

De behandeling van **Choroidale neovascularisatie**



Renne, S.
Sietsma, H.G.

suzan.renne@student.hu.nl
harriette.sietsma@student.hu.nl

06/01/2012

De behandeling van choroidale neovascularisatie

Renne, S. suzan.renne@student.hu.nl
Sietsma, H.G. harriette.sietsma@student.hu.nl

06/01/2012

Optometrie, UVO (Uitvoeren van Onderzoek)

Samenvatting

Doel: Onderzoeken welke therapie, fotodynamische therapie met verteporfine (PDT), anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) of combinatietherapie (PDT met anti-VEGF), het meest positieve effect op de visus en de minste complicaties heeft bij patiënten met choroidale neovascularisatie (CNV).

Methode: Literatuurstudie. De gebruikte artikelen zijn maximaal negen jaar oud en zijn afkomstig van PubMed.

Resultaten: Het verschil tussen de begin- en eindvisus (visusverschil) is bij PDT -0,066, bevacizumab (*Avastin*) 0,082, ranibizumab (*Lucentis*) 0,192 en combinatietherapie met bevacizumab 0,032.

Anti-VEGF toont de meeste complicaties.

Conclusie: Anti-VEGF heeft het meest positieve effect op de visus. Bij PDT treden de minste complicaties op. Bij combinatietherapie wordt een positief effect op de visus behaald en er is minder kans op complicaties dan bij anti-VEGF, omdat anti-VEGF bij combinatietherapie minder vaak geïnjecteerd hoeft te worden.

Abstract

Purpose: To examine which therapy, photodynamic therapy (PDT), anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) or combination therapy (PDT with anti-VEGF), is the most positive for the treatment of choroidal neovascularization (CNV) and has the least complications.

Method: Literary study. The used articles are up to nine years old and coming from PubMed.

Results: The difference between the onset- and finalvisus in the treatment with PDT is -0,066, bevacizumab (*Avastin*) 0,082, ranibizumab (*Lucentis*) 0,192 and combination therapy with bevacizumab 0,032.

Anti-VEGF shows the most complications.

Conclusion: Anti-VEGF is the most positive treatment for the visus. PDT has the least complications. Combination therapy is positive for the visus and it has less complications than anti-VEGF monotherapy, because with combination therapy you need less injections than anti-VEGF monotherapy.

Inleiding

Choroidale neovascularisatie (CNV) is een belangrijke oorzaak van slechtziendheid in de (westerse) wereld. CNV komt met name voor bij patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD). Tien tot twintig procent van de patiënten met maculadegeneratie heeft de neovasculaire (natte) vorm. De CNV is verantwoordelijk voor negentig procent van het visusverlies. (Cashman *et al.*, 2011; Lazic & Gabric, 2007)

De drie belangrijkste behandelingen voor CNV zijn op dit moment: Fotodynamische therapie (PDT), anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) en triamcinolon acetonide (een corticosteroïd). De behandelingen zijn als monotherapie te gebruiken, maar kunnen ook als combinatietherapie of 'triple-therapie' gebruikt worden. (Rishi *et al.*, 2011)

PDT kwam beschikbaar in het jaar 2000. Daarvoor werd CNV behandeld met Thermal Laser Photocoagulation. Thermal Laser Photocoagulation vernietigt de CNV, maar ook de retina die daaroverheen ligt. Deze therapie had dus grote nadelige gevolgen en kon daarom alleen gebruikt worden bij patiënten waarbij de CNV niet onder de fovea ligt. (Guymer, 2007)

Bij PDT wordt een lichtgevoelige vloeistof (verteporfine (*Visudyne*)) geïnjecteerd (intraveneuze infusie). De verteporfine wordt over het lichaam verdeeld via de bloedvaten, waaronder ook de CNV. De verteporfine in de CNV wordt geactiveerd door een niet-thermische diode laser, hierdoor wordt het cytotoxisch en wordt de CNV geoccludeerd. Doordat de verteporfine in de CNV geactiveerd moet worden kan ook CNV onder de fovea behandeld worden. (European Medicines Agency, 2010; Kaiser *et al.*, 2009; Guymer, 2007; www.oogartsen.nl)

Anti-VEGF therapie kan gegeven worden met drie verschillende soorten injecties. Bevacizumab (*Avastin*), ranibizumab (*Lucentis*) en pegaptanib (*Macugen*). Bevacizumab en ranibizumab lijken veel op elkaar. Bevacizumab is in 2005 oorspronkelijk op de markt gebracht tegen kanker. Voor de behandeling in het oog is bevacizumab niet een geregistreerd middel. Ranibizumab is wel geregistreerd. Ranibizumab kost \$1950,- en bevacizumab kost \$49,58 per behandeling. (CATT, 2011; www.oogartsen.nl)

Pegaptanib, triamcinolon acetonide en 'triple-therapie' worden in dit artikel niet onderzocht.

Omdat anti-VEGF en PDT nog niet lang worden gebruikt voor de behandeling van CNV, is het belangrijk te onderzoeken welke behandeling, PDT, anti-VEGF of combinatietherapie, het meest succesvol is. In dit onderzoek worden de resultaten in visus en de kans op complicaties vergeleken.

De onderzoeksvraag luidt hierbij als volgt:

Welke therapie, fotodynamische therapie (met verteporfine), anti-VEGF therapie of combinatietherapie, heeft de minste complicaties en het meest positieve effect op de visus bij patiënten met choroidale neovascularisatie?

Materiaal en methode

CNV is een belangrijke oorzaak van slechtziendheid.

Het onderzoek naar de behandeling van CNV wordt gedaan door middel van een literatuuronderzoek. (Almony *et al.*, 2008; Lazic & Gabric, 2007)

De behandelingen die in dit onderzoek vergeleken worden zijn PDT, anti-VEGF therapie en een combinatie daarvan. Hierbij wordt gekeken naar de visusverandering, de complicaties en het aantal behandelingen. Uiteindelijk wordt een afweging gemaakt tussen deze therapieën.

Voor de literatuur is gezocht op PubMed in de MeSH-database naar artikelen volgens de in- en exclusiecriteria weergegeven in tabel 1.

<i>Inclusiecriteria</i>	<i>Exclusiecriteria</i>
Full-tekst artikelen	Abstracts
Artikelen vanaf 2003 (niet meer dan 9 jaar oud)	Artikelen voor 2003
Onderzochte patiënten moeten gediagnosticeerd zijn met CNV gerelateerd aan leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD), (Presumed) ocular histoplasmosis syndrome ((P)OHS) of degeneratieve myopie.	
De gezichtsscherpte moet genoteerd zijn als bestgecorrigeerde visus	

Tabel 1, inclusiecriteria en exclusiecriteria

Beschrijving en verantwoording van gebruikte onderzoeksinstrumenten/materiaalverzameling

In tabel 2 is een overzicht gegeven van de zoekwoorden die gebruikt zijn voor het zoeken van de artikelen in PubMed. De gebruikte artikelen zijn gekozen aan de hand van de soort therapie. Een evenredig aantal artikelen met PDT, anti-VEGF en combinatietherapie is hierbij gebruikt.

Waar	Zoektermen	Hits
	Macular Degeneration	16179 (5575)
	Age-related Macular Degeneration	16179 (5575)
	Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome	144 (27)
	Choroidal Neovascularization	5146 (1848)
	Anti-VEGF	1848 (575)
	Vascular Endothelial Growth Factor	45870 (15303)
	Photodynamic Therapy	14362 (3597)
	Verteporfin	1174 (438)
	Lucentis	997 (342)
	Avastin	5807 (1548)
	Avastin AND Lucentis	268 (92)
	Choroidal Neovascularization AND Avastin	451 (60)
	Choroidal Neovascularization AND Lucentis	291 (37)
	Choroidal Neovascularization AND Verteporfin	551 (66)
	Choroidal Neovascularization AND Photochemotherapy	881 (150)
	Verteporfin AND anti-VEGF AND choroidal neovascularization	34 (3)
	Photodynamic therapy AND Macular Degeneration	812 (130)
	Verteporfin AND Bevacizumab	52 (5)

Tabel 2, zoektermen en hits

Verwerking en preparatie van gegevens

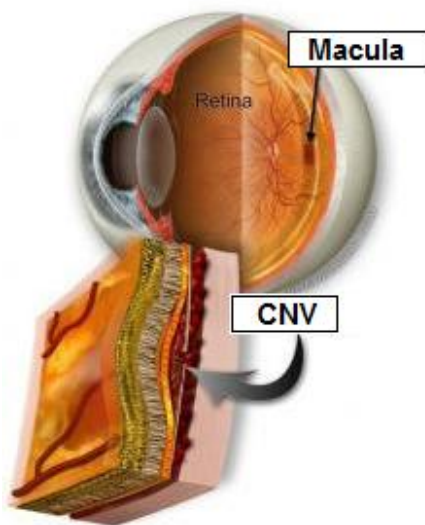
Voor de verwerking en preparatie van de onderzoeksgegevens en voor de verwerking van het onderzoeksverslag zijn de volgende programma's gebruikt:

- Microsoft Word
- Microsoft Excel
- Paint

Choroidale neovascularisatie

Choroidale neovascularisatie (CNV) is een belangrijke oorzaak van blindheid in ontwikkelde landen. CNV leidt tot progressief visusverlies. (Almony *et al.*, 2008; Lazic & Gabric, 2007; Keam *et al.*, 2003)

Bij patiënten die ouder zijn dan 50 jaar is de CNV met name toe te schrijven aan leeftijdsgebonden macula degeneratie (AMD). CNV kan ook een complicatie zijn bij andere oculaire pathologieën, zoals pathologische myopie, (presumed) ocular histoplasmosis syndrome ((P)OHS), drusen bij de optische zenuw, chorioretinitis, angioide strepen (angioïd streaks), breuk in Bruch's membraan en centrale sereuze choroidopathie (central serous choroidopathy). Het kan ook idiopathisch zijn. Het ontstaan van CNV is waarschijnlijk vaak multifactoriëel. (Almony *et al.*, 2008; Lazic & Gabric, 2007; Postelmans *et al.* 2005)



CNV veroorzaakt 90% van het visusverlies bij AMD. Dit visusverlies komt, doordat de retina minder gevoelig is door de bloedvaten die er in groeien (zie figuur 1).

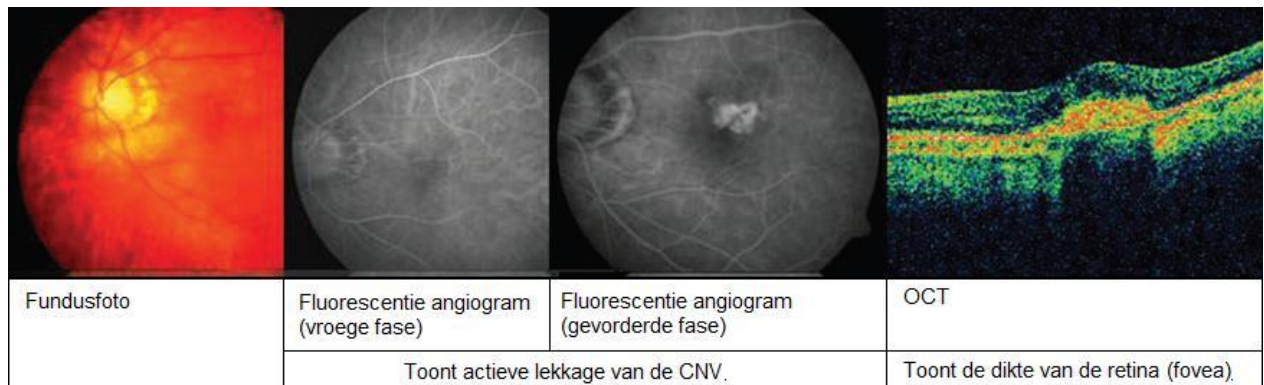
Bovendien kunnen de bloedvaten gaan lekken en daardoor de retina aantasten. De CNV kan vocht (hierdoor ontstaat oedeem), eiwitten, vetten (hierdoor ontstaan exsudaten) en bloed lekken. (Rechtman *et al.*, 2011; Lazic & Gabric, 2007)

De CNV groeit door een groeistof die VEGF heet. VEGF stimuleert de CNV om verder te groeien (angiogenese). De CNV bestaat uit zwakke vaten, dit zorgt ervoor dat de CNV sneller lekt. Als de CNV gevorderd is, worden de vaatjes bedekt met pericyten (bescherm laagje om de vaten). (Rechtman *et al.*, 2011; www.oogartsen.nl)

Figuur 1, CNV.
(<http://jirehdesign.com>)

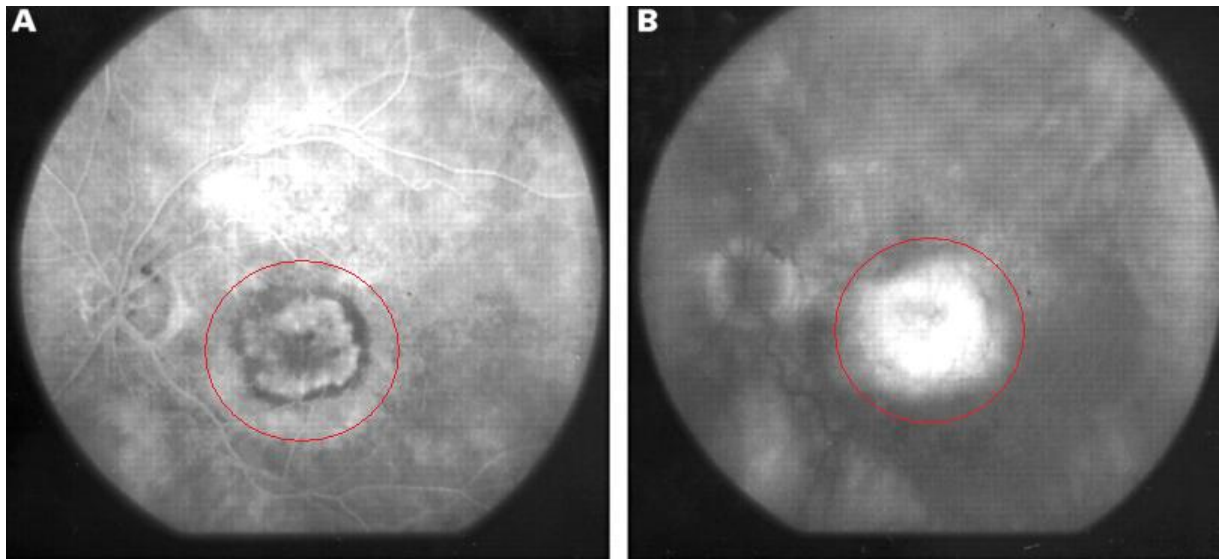
Classificatie

Er zijn verschillende vormen van CNV. CNV wordt geclassificeerd door middel van een fundus onderzoek, fluorescentie angiogram en een OCT (Optical Coherence Tomography). De CNV wordt ingedeeld in de vormen classic, predominantly classic, minimally classic en occult. (Figuur 2) (Rechtman *et al.*, 2011; Lazic & Gabric, 2007, Keam *et al.*, 2003)



Figuur 2, fundusfoto, fluorescentie angiogram en OCT van een oog met CNV. (Rishi et al., 2010)

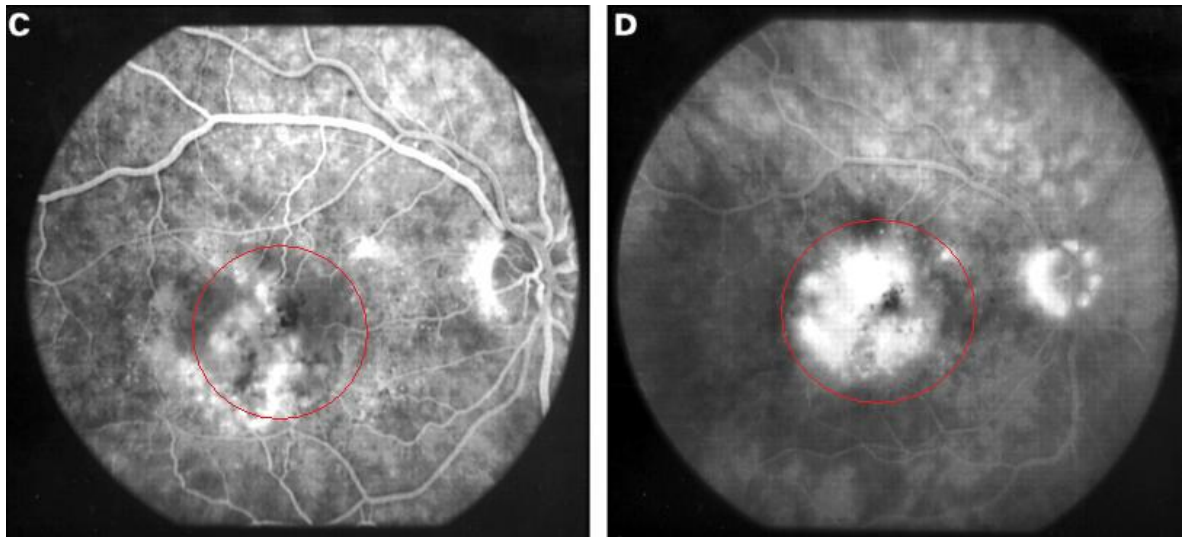
- Classic (klassiek):
Classic CNV wordt gekenmerkt door hoofdzakelijk subretinaal fibrovasculair weefsel. Door classic CNV lopen de fotoreceptoren direct schade op. Classic CNV-membranen groeien door het pigmentblad heen (tussen het RPE en de staafjes en kegeltjes). In figuur 3 is een fluorescentie angiogram te zien van de vroege en gevorderde fase van classic CNV. (Lazic & Gabric, 2007; Schmidt-Erfurt *et al.*, 2007; Keam *et al.*, 2003; www.oogartsen.nl)



Figuur 3, fluorescentie angiogram met de vroege (A) en gevorderde (B) fase van classic CNV (Lafaut et al., 2000)

- Predominantly classic:
Predominantly classic CNV bestaat uit meer classic dan occulte CNV. (www.oogartsen.nl)
- Minimally classic:
Minimally classic CNV bestaat uit meer occulte dan classic CNV. (www.oogartsen.nl)
- Occult (verborgen):
Een occulte CNV is samengesteld uit fibrovasculair weefsel aan de choroidale kant van het retinal pigment epithelium (RPE). De occulte CNV kan een langere tijd aanwezig zijn zonder dat het schade geeft aan de visus. (Lazic & Gabric, 2007; Schmidt-Erfurt et al., 2007)
Minimale classic en occulte membranen zitten dieper (met name in het Bruch's membraan, onder het RPE) dan classic membranen en hun blootstelling aan het licht is minder door verschillende factoren. In figuur 4 is een fluorescentie angiogram te zien van

de vroege en gevorderde fase van occulte CNV. (Lazic & Gabric, 2007; Schmidt-Erfurt et al., 2007; www.oogartsen.nl)



Figuur 4, fluorescentie angiogram van de vroege (C) en gevorderde (D) fase van occulte CNV (Lafaut et al., 2000)

Fotodynamische therapie

De komst van fotodynamische therapie (PDT) met verteporfine (*Visudyne*) breidt het aantal mogelijkheden tot het behandelen van CNV uit. Het was de eerste medicijntherapie die beschikbaar was voor (sub)foveale CNV bij AMD. (Kaiser *et al.*, 2009)

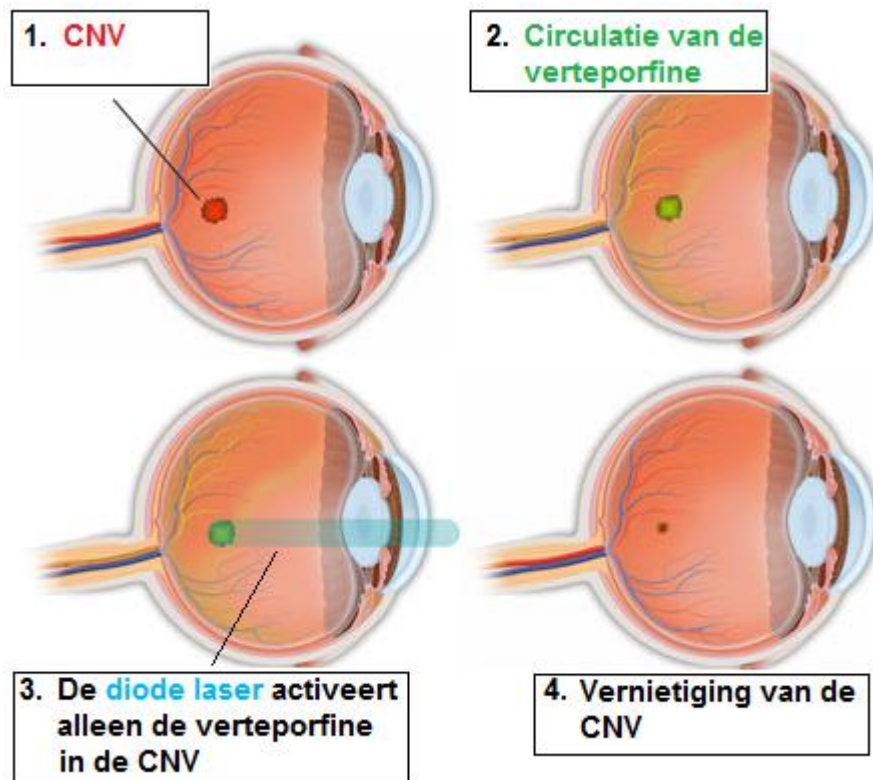
PDT is een veilige behandeling, heeft weinig bijwerkingen en het is efficiënt bij het reduceren van visusverlies bij patiënten met CNV. (Coco *et al.*, 2011; Postelmans *et al.*, 2005)

Behandeling

Verteporfine is een intraveneus toegediend medicijn dat door licht geactiveerd wordt. Het houdt de progressie van de neovascularisatie tegen door de abnormale, lekkende bloedvaten af te sluiten. De verteporfine hecht zich specifiek aan de bloedvatwand van de CNV en wordt geactiveerd door een selectief toegepaste niet-thermische diode laser. Dit wekt zuurstof en vrije radicalen op, wat leidt tot trombose van de vaten en daardoor tot vaatocclusie. In figuur 5 is van de behandeling een schematische weergave te zien. (Kaiser *et al.*, 2009; www.oogartsen.nl)

Bij PDT treedt ook locale ischemie op en er komt VEGF vrij. Dat komt omdat ook bij de normale wondgenezing VEGF een rol speelt. De VEGF die vrijkomt speelt een negatieve rol in de ontwikkeling van CNV. (www.oogartsen.nl)

Bij het toedienen krijgt de patiënt 6mg verteporfine/m² lichaamsoppervlakte toegediend uitgestrekt over tien minuten. Vijftien minuten na het begin van de infusie wordt gestart met een diode laser van 689nm die 50J/cm² levert in 83 seconden. Als het andere oog gelijktijdig behandeld moet worden, wordt direct na toediening van het licht aan het eerste oog, het licht aan het andere oog toegediend. Dit mag niet later dan twintig minuten na de start van de infusie plaatsvinden. Bij het laseren wordt de diameter van de lichtbundel één millimeter groter gekozen dan de grootste lineaire afmeting van de neovasculaire laesie, zodat de laser aan alle kanten in ieder geval een halve millimeter speelruimte heeft. (Han *et al.*, 2010; Postelmans *et al.*, 2005; www.fk.cvz.nl)



Figuur 5, fotodynamische therapie (<http://www.valleyretina.com/>)

Na elke behandeling worden patiënten geïnstrueerd om 48 uur direct zonlicht te vermijden en om een speciale bril te dragen. Dit is om schade aan het lichaam te voorkomen. Verteporfine mag niet worden toegediend bij patiënten met ernstig gestoorde leverfuncties. (Postelmans *et al.*, 2005; www.fk.cvz.nl)

Follow-up

Na een behandeling met PDT moet er iedere drie maanden een oculair onderzoek worden uitgevoerd. Herbehandeling wordt toegepast bij gebieden met aanhoudende of nieuwe vaatlekkages. PDT mag maximaal vier keer per jaar worden herhaald, met een minimale interval van drie maanden. (Kanski., 2011; Postelmans *et al.*, 2005; www.fk.cvz.nl)

Bij verschillende soorten choroidale neovascularisatie

PDT is effectief bij de vermindering van visusverlies voor patiënten met classic en occulte subfoveale CNV, veroorzaakt door AMD, (P)OHS of pathologische myopie. (Kaiser *et al.*, 2009; Almony *et al.*, 2008; Lazic, Gabric, 2007; Postelmans *et al.*, 2005)

In minimale classic of occulte CNV leidt de therapie meer tot stabilisatie dan verbetering van de visus. Minimale classic en occulte membranen liggen dieper dan classic membranen en daardoor is de opname van licht minder. De verteporfine wordt geactiveerd door het licht, hierdoor wordt duidelijk waarom PDT bij minimale classic en occulte membranen minder effectief is. Bij PDT is een indicatie dat de CNV niet groter is dan 5400µm. (Kanski, 2011; Lazic & Gabric, 2007)

Visus

PDT vermindert het risico van matig en fors visusverlies bij patiënten met CNV. Bij een ernstige afname van de visus mag er pas opnieuw behandeld worden als de visus in ieder geval hersteld is tot de beginvisus. (Coco *et al.*, 2011; Kaiser *et al.*, 2009; www.fk.cvz.nl)

Complicaties

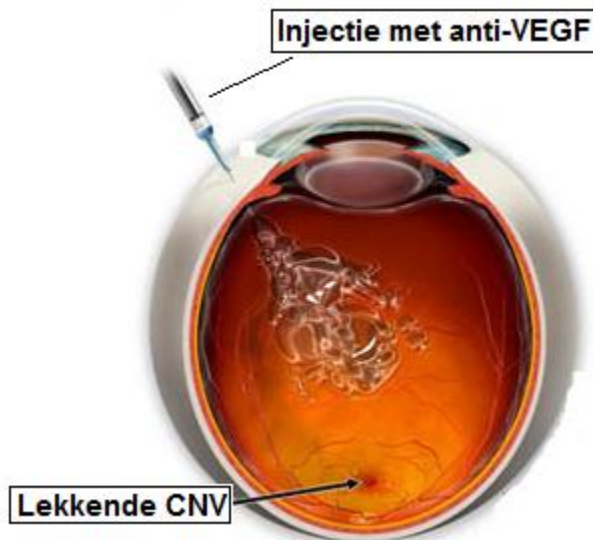
Bij PDT bij extensieve peripapillaire schade, bestaat een risico op het aanrichten van schade aan de nervus opticus. Ook worden lekkage van de vaten en terugkeer van de CNV genoemd (Coco *et al.*, 2011; Almony *et al.*, 2008; Potter & Szabo. 2007; Postelmans *et al.*, 2005)

Een overzicht van complicaties en bijwerkingen die kunnen optreden zijn weergegeven in tabel 3.

Complicaties en bijwerkingen van PDT met verteporfine		
1-10%	Oculair	visuele stoornissen (wazig zien, lichtflitsen, zwarte vlekken, donkere halo's, scotoom). Ernstige, meestal (deels) reversibele verminderde gezichtsscherpte.
	Injectieplaats	pijn, oedeem, extravasatie, ontsteking, uitslag.
	Systemisch	misselijkheid, lichtgevoelighedsreacties, rugpijn tijdens de infusie, asthenie, jeuk en hypercholesterolemie
0,1-1%	Oculair	netvliesloslating, vitreuze bloeding, (sub)retinale bloeding
	Injectieplaats	bloeding, verkleuring en overgevoeligheid.
	Systemisch	pijn, hypertensie, hypesthesie, koorts.
0,01-0,1%	Oculair	non-perfusie van retinale of choroïdale vaten. Gemeld is scheuring van het retinale pigmentepitheel
	Injectieplaats	Gemeld is blaarvorming.
	Systemisch	Gemeld zijn allergische reacties en vasovagale reacties, myocardinfarct , in het bijzonder bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, soms binnen 48 uur na de infusie.

Tabel 3, complicaties en bijwerkingen van PDT met verteporfine (www.fk.cvz.nl)

Anti-VEGF Therapie



Figuur 6, anti-VEGF,
(<http://www.myvisiontest.com/>)

Anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor) therapie is een behandeling om de groei van CNV tegen te houden. Ook wordt met deze therapie de kans op lekkages van de CNV kleiner. De behandeling wordt gedaan met bevacizumab (*Avastin*), ranibizumab (*Lucentis*) of een combinatie daarvan. (Rechtman *et al.*, 2011)

De behandeling

Door middel van een injectie wordt bevacizumab en/of ranibizumab in het glasvocht gespoten. (zie figuur 6.) Anti-VEGF blokkeert het VEGF groeiproces doordat het antilichaam zich in hoge mate bindt aan de VEGF-A. Dit voorkomt dat de

VEGF-A zich bindt aan de receptoren VEGFR-1 en VEGFR-2. (Kaiser *et al.*, 2009; www.fk.cvz.nl)

In de drie dagen voor de injectie met anti-VEGF moet de patiënt zichzelf vier keer per dag antimicrobiële druppels toedienen. (www.fk.cvz.nl) Herbehandelingen voor CNV zijn bij ranibizumab elke vier weken en bij bevacizumab elke zes weken. Iemand is uitbehandeld als de CNV verminderd is of vrij stabiel blijft. De patiënten krijgen tussen de follow-ups en na de behandeling een visuskaart en een Amslerkaart mee om thuis te monitoren. (Rechtman *et al.*, 2011; Han *et al.*, 2010; Kaiser *et al.*, 2009 www.fk.cvz.nl)

Bevacizumab en Ranibizumab

Bevacizumab is een menselijk monoklonaal antilichaam, wat tegen kanker op de markt is gebracht. Bevacizumab werkte niet goed tegen kanker, maar wel tegen CNV. Ranibizumab is een menselijk antilichaam dat speciaal gemaakt is voor het oog. Dit is wel een geregistreerd

middel. Bevacizumab heeft grotere moleculen dan ranibizumab. Door de grotere moleculen blijft bevacizumab langer in het glasvocht en hoeft het minder vaak geïnjecteerd te worden. Bevacizumab wordt in het oog geïnjecteerd met een concentratie van 1,25mg/0,05 ml en ranibizumab met een concentratie van 0,5mg/0,05 ml. Bevacizumab kost \$49,58 per behandeling en wordt in 40% van de gevallen gebruikt. Ranibizumab kost \$1950,- per behandeling en wordt in 4% van de gevallen gebruikt. (Zie tabel 4 voor een overzicht van de verschillen en overeenkomsten tussen bevacizumab en ranibizumab.) Bij 56% van de patiënten wordt een combinatie van bevacizumab en ranibizumab gebruikt. (CATT, 2011; Kanski, 2011; Waisbourd *et al.*, 2011; Rechtman *et al.*, 2011; www.fk.cvz.nl)

	Bevacizumab	Ranibizumab
Merknaam	<i>Avastin</i>	<i>Lucentis</i>
Antilichaam	Menselijk monoklonaal	Menselijk monoklonaal
Registratie	Niet-geregistreerd voor de behandeling van CNV oorspronkelijk op de markt gebracht tegen kanker	Geregistreerd middel voor de behandeling van CNV
Moleculen	Groot	Klein
Prijs per behandeling	\$49,58	\$1950,-
Percentage behandeling*	40%	4%
Concentratie	1,25mg/0,05 ml	0,5mg/0,05 ml
Herbehandeling	elke zes weken	elke vier weken

* In 56% van degenen die met anti-VEGF worden behandeld, wordt een combinatie van bevacizumab en ranibizumab gebruikt.

Tabel 4, verschillen en overeenkomsten tussen bevacizumab en ranibizumab.

Complicaties

Complicaties als endophthalmitis, retina scheuren, achterste glasvocht loslating (PVD), cataract progressie, uveïtis en glasvochtbloedingen worden genoemd. (CATT, 2011; Lazic & Gabric, 2007) Een overzicht van complicaties en bijwerkingen die kunnen optreden zijn te lezen in tabel 5.

Complicaties en bijwerkingen van bevacizumab	
>10%	leukopenie, trombocytopenie, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, hypertensie, diarree, misselijkheid, braken, asthenie, vermoeidheid.
1-10%	sepsis, abscessen, infectie, febriele neutropenie, anemie, dehydratie, cerebrovasculair accident, syncope, somnolentie, hoofdpijn, congestief hartfalen, supraventriculaire tachycardie, trombo-embolie (arterieel), diepveneuze trombose, bloedingen, pulmonale embolie, dyspneu, hypoxie, epistaxis, maag-darmperforatie/ fistels, ileus, darmobstructie, buikpijn, gastrointestinale stoornis, palmar-plantair erythrodysesthesie-syndroom, spierzwakte, proteinurie, urineweg infectie, pijn, lethargie.
Complicaties en bijwerkingen van ranibizumab	
>10%	verhoogde intraoculaire druk, hoofdpijn, vitritis, loslating van het glasvocht, retinale bloeding, visuele stoornissen, oogpijn, mouches volantes, conjunctivale bloeding, oogirritatie, gevoel van vreemde deeltjes in de ogen, toegenomen tranenvloed, blefaritis, droog oog, oculaire hyperemie, pruritus van het oog, artralgie, nasofaryngitis.
1-10%	anemie, retinale degeneratie, retinale stoornissen, retinale loslating, retinale scheur, loslating van het retinale pigmentepitheel, retinale pigmentepitheel scheur, verminderde gezichtsscherpte, glasvochtbloeding, afwijkingen van het glasvocht, uveïtis, iritis, iridocyclitis, cataract, cataract subcapsulair, posterieure capsulaire opacificatie, keratitis punctata, abrasie van de cornea, tekenen van ontsteking in de voorste kamer, wazig zien, bloedingen op de injectieplaats, oogbloeding, conjunctivitis, allergische conjunctivitis, oogafscheiding, fotopsie, fotofobie, oculair ongemak, ooglidooedeem, ooglidpijn, conjunctivale hyperemie, hoesten, misselijkheid, allergische reacties ('rash', urticaria, pruritus, erytheem, overgevoeligheid), angst.
0,1-1%	blindheid, endoftalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathie, adhesie van de iris, cornea-neerslag, cornea-oedeem, cornea striae, pijn op de injectieplaats, irritatie op de injectieplaats, abnormaal gevoel in het oog, ooglidirritatie.

Tabel 5, complicaties en bijwerkingen van bevacizumab en ranibizumab (www.fk.cvz.nl)

Resultaten

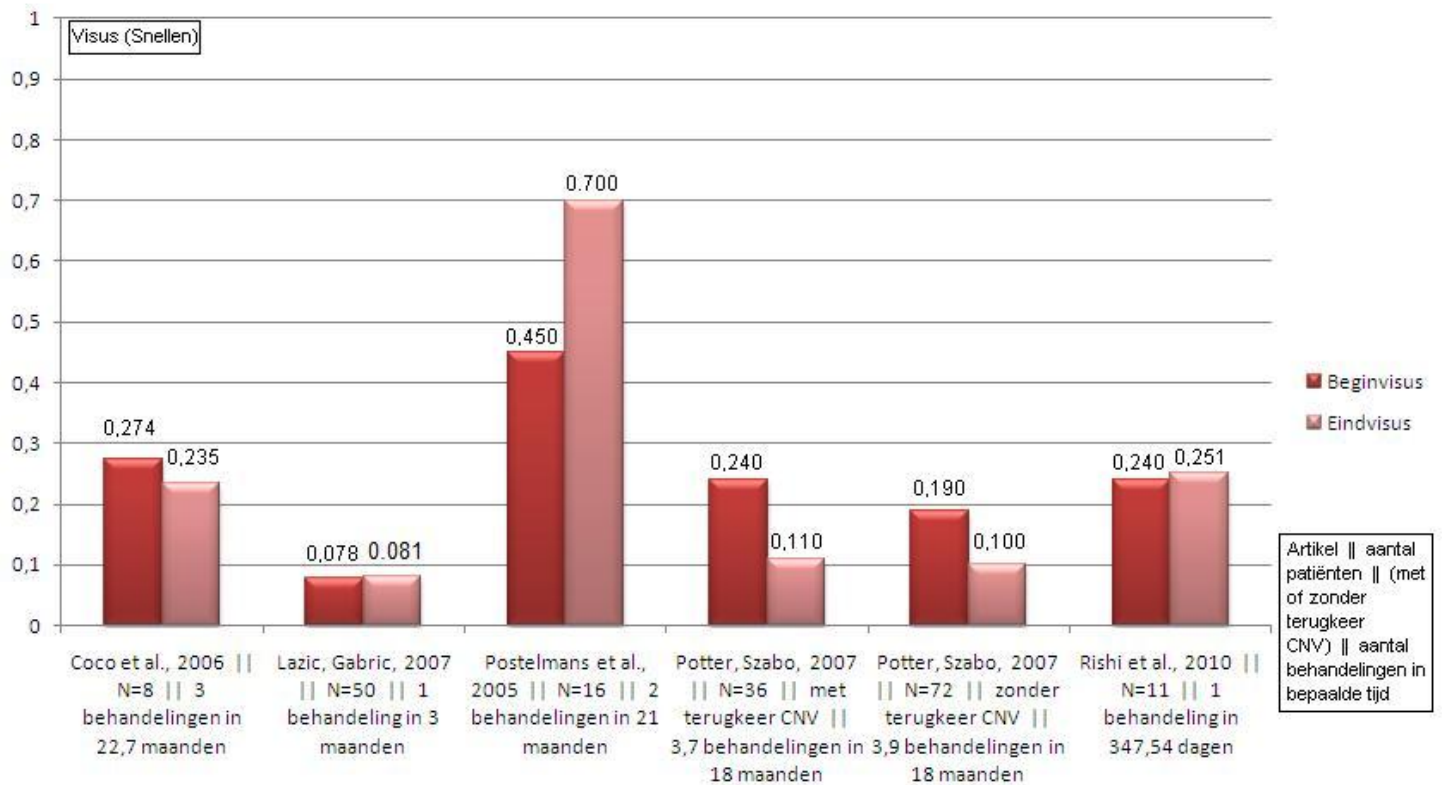
Visus

De visusresultaten van de gebruikte studies zijn vergeleken in de grafieken 1 t/m 4. Er is onderscheid gemaakt tussen de verschillende behandelingen: PDT (grafiek 1), anti-VEGF (grafiek 2) en combinatietherapie (grafiek 3). In grafiek 4 is een overzicht gegeven van de gemiddelde begin- en eindvisus van de verschillende behandelingen.

PDT

In grafiek 1 zijn de onderzoeksresultaten te zien uit de studies van Coco *et al.* (2006), Lazic & Gabric (2007), Postelmans *et al.* (2005), Potter & Szabo (2007), Rishi *et al.* (2010) waarin CNV met PDT wordt behandeld. De grafiek toont de gemiddelde begin- en eindvisus uit de bovengenoemde studies.

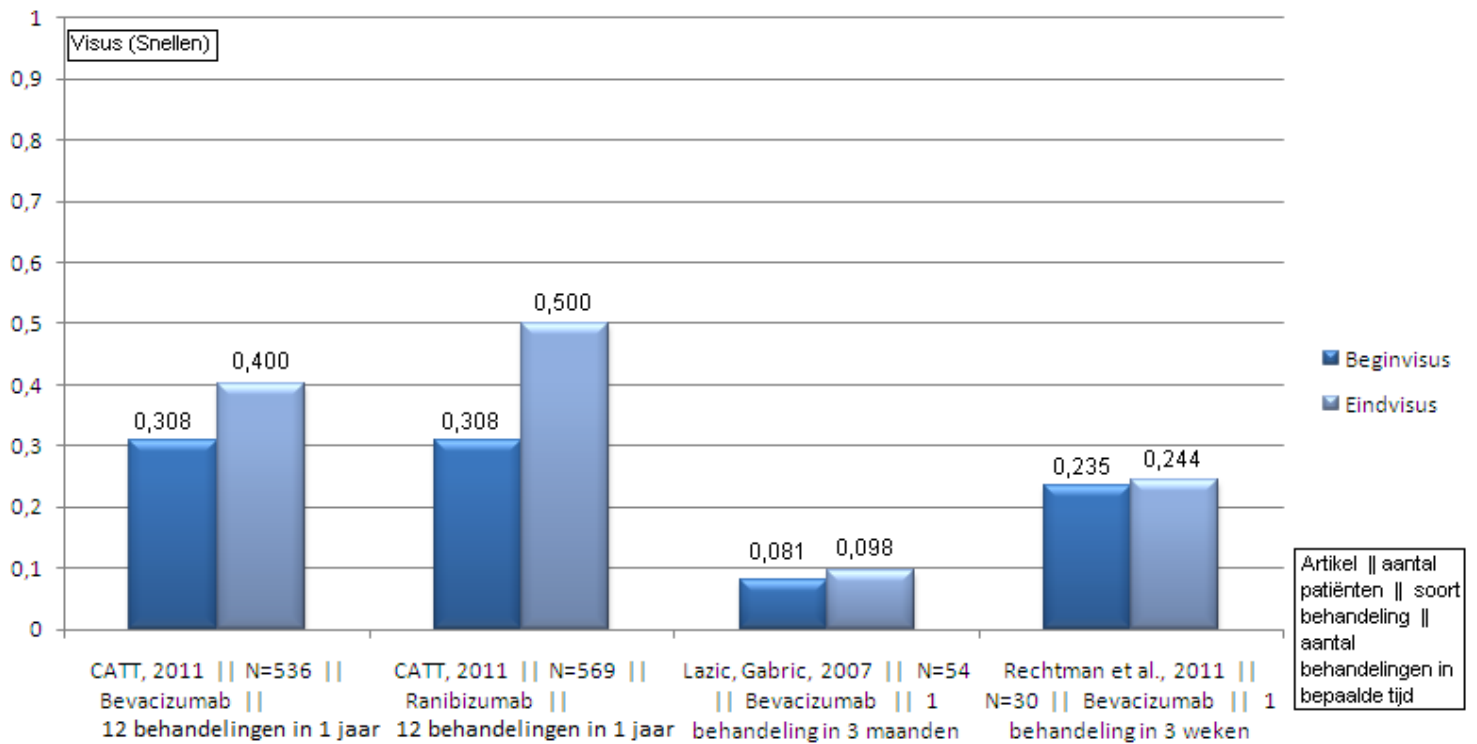
In het onderzoek van Postelmans *et al.* (2005) is een gemiddelde visusverbetering opgetreden van 0,250. Bij de onderzoeken van Coco *et al.* (2006) en Potter & Szabo (2007) is een verslechtering van de visus opgetreden en bij Lazic & Gabric (2007) en Rishi *et al.* (2010) blijft de visus nagenoeg gelijk. Opvallend is hierbij dat de beginvisus bij het onderzoek van Postelmans *et al.* (2005) hoger is dan bij de andere artikelen waarin PDT wordt onderzocht.



Grafiek 1, gemiddelde begin- en eindvisus van onderzoeken naar PDT.

Anti-VEGF

In grafiek 2 zijn de onderzoeksresultaten te zien uit de studies CATT (2011) , Lazic & Gabric (2007), Rechtman *et al.* (2011) waarin CNV met anti-VEGF (ranibizumab of bevacizumab) wordt behandeld. De grafiek toont de gemiddelde begin- en eindvisus uit de bovengenoemde studies.



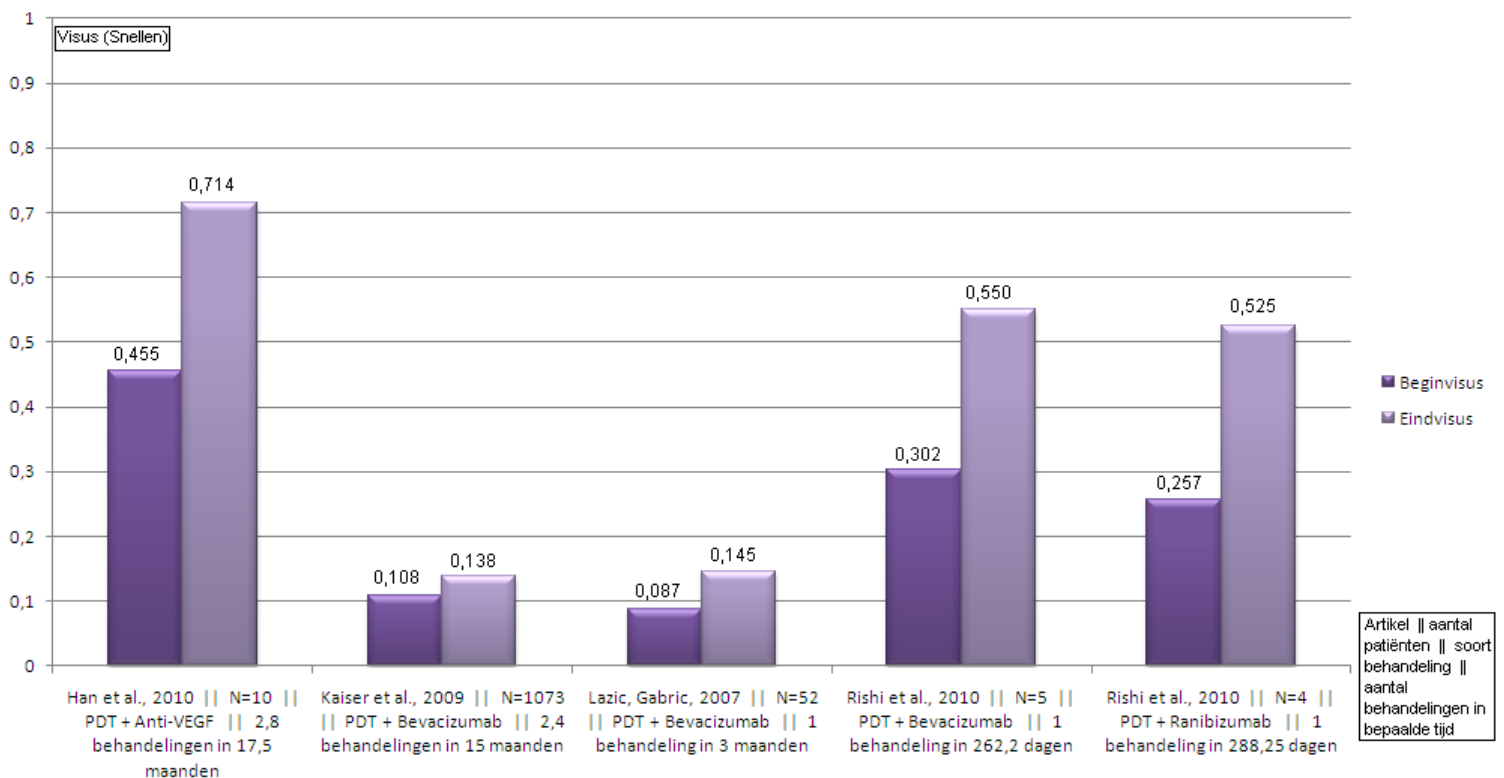
Grafiek 2, gemiddelde begin- en eindvisus van onderzoeken naar anti-VEGF.

In de CATT (2011) studie is de visus toegenomen. Bij de artikelen van Lazic & Gabric (2007) en Rechtman *et al.* (2011) neemt de visus ook toe, alleen in mindere mate toe. Bij de CATT (2011) studie is de gemiddelde beginvisus hoger, zijn er meer patiënten onderzocht en zijn er al twaalf anti-VEGF injecties gegeven. Bij de artikelen van Lazic & Gabric (2007) en Rechtman *et al.* (2011) hebben de patiënten één behandeling met anti-VEGF gehad.

Combinatietherapie

Als de CNV volgroeit is, worden de vaatjes bedekt met pericyten (beschermlaagje om de vaten) waardoor anti-VEGF therapie niet meer goed werkt. PDT werkt in dat geval beter omdat het de structuur van het neovasculair membraan vernietigt. Een combinatietherapie zou kunnen leiden tot betere uitkomsten en minder injecties met anti-VEGF. (www.oogartsen.nl)

In grafiek 3 zijn de onderzoeksresultaten te zien uit de studies van Han et al. (2010), Kaiser et al. (2009), Lazic & Gabric (2007), Rishi et al. (2010) waarin CNV met een combinatietherapie (PDT met ranibizumab of bevacizumab) wordt behandeld. De grafiek toont de gemiddelde begin- en eindvisus uit de bovengenoemde studies.



Grafiek 3, gemiddelde begin- en eindvisus van onderzoeken naar combinatietherapie (PDT met anti-VEGF).

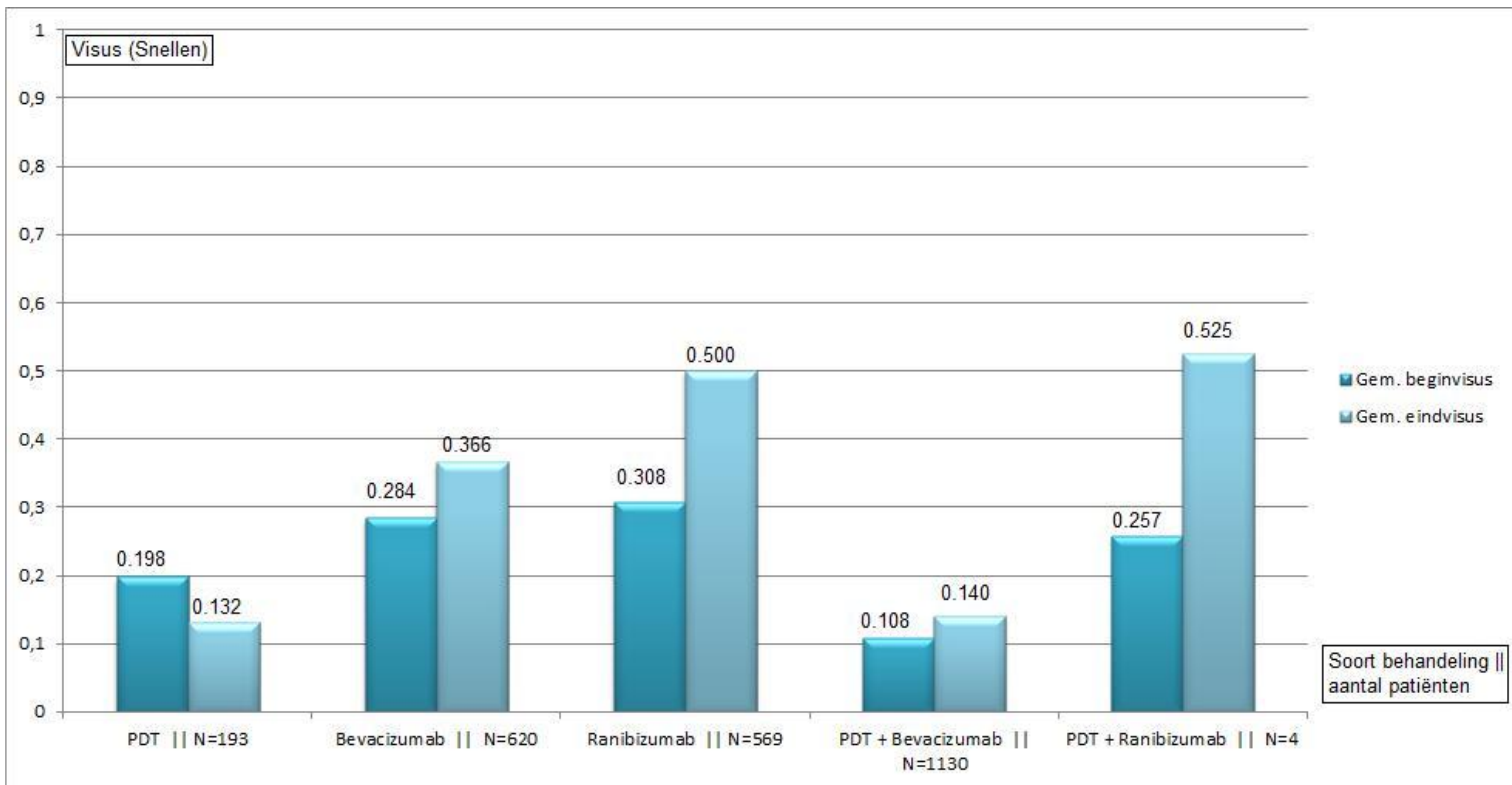
De gemiddelde visus neemt toe in alle onderzoeken naar combinatietherapie (Han et al. (2010), Kaiser et al. (2009), Lazic & Gabric (2007), Rishi et al. (2010)). Opvallend is dat bij Kaiser et al. (2009), Lazic & Gabric (2007) met de laagste beginvisus en het meest aantal patiënten de visus minder toeneemt dan bij Rishi et al. (2010) en Han et al. (2010)

Overzicht

In grafiek 4 is een overzicht gegeven van de gemiddelde begin- en eindvisus bij de verschillende behandelingen:

- PDT: Coco *et al.* (2006), Lazic & Gabric (2007), Postelmans *et al.* (2005), Potter & Szabo (2007), Rishi *et al.* (2010)
- Bevacizumab: CATT (2011), Lazic & Gabric (2007), Rechtman *et al.* (2011)
- Ranibizumab: CATT (2011)
- PDT met Bevacizumab: Kaiser *et al.* (2009), Lazic & Gabric (2007), Rishi *et al.* (2010)
- PDT met Ranibizumab: Rishi *et al.* (2010)

Grafiek 4 toont de gemiddelde begin- en eindvisus per behandeling uit de bovengenoemde studies.



Grafiek 4, gemiddelde begin- en eindvisus van PDT, bevacizumab, ranibizumab, PDT met bevacizumab en PDT met ranibizumab.

In grafiek 4 is te zien dat de visus toeneemt bij de anti-VEGF (met bevacizumab en ranibizumab) en bij de combinatie therapie (PDT met bevacizumab of PDT met ranibizumab). Bij PDT als monotherapie neemt de visus gemiddeld 0,066 af. Bij bevacizumab verbetert de visus gemiddeld met 0,082 en bij ranibizumab met 0,192. Bij combinatietherapie met bevacizumab is de gemiddelde visusverbetering 0.032. De combinatietherapie met ranibizumab is maar bij vier patiënten onderzocht, de visus is bij deze patiënten wel verbeterd.

Aantal behandelingen

Het aantal behandelingen en de gemiddelde behandelduur is belangrijk in het onderzoek vanwege de kans op complicaties en vanwege de belasting voor de patiënt.

Artikelen PDT	Aantal patiënten	Gem. aantal behandelingen	Gem. behandelduur
Coco <i>et al.</i> , 2011	8	3	22,7 mnd
Lazic, Gabric, 2007	50	1	3 mnd
Postelmans <i>et al.</i> , 2005	16	2	21 mnd
Potter, Szabo, 2007	108	3,8	18 mnd
Rishi <i>et al.</i> , 2010	11	1	11,4 mnd

Artikelen anti-VEGF	Aantal patiënten	Gem. aantal behandelingen	Gem. behandelduur
CATT, 2011	569 (Ran), 536 (Bev)	12	12 mnd
Lazic, Gabric, 2007	54 (Bev)	1	3 mnd
Rechtman <i>et al.</i> , 2011	30 (Bev)	1	3 wk

Artikelen combinatietherapie	Aantal patiënten	Gem. aantal behandelingen	Gem. behandelduur
Han <i>et al.</i> , 2010	10	2,8	17,5 mnd
Kaiser <i>et al.</i> , 2009	1073 (PDT+Bev)	2,4	15 mnd
Lazic, Gabric 2007	52 (PDT+Bev)	1	3 mnd
Rishi <i>et al.</i> , 2010	5 (PDT+Bev), 4 (PDT+Ran)	1	8,1 mnd

Tabel 6, overzicht van het aantal patiënten, behandelingen en gemiddelde behandelduur.

In tabel 6 is te zien dat de getallen van de gemiddelde behandelduur bij de onderzoeken naar PDT en combinatietherapie hoger liggen dan bij anti-VEGF. In dezelfde behandelduur zijn er bij anti-VEGF wel meer behandelingen nodig dan bij PDT en combinatietherapie.

Uit tabel 4 blijkt dat voor het onderzoek naar anti-VEGF therapie in het artikel van Lazic & Gabric (2007) en Rechtman *et al.* (2011) maar één behandeling is geweest en dat dit beide korte termijnstudies zijn. In de CATT (2011) studie is een jaar lang iedere maand een anti-VEGF injectie gegeven. In de anti-VEGF studie is er niet gemeten bij uitbehandelde ogen.

Bij combinatietherapie is het onderzoek naar PDT met ranibizumab Rishi *et al.* (2010) niet betrouwbaar omdat er maar vier patiënten zijn onderzocht. Bij Han *et al.* (2010) wordt geen onderscheid gemaakt tussen ranibizumab en bevacizumab,

Complicaties

In tabel 7 is een overzicht weergegeven van de verschillende behandelmethodes met het aantal complicaties en de aard van de complicaties. Bij de patiënten die met PDT behandeld werden kwam alleen terugkeer van de CNV en lekkage van de vaten voor. Bij het onderzoek naar anti-VEGF therapie kwamen ernstigere complicaties voor. Vooral in het artikel van Lazic & Gabric (2007) kwamen bij de 54 patiënten vijftien complicaties voor. Aangezien bevacizumab één keer in de zes weken gegeven moet worden brengt dit een groot risico met zich mee. Bij de CATT (2011) studie zijn er in verhouding met het aantal patiënten en behandelingen aanzienlijk minder complicaties in vergelijking met het artikel van Lazic & Gabric (2007) bij anti-VEGF.

Artikelen PDT	Aantal complicaties	Soort complicatie
Coco <i>et al.</i> , 2011	8	Lekkage van de vaten
Lazic, Gabric, 2007	0	n.v.t.
Postelmans <i>et al.</i> , 2005	1	Neovasculaire activiteit
Potter, Szabo, 2007	36	Terugkeer van CNV
Rishi <i>et al.</i> , 2010	onbekend	onbekend

Artikelen anti-VEGF	Aantal complicaties	Soort complicatie
CATT, 2011	2 (Ran) , 4 (Bev)	6 Endophthalmitis *
Lazic, Gabric, 2007	15 (Bev)	3 RPE scheuren, 8 PVD, 4 cataract progressies
Rechtman <i>et al.</i> , 2011	onbekend	onbekend

Artikelen combinatietherapie	Aantal complicaties	Soort complicatie
Han <i>et al.</i> , 2010	onbekend	onbekend
Kaiser <i>et al.</i> , 2009	8 oculaire (3/8 Bev, 1/8 PDT+Bev, 4 onbekend)**	onbekend
Lazic, Gabric 2007	7	4 PVD, 3 cataract progressies
Rishi <i>et al.</i> , 2010	onbekend	onbekend

*Uveitis, retinal detachment, vaatocclusie of embolie, retina scheur, glasvochtbloeding kwamen elk in minder dan 1% van de patiënten voor.

**Er vonden ook 22 niet-oculaire complicaties plaats, volgens Kaiser *et al.* (2009) had dit niets te maken met de PDT en/of Anti-VEGF behandeling

Tabel 7, overzicht van het aantal complicaties en soort complicatie

Discussie

In dit literatuuronderzoek zijn artikelen vergeleken met een verschillende behandelduur. De artikelen Lazic & Gabric (2007), Rechtman *et al.* (2011), Potter & Szabo (2007) en de CATT studie (2011) zijn de resultaten na een vaste behandelduur gemeten. (tabel 4)

Bij de onderzoeken van Coco *et al.* (2011), Postelmans *et al.* (2005), Rishi *et al.* (2010), Han *et al.* (2010) en Kaiser *et al.* (2009) zijn de resultaten gemeten bij 'uitbehandelde' ogen, waarbij de behandel tijd en het aantal behandelingen een variabele is. De behandelduur in de artikelen is gemiddeld bij PDT en combinatietherapie langer dan bij artikelen van de anti-VEGF therapie. Bij de onderzoeken over langere tijd bestaat er een kans dat er meer externe factoren een rol spelen.

In de artikelen over PDT (Coco *et al.*, 2006; Lazic, Gabric, 2007; Postelmans *et al.*, 2005; Potter, Szabo, 2007; Rishi *et al.*, 2010) worden gemiddeld minder patiënten onderzocht dan bij de artikelen over anti-VEGF en combinatietherapie. De combinatietherapie met ranibizumab is echter niet betrouwbaar omdat deze maar bij vier patiënten is onderzocht.

In de artikelen van Rishi *et al.* (2007), Rechtman *et al.* (2011) en Han *et al.* (2010) worden er geen complicaties genoemd. De vraag hierbij is of dit betekent dat er geen complicaties zijn opgetreden of dat die factor achterwege is gelaten. In de artikelen Coco *et al.* (2011), Potter & Szabo (2007), Postelmans *et al.* (2005) worden als complicaties alleen terugkeer van CNV of lekkage van de vaten genoemd. De vraag daarbij is of dit een complicatie is of nieuwe activiteit van de vaten.

De grootte en de classificatie van de CNV zou ook invloed kunnen hebben op het effect van de behandeling. Dit is niet meegenomen in het onderzoek. In de artikelen van Coco *et al.* (2011) en Han *et al.* (2010) wordt geen classificatie genoemd. In de artikelen van Lazic & Gabric (2007), Postelmans *et al.* (2005), Potter & Szabo (2007), Rishi *et al.* (2010), CATT (2011), Rechtman *et al.* (2011) en Kaiser *et al.* (2009) wordt dit wel genoemd. Alleen in de artikelen van Postelmans *et al.* (2010), Rishi *et al.* (2010) en is (ook) sprake van (predominantly) classic.

In de artikelen van Rishi *et al.* (2010), Rechtman *et al.* (2011), Han *et al.* (2010) en Kaiser *et al.* (2009) wordt de grootte van de CNV laesie aan de start van het onderzoek niet genoemd. In de artikelen van Coco *et al.* (2011) en Lazic & Gabric (2007) worden alleen de grootste laesies

genoemd. Alleen in de artikelen van Postelmans *et al.* (2005) en Potter & Szabo (2007) wordt de grootte van de neovasculaire laesie genoemd. Deze artikelen zitten beide in de groep die behandeld worden met PDT. In de CATT (2011) studie wordt alleen de dikte van de laesie genoemd.

Conclusie

Visus

De resultaten uit dit onderzoek tonen aan dat anti-VEGF therapie het meest positieve effect heeft op de visus bij patiënten met CNV in vergelijking met PDT. Daarbij heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van bevacizumab omdat de visusverbetering bij ranibizumab groter is.

Combinatietherapie heeft een positiever effect op de visus dan PDT, maar een minder positief effect op de visus dan anti-VEGF.

Complicaties

De resultaten uit dit onderzoek tonen aan dat er bij PDT de minste complicaties optreden. Door het aantal behandelingen die nodig zijn bij anti-VEGF wordt de kans op complicaties ook nog vergroot. De aard van de complicaties die in dit onderzoek zijn gevonden zijn bij anti-VEGF erger dan bij PDT. Wat complicaties betreft heeft PDT een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anti-VEGF.

Combinatie

Anti-VEGF heeft dus het meest positieve effect op de visus en PDT geeft de minste complicaties.

Bij een combinatietherapie wordt een positief effect op de visus behaald, ook op lange termijn. PDT zorgt ervoor dat het lekken van de vaten gestopt wordt en anti-VEGF zorgt ervoor dat de CNV niet uitbreidt door de VEGF die vrijkomt na PDT. Door de combinatietherapie hoeft anti-VEGF minder vaak geïnjecteerd te worden waardoor de kans op complicaties minder groot is. De combinatietherapie met bevacizumab een goede methode omdat de moleculen van bevacizumab langer in het oog blijven dan ranibizumab en omdat bevacizumab de goedkoopste methode is.

Aanbevelingen

Rekening houdend met de visus, het aantal behandelingen en complicaties wordt de combinatietherapie aanbevolen. Combinatietherapie heeft een positief effect op de visus. Het aantal behandelingen is minder dan anti-VEGF en is gelijk aan het aantal behandelingen bij PDT, waardoor combinatietherapie een minder grote kans heeft op complicaties dan bij een behandeling met anti-VEGF en waardoor het patiëntvriendelijker is.

Nader onderzoek kan gedaan worden naar de behandeling van de verschillende soorten CNV (occult, minimally classic, predominantly classic en classic), omdat dat niet meegenomen is in dit onderzoek. Om de meest effectieve behandeling uit te voeren is het van belang welke behandeling per type CNV de meest positieve visus behaalt en de minste complicaties.

De combinatietherapie geeft positieve onderzoeksresultaten. Een aanbeveling is om te onderzoeken welk protocol voor combinatietherapie het beste is. In dit onderzoek zijn de resultaten van maar vier personen die met de combinatietherapie met ranibizumab zijn onderzocht. Een aanbeveling is om te onderzoeken welke combinatietherapie de meest positieve resultaten toont, de combinatietherapie met ranibizumab of met bevacizumab.,

In dit onderzoek zijn de behandelingen met PDT, anti-VEGF en combinatietherapie vergeleken. Een aanbeveling is om te onderzoeken of combinatietherapie of 'triple-therapie' het meest effectief is in de behandeling van CNV.

Literatuurlijst

Literatuur

- Almony, A., Thomas, M.A., Atebara, N.H., Holekamp, N.M., Del Prior, L.V. (2008) Long-term Follow-up of Surgical Removal of Extensive Peripapillary Choroidal Neovascularization in Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome, *Ophthalmology*, 115, 540-545
- Cashman, S.M., Ramo, K., Kumar-Singh, R. (2011) A Non Membrane-Targeted Human Soluble CD59 Attenuates Choroidal Neovascularization in a Model of Age Related Macular Degeneration, *PLoS ONE*, 6 (4), e19078
- CATT, The members of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trials (CATT) research group (2011) Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *N. Engl J Med.* 364 (20), 1897-1908
- Coco, R.M., Souza, C.F. (2007) Photodynamic Therapy for Subfoveal and Juxtafoveal Choroidal Neovascularization Associated with Punctate Inner Choroidopathy, *Ocular Immunology and inflammation*, 9, 27-29
- European Medicines Agency (2010) *EPAR-samenvatting voor het publiek*. London
- Farmacotherapeutisch Kompas (2012) [online]
Beschikbaar op: www.fk.cvz.nl [geopend 02 januari 2012]
- Guymer, R.H., (2007) Managing neovascular age-related macular degeneration: a step into the light, *MJA*, 186-(6), 276-277
- Han, D.P., McAllister, J.T., Weinberg, D.V., Kim J.E., Wiostko, W.J. (2010) Combined intravitreal anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy for juxtafoveal and extrafoveal choroidal neovascularisation as an alternative to laser photocoagulation, *Eye*, 24, 713–716
- Kaiser, P.K., Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee (2009) Verteporfin Photodynamic Therapy Combined With Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology*, 116, 747-755
- Kanski, J.J. (2011) *Clinical Ophthalmology, a systematic approach*, 7th ed. China, Elsevier, 623-626

-
- Keam, S.J., Scott, L.J., Curran, M.P. (2003) Verteporfin, A Review of its Use in the Management of Subfoveal Choroidal Neovascularisation, *Drugs*, 63 (22), 2521-2554
 - Lazic, R., Gabric, N. (2007) Verteporfin Therapy and Intravitreal Bevacizumab Combined and Alone in Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology*, 114, 1179–1185
 - Oogheekunde (2011) [online]
Beschikbaar op: www.oogartsen.nl [geopend 02 januari 2012]
 - Postelmans, L., Pasteels, B., Coquelet, P., Caspers, L., Verougstraete, C., Leys, A., Wirix, M., Mauget-Faÿsse, M., Quaranta, M., Rolland, F., Snyers, B., Smets, E. (2005) Photodynamic Therapy for Subfoveal Classic Choroidal Neovascularization Related to Punctate Inner Choroidopathy (PIC) or Presumed Ocular Histoplasmosis-Like Syndrome (POHS-Like), *Ocular Immunology and Inflammation*, 13, 361–366
 - Potter, M.J., Szabo, M.S. (2007) Recurrence of choroidal neovascularisation after photodynamic therapy in patients with age-related macular degeneration, *Br. J. Ophthalmol*, 91, 753-756
 - Rechtman, E., Stalmans, I., Glovinsky, V., Breusegem, B., Moisseiev, J., Calster, J., Harris, A. (2011) The effect of intravitreal bevacizumab (Avastin®) on ocular pulse amplitude in neovascular age-related macular degeneration, *Clinical Ophthalmology*, 2011-5, 37-44
 - Rishi, P., Rishi, E., Venkataraman, A., Gopal, L., Sharma, T., Bhende, M., Ratra, D., Sen, P.R., Sen, P. (2011) Photodynamic monotherapy or combination treatment with intravitreal triamcinolone acetonide, bevacizumab or ranibizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia, *Indian J Ophthalmol*, 59, 242-246
 - Schmidt-Erfurth, U., Kriechbaum, K., Oldag, A. (2007) Three-Dimensional Angiography of Classic and Occult Lesion Types in Choroidal Neovascularization, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48, 1751-1760
 - Waisbourd, M., Goldstein, M., Loewenstein, A. (2011) National Survey of the Ophthalmic Use of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs in Israel, *IMAJ*, 2011-13, 141-146

Afbeeldingen

- Alley Retina Associates (2010) *Patient information* [online]
Beschikbaar op: <http://www.valleyretina.com/info-surg/info-surg-photodynamic.html>
[geopend 02 januari 2012]
- Eye illustrations (2011) *Eye conditions & Diseases Illustrations* [online]
Beschikbaar op: <http://www.jirehdesign.com/EyeIllustrations/eyeConditions4.htm>
[geopend 02 januari 2012]
- Lafaut, B.A., Bartz-Schmidt, K.U., Broecke, van den C., Aisenbrey, S., Laey, J.J., Heiman, K. (2000), Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation, *Br J Ophthalmol*, 84, 239-243
- MyVisionTest News archive (2011) Smaller needles and beveled intravitreal injection technique offer superior results [online]
Beschikbaar op: <http://www.myvisiontest.com/newsarchive.php> [geopend 02 januari 2012]

Afbeelding voorpagina

- Wet Age-related Macular Degeneration (2011) *Choroidal Neovascularization – What's that?* [online]
Beschikbaar op: <http://www.webrn-maculardegeneration.com/wet-macular-degeneration.html> [geopend 02 januari 2012]

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.