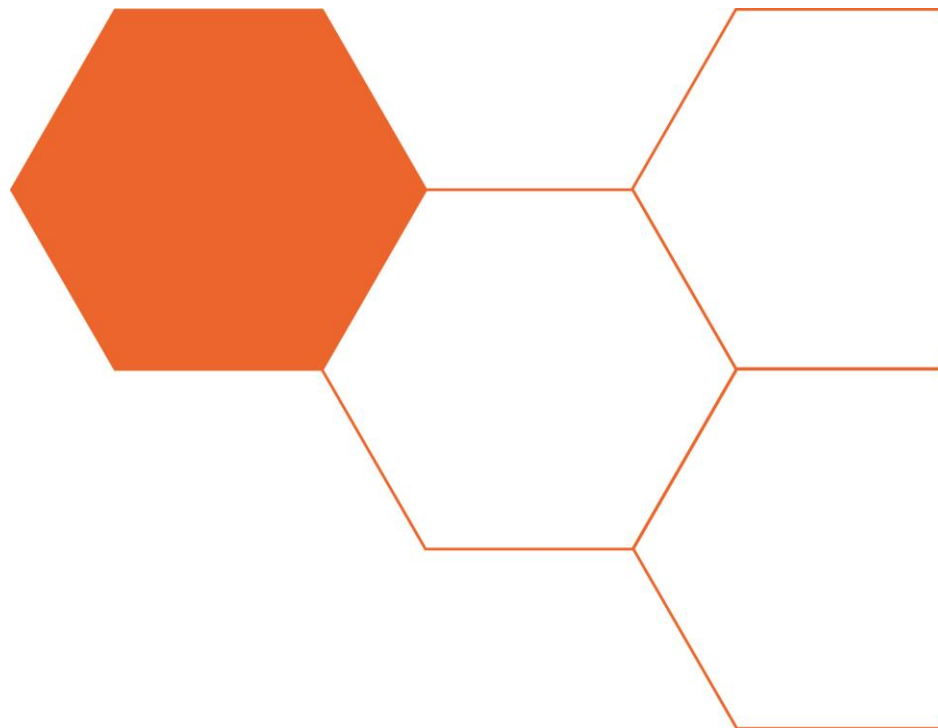


Vårdprogram för åldersrelaterad makuladegeneration

Ett regionalt vårdprogram är ett styrande dokument som utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne ska följa såvida inte särskilda skäl föreligger. Regionala vårdprogram tas fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper och fastställs av ansvariga för hälso- och sjukvård inom Region Skånes koncernledning.



Förord

Åldersförändringar i gula fläcken (åldersrelaterad makuladegeneration) är den vanligaste orsaken till synnedbrott hos äldre människor i västvärlden. Sjukdomen delas in i torr och våt form. För den torra formen av sjukdomen finns ingen etablerad behandling. Detta vårdprogram avser utredning och behandling av den våta formen. Sedan 2007 har behandlingen dramatiskt förändrats genom möjlighetens att behandla med läkemedel som direkt injiceras i glaskroppen. I Sverige finns idag två registrerade läkemedel, Lucentis samt Eylea. Båda preparaten är upphandlade i Region Skåne till förmånliga priser.

Enhetliga riktlinjer är väsentliga för att garantera hög kvalitet och tillgång till likvärdig behandling för alla patienter oavsett var behandlingen ges.

Detta vårdprogram gäller för alla verksamheter som finansieras av Region Skåne.

2017-05-29

Rita Jedlert
Tf. hälso- och sjukvårdsdirektör

Innehåll

1. Dokumentinformation	4
2. Sammanfattning	5
3. Vårdprogramsgruppen	5
4. Förankring.....	5
5. Avgränsning, epidemiologi och klassificering	5
6. Riskfaktorer, prevention	6
7. Symtom och kliniska fynd	6
8. Diagnostik	7
9. Primär behandling	7
Flödesschema Lucentis	8
Flödesschema Eylea	9
10. Screening	10
11. Egenvård	10
12. Uppföljning	10
13. Rehabilitering.....	10
14. Psykosocialt omhändertagande.....	10
15. Remissrutiner.....	10
16. Ekonomiska aspekter.....	11
17. Kvalitetsindikatorer och kvalitetsregister	11
18. Referenser och länkar.....	12

1. Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudansvarig	Lena Rung Monica Lövestam- Adrian	Överläkare Överläkare	Lena.Rung@skane.se Monica.Lovestam-Adrian@skane.se
Fastställt av	Rita Jedlert	Tf. hälso- och sjukvårdsdirektör	Rita.Jedlert@skane.se
Sakkunniggrupp	Expertgrupp ögonsjukvård		
Kontaktperson Koncernkontoret	Sven Oredsson	Medicinsk rådgivare	Sven.Oredsson@skane.se
Administrativ kontaktperson	Christel Johansson	Publicerare	Christel.B.Johansson@skane.se

Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	2014-07-01	2017-05-28	Lena Rung Monica Lövestam-Adrian
Revidering	2017-05-29	2019-08-31	Lena Rung Monica Lövestam-Adrian
Revidering			
Revidering			
Revidering			

Sökord

2. Sammanfattning

Åldersförändringar i gula fläcken (åldersrelaterad makuladegeneration, AMD) är den vanligaste orsaken till synnedsättning hos äldre människor i västvärlden. I ca 90 % av fallen handlar det om den torra formen som kännetecknas av störningar i pigmentepitelet samt degenerativa inlagringar och atrofier i centrala näthinnan. I 10 % av fallen rör det sig om den våta formen, som utöver ovan nämnda förändringar även uppvisar exudation från kärlnybildningar i näthinnan. Detta vårdprogram avser enbart den våta formen.

Vid makuladegeneration upplever patienterna nedsatt läsförmåga/central synskärpa, ofta längre tid för mörkeradaptation och större behov av bra belysning. Den våta formen yttrar sig dessutom ofta i form av metamorfopsier (krokigt, vågigt seende) med relativt snabb debut och ofta svår synnedsättning. För den torra formen av sjukdomen finns ingen etablerad behandling.

Den våta formen behandlades fram till år 2000, beroende på subtyp, i ett fåtal fall med argonlaser riktad mot de nybildade blodkärlen. Från år 2000 blev det möjligt att med s.k fotodynamisk behandling (PDT) bromsa sjukdomsförloppet hos vissa patienter. Såväl argonlaser som PDT används fortfarande i mindre skala men sedan år 2007 utgörs den dominerande behandlingen i Sverige av upprepade, intravitreal injektioner av anti-VEGF-preparat (vascular endothelial growth factor).

3. Vårdprogramsgruppen

Vårdprogramsgruppen har utgjorts av Lena Rung, överläkare, ledamot Region Skånes expertgrupp ögonsjukvård, ögonmottagningen Helsingborgs lasarett, Skånevård Sund, Monica Lövestam-Adrian, docent, överläkare, ögonkliniken Skånes universitetssjukvård (SUS) samt Marion Schroeder, specialistläkare ögonkliniken Skånes universitetssjukvård (SUS).

Expertgrupp ögonsjukvård står bakom vårdprogrammet.

4. Förankring

Vårdprogrammet har före fastställande skickats ut för möjlighet till yttrande till samtliga enheter som idag på uppdrag från Region Skåne behandlar patienter med makuladegeneration.

5. Avgränsning, epidemiologi och klassificering

AMD är den vanligaste orsaken till uttalad synnedsättning hos personer över 60 år i västvärlden. Det föreligger flera populationsbaserade studier angående förekomsten av AMD, men jämförelse mellan dessa försvåras av att man använt olika definitioner på sjukdomen, samt olika diagnostiska metoder för att upptäcka och klassificera sjukdomen.

I amerikanska Framingham Eye study var prevalensen i åldersgruppen 52–64 år 1,6 %, 65–74 år 11 % och 75–85 år 27,9 %. Prevalensen för sen AMD (den våta formen och geografisk atrofi) ökar signifikant med stigande ålder. Någon populationsbaserad studie angående förekomsten av sjukdomen i Sverige finns inte.

Klassificering kan göras utifrån förekomst av choroidal kärlnybildning (neovaskularisering, CNV) i makula med eller utan pigmentepitelavlossning (PED). I slutstadiet ses ett fibrovaskulärt ärr - diskoid makuladegeneration.

Med hjälp av angiografi med fluorescein och ICG (indocyaningrönt) samt med OCT (optical coherence tomography) kan man skilja mellan olika typer av CNV:

1. **Klassiskt CNV** är en fluoresceinangiografisk klassifikation. På tidiga bilder i angiogrammet ses en välavgränsad hyperfluorescens ofta spetsduksliknande, på mellan- och senbilder en ökad hyperfluorescens, tecken på läckage.
2. **Ockult CNV** där man oftalmoskopiskt ses en elevation av retina. Blödningar och exsudat kan förekomma. Den angiografiska bilden domineras av ett senare och mer diffust läckage.
3. **Vaskulariserad PED** som är en variant av ockult CNV.
4. **RAP** (retinal angiomatös proliferation).
5. **PCV** (polypoidal choroidal vasculopati).

6. Riskfaktorer, prevention

Etiologin till AMD är fortfarande oklar, men med all sannolikhet är den multifaktoriell.

Riskfaktorer är:

1. Hög ålder (viktigast)
2. Arv
3. Rökning
4. Våt AMD i ett öga ger ökad risk för våt AMD andra ögat (genomsnitt 5 års-period 40%)

Hypertoni och ljus är eventuella riskfaktorer. Preventivt påtalas vikten av rökstopp, en allsidig kost och solskydd.

7. Symtom och kliniska fynd

Vid debut av våt AMD upplever patienten med affekterat öga en relativt snabb central synförsämring och/eller metamorfopsi (krokseende). De kliniska fynden inkluderar ofta mätbar synnedsättning och den oftalmologiska bilden domineras av olika kombinationer av pigmentstörning, drusen, atrofier, ödem, blödningar, exsudat engagerande macula/bakre polen där de tre sistnämnda starkt talar för förekomst av CNV. Differentialdiagnoser utgörs av olika typer av andra, vaskulära incidenter.

8. Diagnostik

- Anamnes innehållande information om symptomens duration, förekomst av metamorfopsier (krokseende) ev hereditet och allmänt hälsotillstånd
- Undersökning av ögats främre och bakre segment inkl avstånds- och närsynskärpa med bästa korrektion
- OCT (optisk coherence tomografi) utgör ett noninvasivt instrument för att bekräfta förekomst av intra- och/eller subretinal vätska/ PED och bör föregå angiografisk utredning inför ev behandlingsstart
- Fluoresceinangiografi, kontrastfotografering av retinas och åderhinnas kärl, bör oftast utföras vid misstanke om våt AMD. Denna ger upplysning om förekomst och typ av CNV samt dess läge. Undersökningen är olämplig vid överkänslighet mot använd substans och vid förekomst av grav njurinsufficiens bör ansvarig läkare med njurmedicinsk kompetens konsulteras
- Indocyaningrön angiografi kan ge kompletterande information vid ockult CNV pigmentepitelavlossning, förekomst av kraftig blödning samt vid recidiverande CNV. Kontraindikation mot ICG är leverinsufficiens och/eller skaldjurs- eller sulfaallergi

Patienter med akuta symtom och/eller metamorfopsier bör undersökas av ögonläkare snarast möjligt dagtid.

9. Primär behandling

1. Intravitreal behandling med anti-VEGF
2. Agonlaserbehandling/PDT kan övervägas vid små, paracentrala, klassiska CNV respektive vid PCV med paracentral lokalisering

För den torra formen av AMD finns ingen etablerad behandling.

Aktiv choroidal kärlnybildning (neovaskularisation), CNV, utgör primär behandlingsindikation. För intravitreal behandling av våt AMD finns i Sverige två registrerade läkemedel, Lucentis (sedan 2007, Novartis) samt Eylea (sedan 2013, Bayer).

LUCENTIS (ranibizumab) utgörs av ett humaniserat antikroppsfragment som är riktat mot human, vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A) och binder med hög affinitet till denna molekyl. Detta förhindrar att VEGF-A binds till dess receptorer vilket skulle initiera såväl en proliferation av endotelceller och neovaskularisering som ett vaskulärt läckage vilket anses bidra till progressionen av den neovaskulära formen av åldersrelaterad makuladegeneration. Effekten och säkerheten av intravitreal administration av läkemedlet är väl studerat i registreringsstudierna MARINA, ANCHOR OCH PIER.

EYLEA (aflibercept) är ett fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc delen av humant IgG1 och fungerar därmed som en löslig, ”falsk” receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer, vilket hämmar bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-

receptorer och därmed proliferationen av endotelceller, neovaskularisering samt vaskulärt läckage i näthinnan.

Effekten och säkerheten av intravitreal administration av läkemedlet är väl studerat i registreringsstudierna VIEW 1 och VIEW 2.

Mellan Eylea och Lucentis finns i studier små skillnader, val av preparat görs av behandlande läkare baserat på individuell bedömning och det praktiska handhavandet. För närvarande saknas evidens till fördel för endera preparatet vid olika subtyper av sjukdomen.

Således kan bägge substanserna övervägas vid samtliga subtyper och den goda effekten avspeglas i kliniken med svårigheter att för daglig verksamhet ge tydliga rekommendationer angående preparatval. Resultatet av behandlingen influeras också av logistiska faktorer, behandlingsregim och eventuella väntetider. Nedanstående baseras på klinisk, ej dokumenterad erfarenhet och lokal praxis.

Eylea har visat mycket god effekt vid PED med associerat CNV, Lucentis fungerar väl vid små klassiska CNV. När andra ögat drabbas är oftast förstahandsvalet Eylea, vid uttalad atrofi är Lucentis att överväga. Patientens allmäntillstånd och övriga sjukdomar, särskild förekomst av svårare kardiovaskulära riskfaktorer, skall också vägas in i bedömningen och kan hos vissa patienter ge företräde för Lucentis som har en kortare halveringstid.

I delar av Sverige används Avastin (bevacizumab, Roche) off label vid intravitreal behandling av våt AMD. Detta läkemedel rekommenderas inte vid AMD i Region Skåne, se även Läkemedelsverkets uttalande <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedelsverket-position-avseende-Lucentis-och-Avastin/>

Eventuella biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket (på här för avsedd blankett) samt till Svenska Macularegistret.

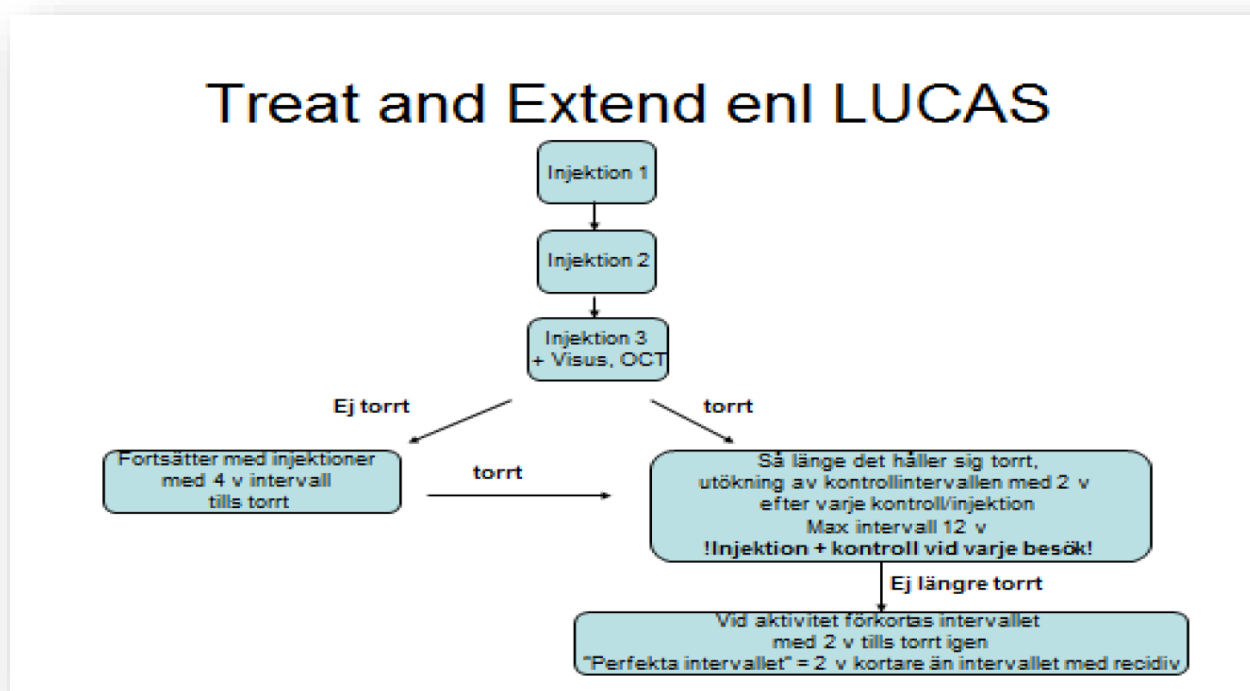
FLÖDESSCHEMA LUCENTIS

1. Beslut om behandling efter kliniska fynd/ ev angiografisk diagnos/OCT.
2. Läkarkontroll inför behandlingsstart inkl fundusbedömning, närvisus, OCT.
3. Induktionsbehandling om 3 månatliga, intravitreal injektioner utan mellankontroll.
4. Kontroll 1 månad efter injektion nr 3 inkl fundusbedömning, synskärpa enligt ETDRS, närvisus, OCT – beslut om fortsatt behandling.
5. Om fortsatt behandling flöde enligt modell ”Treat and Extend”: Injektion ges oavsett aktivitet i läsionen eller ej men om inaktiv läsion ökas behandlingsintervallet till nästa tillfälle med 2 veckor, om fortsatt aktivitet fortsätter man med 4 veckors intervall till stabilitet varefter nytt försök att extendera. Oavsett extension eller ej görs ny bedömning inklusive OCT i samband med nästa injektion för att optimera behandlingsintervallet om man inte på goda grunder har funnit ett lämpligt intervall och väljer att behålla det vid två på varandra följande injektioner. Vid aktivitet minskas behandlingsintervallet med två veckor men skall helst inte understiga 4 veckor.

Maximalt rekommenderas 12 veckors intervall. När läsionen upprepat är stabil på 12 veckor kan man välja att avsluta behandlingen men följa patienten var tredje månad under 6–12 månader.

Som alternativ till "treat and extend" kan patienten behandlas "PRN" (pro re nata) vilket innebär att man efter induktionsbehandlingen kontrollerar månadsvis och reinjicerar vid behov, en regim som dock lätt leder till underbehandling och kan ses som ett andrahandsval för utvalda patienter. Nyligen publicerade rapporter har visat att switch från "PRN" till "Treat and Extend" regim förbättrar synresultaten.

- Om patienten bedöms behandlingsrefraktär eller annat kontraindicerar avslutas behandlingen.



FLÖDESSCHEMA EYLEA

- Beslut om behandling efter kliniska fynd/ angiografisk diagnos/OCT.
- Läkarkontroll inför behandlingsstart inkl fundusbedömning, närvisus, OCT.
- Induktionsbehandling om 3 månatliga, intravitreal injektioner utan mellankontroll. Härefter kontroll och välja "fast regim" = injektion varannan månad behandlingsår 1 varefter "Treat and Extend" som för Lucentis alternativt direkt "Treat end Extend" efter induktionsbehandlingen.
- Om pat bedöms behandlingsrefraktär eller annat kontraindicerar avslutas behandlingen.

Varje kontroll/injektion registreras i **Svenska Macularegistret**.

Vid osäkerhet angående aktivitet överväga förnyad angiografisk utredning.

Intravitreal behandling med Eylea/Lucentis ges under sterila förhållanden vid ögonenhet med kompetens vad gäller diagnostik av sjukdomen, administration av läkemedlet samt uppföljning.

10. Screening

Samverkan mellan olika yrkesgrupper, främst leg optiker, specialister i allmänmedicin och ögonläkare leder till identifiering av patienter med symptom att hänföra till våt AMD vilket ökar chansen för tidig diagnostik och framgångsrik behandling.

11. Egenvård

Patienter med anamnes på våt AMD i ena ögat kontrolleras inte regelmässigt avseende det andra ögat men måste vara noggrant informerad angående sjukdomsförlopp och symptom samt utrustas med Amslerkort för självkontroll.

12. Uppföljning

- För uppföljning av läsioner behandlade med anti-VEGF, var vänlig se ovan.
- Argonlaserbehandling: Uppföljning med förnyad angiografi 3–6 veckor efter ingreppet, rebehandling vid fortsatta tecken till aktivitet.
- PDT: angiografisk kontroll 3 månader postoperativt med rebehandling vid aktivitetstecken, upprepas tills beslut att avsluta.

13. Rehabilitering

Patienter med synskärpa $<$ eller $=0,3$ på bästa ögat skall erbjudas remiss till Synenheten för hjälpmedel och rehabilitering.

14. Psykosocialt omhändertagande

Att drabbas av våt AMD i ett eller båda ögonen innebär ofta en snabb synförsämring och många gånger en stor påverkan på såväl livskvalitet som autonomi. I mötet med patienterna krävs empati och noggrann information om sjukdomen, dess förlopp och förväntat behandlings resultat.

Då sjukdomens prevalens ökar med stigande ålder ingår också att vara lyhörd för ev. ytterligare funktionsnedsättning som kan försvaga livskvalitet och autonomi.

15. Remissrutiner

Vid misstanke om våt AMD (subjektivt eller vid annan inrättning än ögonenhet) skall patienten snarast dagtid remitteras för bedömning av läkare med specialistkompetens i ögonsjukdomar.

16. Ekonomiska aspekter

TLV (Tandläkar- och läkemedelsförmånsverket) har konstaterat att Lucentis och Eylea (de två godkända anti-VEGF-preparaten för intravitreal behandling) är kostnadseffektiva vid behandling av våt AMD.

17. Kvalitetsindikatorer och kvalitetsregister

I Sverige finns ett uppbyggt register (Macularegistret) för patienter som behandlas för våt AMD. Alla patienter skall registreras i detta register.

18. Referenser och länkar

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*.2004; 291(15):1900–1.
2. Hanout M, Ferraz D, Ansari M, Maqsood N, Kherani S, Sepah YJ, Rajagopalan N, Ibrahim M, Do DV, Nguyen QD Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *Biomed Res Int*. 2013;2013:830837. doi: 10.1155/2013/830837. Epub 2013 Nov 11.
3. Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *AmJ Ophthalmol*. 1999; 128(1):54–62.
4. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb;153(2):209-213.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.10.016
5. The Framingham Eye Study, *Am J Epidemiol* 106:17–32, 1977.
6. Bloch, Larsen, Munch :Incidence of Legal Blindness From Age-Related Macular Degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010, *American Journal of Ophthalmology*, Volume 153, Issue 2 , Pages 209-213.e2, February 2012
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419–1431
8. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57–65.
9. Reillo CD, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239-248. Abraham P, Yue H, Wilson L, et al. Randomized, double-masked, sham- controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:315–324.
10. J. S. Heier, D. M. Brown, V. Chong, J. F. Korobelnik, P. K. Kaiser, Q. D. Nguyen, *et al.*, "Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration," *Ophthalmology*, vol. 119, pp. 2537-48, Dec 2012.
11. Kvanli L, Krohn J. Switching from pro re nata to treat-and-extend regimen improves visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017 Jan 31. doi: 10.1111/aos.13356.
12. Barthelmes D1, Nguyen V, Daien V, Campain A, Walton R, Guymer R, Morlet N, Hunyor AP, Essex RW, Arnold JJ, Gillies MC; Fight Retinal Blindness Study Group. Two year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2017 Jan 31. doi: 10.1097/IAE.0000000000001496.
13. <http://www.eyenetsweden.se/page/16/makularegistret.aspx>
14. <http://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsprojektet/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/halsoekonomisk-bedomning-av-eylea/>
15. <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/subvention-for-lucentis/>