

# Åldersrelaterad Makuladegeneration

-State of the Art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2002-04-12

Artikelnummer: 2002-123-7

## Innehåll

|  |    |
|--|----|
| Definitioner .....                     | 4  |
| Torr, atrofisk AMD.....                | 4  |
| Våt, exsudativ AMD.....                | 4  |
| Epidemiologi.....                      | 6  |
| Etiologi.....                          | 8  |
| Riskfaktorer .....                     | 8  |
| Patofysiologi .....                    | 12 |
| Fotoreceptorerna .....                 | 12 |
| Retinala pigmentepitelet, RPE.....     | 12 |
| Bruchs membran.....                    | 13 |
| Drusen.....                            | 13 |
| Hårda drusen.....                      | 14 |
| Mjuka drusen.....                      | 14 |
| Pigmentepitelavlossning, PED. ....     | 14 |
| Choroidal neovaskularisation, CNV..... | 15 |
| Symtom och klinisk bild.....           | 17 |
| Torr, atrofisk AMD.....                | 17 |
| Symtom.....                            | 17 |
| Klinisk bild .....                     | 17 |
| Våt, exsudativ AMD.....                | 19 |
| Klinisk bild .....                     | 20 |
| Naturalförlopp.....                    | 24 |
| Utredning och diagnostik.....          | 26 |
| Anamnes .....                          | 26 |
| Synskärpa.....                         | 26 |
| Oftalmoskopi.....                      | 26 |
| Fluoresceinangiografi. ....            | 26 |
| Indocyaningrön angiografi, ICG.....    | 32 |
| Behandling .....                       | 34 |
| Torr, atrofisk AMD.....                | 34 |
| Våt, exsudativ AMD.....                | 34 |
| Laserbehandling - fotokoagulation..... | 34 |
| Fotodynamisk terapi.....               | 37 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Alternativa behandlingsformer ..... | 38 |
| Kirurgisk behandling .....          | 39 |
| Laserbehandling av drusen.....      | 40 |
| Prevention.....                     | 41 |
| Rehabilitering vid AMD .....        | 41 |
| Referenser .....                    | 42 |
| Dokumentinformation:.....           | 56 |

## Definitioner

**Åldersrelaterad makuladegeneration (age-related macular degeneration), AMD** är en degenerativ sjukdom som drabbar gula fläcken, makula lutea, i retina hos personer över 50 år.

### **Torr, atrofisk AMD**

Tidig form: Förekomst av drusen, retinala pigmentepitelförändringar med fokala hyper- och hypopigmenteringar och små atrofier i makula.

Sen form: Geografisk atrofi vilket innebär en relativ stor välavgränsad hypopigmentering av retinala pigmentepitelet, RPE, där de choroidala kärlen lyser igenom och överliggande sensoriska retina är förtunnad.

### **Våt, exsudativ AMD**

Förekomst av mjuka drusen, pigmentepitelavlossning, PED, och/eller choroidal kärlnybildning i makula. I slutstadiet ses ett fibrovaskulärt ärr - diskoid makuladegeneration.

- **Choroidal neovaskularisering, CNV**, inväxt av nybildade choroidala kärl genom Bruchs membran. Oftalmoskopiskt ses denna oftast som en grågul elevation av retina. Subretinal och retinal blödning samt exsudat kan föreligga.  
Idag skiljer man kliniskt på två olika typer av choroidal kärlnybildning (1).
- **Klassisk CNV** är en fluoresceinangiografisk definition av CNV. På tidiga bilder i angiogrammet ses en välavgränsad hyperfluorescens ofta spetsduksliknande, som på mellan- och sena bilder visar en ökad fluorescens och tecken på läckage.
- **Ockult CNV** indelas i typ I och typ II enligt Macular Photocoagulation Study group, MPS (1). Oftalmoskopiskt ses en serös elevation av retina. Blödningar och exsudat kan förekomma.

**Typ I.** En fibrovaskulär PED, dvs ett område av oregelbunden elevation av RPE, som på fluoresceinangiogrammet visar en ganska diskret hyperfluorescens under transitfasen, efter 1-2 minuter ser man en fläckig, finprickig hyperfluorescens, som på senbilder visar en ”staining” eller ett diffust läckage.

**Typ II.** Definieras som ett sent angiografiskt läckage från okänd källa. Man finner områden av läckage på RPE nivå i sena fasen av angiogrammet, där man på tidiga och mellanbilder ej finner något tecken till klassisk CNV eller fibrovaskulär PED.

**Pigmentepitelavlossning, PED**, är en serös avlossning av RPE, som ses som en rund eller oval gulaktig skarpt avgränsad elevation av RPE. PED är

oftast vaskulariserad, varvid en ”notch” i PED eller blödning och/eller exsudat kan iaktagas.

I denna presentation används den kliniskt mest använda indelningen: torr, atrofisk AMD och våt, exsudativ AMD, definitioner enligt ovan.

Indelning i tidig och sen AMD rekommenderas av the International Classification and Grading System (2). Sen AMD inbegriper såväl geografisk atrofi som våt, exudativ makuladegeneration.

Många epidemiologer föredrar termen åldersrelaterad makulopati ARM, tidig och sen form. Den sena formen kan även benämnas AMD.

# Epidemiologi

Åldersrelaterad makuladegeneration är den vanligaste orsaken till uttalad synnedsättning hos personer över 60 år i hela västvärlden.

Det föreligger flera populationsbaserade studier angående förekomsten av åldersrelaterad makuladegeneration (3-14).

Prevalensen för AMD i den amerikanska Framingham Eye Study, en av de mera citerade studierna, är i åldersgruppen 52-64 år 1,6%, 65-74 år 11% och 75-85 år 27,9% (3,4).

Jämförelse mellan de olika epidemiologiska studierna försvåras av att man använt olika definitioner på sjukdomen, olika diagnostiska metoder för att upptäcka och klassificera sjukdomen samt att det ofta är åldersmässiga, sociodemografiska och genetiska skillnader i de grupper som studerats.

Standardiserande protokoll för uppföljning och klassificering har använts i några studier (6,8,9,11,15). Det är viktigt att få en internationellt accepterad nomenklatur och gradering av sjukdomen och dess subtyper. En sådan kommer att förbättra möjligheten att bli en jämförelse mellan studier. För att främja detta har ett internationellt klassifikations och graderingssystem utvecklats (2).

Användandet av fotografisk dokumentation och standardprotokoll för gradering av förändringarna möjliggör bättre jämförelse mellan olika studier. I tre studier där detta använts,

Beaver Dam Eye Study (6), Blue Mountains Eye Study (9) och Rotterdam Study (11) finner man en god överensstämmelse i förekomsten av sen AMD. Prevalensen för sen AMD var i Rotterdam Study 1,2%, Blue Mountains Study 1,4% och i Beaver Dam Eye Study 1,7 %, där den exudativa formen förekom i 1,2% och den geografiska i 0,5% hos personer < 86 år. I Framingham Eye Study är motsvarande siffra för sen AMD 1,5%.

Prevalensen för sen AMD ökar signifikant med åldern i samtliga studier. I Beaver Dam Eye Study var prevalensen för sen AMD hos personer över 75 år 7,8%.

För tidig AMD ligger prevalensen i den amerikanska Beaver Dam Eye Study betydligt högre än i den australiensiska Blue Mountains Study och den europeiska Rotterdam Study.

Det finns få populationsbaserade data angående incidensen av tidig och sen AMD. I Beaver Dam Eye Study fann man att 5-års incidensen för sen AMD var 0,9%. Incidensen av sen AMD hos personer över 75 år var 5,4% (16). I Rotterdam Study rapporteras något lägre incidens. 2-års incidensen för sen AMD var 0,2% och ökade till 1,8% hos personer 85 år eller äldre (17).

Flera kliniska studier har identifierat oftalmoskopiska karakteristiska av den torra formen, som är förenad med ökad risk att utveckla den våta formen,

såsom antal drusen, närvaro av stora konfluerande, mjuka drusen och fokal hyperpigmentering i pigmentepitelet (16-22).

Risken att utveckla CNV i andra ögat hos patienter med unilateral CNV varierar i olika studier. Den årliga incidensen ligger mellan 5-15% (23,24,25). Macular Photocoagulation Study Group har identifierat fyra oberoende riskfaktorer för utvecklande av CNV i andra ögat. Dessa faktorer är fokal hyperpigmentering, stora drusen, fem eller fler drusen och hypertoni. Den årliga risken varierar från ca 2% om inga riskfaktorer föreligger till ca 18% om fyra riskfaktorer föreligger. Motsvarande siffror för 5 års incidensen är 7% respektive 87% (26).

Flertalet av dessa kliniska studier är dock baserade på retrospektiva studier av patienter undersökta på specialkliniker och representerar ej ett oselektat material.

## Etiologi

Etiologin till AMD är fortfarande oklar men med all sannolikhet är den multifaktoriell. Flera olika riskfaktorer diskuteras.

### **Riskfaktorer**

#### *Ålder*

I samtliga studier finner man att prevalensen, incidensen och progressionen för AMD ökar med stigande ålder såväl för den torra som våta formen. Det är en markant ökning i prevalensen från 75 år och uppåt. Den våta formen är vanligare i de högre åldrarna (3,6,9,11).

#### *Kön*

Kvinnor har i några studier rapporterats ha en högre risk för AMD (9,16), men i andra studier har så ej varit fallet (11,12,27). För närvarande finns inte belägg för ett direkt samband mellan kön och AMD.

#### *Ras*

En del studier liksom det kliniska intrycket har varit att den exsudativa formen av AMD är vanligare hos vita än svarta och asiater (28-32). Denna observation skulle stödja teorin att kraftigare okulär pigmentering kan ha en skyddande effekt mot ljusinducerad oxidativ skada av retina och därmed utvecklingen av åldersförändringar i makula. Skillnaden mellan raserna behöver dock inte vara relaterad till skillnad i pigmentering utan kan vara ett uttryck för olika genetisk predisposition att utveckla sjukdomen.

I Japan har man tidigare haft en låg incidens av AMD. Nu finner man dock en klar ökning av våt makuladegeneration (33). Detta tyder på att ändrade levnadsvillkoren kan vara en bidragande faktor.

#### *Genetiska faktorer*

Det råder knappast något tvivel om att det i många fall finns en genetisk predisposition för AMD. Det är inte heller osannolikt att det vi idag hänför till AMD inte är en sjukdom utan flera med olika genes.

J Seddon et al (34) har visat att prevalensen av AMD bland första gradens släktingar (föräldrar, syskon, barn) till patienter med AMD är högre (23,3%) än till personer utan AMD (11,6%). Liknande resultat rapporteras av Hyman et al (35), som fann att det var tre gånger vanligare att patienter med AMD hade en positiv familjeanamnes än åldersmatchade kontrollpersoner. Resultat från en undersökning i Nederländerna visar att en fjärdedel av de

sena AMD fallen troligen beror på en genetisk faktor (36). Även om AMD inte följer ett klassiskt genetiskt nedärvningsmönster, föreligger en ökad prevalens hos första gradens släktingar, som indikerar att dessa familjer har en genetisk predisposition för sjukdomen. Tvillingstudier har visat en 100% överensstämmelse hos monozygoter, motsvarande siffra för dizygoter var 42% (37,38).

J Seddon et al har också tittat på fenotypen i AMD familjer och fann såväl geografisk atrofi som våt AMD inom samma familj (39).

Intensiv forskning pågår med förhoppning att finna genmutationer, som kan orsaka AMD. 1997 fann man mutationer i en fotoreceptor specifik gen ABCR vid screening av patienter med AMD i 16% (40). Dessa resultat har dock ännu ej kunnat verifieras. Mutationer i ABCR genen har man tidigare funnit vid Stargards sjukdom, som är den vanligaste formen av hereditär recessiv makuladystrofi och som har många fenotypiska likheter med AMD.

Möjligen kan apolipoprotein E genen spela en roll för uppkomsten av den våta formen av AMD enligt publicerade studier (41,42).

### *Linsopaciteter*

Katarakt och AMD är de två vanligaste orsakerna till synnedsättning hos äldre patienter. Ett samband mellan AMD och linsopaciteter har diskuterats, då ljuset anses vara en riskfaktor för utveckling av såväl katarakt som AMD. Katarakt skulle skydda ögat från skadligt blått ljus och därmed minska risken för utveckling av AMD. Resultaten från epidemiologiska och fall-kontrollstudier är ej enstämiga (43,44).

Ökar kataraktkirurgi risken för AMD? I Beaver Dam Eye Study var tidigare utförd kataraktkirurgi förenad med statistiskt signifikant ökad risk för progression av såväl tidiga förändringar som sena förändringar av AMD (45). En mindre studie på 47 patienter med bilateral symmetrisk tidig AMD, som genomgick katarakt kirurgi, -extrakapsulär extraktion med intraokulär lins - i ett öga visar att progression av AMD skedde oftare i det opererade ögat än det icke opererade (46). Men det går dock ej att bekräfta om det är en effekt av ökad exponering för skadligt ljus eller det kirurgiska traumat, som utlöser inflammatoriska förändringar, som kan vara orsaken. Fler prospektiva studier krävs för att verifiera huruvida ett eventuellt samband föreligger mellan kataraktkirurgi och progression av AMD.

### *Irisfärg*

Hög halt av okulärt melanin, som är korrelerat till ökad pigmenthalt i iris, skulle kunna ha en skyddande effekt mot ljusinducerad oxidativ skada av retina. I litteraturen finner man dock ej samstämmiga resultat angående sambandet irisfärg och AMD. Minskad irispigmentering under livet har rapporterats ge ökad risk för AMD (47). Personer med blå iris hade ökad

risk för såväl tidig som sen AMD i Blue Mountains Study (48). I andra studier har man ej funnit något samband mellan iris färg och AMD (49,50).

### *Refraktion*

Närvaro av hyperopi har i vissa studier ansetts som riskfaktor för sen AMD (18).

I den stora Blue Mountains Study fann man dock ingen relation mellan refraktion och AMD (51).

### *Ljuset*

Experimentella studier har visat att ultraviolett ljus och högenergirikt synligt ljus kan framkalla fotokemisk skada i retina (52,53). En kumulativ effekt av sådan fotokemisk retinal skada skulle kunna resultera i utvecklingen av AMD. Detta fann man i Chesapeake Bay Watermen Study (54). I Beaver Dam Eye Study fann man att exponering för solljus var en riskfaktor för tidig AMD (55). I flera andra kliniska studier där sambandet ljusexponering och AMD har undersökts har man dock ej kunnat finna något säkert samband (27,56,57,58).

### *Rökning*

I flera studier finner man att rökning ökar risken för AMD för såväl den torra som den våta formen (59-63). Rökningen har negativ effekt på blodlipiderna, minskar nivån av high density lipoprotein, HDL, ökar trombocyttaggregationen och fibrinogenkoncentrationen, ger ökad oxidativ stress och lipidperoxidation och minskar plasmahalten av antioxidanter. Detta kan vara bidragande orsaker till uppkomsten av AMD (64).

### *Alkohol*

Alkoholkonsumtion tycks inte vara någon riskfaktor för AMD (65,66).

### *Näringsämne*

Retina innehåller olika antioxidanter såsom vitamin C, vitamin E, betacaroten, glutation och spårämne såsom selen och zink, vilka underlättar antioxidativa enzym. Dessa ämnen anses ha en skyddande effekt mot skadliga fria syreradikaler och singlet syre, som bildas vid ljusets fotokemiska process i retina (67-69). Vi har idag få kliniska studier som med säkerhet fastställer att extra tillskott av ovan nämnda ämnen, t ex i tablettform, skulle minska risken för AMD. I den amerikanska studien the Dietary Intake Study av the Eye Disease Case-Control Study Group (70) fann man dock att ett högt intag av grönsaker innehållande carotenoiderna, lutein och zeaxanthin var förenad med en reduktion av risken för våt AMD.

Intag av vitamin C var förenad med en liten men ej signifikant minskad risk, medan intag av vitamin A och E inte var förenad med någon minskad risk. En randomiserad placebokontrollerad studie utförd av Age-Related Eye Disease Study, AERDS, Research Group visar att extra tillskott av antioxidanter (vitamin C, E och betacaroten) och zink minskar risken för synförlust vid AMD hos högriskpatienter (71). Försiktighet bör dock iaktas av rökare. Extra tillskott av betacaroten till rökare har nämligen i tidigare studier visat ökad incidens av cancer.

### *Hypertoni och kardiovaskulär sjukdom*

I några studier finner man ett positivt samband mellan hypertoni och AMD (50,72). Detta har man dock ej funnit i andra (27,73,74). Resultaten från Beaver Dam 5 års incidensstudie visade att patienter med okontrollerad hypertoni hade högre förekomst av RPE depigmenteringar och våt makuladegeneration än personer som var normotensiva (75). Förekomst av hypertoni förefaller också vara betydelsefull faktor för resultatet av laserbehandling av CNV. I MPS studien över kryptonbehandling av juxtafoveolära CNV såg man endast positivt signifikant resultat av behandlingen hos normotensiva patienter, och ej hos patienter med hypertoni (76).

Dessa iakttagelser talar för ett samband mellan hypertoni och AMD.

Däremot är det tveksamt om arteriosklerotisk kardiovaskulär sjukdom har någon betydelse för uppkomsten av AMD (73,74).

# Patofysiologi

AMD är en sjukdom där patologiska förändringar kan iakttagas i fotoreceptorerna, retinala pigmentepitelet, Bruchs membran och choriokapillaris. De exakta biokemiska och molekylära mekanismerna som ligger bakom AMD är ännu inte kända.

Det normala åldrandet leder till förändringar i fotoreceptorerna, retinala pigmentepitelet, Bruchs membran och choriokapillaris. Någon skarp gräns mellan normala åldersförändringar och tidiga åldersrelaterade makulopatiförändringar föreligger ej.

Normalt avstöts yttersta delen av fotoreceptorernas yttersegment. Dessa fagocyteras av RPE och nedbrytes av RPE cellernas lysosomala enzym. RPE avger cytoplasmiskt material till inre delen av Bruchs membran, och detta diffunderar sedan genom Bruchs membran och förs bort av choriokapillaris.

Störningar i denna process leder till patologisk-anatomiska och patofysiologiska förändringar, som ses vid åldersrelaterad makuladegeneration (69), som beskrivs nedan.

## **Fotoreceptorerna**

I makula är fovea tappdominerad och parafovea är stavdominerad. Stavarna kring fovea minskar ca 30% under det vuxna livet medan tapparna i fovea bibehålles (78,79). På liknande sätt förhåller det sig vid tidig AMD. Vid sen AMD, geografisk AMD eller diskoid degeneration dör fotoreceptorerna, men de fotoreceptorer, som kan iakttagas i kanterna till ärret är oftast tappar.

Med stigande ålder ses en ökad disorganisation av de normalt regelbundet lagrade diskarna i tapparnas yttersegment. Förändringar i stavarnas yttersegment kan också iakttagas.

## **Retinala pigmentepitelet, RPE.**

Det retinala pigmentepitelet är en av de mest metabolt aktiva vävnaderna i kroppen. Cellerna fagocyterar fotoreceptorernas avstöta yttersegment, stavarnas under dagen och tapparnas under natten. Fagocyterade yttersegment inneslutna i fagosomer transporteras till lysosomer, bildar fagolysosomer och nedbrytes där. Odigererat material, restmaterial, kommer att lagras som lipofuscin.

RPE-cellernas lipofuscininnehåll ökar med åldern och reducerar det cytoplasmiska utrymmet, vilket påverkar cellens metabolism negativt. RPE-cellernas kapacitet att ta hand om fotoreceptorernas yttersegment reduceras. Även RPE-cellernas melaningranula degraderas och minskar i antal och man finner ökad mängd av melanolysosomer och melanolipofuscin. RPE cellens bas förlorar sina invaginationer, och cellen ökar i storlek Detta kan betraktas som begynnelsen till AMD.

Ökad ansamling av lipofuscin kan framkallas av yttre faktorer. Ultraviolettt ljus och den blå delen av spektrumet kan inducera en fotooxidativ reaktion, där syre aktiveras, singlet syre bildas liksom fria radikaler. Dessa ämnen kan skada molekylerna i fotoreceptorernas yttersegment. De fagocyterade skadade yttersegmenten känns ej igen av de lysosomala enzymerna, vilket leder till en defekt nedbrytning och därmed ökad ansamling av lipofuscin (53). RPE-cellens egna molekyler kan även skadas av den fotooxidativa reaktionen, vilket kan leda till minskad livslängd hos RPE-cellen.

Med stigande ålder ses en reduktion av antalet RPE-celler, vilket leder till en ökad metabol stress på kvarvarande RPE-celler. De kringliggande cellerna fagocyterar det frigjorda pigmentet från de degenererade RPE cellerna och migrerar för att försöka upprätthålla cell till cell kontakten. Dessa förändringar i RPE leder till kliniskt iakttagbara förändringar såsom fokal hyperpigmentering, pigmentspräcklighet, fokal hypopigmentering och atrofi av RPE.

### **Bruchs membran**

Bruchs membran är ett acellulärt membran, beläget mellan RPE och choroidea. Med stigande ålder sker förändringar i dess olika lager. Bruchs membran förtjockas. Det sker en progressiv ansamling av lipider såväl neutrala lipider som fosfolipider (80). Lipidansamlingen tycks vara högre i makula än i periferin (81). Denna ansamling av framförallt neutrala lipider gör Bruchs membran hydrofob. Genomsläppligheten av vatten och diffunderbara ämnen över membranet försämras därmed (82,83), vilket kan leda till pigmentepitelavlossning.

Med stigande ålder sker även en fokal ansamling av material som kommer från pigmentepitelet, (85) som benämnes drusen.

### **Drusen**

Drusen är lokaliserade avlagringar, restmaterial från RPE, lokaliserade mellan RPE's basalmembran och Bruchs membran.

Drusen klassificeras kliniskt och patologiskt i flera subtyper: hårda, mjuka, diffusa, basala, nodulära, "mixed" och kalcifierade drusen. En viss förvirring råder angående terminologin av drusen beroende på oenighet bland patologerna angående definition av vissa termer och den kliniskt patologiska korrelationen. Nedan kommer hårda resp mjuka drusen diskuteras. Drusen kan kliniskt graderas efter distribution, storlek, konfluens, färg och fluorescens. Kliniskt indelas drusen i 3 klasser efter storlek, där man använder bredden av en huvudven (ca 125  $\mu\text{m}$ ) vid papillen som måtmått: 1) små (63-124  $\mu\text{m}$ ) en halv till en venbredd. 2) medium (125-249 $\mu\text{m}$ ) en till två venbredder. 3) stora (250-499  $\mu\text{m}$ ) två till fyra venbredder (15). Drusen större än 500  $\mu\text{m}$  betecknas som drusenpigmentepitelavlossning. Även drusen över 300  $\mu\text{m}$  kan ibland vara omöjliga att skilja från små pigmentepitelavlossningar.

## **Hårda drusen.**

Hårda drusen är små, (mindre än 63  $\mu\text{m}$ ) gulvita, skarpt avgränsade avlagringar (8,15). De kan vara svåra att se i ljusa fundi, men ses lättare i rödfritt ljus och framträder mycket tydligt vid fluoresceinangiografi, där de är hyperfluorescerande.

Hårda drusen anses representera en mera lokaliserad degenerativ process. De består antingen av enstaka förstörade RPE-celler med lipidansamling eller fokal ansamling av hyalint material i det inre kollagena lagret av Bruchs membran (85).

Hårda drusen är vanligt förekommande hos personer över 40 år, men de är ej åldersrelaterade (15). Enbart förekomst av hårda drusen anses inte indikera tidig AMD, eftersom de förekommer till nästan hundra procent i ett eller båda ögonen hos personer över 43 år och deras närvaro är inte förenad med ökad risk för utveckling av våt AMD (6,16,22).

Förekomst av extremt stort antal hårda drusen anses predisponera för geografisk atrofi (86).

## **Mjuka drusen**

Mjuka drusen är större (>63  $\mu\text{m}$  i diameter) och mindre skarpt avgränsade än hårda drusen, varierar i storlek och form samt har en tendens att konfluera (8,15). De kan bildas av grupper av hårda drusen eller restmaterial från pigmentepitelet (87). Storleken kan variera liksom distributionen. Det är dock ofta en stor överensstämmelse mellan de båda ögonen hos samma individ (88). Drusen större än 300-500  $\mu\text{m}$  kan vara svåra att särskilja från små pigmentepitel avlossningar. Mjuka drusen kan fluoresceinangiografiskt visa såväl hypo- som hyperfluorescens beroende på sitt lipidinnehåll (89). Hypofluorescerande drusen är hydrofoba pga sin höga halt av neutrala lipider, medan hyperfluorescerande drusen är hydrofila innehållande fosfolipider och proteiner (90). Hydrofoba drusen kan ge upphov till PED, eftersom de utgör en barriär för vätska, som pumpas av RPE från neurosensoriska retina till choroidea.

Kliniskt anses mjuka drusen vara ett tidigt tecken på åldersrelaterad makulopati (6,8,16). Deras närvaro är åldersrelaterad och förenad med ökad risk att utveckla RPE förändringar, geografisk atrofi och CNV (20,22). Drusens storlek, antal och konfluens visar sig vara signifikanta riskfaktorer för utveckling av CNV (22).

Stora drusen kan gå i regress spontant och försvinna (16). Sarks och medarbetare noterade härvid att man histopatologiskt ser degenerativa förändringar av överliggande RPE (91).

## **Pigmentepitelavlossning, PED.**

Under normala förhållanden är RPE fast förankrad till den inre kollagena zonen av Bruchs membran. Vid AMD föreligger ofta en diffus förtjockning

av inre delen av Bruchs membran beroende på en ökad lipidansamling (80). Detta gör Bruchs membran hydrofob och försvårar transport av vätska från neurosensoriska retina till choroidea, vilket kan leda till en serös elevation av RPE (82,83). Fokala förtjockningar av Bruchs membran såsom mjuka drusen, ofta konfluerande, kan också leda till att RPE eleveras av serös vätska (83). Den kliniska distinktionen mellan serös PED och konfluerande drusen göres med avseende på storlek och grad av elevation. Förändringar större än 300-500 µm betraktas ofta som PED.

CNV framförallt ockult CNV kan ge upphov till serös avlossning av RPE. Vid PED kan spontan rift uppträda i RPE. I dessa fall föreligger ofta choroidal kärlnybildning (92,93).

### **Choroidal neovaskularisation, CNV.**

Vid våt AMD förligger CNV dvs nybildade kärl från choriokapillaris, som penetrerat Bruchs membran. Patogenesen till choroidal neovaskularisation är till största delen okänd.

Diffus förtjockning av inre delen av Bruchs membran, ofta förenat med stora mjuka drusen, kan ge upphov till sprickbildning genom vilken inväxt av nybildade kärl kan ske. Men det är troligtvis inte enbart sprickbildningen i Bruchs membran som leder till utvecklingen av CNV. Andra cellulära processer kan bidra här till. Histologiska studier har nämligen visat att man i ögon med AMD finner sprickbildning i Bruchs membran, även i områden där CNV inte kan identifieras (94,95). Experimentella studier har visat att endotelceller kan frisätta enzym som kan digenera membran såsom Bruchs membran (96). Dessa fynd skulle stödja hypotesen att endotelceller från choriokapillaris kan åstadkomma ett brott och aktivt penetrera Bruchs membran. Vid histologisk undersökning av CNV har man även identifierat tillväxsfaktorer, som troligtvis har en patogen roll i utvecklingen av CNV (97). Det degenererade Bruchs membran ger upphov till ett inflammatoriskt svar, som kan vara en viktig faktor i utvecklingen av CNV. Man finner i ögon med AMD en ökad förekomst av lymfocyter, makrofager och fibroblaster i Bruchs membran jämfört med kontrollögon utan AMD (98,99). Dessa fynd stödjer teorin att ett lågradigt kroniskt inflammatoriskt svar kan vara involverat i utvecklingen av AMD. Teorin stöds även av att man vid experimentellt framkallade CNV med laser finner makrofager på platsen för CNV (100).

Efter penetration av Bruchs membran prolifererar de nya kärlen lateralt mellan RPE och Bruchs membran (101), men kan även penetrera RPE. Ockult CNV hittar man ofta under RPE, medan klassisk CNV även kan ha en subretinal lokalisering (102).

Endotelcellerna i de nybildade kärlen saknar den normala barriärfunktionen. Kärlen läcker vätska in i neurosensoriska och subsensoriska retina. Proteiner och lipider kan precipitera in i retinas lager. De sköra kärlen blöder lätt och blodet kan penetrera genom alla retinas lager och även bryta ut i glaskroppen.

Med tiden fibrotiseras CNV och eventuellt intra- och subretinalt häma organiseras. Blod under RPE eller i retina stimulerar fibrös vävnadsproliferation, ett fibrovaskulärt ärr uppstår. Överliggande sensoriska

retinala celler dör vilket leder till synförlust (101). Detta slutstadium går ofta under beteckning diskoid makuladegeneration.

## Symtom och klinisk bild.

### **Torr, atrofisk AMD**

Den torra atrofiska formen är den vanligaste och utgör cirka 85% av åldersrelaterad makuladegeneration.(4).

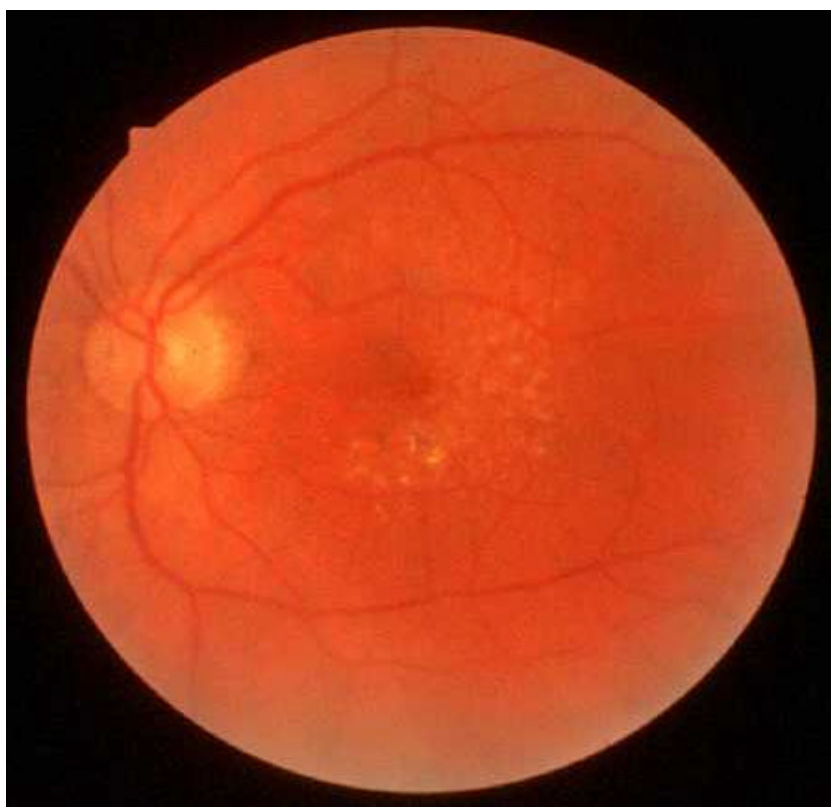
### **Symtom**

Vid denna form brukar förändringarna utvecklas relativt långsamt, över år och subjektiva symtom uppträder först när relativt uttalade förändringar föreligger.

Det vanligaste symtomet är synförsämring, framför allt av närsynkärpan, bokstäver faller bort, lässvårigheter uppträder. Patienten har svårt att se i dunkel belysning, kontrastseendet är ofta sänkt (103) och återhämtningen från fotostress är signifikant sänkt (104,105). Ögon med geografisk atrofi kan ha stora problem med synfunktionen, trots god avståndssynkärpa, fr a i skymningsljus och vid läsning p g a parafoveala scotom (106). Om atrofien innefattar foveala centrum är synkärpan kraftigt nedsatt och centralt scotom föreligger. Perifera seendet är dock intakt. Förlusten av centrala seendet vid geografisk atrofi sker ofta succesivt och försämringen är direkt beroende av det foveala engagemanget. Centrum av fovea drabbas ofta sent i förloppet. Synkärpan är ingen bra indikator på storleken av atrofins utbredning.

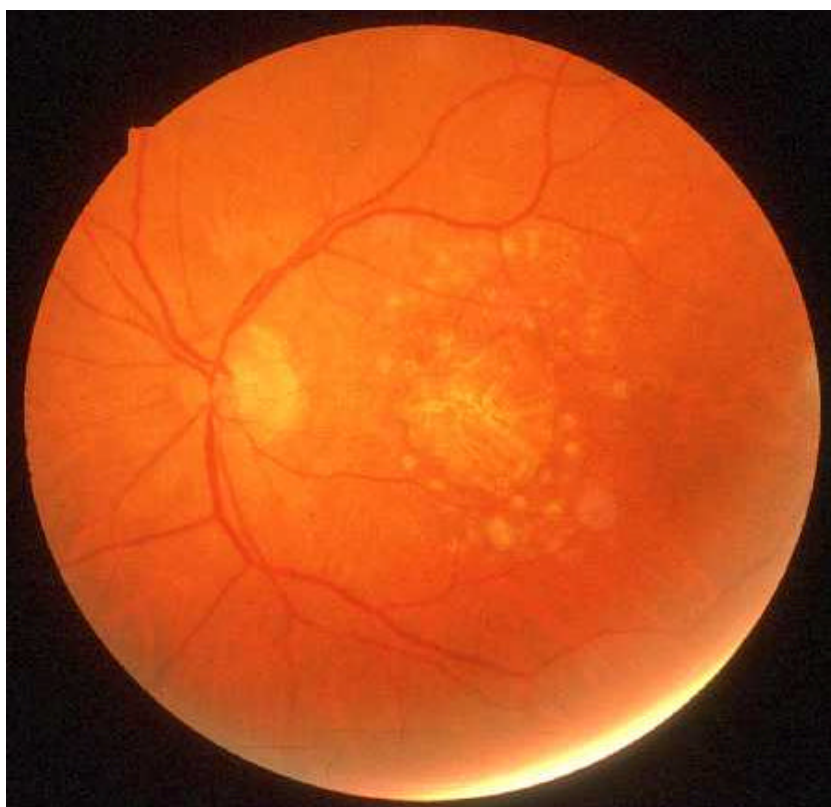
### **Klinisk bild**

Vid tidig torr AMD finner man vid oftalmoskopering drusen, pigmentförskjutningar, fokala hyper- och hypopigmenteringar, små atrofiska områden i makula



*Figur 1. Torr AMD, tidig form, drusen, pigmentförskjutningar och små atrofier ses.*

Atrofierna kan progrediera till ett eller flera välavgränsade områden, ibland i form av en hästsko eller ring. De choroidala kärlen lyser igenom och den överliggande sensoriska retina är förtunnad. Detta tillstånd benämnes geografisk atrofi och representerar den avancerade formen av torr atrofisk AMD



*Figur 2. Torr AMD, sen form, geografisk atrofi. Central utbredd atrofi, där choroidala kärl lyser igenom, drusen och pigmentförskjutning ses också.*

Patienter med geografisk atrofi har ofta bilaterala och symmetriska förändringar även om det kan vara skillnad i debut och progression mellan ögonen (107). Föreleder geografisk atrofi i båda ögonen är risken liten att CNV skall utvecklas. Om ett öga har geografisk atrofi och andra ögat CNV är det en signifikant ökad risk för utveckling av CNV i ögat med geografisk atrofi (108).

Den atrofiska formen står för cirka 10 % av uttalad synnedsättning vid AMD (109).

### **Våt, exsudativ AMD.**

Den våta formen förekommer hos ca 10-15% av patienterna med AMD.

### **Symtom**

Vid denna form uppträder ofta symtomen relativt plötsligt, vilket gör att patienten ofta söker ögonläkare. Det finns dock patienter som är omedvetna om sina förändringar när första ögat drabbas och upptäcker förändringarna först när det andra ögat täcks för eller drabbas.

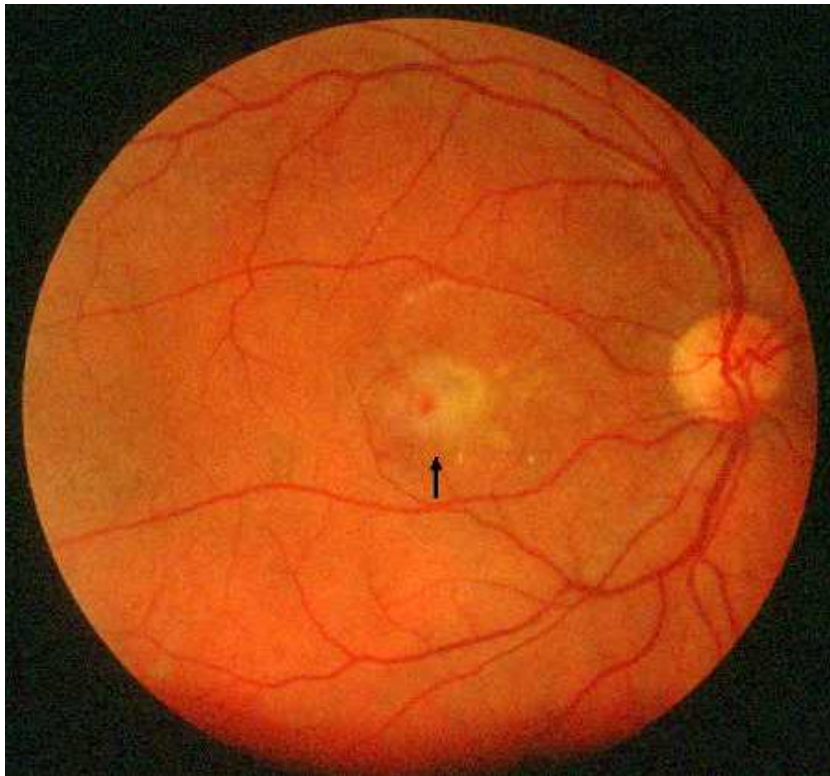
De vanligaste symtomen är synnedsättning, som framförallt drabbar närseendet. Vanligt förekommande är metamorfopsier, t ex en rak linje ses

krokig, förvrängning av bilden, fläck i synfältet, lässvårigheter. Symtomen uppträder ofta relativt plötsligt och synen brukar relativt snabbt försämrans. I slutstadiet föreligger ofta ett centralt scotom, men perifera seendet är intakt. AMD leder inte till blindhet, ledsynen förblir intakt.

### **Klinisk bild**

Oftalmoskopiskt finner man ofta stora konfluerande drusen, tecken på CNV, grågul elevation eller seröst ödem med eventuell blödning och/eller exsudat, PED eller fibrovaskulärt ärr.

**Klassisk CNV** ter sig ofta som en grå-gul elevation.



*Figur 3. Våt AMD, med en grågul elevation i makula.*

Blödningar, intra- och/eller subretinala kan föreligga, liksom hårda exsudat. Ofta ses ödem runt omkring pga exsudation av serös vätska från CNV.



*Figur 4. Våt AMD, med elevation i makula och omgivande blödningar.*

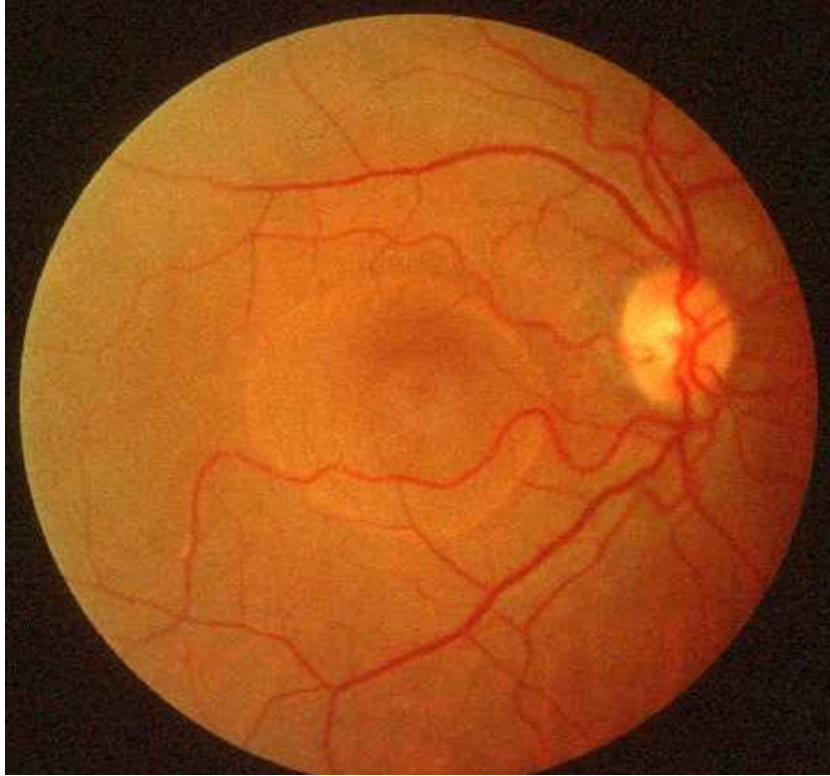
**Ockult CNV** ter sig stereoskopiskt som en serös elevation av retina.

Vid ockulta membran kan såväl blödning som exsudat föreligga.



*Figur 5. Våt AMD, ockult CNV med serös elevation av RPE, blödningar och exsudat.*

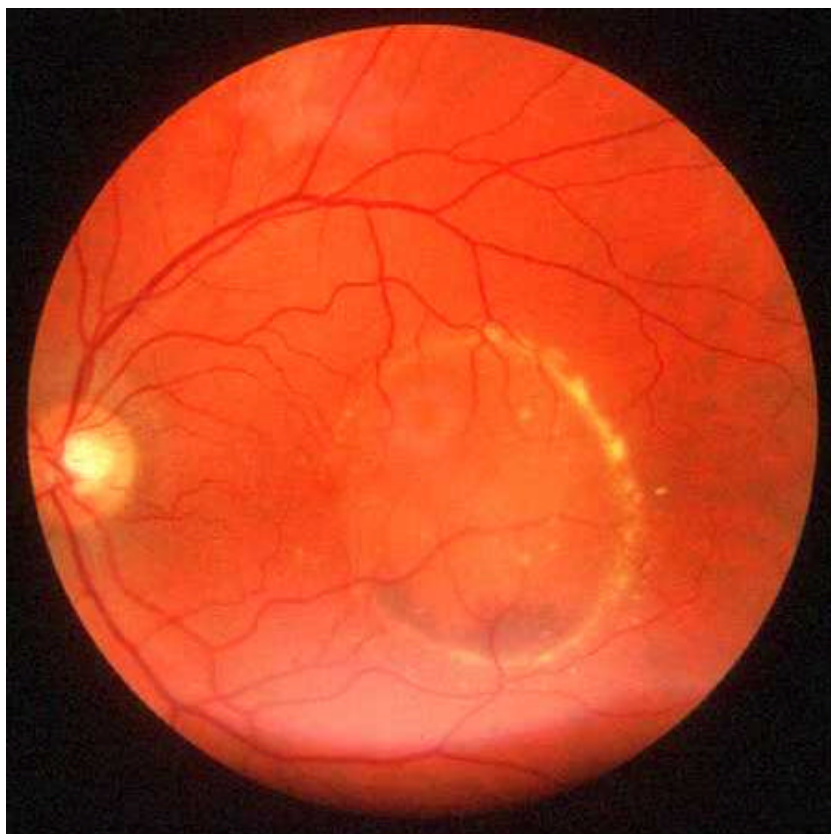
**PED** ter sig oftalmoskopiskt som en kupolformad elevation av RPE och neurosensoriska retina.



*Figur 6. Serös pigmentepitelavlosning, PED, en kupolformad elevation i makula*

En lätt till moderat synnedsättning föreligger ofta, liksom en hyperopisering vid större PED. En PED kan stå relativt stabil under lång tid. Synskärpan kan dock sjunka relativt plötsligt antingen pga att CNV uppträder eller att den spontant lägger sig och en geografisk atrofi uppstår (110).

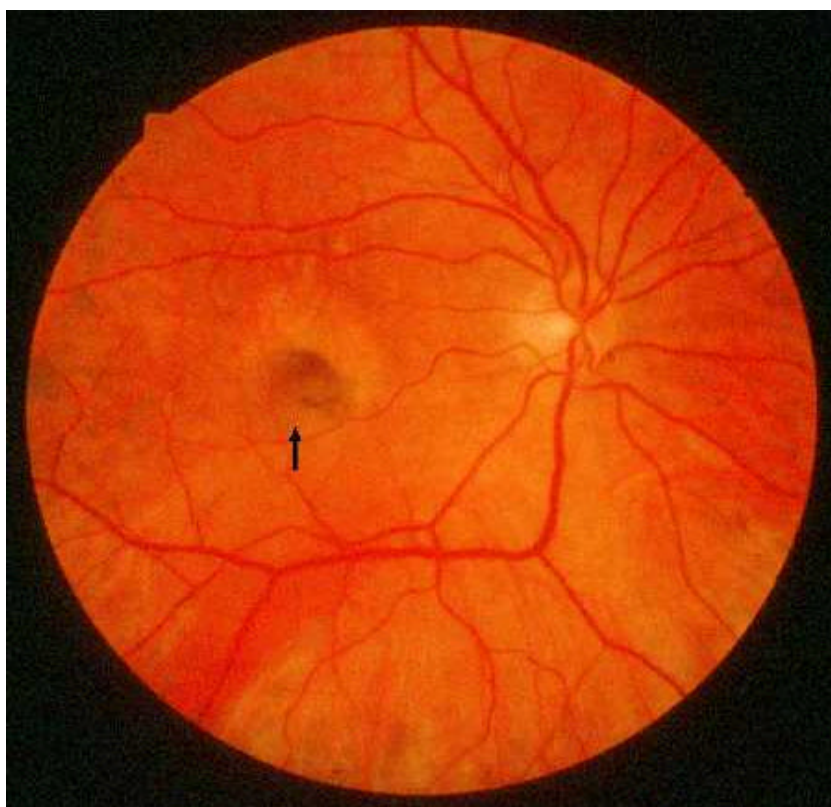
Ibland kan PED ha en notch, blödning eller exsudat som indikerar förekomst av CNV.



*Figur 7. Vaskulariserad PED. Blod nertill i blåsan samt exsudat upptill.*

Tidigare studier har visat förekomst av CNV i upp till 58% (110), men studier av PED med indocyaningrön angiografi visar vaskularisering i 80-90% (111). Naturalförloppet för ögon med PED är starkt beroende på om CNV föreligger eller ej. Vid förekomst av CNV är visusprognosen dålig.

En rift i RPE vid PED kan uppträda spontant eller vid laserbehandling (112) och innefattar den fovea uppkommer en relativ, plötslig synnedsättning.



*Figur 8. Rift i pigmentepitelet vid PED. Nertill ses det dubbelvikta pigmentepitelet (pil) och ovanför lyser choroidea igenom.*

Föreligger en pigmentepitelrift i ett öga är risken för uppkomst av CNV i andra ögat ca 80% inom 3 år.

### **Naturalförlopp.**

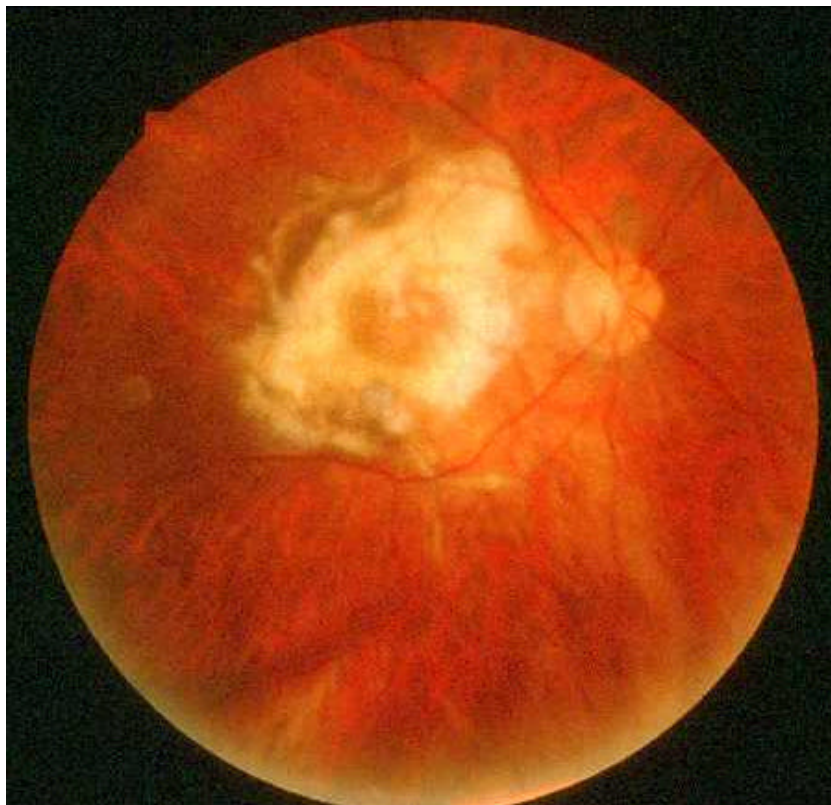
Vid den exsudativa formen av AMD föreligger ren klassisk välavgränsad CNV endast i 10-15%, i 80-85% av fallen finns en ockult komponent (113).

Ögon med CNV har varierande grad av synnedsättning, metamorfopsier, scotom beroende på typ, storlek, lokalisering och ålder av CNV. Mycket av vår kunskap om ögon med CNV har vi fått från kliniska studier över laserbehandling av CNV, dvs från kontrollgruppen med obehandlade ögon (114).

Lägst initial synskärpa och snabbaste försämring fann man vid klassisk CNV med juxta- eller subfoveolär lokalisering.

Vår kunskap om naturalförloppet vid occult CNV är begränsad. De få och relativt små studier som har redovisats visar att risken för signifikant synnedsättning är stor (115,116). Synnedsättning vid occult CNV sker ofta betydligt långsammare än vid förekomst av klassisk CNV. Endast 25% hade oförändrat visus efter 3 år och 41% hade fått en signifikant synnedsättning redan efter ett år. Klassisk CNV utvecklades i 52% efter 1 år (117).

Den choroidala neovaskularisationen fibrotiseras ofta med tiden fr a vid klassisk CNV och ger upphov till ett **fibrovaskulärt ärr - discoid makuladegeneration**.



*Figur 9. Våt AMD, fibrovaskulärt ärr - discoid makuladegeneration.*

Synskärpan är i dessa fall starkt reducerad. Stort centralskotom föreligger men perifera synen är bevarad.

Om stor subretinal blödning föreligger kan den i enstaka fall bryta igenom retina och ge upphov till glaskroppsblödning.

Prognosen vid den våta formen är dålig. Denna form står för cirka 90 % av uttalad synnedsättning vid AMD (109).

Föreligger CNV i första ögat ökar risken för att även andra ögat drabbas. MPS visade att om extrafoveolär CNV förelåg i första ögat var risken att utveckla CNV i andra ögat inom 5 år 10% om endast små drusen förelåg, 30% i ögon där stora drusen eller fokal hyperpigmentering förekom och förelåg båda dessa riskfaktorer var det ca 60% risk att utveckla CNV i andra ögat (22,118). Om juxtafoveolär, subfoveolär eller recidiverande subfoveolär CNV till AMD förelåg i första ögat var risken för att utveckla CNV i andra ögat inom 5 år 7% om inga riskfaktorer förelåg och 87% om följande fyra riskfaktorer förlåg nämligen fem eller flera drusen, fokal hyperpigmentering, ett eller flera stora drusen och systemisk hypertension (26).

# Utredning och diagnostik

## **Anamnes**

Uppgifter om symtomens duration, förekomst av metamorfopsier och hereditet bör föreligga.

## **Synskärpa.**

Avstånds- och närsynskärpa bestämmas.

Test med Amslerkort kan vara värdefullt för att verifiera om metamorfopsier eller centralskotom föreligger eller ej.

## **Oftalmoskopi**

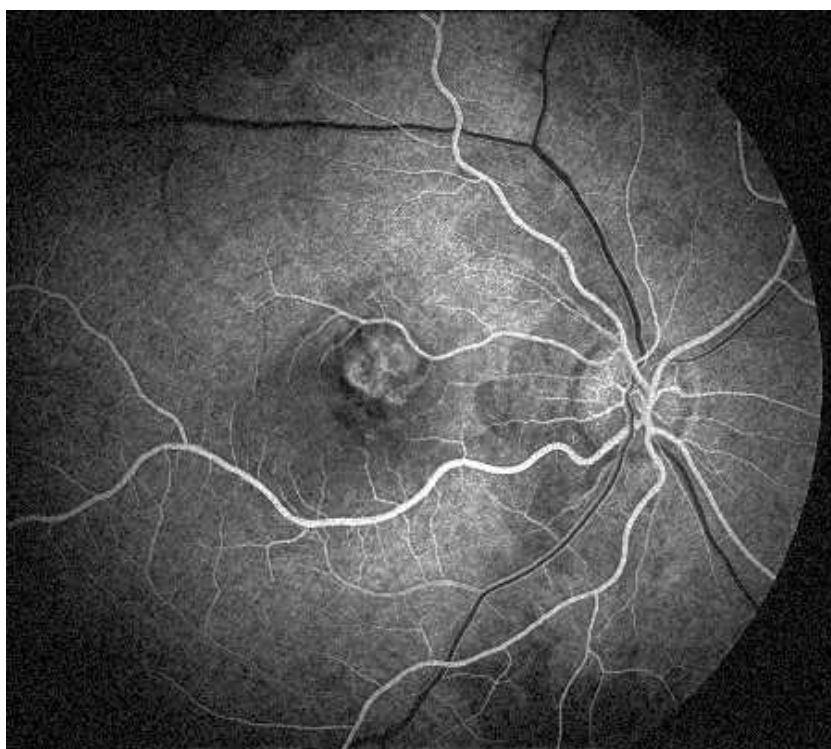
Undersökning av makula med **biomikroskopi** gärna med kontaktglas.

## **Fluoresceinangiografi.**

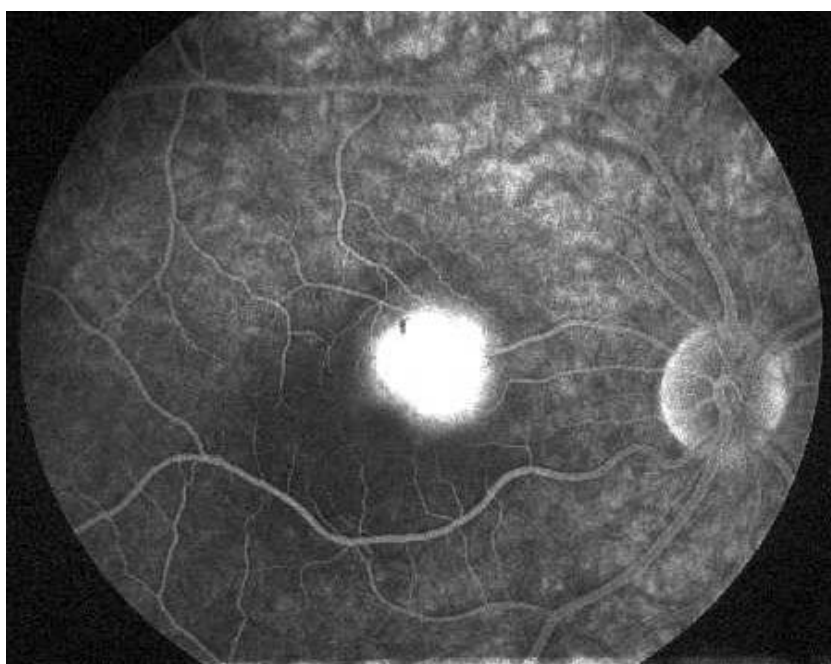
Denna undersökning innebär kontrastundersökning av retinas och choroideas kärl.

Vid misstanke på våt makulopati bör fluoresceinangiografi utföras. Fluoresceinangiografien ger upplysning om förekomst av CNV, vilken form av CNV - klassisk CNV, ockult CNV eller kombination av klassisk och ockult -, PED, serös PED eller tecken på vaskularisering av PED. Den ger också information om storlek och läge av CNV. Fluoresceinangiografien ligger till grund för ställningstagande till behandling.

Ett **klassiskt välavgränsat membran** ter sig på tidiga fluoresceinangiografiska bilder ofta som en ”spetsduks-formad” hyperfluorescens som angiografiskt ökar i intensitet och visar tecken till läckage på senbilder.



*Figur 10a. Fluoresceinangiografi, klassisk CNV, tidig fas, spetsduksliknande hyperfluorescens.*

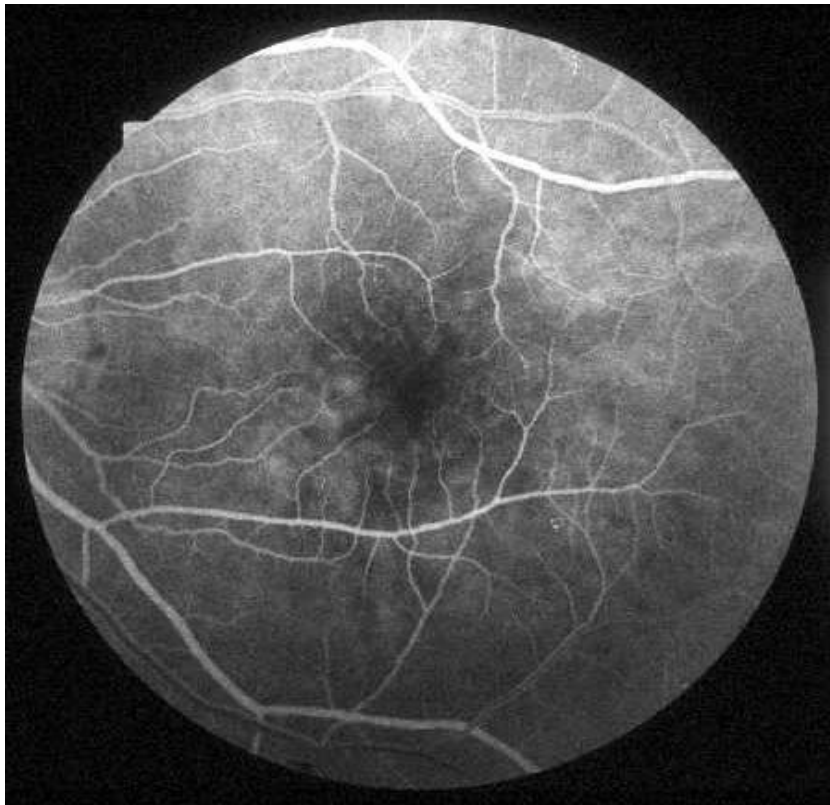


*Figur 10b. Fluoresceinangiografi, klassisk CNV, sen fas, kraftigt läckage.*

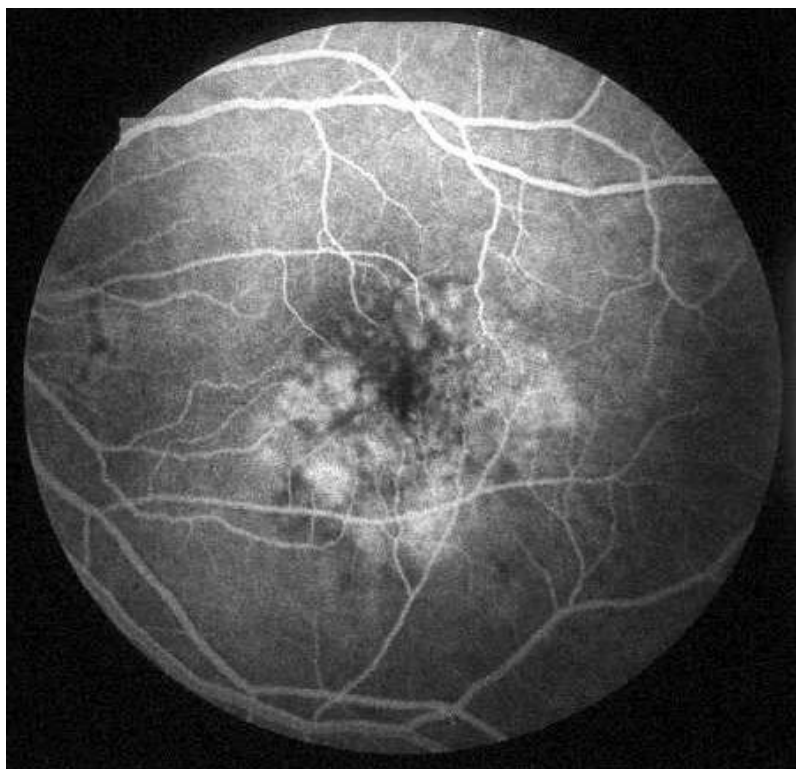
Med hjälp av fluoresceinangiografien bestäms CNV's läge i förhållande till centrum av fovea och betecknas som **extrafoveolärt**  $\geq 200 \mu\text{m}$  från centrum av fovea, **juxtafoveolärt** 1-199 $\mu\text{m}$  från foveas centrum och **subfoveolärt** innefattande centrum av fovea.

**Ockult CNV** indelas enligt MPS i två typer enligt den fluoresceinangiografiska bilden.

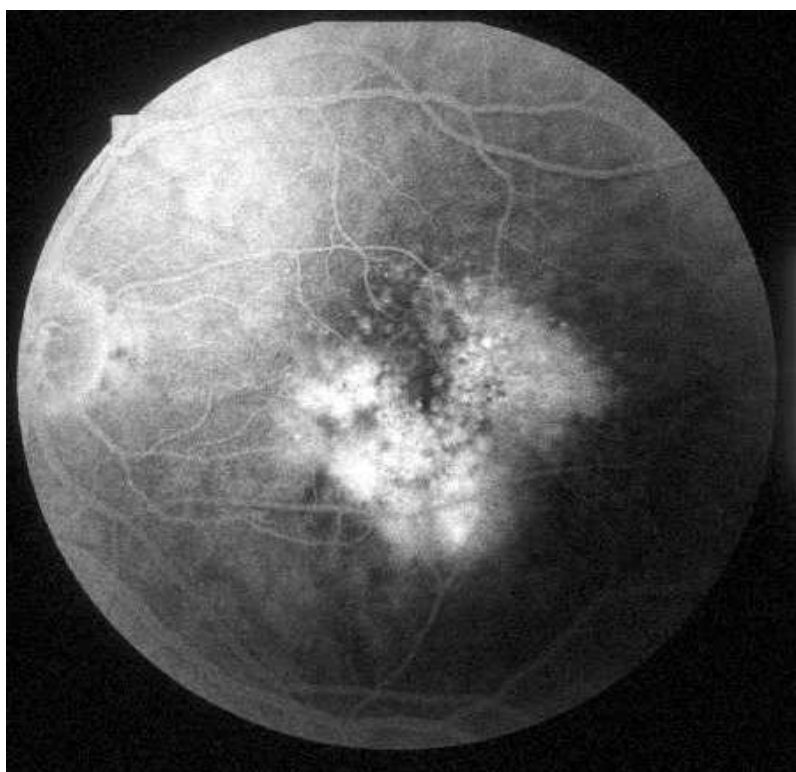
**Typ I.** Fibrovaskulär PED som ger en oregelbunden elevation av RPE och visar en "fläckig", "prickig" hyperfluorescens på tidiga bilder och som på senbilder visar bestående "staining" eller ett lätt diffust läckage. Gränserna kan vara välvavgränsade eller dåligt avgränsade vid typ I.



*Figur 11a. Fluoresceinangiografi, ockult CNV, tidig fas, diskret hyperfluorescens i makula.*



*Figur 11b. Fluoresceinangiografi, ockult CNV, 2-minutersbild med "prickig" hyperfluorescens.*



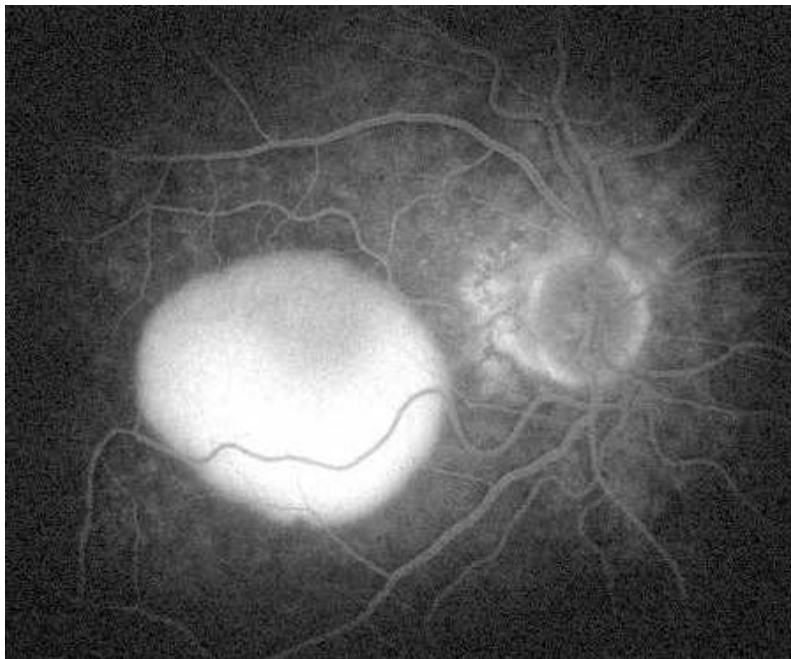
*Figur 11c. Fluoresceinangiografi, ockult CNV, sen fas, som visar ett diffust läckage.*

**Typ II.** Sent fluoresceinangiografiskt läckage från obestämd källa, och gränserna är alltid dåligt avgränsade (1).

**Serös PED** ger på fluoresceinangiografin en rund välavgränsad homogen hyperfluorescens som på senbilder ökar i intensitet, men ej i utbredning. Föreligger en ”notch”, häma eller exsudat indikerar detta att PED är vaskulariserad.

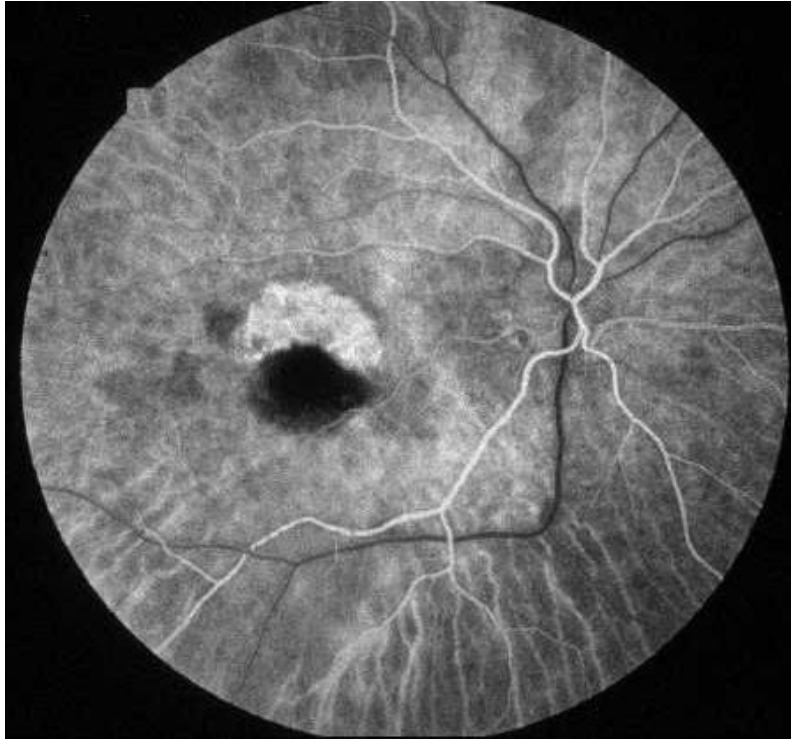


*Figur 12a. Fluoresceinangiografi, serös PED, tidig fas, välavgränsad homogen hyperfluorescens.*

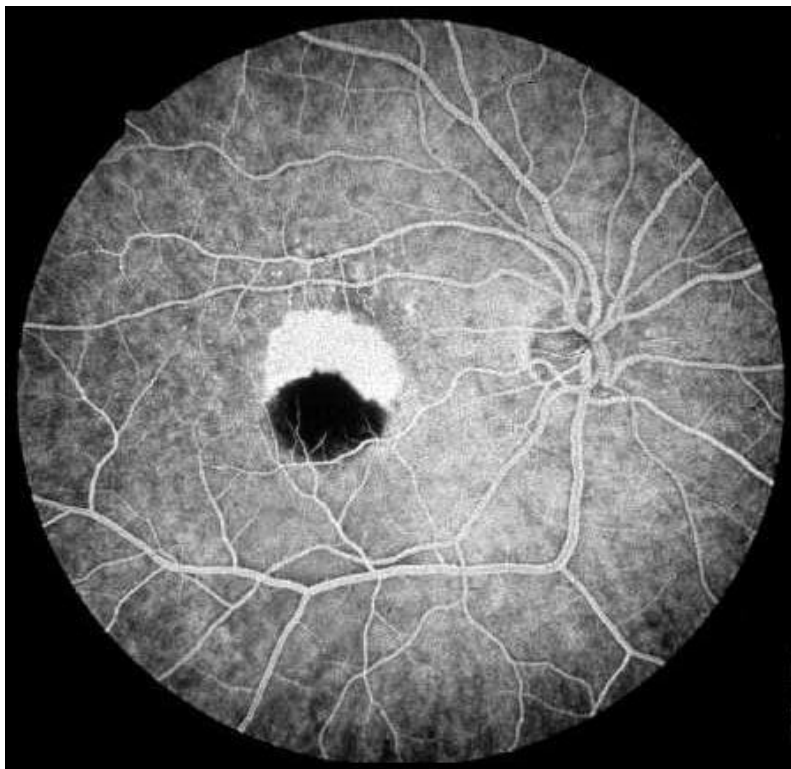


*Figur 12b. Fluoresceinangiografi, serös PED, sen fas, fluorescensen har ökat i intensitet men ej i utbredning.*

Uppstår en rift i RPE vid PED får man en typisk fluoresceinangiografisk bild.



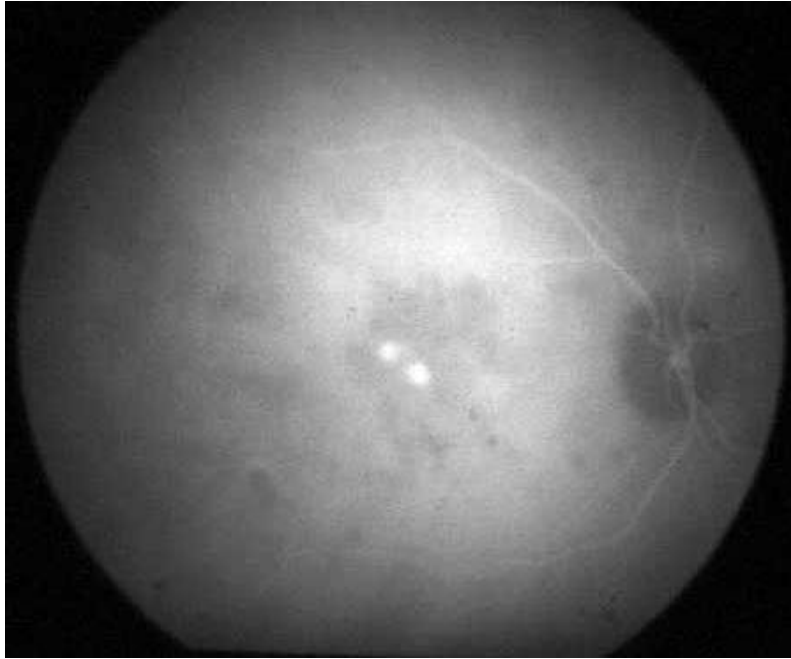
*Figur 13a. Fluoresceinangiografi, rift i RPE vid PED, tidig fas. Hypofluorescens motsvarande det dubbelvikta pigmentepitelet och hyperfluorescens från de choroidala kärlen.*



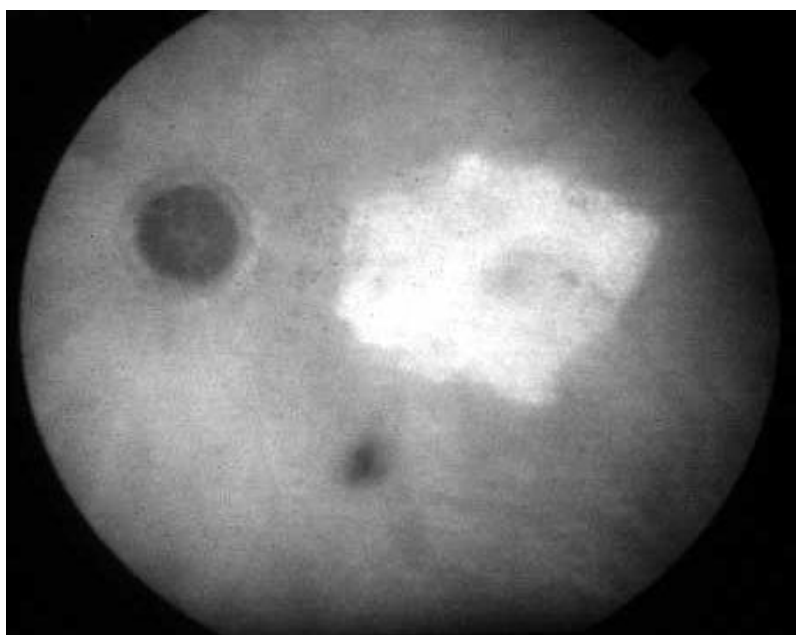
*Figur 13b. Fluoresceinangiografi, rift i RPE vid PED, sen fas.*

## Indocyaningrön angiografi, ICG.

Föreligger occult CNV, PED eller tunt häma kan fortsatt utredning med indocyaningrön angiografi ge ytterligare information. Vid ICG angiografi använder man ljus för undersökningen nära det infraröda. Detta absorberas inte av pigmentepitelet eller makulas xantofyll, däremot penetrerar det tunnare häma. Färgämnet är starkt proteinbundet och läcker inte från choriokapillaris såsom fluoresceinet, vilket leder till en bättre visualisering av de chorioidala kärlen. Vid ockulta CNV brukar man finna **plaque**, **hot spot** eller kombination av dessa.



*Figur 14. ICG angiografi, hot spot, 2 st. Liten hyperfluorescens som uppträder tidigt i angiogrammet.*



*Figur 15. ICG angiografi, plaque. Plaqueformad hyperfluorescens som uppträder sent i angiogrammet.*

En ICG angiografisk studie av 1000 ockulta membran visade att 61% utgjordes av plaque, fokal eller hot spot förelåg i 29%, och en kombination av dessa i 8%. Hot spot antages vara en mera aktiva förändring än plaque (119).

# Behandling

## **Torr, atrofisk AMD**

Någon medicinsk behandling har vi idag inte att erbjuda patienter med torr, atrofisk makuladegeneration.

## **Våt, exsudativ AMD.**

Behandlingen av våt makuladegeneration är beroende på vilken form av CNV som föreligger och membranets läge i förhållande till foveas centrum. Fluoresceinangiografiskt särskiljer man klassisk och ockult CNV - och beroende på läge till fovea - extra-, juxta- och subfoveolär CNV.

## **Laserbehandling - fotokoagulation.**

### *Klassisk CNV.*

I början av 1980-talet visade flera studier (120,121,121) att laserbehandling av välavgränsad klassisk **extrafoveal** CNV minskade risken signifikant för fortsatt försämrad synskärpa.

Macular Photocoagulation Study Group (MPS) visade att vid behandling av extrafoveal CNV hade 25% av de laserbehandlade jämfört med 60% av de obehandlade förlorat 6 eller fler "lines" ( $\geq 30$  bokstäver) 18 månader efter behandling. Behandling minskade risken för uttalad synnedläggelse med 58%. Inklusionskriterierna för studien var drusen, välavgränsad CNV 200-2500  $\mu\text{m}$  från foveas centrum, synskärpa 20/200 eller bättre, ålder 50 år eller äldre (120).

Uppföljning efter 3 resp 5 år visade fortfarande en klar skillnad mellan behandlade resp obehandlade, även om denna var mindre än efter 18 månader (123,124). Recidivfrekvensen var dock hög, efter 3 år hade 50% recidiverat och efter 5 år 54%. Recidiven uppträder ofta inom 12 månader (75% ) och då framförallt mot den foveala sidan (124).

MPS gruppen har även undersökt effekten av laserbehandling (krypton) av **juxtafoveolära** membran (125). Även här fann man en skillnad mellan behandlade och obehandlade patienter även om skillnaden var mindre. Efter tre år hade 49% av patienterna, som erhållit behandling jämfört med 58% som ej fått laserbehandling, fått en uttalad synnedläggelse. Behandlingen reducerade risken för svår synförlust med 15%. Denna effekt av behandlingen såg man inte om patienten hade hypertoni. Frekvensen av kvarvarande CNV upptäckta inom 6 veckor var 32% och 47% av ögonen utvecklade recidiv under en 5 års period (126).

Randomiserade studier angående effekten av laserbehandling av **subfoveolära** membran vid AMD dels efter laserbehandling, dels primärt subfoveolära har genomförts av MPS gruppen. Positiva resultat av behandling erhöles jämfört med icke behandling. Membranets storlek och synskärpan hade betydelse för resultatet av behandlingen. Vid behandling av små subfoveolära membran och låg visus  $\leq 0,1$  förelåg bättre visus under hela uppföljningsperioden hos de behandlade jämfört med kontrollgruppen. Viktigt att påpeka är att synen ofta faller omedelbart efter behandlingen med undantag av ovanstående grupp och en positiv skillnad av behandlingen uppträder först efter 12-18 månader. Störst skillnad sågs efter 3 år. Recidivfrekvensen var mycket hög (127-130).

Idag utförs knappast denna behandling vid subfoveolärt membran, då det finns alternativ behandlig som är mindre destruktiv.

### *Ockulta CNV.*

Omkring 85% av patienterna med våt AMD har ockulta membran (113) och innefattas ej av MPS's inklusionkriterier för laserbehandling. Pilotstudier har gjorts beträffande laserbehandling av ockult CNV, men ej visat positiva resultat (16,131). Behandling av enbart klassisk juxtafoveolär CNV vid samtidig förekomst av ockult CNV visade sig ej ge bättre resultat än expektans (132).

Vid ockulta membran har flera studier visat att man med hjälp av ICG angiografi kan finna välavgränsade CNV i 30-50 % (119,133,134). Laserbehandling av sådana CNV har gjorts med gott resultat (135,136), men det är viktigt att framhålla att dessa studier är pilotstudier. Några kontrollerade randomiserande studier föreligger ej. Uppföljningstiden i pilotstudierna är kort.

### *PED.*

Behandling av serös PED med laser har ej visat några säkra positiva resultat (137). Pilotstudier angående laserbehandling av vaskulariserad PED, dvs på ICG angiografi upptäckta hot spot i kanten eller inne i PED, har utförts. Resultaten av dessa studier är ej entydiga (138-140). Om retinochoroidala anastomoser föreligger bör man avstå från behandling, då resultaten är dåliga (140).

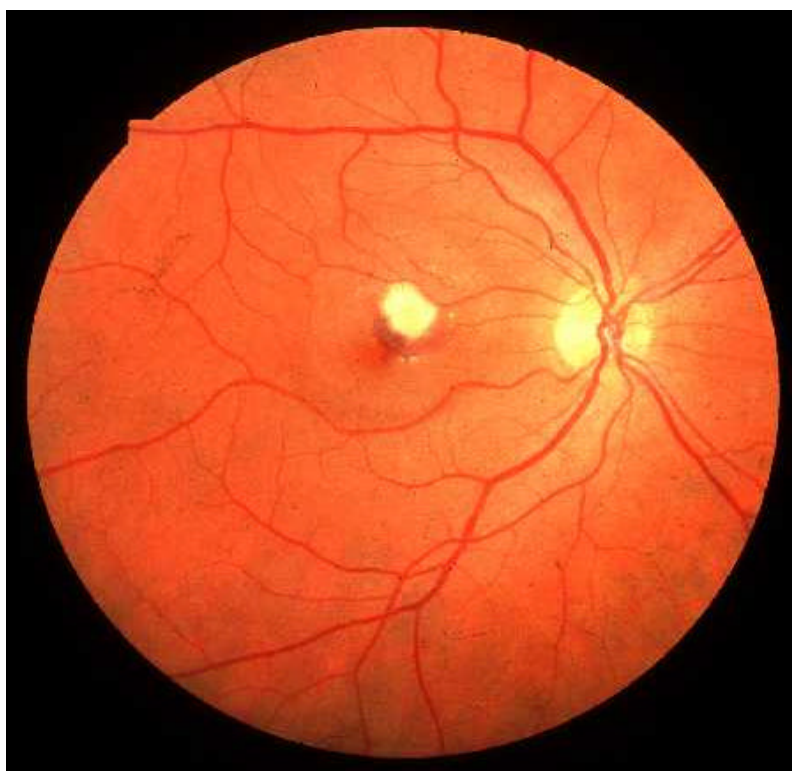
Idag har vi inga resultat från större randomiserade kliniska studier som visar att laserbehandling av PED ger bättre visusresultat än expektans.

### *Riktlinjer för laserbehandling.*

MPS riktlinjer för laserbehandling.

En nyligen utförd ( $\leq 72$  tim) fluoresceinangiografi bör föreligga som guide för behandlingen.

Membranet bör täckas med konfluerande lasereffekter 200  $\mu\text{m}$  spot storlek, tid 0,2-0,5 sekunder och med en intensitet som ger gråvita-vita effekter (bild16). Behandlingen bör sträcka sig 100  $\mu\text{m}$  utanför membranet om avståndet till centrum av fovea tillåter (141). Det är viktigt att behandla membranet fullständigt med erforderlig intensitet. Data från MPS studien har visat att ögon där behandlingen ej täckt membranet helt, framförallt på foveala sidan eller ej behandlats med tillräcklig intensitet, hade ca tre gånger så hög risk för kvarvarande membran inom sex veckor efter behandlingen än ögon där membranet hade täckts helt med konfluerande vita effekter (142). För att minska denna risk, kan man vid tillgång till fotografering med digitala bilder, ha stor glädje av att ta ett foto efter behandlingen och jämföra behandlingens utbredning med storleken av CNV på fluoresceinangiografen. Är behandlingen ej tillräcklig kan komplettering utföras vid samma behandlingstillfälle.



*Figur 16. Laserbehandlat CNV, gråvita-vita effekter eftersträvas. Bild omedelbart efter behandling.*

### **Uppföljning efter behandling.**

Efter laserbehandling skall fluoresceinangiografi utföras 2-3 veckor efter behandling för att kontrollera om CNV är ockluderad. Om membranet ej förefaller ockluderat skall rebehandling övervägas.

Fluoresceinangiografen efter behandling kan vara svårtolkad. Indocyaningrön angiografi kan här vara till stor hjälp för att avgöra om kvarvarande membran föreligger (143,144).

Om membranet är utslaget brukar kontroll rekommenderas efter 1 resp 3 månader.

Patienten bör utrustas med Amslernät för självkontroll och informeras om vikten av att söka läkare om nytillkomna symtom från metamorfopsier skulle uppträda.

### *Laservåglängd*

Vi har idag tillgång till olika laservåglängder för fotokoagulation av CNV. Absorptionsspektrum för varje enskild våglängd har specifika teoretiska fördelar, men vi har idag ingen kontrollerad studie som visar någon klar skillnad med avseende på visusresultatet vid behandling med olika våglängder (145-47).

### **Fotodynamisk terapi.**

Vid behandling av CNV med laser (fotokoagulation) får man en skada av överliggande näthinna som leder till ett ärr och ett scotom. Behandlas CNV under fovea, faller oftast synen till följd av behandlingen. Möjlighet till behandling med mindre destruktiv metod är därför önskvärd.

Fotodynamisk terapi, PDT (photodynamic therapy) är en sådan metod, som nu användes inom oftalmologin vid behandling av subfoveolära membran.

Vid fotodynamisk terapi injiceras ett fotosensitivt färgämne intravenöst. Färgämnet ackumuleras från i neovaskulär vävnad, till receptorer på de nybildade kärlens endotelceller. Det aktiveras sedan av ett svagt laserljus, som ej utvecklar värme och ej skadar överliggande näthinna. En fotokemisk reaktion sätts igång, det aktiverade färgämnet reagerar med syre, varvid singlet syre och fria radikaler bildas. Dessa ger upphov till en cellulär skada av endotelcellerna ledande till trombos av de nybildade kärlen.

Inom oftalmologin prövas idag flera olika fotodynamiska ämnen såväl prekliniskt som kliniskt. Det ämne vi idag har störst erfarenhet av är verteporfin, Visudyne®, ett bensoporfyriinämne. Det har prövats i prekliniska och kliniska studier (148,149) och är nu godkänt bl a i USA och EU länderna. Vid noggrann dosering av ämnet, ljusenergin och "timing" av ljusbehandlingen får man en selektiv destruktions av de nybildade kärlen.

Ett års resultaten av en internationell, prospektiv, randomiserad, dubbelmaskerad och placebokontrollerad multicenterstudie "Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) med verteporfin (150) visade att 61% av patienterna som erhöll verteporfin behandling förlorade mindre än 3 "lines" (15 bokstäver) i synskärpa jämfört med 46% av patienter som fick placebobehandling ( $p < 0,001$ ). Studien innefattade 600 patienter. Behandlade patienter hade 28% större möjlighet att undvika moderat till svår synnedsättning.

Behandlingsresultatet förefaller vara beroende på vilken typ av CNV som föreligger. I TAP studien erhöles bäst resultat om CNV lesionen bestod av  $\geq 50\%$  klassiskt membran. Då förlorade 67% mindre än 3 "lines" (15 bokstäver) av de verteporfinbehandlade patienterna jämfört med 39% av dem som fick placebo. Signifikant skillnad mellan verteporfin och placebo behandlade patienter sågs även vid 2 års uppföljning av dessa patienter. 59% av de verteporfinbehandlade förlorade mindre än 3 "lines" (15 bokstäver) jämfört med 31% av de placebobehandlade (151).

Rebehandling krävs ofta. Fluoresceinangiografi visar att de flesta behandlade CNV öppnar sig igen efter cirka 1 månad. I TAP studien erhöles de verteporfinbehandlade patienterna rebehandling 3,4 gånger under första året och 2,2 gånger under andra året.

I TAP studien var inklusionskriterierna för behandling - subfoveolär CNV sekundär till AMD med förekomst av klassisk CNV, CNV beläget 200  $\mu\text{m}$  från papillen, visus 0,1-0,5 och lesionens storlek  $\leq 5400 \mu\text{m}$ .

Behandlingen rekommenderas idag vid subfoveolär CNV där  $\geq 50\%$  är klassisk CNV, CNV beläget 200  $\mu\text{m}$  från papillen, lesionens storlek ej överstigande laserns "behandlingsspot" och visus  $\geq 0,1$ . Den choroidala kärlnybildningen bör ej föreläggas under för lång tid. Fibrosbildning kan då hunnit uppstå.

Verteporfinbehandling av 100% ockulta CNV har även visat signifikanta resultat till behandlingens fördel (152). Behandling har därför rekommenderats men med flera förbehåll. Fler studier som bekräftar dessa resultat är önskvärdt.

Andra färgämnen för fotodynamisk behandling som är under klinisk utvärdering är Tin Etyl Etiopurpurin (SnET2) och Lutetium Texaphyrin.

## **Alternativa behandlingsformer**

Laserbehandling och fotodynamisk terapi har tyvärr visat sig effektiv endast för en mindre grupp av patienter med våt AMD vilket gjort att alternativa behandlingsmetoder prövas ex:

### *Transpupillär termoterapi*

Transpupillär termoterapi, TTT, är en annan teknik som används för att behandla subfoveolära CNV, framförallt ockulta.

Syftet med denna metod är att stänga CNV genom att åstadkomma en temperaturförhöjning till ca  $43^{\circ}\text{C}$ . För detta används en modifierad infraröd diodlaser med stor "spot", som ger svag effekt under lång duration (153). I pilotförsök har man visat en stabilisering av synen och även en viss förbättring vid behandling av framför allt subfoveolära ockulta membran (154, 155).

TTT kan bli ett intressant alternativ vid behandling av CNV fr a ockulta. Det krävs dock randomiserande, prospektiva studier för att säkerställa en positiv effekt av behandlingen.

### *Farmakologisk terapi*

En ny terapeutisk strategi är att farmakologiskt hämma tillväxt av nya blodkärl, dvs hämma angiogenesen.

Interferon alfa-2a har prövats i detta syfte, men en stor randomiserad klinisk multicenterstudie visade att man ej erhöll någon positiv effekt (156).

Studier med andra farmakologiska ämnen med hämmande effekt på kärlnybildning pågår (157).

### *Strålnings terapi*

Joniserad strålning kan hämma angiogenesen. Den hämmar tillväxten av vaskulära endotelceller och kan också orsaka obliteration av små kärl. Försök att behandla subfoveolära CNV har gjorts med såväl yttre fotonstrålning som brachyterapi, inlägg av plaque (palladium-103 och strontium-90). Resultaten är dock varierande och materialen små. Fler kontrollerade studier krävs för att visa en skillnad från sjukdomens natural förlopp (157).

### **Kirurgisk behandling**

Framsteg vad gäller de kirurgiska vitreoretinala teknikerna har gjort det möjligt att även kirurgiskt försöka behandla den våta formen av AMD. Med submakulär kirurgi kan CNV avlägsnas och subfoveala blödningar evakueras, varvid man minskar den toxiska reaktionen av blodet. CNV vid AMD ligger dock oftast under pigmentepitelet och vid kirurgiskt avlägsnande är risken stor att man även får en förlust av pigmentepitelceller som leder till en atrofi. I USA pågår "the Submacular Surgery Trial Pilot Study" där man jämför 1) kirurgi med observation av nya subfoveala CNV sekundära till AMD ej lämpade för laser, 2) kirurgi mot laserbehandling av recidiverande CNV, 3) kirurgi mot observation av hämorrhagisk subfoveal CNV där mer än 50% av skadan upptas av blödning. Patienterna skall följas i 4 år.

Även nya tekniker såsom transllokalisering av makula har prövats. Centrum av fovea flyttas från CNV leisonen till område med friskt RPE. Det finns idag flera olika tekniker härför. Antalet patienter i dessa studier är ännu litet. (157).

## Laserbehandling av drusen

Förekomsten av mjuka drusen har visat sig öka risken för utveckling av CNV. Ökad risk föreligger vid drusen > 63µm, förekomst av 5 eller fler drusen, fokal hyperpigmentering och arteriell hypertension (22).

Redan i början av 1970- talet noterade Gass att drusen kunde gå i regress spontant, men även efter laserbehandling (158,159). Spontan regress är ofta förenad med atrofi av överliggande RPE. Försvinnande av drusen kliniskt innebär ej återgång till normal fotoreceptor-RPE-Bruch's membran anatomi (91). Mekanismen för försvinnande av drusen efter laserbehandling är ej känd, flera olika teorier föreligger. Atrofi av RPE, som sker vid den spontana regressen, ses i de flesta fall ej efter laserbehandling.

Flera studier med profylaktisk laserbehandling av drusen har utförts sedan slutet av 1970-talet. Samtliga visar att laserbehandling leder till en reduktion av antalet drusen (160). Då det ej föreligger någon kontrollgrupp, kan man ej säkert dra slutsatsen att reduktion av antalet drusen minskar risken för CNV eller ger bättre visus.

På senare år har resultat från kontrollerade randomiserade studier publicerats. Frennesson och medarbetare (161) har förutom en minskning av antal drusen och stabilisering av visus, visat en minskad risk för exsudativa komplikationer efter profylaktisk laserbehandling av drusen. Liknande resultat redovisas även av Little och medarbetare (162). I båda studierna är dock patientantalet litet, vilket kan påverka resultaten. Choroidal Neovascularization Prevention Trial (CNVPT), en randomiserad multicenterstudie avseende laserbehandling av drusen jämfört med observation, rapporterade en ökad risk för CNVutveckling i gruppen andra ögon som erhållit behandling, där första ögat hade CNV, vilket föranledde att studien avbröts (163). Detta sågs ej i gruppen behandlade ögon med bilaterala drusen. I denna studie användes förhållandevis kraftiga lasereffekter. En ny multicenterstudie har påbörjats där mildare effekter används.

Olk och medarbetare (164) har behandlat drusen med infraröd diodlaser och behandlat med dels synbara effekter dels svaga (subtreshold) osynliga effekter. Komplikationerna var mindre i gruppen som fått osynliga effekter. Efter 2 år förelåg i båda grupperna en signifikant reduktion av antalet drusen och en signifikant förbättring av visus hos patienterna som erhållit behandling. Däremot förelåg ingen skillnad i utveckling av CNV mellan behandlade och icke behandlade ögon. Vid uppföljning efter 4-5 år kvarstod en signifikant skillnad i reduktionen av antal drusen och förbättring av visus mellan behandlade och icke behandlade ögon. Uppkomsten av CNV var nu mindre i de behandlade ögonen jämfört med icke behandlade, dock var skillnaden ej signifikant (165).

Resultaten från de olika studierna beträffande profylaktisk laserbehandling av drusen är svåra att jämföra, då skillnader föreligger i behandlingsprotokollen och i inklusionskriterierna.

Innan vi erhållit långtidsresultaten från de påbörjade stora kontrollerade randomiserade multicenterstudierna bör profylaktisk laserbehandling av drusen endast ske i kliniska studier.

## Prevention

AMD är som tidigare påtalats den vanligaste orsaken till irreversibel synnedsättning hos personer över 60 år. Uttalad synnedsättning uppkommer framför allt vid förekomst av CNV eller när geografisk atrofi av RPE innefattar centrum av fovea.

Naturligtvis ställs frågan: ”Kan vi göra något för att förhindra utvecklingen av de sena formerna av AMD?”

Flera olika riskfaktorer har tidigare diskuterats. Av de faktorer som skulle vara påverkbara har Bressler och medarbetare (166) gjort en genomgång av publicerade resultat och funnit att rapporterna rörande **ultraviolett** och **synligt ljus** skadliga verkan ej är helt entydiga. Dock kan rekommendation att använda solglasögon i starkt solljus ges, då det ofta ger en ökad komfort och möjligen skyddar såväl lins som retina från det ultravioletta ljusets skadliga effekt.

När det gäller rekommendationer om **närings tillskott**, tillägg av vitaminer och mineraler med antioxidativa egenskaper till kosten, bör man vara något mera försiktig med förskrivning av sådana preparat framför allt om patienten äter en allsidig och sund kost. Rekommendationer om dagligt intag av frukt och gröna grönsaker kan ges.

För **rökning** och **hypertoni** har man funnit ett samband med AMD. Kan dessa förhindras eller förebyggas kan man förhoppningsvis minska risken för uppkomst och progress av sjukdomen.

## Rehabilitering vid AMD

För patienter med AMD där nedsatt syn framförallt av närseendet uppkommit, vid förekomst av centrala och paracentrala scotom är rehabilitering av största betydelse. Målet är att försöka få patienterna att kunna leva ett mera oberoende liv, kunna lära dem att läsa och skriva igen. Olika synhjälpmedel kan erbjudas, men undervisning och träning i att använda dem måste också ges. Vid Syncentralerna kan sådan hjälp erbjudas.

## Referenser

1. Macular Photocoagulation Study Group: Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1242-1257.
2. The international ARM epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1995;39: 367-74.
3. Kahn H A, Leibowitz H M, Grauley J P et al. The Framingham Eye Study I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977;106: 17-32.
4. Leibowitz H M, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph. *Surv. Ophthalmol* 1980; 24: 428-437.
5. Klein B E, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 571-573.
6. Klein R, Klein B E K, Linton K L P. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992;99: 933-943.
7. Martinez G S, Campell A J, Reinkeu J, Allan B C. Prevalence of ocular disease in a population study of subjects 65 years old and older. *Am J Ophthalmol* 1982;94: 181-189.
8. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay Watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107: 847-852.
9. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang J J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 1995;102: 1450-1460.
10. Gibson J M, Rosenthal A R, Lavery J. A study of the prevalence of eye disease in elderly in an English community. *Trans Ophthalmol SOC UK* 1985;104: 196-203.
11. Vingerling J R, Dielemans J, Hofman A, Grobee D, Hijmering M, Kramer C, de Jong P. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam Study. *Ophthalmol* 1995;102: 205-210.
12. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67: 609-616.

13. Jonasson F, Thordarson K. Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol Suppl* 1987;182: 40-43.
14. Laatikainen L, Hirvelä H. Prevalence and visual consequences of macular changes in a population aged 70 years and older. *Acta Ophthalmol (Scand)* 1995;73: 105-110.
15. Klein R, Davis D, Magli Y L, Segal P, Klein BEK, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmol* 1991;98: 1128-1134.
16. Klein R et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997;104: 7-21.
17. Klaver CCW et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42: 2237-41.
18. Gragoudas E S, Chandra S R, Friedman E, Klein M L, van Buskirk M. Disciform degeneration of the macula. II. Pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1976;94: 755-757.
19. Gregor A, Bird A C, Crisholm I H. Senile macular degeneration in the senile eye. *Br J Ophthalmol* 1977;61: 141-7.
20. Smiddy W E, Fine S L. Prognosis of patient with bilateral macular drusen. *Ophthalmol* 1984;91: 271-7.
21. Holz F, Wolfensberger T, Piquet B et al. Bilateral drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101: 1522-1528.
22. Bressler S, Maguire M, Bressler, Fine S C and the MPS group. Relationship of drusen and abnormalities of retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 1442-1447.
23. Strahlman E, Fine S L, Hillis A. The second eye of patient with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 1191-1193.
24. Sarraf D et al. Long term drusen study. *Retina* 1999;19: 513-519.
25. Sandberg MA, Welner A, Miller S, Gaudio AR. High-risk characteristics of fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105: 441-447.
26. Macular photocoagulation Study Group: Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal and subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-747.

27. Hirvelä H, Luuukinen H, Läärä E, Laatikainen L. Riskfactors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmol* 1996;103: 871-877.
28. Gregor Z, Jaffe L. Senile macular changes in black Africans. *Br J Ophthalmol* 1978;62: 547-550.
29. Pieramici D J, Bressler N M, Schachat A P. Choroidal neovascularisation in black patients. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1043-1046.
30. Klein R, Rowland M L, Harris M I. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third national health and nutrition examination survey. *Ophthalmology* 1995;102: 371-381.
31. Schachat A P, Hymen L, Leske M C, Conell A M S, Wu S Y. The Barbados Eye Study Group Features of age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 725-735.
32. Friedman D S, Katz J, Bressler N M, Rahmani B, Tielsch J M. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999;106: 1049-1055.
33. Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Youhiyuki, Uyama M, Honda T. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *International Ophthalmol* 1997; 21: 1-3.
34. Seddon J Y, Ajani V A, Mitchell B D. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123: 199-206.
35. Hyman G, Lilienfeld A M, Ferris F L, Fine S L. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118: 213-22.
36. Klaver C C W, Wolfs R C W, Assink J J M, van Duijn C M, Hofman A, de Jong P M. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 1646-1651.
37. Meyers S M, Greene T, Gutman F A. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1995;120: 757-766.
38. Klein M L, Mauldin W H, Stoumbos, V D. Heredity and age-related macular degeneration. Observation in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol* 1995; 112: 932-967.
39. De la Paz M A, Pericak-Vance M A, Haines J L, Seddon J M. Phenotypic heterogeneity in families with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997;124: 331-343.

40. Allikmets R, Shroyer N P, Sing N et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997;277: 1805-1807.
41. Souied E H, Benlian P, Amouye P et al. The E4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125: 353-359.
42. Klaver C C, Kliffen M, van Duijn C M. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genetics* 1998;63: 200-206.
43. Sperduto R D, Hiller R, Seigel D. Lens opacities and senile maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1981;99: 1004-1008.
44. Liu I Y, White L, LaCroix A Z. The association between age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *Am J Public Health* 1989;79: 765-769.
45. Klein R, Bek B, Jensen S C, Cruikshanks K J. The relationship between ocular factors to incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 505-513.
46. Pollack A, Marcovic A, Bukelman A et al. Age-related macular degeneration after extra capsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996;103: 1546-1554.
47. Holz F G, Piguet B, Minassian P C, Bird A C, Weale R A. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1994;117: 19-23.
48. Mitchell P, Smith W, Wang J J. Iris color, skin sun sensitivity age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmol* 1998;105: 1359-63.
49. Vinding T. Pigmentation of eye and hair in a relation to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 1990;68: 53-58.
50. The Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 1701-1708.
51. Wang J J, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy; The Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39: 2167-2171.
52. Borges J, Liz Z-Y, Tso M O M. Effects of repeated photic exposures on monkey macula *Arch Ophthalmol* 1990;108: 727-733.
53. Young, R W. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32: 252-269.

54. Taylor H R, West S, Muñoz B, Rosenthal F S, Bressler, S B, Bressler N H. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 99-104.
55. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein B, Nordahl DM. Sunlight and 5-year incidence of early age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 246-250.
56. West S K, Rosenthal E S, Bressler, N H. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1987;107: 875-879.
57. Cruickshanks K J, Klein R, Klein B E K. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 514-518.
58. Delcourt C et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration. The POLA study. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 1463-1468.
59. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1992;70: 66-72.
60. Klein R, Klein B E K, Linton K L P, de Met's D L. The Beaver Dam Eye Study the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137: 190-200.
61. Smith W, Mitchell P, Leeder S R. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 1518-23.
62. Vingerling J R, Hoffman A, Grobbee D E, de Jong P T. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 1193-6.
63. McCarty CA et al. Risk factors for ege-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1455-1462.
64. Seddon J M, Willett W C, Speizer F E, Haukinson S E. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276: 1141-1146.
65. Ritter L, Klein R, Klein B E K, Mares-Perlman J A, Jensen S C. Alcohol use and age-related maculopathy in Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1995;120: 190-196.
66. Moss S C, Klein R, Klein B E T, Jensen S, Meyer S M. Alcohol consumption and 5-year incidence of age-related maculopathy. *Ophthalmol* 1998;105: 789-794.

67. West S, Vitale S, Hallfrisch J et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1993;111: 104-109.
68. Seddon J M, Ajani U A, Sperduto R D et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994;272: 1413-1420.
69. Mares-Perlman J A, Klein R, Klein B E K, Greger J L, Brady W, Palta M, Ritter L L. Association of zinc and antioxidants nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 991-997.
70. Age-Related Eye Disease Study Research Group AZEPS Report No 9. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 1417-1436.
71. Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 104-109.
72. Sperduto R D, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham study. *Arch Ophthalmol* 1986;104: 216-219.
73. Klein R, Klein B E K, Franke T. The relationships of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study *Ophthalmol.* 1993; 100: 406-414.
74. Smith N, Mitchell P, Leeder S R, Wang J J. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 583-587.
75. Klein R, Klein B E K, Jensen S C The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997;104: 1804-1812.
76. Macular photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxta foveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 500-509.
77. Sarks S, Sarks J. Age-related macular degeneration: atrophic form. In *Retina* (vol two, Ryan J ed). Mosby 1994; 1071-1102.
78. Curcio CA, Millican L, Kimberly AA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: Evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;34: 3275-3296.
79. Curcio CA. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye* 2001;15: 376-383.

80. Pauleikhoff D, Harper C A, Marshall J, Bird A. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990;97: 171-178.
81. Holz F G, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird A C. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 402-406.
82. Pauleikhoff D, Chen J C, Crisholm I H, Bird A C. Choroidal perfusion abnormalities in age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 1990;109: 211-217.
83. Chen J C, Fitzke F W, Pauleikhoff D, Bird A C. Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33: 334-340.
84. 84Feeney-Burns L, Ellersieck M. Age-related changes in ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985;100: 686-697 .
85. El Baba F, Green W R, Fleishmann J. Clinicopathologic correlation of lipidization and detachment of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986;101: 576-583.
86. Sarks S H. Drusen patterns predisposing to geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Aust J Ophthalmol* 1982;10: 91-99 .
87. Sarks J P, Sarks S H, Killingsworth M C. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994;8: 269-283.
88. Barondes M, Pauleikhoff D, Chrisholm I H, Minassian D, Bird A. Bilaterality of drusen. *Brit J Ophthalmol* 1990;74: 1980-1982.
89. Pauleikhoff D, Barondes M J, Minassian D, Chrisholm I H, Bird A C. Drusen at a risk factor in age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 1998;109: 38-43 .
90. Pauleikhoff D, Zuels S, Shesaidah G S, Marshall J, Wessing A, Bird A C. Correlation between biochemical composition. *Ophthalmology* 1992;99: 1548-1553.
91. Sarks S H, Arnold J J, Killingsworth M C, Sarks J P. Early drusen formation in normal and aging eye and their relation to age-related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83: 358-368.
92. Gass J D M. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmology* 1984;68: 514-519.
93. Yeo J H, Marcus S, Murphy R P. Retinal pigment epithelial tears. Patterns and prognosis. *Ophthalmology* 1988;95: 8-13.

94. Green W R, McDonnell P H, Yeo J H. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92: 615-627.
95. Sarks S H. Ageing and degeneration in macular region: A clinicopathology study. *Br J Ophthalmol* 1976;60: 324-341.
96. Heriot W J, Henkind P, Bellhorn R W, Burns M S. Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane: A prior break is not essential. *Ophthalmology* 1984;91: 1603-1608.
97. Reddy V, Zamora R, Kaplan H. Distribution of growth factors in subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration and presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;120: 291-301.
98. Penfold P C, Killingsworth, M C, Sarks S H. Senile macular degeneration: The involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223: 69-76.
99. Penfold P C, Plovij J M, Billson F A. Age-related macular degeneration: Ultrastructural studies of the relationship of leukocytes to angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225: 70-76.
100. Ryan S J. Subretinal neovascularization: Natural history of an experimental model. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 1804-1809.
101. Young R W. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 291-306.
102. Lafaut BA et al. Clinicopathological correlation in exudative age-related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2000;84: 239-243.
103. Brown B, Kichin J C. Dark adaptation and the acuity/luminance response in senile macular degeneration. *Am J Optom and Physiol Optics* 1983;60: 645-650.
104. Collins M, Brown B. Glare recovery and age related maculopathy. *Clin Vi Sci* 1989;4: 145-153.
105. Sandberg M A, Gaudio A R. Slow photostress recovery and disease severity in age-related macular degeneration. *Retina* 1995;15: 407-412.
106. Sunness J S, Rubin G S, Applegate C A, Bressler N M, Marsh M J, Haselwood D. Visual function abnormalities and prognosis in eye with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1977;104: 1677-1691.
107. Sarks J P, Sarks S H, Killingsworth M C. Evolution of geographic atrophy of retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2: 552-577.

108. Sunness J S, Gonzalez-Baron J, Bressler N H, Hawkins B, Applegate C. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106: 901-919.
109. Ferris F L, Fiore S K, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1640-1642.
110. Elman M J, Fine S L, Murphy R P. The natural history of serious retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93: 224-230.
111. Yannuzzi L A, et al. Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green angiography. *Retina* 1994; 14: 99-113.
112. Chuang E G, Bird A C. The pathogenesis of tears of retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1988;105: 285-290.
113. Freund K B, Yannuzzi L A, Sorensson J A. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 786-791.
114. Maguire MG. Natural history in Age-related Macular Degeneration. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Mosby 1999; 17-30.
115. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 401-412.
116. Soubrane G, Coscas G, Francois C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990;97: 649-657.
117. Stevens T S, Bressler N M, Maguire M G et al. Occult neovascularization in age-related macular degeneration. A natural history study. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 345-350.
118. Macular Photocoagulation Study Group. Five year follow up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extra foveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 1189-1199.
119. Guyer D, Yannuzzi L, Slakter J et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmol* 1996; 103: 2054-2060.
120. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100: 912-18.

121. The Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration: A single blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66: 745-753.
122. Sourbrane G, Coscas G. Traitment des neovaisseaux sons retiniens dans les dégénérescences maculaires seniles. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1983;4: 593-95.
123. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986;104: 503-512.
124. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109: 1109-14.
125. Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Result of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-824.
126. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser phtotocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 825-831.
127. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109: 1220-1231.
128. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1993;111: 1200-1209.
129. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 480-488.
130. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and Recurrent choroidal neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 488-499.
131. Bressler N M, Maguire M G, Murphy P L, Alexander J, Marghenio R, Schachat A P et al. Macular scatter (grid) laser treatment of poorly demarcated subfoveal choroidal neovascularization. Results of randomized pilot trial. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1456-1464.

132. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 400-413.
133. Guyer D R, Yannuzzi L A, Slakter J S et al. Digital indocyanine green vidoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmol* 1994;101: 727-737.
134. Wolf S, Knabben H, Krombach G. Indocyanine green angiography in patients with occult choroidal neovascularization. *Ger J Ophthalmol* 1996;5: 251-256.
135. Slakter J S, Yannuzzi L A, Sorenson J A et al. A pilot study of indocyanine green videoangiography guided laser photocoagulation treatment of occult choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 465-472.
136. Weinberger A, Knabben H, Solbach U, Wolf S. Indocyanine green guided laser photocoagulation in patients with occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmology* 1999;83: 168-172.
137. The Moorfields Macular Study Group. Retinal pigment epithelial detachments in elderly: A controlled trial of argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66: 1-16.
138. Bauml C R, Reichel E, Duber J S, Wong J, Puliafito C H. Indocyanine green hyperfluorescence associated with serious retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997;104: 761-769.
139. Guyer D R, Yannuzzi L A, Ladas I et al. Indocyanine green guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaque of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114: 693-697.
140. Kuhn D, Meunier J, Sourbrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomosis in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 1392-1398.
141. Bressler N, Bressler S, Fine S. Age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmol* 1988;32: 375-413.
142. Macular Photocoagulation Study Group. The influence of treatment extent on visual acuity of eyes treated with krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 190-194.
143. Sorenson J A, Yannuzzi L A, Slakter J S, Guyer D R, Ho A C, Orlock D A. A pilot study of digital indocyanine green videoangiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 473-479.

144. Regillo C D, Blade K A, Curtis P H, O'Connell S R. Evaluating persistent and recurrent choroidal neovascularization the role of indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105: 1821-1826.
145. Bressler S B. Does wavelength matter when photocoagulating eyes with macular degeneration or diabetic retinopathy? *Arch Ophthalmol* 1993;111: 177-80.
146. Macular Photocoagulation Study Group. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1176-84.
147. Willan A R, Cruers A F, Ballantyne M. Argon green vs krypton red laser photocoagulation for extra foveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, 3-year-results of a multicentre randomized trial. Canadian Ophthalmology Study Group. *Can J Ophthalmol* 1996;31: 11-17.
148. Miller J V, Schmidt-Erfurth V, Sickenberg M et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 1161-1173.
149. Schmidt-Erfurth V, Miller J W, Sickenberg M et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 1177-1187.
150. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 1329-1345.
151. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin. Two-year results of 2 randomized trials --TAP Report 2 *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
152. Verteporfin Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131: 541-560.
153. Mainster M A; Reichel E, Transpupillary Thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 359-373.

154. Reichel E, Berrocal A M, Ip M, Kroll A J, Desai V, Duker J S, Puliafito C A, Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-1914.
155. Newsom R S B, McAlisster J C, Saeed M, MCHugh J D A Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2001; 85:173-178.
156. Pharmacological Therapy for 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.
157. Miller J W, Gragoudas E S. Alternative treatments of neovascular age-related macular degeneration in *Principles and Practice Ophthalmology*, 2<sup>nd</sup> edition (Saunders) 2014-2026.
158. Gass J D: Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Ophthalmol* 1973;90: 206-217.
159. Gass J D: Photocoagulation of macular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;90: 580-605.
160. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin M A. Drusen in age-related macular degeneration, pathogenesis, natural course and laser photocoagulation – induced regression. *Survey of Ophthalmol* 1999;4: 1-28.
161. Frennesson C, Nilsson S E: Prophylactic laser treatment in early age-related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 1169-1174.
162. Little H L, Showman J M, Brown B W. A pilot randomized controlled study on the effect of laser photocoagulation of confluent soft drusen. *Ophthalmology* 1997;104: 623-631.
163. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial: Laser treatment in eyes with large drusen: short-term effects seen in a pilot randomized clinical trial. Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group. *Ophthalmology* 1998;105: 11-23.
164. Olk J E, Friberg T R, Stickney K L et al. Therapeutic benefits of infrared (810 nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106: 2082-2090.
165. Olk R J. Therapeutic benefits of diode laser grid photocoagulation in prophylactic treatment of age-related macular degeneration (AMD) long-term (4-5 years) results of long term randomized pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 319.

166. Bressler N M, Bressler S B: Preventive ophthalmology: Age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995;102: 1206-1211.

## Dokumentinformation:

|  |  |
|--|--|
| Institution:   | Socialstyrelsen / Medicinska<br>Faktabas mars  |
| Titel:   | Åldersrelaterad<br>makuladegeneration  |
| Dokumentdatum:   | 2002-04-12   |
| Version:   | 1.0  |
| Personlig<br>huvudman/huvudexpert:                               | Bauer, Birgitta<br>Docent<br>Ögonkliniken<br>Lunds Universitetssjukhus<br>22185 Lund |
| Dokumenttyp:   | State of the Art   |
| Diagnoskod enl<br>Klassifikation av<br>sjukdomar 1997:           | H35, Sjukliga förändringar i<br>näthinnan, andra; H35                                |
| Åtgärdskod enl<br>Klassifikation av kirurgiska<br>åtgärder 1997: | CKC, Åderhinna, näthinna o<br>glaskropp, extraokulär op av;<br>CKC                   |
| ATC-kod:   |  |