

FOTODYNAMISK BEHANDLING AF  
KARNYDANNELSE BAG ØJETS NETHINDE  
- en medicinsk teknologivurdering

2002

# Fotodynamisk behandling af karydannelse bag øjets nethinde

– En medicinsk teknologivurdering

Per Haamann og Michael Larsen  
Øjenafdelingen  
Københavns Amts Sygehus i Herlev

Sundhedsøkonomiske analyser af  
Henrik Hauschildt Juhl og Anders Rud Svenning  
DSI Institut for Sundhedsvæsen

Sundhedsstyrelsen  
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

**FOTODYNAMISK BEHANDLING AF  
KARNYDANNELSE BAG ØJETS NETHINDE  
– EN MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING**

© Per Haamann, Michael Larsen, Henrik Hauschildt Juhl,  
Anders Rud Svenning, 2002

Udgivet af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
E-mail: [cemtv@sst.dk](mailto:cemtv@sst.dk)  
Hjemmeside: [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

ISBN elektronisk udgave: 87-91232-73-2  
ISSN elektronisk udgave: 1601-586X

Denne rapport citeres således:  
Haamann P et al.  
Fotodynamisk behandling af  
karydannelse bag øjets nethinde  
– en medicinsk teknologivurdering  
Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2002; 2 (3)

Layout & sats: Schultz Grafisk  
Tilrettelæggelse: Schultz Grafisk  
Sprog: Dansk  
URL: <http://www.cemtv.dk>  
Version: 1,0  
Format: pdf, html  
Publikationen kan hentes på [www.cemtv.dk](http://www.cemtv.dk)

**Serietitel:**  
***Medicinsk Teknologivurdering - puljeprojekter***

**Serieredaktion:**  
***Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig***

# Indholdsfortegnelse

<b>Forord</b>	<b>5</b>
<b>Sammenfatning</b> .....	<b>7</b>
<b>Summary in English</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Introduktion</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Teknologien</b> .....	<b>15</b>
2.1. Fotodynamisk behandling af karydannelser bag nethinden sekundær til AMD .....	15
2.2. Fotodynamisk behandling af andre øjensygdomme .....	19
<b>3. Patienten</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Organisationen</b> .....	<b>25</b>
4.1. Personalebehov .....	25
4.2. Subspecialisering .....	27
4.3. Henvisningsmønstret .....	27
4.4. Ny teknologi .....	28
<b>5. Økonomien</b> .....	<b>29</b>
5.1. Driftsøkonomi .....	30
5.2. Samfundsøkonomi .....	30
5.3. Omkostnings-effektivitet .....	32
<b>6. Konklusion</b> .....	<b>37</b>
<b>7. Ordliste, anvendte forkortelser og synonymer</b> .....	<b>41</b>
<b>Bilag 1. Aldersrelateret maculadegeneration</b> .....	<b>45</b>
<b>Bilag 2. Eksperimentelle eller uvaliderede behandlingsformer og     forebyggelsestiltag for AMD</b> .....	<b>50</b>

<b>Bilag 3. Epidemiologi: Tidligere studier af incidens og prævalens af sen AMD.....</b>	<b>56</b>
<b>Bilag 4. Incidensopgørelse af potentielt traktable subretinale karydannelser i Københavns Amt i 1996-1998 og estimering af behovet for PDT ved AMD.....</b>	<b>58</b>
<b>Bilag 5. Syn, funktionsevne, helbredsrelateret livskvalitet og rehabilitering ved aldersrelateret maculadegeneration .....</b>	<b>64</b>
<b>Bilag 6. Produktinformation .....</b>	<b>70</b>
<b>Bilag 7. Referencer .....</b>	<b>79</b>



# Forord fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

Rapporten ”Fotodynamisk behandling af kar-nydannelse bag øjets net-hinde – en medicinsk teknologivurdering” er resultatet af et projekt, som i 1999 blev støttet af MTV-instituttets (nu Center for Evaluering og MTV – CEMTV) MTV-pulje. Tilskuddet blev givet til øjenafdelingen på Københavns Amts Sygehus i Herlev – endvidere deltog DSI – Institut for Sundhedsvæsen i projektets sundhedsøkonomiske analyser.

Rapporten er den fjerde, som udgives i CEMTVs serie ”Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter”. Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante, typisk nordiske, eksperter.

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til svær, ubehandlelig synsnedsættelse i Danmark. Den hyppigste årsag til blindhed hos patienter med denne lidelse er karydannelse bag øjets net-hinde. Nærværende rapport omhandler en ny teknik, hvor man ved anvendelse af et lægemiddel og efterfølgende aktivering af dette ved lokal belysning af øjet med monokromatisk rødt lys fra en laser kan reducere eller bremse den karydannelse som er årsag til synsnedsættelsen. I modsætning til andre teknikker (fotokoagulation), medfører lysaktiveret behandling ikke i sig selv skade på synet, og er dermed mere skånsom.

Rapporten er struktureret som en medicinsk teknologivurdering med en belysning af teknikkens virkningsfuldhed samt patientmæssige, organisatoriske og økonomiske konsekvenser. Yderligere baggrund for de delkonklusioner der drages kan findes i bilagsmaterialet. Det er CEMTVs opfattelse at rapporten giver et dansk perspektiv på området som basis for velinformerede beslutninger vedrørende anvendelse af fotodynamisk behandling på denne indikation i Danmark.

Videre vil rapporten kunne anvendes til udarbejdelse af visitationsretningslinier og tilrettelæggelse af patientforløb for denne patientgruppe.

**Finn Børlum Kristensen, centerchef**

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering*

*December 2002*

## Sammenfatning

Aldersrelateret maculadegeneration (*AMD*) er den hyppigste årsag til svær, ubehandlelig synsnedsættelse i Danmark og andre industrialiserede lande. Den umiddelbare årsag til de sværeste tilfælde af synsnedsættelse er *karydannelse bag nethinden*. Den opstår som følge af svækkelse af nethindens ydre lag forårsaget af aldring og individuel disposition. Synstabet er i reglen begrænset til den centrale del af synsfeltet, hvilket betyder, at patienterne mister evnen til at fæste blikket direkte på et objekt. De kan derfor ikke læse, genkende ansigter, arbejde med detailopgaver osv., og tabet i livskvalitet er betydeligt. Handikappet er i vid udstrækning upåagtet af omgivelserne, fordi sygdommen oftest indtræffer i pensionsalderen og fordi patienterne generelt er selvhjulpne, idet de har bevaret deres orienteringssyn.

AMD i sin grundform kan ikke behandles, men karydannelse bag nethinden kan i et vist omfang bremses ved hjælp af *fotokoagulations*behandling. Dertil kommer en ny metode, *fotodynamisk behandling*, som er genstanden for den aktuelle medicinske teknologivurdering.

Fotodynamisk behandling af AMD med karydannelse bag nethinden kan anvendes til en undergruppe af patienter med karydannelse af overvejende *klassisk* type. Kun meget få patienter vil opnå synsfremgang ved behandlingen, men et stort antal vil få begrænset deres synstab, således at de opnår bedre muligheder for at bevare daglige færdigheder, bedre muligheder for at benytte svagsynsoptik; en gunstig effekt på den helbredsrelaterede livskvalitet. Under iagttagelse af disse forhold viser omkostningsanalysen, at prisen for hvad der svarer til et kvalitetsjusteret leveår er 250.000 kr., hvilket er sammenligneligt med udgifterne ved andre nye moderat omkostningskrævende behandlingsformer. På baggrund af epidemiologiske undersøgelser, review af litteratur, og erfaringer fra Københavns Amt kan man anslå, at de samlede årlige direkte omkostninger i Danmark til behandling af karydannelse bag nethinden som følge af AMD vil nå op på et niveau mellem 20,7 mio. kr. og 38,3 mio. kr. i år 2003.

Fotodynamisk behandling vil formentlig vise sig at have bredere anvendelsesmuligheder, idet karydannelse bag nethinden optræder som komplikation til flere forskellige øjensygdomme, heriblandt også sygdomme,



som rammer erhvervsaktive yngre mennesker. Det kan tænkes at påvirke den samfundsøkonomiske værdisætning i en *gunstig* retning.

Det anbefales, at fotodynamisk behandling af karnydannelse bag nethinden opretholdes dér, hvor den allerede er etableret i det danske sundhedsvæsen, og at man sikrer, at den er tilgængelig for patienter over hele landet ved styrkelse af samarbejdet mellem øjenlæger og øjenafdelinger og gerne ved ibrugtagning på flere behandlingscentre. Det kritiske lægefaglige element består i en nøjagtig udskillelse af behandlelige fra ubehandlelige tilstande. Der er tilmed udsigt til, at indikationsområdet vil ændres efterhånden som resultaterne af nye kliniske undersøgelser fremkommer. Derfor bør man opretholde eller etablere en vis grad af subspecialisering på de øjenklinikker, hvor behandlingen tages i brug.

Det gælder ikke mindst fordi den nærmeste fremtid vil byde på mange nye muligheder for at behandle AMD og andre nethindesygdomme. Der er således flere nye fotodynamiske lægemidler under afprøvning og mange nye former for biokemiske vækstfaktorhæmmere, som blokerer for dannelsen af nye kar i øjets indre.

## Summary in English

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual impairment and blindness in Denmark and other industrialized countries. The most prominent cause of severe visual loss in these patients is the development of subretinal new vessels of choroidal origin (CNV) secondary to degenerative changes in the retinal pigment epithelium and the underlying Bruch's membrane. Visual loss is usually confined to the central visual field, making it difficult for patients to read, recognize faces, and perform other demanding pattern recognition tasks. The loss in quality of life is substantial, but the disability may remain largely unnoticed by others because patients maintain the ability to move with little restriction and to care for their immediate personal needs thanks to the preservation of peripheral vision. Additionally, the onset of visual loss is usually after retirement age; a time when the loss of a driving licence and the visual acuity needed for professional purposes is of little socioeconomic consequence.

Until recently, the only therapy available for AMD was the destructive photothermal coagulation of new vessels growing under the retina. This method was applied only with reluctance to new vessels under the fovea, because the therapy causes immediate destruction of central (reading) vision. Recently, a new method for non-thermal selective closure (photodynamic therapy; PDT) of these vessels has been developed and this is the subject of this health technology assessment report (HTA).

Photodynamic treatment of CNV in AMD is being proposed primarily for a subgroup of patients with *predominantly classic* CNV, i.e. new vessels with angiographic characteristics indicating that the vessels are found in front of the retinal pigment epithelium. Controlled trials demonstrate that few patients will experience an improvement in visual acuity during the course of treatment, but a significant reduction in the rate of visual loss has been documented over a period of observation of 2 years. Consequently, the treatment may offer a better chance for the patient to preserve daily living skills, to be able to use low-vision aids, and other functions associated with a high living standard.

A cost-effectiveness analysis demonstrates that the cost per quality-adjusted life-year is DKK 250.000. This is comparable to other moderately

expensive therapies across different medical specialities. Previous epidemiologic studies and recent data from the Copenhagen County indicate that the total direct costs per year in Denmark for treating CNV secondary to AMD by photodynamic therapy can be expected to amount to DKK 20.7 - 38.3 million in the year 2003, if implemented to its full potential.

Results from the most recent clinical trials document a beneficial effect of photodynamic therapy for subfoveal CNV in diseases other than AMD. This may have a positive influence on the cost-effectiveness because the patients with these conditions are younger and have a longer life expectancy.

The assessment indicates that photodynamic therapy for CNV secondary to AMD should be continued where it has already been established as a therapeutic modality, and that this new treatment should be made equally available throughout Denmark by promoting dynamic collaboration between primary care ophthalmologists and secondary ophthalmological referral centers. Proper diagnosis and administration of therapy is critically dependent on subspecialty skills, experience, and volume, but the necessary equipment is widely available or can be installed at low cost. The critical medical task is to distinguish treatable from untreatable conditions. The new treatment is mechanistically akin to photocoagulation and it is likely to gradually be incorporated into the general spectrum of therapeutic modalities, but it will remain a task for the subspecialized ophthalmologist.

# 1

## Introduktion

*Aldersrelateret maculadegeneration AMD* er den hyppigste årsag til svær, ubehandlelig synsnedsættelse i Danmark og andre industrialiserede lande, hvor moderne medicinsk behandling har udryddet blindhed forårsaget af grå stær.

De tidlige stadier af sygdommen betegnes almindeligvis *aldersrelateret maculopati ARM* og de sene stadier betegnes *AMD*, og det er kun en lille del af patienterne med ARM, der udvikler egentlig AMD.

Den hyppigste årsag til blindhed hos patienter med AMD er *karnydannelse bag nethinden*.

I det følgende vil blindhed blive forstået som synsnedsættelse til 6/60 eller mindre, hvilket vil sige, at et tal eller bogstav skal være 10 gange større på hver led end normalt – for at det kan læses (personen kan kun læse det øverste bogstav på øjenlægens tavle i 6 m's afstand). Blindhed forårsaget af aldersrelateret maculadegeneration (macula er den centrale del af nethinden) er i 80-90% af tilfældene forårsaget af karnydannelse bag nethinden, den resterende del skyldes ophævet funktion i nethinden (atrofi) uden karnydannelse (43).

Karnydannelsen opstår som følge af svækkelse af nethindens ydre lag forårsaget af aldring og individuel disposition. Synstabet er i reglen begrænset til den centrale del af synsfeltet, hvilket betyder, at patienterne mister evnen til at fæste blikket direkte på et objekt. De kan derfor ikke læse, genkende ansigter, arbejde med detailopgaver osv. og tabet i livskvalitet er betydeligt. Handikappet er i vid udstrækning upåagtet af omgivelserne, fordi sygdommen oftest indtræffer i pensionsalderen, og fordi patienterne generelt er selvhjulpne, idet de har bevaret synsfunktionen i det meste af synsfeltet; deres orienteringssyn.

Hos den del af patienterne, hvor der tilstøder en komplicerende karnydannelse bag nethinden, medfører dette en hurtig forløbende og markant ned-sættelse af centralsynet. Slutstadiet af sygdommen, som er karakteriseret ved, at synsfunktionen er ophævet i den centrale del af synsfeltet, nås i reglen inden for et år. Sygdommen vil ofte ramme begge øjne inden for en kort årrække (57,62).

Karnydannelse bag nethinden er en uspecifik vævsreaktion. Sygdom i, eller traumatisk beskadigelse af, de vævskomponenter (pigmentepitel og Bruch's membran), som adskiller nethinden fra årehindens tætte netværk af blodkar, vil kunne medføre indvækst under nethinden af blodkar fra årehinden. Der anvendes principielt de samme behandlingsmetoder til alle disse tilstande, om end med varierende effektivitet, afhængigt af grundsygdommen. Den aktuelle sygdomsgruppe omfatter bl.a. svær nærsynethed (excessiv myopi) og en række mere sjældne tilstande, som dog tilsammen menes at andrage over 100 nye tilfælde pr. år i Danmark.

Den indtil for nylig eneste validerede behandling af karnydannelse bag nethinden består af *fototermisk* koagulation af karnydannelsen. Det er en lokalt destruktiv behandling, som medfører dannelse af en blind plet i synsfeltet svarende til det behandlede område. Menneskets synsfelt består af et meget stort perifert orienteringssyn med ringe rumlig opløsning, og et centralt syn, som står for den detaljerede analyse af udvalgte objekter. I praksis kan man undvære store dele af det perifere synsfelt uden at opleve nogen væsentlig funktionsnedsættelse. Tab af det centrale synsfelt, dvs. defekt funktion af nethindens gule plet, *fovea*, medfører markante symptomer, navnlig hvis synsnedsættelsen rammer begge øjne. Af disse årsager anvendes fotokoagulationsbehandling stort set kun uden for nethindens gule plet.

Man har for nylig udviklet et lægemiddel til lysaktiveret, *fotodynamisk*, behandling af subretinal karnydannelse. Lægemidlet er inaktivt, idet det *infunderes*, og først når det belyses, forvandles det til sin aktive form, hvor det forårsager selektiv celledestruktion i det belyste område. Der anvendes kun lave lysintensiteter, som ikke forårsager opvarmning af nethinden. Med dette princip kan man destruere karnydannelser bag nethinden uden at beskadige den foranliggende nethinde. Denne behandling kan derfor anvendes til behandling af karnydannelser bag nethindens gule plet (*subfoveale* karnydannelser). Eftersom de fleste karnydannelser er beliggende subfovealt giver den nye behandling mulighed for, at langt flere patienter end tidligere vil kunne behandles.

Den fotodynamiske behandling kan anvendes til en undergruppe af patienter med karnydannelse af overvejende *klassisk* type. Kun meget få af patienterne vil opnå synsfremgang ved behandlingen, men et stort antal vil få begrænset deres synstab, således at de opnår bedre muligheder for at bevare daglige færdigheder og for at benytte svagsynsoptik. Under iagttagelse af disse forhold viser omkostningsanalysen, at prisen for hvad der svarer til et kvalitetsjusteret leveår er 250.000 kr., hvilket er sammenligneligt med udgifterne ved andre nye moderat omkostningskrævende behandlingsformer. På baggrund af epidemiologiske undersøgelser, litteraturstudier og erfaringer fra Københavns Amt kan man anslå, at de samlede årlige omkostninger i Danmark til behandling af karnydannelse bag nethinden –

som følge af AMD – vil nå op på et niveau mellem 20,7 mio. kr. og 38,3 mio. kr. i år 2003.

Fotodynamisk behandling vil formentlig vise sig at have bredere anvendelsesmuligheder, idet karydannelse bag nethinden optræder som komplikation til flere forskellige øjensygdomme, heriblandt også sygdomme, som rammer erhvervsaktive yngre mennesker. Det kan tænkes at påvirke den samfundsøkonomiske værdisætning i en gunstig retning.

Der er i den senere tid udarbejdet medicinske teknologivurderingsrapporter over fotodynamisk behandling af AMD i England, Norge og Sverige (52)(83)(91), ligesom der foreligger et såkaldt Cochrane-review (102). Konklusionerne i disse rapporter er ikke væsensforskellige fra nærværende rapport, idet man generelt anbefaler behandlingen af den samme gruppe patienter med AMD, men samtidig gør man opmærksom på både en nødvendig og omhyggelig opfølgning af behandlingsresultater og en eventuel fremtidig udvidelse eller indskrænkning af indikationen for behandlingen.

Den nærværende medicinske teknologivurderingsrapport omhandler fotodynamisk behandling af subfoveale karydannelser med det omtalte nye lægemiddel Visudyne (*verteporfin*). Dette lægemiddel er for tiden det eneste, som er godkendt af Lægemiddelstyrelsen i Danmark og af Det Europæiske Lægemiddelagentur til behandling af subretinal karydannelse. Imidlertid er der andre lignende præparater under klinisk afprøvning, hvor tiden må vise, hvorvidt de kan indebære terapeutiske eller økonomiske fordele, således SnET2, som nærmer sig afslutningen af et fase 3-studie, lutetium taxaphyrin (Lutex), som befinder sig i afprøvningsfase 1-2 samt mono-L-aspartyklorin e-6 og ATX-S10, der begge er i præklinisk fase (12, 70, 73).

## **Principperne for den medicinske teknologivurdering**

Den medicinske teknologivurdering af fotodynamisk behandling af *subretinal* karydannelse sekundær til aldersrelateret maculadegeneration består af fire grundelementer: Teknologien, patienten, organisationen og økonomien. I afsnittet om teknologien beskrives den fotodynamiske behandling af karydannelser bag nethinden og den dokumentation for effekt af behandlingen – som forefindes.

Dernæst gennemgås de følger behandlingens anvendelse har for patienten, både hvad angår synet, funktionsevne og helbredsrelateret livskvalitet. I et afsnit om behandlingens betydning for sundhedsvæsenets organisation redegøres for forventede ændringer i henvisningsmønstret, i arbejdstilrettelæggelsen og personalestrukturen på de behandlende afdelinger. Endelig gennemgås og diskuteres de økonomiske aspekter i form af forventelige besparelser og forøgelse af udgifterne i sundhedssektoren og den sociale sektor.



# 2

## Teknologien

### 2.1. Fotodynamisk behandling af karyndannelser bag nethinden sekundær til AMD

Lysaktiverbare stoffer af typen psoralener blev allerede for 3.000 år siden anvendt i Indien, Ægypten og Kina til behandling af vitiligo (en hudlidelse karakteriseret ved lokaliseret tab af hudens farvestof melanin). Efter indtagelse af en urtete brygget på særlige planter udsattes huden for sollys, hvilket fremkaldte en slags forstærket solskoldning, som dæmper en *autoimmun* proces i huden. Den lysaktiverede behandling kaldes også fotodynamisk terapi (eng. photodynamic therapy, *PDT*).

Et lysaktiverbart lægemiddel (eng. photosensitizer) absorberer lys i varierende mængde, afhængig af hvilken farve lys der anvendes. En nøjagtig dosering af både lægemidlet og belysningen er afgørende for at opnå den ønskede virkning uden at beskadige sundt væv. Derfor er det hensigtsmæssigt, men ikke nødvendigt, at anvende *monokromatisk* lys fra en laser til formålet. Til behandling af karyndannelse bag nethinden anvendes rødt lys, fordi gennemskinneligheden af øjets linse er god i denne del af spektret. Den nødvendige lysintensitet er beskeden i forhold til, hvad der anvendes ved den konventionelle laserbehandling af nethinden (fotokoagulation), hvor virkning fremkaldes ved absorption af tilstrækkelig lys til lokalt at hæve temperaturen til over 70 grader, hvorved vævet *koagulerer*. Ved fotodynamisk terapi er lysintensiteten så lav, at der ikke sker nogen temperaturstigning af fysiologisk betydning.

Virkningsmekanismen bag den fotodynamiske behandling består i, at det fotosensibiliserende lægemiddel absorberer en foton (et lyskvante) ved et elektronspring ( $S_0$  til  $S_1$ ). Ved overgang til et *metastabilt* stadium vil elektronen returnere til  $S_0$ -stadiet ved en proces, hvor der dannes yderst reaktive *iltradikaler*, som ødelægger *kovalente bindinger*. Det medfører ødelæggelse eller beskadigelse af de celler i hvilke, eller i hvis nærhed, processen foregår. Den absorberede energi kan også afgives ved *fluorescens*, og det er derfor muligt at udføre fluorescensangiografi under infusionen af lægemidlet. Denne mulighed finder dog kun anvendelse eksperimentelt.

Fotosensibiliserende stoffer kan i reglen ikke anvendes i simpel opløsning, og det aktuelle lægemiddel, verteporfin, administreres derfor som en sus-



pension af lipidomsluttede mikrosfærer. Dette medfører en høj binding til lipoproteiner (LDL) i blodplasma, hvilket fremmer optagelsen i *proliferende endotelceller*. Det bidrager måske også, at lægemidlet i en forbigående fase er ophobet under den *serøse* afløsning af *neuroretina*, som ofte omgiver karydannelsen (73). Under de rette betingelser opnås endotelcelledestruktion med *trombose* uden primær *stromal* beskadigelse (34). Verteporfin udskilles uomdannet, hvis det ikke er blevet aktiveret i kroppen.

Fotodynamisk behandling af subretinal karydannelse foregår ambulant – ved et spaltelampemikroskop udstyret med en laseradapter. Ved behandling med verteporfin begyndes infusionen af det fotosensibiliserende stof 15 min. før belysningen sættes ind. Infusionen varer 10 min.

Det er veldokumenteret, at man med verteporfin kan opnå en fuldkommen ophævelse af *perfusionen* af den subretinale karydannelse uden at kompromittere gennemblødningen af de foranliggende blodkar i nethinden. Ved *fluoresceinangiografi* ser man dog i den første måned efter behandlingen et mørkt felt uden synlig gennemblødning af årehinden svarende til det behandlede område. Det er uvist, om det skyldes tillukning af den bagved nethinden beliggende årehinde – eller om det skyldes den forbigående beskadigelse af nethindens pigmentepitel, som kan påvises *histologisk* (73).

Ved AMD med subfoveal karydannelse ses i reglen fornyet gennemblødning af karydannelsen nogle måneder efter behandlingen. Derfor er det generelt nødvendigt at gentage behandlingen.

Andre oplagte anvendelsesområder for fotodynamisk behandling omfatter svulster i øjet (retinoblastom, hæmangiom, choroidalt melanom). Disse indikationer forventes afprøvet inden for de nærmeste år. Derudover knyttes der store forventninger til anvendelsen ved behandling af kræft i huden og til visse kræftformer i dybereliggende organer, f.eks. kræft i spiserøret. Behandlingen menes at være mindre toksisk for normalt væv end konventionel *ioniserende* strålebehandling og *antineoplastisk* terapi.

### **Multicenterstudie 1: TAP**

**Design:** Verteporfin er blevet testet i 2 randomiserede *placebo*-kontrolrede, dobbeltblinde multicenterstudier. 1-års-resultaterne af en fase 3-undersøgelse af behandlingen med verteporfin er publicerede (93), og 2-års-data er blevet præsenteret 2. maj 2000 på ARVO (Association of Research in Vision and Ophthalmology, Ft. Lauderdale, Florida) (10), og er blevet publicerede i et internationalt tidsskrift for nyligt (94).

Formålet med TAP-studiet (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) var at undersøge, om behandling med verteporfin reducerer risikoen for synstab sammenlignet med placebo-behandling hos AMD-patienter med subfoveal karydannelse med en flu-

oresceinangiografisk synlig komponent af klassisk karnydannelse, dvs. at en del af karnydannelsen findes over pigmentepitelet. Man havde på forhånd planlagt en subgruppeanalyse med opdeling i karnydannelser med hhv.  $\geq 50\%$  eller  $< 50\%$  klassisk andel af karnydannelsen\* (\* se bilag 1 og ordliste).

Hovedinklusionskriterierne var:

- a. AMD-patienter  $\geq 50$  år gamle
- b. Korrigeret synsstyrke fra 0,1 (6/60) til 0,5 (6/12)
- c. Subfoveal karnydannelse
- d. En klassisk komponent af karnydannelse
- e. Største diameter af læsionen  $\leq 5.400 \mu\text{m}$
- f. Mulighed for at indgå i 2-års opfølgning.

I alt 402 patienter blev behandlet med verteporfin og sammenlignet med 207 placebo-patienter (tilstræbt forhold 2:1). Andelen af kvinder var lidt mindre blandt verteporfin-patienterne end blandt placebo-patienterne, 53% mod 63%. For begge grupper gjaldt, at omkring 98% af deltagerne var af europid afstamning, og at gennemsnitsalderen var omkring 75 år. Yderligere var grupperne sammenlignelige med hensyn til synsstyrke ved påbegyndelse af studiet, læsionens størrelse og sammensætning ved start, og fuldførelse af opfølgningen ved både 12 og 24 måneder. Alle patienter blev genundersøgt hver tredje måned. Ved fluoresceinangiografisk tegn på lækage blev der foretaget fornyet behandling, hvorimod reperfusion (fornyet gennemblødning, betegnet ”*staining*”, da. sværtning) ikke gav indikation for fornyet behandling. Alle *fundus*billeder blev bedømt centralt på et ”reading center”, men det var overladt til den enkelte behandler at afgøre, om der skulle foretages genbehandling, og behandleren havde ikke adgang til reading centerets bedømmelse. Det gennemsnitlige antal behandlinger var det første år 3,4 og 3,7 i hhv. den verteporfin- og den placebo-behandlede gruppe. I det andet år var tallene 2,2 og 2,8.

Studiets primære måleparameter (end-point) var synsstyrke målt med optimal brillekorrektion på bogstavtavle med logaritmisk progredierende bogstavstørrelse (ETDRS-tavle). På baggrund af sygdommens spontane forløb, som er karakteriseret ved et gradvist tiltagende synstab, fastsatte man som succeskriterium et synstab på mindre end 3 linier på denne tavle. Dette svarer til en fordobling af synsvinklen, dvs. at et bogstav skal være dobbelt så stort i størrelse og bredde for, at det kan genkendes.

**1-års-data:** Ved opgørelse af TAP-studiet efter 1 år fandt man, at synet var uændret, forbedret eller reduceret med mindre end 3 linier på synstavlen

hos 61% af de behandlede patienter, men kun hos 46% af patienterne i placebo-gruppen. Ved den i forvejen planlagte subgruppeanalyse viste det sig, at effekten var mest udtalt i øjne med > 50% klassisk karydannelse. I denne gruppe var synstabet begrænset til mindre end eller lig 3 linier hos 67% i behandlingsgruppen mod kun 39% i placebo-gruppen. Patienter behandlet med verteporfin havde efter 12 måneder bibeholdt 6 bogstaver mere end den placebo-behandlede gruppe. Kontrastsensibiliteten, som er et godt mål for patientens evne til at identificere ting i dagligdagen, var stabil i den verteporfin-behandlede gruppe med prædominant klassisk karydannelse, hvorimod der var et signifikant tab i placebo-gruppen. Man fandt desuden en *morfologisk* stabilisering af de subretinale forandringer i behandlingsgruppen i forhold til kontrolgruppen, idet 53% i behandlingsgruppen – mod 24% i placebo-gruppen – bevarede en læsionstørrelse på mindre end 6 MPS DA efter 12 måneder. Den vigtigste bivirkning var en forbigående fotosensibilitet, som trods de udstukne forsigtighedsregler manifesterede sig hos 2% af patienterne inden for 24 timer efter behandlingen. For en mere omfattende gennemgang af bivirkningsprofilen se bilag 6.

**2-års-data:** Ved 2-års-opfølgelsen viste TAP-studiet, at i subgruppen med  $\geq 50\%$  klassisk karydannelse var synstabet begrænset til mindre end eller lig tre linier hos 59% af de verteporfin-behandlede patienter, mens det kun var tilfældet for 31,3% af patienterne i placebo-gruppen. Der var dermed signifikant færre tilfælde af moderat synstab i den behandlede gruppe, og effekten bestod efter to års behandling. I gruppen af patienter med karydannelser af typen  $< 50\%$  klassisk var der derimod ikke forskel på behandlede og ubehandlede ("placebo-behandlede") patienter. I studiet havde der for øvrigt indsneget sig en undergruppe af patienter, som ved reading-centerets bedømmelse var helt uden nogen klassisk karydannelse komponent. Blandt disse relativt få patienter var der en ikke-signifikant tendens til et mere gunstigt forløb for behandlede end ubehandlede patienter. Det kan synes paradoksalt, man der var tale om relativt få patienter. Ved 2-års-opfølgelsen fandt man stort set uændret tolerabilitet og bivirkningsprofil.

## **Multicenterstudie 2: VIP**

I det såkaldte VIP-studie (Verteporfin In Photodynamic Therapy) undersøgte man flere typer af subfoveal karydannelse, bl.a. AMD-patienter med synsstyrke bedre end 0,5, altså bedre synsstyrke end i TAP-studiet, og med en komponent af klassisk karydannelse. Blandt disse patienter var der for få, til at resultaterne kunne opgøres validt efter 12 måneder. Dernæst omfattede studiet patienter med ren okkult karydannelse og synsstyrke bedre end 0,2. I denne gruppe fandt man efter 12 måneder ingen signifikant effekt af verteporfin-behandling. De øvrige sygdomsgrupper, som indgik i VIP-studiet er omtalt senere. Studiet fortsætter og 24-måneders-data kan forventes offentliggjort i foråret 2001.

## Andre photosensitizere

Flere andre photosensitizere er under afprøvning, således SnET2, som nærmer sig afslutningen af et fase 3-studie, lutetium taxaphyrin (Lutex), som befinder sig i afprøvningsfase 1-2 samt mono-L-aspartylklorin e-6 og ATX-S10, der begge er i præklinisk fase (12, 70, 73).

## 2.2. Fotodynamisk behandling af andre øjensygdomme

### Multicenterstudie 2: VIP

I VIP-studiet undersøgte man ud over AMD-patienter også patienter med patologisk myopi, dvs. nærsynethed af en grad, som er forbundet med vævsforandringer af degenerativ karakter i macula lutea (den gule plet). Disse forandringer kan også omfatte karnydannelse, som ofte optræder under fovea centralis (den midterste del af den gule plet). Man undersøgte, om verteporfin-behandling signifikant kunne begrænse synstab sammenlignet med placebo hos patienter med subfoveal karnydannelse sekundær til patologisk myopi (87). Studiet var et dobbeltblindt, randomiseret og placebo-kontrolleret multicenterstudie med deltagelse af 120 patienter fordelt i forholdet 2:1 mellem verteporfin og placebo. Den største tilladte diameter af karnydannelsen var 5.400  $\mu\text{m}$ , og synsstyrken var bedre end eller lig 0,2.

Synsstyrke, kontrastsensitivitet og morfologi var bedre i den verteporfin-behandlede gruppe ved hver 3-måneders undersøgelse, og ved 12 måneder fandt man, at synstabet var begrænset til mindre end 8 bogstaver på ETDRS-tavlen ( $< 1,5$  linier) hos 72% af de verteporfin-behandlede mod kun 44% af de placebo-behandlede. Desuden fandt man, at 32% af de behandlede havde vundet  $\geq 5$  bogstaver ( $\geq 1$  linie på synstavlen), mod kun 15% af de ubehandlede. Konklusionen var, at man kan anbefale fotodynamisk behandling med verteporfin for den undersøgte gruppe af patienter (87).

Herudover har præliminære studier påvist i det mindste en kortvarende gunstig morfologisk effekt med nedsat eller ophørt fluorescein-lækage fra karnydannelsen uden synstab i et mindre antal patienter med karnydannelse som følge af specielle øjensygdomme som okulært histoplasmosis syndrom, angioide streaks og i *idiopatiske* tilfælde (86). Andre øjensygdomme hvor man kan forestille sig gunstig effekt af fotodynamisk terapi er angiomer ved Von Hippel Lindau's sygdom, choroidale hæmangiomer, andre øjensygdomme med sekundær subretinal karnydannelse, såsom toxoplasmose, PIC (punktat indre choroidit), traumer, Bests sygdom, Stargards sygdom, Sorsbys fundusdystrofi m.fl.



# 3

## Patienten

Grundsygdommen ARM medfører i reglen kun en langsomt indsættende svækkelse af synet. Hurtigere forløbende synsnedsættelse er i reglen forårsaget af en komplikation til grundsygdommen i form af karydannelse bag nethinden. Karydannelsen består i begyndelsen blot af umodne kar, som senere udvikles til modne kar indlejret i fibrøst arvæv. De umodne kar er skrøbelige og bløder og lækker væske under nethinden, mens karrene i det modne arvæv er tætte, ligesom væksten af arvævet går i stå, når det har nået en vis udstrækning. Eftersom arvævet er kilet ind mellem pigmentepitelet og *fotoreceptorerne* forstyrrer det fotoreceptorernes ernæring, og deres funktion går gradvis tabt. Når slutstadiet er nået, vil der i reglen være en stabil synsfunktion – med udsøgt centralsyn, men bevaret orienteringssyn. På grund af den manglende funktion af synsfeltets centrum mister man evnen til at læse og genkende ansigter og andre detaljer.

Forekomsten af AMD er stigende på grund af ændringen af befolkningens alderssammensætning, idet antallet af ældre stadig øges. Samtidig stiger forventningerne til livskvaliteten i alderdommen. AMD udgør derfor et alvorligt problem for befolkningens helbredsrelaterede livskvalitet. Flere undersøgelser viser, at livskvaliteten hos patienter med svært nedsat centralsyn er på niveau med patienter med gigt eller kronisk lungesygdom (bilag 5, 100). Aftagende centralsyn på patientens bedst seende øje er tydeligt korreleret til aftagende livskvalitet (15). Når man kun har en beskedent rest af centralsynet, dvs. lav synsstyrke, vil et yderligere synstab, f.eks. fra 0,1 til 0,04, medføre et markant fald i livskvalitet (utility-value). Patienterne beskriver konkrete funktionstab som følge af denne synsnedsættelse, specielt ved brug af svagtsynsoptik, skrivning, madlavning, fjernsynskigning (15). Det er velkendt, at muligheden for at anvende svagsynshjælpemidler hænger nøje sammen med synsstyrken på afstand, og at selv små ændringer har stor betydning for funktionsniveauet. Målemetoder til afdækning af synsfahængige aktiviteter i dagligdagen (VF-14 (89) og NEI-VFQ (47); se bilag 5) har desuden vist, at svagtsynshjælpemidler signifikant bedrer svagtseendes livskvalitet (82).

Der er ikke publiceret data vedrørende betydningen af verteporfin-behandling for patienternes synsrelaterede livskvalitet. Man kan imidlertid jævn-

føre med en analyse af resultatet af fotokoagulationsbehandling af klassisk subfoveal karydannelse efter MPSG-forskrifter. Denne behandling har en dokumenteret gavnlig langtidseffekt på synsstyrken, men på grund af dens umiddelbart synsnedsættende effekt er den kun i ringe grad blevet anvendt uden for kontrollerede studier. Man har opgjort synsgevinsten til 0,257 *QALY* (kvalitetsjusterede leveår) pr. behandlet patient (16). Det er derfor relevant at sammenligne PDT med fotokoagulationsbehandling for subfoveal karydannelse, idet PDT bør være bedst, hvis den skal kunne vinde klinisk fodfæste. Hos den PDT-behandlede patient faldt den gennemsnitlige synsstyrke over en 2-årig observationstid fra 0,2 til ca. 0,12, mens placebo-behandlede øjne i det samme studie faldt fra 0,2 til ca. 0,07 (10). Efter fotokoagulationsbehandling faldt synsstyrken over en 4-års periode fra 0,16 til 0,06, mens ubehandlede øjne faldt fra 0,16 til 0,04 i det samme studie (16). På grund af det umiddelbare synstab ved fotokoagulationsbehandling opstår et synsmæssigt efterslæb i den behandlede gruppe, som først indhentes efter to år, hvor de to grupper har omtrent samme synsstyrke. Derfor er det ikke relevant at sammenligne med fotokoagulationsdata to år efter behandlingen. Hvis man antager, at synsstyrken i det tredje og fjerde år efter PDT falder med aftagende hastighed i forhold til de to første år, medfører det ovenstående, at behandlingsgevinsten målt i *QALY* er større efter PDT end efter fotokoagulationsbehandling (16). Hertil bidrager ikke mindst, at patienten ved PDT undgår det umiddelbare synstab, som opstår ved den lokalt destruktive fotokoagulationsbehandling.

Det har indlysende betydning for den funktionsmæssige betydning, om behandlingen sker på patientens bedste seende eller ringest seende øje, idet et øje med væsentligt ringere syn end naboøjet ikke bidrager væsentligt til det samlede (binokulære) syn eller, i værste fald, medvirker direkte til at forringe samsynet på grund af formforvrængning (*metamorfopsi*). Det medfører visse paradoksale forhold, f.eks. at patienten kan opleve en bedring af det samlede syn både ved succesfuld reduktion af metamorfopsi, med bevaret syn på det dårligste øje, og ved udslukkelse af centralsynet på et øje med forvrænget centralsyn. Vurderingen af behandlingseffekten på det ringeste øje vanskeliggøres yderligere af, at behandling primært sker for at bevare et så godt syn som muligt, i tilfælde af at det for tiden bedste øje skulle blive ramt af sygdom. Den individuelle prognose for udvikling af sygdom på det bedste øje må altså tages med i betragtning.

Der er ikke fundet nogen korrelation mellem utility-value og synet på det dårligst seende øje (15). Man ved imidlertid, at 42% af patienter med ensidig subfoveal karydannelse vil udvikle karydannelse i deres andet øje inden for 5 år (62). Der er derfor stor sandsynlighed for, at det første sygdomsramte øje inden for en overskuelig tidsramme kan ende med at blive patientens bedste øje. Der findes endog undergrupper med morfologiske træk, som indikerer en særlig høj tilbøjelighed til udvikling af karydan-

nelse, helt op til 87% inden for 5 år (talrige *konfluerende* druser, fokal hyperpigmentering og systemisk arteriel blodtryksforhøjelse (62)).

I klinisk praksis viser det sig ofte, at subretinal karydannelse ofte passerer udiagnosticeret, således at patienterne først kommer til øjnlæge, når de oplever en nedgang i centralsynet på det sidste øje. I MPSG-studiet fandt man, at 28% af patienterne, der møder frem med en frisk subfoveal karydannelse i det ene øje allerede har en mere fremskreden subfoveal karydannelse bag fovea i det modsidige øje (61). I den nedenfor beskrevne opgørelse fra Københavns Amt fandt man en tilsvarende forekomst på 29%.

*Sammenfattende* gælder det, at for den svagtseende er det vigtigt at kæmpe for bevarelsen af så godt et centralsyn som muligt. Der er intet, der tyder på, at der findes en tærskel under hvilken en yderligere synsforringelse er uden praktisk betydning. Set i den sammenhæng må PDT anses for at være et attraktivt behandlingstilbud for patienter med subfoveal karydannelse, navnlig når det gælder behandling af sidste øje, men også når det gælder bevarelsen af det bedst mulige syn på det dårligst seende øje, idet der er betydelig risiko for, at patienter med AMD også udvikler karydannelse på dette øje inden for 5 år efter sygdomsudbruddet på det første øje.





# 4

## Organisationen

Fotodynamisk behandling af subretinal karydannelse foregår ambulant og kræver kun beskedne investeringer i apparatur. Udvælgelses- og behandlingsproceduren er imidlertid omkostningskrævende, idet kun en lille del af alle AMD-patienter på et givet tidspunkt opfylder kriterierne for PDT, hvorfor et større antal patienter skal undersøges af kompetente øjenlæger for at finde de behandlelige tilfælde, og idet medicinudgifterne er betydelige.

### 4.1. Personalebehov

Det samlede undersøgelses- og behandlingsforløb vil typisk omfatte undersøgelse hos praktiserende øjenlæge, hvorfra der henvises til sygehusafdeling med henblik på yderligere undersøgelse af tilfælde, hvor der formodes at være indikation for PDT. I speciallægepraksis kan der forventes en øget tilgang af patienter, som ønsker deres øjensygdom vurderet. Uanset at PDT kun er relevant for friske tilfælde af karydannelse kan man forvente, at patienter med andre stadier af AMD vil søge øjenlæge i stort omfang.

På sygehus medgår der, skønsmæssigt, ½ times sekretær- og sygeplejerskearbejde til administrative procedurer inklusive oprettelse og skrivning af journal, ½ times sygeplejerskearbejde til synsstyrkemåling og pupildilatation, og ½ times lægearbejde til klinisk undersøgelse. Den del af patienterne, hvor der ikke findes indikation for PDT, vil herefter kunne afsluttes eller visiteres videre til anden behandling. Hvis der formodes at være indikation for PDT udføres fluoresceinangiografi. Dette kræver ½ times sygeplejerskearbejde, ½ times fotografarbejde samt ¼ times lægearbejde til udførelse og vurdering af angiografien. For den del af patienterne, som skal have PDT kræver dette yderligere 1 times sygeplejerskearbejde og ¼ times lægearbejde.

**TABEL 1****Personaletimer pr. behandling:**

Læge	1 time
Fotograf (evt. sygeplejerske)	½ time
Sygeplejerske	2 timer
Sekretær	½ time

Med en på baggrund af litteraturen estimeret tilgang af 500 nye behandlingskrævende AMD-tilfælde pr. år (se bilag 4) og en behandlingsfrekvens på 3,4 det første år, 2,2 det andet år og antagelig 1,3 det tredje år (11) vil antallet af PDT-behandlinger årligt i Danmark blive omkring 3.450, stigende fra 850 det første år, til 2.250 det andet år, 3.125 det tredje år og endelig 3.450 det fjerde år, hvor man kan forvente at nå en ligevægt mellem nyttilkomne og afsluttede tilfælde, såfremt man antager, at der ikke skal behandles ud over 3 år. Den danske incidensopgørelse fra Københavns Amt (bilag 4), hvor der er omtalt de hidtidige erfaringer med PDT-behandlingen, viser dog, at tilgangen hidtil kun har været på, hvad der svarer til 270 nye tilfælde pr. år i Danmark. Dermed bliver det estimerede antal årlige PDT-behandlinger 1.863, stigende fra 459 over 1.215 og 1.688 i hhv. det første, andet og tredje år.

Der skal udføres mindst en fluoresceinangiografi for hver behandling, og der vil desuden blive udført et antal angiografier på patienter, hvor man ikke finder indikation for PDT. Ligeligt fordelt på de 15 øjenafdelinger, hvor man aktuelt udfører fluoresceinangiografi, betyder det, at der skal udføres mindst 350, respektive 180 ekstra angiografier årligt pr. afdeling, under den antagelse at der udføres 1,5 angiografier (ref) for hver PDT-behandling, der gennemføres. I det omfang undersøgelserne centraliseres på enkelte afdelinger vil belastningen dér blive tilsvarende større.

Med den forventede stigning i antal patienter, og i undersøgelser og behandling af disse, i oftalmologiske afdelingers ambulatorier, vil der være et tilsvarende øget behov for ikke kun speciallæge- men også fotograf-, sygeplejerske- og sekretærressourcer. Desuden vil et forøget patientflow i ambulatorierne betyde et større pladsbehov. Hvis man antager, at der skal anvendes de ovenfor anførte personaleressourcer for hver PDT-behandling, der bliver indledt, vil det samlede ressourcebehov på landsbasis, i tilfælde af 500 nye behandlingskrævende patienter årligt, eksklusive undersøgelser der ikke fører til behandling (som allerede i et vist omfang udføres allerede i dag), blive omkring 3.450 lægetimer, 6.900 sygeplejersketimer, 1.725 fotograftimer og 1.725 sekretærtimer i det fjerde år. Såfremt det "kun" drejer sig om 270 nye tilfælde om året, vil tallene tilsvarende være henholdsvis 1.863 timer for læger, 3.726 timer for sygeplejersker og 932 timer for sekretærer og fotografer.

## 4.2. Subspecialisering

Diagnostik og behandling af subretinal karydannelse kræver særlig kompetence inden for maculasygdomme. Der findes i Danmark ingen formel subspecialisering blandt øjnlæger, som kan danne baggrund for administrativ regulering af udførelsen af fotodynamisk behandling. Området reguleres imidlertid af de generelle bestemmelser om god og forsvarlig lægefaglig adfærd, som forpligter enhver læge til at udføre sit arbejde på et niveau, som ikke afviger væsentligt fra den bedste standard på området (ref.). Samme normer begrænser bl.a. antallet af øjnlæger, som udfører operation for f.eks. grå stær. Der er ingen erfaringer fra dette område som antyder, at den enkelte øjnlæge skulle være ude af stand til at erkende sine faglige begrænsninger. Hævdvunden praksis for anvendelse af retinal fotokoagulationsbehandling indikerer, at alle større sygehuses øjenafdelinger potentielt vil kunne foretage PDT-behandling på forsvarligt niveau. Man bør dog i hvert enkelt tilfælde overveje, om patienttilgangen vil være stor nok til, at man kan opnå rutine i afvejningen af indikationerne for genbehandling. Det må anbefales, at man forud sikrer en passende kapacitet til subspecialiseret *maculopati*-vurdering og udførelse af fluoresceinangiografi. Der kan således ikke postuleres nogen rimelig grund for at begrænse antallet af behandlingscentre eller for at regulere disses geografiske fordeling.

Iværksættelse af PDT vil således kræve, at der gives mulighed for at mindst én læge og én sygeplejerske får mulighed for at udvikle den nødvendige kompetence til udførelse af denne behandling. For sygeplejerskens vedkommende gælder det, at der skal indøves en særlig procedure for intravenøs lægemiddelinfusion og for information af patienten om de særlige forholdsregler, der skal iagttages for at beskytte patienten mod lys i de første to døgn efter behandlingen.

Der er allerede på nuværende tidspunkt mangel på speciallæger i oftalmologi. Den mangel kan forventes at blive større i de kommende år, ikke mindst i speciallægepraksis. Man kan derfor anbefale, at man i videst muligt omfang søger at udlægge de procedurer til andre personalegrupper, som ikke behøver at varetages af læger.

## 4.3. Henvissningsmønsteret

Antallet af patienter, der henvises til øjenafdeling for vurdering og eventuel behandling med PDT, kan forventes at blive markant forøget. Sådanne patienter er dog også tidligere i varierende omfang blevet henvist til vurdering og behandling med fotokoagulation. Det skyldes bl.a., at det i mange tilfælde er vanskeligt for praktiserende øjnlæger at skelne mellem *juxtafoveale*, *ekstrafoveale* og *subfoveale* karydannelser, hvoraf i almindelighed kun de to førstnævnte er blevet behandlet med fotokoagulation. Hvis

man derfor antager, at de fleste patienter med synsstyrke bedre end eller lig 0,1 og subfoveal karydannelse også tidligere er blevet henvist til sygehus, så vil antallet af henvisninger til sygehusenes øjenafdelinger ikke stige væsentligt på grund af indførelsen af PDT.

#### 4.4. Ny teknologi

I den aktuelle sammenhæng er det relevant at søge løsninger på det stigende ressourcebehov i ny teknologi. Det forekommer specielt relevant at søge at udnytte ny telemedicinsk teknologi til at fremme udvekslingen mellem praksis og sygehussektor og mellem sygehusenes øjenafdelinger indbyrdes. Eksisterende informationsteknologi – og en mere udbredt anvendelse af digital fotografering af øjenbaggrunden – kan anvendes til at opnå en hurtigere henvisning til sygehusene, og en vurdering baseret alene på billederne vil kunne afklare mange tilfælde, hvor PDT ikke er relevant. Samlet kan telemedicinske løsninger give patienterne en bedre og hurtigere service, spare transport og ventetid, reducere tabt arbejdsfortjeneste, og måske reducere de drifts- og samfundsøkonomiske udgifter. Det er allerede vist, at den praktiserende øjenlæge kan fotografere nethinden, maile det digitale billede til vurdering andetsteds, og modtage svar inden for et døgn eller bestille konsultation on-line på øjenafdelingen. Hvorvidt man kan reducere omkostningerne ved indførelse af telemedicin er *usikker*; økonomiske analyser har hidtil ikke kunnet fremvise sparede omkostninger (71).

# 5

## Økonomien

Den medicinske teknologivurdering af fotodynamisk behandling med ver-teporfin er opdelt i en driftsøkonomisk og en samfundsøkonomisk del. Den driftsøkonomiske analyse omhandler primært konsekvenserne for driften af sygehusvæsenet, herunder det nødvendige indkøb af apparatur og lægemiddel, samt det nødvendige personaleforbrug. Den samfundsøkonomiske analyse omhandler et skøn og betragtninger over omkostninger, ikke kun i sundhedsvæsenet, men også i social- og servicesektoren.

Den økonomiske analyses overordnede rolle er således at fremkomme med information om det nødvendige ressourceforbrug ved anvendelsen af den medicinske teknologi og sammenligne med de sundhedsgevinster, der opnås herved, altså at informere om, hvorvidt teknologien er omkostnings-effektiv ud fra en samlet samfundsmæssig betragtning.

Nærværende analyse er en cost-utility analyse, idet konsekvenserne af den fotodynamiske behandling opgøres i form af kvalitetsjusterede leveår (QALY). I analysen indgår alene direkte omkostninger i sundhedsvæsenet (personale, lægemidler mv. og afskrivning på apparatur). Andre direkte omkostninger f.eks. patienternes udgifter til transport, uformelle plejeres tid (f.eks. familie og venners tidsforbrug til pleje og hjælp, og udgifter til foranstaltninger i den sociale sektor (plejehjem, hjemmehjælp etc.) indgår ikke i analysen, da der ikke foreligger data for interventionens eventuelle påvirkning af sådanne udgifter. Indirekte omkostninger i form af tabt produktion som følge af sygdommen indgår ikke i analysen. Det gennemsnitlige produktionstab vil formodentligt være relativt beskedent pga. patienternes alder.

En økonomisk analyse kan udføres med forskellige perspektiver. Nærværende analyse har udgangspunkt i det bredeste perspektiv, det samfundsmæssige perspektiv, hvilket anbefales af bl.a. danske og canadiske guidelines (2, 17).

Ængstelse, nervøsitet og lignende indgår ikke på omkostningssiden i en økonomisk analyse, men kan evt. indgå i bestemmelsen af QALY's (22). I nærværende analyse er ressourceforbruget i praksis antaget ens for alle patienter i analysen. Metoden til at anslå det relevante ressourceforbrug er

review af litteratur om incidens af AMD (bilag 3), og egne retrospektive incidensdata ved undersøgelse af klinisk database og gennemgang af journaler og digitaliserede nethindefotos ved øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev, 1996-1998 (bilag 4). Herefter er der ekstrapoleret til landsniveau fra studiepopulationen.

## 5.1. Driftsøkonomi

Vurderingen af driftsøkonomien omfatter udgifter og evt. indtægter ved indførelsen af teknologien på hospitalet.

*Investeringsbehovet* for hvert behandlingssted (øjenafling/øjnelægepraksis) ved indførelsen af den fotodynamiske behandling af subretinal karydannelse omfatter et særligt laserapparat til nøjagtigt dosering og projektion af det lys, der skal til for at aktivere lægemidlet. Prisen for dette udstyr er aktuelt ca. 250.000 kr. (L. Voldum, Novartis Ophthalmics). En infusionspumpe til den intravenøse medikamentadministration koster ca. 10-12.000 kr. (L. Voldum, Novartis Ophthalmics). Den forventede levetid kan for begge apparater anslås til mindst fem år.

Indkøbsprisen for *lægemidlet* verteporfin er 9.945 kr. pr. behandling. På baggrund af overvejelserne i punkt 4.1 og bilag 4, kan man anslå *udgifterne for det danske sundhedsvæsen til lægemidlet alene*, til et årligt beløb på 19-34 mio. kr., alt efter hvilket scenarie (270 respektive 500 ny-behandlede patienter pr. år), man vælger at anse for mest realistisk.

Det afledte behov for speciallæge-, sygeplejerske-, fotograf- og sekretærtimer kan anslås på baggrund af et *personalebehov* til hver enkelt behandling på skønnet 4,0 persontimer, speciallæge/fotograf/sygeplejerske/sekretær, (se 4.1 *Personalebehov*), hvilket medfører udgifter på 1,7-3,1 mio. kr. årligt på landsplan i de to skitserede scenarier, hvor der er regnet med gennemsnitlige lønrater for de forskellige personalegrupper på respektive 376 kr., 250 kr., 154 kr. og 148 kr. for respektive speciallæge-, fotograf-, sygeplejerske- og sekretærtimer.

Man kunne desuden forudse let forøgede omkostninger også til praktiserende øjenlæger, men der vil formentlig ikke nødvendigvis være tale om et øget antal ydelser, men snarere om forøget ventetid for, eller omprioritering af, andre patientkategorier.

## 5.2. Samfundsøkonomi

Omkostningerne vedrører lægemidlet, anskaffelse af laserapparat, personaleforbrug på øjenafdelingerne i forbindelse med undersøgelser og behandling, udgifter til patienttransport og udgifter til primærsektoren, de praktiserende øjenlæger. Den potentielle samfundsgevinst opstår ved et reduceret behov for hjemmehjælp, synsunderstøttende og synstabskom-

penserende hjælpemidler og institutionspladser, med tilhørende besparel-  
sespotentiale. Forskellen mellem omkostning og besparelspotentialet  
udgør nettoomkostningerne. I en samfundsøkonomisk kontekst vil man  
gerne, men ikke nødvendigvis, kunne sætte nettoomkostningerne i forhold  
til et kvantitativt udtryk for behandlingseffekten og behandlingens værdi  
for patienten.

De samfundsøkonomiske omkostninger består bl.a. af de direkte udgifter  
til behandlingen (lægemiddel, personaleforbrug, apparatur), som fremgår  
af afsnittet om driftsøkonomi. Dertil kommer udgifter til transport, som  
afhænger af den gennemsnitlige transportvej for patienterne i optageområ-  
det. Forsigtigt anslået kan den sættes til 2 x 10 km, til en kilometertakst på  
10 kr. (jf. den danske MTV-rapport for beta-interferon), hvilket vil give  
omkostninger på 375.000-700.000 kr. årligt i Danmark, alene for patienter  
der gennemfører behandling.

Når man tillægger afskrivninger på apparatur og de skønnede 4 person-  
timer pr. behandling til lægemidlets indkøbspris fremkommer de samlede  
direkte omkostninger på ca. 11.100 kr. pr. behandling. Som det fremgår er  
langt den tungeste del af omkostningerne *udgiften til lægemidlet*.

## TABEL 2

### Samlede direkte omkostninger pr. behandling:

Lægemiddel	9.945 kr.
Persontimer	885 kr.
Afskrivning af apparatur, diverse materialer	270 kr.
I alt pr. behandling	11.100 kr.

I primærsektoren, hos de praktiserende øjenlæger, kan der forventes et  
øget pres på at komme til øjenundersøgelse, i kraft af den opmærksomhed  
et nyt behandlingstilbud medfører. Derimod må man forvente, at patien-  
terne af den aktuelle type også tidligere har søgt øjenlæge, idet der jo også  
tidligere har eksisteret et behandlingstilbud på området. Det er derfor  
sandsynligt, at der i høj grad vil være tale om en forbigående øget efter-  
spørgsel. Det kan dog forventes, at der vil være et bestående krav om at  
komme hurtigere frem til øjenlægeundersøgelse. I behandlingsperioden vil  
patienten oftest følges på en sygehusafdeling, hvorfor den praktiserende  
øjnlæge i behandlingsperioden ikke belastes yderligere. Eftersom der er  
relativ mangel på øjenlæger, navnlig i speciallægepraksis, kan man for-  
vente et øget pres på denne sektor, måske med forøget ventetid til følge for  
andre patientgrupper.

Man kan argumentere for samfundsøkonomiske gevinster i form af redu-  
cerede udgifter til hjemmehjælp og institutionspladser, i kraft af at de



behandlede vil have et større overskud til at klare sig selv. Det er imidlertid klart, at den pågældende patientgruppe har et vidtgående samfundsmæssigt usynligt handicap, idet de for størstepartens vedkommende har taget afsked med arbejdsmarkedet, og fordi deres handicap nok er livskvalitetsmæssigt alvorligt, men samtidig ikke medfører tab af evnen til at klare sig selv i eget hjem, trods tab af læsesyn, sociale færdigheder, og muligheden for at følge med på fjernsynet. Omkostningerne til hjælpemidler vil næppe mindskes, idet selv de patienter som behandles med god effekt fremdeles vil være svagtseende og derfor også vil have brug for hjælpemidler.

Livskvalitet er korreleret til det centralsyn, som PDT hjælper med til at bevare, og til evnen til at bruge svagsynshjælpemidler, som igen er stærkt afhængig af centralsynsresten. I henseende til sammenhængen mellem afstandssyn og livskvalitet (bilag 5, 16) har man bestemt en tarif, utility value, for hver enkelt visusværdi og helbredstilstand, således at man kan bestemme værdien i livskvalitetsmål af restsyn på f.eks. 0,2 i forhold til et restsyn på 0,025. Disse utility-values er af værdi for beregningen af nyttemål, som f.eks. kvalitetsjusterede leveår, QALY's, som kan anvendes i cost-effectiveness analyser af en lægevidenskabelig behandling. Således har man beregnet cost-effectiveness for laserfotokoagulation af subfoveale karnydannelse, efter MPSG-kriterier, til 5.629 \$ pr. QALY, med en årlig diskonteringsrate på 3%. Dette betegnes som yderst omkostningseffektivt (16, bilag 5), men man bør være opmærksom på, at det drejer sig om omkostninger i USA og således implicerer forskelle i sundhedssystem (USA: Udpræget privatorganiseret og forsikringsbaseret) og arbejdsmarkedsforhold.

### 5.3. Omkostnings-effektivitet

Med udgangspunkt i de begrænsede effekt-data, der i øjeblikket er tilgængelige, er der foretaget en foreløbig beregning af forholdet mellem omkostninger og effekt.

Effekten opgøres som kvalitetsjusterede leveår<sup>1</sup>. I beregningen er anvendt data fra TAP-studiet om effekten af PDT på synsstyrken. Data fra 325 amerikanske patienter viser, at livskvaliteten afhænger af synsstyrken i det bedste øje (15, 16), og disse data anvendes til at estimere effekten af PDT-behandling på livskvalitet i årene efter første behandling. Det antages i denne analyse, at danske AMD-patienters værdisætning af synsstyrkeændringer svarer til de amerikanske data. Da primærdata fra TAP-studiet ikke har været tilgængelige, så er livskvalitetsændringen for alle patienter beregnet som den livskvalitetsændring, der svarer til forskellen mellem den gennemsnitlige synsstyrke i behandlings- og placebo-armene i TAP-

---

1. For en nærmere diskussion af dette effektmål se f.eks. Alban mfl. Sundhedsøkonomi. Principper og perspektiver. DSI-rapport 99.01. København 1999.

studiet<sup>2,3</sup>. Beregningen af den gennemsnitlige gevinst i kvalitetsjusterede leveår er baseret på aldersfordelingen blandt 74 patienter behandlet på KAS Herlev. Herudover antages aldersspecifik dødelighed og kønsfordeling at svare til den danske befolkning (se tabel 4 for aldersfordeling i bilag 4).

Antallet af vundne kvalitetsjusterede leveår er opgjort for en 2-års-periode, hvor der er synsstyrkedata fra TAP-studiet. Hvis man herudover er villig til at antage, at synsstyrkeforskellen i de efterfølgende år svarer til synsstyrkeforskellen efter 2 år, så kan antallet af vundne kvalitetsjusterede leveår over en længere tidshorizont beregnes. Her er valgt en tidshorizont på 15 år.

Accepteres Browns resultater, så er livskvaliteten primært afhængig af synsstyrken i patientens bedste øje. Dette betyder, at gevinsten i kvalitetsjusterede leveår vil være forskellig afhængig af, om der er tale om en patient som – efter at have haft et godt syn på begge øjne – får konstateret AMD og bliver behandlet i ét øje; eller om der er tale om en patient, der allerede har en kraftig synsnedsættelse i det ene øje, og derefter får konstateret AMD og bliver behandlet i det andet og bedste øje.

For 28% af patienterne behandles det bedste øje, idet der allerede er nedsat syn i ét øje som følge af AMD.

For denne type af patienter er det beregnet at PDT-behandling af det bedste øje betyder, at der vindes 0,06 kvalitetsjusterede leveår inden for de første 2 år efter behandlingsstart, mens der over en 15-års-periode vindes 0,29 kvalitetsjusterede leveår.

De samlede direkte omkostninger pr. behandling er opgjort til ca. 11.100 kr., hvilket betyder, at et gennemsnitligt behandlingsforløb med i alt 5,5 behandlinger i løbet af de første 2 år vil koste 61.050 kr. og hele behandlingsforløbet – inklusiv endnu en behandling i det tredje år – vil koste 72.150 kr. I beregningen af de samlede behandlingsomkostninger indgår det lysaktiverbare lægemiddel, personale, samt afskrivninger på udstyr.

Set over en 2-årig periode vil omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår være knap 1 mio. kr., mens omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår over 15 år vil være omkring 250.000 kr. Tabel 3 viser effekten af at diskontere omkostninger og sundhedsgevinster med hhv. 3% og 5%. Da behandlingsomkostningerne er koncentreret i de første 3 år, mens gevinsten i livskvalitetsjusterede leveår er strakt ud over en længere peri-

- 
2. Da livskvalitetsscoren ikke er en lineær funktion af synsstyrke, så vil beregningen på basis af gennemsnitstal kunne afvige fra en beregning baseret på de individuelle synsstyrkeændringer.
  3. Livskvalitetsscore for gennemsnitsværdierne i TAP-studiet er beregnet ved lineær interpolation baseret på data fra Brown (15, 16).

ode bevirker diskontering, at forholdet mellem omkostninger og effekt forringes i beregningen med en tidshorisont på 15 år.

**TABEL 3**

**Omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår vundet ved PDT**

Tidshorisont	Diskonteringsrate		
	0 %	3 %	5 %
<b>2-års-periode (RCT data)</b>	952.495	958.329	962.140
<b>15-års-periode</b>	249.685	280.619	301.042

Holder man sig i omkostningseffekt-beregningen snævert til den tidshorisont, hvor der er dokumentation for behandlingseffekten, så er behandlingen klart ufordelagtig set ud fra en omkostnings-effektivitets synsvinkel. Da det må forventes, at der vil være en effekt af PDT-behandlingen ud over 2 år, så vil det være mere rimeligt at vurdere omkostningseffekt-forholdet målt over en længere periode. Anlægges et 15-års perspektiv er PDT-behandling mere på niveau med andre nye og relativt dyre behandlinger, men det må stadig erindres, at disse tal er baseret på *antagelser* om effekten af PDT-behandling efter år 2. Der er altså ikke på nuværende tidspunkt nogen fyldestgørende dokumentation for omkostningseffektiviteten af PDT-behandling.

Resultaterne af beregningerne vil være følsomt over for ændringer i behandlingseffekten, tidshorisonten og prisen på lægemidlet.

Forholdet mellem omkostninger og effekt i form af vundne kvalitetsjusterede leveår er markant anderledes, når behandling af første øje med AMD vurderes. Baseret på en rigid tolkning af Browns resultater er nytteværdien af behandling af det første øje nul i en årrække indtil AMD eller andre øjenforandringer forringer synet på det andet øje. Effekten kan illustreres med tre eksempler:

A: En 75-årig med en forventet restlevetid på 10 år har kraftigt nedsat synsstyrke på ét øje, og får konstateret AMD i det andet og bedste øje. PDT-behandling vil her med den anvendte beregningsmodel kunne antages at vinde ca. 0,43 kvalitetsjusterede leveår til en pris på ca. 72.000 kr. Anvendes en diskontering på 3% er omkostningseffekt-forholdet ca. 188.000 kr. pr. kvalitetsjusteret leveår.

B: En 75-årig med 10 års restlevetid får konstateret og PDT-behandlet AMD i første øje og 5 år senere konstateres ubehandlelig AMD i det andet øje. Her vindes ved PDT-behandling i år 1 i alt 0,23 kvalitetsjusterede leveår i år 6-10. Da behandlingsomkostningen er de samme bliver forholdet mellem omkostninger og effekt væsentligt ringere, ca. 385.000 kr. pr. kvalitetsjusteret leveår.

C: En 75-årig med 10 års restlevetid får konstateret og PDT-behandlet AMD i første øje og 5 år senere konstateres AMD i det andet øje, der også behandles med PDT. Hvis behandlingsresultatet for det andet øje ikke adskiller sig fra behandlingsresultatet på det første øje, så forbedrer PDT-behandling af det andet øje ikke livskvaliteten, der afhænger af synsstyrken i det bedste øje. Derfor vindes samlet – som i eksempel B – 0,23 kvalitetsjusterede leveår i år 6-10. Derimod er der udgifter til 2 behandlingsforløb, og forholdet mellem omkostninger og effekt bliver derfor endnu ringere end i eksempel B, ca. 736.000 kr. pr. kvalitetsjusteret leveår.

Eksemplerne illustrerer, at PDT-behandling af første øje i en række tilfælde vil være væsentligt mindre omkostningseffektivt end behandling af andet øje på personer, som allerede har væsentligt nedsat syn på ét øje.

### **Diskussion:**

En praktisk, klinisk implementering af én af de ovennævnte overvejelser afledt af forskelsbehandling af førsteøjesygdom og andetøjesygdom kan være problematisk. Der er ingen præcedens for at foretage en sådan håndtering af førsteøjesygdom, idet man ikke kan forudse den enkelte patients synshelbredsmæssige fremtid. AMD-patienter med karnydannelse bag nethinden på første øje er i høj grad disponerede for at få samme sygdom på deres andet øje. Man ved, at 42% af patienter med ensidig subfoveal karnydannelse vil udvikle karnydannelse i deres andet øje inden for 5 år (62), og at der endog findes undergrupper med morfologiske træk, som indikerer en særlig høj tilbøjelighed til udvikling af karnydannelse, helt op til 87% inden for 5 år (talrige konfluerende druser, fokal hyperpigmentering og systemisk arteriel blodtryksforhøjelse (62)). På grund af patienternes alder har de imidlertid også en høj risiko for at udvikle anden øjensygdom, evt. ubehandlelig og blindhedsmedførende, på et aktuelt rask øje. I en sådan situation er der ingen fortrydelsesmulighed, hvis man har forpasset chancen for at sikre et så godt syn som muligt på ”reserveøjet” ved at afstå fra rettidig behandling.

I forbindelse med operation for grå stær har man undersøgt, om det lønner sig at operere mere end et øje. I lighed med, at man har fundet en korrelation mellem DLTV-score (se bilag 5) og synet på det dårligste øje hos synshandikappede med AMD (32, 51), har man for operation af andet øje for grå stær fundet en bedring af funktionsevnen (20). Der er ingen umiddelbar analogi mellem de to tilstande, idet de fleste patienter med grå stær har et fuldt synspotentiale efter vellykket operation, inklusive samsyn med stereopsis (dybdesans) og en betydelig gene betinget af blænding og sløret syn på et uopereret øje. Ved AMD med centralsynsnedsettelse på begge øjne er forholdet mere kompliceret, idet der ofte optræder formforvrængning (*metamorfopsi*) og deraf følgende samsynsbesvær. I den situation kan patienten opleve det paradoksale, at det binokulære syn bedres, når den

sidste rest af centralsyn svinder på det første øje. På de anden side oplever de i reglen også en bedring af samsynet, når metamorfopsien på det første syge øje reduceres efter vellykket fotodynamisk behandling.

I modsætning til grå stær er der ingen mulighed for at udføre fotodynamisk behandling på et senere tidspunkt, hvis man undlader at gøre det primært. Derfor gør man sig i almindelighed de samme anstrengelser for redde et førsteøje som et andetøje. Man kan næppe forvente, at patienterne er motiverede for ikke at få behandlet deres første syge øje, da de jo kan risikere at miste synet på det bedste øje på grund af anden sygdom. Et manglende offentligt behandlingstilbud til førsteøjebehandling vil utvivlsomt skabe en stor efterspørgsel efter privat behandling, hvad der næppe vil være politisk acceptabelt i Danmark.

AMD med subretinal karydannelse på første øje er ofte længere fremskredent, når patienten når frem til øjenlægen end tilsvarende sygdom på det andet øje. Det skyldes, at sygdommen vidtgående kan udvikle sig uopdaget på første øje, mens den hurtigt opdages på det bedste øje. Det er derfor relevant at se på hvilken sammensætning af første- og andetøjesygdom, der optræder i praksis, og hvordan synsstyrkefordelingen er i den pågældende population. Den samlede sundhedsøkonomiske analyse bør vægtes i overensstemmelse med den relative forekomst af førsteøjesygdom og andetøjesygdom. Med baggrund i egne data fra Københavns Amt (bilag 4) kan man anslå, at for 29% af de nye patienter der sættes i behandling drejer det sig om andet øje, og således drejer det sig for 71%'s vedkommende om første øje. I klinisk praksis bør der foretages en individuel helhedsvurdering af den enkelte patient, hvor man tager hensyn til anden sygdom og individuelle præferencer.

# 6

## Konklusion

TAP- og VIP-studierne har vist, at *fotodynamisk* behandling med *verteporfin* tåles godt, har en signifikant synsbevarende effekt hos AMD-patienter med overvejende *klassisk subfoveal karnydannelse* og patienter med subfoveal karnydannelse sekundært til *patologisk myopi*. Herudover har præliminære studier påvist en i det mindste kortsigtet gunstig virkning, med nedsat eller ophørt *fluorescein*-lækage fra subfoveale karnydnannelser, uden ugunstige synsmæssige virkninger, i et mindre antal patienter med andre primære øjenssygdomme end AMD.

Selv små ændringer i afstandssynet er af betydning for den svagtseende. Opgjort på 2-års-resultaterne er fotodynamisk behandling med verteporfin (TAP-studiet) ledsaget af en forøget sandsynlighed for at bevare en synsstyrke på 0,1 eller bedre. Dette er af dokumenteret værdi for livskvaliteten og for muligheden for at få udbytte af optisk synsrehabilitering. En sundhedsøkonomisk analyse viser, at den nominelle pris pr. kvalitetsjusteret leveår over 15 år er omkring 250.000 kr., hvilket er sammenligneligt med andre nye og relativt dyre behandlinger, men det må stadig erindres, at disse tal er baseret på *antagelser* om effekten af PDT-behandling efter år 2 og på *accepten* af Brown's betragtninger over sammenhængen mellem synsfunktion og livskvalitet, og at man kan bestemme en såkaldt *tarif – utility-value*.

Forekomsten af *eksudativ* AMD stiger markant efter det 75. leveår. Denne aldersgruppe vil udgøre en stadig stigende andel af befolkningen. AMD er allerede i dag den væsentligste årsag til blindhed i den industrialiserede verden, hvor grå stær er elimineret som årsag til blindhed. Svær synsnedsættelse af de grader, som der er tale om ved AMD med subfoveal karnydannelse, rangerer på niveau med invaliderende lidelser som reumatoid arthrit (leddegigt) eller kronisk lungesygdom mht. tab af livskvalitet. Det er derfor indlysende, at AMD med subfoveal karnydannelse er et emne af stor betydning for befolkningens helbredsrelaterede livskvalitet.

Det er vigtigt at understrege, at kun en mindre del af patienterne med *eksudativ* AMD kan profitere af fotodynamisk behandling. At finde frem til disse patienter i det korte tidsvindue, hvor behandlingen har effekt, for at

give en behandling med en relativt beskedne effekt, er en betydelig udfordring for sundhedsvæsenet. Det er dog et tilbud, som kan hjælpe den del af patienterne, som rammes hårdest af sygdommen. Man kan anvisne strategier for oplysning af befolkningen, og for sundhedsvæsenets håndtering af patienterne, som kan fremme den rationelle løsning af opgaven. Det er således vigtigt at nedsætte tiden der går – fra patienten registrerer symptomer – til patienten søger øjenlæge (kaldet *patient's delay*), og tiden der går – fra lidelsen bliver diagnosticeret af den første øjenlæge indtil relevant behandling bliver iværksat (kaldet *doctor's delay*). Det kan derfor anbefales, at der sker en løbende oplysning af befolkningen om synssymptomer og de relevante forholdsregler, når de dukker op. Øjenlægerne bør tilstræbe at prioritere patienter med *metamorfopsi* og svær ensidig nedsættelse af centralsynet højt. Dernæst er det vigtigt, at man kan tage imod patienterne på sygehusafdelingerne uden unødige forsinkelse. Dette kan, i lyset af det estimerede behov for specialundersøgelser og fotodynamisk behandling, kun ske ved en styrkelse af sygehusafdelingernes kapacitet ved omstrukturering og ressourcetilførsel. De samlede direkte omkostninger, i tilfælde af 500 (respektive i tilfælde af 270) nye PDT-behandlelige patienter pr. år, kan estimeres konservativt til 9,4 mio. kr. (5,1 mio. kr.) i det første år, derefter stigende over 25,0 mio. kr. (13,5 mio. kr.) i det andet år, 34,7 mio. kr. (18,7 mio. kr.) i det tredje år og derefter 38,3 mio. kr. (20,7 mio. kr.) pr. år. Omstrukturering alene vil ikke kunne løse opgaven, idet andre sygdomme med stigende incidens, bl.a. *diabetisk retinopati*, konkurrerer om de samme personaleressourcer. Den omkostningstungeste del af behandlingen er selve lægemidlets pris, hvorfor en evt. udvikling af andre *fotosensibiliserende*, med heraf forventet effekt på lægemidlets pris, vil kunne bidrage til en markant reduktion af de samlede omkostninger.

Igangværende og fremtidige undersøgelser og subgruppeanalyser kan meget vel vise sig at resultere i ændrede, udvidede eller indskrænkede, indikationer og/eller ændrede behandlingsregimer (frekvens/dosering) for anvendelse af fotodynamisk behandling hos patienter med eksudativ AMD, hvorfor der påhviler de behandlende læger successivt nøje at justere indikationen respektive behandlingsregimet i henhold til validerede undersøgelser.

Der er i øvrigt grund til at understrege, at karydannelses bag nethinden ikke kun forekommer som komplikation til AMD, men også ved en række andre nethindesygdomme med læsion af *pigmentepitelet* og *Bruch's membran*. Foreløbige observationer antyder, at behandlingseffekten er større ved disse sygdomme end ved AMD, måske fordi der ofte kun er tale om fokale primærlæsioner med et sundt omgivende pigmentepitel, og ikke den udbredte pigmentepitelsvækkelse, som ses ved AMD (ref.). Disse patienter er ofte yngre og erhvervsaktive, *hvorfor en samfundsøkonomisk analyse formentlig vil påvirkes gunstigt ved inddragelse af disse sygdomme*, når den fornødne dokumentation foreligger.

Man kan anbefale, at man forsøger at udnytte nye teknologiske muligheder, navnlig inden for telemedicin, for at fremme afviklingen af sundhedsvæsenets opgaver, og udvikle forbedret service, hurtigere afklaring af sygdomstilstandene, og en forbedret informationsudveksling mellem praktiserende øjenlæger og sygehusenes øjenafdelinger. Hvorvidt man kan reducere omkostningerne ved indførelse af telemedicin er imidlertid usikkert, idet økonomiske analyser hidtil ikke har kunnet fremvise sparede omkostninger (71).





# 7

## Ordliste, anvendte forkortelser og synonymer

AMD	<i>aldersrelateret maculadegeneration</i>
antineoplastisk terapi	behandling af (mod) kræft (i teksten brugt om den medicinske behandling)
autoimmunitet	en specifikt ændret immunologisk reaktionsevne overfor et eller flere af organismens egne vævsantigener
Bruch's membran	en membran i nethinden
choroidea	øjets årehinde
choriocapillaris	øjets årehindes fineste karforgrening
diabetisk retinopati	sukkersygekomplikationer i øjets nethinde
endotel	fin hinde på indersiden af blodkar
eksudativ AMD	”våd” form for AMD med karnydannelse bag nethinden
fluorescens	lysfænomen: når et fluorescerende stof belyses og udsender stråler med større bølgelængde end de stråler, hvormed det belyses
fluoresceinangiografi	fremstilling af blodkar (i nethinden) ved brug af fluorescerende stof
fotodynamisk	lysaktivering af indgivet stof
fotoreceptorer	synssanseceller
fotosentizere	lysaktiverbare stoffer
fototermisk	laser
fovea	centrum af macula, også kaldet den ”gule” plet
fundus	nethinden
histologi	læren om vævene
idiopatisk sygdom	sygdom der ikke skyldes kendt forudgående sygdom eller læsion

infundere	indsprøjte i patientens blodkar
iltradikal	atomgruppe med en eller flere frie valenser
ionisere	spalte i ioner
juxta	tæt op ad
klassisk karydan- nelse bag nethinden	karydannelse udgående fra årehinden som er brudt igennem nethindens pigmentepitel
koagulerer	blodet størkner
konfluerende	sammenflydning
kovalente bindinger	atombindinger
LDL	<i>Low-Density Lipoproteins</i> , lavdensitetslipoproteiner, en bestanddel af blodplasma
macula	den centrale del af nethinden hvor det ”skarpe” syn er lokaliseret
maculopati	sygdom i macula
metamorfopsi	formforvrængning
metastabil	ustabil ligevægt; en elektrons energitilstand er metastabil, når den er højere end grundtilstanden
monokromatisk	lys af kun én spektralfarve
morfologisk	formen og opbygningen
MPSG	Macular Photocoagulation Study Group
neuroretina	den del af nethinden, der omfatter synssansecellerne
okkult karydannelse bag nethinden	karydannelse udgående fra årehinden som ikke er brudt igennem nethindens pigmentepitel
papilareal	måleenhed for areal af fladeformede forandringer i øjets bagre del, hvor synsnervepapillens areal benyttes som intern reference
papillen	synsnervens indtrædelsessted i øjet’s bageste del
patologisk myopi	nærsynethed ledsaget af sygelige forandringer i øjets bagre del
perfusion	blodgennemstrømning
pigmentepitel	pigmenteret cellelag (i nethinden)
PDT	<i>PhotoDynamic Therapy</i> , fotodynamisk behandling (af karydannelse bag nethinden)
placebo	blindpille, ”narremedicin”
proliferation	vækst af væv ved celledeling

QALY	quality-adjusted life years
retina	nethinden
serøs	blodlignende væske, ofte klar; som ligner serum
stroma	væv i et organ
subfoveal	under fovea
subretinal	under retina, nethinden
TAP	<i>Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy</i> (et kontrolleret studie af fotodynamisk behandling)
trombose	dannelse af blodprop
verteporfin	lægemiddel indregistreret under handelsnavnet Visudyne
VIP	<i>Verteporfin In Photodynamic therapy</i> (et kontrolleret studie af fotodynamisk behandling).



# Bilag 1

## Aldersrelateret maculadegeneration

### Forekomst

Aldersrelateret maculadegeneration, AMD, er den hyppigste årsag til blindhed i de dele af verden, hvor moderne medicinsk behandling har udryddet grå stær som årsag til blindhed. Tidligere har man på dansk kaldt AMD for *forkalkningspletter på nethinden*, eller blot forkalkning. Denne betegnelse er man i princippet gået bort fra, idet sygdommen intet har med åreforkalkning eller demens at gøre, men betegnelsen er stadig udbredt blandt lægfolk og i lægers kommunikation med patienter.

AMD rammer navnlig ældre personer. Forekomsten er stærkt stigende med tiltagende levealder (bilag 3). De tidligste tilfælde af AMD-forandringer eller AMD-lignende forandringer ses ved visse arvelige sygdomme (malattia leventinese og fundus flavimaculatus), hvor de kan optræde allerede i ungdommen. Disse sygdomme har ofte en tydelig monogen (simpel) arvegang, og de regnes for selvstændige sygdomsenheder. Når de optræder som enkeltstående tilfælde, dvs. uden at der er mulighed for at efterspore og påvise tilsvarende tilfælde hos slægtninge kan det imidlertid være svært at udskille sådanne monogene sygdomme fra AMD. Ved videnskabelige opgørelser sætter man derfor af praktiske hensyn ofte en nedre aldersgrænse for AMD ved 50 år. I klinisk sammenhæng er denne afgrænsning uden terapeutisk eller prognostisk konsekvens og derfor ikke meningsfuld. Meget taler for at AMD også kan være arvelig, men på grund af den sene debut savnes der ofte mulighed for at følge sygdommen gennem flere slægtsled (35,75). Formentlig betyder miljøfaktorer noget for, om en arvelig disposition bliver manifest (48, 76, 84, 97, 98), men man har kun begrænset overblik over disse forhold.

I det australske Blue Mountains Eye Study fandt man, at patienter med blå øjne (blå regnbuehindefarve) havde en forøget risiko for både tidlig og sen AMD (54). Visse studier bekræfter dette resultat, mens andre studier ikke har kunnet påvise en sammenhæng mellem øjenfarve og udvikling af AMD (37). En hypotetisk forklaring på den større risiko for udvikling af AMD hos patienter med blå øjne er, at disse patienter har mindre af det lysabsorberende og dermed lysbeskyttende farvestof melanin, ikke kun i regnbuehinden, men også i nethindens pigmentepitel og i årehinden (*choroidea*). Melaninet antages således at beskytte mod fotooksidation, dvs. skadelig iltning af biokemiske forbindelser fremkaldt ved lyspåvirkning (54). I en stor amerikansk undersøgelse, The Atherosclerosis Risk in

Communities Study, fandt man en højere prævalens af tidlig AMD hos hvide end hos sorte. Man fandt derimod ingen sammenhæng mellem hjertekarsygdom (arteriosklerose og arterioskleroserelatede risikofaktorer) og AMD (41).

De fleste undersøgelser (13, 53, 96) viser ingen forskel i forekomsten af AMD hos de to køn, men i det store Beaver Dam Eye Study fra USA har man dog fundet, at tidlig AMD er omkring dobbelt så hyppigt forekommende i aldersklassen > 75 år hos kvinder – som hos mænd (40), og man har også tidligere fundet at eksudativ AMD (AMD med karnydannelse bag nethinden) er hyppigere forekommende hos kvinder end hos mænd i aldersklassen > 75 år (38, 43).

### Sygdomsmanifestationer

Grundsygdommen AMR medfører langsomt indsættende forandringer i nethindens gule plet (macula lutea, med fovea centralis i midten), dvs. i den centrale del af nethinden, hvormed detaljer som skrift og andre fine mønstre opfattes. Årsagen til sygdommen er ikke kendt, men visse forhold tyder på, at den kan skyldes en defekt nedbrydning i pigmentepitelet af det materiale, som løbende afstødes fra fotoreceptorernes ydersegment. En defekt i et fotoreceptorprotein, som kodes for af det såkaldte ABCR-gen, menes at være årsagen til den med AMD beslægtede sygdom fundus flavimaculatus, og blandt patienter med AMD er der da også blevet påvist en høj forekomst af defekter i dette gen (4).

Ved tidlig AMD, (AMR), ser man ved oftalmoskopisk undersøgelse pigmentepitelbrokker (hyperpigmentering) blandet med områder med pigmentudtynding i nethindens dybeste lag, samt fokale ophobninger af strukturløst materiale mellem pigmentepitelet og Bruch's membran, kaldet druser. Sådanne morfologiske forandringer kan ses uden symptomatisk synsnedsettelse, og når centralsynet er påvirket, er det som regel kun i lettere grad. Moderat synsnedsettelse optræder, når der er konfluerende druser og pigmentbrokker under fovea. Senere kan der opstå områder med svind af nethindens ydre lag (geografisk atrofi) og afløsning af pigmentepitelet. Disse manifestationer af AMD, dvs. selve sygdommen, kaldes tør AMD. Tør AMD er årsag til 10-20% af blindhedstilfældene blandt patienter med AMD (43), idet blindhed i denne sammenhæng defineres som tab af centralsynet (funktionen i den centrale del af synsfeltet, som bruges til læsning og genkendelse af detaljer) til en synsstyrke på 0,1 eller derunder (dvs. en angulær separationstærskel på 10 bueminutter eller derover).

I klinisk sammenhæng er den mest fremtrædende egenskab ved AMD, sygdommens tilbøjelighed til at fremkalde komplicerende nydannelse af blodkar, som vokser fra årehinden (choroidea) ind under nethindens pigmentepitel eller ind mellem pigmentepitelet og fotoreceptorerne. Disse blodkar har en udtalt tilbøjelighed til at opstå under fovea eller til at vokse

ind under fovea efter, at de er brudt igennem Bruch's membran og er nået ind under nethinden. Blodkarrene forstyrrer nethindens funktion ved at forskyde den i retning fremad og til siden, og ved at give anledning til blødning, væskeudsvivning og afbrydelse af den direkte kontakt mellem fotoreceptorer og pigmentepitel. AMD med karnydannelse bag nethinden (subretinal karnydannelse eller choroidal neovaskularisation) betegnes våd AMD, eksudativ AMD eller neovaskulær AMD. Denne komplikation fører i reglen til en hurtigt forløbende og markant nedsættelse af centralsynet. Karnydannelsen udvikler sig over nogle måneder eller år til en arvævsdannelse bestående af "udbrændte" blodkar bag nethindens gule plet med en stor andel af fibrotisk bindevæv og totalt ophævet funktion af denne del af nethinden. For patienten er resultatet et svært synshandicap med manglende evne til at læse, til at genkende ansigter og andre detaljer og til at arbejde under sædvanlige betingelser. Evnen til at orientere sig er imidlertid bevaret, idet man i den sammenhæng vidtgående kan klare sig med orienteringssynet. Sygdommen vil fra dette tidspunkt i reglen være stabil fremover.

Karnydnannelser bag nethindens centrale del, med ledsagende blødning og arvævsdannelse, er årsag til de fleste tilfælde af blindhed, 80-90%, blandt patienter med AMD. Ubehandlet fører AMD med karnydannelse bag fovea altså i reglen til tab af læsesynet. Sygdommen rammer ofte begge øjne inden for en kort årrække, således har man fundet, at 42% af patienter med unilateral subfoveal karnydannelse efter 5 år har udviklet en neovaskulær proces i "andet" øje (62), og såfremt det initialt raske "andet" øje havde en særlig sammensætning og mængde af druser, fokal hyperpigmentation, og patienten desuden havde systemisk hypertension, øgedes 5-års-incidensen for udvikling af karnydannelse til 87% (62).

## Symptomer

AMD er uden symptomer i sygdommens tidligste stadier (også kaldet AMR), hvor forandringerne på nethinden kun består af spredte druser. Sygdommen kan også være symptomfattig i sine mere udviklede stadier. Det skyldes, at et velfungerende modsidigt øje i vid udstrækning vil vikariere for et øje med svigtende syn, og at man desuden ikke ser sine blinde pletter (synsfeltdefekter), idet hjernen blot udfylder svarende til omgivelserne, hvor der mangler information. Når patienterne opdager symptomer fra det første sygdomsramte øje skyldes det ofte tilfældige situationer, hvor de undtagelsesvis kun bruger et øje ad gangen, f.eks. når man ser i søgeren på et kamera. Det tab af samsyn mellem de to øjne, som vil opstå ved ensidig centralsyns-nedsættelse, medfører forringet afstandsbedømmelse inden for 3-6 meters afstand, men det vil ofte blive tolket som klodsethed eller en utilstrækkelighed ved patientens briller. Syns-nedsættelse på det sidste øje med læsesyn vil bemærkes tidligt i forløbet.



Når AMD medfører symptomer, er det oftest sløret syn, beskrevet som en grå plet i midten af synsfeltet, og formforvrængning (metamorfopsi). Også formforvrængningen rammer den centrale del af synsfeltet. Symptomerne kan både fremkaldes af druser, pigmentepitelløsning og karydannelse bag nethinden. Hvis forandringerne findes ved siden af den gule plet vil synsforstyrrelserne udspille sig lige ved siden af synsfeltets centrum.

## Diagnostik

AMD diagnosticeres ved oftalmoskopisk undersøgelse, dvs. ved anvendelse af særligt optisk udstyr til at betragte øjets indre gennem pupillen. Til finere klassifikation kræves øjenlægeundersøgelse med stereoskopisk teknik (spaltelampemikroskopi) i mydriasis, dvs. efter at pupillen er udvidet medicinsk vha. øjendråber. Hvis man ved denne undersøgelse får mistanke om tilstedeværelse af en behandelbar subretinal karydannelse, vil man efterfølgende udføre en kontraststofundersøgelse, fluoresceinangiografi, for nærmere at kunne karakterisere karydannelsens type, størrelse og beliggenhed. Yderligere undersøgelser i form af optisk kohærenstomografi (OCT) kan overvejes for at kortlægge de sygelige forandringer. Præcis information om disse forhold er afgørende for stillingtagen til behandlingsmulighederne og planlægning af behandlingen.

Karydannelsen bag nethinden kan på baggrund af oftalmoskopi og fluoresceinangiografi inddeles i en såkaldt klassisk form, hvor man ved indblik gennem pupillen kan se de fine forgreninger af det nydannede karnøgle, og okkulte (skjulte) karydannelser, hvor karstrukturen ikke kan ses, idet karydannelsen er beliggende bag nethindens pigmentepitel. Ved fluoresceinangiografi ses i begge tilfælde udtalt lækage i de sene faser af undersøgelsen. Okkulte karydannelser kan være ledsaget af afløsning af pigmentepitelet, i hvilket tilfælde man taler om fibrovaskulære pigmentepitel-løsninger. Der findes imidlertid ingen dokumenteret effektiv metode til at skelne mellem pigmentepitelløsninger med og uden okkult karydannelse.

Karydannelserne skal for at være egnede til behandling ifølge MPS-kriterierne indeholde en klassisk del. Der må dog gerne forekomme okkulte dele, hæmoragiske (blodfyldte) områder, hypofluorescerende områder, der ikke skyldes synligt blod samt pigmentepitelløsning, forudsat at det totale areal af de sidstnævnte komponenter ikke udgør mere end halvdelen af det samlede areal af klassiske og ikke-klassiske forandringer (67). Beliggenheden af karydannelsen klassificeres ud fra dens mest centrumnære del. Man definerer læsionen som *ekstrafoveal*, hvis den ikke når nærmere end  $\geq 200 \mu\text{m}$  fra centrum af fovea, som *juxtafoveal*, hvis den er beliggende inden for 1 til  $199 \mu\text{m}$  fra centrum, og som *subfoveal*, hvis læsionen når ind under centrum af fovea.

## Fotokoagulationsbehandling af våd AMD

Fotokoagulationsbehandling har indtil PDT blev tilgængelig været den eneste evidensbaserede behandling af karnydannelse bag nethinden sfa. AMD. Behandlingseffekten opstår ved en simpel fototermisk afsættelse af energi i udvalgte områder af nethinden, som i løbet af en brøkdelen af et sekund opvarmes til en temperatur over 70 grader, hvorved vævets proteiner koagulerer (størkner), således at cellerne øjeblikkeligt ødelægges. Blødning fra karholdige væv kan i et vist omfang undgås, fordi blodet også størkner ved behandlingen. Behandlingen har kun effekt ved våd AMD, idet den er rettet direkte mod de nydannede blodkar. Eftersom karrene er i umiddelbar kontakt med pigmentepitelet og fotoreceptorerne, vil disse lag af nethinden også blive ødelagt af behandlingen.

Kun en mindre del af de patienter, som diagnosticeres med AMD opfylder MPS-kriterierne for fotokoagulationsbehandling. Den relative andel vil afhænge af henvisningsmønstret. I New York City fandt Freund et al., at kun 13% af patienter med eksudativ AMD opfyldte de omtalte behandlingkriterier (30). I almindelighed bruger man at behandle klassiske ekstrapfoveale og juxtafoveale karnydannelser. Der er også påvist en gunstig langtidseffekt på synsstyrken ved behandling af klassiske subfoveale karnydannelser, nye eller recidiverende (58, 60, 61), men når den lokalt destruktive fotokoagulationsbehandling anvendes på karnydannelser under fovea, medfører den et umiddelbart tab af den centralsynsrest, som patienten i reglen har på behandlingstidspunktet. En netto-synsstyrkegevinst opnås først mere end 48 måneder efter behandlingen (det skal dog bemærkes, at en del patienter med sygdom på første øje får en betydelig subjektiv bedring af samsynet, når det forvrængede syn på det dårligste øje forsvinder som resultat af behandlingen). Af denne årsag har fotokoagulationsbehandling af subfoveale karnydannelser kun vundet meget begrænset udbredelse.

For juxta- og ekstrapfoveale karnydannelser bag nethinden fandt man signifikant positiv effekt af laserfotokoagulation i henholdsvis 1990 og 1982 (64, 65). Det blev dog hurtigt erkendt, at selv efter en primært vellykket og ukompliceret behandling vil der i mange tilfælde udvikles recidiv eller fornyet genemblødning af karnydannelsen med yderligere synstab til følge. Således vil omkring halvdelen af alle øjne som behandles for subfoveal karnydannelse udvikle recidiv eller persisterende karnydannelse inden for en 3-års-periode (56). Ved fotokoagulation af ekstrapfoveale karnydannelser er der fundet recidiv i 54% af øjnene inden for 1 år (59), og ved behandling af juxtafoveale karnydannelser fandtes persisterende karnydannelse i 32% af øjnene 2 måneder efter behandlingen og recidiverende karnydannelse hos 47% inden for 5 år (66).

## Bilag 2

### Ekperimentelle eller uvaliderede behandlingsformer og forebyggelsestiltag for AMD

#### Forebyggelse af AMD og karydannelse hos AMD-patienter

##### Fotokoagulationsbehandling af druser

De strukturløse ansamlinger bag nethinden, kaldet druser, som er det tidligste tegn på AMD, kan tænkes at have en direkte fremmede betydning for nydannelse af blodkar bag nethinden ved indvækst fra årehinden. Det er ikke klart, hvilke mekanismer der indtræder, men man forestiller sig bl.a., at druserne kan medvirke til at svække den basalmembran, hvorpå nethindens pigmentepitelceller hviler.

Der er velkendt, at druser kan bringes til at svinde ved fotokoagulationsbehandling, dvs. en kortvarig lokal applikation af høj lysintensitet på den del af nethinden hvor drusen findes. Virkningsmekanismen er uklar og den kan bero på en simpel destruktion af de pigmentepitelceller, som danner drusen, hvilket må antages at medføre destruktion af de tilhørende fotoreceptorer og fremkaldelse af en lille blind plet svarende til det behandlede område. Der ses både regression af lokale og mere fjerntliggende druser. Man forestiller sig, at den relativt lavintense fotokoagulation kan fremkalde nydannelse af mere funktionsduelige pigmentepitelceller (50, 99) – med efterfølgende forstærket og forbedret fordøjelse af det materiale, som løbende afstødes fra fotoreceptorerne. En biokemisk signalsubstans kan også være indblandet, idet druserne også forsvinder ”fjernt” fra lasersporet, hvorimod celledelingen er en mere lokal proces (21). Endelig har man foreslået, at der fremkaldes et forbedret samspil med årehindens blodkar (23, 31). Det er også tænkeligt, at en ændret sammensætningen af de fedtstoffer, som udskilles fra pigmentepitelcellerne i retning mod Bruch’s membran vil forbedres, således at dette materiale nemmere kan slippe gennem membranen (80).

Det afgørende er imidlertid, om fotokoagulationsbehandling af druser vil mindske risikoen for udvikling af komplikationer til AMD i form af karydannelse bag nethinden og/eller krybende svind af pigmentepitelet (geografisk atrofi). I pilot-studier uden kontrolgrupper havde man ikke fundet signifikante komplikationer til laserbehandlingen, som dog blev foretaget med varierende lasertype, lysstyrke, behandlingsmønster, antal af laserspor, størrelse af laserpor og behandlingsstrategi (8, 26, 28, 36). Man

fandt generelt en reduktion af antallet af uskarpt afgrænsede (bløde) druser og en stabilt eller eventuelt forbedret synsstyrke. Et mindre randomiseret studie, the Choroidal Neovascularization Prevention Trial (CNVPT), viste imidlertid en større forekomst af karydannelser i behandlede end i ubehandlede øjne, hvorfor man afbrød studiet (18). En senere gennemgang af CNVPT-studiet viste, at risikoen for karydannelse var relateret til styrken af laserbehandlingen, således at høj lysintensitet var forbundet med størst risiko for udvikling af karydannelse. Man har siden iværksat et nyt prospektivt, kontrolleret og randomiseret studie, the Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT), som endnu ikke er afsluttet.

Et andet mindre prospektivt studie, startet i Sverige i 1993, viste en signifikant reduktion i druseareal og en signifikant reduktion af hyppigheden af karydannelse efter profylaktisk laserbehandling af bløde druser (29). Inklusionskriterierne til dette studie var forskellig fra CNVPT, idet nethindeforandringerne bl.a. ikke var så fremskredne som i det amerikanske studie, ligesom antallet og fordelingen af lasersporene var anderledes.

Man har, i et forsøg på at minimere skaden på de foran pigmentepitelet beliggende dele af nethinden, forsøgt at anvende en infrarød (810 nm) diodelaser i relativt lav intensitet, med lasersporene fordelt i regelmæssigt mønster over hele macula (72). Et randomiseret pilot-studie viste ingen behandlingsassocieret risikoforøgelse mht. karydannelse, og de karydannelser, der opstod i den behandlede gruppe, syntes alle at udgå fra synlige laserspor, dvs. fra laserspor, som må antages at have været anlagt med højere intensitet end tilstræbt. Derimod opstod der ikke karydannelser i de øjne, hvor lasersporene ikke var synlige. I behandlingsgruppen fandt man en signifikant reduktion af druseareal og en signifikant visusforbedring i forhold til de ubehandlede øjne. Efterfølgende er et større prospektivt studie, the Prophylactic Treatment of Age-related Macular Degeneration Trial (PTAMD) sat i gang. Resultater herfra foreligger endnu ikke.

## **Kosttilskud**

Der er betydelig interesse for at forebygge AMD ved indtagelse af forskellige former for kosttilskud. Det skyldes ikke mindst de meget begrænsede behandlingstilbud. Alle hidtidige bud på forebyggende behandling er imidlertid baseret på rent spekulative sammenhænge, hvoraf mange er stærkt kritisable.

Imidlertid har det amerikanske Age-Related Eye Disease Study (AREDS) der omfatter bl.a. et stort og velgennemført behandlingsforsøg med antioksidant- og mineraltilskud vist sig at kunne forebygge synstab hos patienter med visse former for AMD. I studiet indgik 3.640 personer fra 55 til 80 år. Deltagerne blev fulgt i 6 år efter opdeling i 4 grupper, som blev behandlet med henholdsvis placebo eller antioksidanter eller zink eller kombina-

tion af antioksidanter og zink. Der blev givet doser, som er 5, 10 og 37 gange den anbefalede daglige tilførsel for hhv. zink, vitamin C og vitamin E. Hovedresultatet blev at kombinationsbehandlingen med antioksidanter og zink til patienter med visse typer af AMD-forandringer nedsætter risikoen for synstab med 37% over en seksårig periode. Hver for sig havde hverken antioksidanter eller zink nogen påviselig gavnlig virkning (1).

Gingko biloba har i et enkelt studie vist nogen gunstig effekt, men da kun 20 patienter indgik i undersøgelsen, der i øvrigt ikke var blindet, er resultaterne tvivlsomme (25). Det er eksplicit vist, at tilskud af bl.a. zink er uden virkning (101). Man har endog ikke kunnet udelukke en vis skadelig effekt af zink (90). Beta-caroten har i klinisk kontrollerede undersøgelser vist sig at forøge risikoen for lungecancer hos midaldrende rygende mænd (5), og i AMD-sammenhæng er der også teoretisk belæg for at mistænke A-vitaminer for at kunne skade nethinden, idet visse former for arvelig øjensygdom skyldes en mangelfuld evne til at nedbryde A-vitaminforbindelser i nethinden (ref).

### **Tobak, arteriosklerose**

I det såkaldte POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) studie, undersøgte man 2.196 ældre medborgere i en sydfransk by. Man konkluderede, i lighed med hvad flere foregående undersøgelser havde vist, at rygning var associeret med en øget prævalens af sen AMD (76). En stor amerikansk undersøgelse, the Atherosclerosis Risk in Communities Study, har vist en højere prævalens af tidlig AMD hos hvide end hos sorte, men arteriosklerose (åreforkalkning) og de dermed forbundne risikofaktorer, var ikke generelt knyttet til udvikling af AMD (41).

### **Pentoxifyllin**

I begyndelsen af oftalmologiens moderne ære, i midten af det nittende århundrede, udviklede man på baggrund af oftalmoskopiske undersøgelser nogle rent spekulative forestillinger om årsagerne til maculadegeneration. Det afspejlede sig bl.a. i, at man hæftede betegnelsen choroidalsklerose (analogt til arteriosklerose) på en tilstand, hvor nethindens pigmentepitel svinder og efterlader et direkte indblik til årehindens blodkar, hvoraf kun de største karstammer står tilbage, men de små kar er forsvundet. Al nugældende viden tyder på, at dette svind af blodkar blot er et resultat af tilgrundegåen af det væv, som de forsvundne blodkar forsynede. På baggrund af lægemidlet pentoxifyllins evne til at udvide blodkarene og forbedre de mekaniske egenskaber ved røde og hvide blodlegemer har man undersøgt blodstrømningen i øjet efter 3 måneders peroral indgift af dette stof. Man fandt, at gennemblødningen i årehinden (choroidea) blev øget, hvorimod gennemblødningen af nethinden var uændret (42). Der blev ikke påvist nogen gunstig effekt på synet, hvilket jo heller ikke var at forvente, på baggrund af den forfejlede arbejdshypotese.

## Okulære faktorer

I Beaver Dam-studiet undersøgte man bl.a. forskellige okulære faktorer relation til udviklingen af sen AMD. Man fandt ingen sammenhæng med grå stær og øjenfarve. Derimod fandt man, at risikoen for progression af AMD og for udvikling af sen AMD var forøget hos patienter, der ved undersøgelsens start var blevet opereret for grå stær i forhold til patienter, der var uopererede (37). Hvorvidt risikoen for progression af AMD er forøget efter operation for grå stær er dog fortsat kontroversielt. Senest har Armbrecht et al. konkluderet, at patienter med mild eller moderat AMD ikke havde forøget incidens af karydannelse efter operation for grå stær. Opfølgingsperioden var imidlertid kun 5 måneder (6).

## Eksperimentelle behandlingsformer

### Antiangiogenese

Med baggrund i en dokumenteret hæmmende virkning på visse former for vækst af blodkar ved behandling med interferon alfa-2a (antiangiogene effekt) har man udført et stort prospektivt, randomiseret og placebo-kontrolleret studie på karydannelse bag nethinden sekundært til AMD (74). Der blev ikke fundet nogen gunstig virkning af denne behandling. Andre karhæmmende stoffer er blevet undersøgt i dyreeksperimentelle studier. Således har thalidomid (19), peroxisom proliferator-aktiveret gamma-receptor ligander (68) og tranilast (92) samt andre forbindelser (85) vist sig at kunne hæmme karydannelse bag nethinden. Der foreligger dog endnu ingen resultater vedrørende behandling af mennesker.

### Stråleterapi

Rationalet for at anvende stråleterapi for at hæmme karydannelse ved AMD er en velkendt hæmmende effekt på nydannelse af blodkar. Denne effekt er kendt bl.a. fra den form for maculaødem, som ofte opstår som komplikation til strålebehandling for ondartede svulster i øjenregionen. Flere mindre undersøgelser med diverse mangler i størrelse og design har antydnet en gunstig effekt. Augsburgere fandt dog ingen gunstig effekt (7) og et større prospektivt, randomiseret studie, the Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (RAD) Study, viste med den givne behandling i en dosis på 16 Gy, fordelt på 8 fraktioner à 2 Gy, ingen gunstig effekt på behandlingen af subfoveale karydannelser sekundært til AMD inden for en observationsperiode på 1 år (77). Det er oplagt, at en eventuelt gunstig virkning på de subretinale kar vil tendere til at modvirkes af en ugunstig virkning på de sunde retinale kar, men der er fortsat studier i gang, hvor man forsøger sig med andre, større, kumulative doser, i håb om at finde en terapi for okkulte subfoveale karydannelser (27).

## Termoterapi

I mindre, ukontrollerede undersøgelser har man fundet visse tegn på gunstig effekt af transpupillær termoterapi (TTT), men man har intet, der kan tolkes som et bevis på, at behandlingen virker. Teknikken består i en flere minutter varende svag opvarmning af macula ved infrarød belysning, hvorved den overvejende del af varmeeffekten menes at blive afsat i årehinden og bindehinden, afhængig af pigmentindholdet. Behandlingen tænkes anvendt på okkulte subretinale karydannelser. En randomiseret, prospektiv undersøgelse er i gang (78).

## Kirurgisk fjernelse af subretinal karydannelse

Det er muligt – ved hjælp af avanceret kirurgisk teknik – at åbne nethinden i nærheden af maculas centrum, hvorefter man løsner nethinden, fjerner karydannelser og lægger nethinden på plads igen. Denne teknik beherskes kun ganske få steder i verden. Man har fundet gunstig effekt på subfoveale karydannelser forårsaget af histoplasmosesyndrom og patologisk myopi, men ikke ved AMD (69, 95).

## Kirurgisk forskydning af macula med efterfølgende fotokoagulationsbehandling for subretinal karydannelse

Ved kirurgisk ekstraktion af en subfoveal karydannelse efterlader man ofte en læsion af pigmentepitelet, forårsaget af selve den karydannende proces eller af det kirurgiske indgreb, hvilket begrænser mulighederne for at genvinde brugbar funktion af den overliggende nethinde. Derfor har man udviklet teknikker til at løsne nethinden, hvorefter den centrale del af nethinden forskydes i forhold til pigmentepitelet (som i anatomisk forstand er en del af nethinden, som dog i kirurgien ofte forstås som alene den neurale del af nethinden). Derefter lægges macula på plads over en intakt del af pigmentepitelet uden karydannelse, og man foretager fotokoagulationsbehandling af karydannelsen, som nu ikke længere er beliggende under fovea (den centrale del af macula). Det er muligt at opnå markant synsfremgang ved et vellykket forløb af en sådan behandling. Der er altså ikke grund til at betvivle, at den kan have en særdeles gunstig virkning på synsstyrken. Imidlertid er teknikken meget krævende og dyr, og komplikationsraten er betydelig, afhængig af hvilken teknik der benyttes. Der findes ikke for nærværende ressourcer eller mandskab til at udføre denne type operationer i det omfang, der potentielt er behov for. Der savnes også kontrollerede studier, og i første omgang må man forvente, at de kun vil blive udført på udvalgte yngre patienter, hvor resultaterne har vist sig mere lovende end hos ældre. Kirurgisk fjernelse af karydannelser med eller uden transplantation af pigmentepitelceller fra retina eller iris, rotation af macula, kirurgisk fjernelse eller laserfotokoagulation af karydannelsen osv. undersøges i små pilot-studier i flere centre (3, 24, 44, 69, 79, 81, 95). Endelig har man sporadisk forsøgt at displacere store blødninger bag

macula til mere perifere dele af nethinden ved hjælp af intravitreal injektion af vævplasminogenaktivator og en langsomt resorberbar freongas (33). Der foreligger ingen konklusive undersøgelsesresultater på dette område.



## Bilag 3

### Epidemiologi: Tidligere studier af incidens og prævalens af sen AMD

Prevalensen af AMD, både med og uden karnydannelse, er undersøgt i flere studier (13, 38, 53, 92), hvorimod incidensen kun er sparsomt belyst (14, 40). Desuden stammer incidensdata fortrinsvis fra opgørelser af hyppigheden af karnydannelser i andet øje hos patienter med kendt læsion i første øje (57, 63) og fra opgørelser af udviklingen af karnydannelse hos patienter med druser i begge øjne (88). Chesapeake Bay Watermen-studiet undersøgte 473 fiskere fra 30 år og opefter over en periode på 5 år. Man fandt at én person ud af 50, dvs. 2% af populationen, i aldersgruppen fra 70 år og opefter udviklede karnydannelse i løbet af denne 5-års-periode (14). Store uskarpt afgrænsede ("bløde") druser, som vides i særlig grad at være forbundet med risiko for karnydannelse (63), udvikledes hos 5% i aldersgruppen mellem 50 og 59 år, hos 17% i aldersgruppen mellem 60 og 69 år, og hos 17% i aldersgruppen fra 70 år og opefter (14).

I Beaver Dam-studiet (40) undersøgte man 3.583 personer mellem 43 og 86 år – den forløbige mest omfattende epidemiologiske undersøgelse af AMD. 5-års-incidensen for udvikling af AMD med karnydannelse i mindst ét øje var 0,6%, og 0,4% for et enkelt (højre) øje. I aldersgruppen  $\geq 75$  år steg incidensen markant til 3,2% (1,8% i højre øje). Geografisk atrofi fandtes ikke i gruppen  $< 55$  år, hvorimod incidensen af geografisk atrofi i mindst ét øje var 0,3% i gruppen  $\geq 75$  år. Prævalensen af AMD med karnydannelse var 1,2% i gruppen fra 43 år og opefter, mens den for personer fra 75 år og opefter var 5,2% (38). Framingham-undersøgelsen viste en prævalens på 1,5% for personer fra 52 år og opefter (43).

For en vurdering af behovet for PDT-behandling er det relevant at se på fordelingen af de forskellige typer og stadier af AMD. En undersøgelse fra en amerikansk kompagniskabsøjenpraksis med en blanding af direkte henvendelser og henvisninger fra andre øjenlæger (Beaumont Eye Institute, Royal Oak, Michigan, USA) viste, at af 1.000 patienter undersøgt for AMD havde 526 (53%) AMD uden karnydannelse, og 474 (47%) AMD med karnydannelse (49). At andelen af patienter med AMD uden karnydannelse er så lav som 53% skyldes, at et stort antal patienter med oplagt ubehandlelig AMD på forhånd var blevet frasorteret af de henvisende øjenlæger. Af de 474 patienter med AMD med karnydannelse i mindst ét øje blev der givet fotokoagulationsbehandling efter MPS-principperne til 99 patienter (21% af patienterne med karnydannelse), heraf 82 for juxta- eller ekstrafoveale karnydannelser. Man foretog derefter en retrospektiv

analyse af billedmaterialet fra øjenundersøgelserne og fandt, at 171 patienter (36% af patienterne med karnydannelse) havde subfoveale karnydannelser med mindst 50% klassiske elementer. Det vil sige, at disse øjne potentielt kunne have gavn af fotodynamisk behandling. Man skønner på den baggrund, at behovet for fotodynamisk behandling for AMD med karnydannelse fremover vil svare til op mod 200% af de hidtidige behov for fotokoagulationsbehandling.

## Bilag 4

### Incidensopgørelse af potentielt traktable subretinale karyndannelser i Københavns Amt i 1996-1998 og estimering af behovet for PDT ved AMD

#### Introduktion

For at estimere behovet for fotodynamisk behandling af AMD med karyndannelse under danske forhold har man foretaget en retrospektiv opgørelse af forekomsten af potentielt behandlelige subfoveale karyndannelser blandt patienter henvist til undersøgelse for AMD på øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev i 3-års-perioden 1996-1998.

#### Patienter og metode

Ved gennemgang af journaler og fundusfotografiske samt fluoresceinangiografiske optagelser af øjenbaggrunden for alle patienter med AMD har man retrospektivt vurderet, hvor mange patienter, der potentielt ville kunne tilbydes fotodynamisk behandling (PDT) efter TAP-kriterierne (overvejende klassisk subfoveal karyndannelse sekundært til AMD med synstyrke 0,1 eller bedre og en maksimal udstrækning af karyndannelsen på 5.400  $\mu\text{m}$ ; (93)). Undersøgelsen omfatter alle patienter, som blev undersøgt for AMD på øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev i 3-års-perioden 1996-1998, idet man prospektivt planlagde, at alle patienter med maculopati skulle undersøges i en subspecialiseret enhed betjent af de samme to speciallæger i hele perioden. Alle diagnoser er prospektivt opgjort for hele perioden. Opgørelsen skønnes, med forbehold for balance i tilgang af patienter fra andre amter og frafald af amtsborgere, som er blevet undersøgt andetsteds, at afspejle behandlingsbehovet i Københavns Amt, som i den pågældende periode havde en befolkning på 610.000 indbyggere, og en aldersmæssig befolkningssammensætning, som ikke afviger væsentligt fra landets øvrige amter (tabel 4).

Alle patienter fik foretaget refraktionering og synsstyrkebestemmelse samt dilateret biomikroskopisk kontaktglasundersøgelse. Patienter med tør AMD eller udbrændt subfoveal karyndannelse fik ikke udført yderligere undersøgelser. Patienter med subretinale forandringer suspekteret for karyndannelse af okkult eller klassisk karakter fik udført fluoresceinangiografi og fundusfotografering.

Øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev er den eneste subspecialiserede offentlige øjenklinik i Københavns Amt og efter de dagældende retnings-

linier (1996-1998), som kun omfattede begrænsede muligheder for valg af andre sygehusafdelinger, må det antages, at langt den overvejende del af henvisningerne for mistænkt AMD med subretinal karydannelse er gået fra de praktiserende øjenlæger i Københavns Amt til øjenafdelingen i Herlev. En vigtig fejlkilde er dog den akutte vagtordning, som afdelingen har fælles med Rigshospitalets øjenafdeling. Denne ordning kan have givet anledning til et større antal akutte henvisninger til Rigshospitalet end til Herlev, idet Rigshospitalet varetog omkring 75% af vagtperioden uden for dagarbejdstiden, mens Herlev kun varetog de resterende 25% af vagtperioden. Erfaringen er dog, at patienter som mistænkes for at have AMD med karydannelse henvises til elektiv, dvs. ikke-akut undersøgelse. Derudover må man formode, at en del potentielt traktable karydannelse er blevet overset i øjenlægepraksis – eller at man har undladt at henvise til videre undersøgelse på grund af en relativt defaitistisk holdning til AMD-behandling eller en meget sikker diagnostik af karydannelsens inaktabilitet på baggrund af alene klinisk biomikroskopisk undersøgelse. Kun et ubetydeligt antal patienter antages at være blevet behandlet i privat regi. Den aktuelle undersøgelse udgør på den baggrund et mindstemål for forekomsten af potentielt behandlelige karydannelse.

Muligheden for at behandle AMD med karydannelse afhænger i høj grad af, at karydannelsen opdages i et tidligt stadium. Man kan definere forskellige faktorer af betydning for, hvornår patienten når frem til relevant behandling. Man definerer således *patient's delay*, som den tid der går fra patienten opdager sine symptomer, til patienten søger læge, og *doctor's delay*, som den tid der går fra patientens henvendelse til lægen, til behandlingen bliver iværksat. I Københavns Amt havde man forud for opgørelsesperioden styrket muligheden for at få foretaget en hurtig vurdering af AMD med karydannelse og andre former for maculopati på Amtssygehusets øjenafdeling. Den gængse praksis var dog, at patienterne blev henvist elektivt pr. brev fra de praktiserende øjenlæger, således at der sjældent gik under 2 uger fra modtagelse af henvisningen, til patienten blev set på sygehuset. Ventetiden fra patientens telefoniske henvendelse til øjenlægen, til patienten blev set af den praktiserende øjenlæge varierede betydeligt, fra få dage til mere end 1 måned. Denne ventetid er ikke systematisk opgjort, på grund af undersøgelsens retrospektive design, men det skønnes, at de nugældende forhold ikke afviger væsentligt fra dem der galdt i 1996-1998, således at opgørelsen fortsat vil være repræsentativ for henvisningsmønstret for AMD-patienter i det danske sundhedsvæsen.

Når det gælder om at opgøre behovet for PDT, er det primært subfoveale karydannelse, der har interesse. Man kan overveje, om de begrænsede muligheder for behandling af subfoveale karydannelse i den undersøgte periode, hvor PDT ikke var tilgængelig, har begrænset de praktiserende øjenlægers antal af henvisninger til Amtssygehusets øjenafdeling. Det er dog indtrykket, at patienter med subfoveale karydannelse i reglen blev

henvist til vurdering i hospitalsregi, fordi de praktiserende øjenlæger i almindelighed ikke påtager sig at skelne sikkert mellem juxtafoveale, ekstrafoveale og subfoveale karydannelser. Man kan derfor med rimelighed antage, at de fleste patienter med synsstyrke 0,05 eller bedre og subfoveal karydannelse er blevet henvist til vurdering og dermed er inkluderet i opgørelsen.

## Resultater

I den anførte 3-års-periode 1996-1998 blev 530 patienter med AMD undersøgt i den subspecialiserede maculafunktion på øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev. Af disse havde 326 (62%) sen AMD. Blandt disse patienter med sen AMD havde 36 patienter geografisk atrofi (11%), mens 290 patienter (89%) havde eksudativ AMD. Af de 290 patienter fandt man, at 44 (15%) opfyldte kriterierne for fotodynamisk behandling efter TAP-protokollen inden for den 3-årige opgørelsesperiode. Omsat til landsbasis ved simpel ekstrapolation svarer det til, at behovet for behandling af subfoveal – overvejende klassisk karydannelse sekundært til AMD – vil være 121 patienter pr. år. På baggrund af de ovenfor beskrevne forhold kan man antage, at dette er det mindste realistiske tal, idet alle undersøgelsens kendte fejlkilder vil tendere til at underestimere behovet.

Hvis man antager, at behovet for genbehandling er 3,4 behandlinger i det første år, 2,2 behandlinger i det andet år og 1,3 behandling i det tredje år (12) vil behovet for PDT i Danmark, målt i antal af behandlinger, stige fra  $3,4 \times 121/2$  i det første år, over  $3,4 \times 121 + 2,2 \times 121/2$  i det andet år og  $3,4 \times 121 + 2,2 \times 121 + 121/2 \times 1$  i det tredje år, for endelig at nå et plateau på  $3,4 \times 121 + 2,2 \times 121 + 1,3 \times 121$  i de fjerde år efter behandlingens indførelse. Dette tal gælder alene for behandling af karydannelse sekundær til AMD.

## Diskussion

Den aktuelle opgørelse af det potentielle behov i Danmark for udførelse af PDT for AMD med karydannelse giver, på grund af begrænsningerne som følger af undersøgelsens retrospektive, ikke-populationsbaserede design, anledning til at gennemgå andre studier, for at søge at råde bod på denne mangel.

Med udgangspunkt i Beaver Dam-studiets incidenstal kan man, efter alderskorrektur svarende til befolkningssammensætningen i Danmark, anslå, at 4.700 øjne hos 3.525 patienter årligt vil blive ramt af AMD med karydannelse bag nethinden i Danmark. Disse 4.700 øjne omfatter imidlertid en stor andel af øjne, som hverken kan behandles med fotokoagulation eller fotodynamisk terapi.

For at estimere hvor stor en del af øjnene, der vil kunne behandles efter TAP-kriterierne kan man bl.a. jævnføre med en nylig gennemgang ved et

møde i Club Jules Gonin, marts 2000 i Palermo ved Moisseiev J, på baggrund af et studie fra 1995 fra Goldschleger Institutet, Israel, hvor man har vurderet andelen af potentielt PDT-behandlelige AMD-tilfælde (55). I dette studie fandt man, at cirka 25% af AMD-patienter med karydannelse ville kunne behandles med PDT. I Royal Oak-studiet fra Michigan, som omhandler en selekteret population fra en subspecialiseret praksis, fandt man, at 36% af patienterne AMD med karydannelse potentielt kunne PDT-behandles (49). Dette svarede til det dobbelte af antallet af patienter, som kunne behandles efter MPS-kriterierne. I New York City fandt Freund et al., at 13% af patienterne med eksudativ AMD var kandidater til konventionel termisk laser efter MPS-kriterierne, men at kun 5% havde subfoveale karydannelser med et klassisk element (30). Ifølge Bressler et al. skønner man, at kun omkring 15-20% af AMD-tilfældene med karydannelse består af velafgrænsede, potentielt behandlelige karydannelser, hvilket inkluderer både juxtafoveale, ekstrafoveale og subfoveale klassiske membraner (103).

Den aktuelle undersøgelse fra Københavns Amt har vist, at 15% af patienterne med AMD med karydannelse, som når frem dertil, hvor behandling gives, potentielt vil kunne behandles med PDT (opgjort efter TAP-kriterierne, som indtil videre må antages at danne norm for anvendelsen af PDT i Danmark). Jævnført med de populationsbaserede Beaver Dam-studier vil det medføre, at hvis alle potentielt behandlelige øjne når frem til behandling, så vil behovet i Danmark nå op på 700 øjne årligt. Hvis man på baggrund af den højere andel af behandlelige øjne, som er fundet i andre studier, sætter denne andel til 20%, vil man nå op på 940 øjne pr. år, ved 25% på 1.175 øjne, og ved 36%, som i Royal Oak, på 1.692 øjne pr. år.

De anførte studier af den relative andel af behandlelige karydannelser er alle behæftet med forskellige former for *selektionsbias*, dvs. skævhed i rekrutteringsgrundlaget, fordi man ikke har foretaget et populationsbaseret studie, hvor alle individer inden for et geografisk afgrænset område undersøges. Man har været begrænset til at undersøge en gruppe af patienter, som er nået frem til en subspecialiseret øjenklinik efter at være filteret gennem et netværk af almenpraktiserende læger og øjenlæger, som i varierende omfang har frasorteret patienter på ukendte kriterier. I forhold til det amerikanske sundhedsvæsen, hvor denne filtreringsproces er meget kompliceret, og kan involvere mange led, er det danske sundhedsvæsen udpræget enstrengt. Man kan således forvente, at den sande andel af behandlelige karydannelser vil ligge nærmere de i Herlev konstaterede 15% end de 36%, som er fundet i Royal Oak.

Der er imidlertid en betydelig afstand mellem de 121 patienter pr. år, som ifølge den retrospektive Herlev-opgørelse skal behandles hvert år i Danmark, og de 700, som ifølge Beaver Dam-studiet udgør det reelle antal af behandlelige patienter, når man antager, at 15% af karydannelserne kan behandles fotodynamisk. En del af afstanden kan forklares ud fra de

patientbetingede grænser for hvor stor en andel patienter, der når frem til behandling. Omkring to tredjedele af de syge øjne findes hos ældre over 75 år, som bl.a. pga. andre sygdomme vil være mindre tilbøjelige til at opdage sygdom på det første øje. Selv når andet øje rammes, kan der være en betydelig *patient's delay* i henseende til at søge øjenlæge. Dernæst kan der være en betydelig *doctor's delay*, dels fordi der er ventetid på konsultation hos praktiserende øjenlæge, dels fordi der er ventetid mellem henvisning fra praktiserende øjenlæge og modtagelse til undersøgelse på en subspecialiseret øjenklinik, hvilket i Danmark vil sige en sygehusafdeling. Den samlede virkning af disse faktorer er at nedsætte både antallet af patienter, som henvises til specialundersøgelse for potentielt behandlelig AMD med karydannelse og den andel af patienter, som ved specialundersøgelsen findes at have en behandlelig karydannelse. På denne baggrund er der tungtvejende grunde til at overveje, hvordan man kan styrke det danske sundhedsvæsens mulighed for at højne effektiviteten i håndtering af alvorlige synstruende maculasygdomme.

### **Foreløbige erfaringer med fotodynamisk behandling af AMD med subfoveal karydannelse i Københavns Amt**

Fotodynamisk behandling af subfoveal karydannelse har været tilgængelig i Danmark i begrænset omfang siden september 1999. Således har man fra midten af november 1999 til midten af november 2000 iværksat behandling på TAP-kriterier af 32 øjne hos 32 patienter (12 mænd og 20 kvinder) bosiddende i Københavns Amt. På landsniveau svarer dette til 270 øjne. Forholdene i Københavns Amt begunstiger en hurtigt håndtering af disse sygdomstilfælde (korte geografiske afstande, et relativt højt antal øjenlæger, men på den anden side en stor andel af øjenlægepraksis med flere måneders ventetid). Antallet af patienter, som når frem til rettidig diagnostik af behandlingskrævende AMD med karydannelse, må imidlertid forventes at stige i de kommende år, pga. en øget bevidsthed om behandlingsmuligheden med et kortere *patient's delay*, og et øget krav om et kort *doctor's delay*, samt et styrket beredskab til modtagelse af disse patienter på sygehusene. Dertil kommer, at den andel af befolkningen, der er ældre end 75 år, og som især rammes af AMD, vil stige betragteligt i løbet af de kommende årtier.

Hvis man således antager, at andelen af traktable karydannelser vil stige til 20%, så må det forventes, at antallet af patienter med behov for fotodynamisk behandling af AMD med karydannelse vil stige fra aktuelt omtrent 270 nye tilfælde pr. år til et sted i nærheden af 940 nye tilfælde pr. år. Den øvre grænse vil defineres af en række praktiske forhold, som beskrevet ovenfor, hvoraf nogle kan og bør optimeres, for at borgerne kan få opfyldt en række berettigede forventninger til sundhedsvæsenets effektivitet. Andre forhold vil dog ikke kunne forventes ændret, bl.a. en række patientrelaterede faktorer. Man kan på den baggrund anslå, som et *kvalifi-*

*ceret skøn*, at det samlede antal nye behandlingskrævende tilfælde vil være omtrent 500 AMD-patienter pr. år. Til dette skal lægges et antal patienter med karydannelse bag nethinden fremkaldt af andre primærsygdomme end AMD. I 1-års-perioden november 1999 til november 2000 har man på øjenafdelingen på Amtssygehuset i Herlev behandlet 6 øjne hos 6 patienter fra Københavns Amt for karydannelse sekundært til patologisk myopi, okulært histoplasmose syndrom og angioide streaks. Dette svarer på landsplan til 50 patienter årligt, således at det samlede antal nye behandlingskrævende tilfælde bliver 550 pr. år.

**TABEL 4**

**Aldersfordelingen for befolkningen i Københavns Amt pr. 1. januar 2000**

Alder	Københavns Amt		Hele landet	
	Befolkning	i procent	Befolkning	i procent
0-6	56.516	9,2%	480.769	9,0%
7-14	58.977	9,6%	500.379	9,4%
15-19	31.301	5,1%	281.333	5,3%
20-64	369.949	60,3%	3.277.137	61,5%
65-74	52.132	8,5%	413.299	7,7%
75-	44.569	7,3%	377.103	7,1%
<b>I alt</b>	<b>613.444</b>	<b>100%</b>	<b>5.330.020</b>	<b>100%</b>



## Bilag 5

### Syn, funktionsevne og helbredsrelateret livskvalitet ved aldersrelateret maculadegeneration

#### Sammenhængen mellem synsfunktion og livskvalitet

Aldersrelateret maculadegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til blindhed i de dele af verden, hvor moderne medicinsk behandling har udryddet blindhed forårsaget af grå stær. Selve sygdommen medfører en langsomt indsættende svækkelse af centralsynet. Mange patienter bliver derudover ramt af en komplikation i form af karnydannelse bag net-hinden, hvilket medfører en hurtigt forløbende og mere markant nedsættelse af centralsynet. Efter måneder eller år vil tilstanden oftest stabiliseres med bevaret orienteringssyn, men manglende læsesyn.

I en amerikansk undersøgelse fra the National Institute of Disability and Rehabilitation fandt man, at synstab, efter arthritis og hjertesygdomme, var den faktor der – hos personer over 70 år – medførte størst behov for hjælp til daglige gøremål. I et studie af 86 patienter med aldersrelateret maculadegeneration fandt man – ved brug af en række anerkendte målemetoder – en nedsat livskvalitet sammenholdt med en gruppe ældre medborgere uden aldersrelateret maculadegeneration. Livskvalitetsnedsættelsen var sammenlignelig med den, der ses hos patienter med reumatoid arthrit (leddegigt) og kronisk lungesygdom (100). En af de anvendte målemetoder var the Quality of Well-Being Scale (QWB), som er et omfattende mål af helbredsrelateret livskvalitet og inkluderer mobilitet, fysisk aktivitet og social aktivitet. Der opstilles en kontinuerlig skala, som spænder fra 0,0 (død) til 1,0 (optimal funktion uden symptomer). De AMD-patienter, som deltog i undersøgelsen havde en synsstyrke på mindre end 0,1 i mindst ét øje og ikke bedre end 0,3 i det bedst seende øje. Denne gruppe af AMD-patienter scorede i gennemsnit 0,581 på livskvalitetsskalaen. Til sammenligning scorede ældre med kronisk obstruktiv lungesygdom 0,659 på denne skala, dvs. at deres livskvalitet blev målt til en højere værdi end AMD-patienternes livskvalitet (100).

Et andet mål for livskvalitet, som er blevet anvendt i AMD-sammenhæng er the Profile of Mood States (POMS), som vha. et 65-punkts-spørgeskema vurderer den enkelte patients stemningsleje i den senest forgangne uge. Høj score er korreleret til dårlig sindsstemning. En gruppe raske ældre fra 65 år og opefter scorede 51 point, knoglemarvstransplanterede patienter 57, en gruppe AIDS-patienter i behandling scorede 79 og den

ovennævnte gruppe af AMD-patienter scorede 65 (100). Den samlede konklusion på disse livskvalitetstudier bliver altså, at AMD med central-synstab medfører en livskvalitetsnedsættelse på niveau med svær systemisk sygdom med symptomer og handicap relateret til de store organsystemer og med nedsat almentilstand. I betragtning af befolkningens stigende levealder er det oplagt, at AMD udgør et betydeligt problem for befolkningens helbredsrelaterede livskvalitet.

Der findes andre årsager til svær synsnedsættelse, hvor behandling kan helbrede patienten og gøre synet normalt. Det bedste eksempel er grå stær. Hos de mennesker – som bliver opereret for grå stær – har man derfor mulighed for at få et meget konkret mål for hvilken betydning, det har for livskvaliteten at blive fri for et handicap og genvinde normal funktions-evne. Der er således fundet belæg for en meget betydelig gevinst ved operation både på første øje og også på andet øje (20).

### **Metoder til måling af synsfunktion**

Patienter med grå stær har som regel normalt eller næsten normalt syn efter operation, og deres syn kan derfor måles med konventionelle metoder på bogstavtavle og ved læseprøver. Ved behandling af AMD med karydanneelse forbliver synet derimod nedsat efter behandling, og synsstyrken er ofte på et niveau, hvor de konventionelle målemetoder er utilfredsstillende. Der mangler gode metoder til pålidelig og reproducerbar måling af synsstyrken hos svagsynede. Man har derfor anvendt andre målemetoder, som specifikt belyser synsafhængige aktiviteter i dagligdagen, bl.a. VF-14 (89) og NEI-VFQ (47), som er mere følsomme for funktionsændringer hos svagtseende, skønt ingen af metoderne er udviklet specifikt til svagtseende. VF-14 er for eksempel udviklet til grå stær patienter, og flere af de 14 aktiviteter inkluderet i spørgeskemaet omhandler aktiviteter der ikke kan formodes at bedres hos patienter med svagt syn, f.eks. bilkørsel om dagen, bilkørsel om natten, og fint håndarbejde. NEI-VFQ er en test designet til generel vurdering af synsnedsættelse og livskvalitet, idet man har konstrueret en række spørgsmål med fokus på synsrelaterede problemer hos patienter med grå stær, aldersrelateret nethindedegeneration, glaukom, diabetisk retinopati og cytomegalovirusinfektion i nethinden. Man har med disse test bl.a. været i stand til at vise, at svagtsynshjælpemidler signifikant bedrer svagtseendes livskvalitet (82). Muligheden for at anvende disse hjælpemidler er tæt relateret til synsstyrken, således som den måles på bogstavtavle, og selv små ændringer i synsstyrken har derfor betydning for livskvaliteten. Eftersom synet er af betydning for en mængde daglige aktiviteter, så er selv små synsmæssige gevinster altså af stor betydning for livskvaliteten.

I forsøget på at udvikle forbedrede metoder til beskrivelse af synsfunktionen hos patienter med AMD (32, 51) har man fundet, at de vigtigste funktionsparametre, i prioriteret rækkefølge, var læseindekset (læsehastighe-

den), afstandssynet (Snellen's bogstavtavle), det statiske læsesyn og kontrastsensitiviteten. Når afstandssynet er vigtigere end det statiske læsesyn skyldes det, at afstandssynet kan udtrykkes ret præcist og standardiseret ved bestemmelse af en tærskelværdi for en bogstavstørrelse. Læsningen er en mere kompleks funktion, som beror på identifikation af hele ord, og er mere afhængig af gæt, intelligens, læsevanthed, uddannelsesniveau m.m. På grund af den store indbyggede variation (statistisk støj) i disse målemetoder har de ikke fundet anvendelse som primære måleparametre (end-points) ved kontrollerede studier af fotokoagulation (MPS) og fotodynamisk behandling (TAP, VIP).

I ovenanførte studie, hvor man undersøgte synsfunktionen hos patienter med AMD og anvendte et spørgeskema specielt udviklet til beskrivelse af synsfunktionen hos patienter med svært nedsat syn (DLTV; Daily Living Tasks Dependent on Vision), fandt man en stærk korrelation mellem synet på det bedste øje og DLTV-scoren (32, 51). Men fandt imidlertid også en korrelation mellem DLTV-scoren og synet på det dårligste øje, hvilket viser, at også synet på det dårligste øje har betydning på funktionsevnen hos synshandicappede med AMD. Det er i overensstemmelse med, hvad man har fundet ved operation af andet øje for grå stær (20). Det er desuden interessant, at for samme nominelle synsstyrke på bogstavtavlen fungerer patienter med AMD væsentligt dårligere end patienterne med grå stær mht. at skelne ansigter, læse avis og skænke i et glas (32, 51). Patienten med AMD og synsstyrke 0,1 på begge øjne er altså dårligere stillet end grå stær-patienter med 0,1 på begge øjne. I disse situationer afspejler læseinddekset og kontrastsensitiviteten bedre evnen til at udføre sådanne synsopgaver.

### **Værdiansættelse af synstab og behandlingseffekt**

Ved sammenligning af sygdomsrelateret funktionstab og behandlingsmetoders effekt inden for forskellige medicinske områder forsøger man at opstille objektive endimensionelle mål, som kan fortælle, hvor man med en given ressourceindsats kan opnå mest gavn. Til dette formål må man dels definere en sammenhæng mellem synsstyrke og livskvalitet og dernæst mellem livskvalitet og økonomi. Sammenhængen mellem tab af afstandssyn og nedgang i livskvalitet er bl.a. undersøgt af Brown (15), som efter undersøgelse af 325 patienter fastsatte en tarif (utility value) for forskellige synsstyrker og helbredstilstande, således at man f.eks. kan måle gevinsten i livskvaliteten, hvis et synstab kan begrænses til f.eks. 0,2 i stedet for 0,02. Disse utility values kan derefter benyttes til udregning af nyttemål såsom kvalitetsjusterede leveår (QALY; Quality Adjusted Life-Years) i cost-effectiveness analyser. Man fandt, at aftagende syn på patientens bedst seende øje var direkte korreleret til synsfunktionen målt ved en modificeret VF-14 test. Man fandt også en brugbar sammenhæng mellem aftagende synsstyrke og utility value bestemt ved time-trade-off-metoden

(15). Denne metode bygger på, at patienten bedes angive hvor mange resterende leveår, patienten vil være villig til at give i bytte for at blive sin sygdom eller sit handicap kvit.

Nytteværdien af fotokoagulationsbehandling af subfoveale karydannelser er efterfølgende blevet vurderet med baggrund i de ovenfor beskrevne sammenhænge af Brown (16). Man indhentede data fra MPS-undersøgelsen for 371 patienter, der var randomiserede til enten fotokoagulation eller ingen behandling for subfoveal karydannelser. Ved denne analyse fandt man en gennemsnitlig gevinst på 0,257 QALY's pr. behandlet patient. Med en årlig fradragrate på 3% for inflation m.m. var resultatet, at prisen for behandlingen 5.629 \$/QALY, dvs. 45.000 kr. for at vinde et kvalitetsjusteret leveår. På den baggrund konkluderede man, at behandlingen var yderst omkostningseffektiv. Til sammenligning kan anføres, at man generelt anser behandlinger, der koster mindre end 160.000 kr. pr. QALY for omkostningseffektive, mens behandlinger der koster mere end 800.000 kr. pr. QALY anses for ikke at være omkostningseffektive, i sammenligning med hvad en tilsvarende ressourceindsats på et andet område i sundhedsvæsenet vil kunne medføre af nytteværdi (16). De beskrevne betragtninger gælder for USA, men danske forhold afviger ikke væsentligt derfra.

## Synsrehabilitering

### Kriterier for synshandicap

Ifølge lov om social service § 97, stk. 1 skal de kommunale myndigheder yde støtte til hjælpemidler til personer med varig nedsat fysisk eller psykisk funktionsevne, når hjælpemidlet 1) i væsentlig grad kan afhjælpe de varige følger af den nedsatte funktionsgrad, 2) i væsentlig grad kan lette den daglige tilværelse i hjemmet eller 3) er nødvendig for at den pågældende kan udøve et erhverv. Af samme lovs § 97, stk. 2 fremgår det, at amtskommunen skal yde støtte til optiske hjælpemidler til personer med en varig nedsat synsfunktion eller medicinsk-optisk definerede varige øjenlidelser.

Den offentlige hjælpeservice i Danmark varetages af de amtskommunale hjælpemiddelenheder eller synscentraler. Øjenlæger kan foretage udmålingen af svagsynsoptik eller anvise en optiker til dette, efter attestation fra øjenlægen. Optikeren vil kunne sørge for at indhente tilskud fra amtet. I visse amter betales dog kun for hjælpemidler fra koncessionerede optikere, og i andre amter sker udlevering fra en hjælpemiddelcentral (synscentral). Institutet for Blinde og Svagsynede yder en landsdækkende service til synshandikappede, navnlig personer med svært synshandicap og erhvervsaktive med eller uden rehabiliteringsbehov. Øjenlægen sørger i almindelighed for at formidle kontakt til de forskellige rehabiliterings- og hjælpemiddelinstanter. Svagsynede med synsstyrke 0,1 eller mindre på det bed-

ste øje, eller et sammenligneligt synshandikap, kan søge optagelse i Blindesamfundet, som er en privat organisation for handikappede med et stort udbud af sociale og rehabiliteringsmæssige tiltag.

Det afhænger af en lang række faktorer, hvor stort et synstab skal være, før det bliver invaliderende eller erhvervsmæssigt kompromitterende. Således kræves det af erhvervschauffører, at synsstyrken på det dårligst seende øje ikke er under 0,8. Hvis man er afhængig af kørekort til personbil er kravet lempeligere, nemlig 0,5 på det bedst seende øje. Læsning af normale typer vil man kunne klare med normalt synsfelt og synsstyrke ned til cirka 0,3, ved hjælp af enkle optiske hjælpemidler, som f.eks. lup til udvalgte opgaver. Med synstyrke under 0,3 på det bedste øje er det vanskeligt at passe et arbejde på almindelige vilkår og synsstyrke på dette niveau defineres da også af Verdenssundhedsorganisationen WHO som synshandikap. I dansk sammenhæng har man tradition for at definere synstyrke 0,1 eller derunder som social blindhed, dvs. invaliderende synsnedsættelse.

### **Synsunderstøttende og synserstøttende hjælpemidler**

Læsesynet kan understøttes på forskellig vis, primært ved anvendelse af brille- eller kontaktlinsekorrektur for brydningsfejl og presbyopi samt ved anvendelse af hensigtsmæssig belysning. Lettere synsnedsættelse kan i vid udstrækning kompenseres ved at sørge for, at disse forudsætninger er opfyldt. Derudover kan svagsyn i nogen grad afhjælpes ved hjælp af forstørrende optik. Som hovedregel gælder, at man ikke bør anvende større forstørrelse end nødvendigt, idet forstørrelsen opnås på bekostning af overblikket over teksten. Det er for eksempel vanskeligt at læse, hvis man ikke kan overskue en hel spalte ad gangen.

Til de optiske hjælpemidler hører håndholdte og stativbårne lupper, samt brillebårne lupper og kikkerter, til hhv. læsning og afstandssyn (specielt til at se fjernsyn). Særlig kraftig forstørrelse kan opnås ved anvendelse af elektroniske kameraer med zoom-optik, som forbindes til en fjernsynsskærm (closed-circuit television; CCTV).

Til nærarbejde, f.eks. læsning, anbefales lyskilder, som giver en belysning af arbejdsfeltet på 500 lux til længerevarende nærarbejde. Belysningen af omgivelserne bør være dæmpet til omkring en tredjedel af arbejdsfeltet, for ikke at blænde eller trætte. Samtidig er det vigtigt, at belysningen til læsefeltet har den rette retning, så kontrasten fremhæves mest muligt, og man undgår blænding. Svagseende har ofte gavn af en standerlup med indbygget belysning af arbejdsfeltet.

Patienter med AMD, især sen AMD, generes ofte af lysfølsomhed og blænding fra sollys og stærke kunstige lyskilder, idet adaptationsevnen (den hastighed hvormed øjet/synet omstilles mellem lys og mørke) og kontrastfølsomheden (evnen til at skelne gråtoner m.m.) er nedsat. Disse gener kan i nogen grad afhjælpes ved brug af briller med forskellige for-

mer for farvefiltre. Disse glas må afprøves individuelt. Glassene er dyre, hvis de skal udføres i korrigerende styrker, men de er ofte velindicerede fordi patienterne oplever en væsentlig forbedret synskomfort, bedre kontrastfølsomhed og bedre adaptationsevne. Disse synsparametre lader sig vanskeligt objektivisere, men der er ingen grund til at betvivle, at de er vigtige for patienten.

Udover den optiske rehabilitering kan man yde synshandikappede støtte til social rehabilitering, ved optræning i almindelig daglig levevis og ved omskoling til andet erhvervsarbejde, som ikke er fuldt synsafhængigt, og til brug af ikke-synsafhængige kommunikationsmidler.

# Bilag 6

## Produktinformation (ved Novartis Ophthalmics)

### Lægemidlets navn

Visudyne 15 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning.

### Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas indeholder 15 mg verteporfin. Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### Lægemiddelform

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

### Kliniske oplysninger

#### Terapeutiske indikationer

Visudyne er beregnet til behandling af aldersbetinget makuladegeneration hos patienter med fortrinsvis klassisk subfoveal choroidal neovaskularisering.

#### Dosering og indgivelsesmåde

Visudyne bør kun anvendes af øjenlæger, som har erfaring med behandling af patienter med aldersrelateret makuladegeneration. Visudyne-behandling er en 2-trinsprocedure. Det første trin er 10-minutters intravenøs infusion af Visudyne i en dosering af  $6 \text{ mg/m}^2$  legemsoverflade, fortyndet i 30 ml infusionsvæske (se "Instruktioner vedrørende anvendelse/håndtering"). Andet trin er aktivering af Visudyne med lys 15 minutter efter infusionens start. En diodelaser afgiver rødt lys (bølgelængde på 689 nm  $\pm$  3 nm) af ikke-termisk intensitet, dvs. af en intensitet, som ikke medfører vævsbeskadigende temperaturstigning i målområdet. Lys ledes fra laseren via fiberoptik til et spaltelampebiomikroskop. Der anvendes en passende kontaktlinse til midlertidig anbringelse på øjets hornhinden, således at øjenbaggrunden kan iagttages af behandleren samtidig med, at den fører det røde laserlys frem til øjenbaggrunden. Lysintensiteten i målområdet er  $600 \text{ mW/cm}^2$ . En nøje afmålt dosis lys,  $50 \text{ J/cm}^2$ , afsættes ved 83 sekunders eksponering af øjenbaggrunden.

Målet for behandlingen er den subretinale karydannelse med det chorioidale udspring. Beliggenheden og udstrækningen af karydannelsen er fast-

lagt ved fluoresceinangiografisk undersøgelse. I de kontrollerede undersøgelser har man valgt at applicere et cirkulært afgrænset behandlingsfelt med en diameter svarende til karnydannelsens største lineære udstrækning plus en sikkerhedsmargin på 500  $\mu\text{m}$  i alle retninger, således at diameteren af det behandlede område er 1.000  $\mu\text{m}$  større end karnydannelsen på dens længste led. Alle nydannede kar og alt subretinal blod med relation til karnydannelsen medregnes til læsionen i denne sammenhæng. Den nasale rand af behandlingsområdet skal være mindst 200  $\mu\text{m}$  fra den temporale kant af synsnervepapillen. Det største behandlingsområde som er anvendt under de kliniske forsøg er 6.400  $\mu\text{m}$ . Ved behandling af større læsioner bør lyset rettes mod det størst mulige område af den aktive del af læsionen. Opfølgende øjenundersøgelse anbefales udført hver 3. måned. I tilfælde af gendannelse af karnydannelse med samtidig lækage kan verteporfin-behandlingen udføres op til 4 gange om året, ifølge de gældende anbefalinger.

### **Kontraindikationer**

Visudyne er kontraindiceret hos patienter med porfyri eller kendt overfølsomhed over for verteporfin eller nogen af hjælpestofferne, og hos patienter med alvorlig leversvigt.

### **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter i behandling med Visudyne er overfølsomme for lys i 48 timer efter indgiften af lægemidlet. I denne periode, skal patienterne beskytte øjne, hud og andre organer mod direkte sol samt kraftig indendørs belysning, såsom solarium, halogenlys og operations- eller tandlæge-lamper. Hvis patienten ønsker at bevæge sig udendørs i dagslys de første 48 timer efter behandling, skal man beskytte hud og øjne med tætsluttende beklædning og mørke solbriller. UV-solskærme er ikke effektive som beskyttelse mod lysfølsomhedsreaktioner. Normal indendørs glødelampebelysning er sikker. Patienterne behøver således ikke at opholde sig i mørke, men kan tåle normal indendørsbelysning, som tilmed kan fremme eliminationen af det aktive stof ved lysmedieret nedbrydning af farvestoffet verteporfin (photobleaching).

Verteporfin udskilles af leveren. Eftersom der savnes erfaring med verteporfin-behandling hos patienter med nedsat leverfunktion eller obstruktion af galdevejene bør behandling af patienter med sådanne lidelser kun ske efter nøje overvejelse. Patienter, som får et alvorligt synstab (svarende til 4 linier eller mere) inden for en uge efter behandling, bør ikke behandles igen, i det mindste ikke før synet er som før behandlingen, og den mulige risk/benefit af efterfølgende behandling bør overvejes nøje af den behandelende læge.



Udtrængning fra karsystemet (ekstravasation) af verteporfin kan forårsage stærk smerte, inflammation, ødem eller misfarvning på injektionsstedet. Dette kan kræve smertebehandling. Hvis der sker ekstravasation bør infusionen straks standses. Det afficerede område skal straks beskyttes omhyggeligt mod stærk direkte belysning, indtil hævelse og misfarvning er forsvundet, og der bør anbringes et koldt kompres på injektionsstedet. For at forhindre udsivning i underhuden bør det sikres, at infusionen kan forløbe frit inden den påbegyndes. Infusionen bør overvåges, og man bør benytte den størst mulige armvene, helst vena intermedia cubiti. Små vener på håndryggen bør undgås. Der eksisterer ingen data vedrørende brug af Visudyne hos bedøvede (anæsteserede) patienter.

Ved undersøgelse af overdoseringsvirkninger har man hos minigrise efter bolusinjektion af Visudyne under anæstesi set alvorlige hæmodynamiske virkninger, herunder dødsfald, i en dosis mere end 10 gange højere end den, der er anbefalet til mennesker. Disse reaktioner er sandsynligvis et resultat af komplement aktivering. Selvom sådanne reaktioner ikke er observeret hos hverken vågne minigrise eller andre dyr eller hos mennesker, bør der udvises forsigtighed, hvis det overvejes at foretage behandling med Visudyne under generel anæstesi.

Der er ikke kliniske data til støtte for samtidig behandling af det andet øje. Hvis det skønnes nødvendigt at behandle begge øjne, bør lysbehandlingen af det andet øje ske umiddelbart efter belysningen af det første øje og ikke mere end 20 minutter efter start af infusionen.

Der er ingen erfaringer fra behandling af patienter med hjereteinsufficiens (klasse III eller IV) eller hos patienter med ukontrolleret arteriel hypertension.

### **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier på mennesker. Teoretisk er det muligt at samtidig brug af andre fotosensibiliserende stoffer (f.eks. tetracycliner, sulfonamider, phenothiaziner, sulfonylurinstof, hypoglykæmiske præparater, tiaziddiuretika og griseofulvin) kan forøge potentialet for den lysfølsomhedsreaktion, som induceres af verteporfin.

### **Graviditet og amning**

Visudyne er ikke farmakologisk undersøgt hos gravide kvinder. Teratogenicitetstests hos rotter med en dosis større end ca. 70 gange den eksposition (baseret på AUC), der er anbefalet til human brug, har vist en øget forekomst af anoftalmi/microftalmi, bølgeformede ribben og fosterforandringer. Visudyne bør derfor kun bruges til gravide kvinder, hvis fordelene opvejer de potentielle risici for fostret. Da det ikke vides, om Visudyne udskilles i modermælken, bør lægemidlet ikke anvendes til ammende mødre, eller amning bør afbrydes i 48 timer efter behandlingen.

## **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Efter behandling med Visudyne, kan patienterne få forbigående synsforstyrrelser, begrænset synsfelt eller nedsat syn på grund af blænding, hvilket kan svække evnen til at køre bil og/eller betjene maskiner. Patienter skal undlade bilkørsel eller betjening af maskiner, indtil synet er normaliseret.

## **Bivirkninger**

I placebo-kontrollerede kliniske forsøg med patienter med klassisk subfoveal karydannelse blev følgende bivirkninger bedømt som muligt relaterede til Visudyne. Kun reaktioner, der blev rapporteret med en højere frekvens i Visudyne-gruppen (mindst 0,5% højere end for placebo), er medtaget. De observerede frekvenser i hhv. Visudyne-gruppen og placebo-gruppen er angivet i parentes.

### **Øjenbivirkninger**

*Hyppige:* Synsforstyrrelser, såsom sløret, diset, tåget syn, eller lysglimt (8,0% versus 2,9%), nedsat syn (4,5% versus 2,4%), synsfeltsdefekter såsom grå eller mørke pletter, skotomer og sorte pletter (3,7% versus 1,4%). Inden for 7 dage efter behandlingen blev der observeret alvorligt synstab, svarende til 4 linier eller mere, hos 2,1% af de verteporfin-behandlede patienter i fase III-afprøvningerne. Denne hændelse forekom hovedsagligt hos patienter med kun okkult eller fortrinsvis okkulte karydannelser og blev ikke set hos placebo-behandlede patienter. Hos de fleste af disse patienter blev dette akutte synstab helt eller delvist genvundet.

*Sjældne:* Forstyrrelser i tåreproduktionen (1,0% versus 0,5%), subretinal blødning (1,0% versus 0%), blødning i glaslegemet (0,5% versus 0%).

### **Bivirkninger på injektionsstedet**

*Hyppige:* Smerte (8,2% versus 0,5%), ødem (4,2% versus 0,5%), blodudtrækning (2,5% versus 0%), inflammation (2,2% versus 0%), blødning (2,0% versus 1,4%), overfølsomhed (1,7% versus 0%).

### **Systemiske bivirkninger**

*Hyppige:* Kvalme (2,7% versus 1,9%), fotosensibilisering (2,2% versus 0%), rygsmerter under infusionen (2,2% versus 0%), asteni (2,0% versus 0%), kløe (1,5% versus 1,0%), hypercholesterolæmi (1,2% versus 0%).

*Sjælden:* Øget kreatinin (1,0% versus 0,5%).

De fleste bivirkninger var milde til moderate og forbigående. Lysfølsomhedsreaktioner (hos 2,2% af patienterne og < 1% af Visudyne-behandlingerne) skete i form af solskoldning efter eksponering med sollys indenfor 24 timer efter behandlingen med Visudyne. Sådanne reaktioner bør undgås ved omhyggelig efterlevelse af instruktionen om beskyttelse mod lys

under ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”. Den højere forekomst af rygsmerter under infusion i Visudyne-gruppen var ikke forbundet med tegn på hæmolyse eller allergiske reaktioner og forsvandt normalt ved afslutningen af infusionen.

### **Overdosering**

Der foreligger ingen rapporter om overdosering. En overdosis af lægemiddel og/eller lys i det behandlede øje kan muligvis resultere i ikke-selektivt ophævet perfusion af også normale retinale kar med deraf følgende alvorlig synsnedsettelse. Overdosering med lægemidlet kan resultere i forlængelse af perioden for lysfølsomhed. I sådanne tilfælde bør patienten forlænge perioden for beskyttelse af hud og øjne mod direkte sollys og skarp indendørs belysning proportionalt med den givne overdosis.

## **Farmakologiske egenskaber**

### **Farmakodynamiske egenskaber**

Verteporfin er farmakoterapeutisk klassificeret under ”Andre neoplastiske stoffer”; ATC-kode: L01 XX. Verteporfin, som også betegnes benzoporphyrin monosyrederivat (BPD-MA), består af en 1:1 blanding af de lige aktive regioisomerer BPD-MA<sub>C</sub> og BPD-MA<sub>D</sub>. Det bruges som et lysaktiveret lægemiddel (fotosensibiliserende stof). Den klinisk anbefalede dosis af verteporfin er umiddelbart cytotoxisk. Den cytotoxiske forbindelse opstår kun, når verteporfin aktiveres af lys i tilstedeværelse af ilt. Når energi absorberet af porfyrinet overføres til ilt (O<sub>2</sub>) dannes et højaktivt kortlivet iltradikal (singlet oxygen, O<sup>•</sup>). Iltradikalet skader biologiske strukturer inden for diffusionsradius, førende til lokal karokklusion, celledød og under særlige omstændigheder celledød. Den fotodynamiske behandlingselektivitet skyldes, foruden den begrænsede lokale belysning af karnydannelsen, en hurtigere optagelse og længere retention af verteporfin i hurtigt delende celler, inklusive endotelcellerne i den choroidale karnydannelse.

Visudynes behandlingsmæssige egenskaber er undersøgt i to randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede (dvs. maskerede), multicenterstudier (BPD OCR 002 A og B (TAP) ). I alt 609 patienter blev inkluderet (402 på Visudyne og 207 på placebo). Formålet var at vise langtidseffekt og sikkerhed af fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin med hensyn til begrænsning i synstab hos patienter med subfoveal choroidal neovaskularisation (karnydannelse) på grund af aldersrelateret makuladegeneration (AMD). Det primære effektkriterium var responderratio, defineret som andelen af patienter, som havde mistet mindre end 15 bogstaver (svarende til 3 linier målt med ETDRS kort) 12 måneder efter behandlingsstart. Inklusionskriterierne var alder – ældre end 50 år – subfoveal karnydannelse sekundær til AMD, en fluorescensangiografisk klassisk

komponent af karydannelse lokaliseret subfovealt (involverende det geometriske centrum af den foveale avaskulære zone), et areal af klassisk karydannelse udgørende 50% eller mere af læsionens samlede overflade, et samlet areal af klassisk og okkult karydannelse udgørende halvdelen eller mere af det patologiske fundusområdes totale areal, en største lineær læsionsudstrækning begrænset til mindre end eller lig ni papilarealer (Macular Photocoagulation Study (MPS) disc areas), og en korrigeret synsstyrke på mellem 34 og 73 bogstaver på ETDRS-skalaen (svarende til omtrent 6/12 og 6/60). En angiografisk okkult komponent af karydannelse (ikke velafgrænset fluorescens på angiogrammet) var således tilladt.

Resultatet efter 12 måneder viser signifikant bedre forløb i den Visudyne-behandlede gruppe end i placebo-gruppen, målt på den andel af patienterne, der har responderet på behandlingen i henhold til de beskrevne kriterier (61% for Visudyne-behandlede mod 46% af de placebo-behandlede patienter ( $p < 0,001$ , intention-to-treat analyse), dvs. en forskel på 15%). Denne effekt blev bekræftet efter 24 måneders behandling, (53% respons i Visudynegruppen mod 38% i placebo-gruppen ( $p < 0,001$ ) dvs. fortsat 15% forskel). I studiets design indgik en planlagt undergruppeanalyse af hhv. patienter med 50% eller større klassisk komponent af karydannelsen og patienter med mindre end 50% klassisk komponent af karydannelsen. I undergruppen af patienter med fortrinsvis klassisk karydannelse ( $N=243$ ; Visudyne 159 og placebo 84) var behandlingseffekten relativt størst, med en forskel på 28% mellem grupperne efter 12 måneder (67% responsrate i gruppen af patienter behandlet med Visudyne mod 39% i placebo-gruppen,  $p < 0,001$ ). Effekten bestod efter 24 måneders behandling (59% mod 31%,  $p < 0,001$ ).

## Farmakokinetiske egenskaber

### Distribution

Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) er i en patientpopulation efter 10 minutters intravenøs Visudyneinfusion af hhv. 6 og 12 mg/m<sup>2</sup> legems-overflade hhv. 1,5 og 3,5 µg/ml. Disse værdier er 26% højere (dosis 6 mg/m<sup>2</sup>) end hvad der er observeret hos unge raske forsøgspersoner. Den kliniske relevans af denne aldersrelaterede forskel anses for at være ubetydelig, på baggrund af en vurdering af fordele versus ulemper hos målgruppen af patienter med subfoveal karydannelse sekundær til AMD. Den maksimale interindividuelle forskel i plasmakoncentrationer ved  $C_{max}$ , dvs. umiddelbart efter afslutning af infusion, samt på tidspunktet for lysbehandling var af størrelsesorden faktor 2 for begge de undersøgte verteporfin-doser. For begge regioisomerer var  $C_{max}$ - og AUC-værdierne proportionale med dosis.  $C_{max}$ -værdier opnået ved afslutningen af infusionen, var højere for BPD-MA<sub>D</sub> end for BPD-MA<sub>C</sub>. Distributionsvolumenet var 0,5 l/kg.

## **Proteinbinding**

I humant fuldblod findes 90% af verteporfinet i plasma og 10% i blodlegemerne. I blodlegemerne var kun en lille del membranbundet. I humant plasma er 90% bundet til plasmalipoproteiner, heraf ca. 6% til albumin.

## **Metabolisme**

Verteporfinets estergruppe hydrolyseres af plasma- og leveresteraser til benzoporphyrin disyrederivat (BPD-DA). BPD-DA er også fotosensibiliserende, men den systemiske eksponering når kun 5-10% af verteporfinets, indikerende at det meste verteporfin udskilles uomdannet. In vitro studier viste ingen signifikant involvering af oxidativ metabolisme med cytochrom P450 enzymer.

## **Udskillelse**

Den gennemsnitlige halveringstid i plasma varierede fra 5-6 timer for verteporfin. De gennemsnitlige AUC-værdier for personer med lettere leverfunktionsnedsættelse var op til 1,4 gange større end for personer med normal leverfunktion. Denne forskel er ikke klinisk relevant og kræver ikke dosisjustering for patienter med lettere leverfunktionsnedsættelse. Den samlede udskillelse af verteporfin og BPD-DA i human urin var mindre end 1%, idet udskillelsen overvejende sker med galden.

## **Prækliniske sikkerhedsdata**

I studier med gentagen dosering til rotter og hunde (en gang daglig uden lys i op til 4 uger) fandtes mild ekstavaskulær hæmolyse og hæmatopoetiske reaktioner ved doser på mere end 70 (rotter) og 32 (hunde) gange den eksposition (AUC), der anbefales til mennesker. Hurtig infusion af 2,0 mg verteporfin/kg med en hastighed på 7 ml/minut til bedøvede minigrise (50 gange større end den anbefalede dosis til mennesker) resulterede i hæmodynamiske virkninger og sommetider hurtig død, som indtrådte mindre end 2 minutter efter infusionen. Præ-medicinering med diphenhydramin mindskede disse virkninger, hvilket tyder på, at reaktionen i et vist omfang kan være histaminudløst. De pågældende doser påvirkede ikke vågne dyr. Man fandt ingen påvirkning af hverken vågne eller bedøvede hunde, der fik infunderet 20 mg verteporfin/kg med en infusionshastighed på 5 ml/min.

Dosis-virkningsstudier til belysning af den okulære toksicitet af verteporfin og lys er udført på raske kaniner og aber. Graden af okulær toksicitet, specielt i nethinden og årehinden, var afhængig af lægemiddeldosis, lysintensitet og belysningens varighed. Et studie på hunde, hvor verteporfin blev indgivet intravenøst og med almindelig rumbelysning på øjet, viste ingen behandlingsrelateret okulær toksicitet. I et terogenicitetsstudie hos rotter med en dosis større end ca. 67 gange den dosis, der er anbefalet til humant brug, sås hos rottefostre en øget forekomst af anoftalmi/microf-

talmi, bølgeformede ribben og føtale forandringer. Der sås ingen teratogen effekt hos fostre fra kaniner behandlet med 67 gange den dosis, der anbefales til mennesker. Verteporfin viste ikke genotoxicitet hverken sammen med eller uden lys i de sædvanlige genotoxicitetstest. Der er set immunmodulerende effekt hos mus, idet belysning af hele kroppen inden for 3 timer efter administration af verteporfin resulterede i en umiddelbart gunstig ændring af forløbet af flere immunologisk medierede patologiske tilstande og en mindskelse af hudens normale respons på immuntests, uden at det direkte gav anledning til hudreaktioner eller uspecifik generaliseret immunsuppression.

## **Farmaceutiske oplysninger**

### **Fortegnelse over hjælpestoffer**

I Visudyne indgår foruden verteporfin indholdsstofferne laktose, dimyristoylphosphatidylcholin, phosphatidylglycerol (fra æg), ascorbylpalmitat og butyleret hydroxytoluen

### **Uforlideligheder**

Visudyne udfældes i saltopløsninger, hvorfor standardopløsninger indeholdende salt eller andre parenterale opløsninger ikke bør anvendes til opblanding af Visudyne. Visudyne bør heller ikke blandes med andre lægemidler.

### **Opbevaringstid**

Visudyne kan opbevares i forseglet hætteglas i 2 år. Visudyne opløst og fortyndet til infusion kan opbevares i 4 timer i mørke.

### **Særlige opbevaringsforhold**

Visudyne på pulverform skal opbevares ved højst 25°C i den originale yderpakning, for at beskytte præparatet mod lys. Den til behandling forberedte opløsning af Visudyne skal beskyttes mod lys og bruges indenfor mindre end 4 timer.

### **Emballage (art og indhold)**

Visudyne leveres i hætteglas forseglet med butylgummiprop og aluminiumshætte.

### **Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering (samt bortskaffelse)**

Visudyne opløses i 7,0 ml vand til injektionsvæsker. Herved opnås 7,5 ml opløsning indeholdende verteporfin 2 mg/ml. Man udtager fra denne stamopløsning den mængde, der er nødvendig for en dosering på 6 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade (se ”Dosering og indgivelsesmåde”). Stamopløsningen

fortyndes med 5% Glucose til injektion til et endeligt volumen på 30 ml. Der må ikke anvendes saltvand (se ”Uforligeligheder”). Brug af infusionsfilter anbefales. Hvis materialet spildes, skal det samles sammen og tørres op med en fugtig klud. Øjen- og hudkontakt bør undgås. Brug af gummi-handsker og beskyttelse af øjnene anbefales. Alt materiale skal bortskaffes på betryggende og foreskrevet vis.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

CIBA Vision Europe Ltd.,  
Flanders Road, Hedge End,  
Southampton,  
Hampshire, SO30 2LG,  
Storbritannien

### **Nummer (numre) i EU-registret for lægemidler**

EU/1/100/140/001.

### **Dato for første tilladelse/fornyelse af tilladelsen**

27. juli 2000.

### **Pris og pakning**

1 hætteglas 9.945 kr.

### **Udlevering**

NBS. Sygehuse og speciallæger i øjensygdomme.

## Bilag 7

### Referencer

The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and betacarotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436. (1)

Alban et al. Retningslinier for udarbejdelse af økonomiske analyser af lægemidler. Bilag 1 i Sundhedsministeriet. Udfordringer på lægemiddelområdet. Betænkning afgivet af Sundhedsministeriets Medicinudvalg. Sundhedsministeriet, København, juni 1998. (2)

Algvere PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y. Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:707-16. (3)

Allikmets R et al. Mutation af the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997; sept. 277(5333):1805-7. (4)

The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of Vitamine E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Eng J Med.* 1994;330(15):1029-35. (5)

Armbrecht et al. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1343-1348. (6)

Augsburger JJ. External beam radiation is not effective in the treatment of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1509-11. (7)

Berger J. Wavelength considerations for laser prophylaxis in AMD. *Ophthalmol* 2000;107:1019-1021. (8)

Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374. (9)

Blumenkranz MS. TAP 24-months topline data. [Http://www.visudyne.wweposium.com/pw/html/index.html](http://www.visudyne.wweposium.com/pw/html/index.html) (10)

Blumenkranz MS. ARVO 2001, Fort Lauderdale, FL, USA. [Http://www.visudyne.wweposium.com](http://www.visudyne.wweposium.com) (11)



- Blumenkranz MS. Status of photodynamic drugs and photodynamic trials, Vitreoretinal update/subspecialty day. San Fransisco 1999, American Academy of Ophthalmology. (12)
- Bressler NM, Bressler SB, West SK et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-852. (13)
- Bressler NM, Munoz B, Maguire MG. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities (Waterman Study). *Arch Ophthalmol* 1995;113:301-308. (14)
- Brown GC. Vision and Quality-of-life. *Trans Am Ophth Soc* 1999;97:473-511. (15)
- Brown GC. Incremental cost effectiveness af laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2000;107:1374-1380. (16)
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. 2'nd ed. Ottawa: CCOHTA; 1997. <http://www.ccohta.ca> (17 )
- Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. Laser treatment in eyes with large drusen: short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1998;105:11-23. (18)
- D'Amato RJ, Loughnan MS et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(9):4082-5. (19)
- Desai P, Reidy A, Minassian C et al. Gains from cataract surgery: Visual function and quality of life. *Br J Ophthalmol* 1996;80:868-873. (20)
- Della NG, Wilson DJ, Klein ML. Clinical and pathologic effects of grid macular laser in aged primate eyes containing drusen. *IOVS* 1997; 38(suppl 4):s 18. (21)
- Drummond et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Publications, Oxford University Press, Oxford, 1997. (22)
- Duvall J, Tso MOM. Cellular mechanisms of resolution of drusen after laser photocoagulation: an experimental study. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:694-703. (23)
- Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:313-325. (24)
- Evans JR. Gingko biloba extract for age-related macular degeneration.(Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2000;(3):Oxford update software. (25)

- Figueroa MS. Laser treatment of soft drusen. Discussion. *Ophthalmol* 1999;106:1374. (26)
- Fine S, Maguire MG. It is not time to abandon radiotherapy for neovascular age-related macular deneneration. Editorial. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:275-276. (27)
- Folk JC, Russell SR. Can laser photocoagulation of eyes with high-risk drusen prevent vision loss from age-related macular degeneration? Guest editorial. *Ophthalmol* 1999;106:1241-1242. (28)
- Frennesson C, Nilsson SEG. Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1169-1174. (29)
- Freund KB, Yanuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993;115:786-791. (30)
- Guymer RH, Hageman GS, Bird AC. Choroidal endothelial cell processes into Bruch's membrane. *IOVS* 1997;38(suppl 4):p 353. (31)
- Hart PM, Chakravarthy CC, Stevenson MR, Jamison JQ. A vision specific functional index for use in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1115-1120. (32)
- Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreous tissue plasminogen activator and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999;106:1900-1907. (33)
- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol.* 1992;55:145-157. (34)
- Heiba IM, Elston RC, Klein R. Sibling correlations and segregation analysis og age-related maulopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Genet Epidemiol* 1994;11:51-67. (35)
- Ho AC, Maquire MG, Yoken J et al. Laser-induced drusen reduction improves visual function at 1 year. *Ophthalmol* 1999;106:1367-1374. (36)
- Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:506-513. (37)
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy (The Beaver Dam Eye Study) *Ophthalmol* 1992;99:933-943. (38)
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Age-related eye disease and survival (The Beaver Dam Eye Study) *Arch Ophthalmol* 1995;113:333-339. (39)
- Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. The Five-year Incidence and Progression of Age-related Maculopathy. (The Beaver Dam Eye Study). *Arch Ophthalmol* 1997;104:7-21. (40)

- Klein R, Clegg C, Cooper LS et al. Prevalence of Age-related Maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203-1210. (41)
- Kruger A, Matulla B, Wolzt M et al. Short-term oral pentoxifylline use increases choroidal blood flow in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:27-30. (42)
- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. The Framingham Eye Study. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-609. (43)
- Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular rotation: A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:635-41. (44)
- Macular Degeneration Study Group. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:865-872. (45)
- Mangione CM, Gutierrez PR, Lowe G et al. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related Quality of life. *Am J Ophthalmol* 1999;128:45-53. (46)
- Mangione CM, Berry S, Spritzer K et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:227-233. (47)
- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R. Serum oxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-controlled study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1518-1523. (48)
- Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina* 2000; 20:325-330. (49)
- Marshall J. Interactions between sensory cells, glial cells and the retinal pigment epithelium and their response to photocoagulation. *Dev Ophthalmol* 1981;2:308-317. (50)
- McClure ME, Hart PM, Jackson AJ et al. Macular degeneration: Do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol* 2000;84:244-250. (51)
- Meads C, Moore D. The clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC)* 2001: 48. (52)
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia (The Blue Mountains Eye Study). *Ophthalmol* 1995; 102:1450-1460. (53)

Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:1359-1363. (54)

Moisseiev J et al. The impact of macular photocoagulation study on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1995;113:185-189. (55)

MPSG. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:489-499. (56)

MPSG. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1189-1199. (57)

MPSG. Laserphotocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1200-1209. (58)

MPSG. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-1114. (59)

MPSG. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1232-1241. (60)

MPSG. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degenerations. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1220-1231. (61)

MPSG. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-747. (62)

MPSG. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447. (63)

MPSG. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-918. (64)

MPSG. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration – results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824. (65)

MPSG. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108:825-831. (66)

MPSG. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the MPS. Arch Ophthalmol 1991;109:1242-1257. (67)

Murata T, He S, Hangai M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit choroidal neovascularization. IOVS 2000;41(8):2309-17. (68)

Ninomiya Y, Lewis JM, Hasegawa T, Tana Y. Retinotomy and foveal translocation for surgical managements of subfoveal choroidal neovascular membranes. Am J Ophthalmol 1996;122:613-21. (69)

Obana A, Gohto Y, Kanai M et al. Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S10 (Na) on choroidal neovascularization in monkeys. Arch Ophthalmol 2000;118:650-658. (70)

Ohinmaa et al. Det finske MTV-institut FINOHTA 1999. (71)

Olk et al. Therapeutic benefits of infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. Ophthalmol 1999;106:2082-2090. (72)

Peyman GA, Moshfeghi DM, Moshfeghi A et al. Photodynamic therapy for choriocapillaris using Tin Ethyl Etiopurpurin (SnET2). Ophthalmic Surg Lasers 1997;28:409-417. (73)

Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon Alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. Arch Ophthalmol 1997; 115:865-872. (74)

Piquet B, Wells JA, Bird AC et al. Age-related Bruch's membrane change: a clinical study of the relative role of heredity and environment. Br J Ophthalmol 1993;77:400-403. (75)

The POLA Study. Smoking and age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1998;116:1031-1035. (76)

The Radiation therapy for age-related macular degeneration study group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD-study). Ophthalmol 1999;106:2239-2247. (77)

Reichel E, Berrocal AM, Ip M et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999;106:1908-1914. (78)

Rezai KA, Kohen L, Wiedemann P, Heimann K. Iris pigment epithelium transplantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;235:558-62. (79)

- Ruskovic D, Ulbig MW, Rothbach HH et al. IOVS 1996;37:p 131. (80)
- Scheider A, Gündisch O, Kampik A. Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular hemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:10-15. (81)
- Scott IU, Smiddy WE, Schiffman J et al. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. Am J Ophthalmol 1999; 128:54-62. (82)
- Seland JH et al. Photodynamic therapy for age-related macular degeneration. The Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM) 2000 (SMM-Report 3/2000) (83).
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD. Dietary carotenoids, vitamin A,C and E and advanced age-related macular degeneration. JAMA 1994; 272:1413-1420. (84)
- Seo MS, Kwak N, Ozaki H et al. Dramatic inhibition of retinal and choroidal neovascularization by oral administration of a kinase inhibitor. Am J Pathol 1999;154(6):1743-53. (85)
- Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW et al. A preliminary study of photodynamic therapy using Verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks and idiopathic causes. Arch Ophthalmol 2000;118:327-336. (86)
- Singermann L. VIP 12-months topline data.  
[Http://www.visudyne.webposium.com/pw/html/index.html](http://www.visudyne.webposium.com/pw/html/index.html) (87)
- Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. Ophthalmology 1984;91:271-277. (88)
- Steinberg EP, Tielch JM, Schein OD et al. The VF-14: an index of functional impairment in patients with cataract. Arch Ophthalmol 1994;112:195-203. (89)
- Stur M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. IOVS 1996;37:1225-1235. (90)
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Photodynamic treatment for macular degeneration – early assessment (ALERT) 2000. (91)
- Takehana Y, Kurokawa T, Kitamura T et al. Suppression of laser-induced choroidal neovascularization by oral Tranilast in the rat. IOVS 1999; 40:459-466. (92)
- TAP Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with Verteporfin. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-1345. (93)

TAP Study Group. Photodynamic Therapy of Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration with Verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207. (94)

Thomas MA, Grand MG, Williams DF. Surgical extraction of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1992;99:952-68. (95)

Vinding T. Age-related macular degeneration: Macular changes, prevalence and sex ration. An epidemiologic study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989;67:609-616. (96)

Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE. Age-related macular degeneration and smoking: The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1193-1196. (97)

Vingerling JR, Hofman A, Klaver CC. Smoking is also associated with age-related macular degeneration in persons aged 85 years and older: The Rotterdam Study.Letter. *Arch Ophthalmol* 1997;115:945. (98)

Wallow IH. Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1984;102:126-135. (99)

Williams RA, Brody BL, Thomas RG et al. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116(4):514-20. (100)

West S, Vitale S, Hallfrisch J et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994; 112:222-227. (101)

Wormald R et al. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration (Cochrane Review) In : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. (102)

Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Mosby International Ltd. P. 1999. (103)

Rapporten "Fotodynamisk behandling af karydannelse bag øjets nethinde - en medicinsk teknologivurdering" er resultatet af et projekt, som i 1999 blev støttet af MTV-instituttets (nu Center for Evaluering og MTV - CEMTV) MTV-pulje.

Rapporten er den fjerde, som udgives i CEMTVs serie "Medicinsk Teknologivurdering - puljeprojekter". Puljeprojekter er enten helt eller delvist finansieret af CEMTV, men udføres uden for centrets regi. Før en rapport kan blive publiceret i serien, skal den gennemgå eksternt peer-review hos relevante, typisk nordiske, eksperter.

Aldersrelateret macudegeneration (AMD) er den hyppigste årsag til svær, ubehandlelig synsnedsættelse i Danmark. Den hyppigste årsag til blindhed hos patienter med denne lidelse er karydannelse bag øjet nethinde. Nærværende rapport giver ved anvendelse af MTV-metoden en bred, tværfaglig belysning af en ny teknik, hvor man ved anvendelse af et lægemiddel og efterfølgende aktivering af dette ved lokal belysning af øjet med monokromatisk rødt lys fra en laser kan reducere eller bremse den karydannelse, som er årsag til synsnedsættelsen.

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering**  
**Sundhedsstyrelsen**  
Islands Brygge 67  
Postbox 1881  
2300 København S  
Telefon 72 22 74 00  
Telefax 70 22 74 13  
[cemtv@sst.dk](mailto:cemtv@sst.dk)