb på at opnå en optimal behandlingseffekt.

Aktuelt anvendes den såkaldte observe and plan-algoritme, hvor alle patienter først får tre injektioner med en måneds mellemrum [12]. Hvis sygdomsaktiviteten herefter er bragt til ro, foretages der tre kontroller, hvor intervallet er forlænget med to uger. Dette princip med gradvis intervalforlængelse i serier af tre kontrolundersøgelser fortsættes, indtil der evt. igen er sygdomsaktivitet, hvorefter der gives tre injektioner med et interval svarende til sidste interval uden sygdomsaktivitet. Når der ikke har været sygdomsaktivitet i seks måneder, vurderes patienten at være færdigbehandlet og afsluttes til fortsat kontrol hos praktiserende øjenlæge.

Behandlingsomfang

For hele populationen, der kommer i behandling, gives der i gennemsnit 5-6 injektioner første år og yderligere 3-4 injektioner andet år, og halveringstiden for antallet patienter i behandlingsforløb er ca. tre år [13]. Det kan anslås, at der i 2022 var ca. 15.000 patienter i behandling for våd AMD i Danmark, hvoraf ca. 2.000 patienter var nytillkomne. Der er endnu ikke nået en steady state-tilstand, hvor der afsluttes lige så mange patienter, som der påbegynder behandling. Dette skyldes hovedsageligt den demografiske udvikling med tilkomsten af flere ældre. På denne baggrund kan der forventes, at det årlige antal nye patienter øges med yderligere 20% frem til 2030.

Den øgede aktivitet har ført til en betydelig belastning af de behandlende øjenafdelinger. Opgaven har været

lettet af en teknologisk udvikling, hvor angiografi nu i de fleste tilfælde kan gennemføres uden intravenøs kontrast. Der er desuden sket en opgaveglidning, så en væsentlig del af de rutinemæssige procedurer foretages af stud.med.er, sygeplejersker og optometriste. Emnet har været genstand for sundhedsøkonomisk undersøgelse med udgangspunkt i de tre regioner, der har databaseregistrering af aktiviteten [11]. Det har været diskuteret, om behandlingen skulle udlægges til primærsektoren, men dette har hidtil været afstået som følge af den heraf forringede mulighed for systematisk databaseregistrering af den kliniske aktivitet for dette udviklingsfelt samt den heraf følgende risiko for indikationsskred og tab af stordriftsfordele.

Samlet set har introduktionen af anti-VEGF-behandling været en væsentlig årsag til, at forekomsten af social blindhed i den danske befolkning, der for ca. 20 år siden skulle måles i procenter, nu skal måles i promiller, hvoraf våd AMD som blindhedsårsag er negligeabel [14]. Behandlingen har derved bidraget væsentligt til en forbedring af folkesundheden.

UDVIKLINGSPERSPEKTIVER

Den videre udvikling i behandlingen af AMD er i stadig bevægelse. Nogle tiltag har været mindre succesfulde, som f.eks. forsøget på at udvikle anti-VEGF-medikation som øjendråber i stedet for som injektionspræparat. Dette initiativ måtte skrinlægges pga. utilstrækkelig gennemtrængelighed til virkningsstedet i choroidea, når præparatet blev givet som øjendråber.

Der kan imidlertid peges på tre pågående udviklingstendenser, der er på vej til at ændre behandlingssituationen: 1) Patenterne på de dyre anti-VEGF-præparater er ved at udløbe. Dette har ført til en markant reduktion af prisen på den aktive medicin. Hermed er den største udfordring blevet de organisatoriske forhold i forbindelse med det store patientflow. Det er her en fordel med centraliserede behandlingssenheder, der kan sikre stordriftsfordele og ensartede indikationer samt give mulighed for databaseregistrering og kvalitetsudvikling. 2) Der tilkommer stadig nye præparater med alternative virkningsprofiler, herunder også med virkning på tør AMD med geografisk atrofi. Heraf har et enkelt præparat opnået godkendelse til brug i USA. En lovende ny tilgang er præparater med effekt på flere mediatorer i den reaktionskæde, der er sygdomsfremkaldende [15]. 3) Udvikling af okulær genterapi. Målet med denne behandling er at nedregulere ekspressionen af de mediatorer, der igangsætter sygdomsprocessen ved våd AMD, herunder VEGF. Der foregår i øjeblikket lovende forsøg på dette område, bl.a. i Danmark, hvor aktiviteterne er i en præklinisk fase [16].

Korrespondance *Toke Bek*. E-mail: toke.bek@mail.tele.dk

Antaget 15. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. november 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V05230316

SUMMARY

Age-related macular degeneration

Toke Bek & Torben Lykke Sørensen

Ugeskr Læger 2023;185:V05230316

This review investigates age-related macular degeneration (AMD) which is a degenerative retinal disease. The

pathogenesis of the disease is unknown, but tobacco smoking is a significant risk factor for the development of the disease. The wet form of AMD can be treated by intraocular injection of an antibody that binds vascular endothelial growth factor (VEGF) which is involved in the disease process. The introduction of anti-VEGF treatment is a major reason why blindness secondary to wet AMD is now negligible. The demographic development can be expected to increase the demand for treatment of AMD considerably in the future.

REFERENCER

1. Wang Y, Zhong Y, Zhang L et al. Global incidence, progression, and risk factors of age-related macular degeneration and projection of disease characteristics in 30 years: a modeling study. *Gerontology*. 2022;68(7):721-735.
2. Garcia-Garcia J, Usagegui-Martin R, Sanabria MR et al. Pathophysiology of age-related macular degeneration: implications for treatment. *Ophthalmic Res*. 2022;65/6:615-36.
3. Kaarniranta K, Blasiak J, Liton P et al. Autophagy in age-related macular degeneration. *Autophagy*. 2023;19(2):388-400.
4. Gotfredsen K, Liisborg C, Skov V et al. Serum levels of IL-4, IL-13 and IL-33 in patients with age-related macular degeneration and myeloproliferative neoplasms. *Sci Rep*. 2023;13(1):4077. doi: 10.1038/s41598-023-31078-w.
5. Rozing MP, Durhuus JA, Nielsen MK et al. Age-related macular degeneration: a two-level model hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2020;76:100825. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100825.
6. McGuinness MB, Le J, Mitchell P et al. Physical activity and age-related macular degeneration: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:29-38.
7. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
8. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113(4):633.e1-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.052.
9. Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(1):55-63.
10. Rasmussen A, Sander B, Larsen M et al. Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(2):128-232.
11. Kollerup A, Wadmann S, Bek T, Kjellberg J. National clinical guidelines and treatment centralization do not guarantee consistency in healthcare delivery. *J Health Policy*. 2022;126(12):1291-1302.
12. Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C et al. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1192-6.
13. Potapenko I, La Cour M. Modelling and prognostication of growth in the number of patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(8):e1348-e1353.
14. Bek T, Bech BH. Visual acuity and causes of central visual loss in the adult Danish population 2020-2022. Results from the FORSYN study. *Acta Ophthalmol*. 2023;101(5):504-513.
15. De Guimaraes TAG, Varela MD, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(3):297-304.
16. Askou AL, Alsing S, Benckendorff JNE, Holmgaard A et al. Suppression of choroidal neovascularization by AAV-based dual-acting antiangiogenic gene therapy. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;16:38-50. doi: 10.1016/j.omtn.2019.01.012.