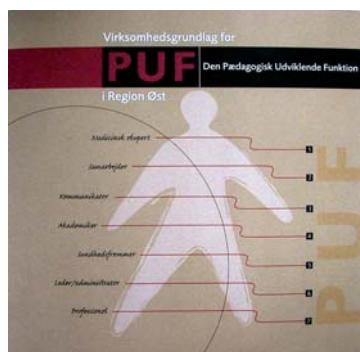


Forsiden af papirudgaven af virksomhedsgrundlaget for Den Pædagogisk Udviklende Funktion.



funktionen eksisterede, hvilket netop ikke har bidraget til udbredelse af kendskabet til PUF/PKL-funktionen.

### PERSPEKTIVERING

Siden etableringen af PUF-funktionen i 2004 har PKL'erne været medvirkende til at implementere Speciallægekommisionens Betænkning, men for mange af samarbejdspartnerne er det tilsyneladende gået upåagtet hen, at personerne i udførelsen af denne opgave fungerede som PKL'er.

Med udgangspunkt i den aktuelle spørgeskemaundersøgelse og gennem samarbejde med undersøgelsens målgrupper vil PKL'erne fremover arbejde

mere udadventt på at synliggøre de store resurser, der er tilgængelige i PUF-funktionen. PUF-funktionen står derfor over for et fokusskift fra de mere planlægningsmæssige og administrative opgaver til opgaver med optimering af målbeskrivelse og uddannelsesprogrammer, med øget kvalitet af lærings- og evalueringsmetoder og med fokus på en mere forskningsbaseret effektmåling af indsatsen.

Det er planlagt at gentage spørgeskemaundersøgelsen i efteråret 2010.

**KORRESPONDANCE:** Peter Johan Heiberg Engel, Patologiafdelingen, Roskilde Sygehus, 4000 Roskilde. E-mail: pjen@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 3. oktober 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 21. december 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**TAKSIGELSE:** En stor tak til medarbejderne ved Sekretariatet for Lægelig Videreuddannelse Øst i forbindelse med fremfindning af e-mail-adresser. En særlig tak til konsulent Mikkel Lundstrøm, Kvalitet og Udvikling, Region Sjælland som har ydet stor støtte til udsendelse af spørgeskemaer og behandling af data.

\*) Jette Led Sørensen, Birgitte Nybo Jensen, Ole Gredal, Randi Beier-Holgersen, Karen Skjelsager, Peter Engel, Jørgen Thode, Kirsten Holm, Ole Weis Bjerrum, Ellen Holm, Anette Mertz Nielsen, Helle Thy Østergaard, Per Pallesen, Knud Rasmussen, Kåre Mikines, Henrik Arendrup, Eva Benfeldt, Per Cayé Thomsen, Jørn Carlsen, Elisabeth Albrecht-Beste, Gunver Lillevang, Christian Hermann, Doris Østergaard og Lise Møller (sekretariatschef).

### LITTERATUR

1. Speciallægekommisionen. Fremtidens Speciallæge. Betænkning nr. 1384: 132-5.
2. [www.laeguddannelsen.dk/205-den\\_paedagogisk\\_udviklende\\_funktion.htm](http://www.laeguddannelsen.dk/205-den_paedagogisk_udviklende_funktion.htm) (1. oktober 2009).
3. [www.laeguddannelsen.dk/data/images/puf/funktionsbeskrivelse.pdf](http://www.laeguddannelsen.dk/data/images/puf/funktionsbeskrivelse.pdf) (1. maj 2009).

## Intravitreal ranibizumab mod aldersrelateret makuladegeneration

Afdelingslæge Torben Lykke Sørensen & ledende overlæge Henrik Kemp

### RESUME

**INTRODUKTION:** Aldersrelateret makuladegeneration (AMD) har ubehandlet i sin våde form en dårlig prognose. Ranibizumab til intravitreal injektion blev registreret til behandling af våd AMD i Danmark i 2007. Øjenafdelingen i Roskilde har behandlet med ranibizumab i to år. Vi opgør her data for alle patienter med AMD, der er i behandling med ranibizumab.

**MATERIALE OG METODER:** I alt 647 øjne er sat i behandling med ranibizumab over en toårig periode. Der er registreret 2.735 injektioner.

**RESULTATER:** Behandling med ranibizumab stabiliserer visus hos patienter med våd AMD, da der efter seks og 12 måneder ikke er nogen signifikant øgning eller tab af synsstyrke ( $p = 0,1$ ). Der var en positiv korrelation mellem visus ved behandlingsstart og visus ved followup ( $p < 0,001$ ), således at jo bedre visus ved ud-

gangspunktet, jo bedre behandlingsresultat. Af bivirkninger efter injektioner var der: en katarakt, en nethindeløsning samt en koroidal amotio. Der er registreret 63 ekstrabesøg med direkte relation til behandlingen. Seks havde abrasio cornea. Ingen komplikationer havde indflydelse på synsstyrken efter followup. Der var ingen intraokulære infektioner.

**KONKLUSION:** Ranibizumab bedrer signifikant synsprognosen hos patienter med våd AMD. Der er relativt få bivirkninger og ingen med indflydelse på slutresultat. Således har indførelse af behandling med ranibizumab medført en betydelig bedre prognose for patienterne.

### ORIGINALARTIKEL

Sygehus Nord, Roskilde, Øjenafdelingen

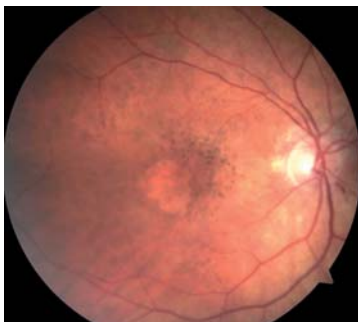
Aldersrelateret makuladegeneration (AMD) er en degenerativ lidelse i nethinden [1]. Der er ikke fundet

 FIGUR 1

Mellemstadium af aldersrelateret makuladegeneration med store konfluerende druser.


 FIGUR 2

Senstadium af aldersrelateret makuladegeneration med geografisk atrofi, uden tegn på karnydannelse.


 FIGUR 3

Våd aldersrelateret makuladegeneration med blødning.



nogen egentligt kausal forklaring på sygdommen, men den er specifikt relateret til alder (> 50 år). Tidlige stadier er ofte symptomfrie, og diagnosen kan derfor kun stilles ved oftalmoskopi. Patoanatomisk er AMD karakteriseret ved tilstedeværelsen af druser. Tilstedeværelsen af druser af obligat for at stille diagnosen AMD. Over tid vil der typisk en være øgning af antallet af druser samt i størrelsen af disse (Figur 1). Under de omstændigheder kan der opstå nedsat syn, men selv der kan der være meget begrænsede symptomer – tidlig AMD. Senere kan der udvikles geografisk atrofi af eller omkring fovea (Figur 2). Ved tilstedeværelse af geografisk atrofi har patienten sen AMD og syns-

sættelsen ofte betydelig, men tilstanden kategoriseres som tør AMD. Behandlingen af tør AMD er optiske hjælpemidler, forebyggende behandling med vitaminer og mineraler samt anbefalet rygeophør [2, 3].

Der kan på grund af defekter i Bruchs membran opstå en koroidal neovaskularisation (CNV)/subretinal karnydannelse (Figur 3). Ved oftalmologiske tegn på CNV (serøs afløsning af nethinden, intraretinalt ødem, eksudater og/eller blødning) foretages rutinemæssigt fluorescien-angiografi (FA) og optisk kohærenstomografi (OCT). Ved de undersøgelser kan tilstedeværelsen af CNV visualiseres, og hermed er diagnosen våd AMD.

Ubehandlet er synsprognosen ved våd AMD dårlig [4]. Tidligere var behandlingen af våd AMD begrænset til anvendelse af fotodynamisk terapi (PDT), der i bedste fald kunne nedsætte hastigheden, hvorved synsstyrken reduceredes, og en egentlig synsbedring hørte til sjældenhederne [5].

Flere studier viste at antivaskulær endotelial vækstoffaktor (anti-VEGF) kunne være betydende for væksten af en karnydannelse i øjet [6]. Herefter udvikledes anti-VEGF til behandling af våd AMD, og der blev foretaget større randomiserede studier af behandling med anti-VEGF-terapi som intravitreal injektion. Resultaterne viste i nogle tilfælde en bedring af synsstyrken [7-9].

På baggrund af de meget lovende resultater besluttedes det at indføre behandling med anti-VEGF til behandling af våd AMD som udviklingsfunktion på primært fem øjenafdelinger i landet. Øjenafdelingen i Roskilde Sygehus Nord varetager behandlingen af våd AMD i Region Sjælland. Behandlingerne med Ranibizumab blev påbegyndt den 12. marts 2007, og vi beskriver hermed vores erfaringer og resultater efter to års behandling med anti-VEGF.

#### MATERIALE OG METODER

Alle patienter med diagnosen våd AMD, der modtager behandling med ranibizumab, er registreret. I denne undersøgelse opgøres alle patienter, der får eller har fået behandlingen pr. 12. marts 2009. Der er registreret tid for modtagelse af henvisning samt tidspunkt for alle behandlinger. Der måles bedste korigerede synsstyrke samt øjentryk, og der foretages almindelig biomikroskopisk (spaltelampe) undersøgelse. Ved næsten alle førstegangsbesøg foretages FA samt OCT. Hvis der er foretaget FA ved henvisende øjenlæge eller øjenafdeling, gentages den normalt ikke. Det registreres, hvorvidt der er tegn på tilstedeværelsen af CNV (lækage i senfaserne på FA, og hvilken type CNV (klassik, okkult eller blandet), der er tale om. Ved hjælp af OCT beregnes den centrale retinale tykkelse, og hvis der er tegn på

pigmentepitelløsning (PED), noteres dette også. Patienter med rene serøse PED'er bliver ikke behandlet, medmindre der er sikre tegn på progression. Almindeligvis tilbydes patienterne tre behandlinger adskilt med en måneds mellemrum. Efter tre behandlinger foretages evaluering af behandlingseffekten ved hjælp af funduskopi samt OCT og fotografi af nethinden. Ved fortsatte tegn på aktiv CNV-blødning, serøs afløsning og/eller intraretinal ødem fortsættes behandlingerne almindeligvis med tre yderligere injektioner, men lavere antal kan forekomme ved begrænset aktivitet. Ved hvert besøg registreredes den bedste korrigerede synsstyrke og nethindetykkelse på OCT.

Under hele toårsperioden er antallet af ekstraordinære besøg i vores ambulatorium, som er direkte relateret til behandlingerne, registreret.

Medicinen gives som intravitreal injektion. Injektionen foretages på operationsgangen i dråbeanæstesi. Der anvendes kirurgisk afdækning og afvaskning af cilier med polyvinylpyrrolidon (PVP)-iod. Der udmåles 3,5 mm fra limbus oftest i den supereotemporale kvadrant, og der injiceres 0,5 mg (0,05 ml) ranibizumab. Efterbehandling er med viskøse kloramfenikoldråber fire gange dagligt i fem dage.

Statistisk analyse blev foretaget med nonparametriske test, da data ikke var normalfordelte. For afhængige data anvendtes Wilcoxon's test, og korrelationer beregnedes ved hjælp af Spearman Rank-korrelationer. En  $p$ -værdi  $< 0,05$  betragtedes som signifikant.

## RESULTATER

### Patienter

Det samlede antal øjne, der er blevet sat i behandling fra 12. marts 2007 til 12. marts 2009, er 647.

I alt 73 patienter er afsluttet, resten har fortsat åbne forløb. Gennemsnitsalderen er 77 år (51 til 97 år). I alt 51 patienter modtager behandlinger på begge øjne. Der er foretaget 2.735 injektioner i perioden. Det højeste antal injektioner, en patient har modtaget, er 17. Gennemsnittet er fem. Ved afslutning af toårsperioden har 111 patienter ikke gennemgået de første tre injektioner. De injektioner, der er foretaget på disse patienter, er ikke registreret, og der er ikke followupdata.

### Behandlingseffekt

Opfølgende visusmålinger er registreret for 537 patienter. Gennemsnitlig followupperiode er ti måneder – maksimalt er den 24 måneder. Behandlingsresultaterne rapporteres kun for patienter, der har været fulgt op i mere end fem måneder. Den gennemsnitlige synsstyrke ved behandlingsstart var 0,28 (0,01-

1,0). Efter behandling var der en signifikant øget synsstyrke på 0,33 (0,1-1,0) ( $p < 0,001$ ; Wilcoxon's test). Korrigeres for den ikkelineært voksende synsstyrke på Snellentavlen, laves en omvendt logaritmering *log-Minimum Angle of Resolution* af den målte synsstyrke på Snellentavlen, og her kunne ikke opnås en signifikant stigning i synsstyrken efter behandling ( $p < 0,17$ ; Wilcoxon's test). Anvendes *Early Treatment Diabetes Research Study*-tavlen til synsmåling, tælles antallet af sete bogstaver som mål for synsændringerne over tid. En ændring på 15 bogstaver anses for klinisk signifikant. Efter seks måneder ( $n = 410$ ) oplevede 84 (20%) patienter en fremgang på eller over 15 bogstaver, 51 (12%) patienter tabte  $> 15$  bogstaver, og 33 (1%) tabte mere end 30 bogstaver. Ved behandlingsstart havde 18% af patienterne visus  $\geq 0,5$ , og efter seks måneder havde 31%  $\geq 0,5$ . Efter 12 måneder ( $n = 255$ ) oplevede 55 (21%) patienter en bedring på 15 bogstaver eller mere, 40 (16%) patienter tabte 15 bogstaver eller mere, og 23 (1%) tabte 30 bogstaver eller mere. Efter 12 måneder havde 28% af patienterne visus på  $\geq 0,5$  mod 17% ved behandlingsstart.

Der var en signifikant reduktion af den foveale nethindetykkelse ( $p < 0,001$ ; Wilcoxon: nethindetykkelse før behandling: median 320 mikrometer og efter behandling: median 256 mikrometer). Vi fandt en signifikant korrelation mellem godt visus som udgangspunkt og visus ved followup ( $p < 0,001$ ; Spearman  $\rho = 0,590$ ). Den gennemsnitlige tid fra henvisning til første injektion var 21 dage ( $n = 475$  min 0; maks. 74). Årsagen til, at ikke alle er med er, at flere er henvist af anden årsag. Endvidere kan patienten allerede være i behandling på det ene øje, hvorefter symptomer opstår på det modsatte øje. Vi fandt en negativ korrelation mellem tid fra henvisning til injektion og visus ved followup ( $p < 0,01$ ; Spearman  $\rho = -0,175$ ) og forskel mellem visus ved followup og visus ved påbegyndt behandling ( $p < 0,001$ ; Spearman  $\rho = -0,182$ ), hvilket indikerer fordele ved tidlig behandling. Vi fandt en negativ korrelation mellem alder og visusgevinst ved behandling ( $p < 0,001$ ; Spearman  $\rho = -0,15$ ).

### Angiografiske data

Der var foretaget FA på 615 øjne. I alt havde 247 patienter en klassisk CNV, 421 patienter havde en okkult, 72 havde både en okkult og klassisk komponent. På 19 patienter kunne subtype ikke med sikkerhed afgøres på grund af for megen blødning. 306 havde PED i varierende grad. Vi kunne ikke finde nogen prognostisk værdi af behandlingseffekten baseret på CNV-subtype og/eller tilstedeværelsen af PED.

### Komplikationer og akutte besøg i vores ambulatorium

Over de to år er der registreret 63 ekstrabesøg i vores ambulatorium, der direkte kunne relateres til behandling med ranibizumab. Da vi ikke varetager vagten i aften- og nattetimerne, er der utvivlsomt flere, og vi ved, at der er patienter, der har været forbi vagtbærende afdelinger på grund af gener efter injektionerne, men det antal kendes ikke, og årsagerne til henvendelserne er ikke noteret. Desuden er der ganske givet besøg i vores afdeling, som ikke er registreret. Da alle patienter følges systematisk og kontaktes ved udeblivelser, mener vi, at alvorlige komplikationer som endoftalmitis eller amotio, der kunne være behandlet på andre afdelinger, ville have været registreret.

Vi har haft en patient, der udviklede katarakt efter injektionen, da injektionsnålen penetrerede linsekapslen. Der blev foretaget ukompliceret kataraktoperation, og patienten er afsluttet med godt visus (0,8). En anden patient fik konstateret en nethindeløsning (der er lidt usikkerhed om, hvorvidt den kan relateres til injektionen, da nethindeløsningen opstod på grund af et hul i nethinden i den nasale kvadrant, og patienten havde kun modtaget injektioner i temporale kvadrant), men efter succesfuld operation kan der ikke relateres synstilbagegang på grund af amotio. En patient udviklede koroidal amotio, der forsvandt uden følger. Vi har ikke observeret endoftalmitis.

Otte henvendte sig på grund af smerter. Seks af disse havde en abrasio, der var opstået i forbindelse med injektionen. Den blev behandlet med kloramfenikolsalve og blinkhindrende forbindelse. Fire patienter henvendte sig med fluer i synsfeltet. Diagnosen her var glaslegemeuklarheder, og en enkelt havde en mindre glaslegemeblødning. I alt 22 har henvendt sig på grund af forværring af synet. Af de 22 blev der i 11 tilfældet arrangeret fremskyndet injektion eller gentagelse af behandlingerne. Andre henvendelsesårsager har været nervøsitet, subkonjunktivale hæmorrhagier, irritative tilstande og allergi mod iod og kloramfenikol eller lignende.

### DISKUSSION

Ubehandlet er prognosen for våd AMD dårlig. Således vil de fleste patienter opleve en væsentlig forringelse af synsstyrken allerede efter det første år. Med behandling kan patienterne i flere tilfælde opleve bedring eller stabilisering af deres synsstyrke. Vi kan med heterogent materiale og daglig klinisk hverdag opnå en betydelig behandlingseffekt ved brug af ranibizumab. Vi har kunnet vise, at ranibizumab stabiliserer visus, og omkring 20% af patienterne får et bedre visus. Dette er lidt færre patienter med en bedring end det randomiserede forsøg, hvor 33% oplevede en signifikant bedring, om end væsentligt bedre end pa-

tienterne i kontrolgruppen, hvor det var 5%, der oplevede en bedring på 15 bogstaver [7]. Kun 1% af vores patienter oplevede et voldsomt synstab efter behandling, dette er på niveau med det store kliniske forsøg og bedre end placebo, hvor 14% oplevede et voldsomt synstab [7]. Vi fandt, at 28% af patienter efter 12 måneder havde visus på  $\geq 0,5$ . Det er færre end i studiet, hvor 40% havde dette visus, men bedre end kontrolgruppen, hvor 11% havde det visus [7].

Tidligere var subtype af CNV relevant mht. den mulige behandlingseffekt ved CNV og anvendelse af PDT. Studier af anti-VEGF har ikke kunnet vise nogle specifikke subtyper, som reagerede bedre eller dårlige på behandling med anti-VEGF. Vi har som andre ikke kunnet vise nogen prognostisk effekt af behandlingen, der var baseret på CNV-subtype (klassisk og/eller okkult), eller tilstedeværelsen af PED [10]. Der er også en signifikant reduktion af nethindetykkelsen målt med OCT.

Vi har genfundet den negative korrelation mellem behandlingseffekt og alder [10]. Årsagen til denne sammenhæng er ukendt.

Det vides med relativ sikkerhed, at en CNV vil vokse, hvis den efterlades ubehandlet. Rationalet har derfor været, at det var vigtigt at behandling blev iværksat tidligt. Vi fandt en signifikant dårligere effekt af behandlingen, hvis der gik lang tid fra henvisningstidspunktet til første injektion. Desuden fandt vi en positiv korrelation mellem godt startvisus og godt slutvisus, så tidlig behandling er en fordel for patienterne. I mange tilfælde tilbydes patienterne tidligere behandling end de reelt modtager. Årsagen til den forsinkede behandling er ofte begrundet i forskellige personlige forhold. Information omkring, at dette kan påvirke effekten af behandlingen, skal indskræpkes. Desuden er det vigtigt, at patienterne henvises med korrekt diagnose, da tid til første undersøgelse og hermed også til injektion vil kunne forkortes for den enkelte patient.

Intravitreale injektioner har vist sig at være en forholdsvis sikker procedure. Vi har ikke oplevet bivirkninger, der har påvirket behandlingsresultatet, og vi har ikke set alvorlige intraokulære reaktioner. Bivirkningsfrekvenserne er ikke højere end dem, der er rapporteret i andre studier, og da vi ikke har oplevet noget tilfælde af endoftalmitis, er placeringen her bedre end i publicerede arbejder, hvor risikoen er omkring en promille [11].

Således bedrer ranibizumab synsprognosen hos patienter med patienter med våd AMD. Behandlingen er sikker med relativt få bivirkninger.

**KORRESPONDANCE:** Torben Lykke Sørensen, Øjneaafdelingen, Sygehus Nord, Roskilde, 4000 Roskilde. E-mail: torbens@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 21. september 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 22. februar 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macula degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17.
2. Age-related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macula degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
3. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H et al. Smoking in age related macula degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2006;90:75-80.
4. Wong T, Chakravarthy U, Klein E et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:116-26.
5. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macula degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized trials – TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
8. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
9. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
10. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC et al. Subgroup analysis of the MARINA study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
11. Jager RD, Aillo LP, Patel SC et al. Risks of intravitreal injections: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-98.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER

Overlæge, ph.d. Finn Rasmussen:

### Asymptomatic airway hyperresponsiveness, cardio-respiratory fitness, hospitalisation and airway remodelling

Population based longitudinal studies from childhood to young adulthood

Disputats

**E-MAIL:** Finn.Rasmussen@ouh.regionsyddanmark.dk

**UDGÅR FRA:** Odense Universitetshospital, Lungemedicinsk Afdeling J, og Syddansk Universitet, Klinisk Institut.

**FORSVARET FINDER STED:** den 25. juni, kl. 14.00, Emil Aarestrup Auditoriet, Odense.

**OPPONENTER:** Jørgen Vestbo og Ronald Dahl.



Læge Haseem Ashraf:

### Screening for lung cancer with low dose CT

Presentation of design, nodules and smoking behavior

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** haseem@dadlnet.dk

**UDGÅR FRA:** Gentofte Hospital, Lungemedicinsk Afdeling, Thoraxkirurgisk Afdeling og Radiologisk Afdeling.

**FORSVARET FINDER STED:** den 9. juni 2010, kl. 14.00, Store auditorium, Gentofte Hospital, Hellerup.

**BEDØMMERE:** Jørgen Vestbo, Vidar Søyseth, Norge, og David Yankelevitz, USA.

**VEJLEDERE:** Asger Dirksen og Jesper Holst Pedersen.

Læge Alex Hørby Christensen:

### Genetic aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Ph.d.-afhandling

**E-MAIL:** alexhc@dadlnet.dk

**UDGÅR FRA:** Rigshospitalet, Hjertemedicinsk Afdeling B.

**FORSVARET FINDER STED:** den 11. juni 2010, kl. 11.00, Auditoriet, Hjertemedicinsk Afdeling B, Afsnit 2142, Rigshospitalet, København.

**BEDØMMERE:** Lektor, ph.d. Thomas Jespersen, Henrik Kjærulf Jensen og Thor Edvardsen, Norge.

**VEJLEDERE:** Professor Jesper Hastrup Svendsen og professor Stig Haunsø.