

---

# Nya behandlingar vid synhotande makulasjukdomar

JUSSI PATERNO, KIRSI IKÄHEIMO, KATI KINNUNEN OCH KAI KAARNIRANTA

---

Praxis inom oftalmologi har utvecklats kraftigt de senaste tio åren i och med nya intraokulära injektionsbehandlingar för åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) och senare för diabetesretinopati (DR) och ventrombos i näthinnan. Injektionsbehandlingarna för våt åldersrelaterad makuladegeneration har nästan tiodubblats de senaste fem åren. Tillväxttakten har som mest varit 40 procent om året. I år ges fler än 50 000 glaskroppsinjektioner i Finland. Antalet injektionsbehandlingar är redan större än antalet starroperationer. De patientgrupper som får injektionsbehandlingar blir kvar inom hälso- och sjukvården och belastar ögonklinikererna allt mer, eftersom behandlingen inte botar sjukdomen utan bara dämpar aktiviteten. Injektionsbehandlingarna måste upprepas individuellt mellan en och tolv gånger om året. Behandlingseffekten följs upp med bilddiagnostik, och undersökningarna har fyrdubblats som en följd av injektionsbehandlingarna. Med injektionsbehandlingar går det att förhindra synskada på grund av makulasjukdom.

## Åldersbetingad makuladegeneration

Åldersbetingad eller senil makuladegeneration är den vanligaste orsaken till synnedgång i Finland och västvärlden. Globalt finns det cirka 50 miljoner patienter med makuladegeneration och av dem har cirka en tredjedel synnedgång. I Finland finns uppskattnings-

vis 100 000 patienter med makuladegeneration. Varje år får knappt tusen patienter med makuladegeneration synnedgång i Finland, och sjukdomen orsakar 60 procent av synskadorna hos personer i pensionsåldern.

Riskfaktorer för makuladegeneration är förutom åldern också genetiska orsaker, rökning, ateroskleros, hypertoni, hyperkolesterolemi, övervikt och ohälsosam kost. Den patofysiologiska processen bakom makuladegeneration kan börja redan i medelåldern, men fynd ses först efter en lång latensperiod och till sist uppkommer symtom. De vanligaste fynden är skador på pigmentepitel-, tapp- och stavcellerna i makula. Symtomen är oftast en mörk skugga i det centrala synfältet och förvrängning av räta linjer. Dessutom försämras färgseendet och kontrastkänsligheten. Makuladegeneration försvårar uttryckligen det skarpa seendet. Det perifera synfältet påverkas vanligen inte av sjukdomen. Grunden för diagnostiken av makuladegeneration är ögonbottenfynd vid biomikroskopering, fluoresceinangiografi (FAG) och optisk koherenstomografi (OCT, Figur 1).

Makuladegeneration indelas huvudsakligen i typerna torr (cirka 80 procent) och våt (cirka 20 procent). Symtomen är likartade vid båda typerna, men vid våt degeneration framskrider symtomen under loppet av dagar eller veckor. Det finns för närvarande ingen behandling för torr makuladegeneration; det som närmast

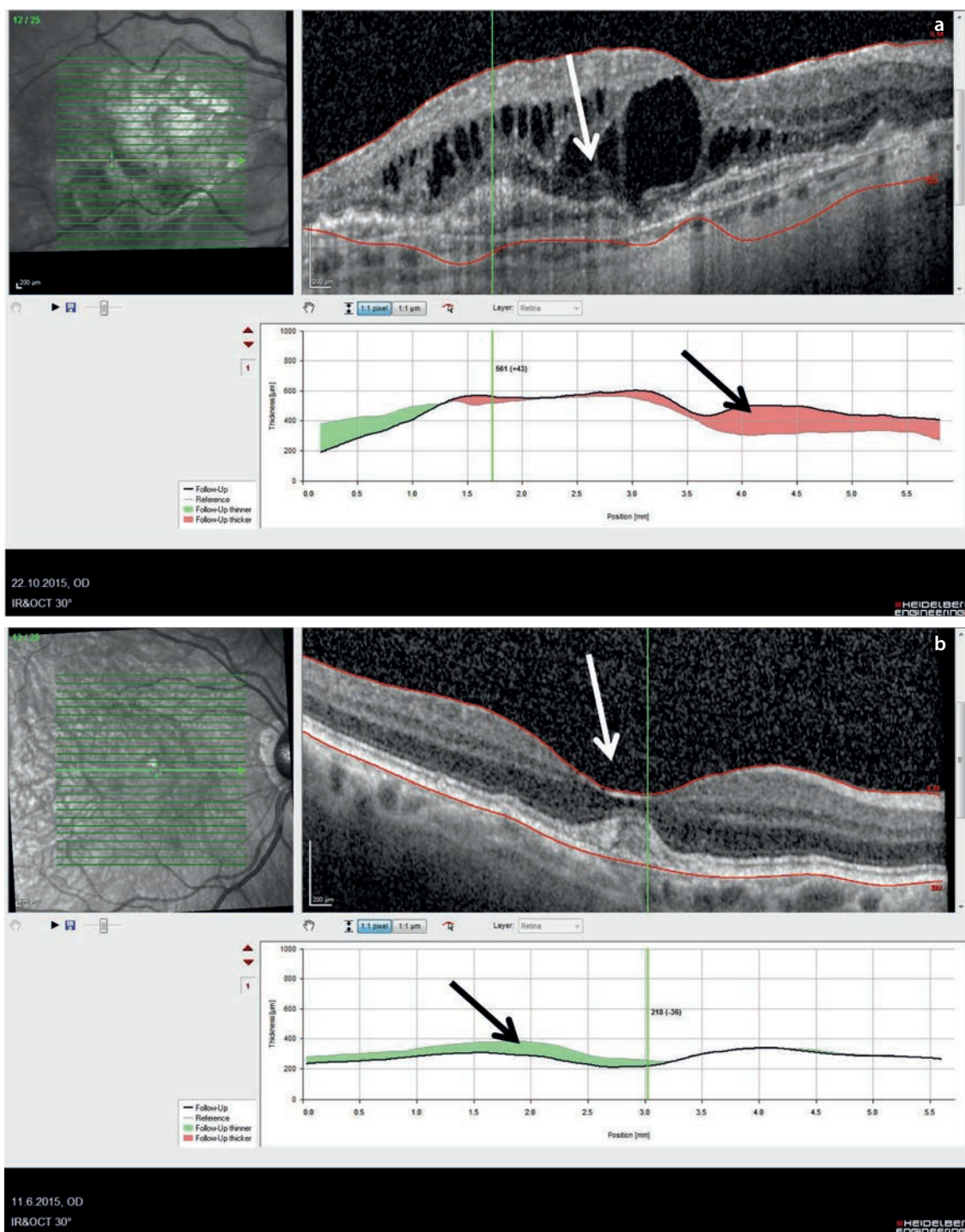
### SKRIBENTERNA

**Jussi Paterno**, ML, är läkare under specialisering i oftalmologi vid Kuopio universitetssjukhus. Hans avhandlingsarbete gäller åldersrelaterad näthinnegeneration.

**Kirsi Ikäheimo**, ML, är specialistläkare i oftalmologi med bred erfarenhet av näthinnesjukdomar. Hon är verksam vid Kuopio universitetssjukhus och klinisk lärare vid Östra Finlands universitet.

**Kati Kinnunen**, MD, är specialistläkare i oftalmologi och biträdande överläkare på ögonkliniken vid Kuopio universitetssjukhus. Hon forskar i patogenesen vid näthinnesjukdomar hos diabetiker.

**Kai Kaarniranta** är professor i oftalmologi vid Östra Finlands universitet och överläkare på ögonkliniken vid Kuopio universitetssjukhus. Han forskar i patogenesen vid åldersrelaterad näthinnegeneration.

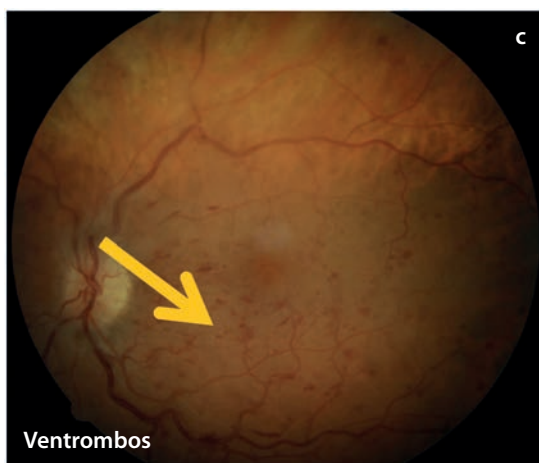
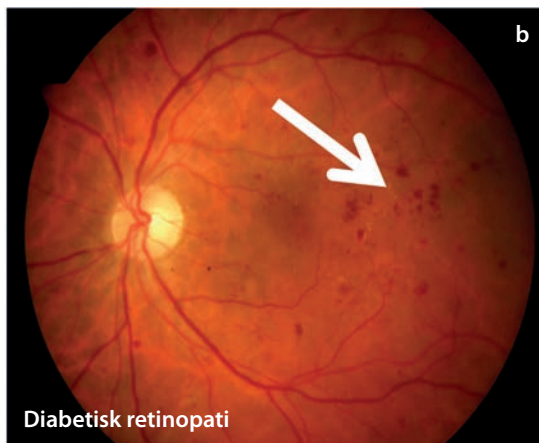


**Figur 1. (a)** OCT-bild av svullnad vid våt makuladegeneration. Den vita pilen visar makulasvullnad och den svarta pilen/röda färgen ökad svullnad i mikrometer sedan det förra besöket på ögonkliniken. **(b)** Den vita pilen visar normalisering av foveagropen och den svarta pilen/gröna färgen behandlingssvaret på anti-VEGF.

kommer i fråga är att eliminera riskfaktorerna. Våt makuladegeneration behandlas med läkemedel som dämpar kärtillväxten och som injiceras i glaskroppsrummet. Behandlingen gör att synförsämringen framskrider lång-

sammare och i vissa fall kan den återställa synskärpan. Det diagnostiska kriteriet för våt makuladegeneration är nya blodkärl som tränger in i näthinnan från koroidea. De blöder lätt in på näthinnans område för det

skarpa seendet och orsakar vävnadssvullnad och försämrad syn (Figurerna 1 och 2a). A och O vid diagnostiken är att särskilja mellan den torra och den våta typen. Patienter med våt makuladegeneration bör behandlas på ögon-



**Figur 2.** Ögonbottenfotografier av våt åldersbetingad makuladegeneration, diabetisk retinopati och ventrombos. Pilarna visar på typiska blödningar vid dessa makulasjukdomar.

klirik inom en månad från symtomdebuten. Tack vare de goda behandlingsresultaten har behandlingen av våt makuladegeneration genomgått stora omvälvningar de senaste åren, men de upprepade patientbesöken har på samma gång ökat belastningen på ögonkliniker. I Finland har våt makuladegeneration behandlats med glaskroppsinjektioner sedan 2006. För närvarande används tre hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF): bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) och aflibercept (Eylea). Valet av läkemedel och doseringen bedöms individuellt och beror på behandlingssvaret. Vid behandlingen eftersträvar man bästa möjliga kostnadseffektivitet. Avastin är det läkemedel som används mest i Finland för behandling av våt makuladegeneration på grund av det fördelaktiga priset och de goda behandlingserfarenheterna. Priset på Lucentis och Eylea är för närvarande cirka 800 euro per injektion, medan en injektion bevacizumab kostar mindre än 50 euro. Trots det ökande antalet patienter med makuladegeneration minskar synskadorna till följd av makuladegeneration, vilket är den bästa indikatorn på behandlingseffekten. Patienterna är nöjda med behandlingen. Som regel förbättrar injektionsbehandlingen deras förmåga att klara sig i det dagliga livet i hemmet, och risken för intagning på institution på grund av synskada minskar. Intravitreal VEGF-hämmare är effektiva och säkra vid behandling av våt åldersrelaterad makuladegeneration. Dröjsmål med behandlingen ökar risken för synnedläggelse. Det är viktigt att komma ihåg makuladegeneration som en orsak till synnedläggelse hos äldre.

### Diabetesretinopati

Diabetesretinopati (DR) är den vanligaste orsaken till synskada i åldern 20–64 år i västvärlden. Prevalensen av DR hos diabetiker är omkring 35 procent. Hos personer med typ 1-diabetes (T1D) konstateras sällan retinopatiförändringar de första fem åren efter insjuknandet. Vid typ 2-diabetes (T2D) förekommer retinopati ofta redan vid diagnostidpunkten, eftersom sjukdomen kan ha varit latent och diagnosen därför har fördröjts. Det som mest äventyrar synförmågan är, liksom vid makuladegeneration, svullnad i området för det skarpa seendet och proliferativ neovaskularisering i näthinnan.

DR indelas i två huvudklasser: proliferativ och icke-proliferativ retinopati. Icke-proliferativ retinopati har underklasserna

---

lindrig, måttlig och svår. Ofta förekommer DR-förändringarna bara på området för det skarpa seendet, och då används termen makulopati. Om DR-förändringarna framskrider och det finns tecken på att neovaskularisering kan utvecklas talar man om preproliferativ retinopati. Vid bakgrundsretinopati förekommer diabetiska förändringar i ögonbotten utanför området för det skarpa seendet. De första tecknen på diabetisk retinopati är mikroaneurysm, det vill säga utbuktningar i de små artärerna. Vid lindrig icke-proliferativ retinopati förekommer bara mikroaneurysm. När DR framskrider uppkommer blödningar som kan vara flammiga i nervfiberskiktet eller punktformade djupare inne i näthinnan (Figur 2b). Det förekommer också lipidansamlingar, exsudat eller formförändringar i artärer och vener. Lokala ischemiska processer, mikroinfarkter, kan ses som mjuka exsudat (bomullsexsudat). IRMA-kärl, det vill säga intraretinala mikrovaskulära förändringar, är avvikande kapillärer som uppkommer som följd av kronisk syrebrist. Vid svår icke-proliferativ retinopati ses förändringar överallt i näthinnan. Vid proliferativ retinopati (PDR) sker en nybildning av sköra blodkärl i synner-ven. De kan orsaka blödningar i glaskroppen eller näthinnan, vilket kan försämra synen momentant. En lång sjukdomshistoria ökar risken att utveckla PDR. PDR är vanligare hos personer med typ 1-diabetes som har insjuknat vid ung ålder än hos typ 2-diabetiker. PDR konstateras hos 15–50 procent av typ 1-diabetiker som insjuknat före 30 års ålder och som har mer än 15 års sjukdomshistoria. Vid typ 2-diabetes är risken mindre än fem procent om personen inte har behövt ta insulin. Makulopati utvecklas hos 10–20 procent av typ 1-diabetiker under loppet av 15–20 år och hos en femtedel av typ 2-diabetiker inom tio år. Makulasvullnaden kan göra att synskärpan blir sämre, bokstäver och streck förvrängs och det kan till exempel vara svårt att känna igen ansikten. Dessutom kan störningar i färgseendet förekomma.

Fram till de senaste åren har laserbehandling varit grundstenen för behandlingen av DR. Med laser kan progressionen av retinopati motverkas och bestående synnedgång förebyggas. Behandlingen av DR bör alltid också innefatta effektiv systembehandling så att glukoskontrollen, blodtrycket och kolesterolnivån optimeras. Ett problem med laserbehandling är den begränsade nyttan på makulaområdet. Laser är en koagulerande behandling som skadar ögonbotten och som

därigenom inte lämpar sig för användning nära fovea. DR förekommer dock ofta uttryckligen på området för det skarpa seendet och försämrar synskärpan. Laserbehandling är fortfarande förstahandsmetoden för att förhindra progression av preproliferativ och proliferativ DR.

Som vid våt makuladegeneration är centrala faktorer för patogenesen vid DR syresättningsproblem i vävnaderna och ett inflammatoriskt tillstånd som kan ha samband med ökad produktion av VEGF. Liksom vid våt makuladegeneration kan man med intravitreal VEGF-hämmare nu för tiden effektivt behandla vävnadsförändringar och svullnad också på området för det skarpa seendet och förhindra synnedgång. Med de nya behandlingsmetoderna har fokus vid behandling av DR flyttats från laserbehandling av ögonbotten i riktning mot de mer fysiologiska injektionsbehandlingarna.

Också kortikosteroider används för att behandla makulasvullnad vid DR. I Finland används triamcinolon och dexametason. Triamcinolon är ett läkemedel i vätskeform som injiceras i glaskroppsrummet och dexametason är ett biodegraderbart implantat som långsamt frisätter läkemedel i glaskroppsrummet. Biverkningar av kortikosteroiderna är utveckling av starr och eventuellt förhöjt ögontryck.

## Ventrombos

Ventrombos i näthinnan påträffas speciellt hos personer över 50 år. Ventromboserna indelas i gren- eller centralvenstromboser samt i en ischemisk och icke-ischemisk typ. Typiska fynd vid ventrombos är fläckvisa eller flammiga blödningar i näthinnan (Figur 2c). Ventromboser orsakar ofta ett svullnadstillstånd i makulaområdet, som snabbt kan försämra synen. Synen kan återställas till det normala antingen spontant eller efter nya injektionsbehandlingar. Som vid DR används kortikosteroider från fall till fall för att minska ventrombosbetingad makulasvullnad.

## Anti-VEGF-injektioner vid behandling av makulasjukdomar

För behandling av makulasvullnad används ofta VEGF-hämmarna Avastin, Lucentis och Eylea. Det finns skillnader i deras molekylstruktur och molekylstorlek och i bindningsaktiviteten till VEGF. Avastin och Lucentis är antikropps-läkemedel, medan Eylea är ett

fusionsprotein. Behandlingssvaret varierar individuellt från patient till patient. Man känner inte till alla faktorer som inverkar på läkemedelseffekten hos enskilda patienter. Antalet injektioner är ofta mindre för DR- och ventrombospatienter än vid makuladegeneration. Injektionsbehandling ges till alla en gång i månaden i tre månader oberoende av vilket preparat som används. Därefter är målet att Avastin och Lucentis ska administreras individuellt. För Eylea är den officiella rekommendationen att efter de tre första månaderna ge injektioner med två månaders intervall fram till ett år, och att därefter också dosera Eylea individuellt. Behandlingssvaret följs upp med OCT-undersökning (Figur 2). Det individuella behandlingsbehovet gör att patienter med makuladegeneration, DR eller ventrombos behöver bestående kontakt med ögonklinik. Makulasvullanden försvinner ofta med injektionsbehandling (Figur 2b), varvid synskärpan förbättras och de förvrängda linjerna som patienten upplever försvinner. Om svullnaden kommer tillbaka fortsätter man med injektionsbehandlingarna utifrån behandlingssvaret och byter vid behov läkemedel. Injektionen görs under droppbedövning. Den ges inom den specialiserade sjukvården antingen av en läkare eller av en sjukskötare med injektionsutbildning. Många års erfarenhet visar att anti-VEGF-injektioner är effektiva och säkra att använda. Komplikationer och biverkningar är mycket sällsynta.

Den ökande läkemedelsarsenalen ger bättre möjligheter att prova ut ett annat preparat för behandlingsresistenta fall av våt makuladegeneration. Effekten av kortikosteroider har visat sig vara dålig vid våt makuladegeneration, medan det är tvärtom vid DR och ventrombos. I dag kan vi behandla det känsliga makulaområdet, vilket tidigare inte var möjligt.

---

## Summary

### *Novel treatments in sight-threatening macular diseases*

*Clinical practice has greatly changed regarding age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy (DR), and retinal vein occlusion during the last ten years, due mainly to intravitreal injections. For example, the number of intravitreal injections is ten times as high as five years ago for wet AMD. During this year, patients with macular disease in Finland will receive more than 50 000 injections; this number is even higher than for cataract operations. Clinical load is constantly increasing, since injections have to be repeated in a patient-dependent manner. In macular diseases, however, intravitreal injections prevent blindness.*

## Sammanfattning

Makulasvullnad orsakad av våt åldersrelaterad makuladegeneration, DR eller ventrombos behandlas alla med samma anti-VEGF-läkemedel. Med beaktande av sjukdomarnas uppkomstmekanismer är detta mycket intressant. Var och en av sjukdomarna har specifika riskfaktorer, fynd och symtom, men gemensamt för dem är skadliga kärlobiologiska förändringar som yttrar sig på olika sätt i näthinnan. För närvarande utvecklas det nya läkemedel för näthinnesjukdomar och det pågår mycket forskning kring deras patogenes. De närmaste åren är nya effektivare läkemedel att vänta för alla de makulasjukdomar som behandlas i artikeln.

**Jussi Paterno**

[jussi.paterno@kuh.fi](mailto:jussi.paterno@kuh.fi)

**Kirsi Ikaheimo**

[kirsi.ikaheimo@uef.fi](mailto:kirsi.ikaheimo@uef.fi)

**Kati Kinnunen**

[kati.kinnunen@kuh.fi](mailto:kati.kinnunen@kuh.fi)

**Kari Kaarniranta**

[kari.kaarniranta@uef.fi](mailto:kari.kaarniranta@uef.fi)

*Inga bindningar*

## Referenser:

1. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;124:32–40.
2. Kaarniranta K. Väärityvä kuva silmänpohjan ikärappeumassa – kuinka hoidetaan. *Finlands Läkartidning* 2009;64:3759–63.
3. Karttunen T, Kaarniranta K, Kinnunen K. Diabeettisen retinopatian uudet hoidot ja diagnostiikka. *Diabetes ja lääkäri* 2015;4:17–23.
4. Kinnunen K, Kaarniranta K. Silmänpohjan kostea ikärappeuma tulee hoitaa ajoissa. *Finlands Läkartidning* 2014; 37:2265\_68.
5. Summanen P, Von Wendt G. Diabeettisen retinopatian luokiteltut. *Duodecim* 2007;123:2641–47.