




Referat fra et uddrag af de spændende sessioner, jeg deltog i ved Euretina 2024.

## AMD

*wAMD: Where are we today – Disease overview v. Adnan Tufail (UK)*

Tufail gav et historisk overblik over behandlingsmulighederne for nAMD de sidste 20 år. Han fortalte, at der er en øget opmærksomhed på, at hæmning af VEGF kan føre til en øgning af VEGF C og D, hvilket kan medføre suboptimal respons på den anti-VEGF behandling der gives. Der arbejdes for nuværende på at udvikle mere bredspektrede behandlinger eller tillægsbehandlinger, som kan hæmme dannelsen af VEGF C og D.

The slide is titled "Summary and Conclusion" and is divided into three columns, each with an icon and text. The first column has a target icon and text: "Current nAMD therapies primarily target VEGF-A<sup>1</sup>". The second column has a plus sign icon and text: "nAMD is multifactorial, and targeting only VEGF-A may contribute to suboptimal response<sup>1</sup>". The third column has a heart icon and text: "Elevated levels of VEGF-C/D leads to angiogenesis and vascular leakage<sup>2</sup>". At the bottom, a dark blue bar contains the text: "Conclusion: There is still unmet need for further visual improvements in the treatment of nAMD".

Summary and Conclusion		
 Current nAMD therapies primarily target VEGF-A <sup>1</sup>	 nAMD is multifactorial, and targeting only VEGF-A may contribute to suboptimal response <sup>1</sup>	 Elevated levels of VEGF-C/D leads to angiogenesis and vascular leakage <sup>2</sup>
<b>Conclusion:</b> There is still unmet need for further visual improvements in the treatment of nAMD		

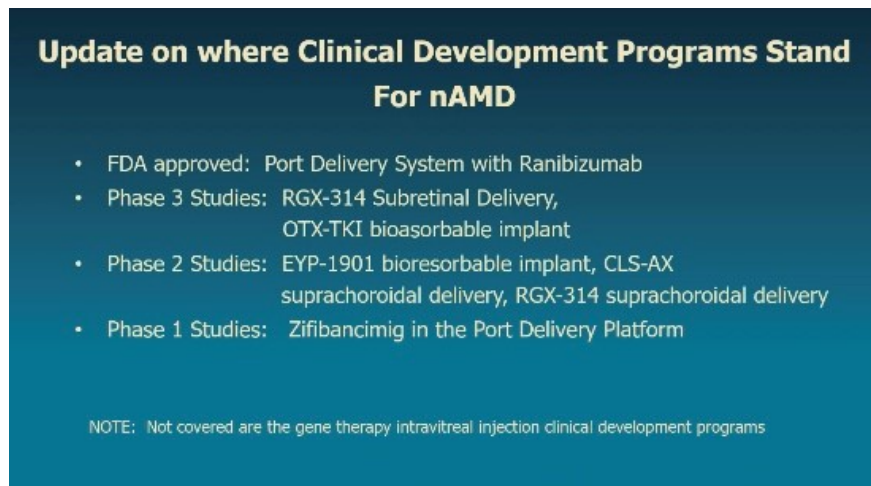
*Bispecifics and higher doses: the role of durability in managing patients with exudative AMD v. Sobha Sivaprasad (UK)*

Bispecifik behandling med faricimab og højere dosisbehandling med aflibercept 8 mg anses som muligheder for at øge holdbarheden af behandlingsrespons hos patienter med persisterende nAMD. Sobha gennemgik de kliniske fase 3-forsøg, der understøtter regulatorisk godkendelse af faricimab og præsenterede 1-årige resultater fra den virkelige verden opnået ved brug af denne nye mulighed af Moorfields Medical Retina Service. Desuden en gennemgang af fase 3-undersøgelsesresultaterne for aflibercept 8 mg, som netop er blevet godkendt i Storbritannien.

Konklusion: "Vi har tilstrækkeligt robuste kliniske forsøg, der viser, at disse to midler er holdbare. Vi har dog ingen sammenlignende data tilgængelige mellem dem, og deres forsøgsprotokoller er meget forskellige. Derfor er oplevelse i den virkelige verden afgørende."

### *Sustained delivery strategies for neovascular AMD v. Nancy Holekamp (US)*

Temaet her omhandlede strategier til at reducere behandlingsbyrden for nAMD. Ifølge Holekamp er port delivery system med ranibizumab det eneste FDA-godkendte "drug-deliverysystem" til behandling af nAMD. Undersøgelsestilgange, der anvender faste lægemiddelimplantater, intravitreale lægemiddelimplantater og suprachoroidale eller subretinale "drug-delivery systemer" er på forskellige stadier i kliniske udviklingsprogrammer, og Dr. Holekamp gav et overblik over disse produkter (se figur).



**Update on where Clinical Development Programs Stand For nAMD**

- FDA approved: Port Delivery System with Ranibizumab
- Phase 3 Studies: RGX-314 Subretinal Delivery, OTX-TKI bioabsorbable implant
- Phase 2 Studies: EYP-1901 bioresorbable implant, CLS-AX suprachoroidal delivery, RGX-314 suprachoroidal delivery
- Phase 1 Studies: Zifibancimig in the Port Delivery Platform

NOTE: Not covered are the gene therapy intravitreal injection clinical development programs

### *The Science Behind Photobiomodulation Treatment in Dry AMD v. Marion Munk (CH)*

Fotobiomodulation (PBM) er en noninvasiv, lys energi baseret bioteknologi, som egentlig har været kendt længe. Beskrevet af Niels Finzen (nobelprisvinder) i 1903 ("Concentrated light radiation"). Teknologien, mekanismerne bag og virkningen på forskellige sygdomme er beskrevet i et hav af artikler.

Teknologien har anvendes bl.a. inden for:

- Fysioterapi
- Behandling af muskel-skelet smerter
- Sårheling
- Sportsmedicin
- Cancer toxicitet

Teknologien anvendes i dag også til behandling af tør AMD. I alle celler har vi proteiner som aktiveres af lys. Et af de vigtigste er cytochrome c oxidase (CcO), som findes i vores mitochondrier (cellernes energifabrikker). CcO er medvirkende til, at vores celler kan modtage lys (gult, rødt og nær-infrarødt) og medvirker dermed til at der kan dannes ATP (energi til cellerne). Mitochondrier er essentielle for mange cellulære funktioner og vi ved, at mitochondrial dysfunktion spiller en nøglerolle i retinal aldring og retinale aldersrelaterede sygdomme.

I forsøg med AMD hos rotter er det vist, at PBM beskytter de retinale cellelag og modvirker tab af fotoreceptorer og ganglionceller (målt på tykkelse af hhv. ONL, GCL og NFL).

I forsøg på mennesker (Lightsight III study) har man i en periode over to år anvendt "Valeda Light delivery system" hos patienter med intermediaær tør AMD. Lysbehandlingen skal stimulere energiproduktion, øge

blod- og ilttilførsel til vævet og nedsætte inflammation og cellulær død. Behandlingen varer 4 min og 10 sekunder på hvert øje og er fordelt på fire faser, hvor øjet belyses med lys med forskellige bølgelængder.

Resultaterne fra dette studie viste at der var signifikant forskel i BCVA hos kontrolgruppen og interventionsgruppen, hvor patienterne i interventionsgruppen bevarede eller i nogle tilfælde oplevede forbedret VA (op til fem bogstaver). Naturligvis så man også et tab i VA målt over hele gruppen, men det var ikke så markant og progressivt, som i kontrolgruppen. Således så man en reduceret risiko for synstab i gruppen, som havde modtaget behandling med lysterapi over en periode på 24 mdr. Der blev også målt på patienternes synsrelaterede livskvalitet (VFQ-25), som viste en forbedring af VFQ-25 scoren vedrørende spørgsmålene omkring problemer med aktiviteter og nærsyn, sammenlignet med kontrolgruppen.

Der blev ikke observeret nogle skadelige bivirkninger ved behandlingen (såsom ændret kontrast/farvesyn eller ændret fotosensitivitet). Nogle patienter oplevede let irritation og tørhed i øjnene efter behandlingen.

#### *New insights into geographic atrophy pathophysiology v. Christine Curcio (US)*

Behandlinger for geografisk atrofi (GA) er blevet mere tilgængelige og nye behandlingsmuligheder dukker op. GA er en alvorlig overvejende vaskulær sygdom, der er begynder med individuelle druseaflejringer, som senere udvikler sig til atrofi af et større område centralt. Der ses nedadskrånende ELM mod bruchs membran. Fotoreceptorerne længst fra choroidea dør før RPE. Der vil til sidst være udtynding af den centrale retina med hyperrefleksive foci fordi druserne kollapser. Druserne er synlige på farvefundus og de atrofiske områder ses tydeligst på FAF.

Baseret på den nyeste forskning bør vi i fællesskab tænke på at gribe meget tidligere ind i AMD-forløbet, for at forebygge udvikling af GA – gerne allerede når vi ser de første druser.

#### *Real world experience with complement inhibitor treatment in clinical practice v. Philip Rosenfeld (US)*

Rosenfeld rapporterede om kliniske erfaringer med brug af intravitreal pegcetacoplan til behandling af GA hos patienter set på Bascom Palmer Eye Institute, Miami, FL. Forskningen viste, at pegcetacoplan reducerede den årlige vækstrate af GA med omkring 41 % i øjnene med 1-års opfølgning. Derudover fandt de, at foveal og non-foveal GA havde lignende væksthastigheder og lignende reaktioner på behandlingen.

Vigtigt at bemærke, at behandlingen ikke forsinkede åbenlyst VA-tab, hvilket også er en vigtig besked til patientrådgivning.

Kommentar fra Rosenfeld: *"Jeg siger det igen og igen til mine patienter. Denne behandling vil ikke forbedre synet. Det bremser sygdomsudviklingen."*

Anbefalinger i forhold til injektion af pegcetacoplan (0,1 ml = 15 mg):

- Tag præparatet ud af køleskabet mindst 15 min. før brug (obs. Max 8 timer uden for køleskab)
- Skriv altid tidspunkt på medicinen
- Dekompression med vatpind vædet i lidocain før injektion
- Brug kun 18-gauge Becton-Dickinson filternåle og 29-gauge tyndvægget injektionsnåle (inkl. i pakken).

## Uveitis

### *Pathophysiology of Uveitic macular edema, clinical and imaging characteristics v. Marion Munk (CH)*

Uveitis maculædem (UME) adskiller sig fra andre former for maculædem med forskellige karakteristika. Eksempelvis ses en fortykkelse af RNFL grundet inflammation (ved eks. DME ses en udtynding af RNFL). Maculædemet er desuden centreret og symmetrisk. Det er karakteristisk at der er discrepans mellem OCT og FA ved UME. Ved behandling ses hurtig remission af intraretinal væske, mens den subretinale væske er længere tid om at forsvinde (dette skyldes IL-6/inflammation) dette er helt modsat ved behandling af DME.

Ved begyndende UME ses ødem i INL (pga. ødelæggelse af blod-retina barrieren) og efterfølgende opstår ONL cyster og subretinal væske. Dette er modsat DME hvor der oftest først ses ONL cyster fordi microaneurisme lækker i det ydre plexiforme lag og ONL (henles fibre layer).

Bedring i visus ses oftest først tre måneder efter behandling – dette til trods for, at den anatomiske bedring typisk kan ses efter en måned. Det skyldes bl.a. at det tager tid for fotoreceptorerne at komme på plads efter at have været strukket ud. Vi ved, at patienten kan have dårligere outcome/function hvis der ses en forskydning af den elipsoide zone (patienten vil have en lavere VA), hvis der er diffus maculært ødem (her kan der være tale om en mere kronisk tilstand), ved tilstedeværelse af cyster i ganglioncellelaget og DRIL. Tilstedeværelse af subretinal væske og ERM har ikke en direkte betydning for VA, men kan være "predictive factors" – hvis der er fravær af ERM og subretinal væske kan det indikere at patientens synsprognose er god.

## CSCR – central serøs chorioretinopati

### *Pathogenesis and diagnosis of CSC v. Camiel J.F. Boon (NL)*

Den fjerde mest almindelige maculopati (efter AMD, DME og RVO). Kan være svært at se på funduskopi, andre undersøgelser er vigtige. Særligt Flu/ICG er vigtig for at kunne se omfanget af de choroidal abnormaliteter (dette ses ikke helt så tydeligt bare på Flu Angiografi, her ser man kun "toppen af isbjerget") og til at guide behandlingen. Ved akut CSCR foretages ikke FFA, der skal man bare vente og se an – i ca. 90% af tilfældene (primært yngre mænd og gravide kvinder) går det i sig selv inden for tre måneder, men der er mellem 15-25% risiko for tilbagefald. I de kroniske tilfælde er det vigtigt at behandle.

Den akutte form ses ofte med en såkaldt "smokestack". Der ses oftest ikke CNV, kun i de svære kroniske tilfælde kan der ses type 1 CNV eller polypoidal NV. Den kroniske form kan være vanskelig at skelne fra andre sygdomme, da den kan se meget forskellig ud. Der vil dog altid ses en fortykket årehinde (modsat AMD, hvor årehinden er tyndere). Spontan bedring af den kroniske form er mulig (VICI trail, hvor op til 30% oplevede spontan bedring).

De vigtigste risikofaktorer er køn (mænd rammes meget oftere end kvinder, der må være en hormonel faktor), stress og brug af steroider. Genetiske faktorer kan også spille ind og der er for nylig fundet en association med et gen, som både er risikofaktor for venøse åreknuder i benene og CSCR (interessant fordi man har de dilaterede kar i choroidea og faktisk også ved glaucom). Cushings syndrom kan også være en risikofaktor.

Vigtigt at behandle hvis der er tegn på en kronisk tilstand, da det kan føre til irreversibelt synstab og nedsat livskvalitet hos patienterne. Der er stor forskel på hvordan tilstanden behandles i de forskellige lande – dette til trods for, at der faktisk findes studier med god evidens for, hvordan man skal behandle og hvornår.

### *Differential diagnosis of CSC v. Suzanne Yzer (NL)*

Der kan være forskellige andre diagnoser, som kan ligne CSCR. Det er vigtigt og potentielt livreddende at stille den korrekte diagnose. De differentielle diagnoser opdeles på følgende måde:

- 1) Okulært
  - a. Medfødt
  - b. Udviklingsmæssigt
  - c. Inflammatorisk
  - d. Degenerativt
  - e. Neoplastisk (tumorer)
  - f. Genetisk
- 2) Systemisk sygdom
- 3) Iatrogene tilstande

Der fremlægges caseeksempler på differentialdiagnoser til CSCR. Følgende eksempler nævnes:

- Dome shaped macula (9 årig, højmyop og klapbehandling (skiftevis)).
- Posterior scleritis (25 årig mand)
- Type 1 MNV sekundært til CSCR (51 årig mand)
- Pachychoroid relateret neovaskulopati (ses typisk hos yngre. Der ses fortykket choroidea, få eller ingen druser, på OCT ses små PED'er og dobbel-layer sign).

### *Evidence-based treatment of CSC v. Camiel J.F. Boon (NL)*

Med evidensbaseret menes ikke blot de studier, som viser at én behandling er bedre end en anden, men også om evidensen for årsagen til sygdommen. Der er lavet mange retrospektive studier om CSCR og såkaldte behandlinger, som ville være effektive, men da størstedelen af tilfældene går over spontant, er retrospektive undersøgelser ikke den bedste tilgang.

Ved CSCR er der problemer med equilibrium mellem choroidea og RPE. Der er altså et problem med den retinale-choroidale interaktion. Der ses en dilatation af de choroidale kar, hvilket skaber et chorioidalt flow-problem (pachychoroid), men der ses en udtynding af choriocapilaris og et læk af væske fra choroidea pga. øget permeabilitet, som kan påvirke RPE. Der kan opstå subretinal væske, hvis der er ødelæggelse af blod-retina barrieren og pumpefunktionen i RPE kompromitteres.

Det er stadig uvist hvorfor så mange flere mænd rammes af denne tilstand, men man ved at der er et out-flow problem ved roden af vortex-venerne, som fører til dilaterede kar (vener) i choroidea. Det er også påvist at der ved CSCR ses en øget fortykkelse af sklera, fortykkelse af choroidea og nogle patienter har choroidale folder (disse er typisk de svære cases, som ofte heller ikke responderer særlig godt på PDT behandling). CSCR have mange differentialdiagnoser (vil man vide mere, kan man læse artiklen: Dijk, E, Boon, C. (2021) Serous business: Delineating the broad spectrum of disease with subretinal fluid in the macula. *Prog Retin Eye Res*, 84).

Når man skal behandle, er det vigtigt at få den subretinale væske væk, så fotoreceptorerne kan komme ned på plads igen i RPE. Det kan tage lidt tid før der er helt ro i den elipsoide zone og patienten kan opleve, at synet er noget tid om at stabiliseres. Har væsken været der for længe, er det ikke sikkert, at patienten genvinder synet som før.

I forhold til evaluering af behandlingens effekt, kan det være vanskeligt, da flere studier er retrospektive og variable i deres inklusionskriterier og definitioner. Dog kan man liste de mest gængse behandlingsmuligheder op:

- PDT (Photodynamic therapy) – både hel og halv dosis kan være effektivt.
- Micropulse laser treatment – kan være brugbart, hvis man ikke har PDT, men kan give skotomer
- Conventional laser treatment
- Anti-VEGF – kan også anvendes i kombination med PDT, også hvis man er i tvivl om der er cnv.
- Other: MR-antagonist, betablockers

Studier har vist at PDT er den mest effektive behandling ved kronisk CSCR. Det virker direkte på choroidea og det virker ved at fjerne væsken hurtigt og mindsker risikoen for tilbagefald og forværring af sygdommen. Det er dog ikke nogen mirakelkur (succesraten er mellem 75-90 %). Men det er en effektiv og sikker behandling, som ikke skader det retinale væv. Observation bør dog altid være den første tilgang til CSCR. Vær meget opmærksom på differentialdiagnoserne til CSCR.

Flere behandlingsmuligheder er dog nødvendige i fremtiden, for hvis PDT ikke virker, så er det meget svært at hjælpe patienten.

## YOURS Symposium

*Bringing patient-reported outcomes to research and clinics v. Jan Henrik Terheyden (DE)*

“One visual domain does not tell the whole story” – vi har brug for at se tingene i et bredere og mere nuanceret perspektiv. Patientens historie er vigtig. Vi er ifølge Terheyden noget bagud i anvendelsen af PROMs inden for oftalmologien. I oplægget kommer han omkring hvad PROM er og hvilke forskellige PROM der findes og hvilke der kan være anvendelige i oftalmologisk regi. Vigtigt er, at PROM er spørgeskemaer der afspejler sundhedsinformation. De er patientrapporteret, målbare udfald, som bl.a. kan anvendes til måling af helbredsrelateret livskvalitet, synsrelateret livskvalitet, helbredsstatus og sundhedsadfærd.

Udvikling af PROMs kræver mange steps og er ikke bare et spørgeskema. Han nævner, at der er generiske PROMs og specifikke PROMs og nogle gange kan man være nødt til at kombinere dem, for at afdække et emne fyldestgørende. De generiske PROMs skal ses som en schweizerkniv.

Eksempler på PROMs som kan anvendes inden for oftalmologi:

- IVI
- NVQ
- VF-14
- VILL (specifik)
- SF-36
- NEI VFQ (generisk)
- MacDQoL
- NVQ

Anvendelsen af PROMs er mere end bare en trend og den viden man får, kan bidrage med noget godt i behandlingen af patienten. Med henvisning til WHO:

***“ Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”.***