

Ny behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration er en logistisk udfordrende behandlingsstrategi



Sara Brandi Bloch,
læge, ph.d studerende,
Glostrup Hospital



Jørgen Villumsen,
overlæge,
Glostrup Hospital

I Danmark blev den nye behandling af våd aldersrelateret makuladegeneration (AMD) på landsplan lanceret i begyndelsen af 2007. Behandlingen består i gentagne intravitreale injektioner af en selektiv inhibitor af vaskulær endotel vækstfaktor (anti-VEGF).

Godkendelsen af behandlingen hviler på resultater fra 2 randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser, MARINA og ANCHOR [1,2]. Disse studier fandt samstemmende en markant synsforbedring i den patientgruppe der blev behandlet med anti-VEGF (ranibizumab 0,5 mg) frem for hhv. placebo og fotodynamisk terapi (PDT). Et fund, der var revolutionerende set i forhold til viden om sygdommens synsinvaliderende naturforløb og i forhold til tidligere konventionelle behandling (PDT) af våd AMD, der sjældent medførte visusbedring og var til egnet en mindre del af patienterne, som havde de rette retinale morfologiske forandringer[3].

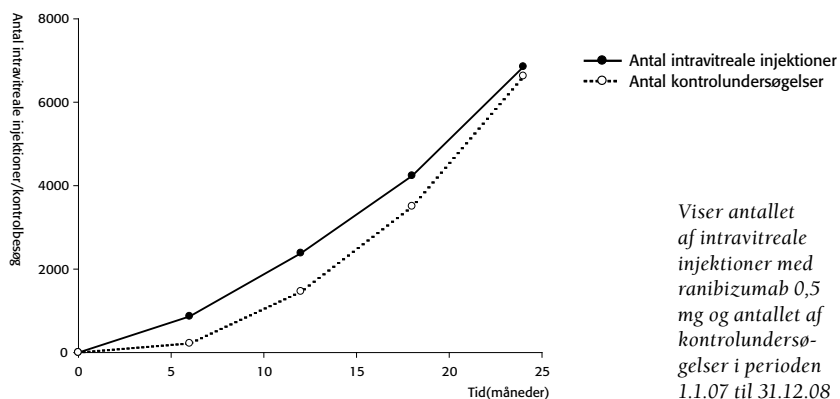
Et ambitiøst og storstilet projekt med behandlingstilbud til alle

patienter med nyopstået våd AMD blev igangsat på centrale øjenafdelinger med den fornødne kapacitet til den forventede patientbyrde. Den Danske Sundhedsstyrelse har godkendt behandlingen som et udviklingsprojekt, hvor de udvalgte øjenafdelinger løbende skal rapportere til sundhedsstyrelsen om den aktuelle behandlingsstatus for at evaluere om resultater fundet i internationale studier kan reproduceres i klinisk praksis. Nationalt blev det besluttet at føre en individuel behandlingsstrategi med et behovsstyret genbehandlingsregime, hvor behandling kun gives ved aktivitet af karnydannelsen vurderet ved månedlige øjenundersøgelser. Denne behandlingsstrategi har sine fordele, idet behandlingen målrettes de patienter, der har brug for behandling og overbehandling af patienter med et fredeligt sygdomsforløb undgås. Tillige er klinisk erfaring med månedlige intravitreale injektioner med anti-VEGF begrænset til 2 år, hvorfor det er ukendt om behandlingen har langtidsbivirkninger[2].

Epidemiologi
Region Hovedstadens øjenafdeling,

Glostrup Hospital, har et optageområde på 1.6 mill. borgere. Ud fra epidemiologiske studier vil det forventede antal patienter med nyopstået våd AMD i en population af denne størrelse være ca. 1100 pr. år. Region Hovedstaden er estimeret til at behandle 600 nye tilfælde af våd AMD pr. år. Denne estimering synes rimelig, da det ikke er alle patienter med våd AMD der opfylder de nationale guidelines for behandling med anti-VEGF, som er beskrevet senere. Da behandlingen indtil videre er livslang vil patientgruppen vokse stødt med tiden, hvilket vil sætte et kontinuerligt større pres på afdelingen.

Behandlingsstrategi
Primær behandlingsindikation er aktiv choroidal neovaskularisation og aktuell synsstyrke $\geq 0,05$. Aktivitet defineres som subretinal hæmragi, vækst af karnydannelsen på over 10% i løbet af 3 måneder eller påviselig synsnedsættelse. Aktivitetskriterierne er kun gældende for okkulte og minimalt klassiske læsioner. Eksklusion fra behandling er læsionstørrelse over 5400 mikrometer eller morfologiske forandringer uforenelige med udsigt til synsforbedring på



trods af behandling, såsom subretinal fibrose centralt i makula. Initialt gives en mætningsdosis af 3 intravitreale injektioner af ranibizumab 0,5 mg med 4 ugers interval. Behandlingen udføres i afdelingens operationsafsnit. Derefter gives vedligeholdelsesbehandling i et individuelt variabelt dosisregimen. Genbehandlingskriterier vurderes ved månedlige undersøgelser i afdelingens ambulatorium med synsmåling, farvefundusfotografi og optisk kohærenstomografi (OCT). Re-injektion gives i tilfælde af nyopstået blødning, synsnedsættelse associeret med væske ophobet centralt i makula, øget central retinal tykkelse ≥ 50 mikrometer eller vedvarende væskeophobning 1 måned efter forudgående injektion. Patienter kan afsluttes i et behandlingsforløb i tilfælde af manglende effekt af behandling (non-responders), stabilitet af sygdommen uden behandlingsintervention i over 6 måneder eller udvikling af subretinal fibrose, der skønnes at udelukke synsforbedring.

Primær behandlingsindikation stilles af seniorlæger med speciale i nethindesygdomme. Hvis en yngre ikke-speciallæge stiller indikationen konsulteres som hovedregel en specialist før behandling påbegyndes. Behov for genbehandling vurderes af yngre læger, der i et screeningsprogram følger føromtalt kriterier for re-injektion. I tvivlstilfælde kontaktes den ansvarlige overlæge. Injektionsbehandlingen udføres af ikke-speciallæger, der efter instruktion og supervision af vitreoretinal kirurg udfører injektionen selvstændigt.

Logistik

Patienter med våd AMD sat i anti-VEGF behandling på Øjenafdelingen Region Hovedstaden har været kontinuerligt stigende i de seneste 2 år. Månedligt påbegyndes i gennemsnit 50 nye patienter i anti-VEGF behandling. Dette er omtrent 2/3 del af det samlede antal patienter der henvises akut til afdelingen fra speciallægepraksis under diagnosen, våd AMD. Akkumuleret ses en lineær tilvækst i patientpopulationen (fig. 1). Afdelingen havde i udgangen af 2007 behandlet 644 patienter med anti-VEGF og ved årsskiftet 2008 behandlet det dobbelte antal patienter (1248 patienter). I alt er afsluttet 264 patienter på 2 år, hvorfor vi i udgangen af 2008 havde 984 patienter i et aktuelt behandlingsforløb. Antallet af patienter i behandling på begge øjne var 117, hvorfor det samlede antal patientøjne i anti-VEGF behandling i 2007 til begyndelsen af 2009 var 1365 øjne. Ud af de 1248 patienter i behandling med anti-VEGF har 253 patienter choroidal neovaskularisation sekundært til andre degenerative nethindesygdomme end AMD. Disse nethindesygdomme indbefatter excessiv myopi, central serøs chorioretinopati, adult onset vitelliform degeneration, uveitis, striae angioides og Stargardt's sygdom. Reelt har afdelingen derfor behandlet 1103 patienter med AMD som grundsygdom til karydannelsen.

Antallet af behandlinger og kontrolundersøgelser har været eksponentielt stigende i perioden på 2 år (fig. 2). Således er der givet 6850 intravitreale injektioner med ranibizumab i løbet af 2 år set i forhold til 2383 anti-VEGF behandlinger året før. Antallet af kontrolundersøgelser var i slutningen af 2008 på 6625. I takt med et stigende

behov har afdelingen været nødsaget til at åbne flere operationsstuer. I perioder har der været planlagt 2-3 injektionsprogrammer med ca. 25 patienter pr. operationsstue pr. dag. I gennemsnit modtager afdelingens ambulatorium 30 nye kontrolbesøg hver dag i ugen, hvilket er en fordobling af besøg i det seneste år.

For at opnå optimal behandlingseffekt er intervallet mellem behandlinger afgørende[4]. Ideelt set må behandlingsintervallet ikke overstige 30 dage. Dette sætter høje krav til en individuel behandlingsstrategi af en stor patientpopulation, hvor afdelingen udover injektionsbehandling skal opretholde månedlige kontrolundersøgelser. Idet antallet af behandlinger og undersøgelser har været eksponentielt stigende skal produktionen i afdelingen konstant øges og tilpasse sig et kontinuerligt større aktivitetsniveau. Tidsintervallet mellem de 3 initiale intravitreale injektioner har i gennemsnit været 35 dage. I kontrolforløbet har patienterne i 2007 i gennemsnit ventet 60 dage. Sidstnævnte er en fordobling af det rekommanderede behandlingsinterval.

En logistisk udfordring

Det er åbenlyst, at behandling med anti-VEGF i et individuelt variabelt dosisregimen er en logistisk udfordring, som kan sætte enhver velfungerende øjenafdeling under pres. Den stadigt voksende patientpopulation og det eksponentielt stigende antal anti-VEGF behandlinger og øjenundersøgelser bevirker, at intervallet mellem behandlinger i vedligeholdelsesfasen af behandlingen er skredet. Derimod er behandlingsintervallet overholdt i de 3 første og kritiske måneder, hvor synsvinsten er størst[1,2]. Som før beskrevet er Øjenafdelingen Region Hovedstaden estimeret til at påbegynde behandling med anti-VEGF af 600 patienter pr. år. Dette estimat har vist sig at blive opfyldt og den lineære tilvækst i patienter der har påbegyndt behandling er udtryk for tilstrækkelig kapacitet. Projektet igangsat af Den Danske Sundhedsstyrelse er realistisk at udføre i klinisk praksis, selv med fokus på de vanskeligheder der ses ved implementering af en ny behandling af denne størrelse.

Referencer: www.ofthalmolog.com

Referencer:

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 244:1419-31.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab vs verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
3. 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 two randomized clinical trials –TAP Report No.1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-45.
4. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:627-37.