

Baggrundsnotat for behandling af diabetisk maculaødem

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

Målgruppe	Øjenafdelinger der af Sundhedsstyrelsen er tildelt behandlingen med anti-VEGF for diabetisk maculaødem	
Udarbejdet af	Fagudvalget vedr. medicinsk behandling af aldersrelateret maculadegeneration (våd AMD), diabetisk maculaødem og retinal venetrombose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	15. april 2015	Version: 1.1 Dok. nr.: 140615 Offentliggjort: juli 2015

1 Formål

At tilvejebringe national konsensus om behandling af diabetisk maculaødem (DME) inden for de rammer, der er udstukket for udvalgets arbejde.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Fagudvalget baserer sin indstilling på randomiserede kliniske undersøgelser og metaanalyser for behandling af DME samt på retningslinier udarbejdet af Sundhedsstyrelsens fagudvalg vedrørende Udviklingsfunktionen for behandling med VEGF (vascular endothelial growth factor) hæmmer, som følges op af "udvalget for angiostatisk behandling" under Dansk Oftalmologisk Selskab.

Behandlingen af DME med VEGF-hæmmer er centraliseret til en øjenafdeling per region med enkelte satellitafdelinger. Behandling med VEGF-hæmmer er af Sundhedsstyrelsen klassificeret som en udviklingsfunktion, hvorfor de enkelte afdelinger er pålagt krav om erfaringsopsamling og kontinuerlig registrering af behandlingsresultaterne.

2.2 Patientgrundlag

DME er en hyppig årsag til svagsynethed og social blindhed i Danmark. Opgørelser fra Danmark viser store regionale forskelle, hvilket formentlig skyldes forskelle i opgørelsespraksis, forskellig adgang til øjenlægekontrol og forskelle i hyppigheden af sendiabetiske komplikationer.

Erfaringerne fra det første år med anti-VEGF behandling af DME viser, at der i Danmark er ca. 500 nyttilkomne patienter med DME om året, som kvalificerer til behandling. Godt 90 % bliver behandlet på begge øjne. Det forudsættes, at behandlingsvejledningen vil omfatte mindst 80 % af alle nydiagnosticerede øjne, som kvalificerer til behandling med et anti-VEGF præparat.

3 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med lægemidlerne ranibizumab (S01LA04), aflibercept (S01LA05) samt dexamethason (S01BA01), som skal sættes op mod den eksisterende behandling med fotokoagulation.

4 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

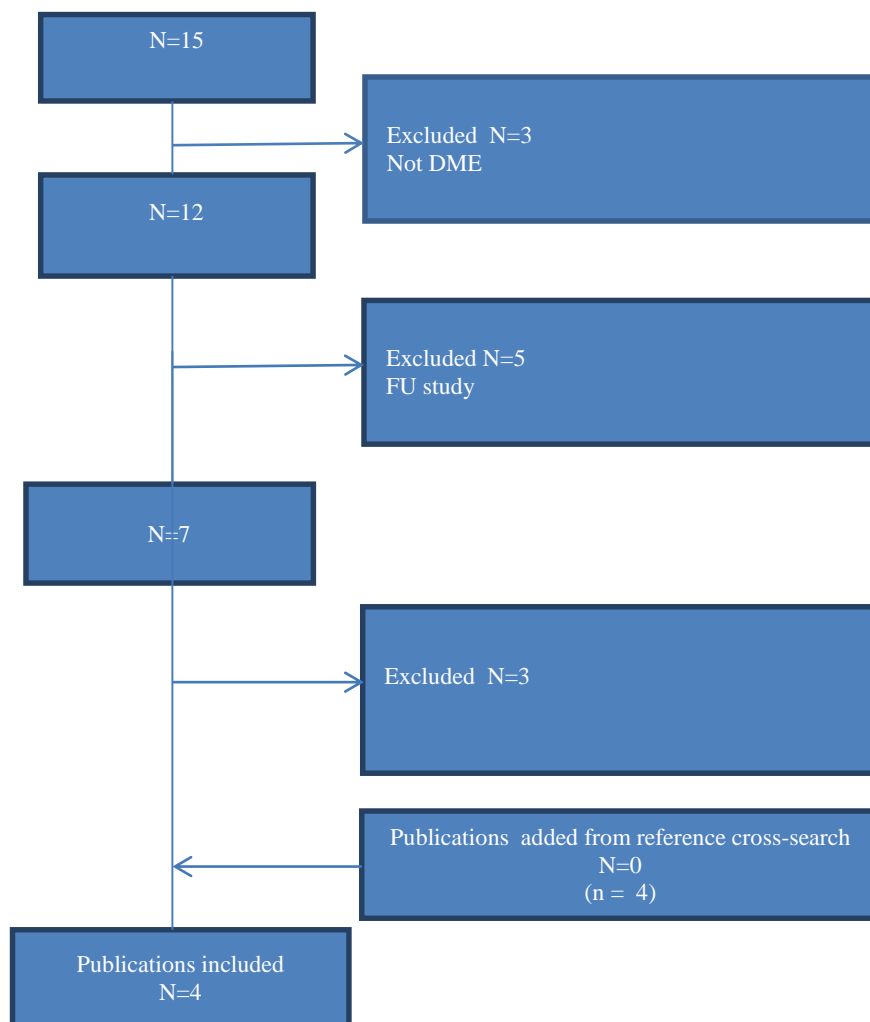
Følgende søgestreng blev anvendt (datalock 13. maj 2013): (diabetic[All Fields] AND ("macular edema"[MeSH Terms] OR ("macular"[All Fields] AND "edema"[All Fields]) OR "macular edema"[All Fields] OR ("macular"[All Fields] AND "oedema"[All Fields]) OR "macular oedema"[All Fields])) AND ("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

N=121

Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, English

N= 15

Selection tree



Denne litteraturselektion er *post hoc* suppleret med fagudvalgets kendskab til ældre litteratur vedrørende behandling af DME med retinal fotokoagulation³.

Den hurtige opdatering med anti-VEGF hæmmer aflibercept og det intravitreale steroid dexametason (til version 1.1) bygger på fagudvalgets almindelige ajourføring med den faglige litteratur, og ikke en ny systematisk litteratursøgning. Dette har ført til inklusion af 8 referencer, i form af bl.a. et Cochrane review og fem randomiserede kliniske studier.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Fagudvalget beskæftiger sig med følgende spørgsmål: Hvilke lægemidler i hvilke doser er ligestillede til synsforbedrende eller synsbevarende behandling af DME?

Patienter med diabetisk maculaødem (DME) defineret efter ETDRS kriterier (retinalt ødem og/eller ekssudater beliggende inden for ½ disk diameter fra fovea centralis, eller et område med retinalt ødem/ekssudater som er større end 1 disk diameter og hvoraf en del er beliggende indenfor 1 disk diameter fra fovea centralis). Det forudsættes at patienterne ikke tidligere har modtaget behandling med VEGF-hæmmer.

Interventioner

I₁: Anti-VEGF (ranibizumab)

Komparatorer

C₁: Retinal fotokoagulation

C₂: Placebo

Outcomes:

O1: Synsstyrken (visus) - vurderet som en ændring i antallet af ETDRS bogstaver, hvor en ændring på 15 bogstaver er signifikant

O2: Central nethindetykkelse bedømt med optisk cohærens tomografi (OCT) scanning

O3: Komplikationer i form af hyppigheden af endophthalmitis + cardiovascular fatal outcome

O4: Patient Reported Outcome (fx VFQ - Visual Function Questionnaire)

5 Lægemiddelvurdering

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, værdier og præferencer, compliance og ubehag, samt aspekter forbundet med patient-sikkerhed.

5.1 Effekt og bivirkninger

ranibizumab: anti-VEGF stof der binder alle former for VEGF-A

aflibercept: anti-VEGF stof der binder alle former for VEGF-A og PGF

dexametason – et steroidderivat

De randomiserede studier kan inddeles i seks kategorier:

1) SAMMENLIGNING AF RANIBIZUMAB MED PLACEBO:

RESOLVE¹: 151 patienter randomiseret til ranibizumab eller placebo. Patienterne selekteret med visus mellem 39 - 73 ETDRS bogstaver og en central nethindetykkelse > 300 µm. Ingen kriterier for hvor længe tilstanden måtte have varet ved inklusion.

O1: 32,4 % (intervention) vs. 10,2 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 12 måneder. Dette svarer til en effekt hos 222 per 1.000 behandlede patienter.

O2: CRT reduceredes 194 µm (intervention) vs. 48 µm (placebo)

O3: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.

O4: Er ikke belyst

Der er ingen forskel i virkningen af behandling med 0,3 mg og 0,5 mg ranibizumab.

RISE²: 377 patienter fra USA randomiseret til ranibizumab eller placebo. Patienterne selekteret med visus mellem 0,06 og 0,5 og central nethindetykkelse > 275 my. Ingen kriterier for hvor længe tilstanden måtte have været ved inklusion.

O1: 44,8 % (intervention) vs. 18,1 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 24 måneder. Dette svarer til en effekt hos 267 per 1.000 behandlede patienter.

O2: CRT reduceredes 253 my (intervention) vs. 133 my (placebo)

O3: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.

O4: Er ikke belyst.

RIDE²: Samme design som RISE, fraset at der er rekrutteret 382 patienter fra Sydamerika.

O1: 33,6 % (intervention) vs. 18,4 % (placebo) vinder mere end 15 ETDRS bogstaver efter 24 måneder. Dette svarer til en effekt hos 213 per 1.000 behandlede patienter.

O2: CRT reduceredes 270 my (intervention) vs. 125 my (placebo)

O3: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.

O4: Er ikke belyst.

Delkonklusion:

Visus (O1) og CRT (O2) er det eneste effektmål, som kan sammenlignes mellem undersøgelserne. Det kan konkluderes, at ranibizumab kan reducere antallet af patienter, der får reduceret synsstyrken som følge af diabetisk makulaødem, samt reducere det retinale ødem. Reduktionen i antallet, der udvikler synstab er ikke sikkert større efter 12 måneder end efter 24 måneder, hvorfor den eksisterende evidens ikke kan anvendes til at vurdere, om der er nogen nytte af behandling efter 12 måneder. Der er ingen forskel i virkningen af behandling med 0,3 mg og 0,5 mg ranibizumab.

Delkonklusion:

Hos patienter med DME og synspåvirkning er der moderat effekt af fotokoagulation vs placebo

2) SAMMENLIGNING AF RANIBIZUMAB MED FOTOKOAGULATION:

READ⁴: 126 patienter randomiseret til a) ranibizumab, b) fotokoagulation eller c) ranibizumab efterfulgt af fotokoagulation. Patienterne selekteret med visus mellem 0,12 og 0,5 og central nethindetykkelse > 250 my.

O1: Gennemsnitlig forbedring af visus på 7,24 ETDRS (ranibizumab) vs. -0,43 ETDRS (fotokoagulation) og 3,80 ETDRS (ranibizumab+fotokoagulation) efter 6 måneder. For de to grupper, der fik ranibizumab svarer dette til en effekt på 5,52 ETDRS i gennemsnit.

O2: CRT reduceredes 210-103=107 my (ranibizumab) vs. 227-144=83 my (fotokoagulation) og 262-145=117 my (ranibizumab+fotokoagulation)

O3: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.

O4: Patienttilfredsheden er ikke vurderet.

Svagheder:

De restriktive inklusionskriterier betyder, at lettere tilfælde af DME kan være ekskluderet.

Der ser ud til at være selektionsbias ved forskelle i CRT i de tre grupper ved inklusionen.

Laserprotokollen er varierende og utilstrækkelig i forhold til gældende retningslinjer.

Der er ingen kontrolgruppe, som ikke har fået intervention, og der er ingen gruppe som får fotokoagulation efterfulgt af ranibizumab.

RESTORE⁵: 345 patienter randomiseret til a) ranibizumab, b) fotokoagulation eller c) ranibizumab efterfulgt af fotokoagulation. Patienterne selekteret med visus mellem 0,12 og 0,6 og synspåvirkning som følge af DME, hvilket underforstår, at den centrale nethindetykkelse er øget over en vis tærskelværdi, som er klinisk erkendelig.

- O1: Gennemsnitlig forbedring af visus på 6,1 ETDRS (ranibizumab) vs. 0,8 ETDRS (fotokoagulation) og 5,9 ETDRS (ranibizumab+fotokoagulation) efter 12 måneder. For de to grupper, der får ranibizumab svarer dette til en effekt på 5,6 ETDRS i gennemsnit.
- O2: CRT reduceredes 118 my (ranibizumab) vs. 61 my (fotokoagulation) og 128 my (ranibizumab+fotokoagulation)
- O3: Der er rapporteret meget få bivirkninger, som ikke udgør nogen barrierer.
- O4: Patienttilfredsheden målt med VFQ følger visus.

Svagheder:

Inklusionskriterierne betyder, at lettere tilfælde af DME kan være ekskluderet.

Det fremgår ikke, hvad CRT var ved inklusionen i de forskellige grupper, og derved om der er selektionsbias.

Behandlingsprotokollen for fotokoagulation er ikke standardiseret og ikke sufficient.

Der er ingen kontrolgruppe, som ikke har fået intervention, og der er ingen gruppe som får fotokoagulation efterfulgt af ranibizumab.

Delkonklusion:

Patienter, som får ranibizumab og ranibizumab efterfulgt af fotokoagulation har en bedre synsprognoсе og formentlig også en større reduktion af det centrale nethindeødem end patienter som kun får fotokoagulation.

I de studier som viser en effekt efter hhv. 6 og 12 måneder opnås samme bedring af den gennemsnitlige synsstyrke, hvorfor det ikke ud fra den eksisterende evidens kan afgøres, om det har nogen effekt at behandle ud over 6 måneder.

Det kan ikke udelukkes, at der er selektionsbias, således at den centrale nethindetykkelse har været forskellig i de tre grupper ved inklusionen.

I de randomiserede studier er der ikke inkluderet en kontrolgruppe, som ikke får behandling, eller en gruppe, der får fotokoagulation efterfulgt af ranibizumab, ligesom den studerede intervention med fotokoagulation har været varierende og mindre intens end den måde behandlingen praktiseres de fleste steder i Danmark. Undersøgelserne kan derfor ikke siges at have sammenlignet effekten af ranibizumab i forhold til fotokoagulation, i tilstrækkeligt omfang til at dette i sig selv kan danne grundlag for nogen konklusioner.

3) SAMMENLIGNING AF AFLIBERCEPT MED FOTOKOAGULATION EFTER 1 År⁶⁻⁸

DA VINCI studiet randomiserede patienter til aflibercept eller fotokoagulation. DME var defineret som CRT \geq 250 μ m. Visus mellem 24 og 73 ETDRS bogstaver. 177 øjne blev behandlet med aflibercept og 44 øjne blev behandlet med fotokoagulation. 42 % af patienterne i behandling med aflibercept havde en fremgang på mere end 3 linjer på ETDRS tavlen, hvorimod 11 % havde samme fremgang i gruppen af patienter behandlet med fotokoagulation.

VISTA (USA) og VIVID (Europa) var et randomiseret parallel studie. Inklusionskriterier var CRT \geq 300 μ m og nedsat syn. Visuskriterier var 24 til 73 ETDRS bogstaver. I VISTA (n=446) opnåede 31 % samme fremgang i gruppen af patienter behandlet med aflibercept sammenlignet med 8 % i gruppen behandlet med fotokoagulation og i VIVID (n=406) var resultaterne 33 % i aflibercept-gruppen og 9 % i fotokoagulationsgruppen. Vedrørende CRT opnåede gruppen behandlet med aflibercept signifikant tyndere nethinde end patienterne behandler med fotokoagulation (VISTA 183,1 μ m sammenlignet med 73,3 μ m) (p<0.001) og VIVID 192,4 μ m sammenlignet med 66,2 μ m (p<0.001).

Delkonklusion: På visus (O1) og CRT (O2) var aflibercept signifikant bedre end fotokoagulation.

4) SAMMENLIGNING MELLEM AFLIBERCEPT OG RANIBIZUMAB

Et studium⁹ har vist, at i et PRN regime med 4 ugers behandlingsinterval, havde aflibercept behandlingsgruppen efter 1 år en signifikant større reduktion af CRT og signifikant færre patienter, som efterfølgende havde behov for fotokoagulation end ranibizumab behandlingsgruppen. Der var efter 1 år ingen forskel mellem synsstyrken hos de patienter fra de to behandlingsgrupper, som ved behandlingsstart havde haft en synsstyrke på 0,4 eller mere, mens den forbedrende effekt på synsstyrken var signifikant større hos patienter behandlet med aflibercept, når synsstyrken ved behandlingsstart var mindre end 0,4.

5) SAMMENLIGNING AF FOTOKOAGULATION MED PLACEBO:

ETDRS Report No 1 fra 1985³: 2998 øjne randomiseret til fotokoagulation eller ingen behandling. Patienterne selekteret med visus $\geq 0,1$ og DME.

O1: 5 % (intervention) vs. 8 % (placebo) havde tabt 15 ETDRS efter 12 måneder. De tilsvarende tal efter 24 måneder var 7 % og 16 % og efter 36 måneder 12 % og 24 %. Efter 24 måneder svarer dette til en effekt på 90 per 1000 patienter.

Hos patienter med DME, men uden involvering af centrum var der færre, der progredierede til centerinvolvering over tid.

O2: Nethindetykkelsen er ikke vurderet kvantitativt.

O3: Ikke rapporteret

O4: Patienttilfredsheden er ikke vurderet.

Delkonklusion:

Hos patienter med DME og synspåvirkning er der moderat effekt af fotokoagulation vs placebo

6) SAMMENLIGNING AF DEXAMETHASON MED PLACEBO OG ANTI-VEGF BEHANDLING

BOYER¹⁰: 1048 patienter randomiseret til a) dexamethason eller b) sham. Patienterne selekteret med visus mellem 0,1 og 0,4 og central nethindetykkelse > 300 my. Studiets varighed 3 år.

O1: Antallet af patienter med visusforbedring > 15 ETDRS trin var 22.2 % i behandlingsgruppen og 12.0 % i kontrolgruppen, svarende til en effekt af interventionen hos 10.2 % af patienterne.

O2: CRT reduceredes 107.9 my i interventionsgruppen og 41.9 my i kontrolgruppen svarende til en effekt på 66 my af interventionen

O3: Antallet af ikke grå stær opererede patienter, som fik grå stær i observationsperioden var 67.9 % i interventionsgruppen og 20.4 % i kontrolgruppen, svarende til en overhyppighed på 47.5 %

O4: Patienttilfredsheden er ikke vurderet.

BEVORDEX¹¹ øjne fra 61 patienter randomiseret til a) dexamethason eller b) bevacizumab. Studiets varighed 12 måneder.

O1: I begge grupper fik ca 40 % af patienterne in visusfremgang på 10 ETDRS bogstaver eller mere.

O2: CRT reduceredes 187 my i dexamethason-gruppen og 122 my i bevacizumab-gruppen, svarende til en effekt på 55 my af interventionen

O3: Der var flere patienter, som fik visusreduktion som følge af grå stær i dexamethason-gruppen end i bevacizumabgruppen.

O4: Patienttilfredsheden var lige stor i de to grupper.

Delkonklusion:

Dexamethaxon har samme effekt på visus, som anti-VEGF behandling, men giver større komplikationsrisiko, herunder særligt udvikling af grå stær.

Samlet konklusion af effekten:

DME med involvering af centralsynet:

Til DME med mulighed for synsforbedring er både ranibizumab, aflibercept og fotokoagulation bedre end placebo, og anti-VEGF bedst det første år såfremt der anvendes monoterapi. Når synsstyrken er større end eller lig 0,4 er der efter 1 år ingen signifikant forskel i effekten på synsstyrken efter behandling med ranibizumab og aflibercept, mens effekten på synsstyrken er større efter behandling med aflibercept end med ranibizumab når synsstyrken ved behandlingsstart er mindre end 0,4.

Sammenlignende undersøgelser af virkningen af ranibizumab og aflibercept foreligger ikke ud over 12 måneder.

DME uden involvering af centralsynet:

Fotokoagulation har en effekt over tid, mens effekten af ranibizumab, aflibercept eller dexamethason ikke er undersøgt.

5.2 Værdier og præferencer

Den tilgængelige evidens bygger på udenlandske randomiserede undersøgelser med et selekteret patientmateriale. En tillem্পning til behandling af uselekterede patienter under danske forhold skal tage udgangspunkt i en loadningfase efterfulgt af regelmæssige kontroller med gentagelse af behandlingen ved utilstrækkelig effekt baseret ved oftalmologisk vurdering.

5.3 Compliance/ubehag

Behandlingen skal gives som indsprøjtning direkte i øjet (intravitrealt), og denne administreres på sygehus, hvorfor compliance ikke er relevant her. Til gengæld kræver behandlingen mange besøg på en øjenafdeling, der ofte er lokaliseret mange kilometer fra patientens bopæl. Dertil kan der opleves ubehag ved indsprøjtningen. Der er således en del inconvenience forbundet med behandlingen.

5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering

Fagudvalget vurderede, at bivirkningsprofilen ved behandlingen er lav, hvilket understøttes af en foreliggende patientsikkerhedsanalyse af behandlingen. Praktiske forhold vedrørende tilgængelighed af operationsafsnit, personale og faciliteter til initial vurdering, behandling og opfølgning er en vedvarende og stigende udfordring.

Anti-VEGF - fra hætteglas: Optræk af lægemiddel sker alene ved trænet personale, så risikoen for at en forkert mængde lægemiddelstof optrækkes må anses som minimal.

Hætteglassene indeholder dog et overskud af henholdsvis aflibercept eller ranibizumab, så teoretisk vil der være mulighed for at injicere en større mængde end tiltænkt. Denne mulige ekstra mængde vil dog kun udgøre en minimal risiko for patienten, jf. respektive Scientific Discussion, EMA vedr. "dose-finding". Forhold ang. sterilitet: Kan blive kompromitteret to steder ved optrækning i sprøjte fra hætteglas (her anvendes filter) og ved selve injektionen i øjet. Risikoen for alvorlig endoftalmitis er dog yderst sjældent forekommende, og det kan ikke ud fra foreliggende konkluderes, om denne skyldes selve optræks-, injektions- eller implantationsprocessen.

Det kan således ikke ud fra nærværende konkluderes, at klar til brug sprøjter vil forbedre patientsikkerheden.

5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Intravitreal behandling med VEGF-hæmmer eller dexamethason har en placering til behandling af en undergruppe af patienter med DME, som har involvering af det skarpe syn, samt eventuelt hos patienter uden involvering af det skarpe syn, der har vist sig behandlingsresistente over for retinal fotokoagulation.

Ved DME med involvering af centralsynet, sidestilles VEGF-hæmmerne ranibizumab eller aflibercept til 1. linje behandling for at opnå en umiddelbar effekt, eventuelt efterfulgt af fotokoagulation for en mere varig effekt. Ved manglende effekt af den ene VEGF-hæmmer kan forsøges behandling med den anden ^{12,13}.

Ved manglende effekt eller behandlingsmulighed med en VEGF-hæmmer, f.eks. hos gravide, kan forsøges behandling med dexamethason.

Sammenlignende undersøgelser af effekten af de forskellige VEGF-hæmmere ud over det første år kendes ikke.

Såfremt der er tale om DME uden involvering af centralsynet, da anbefales retinal fotokoagulation, eventuelt efterfulgt af ranibizumab eller aflibercept ved behandlingsresistens.

Effekten af intra-vitreal medicinsk behandling er i mange tilfælde forbigående, men kan i en række tilfælde bringe sygdommen helt i ro. Effekten af fotokoagulation er varig.

6 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen

RADS har på baggrund af de aktuelle godkendte produktresumeer og den eksisterende kliniske erfaring i Danmark for de ligestillede lægemidler ranibizumab og aflibercept udarbejdet nedenstående sammenligningsgrundlag. For praktiske formål antages dette at medføre i gennemsnit 7 injektioner i første års behandling for nydiagnosticeret DME for såvel ranibizumab som aflibercept.

Sammenligningsgrundlaget er udelukkende en redegørelse for RADS' grundlag for og vurdering af, hvilket af flere ligestillede lægemidler, der er billigst. Vurderingen foretages ved at sammenholde pris per injektion ganget med det samlede antal anført pr. generisk lægemiddel i nedenstående skema.

Sammenligningsgrundlaget er ikke henvendt til den behandlende sygehuslæge, og tabellen er således ikke en behandlingsalgoritme.

<u>Lægemiddel (intravitreal)</u>	<u>Dosering</u>	<u>Loading dose</u>	<u>Vedligeholdelsesbehandling</u>
Ranibizumab	0,5 mg pr øje	3 x injektioner pr. øje	4 injektioner pr. øje
Aflibercept	2,0 mg pr. øje	5 x injektioner pr. øje	2 injektioner pr. øje

7 Behandlingskriterier

Inklusionskriterier:

- Patienter med DME der omfatter centralsynet
- Patienter uden involvering af fovea centralis og med manglende behandlingseffekt af fotokoagulation.

Eksklusionskriterier for anti-VEGF behandling af DME:

- relativ kontraindikation er vaskulært (kardial/cerebral) insult ≤ 3 mdr.

8 Monitorering af effekten

Opfølgende kontroller inden for 1-2 måneder efter behandling:

- Synsstyrken, fortrinsvis målt med ETDRS tavle
- Bestemmelse af nethindetykkelse og morfologi med OCT scanning
- Måling af øjentrykket efter behov
- Spaltelampeundersøgelse, evt. med farvefundusfoto.

Genbehandlingskriterier:

- Tiltagende ødem/forværring af visus hos en patient, der tidligere har responderet godt på behandlingen.
- Ved synsstyrke på færre end eller lig 0,1/35 ETDRS bogstaver, kun hvis væsentlige grunde taler for yderligere injektioner, f.eks. at der er tale om sidste øje, subjektiv god funktionalitet.

Genbehandlingsregime:

- 1-3 injektioner efter individuel vurdering

Behandlingspause:

- Ved stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen

Kontrolregime:

- Kontrolintervallet er 4-6 uger, hvilket kan forlænges efter individuel vurdering
- Undersøgelse som efter injektion med individualiseret måling af øjentrykket

9 Skiftekræterier

- Ved behandlingssvigt af primærpræparatet anført i algoritmen, anbefaler RADS, baseret på retrospektive studier^{12, 13} samt klinisk erfaring fra de danske øjenafdelinger, at der forsøges behandling med det andet anti-VEGF præparat. RADS anbefaler, at erfaringer fra den sekventielle behandling med anti-VEGF registreres med henblik på systematisk granskning. Ved manglende behandlingseffekt eller anvendelighed af VEGF-hæmmer kan forsøges dexamethason. Overordnet sigtes der mod at kunne give retinal fotokoagulation for at opnå en varig effekt.

10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

- Manglende effekt på synsstyrken og nethindetykkelsen
- Stabilisering af synsstyrken og nethindetykkelsen, sædvanligvis vurderet ved to på hinanden følgende kontroller
- Reduktion af synsstyrken til under 0,05

11 Algoritme

Ved involvering af centralsynet (centerinvolvering)

1. linje,	Ranibizumab <i>eller</i> aflibercept, eventuelt efterfulgt af retinal fotokoagulation (fraset gravide)
2. linje	Ranibizumab <i>eller</i> aflibercept, eventuelt efterfulgt af retinal fotokoagulation (fraset gravide)
3. linje	Dexamethaxon

Uden involvering af centralsynet (ikke centerinvolvering)

1. linje	retinal fotokoagulation, eventuelt efterfulgt af ranibizumab <i>eller</i> aflibercept
----------	---

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der forventes ca. 950 nye øjne med behandlingsbehov årligt. Da antallet af behandlingskrævende patienter varierer mellem de forskellige regioner, da behandlingen kun har været givet i få år, og da den anvendte retningslinje betyder, at behandlingen efter den initiale loading fase gives efter behov, vil estimatet på lægemiddelforbruget være usikkert.

13 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at der sker en revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når nye afgørende resultater er publiceret efter peer-review.

13 Referencer

1. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Franzco DS, Wolf-Shnurrbusch UEK, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-2405
2. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group (ETDRSG). Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806
4. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim F, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81
5. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. The RESTORE Study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25
6. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 24;10:CD007419. doi: 10.1002/14651858.CD007419.pub4. Review.
7. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006. Epub 2014 Jul 8.
8. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, Gao B, Zeitz O, Ruckert R, Schmelter T, Sandbrink R, Heier JS; da Vinci Study Group. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658-65. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.010. Epub 2012 Apr 24.
9. The diabetic retinopathy clinical research network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello R, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121/10:1904-14
11. Gillies MD, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, Goodwin S, Aroney C, McAllister IL, Fraser-Bell S. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014;121/12:2473-81
12. Batioglu F, Demirel S, Özmert E, Abdullayev A, Bilici S. Short-term outcomes of switching anti-VEGF agents in eyes with treatment-resistant wet AMD. *BMC Ophthalmol*. 2015 Apr 11;15(1):40
13. Lehmann-Clarke L, Dirani A, Mantel I, Ambresin A. The Effect of Switching Ranibizumab to Aflibercept in Refractory Cases of Macular Edema Secondary to Ischemic Central Vein Occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Apr;232(4):552-555. Epub 2015 Apr 22.

14. Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Toke Bek, Formand, ledende overlæge, professor dr.med. HD(O) Dansk Oftalmologisk Selskab</p> <p>Kirsten Baggesen, Ledende overlæge, ph.d. MPG Region Nordjylland</p> <p>Kelvin Kamp Mortensen, Ledende overlæge Region Syddanmark</p> <p>Torben Lykke Sørensen, Overlæge, dr.med. i Region Sjælland</p> <p>Henrik Lund-Andersen, Professor dr.med. Region Hovedstaden</p> <p>Per Damkier, Overlæge, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Philip Højrizi, Farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	--

15. Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		
1.1	April 2015	Tilføjelse af aflibercept og dexametason baseret på EMA godkendt indikationsudvidelse til anvendelse ved DME