

Aldersrelatert maculadegenerasjon

Sammendrag

Aldersrelatert maculadegenerasjon er den viktigste årsaken til irreversibelt synstap i den vestlige verden. Tilstanden representerer sluttstadiet med synstap i en netthinnesykdom som betegnes som aldersrelatert makulopati og rammer den eldre del av befolkningen.

Tilstanden angriper netthinnsens skarp-synsområde og fører til nedsatt evne til å se detaljer, lese og liknende.

Pasienten opplever til å begynne med at bokstaver kan falle bort når han leser, rette konturer kan få en bøy på seg med sjenerende dobbeltkonturer og ting sentralt i synsfeltet kan se mindre ut enn de er (mikropsi). Synsbildet blir gradvis uskarpt både på avstand og på nært hold. Det perifere synsfelt angripes ikke.

Terapimulighetene er få. Laser og fotedynamisk behandling er mulig for en liten gruppe egnede pasienter. Profylakse med antioksidanter og spormetaller er under utredning, og behandling med spesifikke antivaskulære faktorer kan gi håp om en bedret prognose i fremtiden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Johan H. Seland

johan.seland@helse-bergen.no

Øyeavdelingen

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Forstadier til aldersrelatert maculadegenerasjon kalles aldersrelatert makulopati. Pasientene kan ha normalt syn, og tilstanden diagnostiseres ved påvisning av sentrale øyebunnsforandringer. Aldersrelatert maculadegenerasjon forekommer i to former. Den ene fremstår som en langsomt progredierende atrofi av pigmentepitelcellene som igjen fører til dysfunksjon av tapp- og stavcellene. Denne formen kalles for «tørr» eller ikke-eksudativ type. Den mer

maligne formen har en koroidal vaskulopati i tillegg til pigmentepiteldystrofi og fører til en eksudativ eller «våt» form med ødemdannning og en eksudativ løsning av nevroretina. Tidligere mente man at denne eksudative eller våte formen fantes hos en liten del av alle pasienter med maculadegenerasjon, men nye undersøkelser viser at de to formene forekommer omtrent like hyppig (1). Den atrofiske og tørre formen gir gradvis og langsamt tap av synsfunksjonen, mens den våte formen har en hurtig utvikling og gir vanligvis større synstap.

Forekomst

Store masseundersøkelser, blant annet i Australia, Nederland og USA, viser at aldersrelatert makulopati finnes hos ca. 10–20% av befolkningen mellom 65 og 74 år, hos 20–30% mellom 75 og 84 år og hos hele 47% av pasienter over 85 år. Ca. 3% av befolkningen over 65 år og 13% av befolkningen over 85 år utvikler redusert skarpsyn på grunn av aldersrelatert maculadegenerasjon (1–4). Vi har foreløpig ingen sikre data om situasjonen i Norge. I løpet av 2003 regner vi med å få tall fra en rekke europeiske land inkludert Norge i den såkalte Eureye 2000-studien (5).

Patogenese

Netthinnsens lysfølsomme reseptorceller i macula/fovea er helt avhengig av normalt pigmentepitel og normal årehinne for å fungere normalt. Dette er den tynneste delen av netthinne og består av celler som får sin ernæring hovedsakelig ved diffusjon fra choroidea gjennom pigmentepitelcellene. Lysfotonene fokuseres mot og opptas i reseptorelementenes yttersegment. Deler av yttersegmentet avstøtes daglig og fagocytteres av pigmentepitelcellene. Nedbrytningsprodukter fra denne prosessen inneholder lipofuscin og dette vil akkumuleres i pigmentepitelets basalmembran. Eksperimentelt er det vist at lipofuscinholdige pigmentepitelceller er meget følsomme for kortbølget lys og produserer da reaktive frie radikaler (6). Dette er grunnen til at man antar at aldersrelatert maculadegenerasjon skyldes aldringsfenomener i pigmentepitelcellene. De kompromitterte pigmentepitelcellene produserer patologiske elementer i basalmembranen (Bruchs membran) som en del av prosessen (7).

Basalmembranpatologien kan observeres oftalmoskopisk som fokalt fortykkede partier, druser, som kan smelte sammen eller fragmenteres og eventuelt invaderes av nydannede kar fra årehinnen. Man har antydning at dysgenesen involverer blant annet metal-

loproteinaser som er ekstracellulære enzymer som kan degenerere matriks og stimulere angiogenese (8, 9). Det er vist at normal Bruchs membran inneholder vevshemmere for metalloproteinase (TIMP-3) (10). Impulsen til å starte nydanning av blodkar kan ha flere årsaker, blant annet stimulering fra vaskulær epitelvekstfaktor (VEGF) og vevsvekstfaktor (TGF- β). Neovaskulært membranvev og pigmentepitelceller som er fjernet kirurgisk, har vist seg å være immunoaktive for disse faktorene.

Kliniske karakteristika

De skadede pigmentepitelcellene avsetter depoter og patologisk basalmembran som klinisk kan observeres som små harde gule druser (fig 1). Disse vokser gjerne til mer diffuse større områder. I tillegg observeres gjerne melaninavleiringer.

Forekomst av store diffuse druser er det viktigste tegn på at prosessen er i ferd med å gå over fra en benign asymptomatisk aldersrelatert makulopati til en symptomgivende degenerasjon. Hvorvidt det vil utvikle seg til en tørr atrofisk makulopati (fig 2) eller en våt eksudativ makulopati (fig 3), kan ikke forutsies. Man regner med at ca. 25% av pasienter med store, bløte druser vil utvikle aldersrelatert maculadegenerasjon i løpet av en treårsperiode.

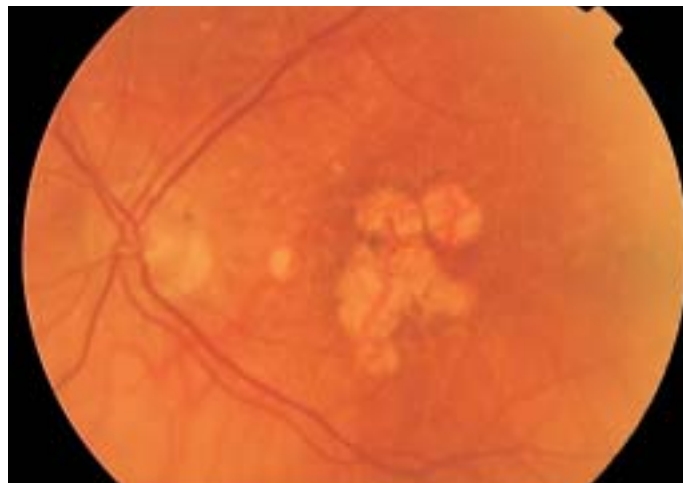
Neovaskularisering fra årehinnen kan foregå både bak pigmentepitelet (såkalt okkult neovaskularisering) eller bryte gjennom pigmentepitelet og ligge under nevroretina (kalt klassisk). Benevnelsene kommer fra utseende ved fluoresceinangiografi hvor pigmentepitelet ofte kan maskere patologiske kar. En «våt» aldersrelatert maculadegenerasjon kan redusere visus til fingertellingsnivå i løpet av 6–12 måneder, mens et øye med «tørr» variant sjelden fører til tap av tavlesyn i samme tidsperspektiv. En «utbrent» maculadegenerasjon har store arrdannelser sentralt i fundus, gjerne på grunn av blødninger som har oppstått i de patologiske

Hovedbudskap

- Aldersrelatert maculadegenerasjon er hovedårsaken til blindhet i vår del av verden
- Det finnes nå terapimulighet for pasienter med «våt» type
- Profylaktisk bruk av blant annet antioksidanter er under utprøving



Figur 1 Aldersrelatert makulopati: spredte lysegule druser i de sentrale deler av øyebunnen. Normalt visus



Figur 2 Aldersrelatert maculadegenerasjon: atrofisk type med tap av pigmentepitel. Koroidalkarene vises tydelig i de sirkulære atrofiske områder. Nedsatt visus til 6/60

kar (fig 4). Pasienter som merker defekter i sentralsynet og ev. forvrenging av synsbildet bør henvises til øyelege til vurdering.

Årsaksfaktorer

Vaskulær aldring

Avsetning av lipider både i sclera og i Bruchs membran fører til økt skleralrigiditet og nedsatt koroidal perfusjon, og dette vil kunne være et metabolsult til pigmentepitelcellene (11). Det er også vist at pasienter med aldersrelatert maculadegenerasjon har forsinket blodfylling i koroidalkarene, og dette kan være relatert til en fortykkelse av Bruchs membran (12, 13). Nye teknikker slik som dopplerblodstrømsmåling og farge-doppler samt fremstilling av årehinnen ved angiografi med indocyaningrønt bekrefter en perfusjonsreduksjon ved aldersrelatert maculadegenerasjon (14, 15).

Genetiske faktorer

16% av pasientene med aldersrelatert maculadegenerasjon har en defekt i ABCR-genet

som koder for retina stavprotein (16). Pasienter med juvenil maculadegenerasjon har også denne defekten. Det finnes også rapporter som antyder en genetisk forbindelse med apolipoprotein E som spiller en rolle i sentralnervesystemets lipidhomøostase (17, 18). Selv om mange spesifikke retinale dystrofier er blitt karakterisert genetisk, finner man ingen spesifikke defekter i aldersrelatert makulopati. En rapport fra Nederland antyder at en firedel av tilfellene skyldes arvelige faktorer (19).

Oksidativt stress og UV-lys

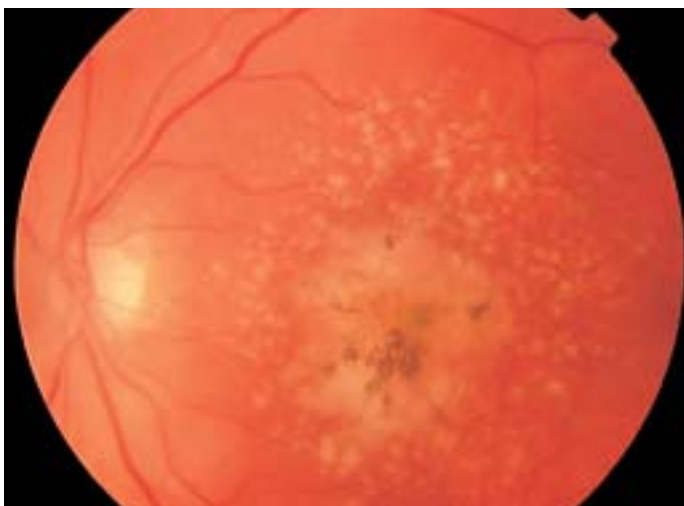
Foveområdet inneholder lutein og zeaxantin som forårsaker en gul pigmentering. Disse pigmentene syntetiseres normalt ikke hos primater, men finnes bl.a. i de mørkegrønne, bladrike grønnsaker. Man antar at disse pigmentene kan begrense oksidativt stress ved å filtrere bort skadelig UV-lys og også beskytte cellene på grunn av antioksidantaktivitet. Studier antyder at nedsatt pigmentinnhold er forbundet med angiografiske forandringer i macularegionen (20).

Behandlingsmuligheter

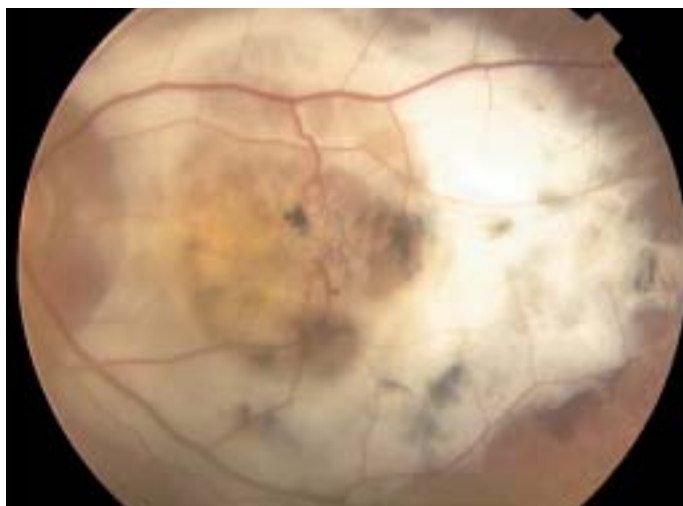
Tradisjonelt har man hatt svært lite å tilby denne gruppe pasienter og har kun kunnet trøste dem med at «du blir aldri blind» i den betydning at perifersynet/orienteringssynet ikke affiseres. Optiske hjelpemidler har vært det eneste tilbudet. Man har fremdeles ingen kortsiktige terapeutiske tilbud til den atrofiske type av aldersrelatert maculadegenerasjon.

Laserbehandling

For den «våte», vaskulære type har man imidlertid kunnet gi et terapeutisk tilbud, om enn svært begrenset. Terapien tar sikte på å destruere de patologiske kar som er årsak til eksudasjonen. Ved bruk av fluoresceinangiografi har man kunnet påvise de klassiske neovaskulære områdene i netthinnen. Dersom disse sitter ektrafovealt, har man kunnet destruere dem ved hjelp av ordinær argonlaserbehandling. Imidlertid forekommer neovaskulariseringen hos mer enn 50% av pasientene i selve skarpsynsområdet. En tradisjonell laserbehandling vil derfor også



Figur 3 Aldersrelatert maculadegenerasjon: våt type med sentralt ødem, pigmentopphopninger og druser. Nedsatt visus til fingertelling – 1 m



Figur 4 Aldersrelatert maculadegenerasjon: utbrent våt type med store, hvite subretinale arr. Visus nedsatt til lyssans

destruere reseptorene i dette området sammen med de patologiske kar. Man har kunnet vise at på lang sikt vil disse øynene bevare bedre funksjon enn om man lot prosessen gå sin naturlige gang (21). Det er imidlertid få pasienter som kan overtales til å la seg «blinde» med laser ut fra dette argument. Det var derfor et stort fremskritt da man kunne redusere laserenergien til et nivå hvor synsreseptorene ikke ble skadet og likevel destruerer patologiske kar. Dette gjøres ved å mette de neovaskulære områder med et fargestoff (verteporfin) som injiseres intravenøst og som selektivt resorberer laserenergi av spesifikk bølgelengde. Laserpåvirkning vil utløse en fotokjemisk reaksjon som ødelegger endotelcellene og blodkarene (22, 23). Man har i snart tre år kunnet tilby denne type fotodynamisk terapi til nøye selekterte pasienter med såkalt klassisk neovaskulær, våt aldersrelatert maculadegenerasjon. Behandling virker dessverre dårligere mot okkulte membraner. Oppfølgingsresultatene viser at 13 % av de behandlede får litt bedret syn, de øvrige vil få en langsommere progrediering av sin sykdom enn uten behandling (24). Behandlingen fordrer en nøye oppfølging med angiografisk undersøkelse hver 3. til 4. måned og eventuelt gjentakelse av den fotodynamiske behandlingen. Slik terapi tilbys ved de fleste norske øyeavdelinger i dag, men er svært ressurskrevende og gir ingen reversering av tilstanden.

Ved en ny metode, transpupillær termoterapi, søker man å øke temperaturen i det patologiske vevet ved bestråling med infrarøde stråler. Denne type terapi er vanskelig å dosere, men har vist forholdsvis lovende resultater og er en av de få terapimodalitetene man har for øyne med okkulte membraner. Behandlingen anses for eksperimentell, men er tilgjengelig ved noen universitetsklinikker i Norge.

Farmakologisk behandling

Det er for tiden et intenst forskningsarbeid vedrørende bruk av antistoffer mot vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF) (25) og mot somatostatin og inhibitorer for metalloproteinaser (26). Steroider og thalidomid er også under utprøving som antiangiogene faktorer. Det første anti-VEGF (Na-pegatant) vil bli kommersielt tilgjengelig under navnet «Macugen» i nær fremtid.

Enkelte rapporter om spektakulære resultater har versert i mediene og har skrudd forventningene høyt opp. Mye klinisk utprøving gjenstår imidlertid før man kan komme med kunnskapsbaserte konklusjoner.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling med fjerning av de patologiske karmembranene har vært forsøkt bl.a. ved Rikshospitalets øyeavdeling. Det funksjonelle resultatet er imidlertid så skuffende at det i dag ikke vurderes som en terapeutisk opsjon. Løsning og forskyvning av netthinnen i forhold til den patologiske årehinne (translokasjon) tilbys i dag ved enkelte

øyesentre utlandet. Dette er store, nærmest heroiske inngrep med mye komplikasjoner, men med en viss rapportert suksess i små pasientmaterialer (27).

Profylakse

For tiden foregår det mange multisenterstudier for å klarlegge årsaksfaktorer. I Norge er Haukeland Universitetssykehus med i en stor europeisk multisenterstudie (EUREYE 2000), og ved Rikshospitalet foregår en selvstendig studie. En studie viser at en kombinasjon av antioksidanter og sink/kobber reduserer risikoen for alvorlig aldersrelatert maculadegenerasjon med 25 % og risiko for synstap med 19 % (28). Det finnes imidlertid nå rapporter om at pasienter som har brukt dietter med høyt innhold av vitaminer og lutein/zeaxantin har lavere forekomst av aldersrelatert maculadegenerasjon enn tilsvarende kontrollgruppe (29). De aktuelle substansene er nå tilgjengelig på markedet i Norge.

Konklusjon

Behandlingen av aldersrelatert makulopati og degenerasjon kan tilbys kun et fåtall pasienter og resultatene av behandlingen er ikke imponerende. Der er imidlertid gjort store fremskritt de siste ti år, og man kan forvente at den store forskningsinnsatsen som pågår, vil kunne gi et tilbud både når det gjelder profylakse og behandling for denne tilstanden. Tidlig intervensjon er nødvendig for å kunne få terapeutisk effekt.

Oppgitte interessekonflikter: Artikkeforfatteren har mottatt foredragshonorar fra Novartis.

Litteratur

- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697–704.
- Mitchell M, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450–60.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933–43.
- Klaver CCW, Assink JJM, van Leeuwen R, Wolfs RCW, Vingerling JR, Stijnen T et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2237–41.
- Augood C, Fletcher A, Bentham G, Chacrarvarthy U, deJong PT, Seland J et al. The prevalence and risk factors for age-related degeneration in elderly European population (EUREYE study). *Ophthalmic Epidemiology* 2003; akseptert for publisering.
- Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Nilsson SEG, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells causes enhanced sensitivity to blue light irradiation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 1229–34.
- Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 686–97.
- Steen B, Sejersen S, Berglin L. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibits choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2194–2200.
- Fariss RN, Apte SS, Olsen BR, Iwata K, Milam AH. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 is a component of Bruch's membrane of the eye. *Am J Pathol* 1997; 150: 323–8.

- Kamei H, Hollyfield JG. TIMP-3 in Bruch's membrane: changes during aging and in a macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2367–75.
- Friedman E, Ivry M, Ebert E. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96: 104–8.
- Remulla JF, Gaudio AR, Miller S. Foveal electroretinograms and choroidal perfusion characteristics in fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1995; 79: 558–61.
- Zhao J, Frambach DA, Lee PP. Delayed macular choriocapillary circulation in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 1995; 19: 1–12.
- Ciulla TA, Harris A, Chung HS. Color Doppler imaging discloses reduced ocular blood velocities in nonexudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 75–80.
- Ross RD, Barofsky JM, Cohen G. Presumed macular choroidal watershed vascular filling: choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 71–80.
- Allikmetts R, Shroyer NF, Singh N. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in macular degeneration. *Science* 1997; 277: 1805–7.
- Souied EH, Benlian P, Amouyel P. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998; 25: 353–9.
- Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM. Genetic association of apolipoprotein E with age related macular degeneration (published erratum appears in *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1252). *Hum Genet* 1998; 63: 200–6.
- Klaver CC, Wolf RCW, Assink JJM, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PTM. Genetic risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1648–51.
- Neuringer M. Effects of carotenoid depletion and N-3 fatty acid status on macular defects in Rhesus monkeys. (ARVO Abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: S164.
- Hwekins BS, Fine SL. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200–9.
- Seland JH, Syrdalen P, Hedels C, Bragadottir R, Holm S, Kjønnsen I. Fotodynamisk terapi for aldersrelatert makuladegenerasjon. SMM-report nr. 3/2000. Oslo: Senter for medisinsk metodeutvikling, 2000.
- Arnold J, Schachat AP, Mones J, Miller JW, Lewis H, Singerman L et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials: treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy. TAP report No. 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329–45.
- Bressler N, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1443–54.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10457–61.
- Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, Knapp J, Kinose F, Daley D et al. Essential role of growth hormone in ischemia induced retinal neovascularization. *Science* 1997; 276: 1706–9.
- Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, Grisanti S, Lücke C, Krott R et al. Macular translocation with 360° retinotomy for exudative age-related macula degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 451–9.
- Seddon JM, Willett WC, Speizer FE. Detox carotenoids, vitamin A, C and E and age related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272: 1413–20.
- Krassoff A, Ruby A, Margherio RR, Klein ML, Marlin DF, Orth DH et al. 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. Areds report no 8. Age-related Eye Disease Research Group. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417–36.