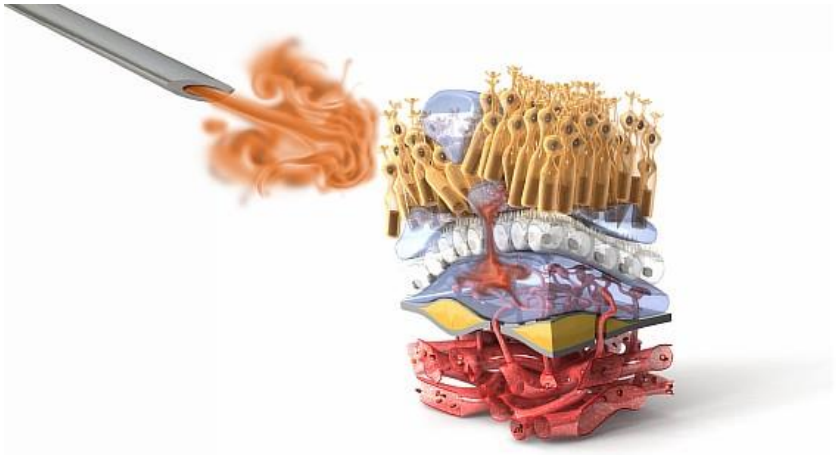
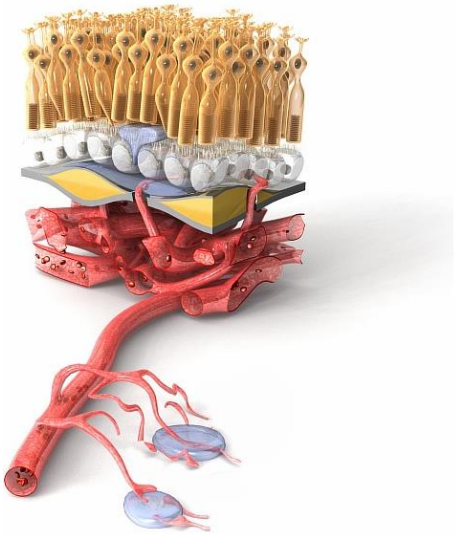
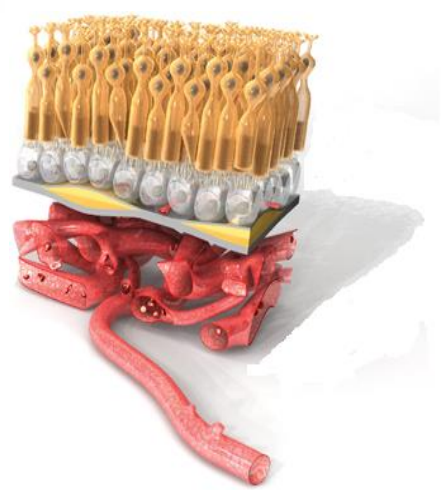
Aflibercept bij Exsudatieve Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie







Bron: http://www.scienceofamd.org/treat/

Moor, J.Y. de **jolie.demoor@student.hu.nl**

Nauta, M. **martin.nauta@student.hu.nl**

31 mei 2013

Optometrie, UVO (Uitvoeren van Onderzoek)

Aflibercept bij Exsudatieve Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie

Jolie de Moor	jolie.demoor@student.hu.nl	1501087
Martin Nauta	martin.nauta@student.hu.nl	1583788

31 mei 2013

Optometrie, UVO (Uitvoeren van Onderzoek)

Samenvatting

Doel: Onderzoeken welke behandeling het beste werkt bij exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie, ranibizumab (Lucentis®) of het nieuwe medicijn aflibercept (Eylea®). Er wordt gekeken naar de best gecorrigeerde visus en de centrale retinadikte.

Methode: Literatuurstudie. Er is gebruik gemaakt van wetenschappelijke artikelen, gevonden via de online databank Pubmed. De gebruikte artikelen zijn gepubliceerd in de afgelopen zeven jaar.

Resultaten: De doseringen die goede resultaten leveren wat betreft de visus en de centrale retinadikte zijn bij aflibercept 2,0 mg per vier weken en 2,0 mg per acht weken. Het aantal behandelingen bij de eerst genoemde dosering is 4,6 per jaar, bij de tweede dosering is dit 6,0 per jaar. Bij ranibizumab gaven de doseringen van 0,5 mg per vier weken of PRN goede resultaten bij zowel de visus als de centrale retinadikte. Het aantal behandelingen bij 0,5 mg per vier weken is 12,0 per jaar, bij 0,5 mg PRN is dat 6,9 per jaar.

Conclusie: Aflibercept en ranibizumab geven beide goede resultaten die met elkaar vergelijkbaar zijn bij de behandeling van exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De beste resultaten zijn bereikt met 2,0 mg aflibercept eens per vier of acht weken en 0,5 mg ranibizumab per vier weken of PRN. Aflibercept kan minder gedoseerd worden dan ranibizumab, waardoor de kans op bijwerkingen verlaagd. Ook kunnen de kosten daardoor lager zijn met aflibercept vergeleken met ranibizumab. De prijzen per behandeling zijn bij aflibercept tussen €1333,36 en €1716,91 en bij ranibizumab €1676,27.

Abstract

Purpose: To examine the treatment results of ranibizumab and aflibercept in patients with exudative age-related macular degeneration. In this research is focused on the best-corrected visual acuity and the central retinal thickness.

Method: Literature study. The articles that are used are scientific and are found in the online database Pubmed. These articles are published in the last seven years.

Results: The doses with good results in visual acuity and central retinal thickness in aflibercept are 2.0 mg once a month or once in two months. The number of treatments at the first dose is 4.6 per year, and at the second dose 6.0 per year. In ranibizumab the doses with good results in visual acuity and central retinal thickness are 0.5 mg once a month or PRN. The number of treatments at 0.5 mg per four weeks is 10.0 per year, at 0.5 mg PRN 6.9 per year.

Conclusion: Both aflibercept and ranibizumab give good results which are comparable in de treatment for exudative age-related macular degeneration. The best results are achieved with 2.0 mg aflibercept once a month or once in two months and 0,5 mg ranibizumab once a month or PRN. Aflibercept can be less dosed than ranibizumab, which possibly gives less adverse effects. The costs per year could also be less with aflibercept than with ranibizumab. The costs of a treatment with aflibercept lies between €1333.36 and €1716.91, with ranibizumab this is €1676.27.

Inleiding

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie is de meest voorkomende oorzaak van visusverlies, die leidt tot slechtziendheid, vooral bij personen boven de 60 jaar in westerse landen (Nguyen *et al*., 2009). In Nederland zijn ongeveer 300.000 mensen slechtziend, hiervan hebben ongeveer 68.000 mensen leeftijdsgebonden maculadegeneratie (MD Vereniging, 2012).

Maculadegeneratie

Van alle patiënten met maculadegeneratie heeft ongeveer 90% de droge, atrofische vorm en ongeveer 10% de natte, exsudatieve vorm (Erhorn, 2012). Bij maculadegeneratie gaat het om het centrale zicht dat vermindert. Het beeld in de periferie blijft nog wel goed (Afbeelding 1).



Afbeelding 1: Zicht met maculadegeneratie. Bron: http://www.mdvereniging.nl/index.php?p=87600

De eerste verschijnselen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn drusen en/of veranderingen van het retinaal pigmentepitheel (RPE) in de macula. Drusen zijn afzettingen van afvalstoffen tussen het RPE en het membraan van Bruch, waardoor het beeld verstoord wordt. De retina die normaal vlak is krijgt vervormingen, wat leidt tot geleidelijke visusvermindering en metamorfopsie (Miller, 2013; Kanski, 2007). De atrofische vorm wordt gekenmerkt door een langzame vermindering van de fotoreceptoren, het RPE en de choriocapillaris (Kanski, 2007).

De exsudatieve vorm staat bekend om de choroïdale neovascularisatie. Hierbij vormen zich nieuwe bloedvaten onder de retina (Erhorn, 2012). Van leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn verschillende stadia (Tabel 1).

Exsudatieve maculadegeneratie valt onder categorie 4, omdat de exsudatieve vorm een ernstige bedreiging is voor de visus (Miller, 2013). Exsudatieve maculadegeneratie begint met metamorfopsie en de klacht wazig zien in het centrale zicht.

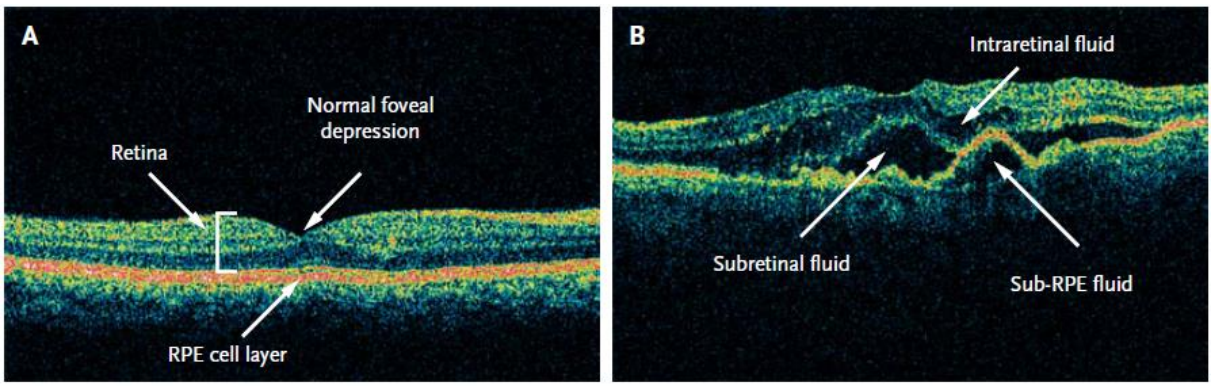
Tabel 1: Classificatie van AMD volgens de AREDS Study Definitions (Friedman et al., 2009). µm = micrometer.

	Type AMD	Omschrijving
Categorie 1	-	Minder dan 5 kleine (<63 µm) drusen.
Categorie 2	Milde AMD	Meerdere kleine drusen of een enkele niet-extensieve gemiddelde (63-124 µm) drusen of pigmentafwijkingen.
Categorie 3	Tussenliggende AMD	Extensieve gemiddelde grootte drusen of 1 of meer grote (>125 µm) drusen of niet-centrale geografische atrofie.
Categorie 4	Vergevorderde AMD	Visusvermindering (<20/32) door AMD in 1 oog door centrale, subfoveale geografische atrofie of exsudatieve maculadegeneratie.

Choroïdale neovascularisatie

Exsudatieve maculadegeneratie gaat samen met choroïdale neovascularisatie. Het membraan van Bruch is verdikt door drusen en afgegeven stoffen vanuit het RPE. Dit veroorzaakt een minder stabiel beeld.

De gemiddelde retinadikte bij een gezond oog is ongeveer 250 µm. De centrale retinadikte bij de fovea, is ongeveer 212 µm (Oogartsen.nl, 2004). Bij choroïdale neovascularisatie groeien nieuwe, zwakke vaten vanuit de choriocapillaris, waardoor de retinadikte kan toenemen. Door breuken in het membraan van Bruch komen ze onder het RPE te liggen. Deze nieuwe bloedvaten kunnen sneller lekken, waardoor er bloed en ander vocht onder de retina komt. Dit wordt occulte choroïdale neovascularisatie genoemd. Bij deze vorm van choroïdale neovascularisatie vermindert het zicht wel, maar in geringe mate. Als de choroïdale neovascularisatie door het RPE breekt is er sprake van klassieke choroïdale neovascularisatie. Hier komt het in een subretinale ruimte, waardoor er ernstiger visusverlies ontstaat. Van deze groep heeft 80 tot 90% ernstig visusverlies (European Medicines Agency, 2012; Erhorn, 2012; Kanski, 2007).



Afbeelding 2: Vocht in en rond de macula. Bron: Martin et al. (2011)

Vascular endothelial growth factor

Bij het ontstaan van choroïdale neovascularisatie speelt vascular endothelial growth factor (VEGF) een belangrijke rol (Erhorn, 2012; Heier *et al*., 2011). Er is waarschijnlijk een onbalans tussen het groeistimulerende VEGF en de pigment epithelium-derived factor (PEDF), dat de groei onderdrukt (Erhorn, 2012). Er zijn drie soorten VEGF-receptoren die op de choriocapillaris zitten. Twee daarvan worden geactiveerd door VEGF-A, dat afgegeven wordt door het RPE. VEGF-A stimuleert de vorming van nieuwe vaten en de receptoren voor een hogere doorlaatbaarheid van de vaten. Deze VEGF-A speelt een belangrijke rol bij exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie (Witmer *et al*., 2003). Om VEGF tegen te gaan bestaan er tegenwoordig intravitreale injecties met anti-VEGF medicatie. Deze injecties remmen de werking van de VEGF (Stewart *et al*., 2012). De injecties zorgen ervoor dat de VEGF-A zich niet meer kan binden aan de receptoren (Afbeelding 3). Doordat deze binding er niet meer is, neemt de werking van de VEGF af en zal de neovascularisatie verminderen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013).

Behandelmethoden

Op dit moment zijn er meerdere methoden waarmee exsudatieve maculadegeneratie behandeld wordt. Er wordt het meest gebruik gemaakt van intravitreale injecties. De meest gebruikte medicijnen zijn de anti-VEGF injecties met ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®). Pegaptanib, ook een intravitreale anti-VEGF injectie, wordt minder vaak gebruikt. Een andere manier van behandelen is fotodynamische therapie, waarbij verteporfine in een arm wordt ingespoten en vervolgens door belichting wordt geactiveerd. Op 22 november 2012 is er met het medicijn aflibercept (Eylea® of VEGF-Trap®) een nieuw medicijn goedgekeurd in Europa. Alle behandelingen zijn erop gericht om achteruitgang tegen te gaan. Bij ranibizumab en bevacizumab geeft het in een heel aantal gevallen zelfs een lichte verbetering (Stewart *et al*., 2012). Pegaptanib en verteporfine vertragen de achteruitgang, maar kunnen het niet stopzetten (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013; Kanski, 2007).

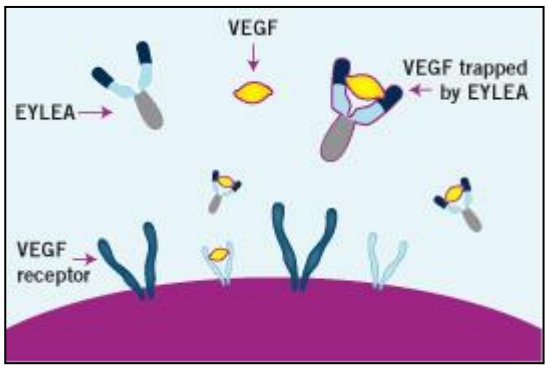
Ranibizumab

Ranibizumab heeft als merknaam Lucentis®. Het valt onder de groep anti-neovasculaire geneesmiddelen. De middelen in deze groep remmen neovascularisatie. Ranibizumab is een medicijn wat intraoculair ingespoten wordt door een oogarts en het zorgt ervoor dat de visus zich stabiliseert of zelfs een lichte vooruitgang boekt. Ranibizumab bindt zich als antilichaam aan VEGF-A. Door zich aan VEGF-A te binden, kan dit geen contact maken met de receptoren, waarmee het neovascularisatie en macula oedeem terugdringt. Ranibizumab heeft een werkingsduur van 30 dagen (Heier *et al.,* 2011). De geadviseerde hoeveelheid is

de eerste drie maanden, één keer per maand een injectie met 0,5 mg ranibizumab. Hierna maandelijks controleren en een injectie wanneer het nodig is. Tussen twee injecties moet minimaal één maand zitten (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013).

Aflibercept

Aflibercept is ook bekend onder de merknamen Eylea® of VEGF-Trap® (Erhorn, 2012). Het is een nieuw medicijn als behandeling van exsudatieve, leeftijdsgebonden maculadegeneratie en valt net als ranibizumab onder de anti-neovasculaire geneesmiddelen. De toedieningsvorm is gelijk aan elkaar. Beiden worden ze toegediend door middel van een intravitreale injectie. Aflibercept bindt zich aan VEGF-A, VEGF-B en gerelateerde placenta groei factor. Hierdoor wordt het contact met de receptoren verbroken, waardoor het de neovascularisatie terugdringt (Erhorn, 2012; Browning *et al.*, 2012). Volgens Heier *et al*. (2011) heeft aflibercept een werkingsduur van tien tot twaalf weken. Door Stewart *et al*.(2012) wordt aangegeven dat de bindingsactiviteit aan VEGF 140 maal groter is dan de binding van ranibizumab aan VEGF. Deze gegevens lijken erop te wijzen dat een behandeling met aflibercept minder vaak hoeft worden uitgevoerd. Het Comittee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adviseert eerst drie maandelijkse doseringen, gevolgd door doseringen elke twee maanden. In het tweede jaar kan er een dosering worden gegeven wanneer het nodig is (European Medicines Agency, 2012; Heier *et al*., 2012; Erhorn, 2012).



Afbeelding 3: werking Aflibercept op VEGF. Bron: http://www.eylea.us/index.php?id=34

Risicofactoren leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Het is niet bekend waardoor maculadegeneratie precies ontstaat, wel zijn er een aantal risicofactoren die de kans vergroten om maculadegeneratie te krijgen. De eerste staat al in de naam, hoe hoger de leeftijd, hoe groter de kans op het ontwikkelen van maculadegeneratie. Verder is de aanwezigheid van leeftijdsgebonden maculopathie een risico, zeker in combinatie met drusen. Verdere risicofactoren zijn: Het kaukasische ras, een positieve familiegeschiedenis, roken, obesitas en hypertensie. Patiënten met vooral nucleair cataract lopen een groter risico. Een cataractoperatie kan een verergering van de maculadegeneratie veroorzaken, zeker als er al een hoger risico bestaat zoals samenvloeiende drusen (Kanski, 2007).

Bijwerkingen

Het toedienen van een medicijn is nooit zonder risico's van bijwerkingen. Zeker niet als het een intraoculaire injectie betreft. De toedieningsmethode is meestal de oorzaak van bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn een verhoogde oogdruk, oogpijn, vitritis, glasvochtloslating, mouches volantes, retinale bloedingen, visuele stoornissen, conjunctivale bloedingen, oogirritatie, toename van de traanhoeveelheid, droge ogen, oculaire hyperemie, blepharitis, hoofdpijn, netvliesloslating, netvliesdegeneraties, netvliesscheur, glasvochtbloedingen, uveïtis, iritis, iridocyclitis, cataract. De bijwerkingen van aflibercept komen overeen met de bijwerkingen van ranibizumab (Heier *et al*., 2012; Farmacotherapeutisch Kompas, 2013; Brown *et al*., 2011).

Kosten

Bij nieuwe medicijnen spelen ook de kosten een belangrijke rol. De exacte prijzen van aflibercept zijn nog niet bekend. Daarom is er een 'verwachte' berekening gemaakt. Deze is gemaakt op zeven behandelingen in het eerste jaar, de eerste drie maanden maandelijks en vervolgens om de twee maanden. In het tweede jaar is uitgegaan van vier behandelingen, een inschatting van toediening wanneer nodig. Voor de behandeling van ranibizumab is uitgegaan van acht behandelingen in het eerste jaar en zeven behandelingen in het tweede jaar. Bij aflibercept worden de kosten over twee jaar geschat tussen de £11.473 en £14.773. Dit komt neer op €14.667 en €18.886 Bij ranibizumab zijn deze kosten over twee jaar £19.668, wat neer komt op €25.144. De kosten van bevacizumab zijn £8.480, omgerekend €10.841. Als deze prijzen omgerekend worden per behandeling wordt de prijs van aflibercept tussen €1333,36 en €1716,91. Voor ranibizumab €1676,27 en voor bevacizumab €677,56. Bij deze prijzen zijn alleen het medicijn en de administratiekosten meegerekend (Erhorn, 2012).

Het is belangrijk om met meerdere factoren rekening te houden als het gaat om het uitzoeken wat een goed medicijn is bij een bepaalde aandoening. In het geval van de behandeling voor exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie komen de meeste bijwerkingen door de intravitreale injectie, en niet door het medicijn zelf. Het is daarom zaak om te letten op hoe vaak een behandeling toegepast moet worden. Hoe vaker dit is, hoe groter de belasting voor de patiënt. Verder is het belangrijk om te onderzoeken welke behandeling en dosering het beste werkt. Daarom luidt de onderzoeksvraag:

Welk medicijn geeft de beste behandeling in visus en centrale retinadikte bij leeftijdsgebonden exsudatieve maculadegeneratie, aflibercept of ranibizumab?

Materiaal en methode

In deze studie worden twee behandelingen tegen neovascularisatie bij maculadegeneratie vergeleken. Het gaat om de behandelingen met aflibercept en ranibizumab. Er is een literatuurstudie uitgevoerd om een antwoord te verkrijgen op de onderzoeksvraag. Hierbij is gekeken naar de best gecorrigeerde visus en de centrale retinadikte. Voor deze literatuurstudie zijn artikelen gezocht op de online databank Pubmed, via de MeSH zoekstrategie. In Tabel 2 staat weergegeven welke zoektermen er zijn gebruikt en hoeveel hits deze zoektermen opleveren. Er is gebruik gemaakt van de volgende inclusiecriteria: artikelen niet ouder dan tien jaar, het onderzoek is uitgevoerd op mensen, full-text artikelen beschikbaar, geschreven in het Nederlands of Engels, patiënten moeten gediagnosticeerd zijn met exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie en zijn ouder dan 50 jaar. De gevonden artikelen zijn gescreend op titel. Bij deze screening zijn de artikelen over diabetisch macula oedeem geëxcludeerd. Daarnaast is gekeken naar het type onderzoek. De artikelen waar het een clinical trial betreft zijn bruikbaar, de reviews en theoretische artikelen worden als naslagwerk gebruikt. Verder is er gezocht in referenties van gevonden artikelen. Er zijn zeven hoofdartikelen geselecteerd na het doornemen van samenvattingen. Van de gekozen artikelen gaan een aantal over de vergelijking tussen ranibizumab en aflibercept. Daarnaast is er gebruik gemaakt van artikelen die verschillende doseringen van aflibercept of ranibizumab vergelijken. Er is voor deze methode gekozen om uitslagen uit meerdere onderzoeksopzetten te kunnen vergelijken.

Tabel 2: Zoekstrategie. Zoektermen met het aantal hits na selectie van de inclusiecriteria.

Zoekterm Pubmed	Aantal hits	Artikelen
Aflibercept	76 hits	
Ranibizumab	760 hits	
Aflibercept AND Ranibizumab	14 hits	Heier *et al.* (2012) - Brown *et al*. (2006) - Brown *et al.* (2011) - Heier *et al.* (2011) - Nguyen *et al.* (2009) - Martin *et al.* (2011)
Aflibercept AND Macular Degeneration	31 hits	
Ranibizumab AND Macular Degeneration	551 hits	Abraham *et al.* (2010)
Anti VEGF	2646 hits	
Anti VEGF AND Macular Degeneration	326 hits	
Anti VEGF AND Aflibercept	31 hits	
Anti VEGF AND Aflibercept And Macular Degeneration	15 hits	

Resultaten

Van acht onderzoeken uit zeven artikelen zijn de resultaten bekeken. De onderzoeken verschillen onder andere van aantallen in patiënten, leeftijden en behandelingen. Om deze gegevens te verduidelijken, zijn deze in een overzicht weergegeven in Tabel 3. Door de vele verschillen tussen de onderzoeken, worden de resultaten gepresenteerd op het meetmoment van 52 weken. Hierdoor komen de artikelen van Brown *et al.* (2011) en Nguyen *et al.* (2009) te vervallen. Het eerst genoemde artikel is een publicatie van de eerste gegevens van hetzelfde onderzoek als die van Heier *et al.* (2011). Bij het artikel van Nguyen *et al.* (2009) is een klein aantal beschreven en betreft het een fase onderzoek waarbij voor het eerst aflibercept onderzocht wordt bij mensen.
In de artikelen worden verschillende doseringen van aflibercept en ranibizumab onderzocht. Bij bijna alle onderzoeken krijgen de groepen de eerste twaalf weken per vier weken een intravitreale injectie. Vervolgens wordt er een schema aangehouden of krijgen de patiënten alleen injecties indien het nodig is. Dit laatste wordt Pro Re Nata (PRN) genoemd.
Bij het onderzoek van Heier *et al.* (2011) worden in de eerste twaalf weken één of drie injecties gegeven, vervolgens worden er alleen PRN injecties gegeven. Alleen bij Martin *et al.* (2011) is er een groep die vanaf het begin PRN injecties krijgt. De verschillende doseringen per artikel zijn te zien in Tabel 4.

*Tabel 3: Onderzoeksgegevens weergegeven per artikel.*Worden niet meegenomen in de resultaten.*

Artikel	Aantal (n)	Leeftijd	Man (%)	Vrouw (%)	Duur (weken)	Afliber-cept	Ranibi-zumab
Abraham *et al.* (2010)	121	78,4 (54-94)	40,2	59,8	104		x
Brown *et al.* (2006)	280	77,0 (53-97)	50,1	49,9	52		x
Brown *et al.* (2011) *	159	78,2 (53-94)	38,0	62,0	12	x	
Heier *et al.* (2011)	159	78,2 (53-94)	38,0	62,0	52	x	
Heier *et al.* (2012) View-1	1210	78,1 (70-87)	41,3	58,7	52	x	x
Heier *et al.* (2012) View-2	1202	73,0 (64-83)	44,5	55,5	52	x	x
Nguyen *et al.* (2009) *	21	78,0 (67-88)	38,1	61,9	6	x	
Martin *et al.* (2011)	599	78,8 (71-87)	38,6	51,4	52		x

*Tabel 4: De verschillende doseringen weergegeven per artikel. PRN = Pro Re Nata, q = quaque, per. *Na de eerste twaalf weken PRN doseringen.*

Artikel	Doseringen	
	Aflibercept	**Ranibizumab**
Abraham *et al.* (2010)		0,3 mg q12 0,5 mg q12
Brown *et al.* (2006)		0,3 mg q4 0,5 mg q4
Heier *et al.* (2011)	0,5 mg q4 * 2,0 mg q4 * 0,5 mg q12 * 2,0 mg q12 * 4,0 mg q12 *	
Heier *et al.* (2012) View-1 en 2	0,5 mg q4 2,0 mg q4 2,0 mg q8	0,5 mg q4
Martin *et al.* (2011)		0,5 mg q4 0,5 mg PRN

De resultaten die gepresenteerd worden betreffen de verbetering in visus en de afname van de centrale retinadikte.

In de artikelen zijn statistische toetsen gedaan waarbij een p-waarde berekend wordt of gekeken wordt naar het 95% betrouwbaarheidsinterval. Deze statistische toetsen zijn in alle artikelen berekend door te vergelijken met een placebo groep of een ander medicijn dat in dit onderzoek niet behandeld wordt. Daarom worden deze waarden buiten beschouwing gelaten.

De resultaten van de behandelingen met aflibercept of ranibizumab worden apart in tabellen weergegeven. Alle waarden die in de tabellen staan zijn klinisch significant. Dit is omdat de waarden duidelijke informatie geven over de verbetering en soms vermindering in visus of centrale retinadikte. Om een goede en overzichtelijke vergelijking te kunnen maken tussen aflibercept en ranibizumab worden de vier hoogste waarden per tabel in staafdiagrammen weergegeven. Uiteindelijk wordt er gekeken of er doseringsgroepen zijn die goede resultaten geven bij de verbetering in visus als ook in afname van centrale retinadikte. Er wordt ook gekeken naar het aantal behandelingen dat heeft plaatsgevonden per doseringsgroep.

Visus

In alle onderzoeken is de best gecorrigeerde visus gemeten met de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) visus-kaart. Dit is een LogMAR kaart met vijf letters per regel met een visus bereik van 20/200 tot 20/10 (Precision Vision, 2013). Het bereik volgens Snellen is 0,10 tot 2,00 (Oogartsen.nl, 2004). In de artikelen wordt de visus genoteerd in het aantal letters dat gelezen wordt. De resultaten van de onderzoeken worden weergegeven als het verschil in aantal gelezen letters gemeten aan het einde van de studie vergeleken met de start van de studie. In Tabel 5 worden de verschillen van de onderzoeken naar aflibercept weergegeven. In Tabel 6 staan de verschillen van ranibizumab.

*Tabel 5: Aflibercept. Verschillen in aantal letters gemeten aan het einde van de studies, vergeleken met de gegevens bij de start van de studies. Gemeten met de ETDRS visus-kaart. *Hoogste waarden.*

Artikel	**Doseringen Aflibercept**					
	0,5 mg q4	**2,0 mg q4**	**2,0 mg q8**	**0,5 mg q12**	**2,0 mg q12**	**4,0 mg q12**
Heier *et al.* (2011)	+5,4	+9,0*	-	+2,6	+5,2	+4,2
Heier *et al.* (2012) View-1	+6,9	+10,9*	+7,9	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-2	+9,7*	+7,6	+8,9*	-	-	-

*Tabel 6: Ranibizumab. Verschillen in aantal letters gemeten aan het einde van de studies, vergeleken met de gegevens bij de start van de studies. Gemeten met de ETDRS visus-kaart. *Hoogste waarden.*

Artikel	**Doseringen Ranibizumab**				
	0,3 mg q4	**0,5 mg q4**	**0,3 mg q12**	**0,5 mg q12**	**0,5 mg PRN**
Abraham *et al.* (2010)	-	-	-1,6	-0,2	-
Brown *et al.* (2006)	+8,5*	+11,3*	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-1	-	+8,1	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-2	-	+9,4*	-	-	-
Martin *et al.* (2011)	-	+6,8	-	-	+8,5*

In beide tabellen komt naar voren dat er vrijwel geen afname is in aantal letters gemeten met de ETDRS visuskaart, behalve bij Abraham *et al.* (2010). In Tabel 5 is te zien dat de doseringen die per twaalf weken gegeven zijn niet de beste resultaten geven. De vier hoogste waarden zijn weergegeven met een sterretje. Twee hiervan vallen in de groep van 2,0 mg aflibercept per vier weken. Bij tabel 6 is ook aangegeven welke waarden het hoogst zijn. Ook hierbij vallen twee in dezelfde groep, namelijk 0,5 mg ranibizumab per vier weken. De andere twee resultaten bedragen beiden +8,5 letters.

Centrale retinadikte

In een aantal onderzoeken is de afname van de centrale retinadikte bijgehouden. Het meten van deze dikte is gedaan met de Optical Coherence Tomography (OCT) en wordt weergegeven in micrometer (µm). In de Tabel 7 wordt de afname in retinadikte weergegeven bij aflibercept. In Tabel 8 wordt de afname in retinadikte weergegeven voor ranibizumab.

*Tabel 7: Aflibercept. Afname van de centrale retinadikte gemeten met de OCT in µm. Verschil tussen de start en het einde van de studie. *Hoogste waarden.*

Artikel	Doseringen Aflibercept					
	0,5 mg q4	2,0 mg q4	2,0 mg q8	0,5 mg q12	2,0 mg q12	4,0 mg q12
Heier *et al.* (2011)	-125,0	-143,0*	-	-109,0	-112,0	-161,0*
Heier *et al.* (2012) View-1	-115,6	-116,5	-128,5	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-2	-129,8	-156,8*	-149,2*	-	-	-

Tabel 8: Ranibizumab. Afname van de centrale retinadikte gemeten met de OCT in µm. Verschil tussen de start en het einde van de studie.

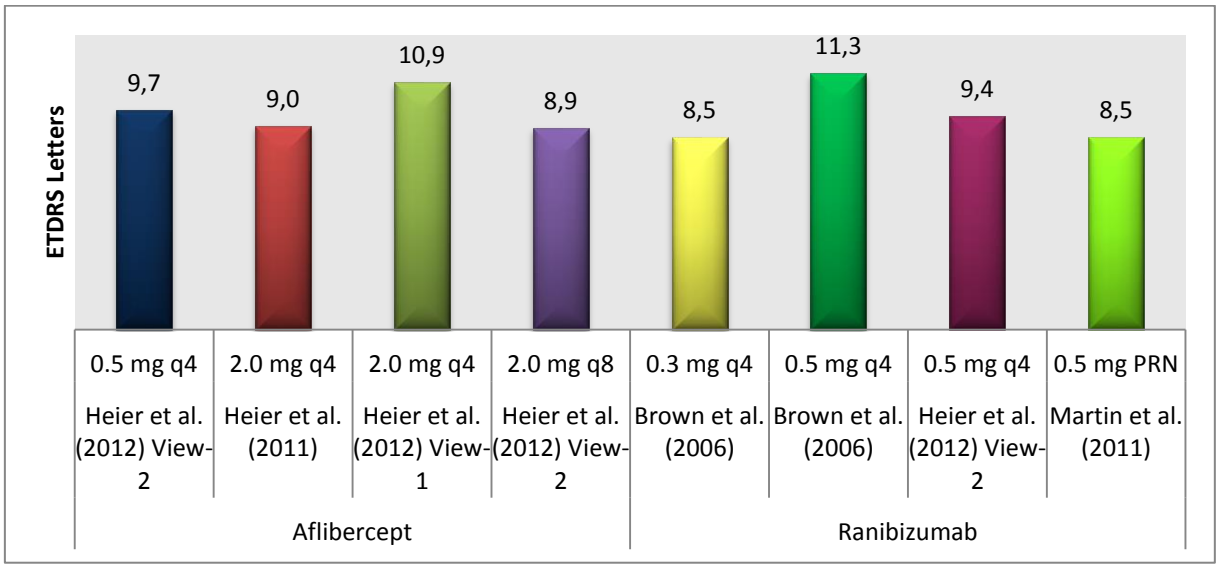
Artikel	Doseringen Ranibizumab				
	0,3 mg q4	0,5 mg q4	0,3 mg q12	0,5 mg q12	0,5 mg PRN
Abraham *et al.* (2010)	-	-	-	-	-
Brown *et al.* (2006)	-	-	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-1	-	-116,8	-	-	-
Heier *et al.* (2012) View-2	-	-138,5	-	-	-
Martin *et al.* (2011)	-	-196,0	-	-	-168,0

Bij Tabel 7 en 8 is te zien dat in alle gevallen de centrale retinadikte is afgenomen. Bij beide tabellen zijn vier resultaten aangegeven waar deze afname het grootst is. In Tabel 7 is te zien dat twee van de hoogste waarden zich bevinden in de groep van 2,0 mg per vier weken. De grootste afname in centrale retinadikte bij aflibercept is gemeten in de doseringsgroep 4,0 mg per twaalf weken.

Bij de onderzoeken naar ranibizumab is niet altijd de centrale retinadikte gemeten. Hier zijn daarom vier resultaten weer te geven en zijn gelijk de hoogste waarden.

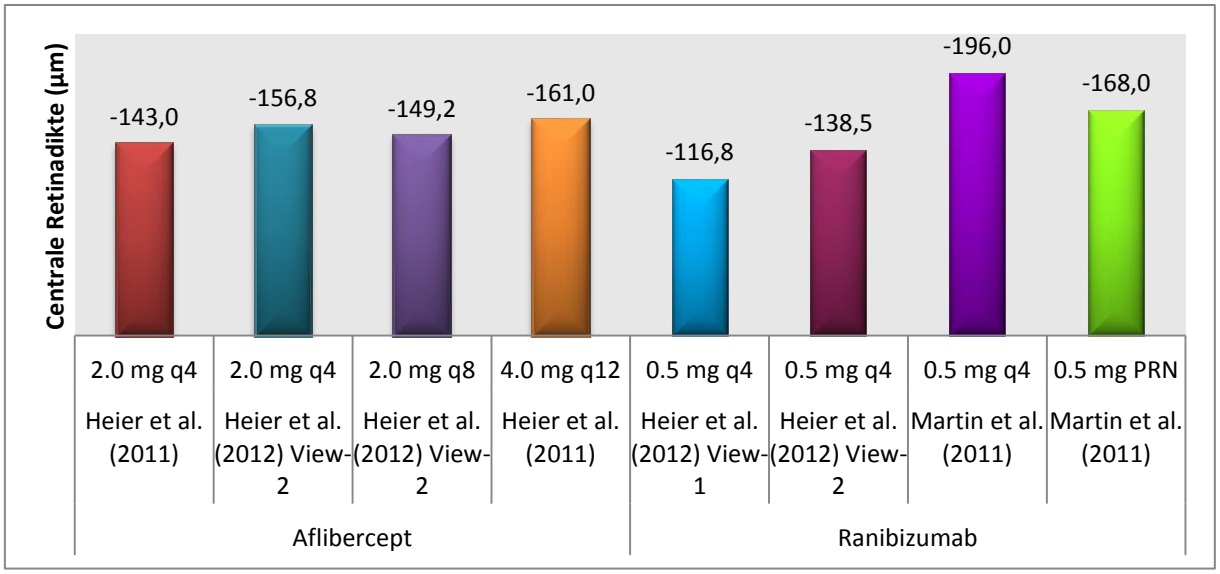
Vergelijking aflibercept en ranibizumab

De met een ster gemarkeerde resultaten in Tabellen 5 tot en met 8 worden in staafdiagrammen met elkaar vergeleken. In Figuur 1 worden de resultaten van de verbetering in visus tussen aflibercept en ranibizumab met elkaar vergeleken. In Figuur 2 wordt dit gedaan bij de afname in centrale retinadikte.



Figuur 1: De vier beste resultaten van aflibercept en ranibizumab in verbetering van visus weergegeven per doseringsgroep en per artikel. Gemeten in aantal letters, door middel van de ETDRS visus-kaart.

In Figuur 1 is te zien dat de resultaten niet ver van elkaar af liggen. Bij ranibizumab is de grootste verbetering gemeten van 11,3 letters in doseringsgroep 0,5 mg per vier weken. De laagst gemeten verbetering bevindt zich ook bij ranibizumab en in twee doseringsgroepen met 8,5 letters.

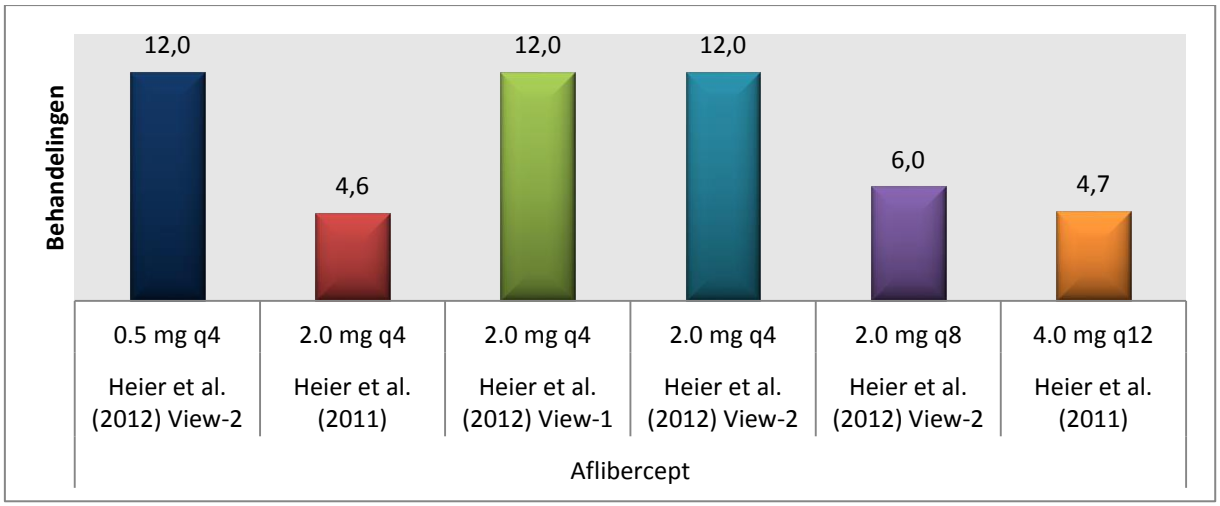


Figuur 2: De vier beste resultaten van aflibercept en ranibizumab in afname van centrale retinadikte weergegeven per doseringsgroep en per artikel. Gemeten in micrometer (µm), door middel van de Optical Coherence Tomography (OCT).

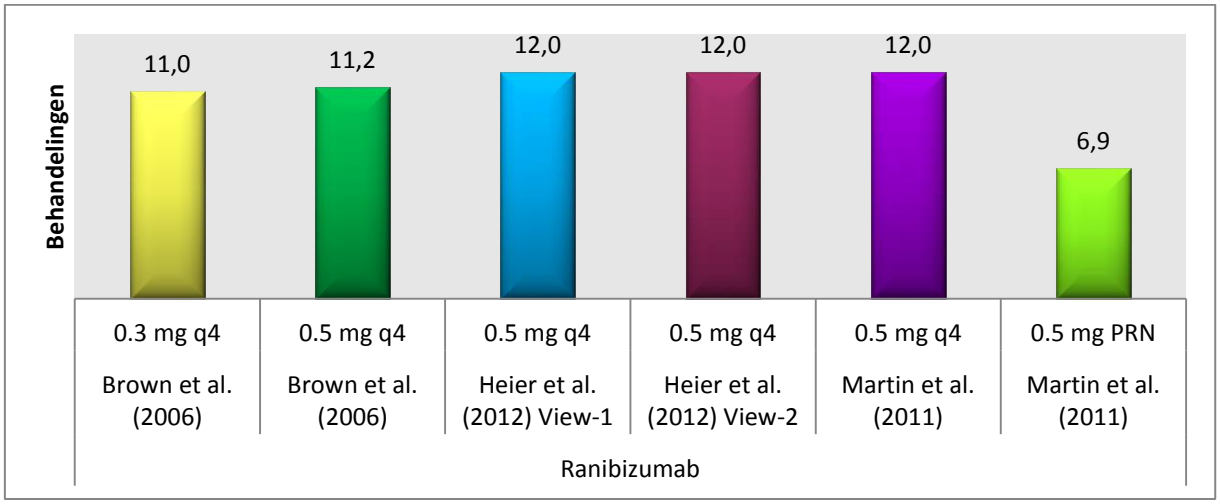
In Figuur 2 is te zien dat de resultaten bij aflibercept vrij dicht bij elkaar liggen. Bij ranibizumab zijn de verschillen groter. De laagst gemeten afname in centrale retinadikte is -116,8 en de hoogst gemeten is -196,0, beiden in de ranibizumab groep. De gemiddelde centrale retinadikte bij een gezond oog is ongeveer 212 µm (Oogartsen.nl, 2004).
Bij aflibercept zijn er twee doseringsgroepen die zowel in Figuur 1 als in Figuur 2 voorkomen. Deze twee groepen zijn: 2,0 mg per vier weken van Heier *et al.* (2011) en 2,0 mg per acht weken van Heier *et al.* (2012) View-2.
Er zijn bij ranibizumab tevens twee groepen die zowel in Figuur 1 als in Figuur 2 terugkomen. Hier gaat het om de groepen 0,5 mg per vier weken van Heier *et al.* (2012) View-2 en 0,5 mg PRN van Martin *et al.* (2011).

Aantal behandelingen en doseringen

Bij de verschillende onderzoeken is er sprake van veel verschillende doseringsgroepen (Tabel 4), zo ook in het aantal behandelingen per groep. Het aantal behandelingen van de groepen die de beste resultaten leverden worden weergegeven in een staafdiagram. Bij zowel aflibercept als ranibizumab betreft dit zes doseringsgroepen.



Figuur 3: De hoeveelheid aan behandelingen van aflibercept bij week 52 weergegeven per doseringsgroep en per artikel.



Figuur 4: De hoeveelheid aan behandelingen van ranibizumab bij week 52 weergegeven per doseringsgroep en per artikel.

In Figuur 3 is te zien dat het aantal behandelingen per doseringsgroep bij aflibercept ver uit elkaar ligt. Er zijn drie groepen met een lager aantal behandelingen die variëren tussen 4,6 en 6,0 per jaar. Hier binnen vallen ook de twee groepen die zowel een goede visusverbetering hadden als een hoge afname in centrale retinadikte. Bij Figuur 4 ligt dit dichter bij elkaar. Alleen de groep van 0,5 mg PRN ranibizumab valt op met 6,9 behandelingen per jaar.

Discussie

Aflibercept

Uit de resultaten komt naar voren dat bij aflibercept een dosering van 0,5 mg of 2,0 mg per twaalf weken niet de beste uitkomsten geeft. Dit geldt zowel voor de verbetering in visus als voor de afname in centrale retinadikte. Heier *et al.* (2012) beschrijven dat de werkingsduur van aflibercept tien tot twaalf weken is. Dit is mogelijk de reden waarom aflibercept in verschillend aantal milligram om de twaalf weken is gedoseerd in het artikel van Heier *et al.* (2011). Alleen het hoger aantal van 4,0 mg per twaalf weken geeft goede resultaten, maar alleen bij de afname in centrale retinadikte. De dosering van 0,5 mg per vier weken geeft alleen bij Heier *et al.* (2012) View-2 een goed resultaat wat betreft de verbetering in visus. De twee doseringsgroepen die overblijven met goede resultaten wat betreft de visus en centrale retinadikte zijn 2,0 mg gedoseerd per vier weken of per acht weken. In Figuur 1 en 2 is te zien dat de beste resultaten bij aflibercept niet ver uit elkaar liggen. Er zijn twee groepen die in beide figuren terugkomen, namelijk 2,0 mg q4 Heier *et al.* (2011) en 2,0 mg q8 Heier *et al.* (2012) View-2. Hier valt op dat een minder frequente dosering ook goede resultaten biedt. In Tabel 4 is te zien dat de groep van Heier *et al.* (2011) na de eerste twaalf weken PRN doseringen krijgt. Het aantal behandelingen zal daarom bij beide groepen laag kunnen liggen. In Figuur 3 is dit ook te zien. De dosering van 2,0 mg q4 van Heier *et al.* (2011) heeft 4,6 behandelingen per jaar gehad. Bij de dosering van 2,0 mg q8 van Heier *et al.* (2012) View-2 is dit 6,0 behandelingen per jaar. Dit verminderd aantal behandelingen zou de kans op bijwerkingen door intravitreale injecties kunnen verminderen. Het onderzoek van Heier *et al.* (2011) is op een veel kleiner aantal patiënten toegepast dan bij Heier *et al.* (2012).
Het European Medicines Agency (2012) heeft aflibercept 22 november 2012 goedgekeurd voor de handel in Europa. De dosering van aflibercept die hierbij geadviseerd wordt is 2,0 mg per vier weken voor drie maanden, vervolgens 2,0 mg per acht weken. In het tweede jaar kan een behandeling gegeven worden indien dit nodig is. Deze gegevens worden ondersteund door de studie van Heier *et al.* (2012). De gegevens van jaar twee waarin er PRN gedoseerd wordt zijn niet gepubliceerd, in het artikel wordt wel omschreven dat de goede resultaten in visus behouden worden.

Ranibizumab

Uit Tabel 6 valt op te maken dat de dosering van 0,3 mg en 0,5 mg per twaalf weken niet de gewenste resultaten leveren. Wat betreft de visus leveren deze doseringen een gemiddelde vermindering aan visus. De afname in centrale retinadikte is niet gemeten bij het onderzoek van Abraham *et al.* (2010). Wegens de slechte resultaten zijn de groepen later in het onderzoek bij week 76 overgestapt op maandelijks 0,5 mg ranibizumab (Abraham *et al.*,

2010). Uit het onderzoek van Abraham *et al.* (2010) blijkt dat als er geen behandeling of een minder frequente behandeling gedaan wordt er een verslechtering optreedt van de visus. In het latere deel van de studie blijkt dat bij de groepen, die overgestapt zijn van 0,3 mg en 0,5 mg per twaalf weken naar 0,5 mg maandelijks, niet veel verbetering meer optreedt van de visus.
Uit eerdere onderzoeken naar ranibizumab, zoals het onderzoek gepresenteerd door Brown *et al.* (2006), blijkt dat de dosering 0,5 mg per vier weken de beste resultaten levert. Deze dosering wordt ook in Nederland gehandhaafd voor drie maanden waarna er alleen behandelingen gegeven worden indien nodig (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013). Wat opvalt is dat de dosering 0,5 mg PRN van Martin *et al.* (2011) goede resultaten oplevert voor zowel de verbetering in visus als de afname in centrale retinadikte, dit is te zien in Figuur 1 en 2. De dosering van 0,3 mg per vier weken (Brown *et al.*, 2006) levert hetzelfde resultaat wat betreft verbetering in visus als 0,5 mg PRN. De overige groepen die de beste resultaten leveren wat betreft de visus en centrale retinadikte omvatten allen 0,5 mg per vier weken. Omdat alleen bij Martin *et al.* (2011) PRN is gedoseerd, is dit de enige groep met een lager aantal behandelingen (Figuur 4). Eerder is genoemd dat Heier *et al.* (2012) omschrijven dat aflibercept een werkingsduur heeft van tien tot twaalf weken. Bij ranibizumab is dit 30 dagen. Toch blijkt uit de resultaten van Martin *et al.* (2011) dat een minder frequente dosering van ranibizumab ook mogelijk is en goede resultaten oplevert. Deze dosering is niet zo laag als die van aflibercept met de dosering van 2,0 mg per vier weken bij het onderzoek van Heier *et al.* (2011), te zien in figuur 3.

De geschatte kosten van aflibercept per behandeling liggen tussen €1333,36 en €1716,91. Bij ranibizumab zijn deze kosten €1675,27 (Erhorn, 2012). Indien aflibercept in mindere mate gedoseerd hoeft te worden dan ranibizumab zullen de kosten lager zijn bij een behandeling met aflibercept.

Conclusie

Welk medicijn geeft de beste behandeling in visus en centrale retinadikte bij leeftijdsgebonden exsudatieve maculadegeneratie, aflibercept of ranibizumab?

De verschillen in visusverbetering zijn tussen de doseringsgroepen van aflibercept en ranibizumab klein. Bij de afname van centrale retinadikte zijn de verschillen wat groter. Na de vergelijkingen van resultaten uit meerdere onderzoeken wordt geconcludeerd dat aflibercept en ranibizumab beiden goede resultaten leveren die met elkaar vergelijkbaar zijn. Dit betreft doseringen bij aflibercept van 2,0 mg eens per vier weken of eens per acht weken. Ook het PRN doseren van aflibercept geeft goede resultaten. Bij ranibizumab betreft het de doseringen van 0,5 mg eens per vier weken en PRN doseringen.
Aflibercept kan minder gedoseerd worden dan ranibizumab en kan zo de bijwerkingen veroorzaakt door intravitreale injecties verminderen. Ook de kosten van de behandelingen kunnen daarom bij aflibercept minder hoog oplopen.

Aanbevelingen

Wat betreft de frequentie van de doseringen van aflibercept en ranibizumab zou er meer onderzoek gedaan kunnen worden naar het PRN doseren van beide medicijnen. De dosering van 2,0 mg aflibercept en 0,5 mg ranibizumab zijn de beste doseringen die hierbij gebruikt kunnen worden.
De lange termijn effecten van voornamelijk aflibercept maar ook ranibizumab zijn nog niet duidelijk. Belangrijk zou daarom zijn om over meerdere jaren patiënten te monitoren.

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij een groot aantal patiënten met choroïdale neovascularisatie bij exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie met de behandelingen aflibercept 2,0 mg en ranibizumab 0,5 mg over een periode van vijf jaar. Hierbij worden aflibercept en ranibizumab volgens een vast protocol gedoseerd. De eerste drie maanden eens per maand om vervolgens over te gaan op PRN doseringen.

Bevacizumab is een veelgebruikt medicijn bij exsudatieve maculadegeneratie. De kosten van dit medicijn liggen lager. Ook hiervan zijn de bijwerkingen op lange termijn niet bekend. Het zou daarom interessant zijn om bevacizumab tevens mee te nemen in het bovengenoemde langdurige onderzoek.

Literatuurlijst

Literatuur

- Abraham, P., Huibin, Y., Wilson, L. (2010). Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *American Journal of Ophthalmology*, *150*(3), 315-324.
- Brown, D.M., Kaiser, P.K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J.S., Kim, R.Y., Sy, J.P, Schneider, S. (2006). Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine, 355*(14), 1432-1444.
- Brown, D.M., Heier, J.S., Ciulla, T., Benz, M., Abraham, P., Yancopoulos, G., Stahl, N., Ingerman, A., Vitti, R., Berliner, A.J., Yang, K., Nguyen, Q.D. (2011). Primary Endpoint Results of a Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology,* 118(6), 1089-1097.
- Browning, D.J., Kaiser, P.K., Rosenfeld, P.J., Stewart, M.W. (2012). Aflibercept for Age-Related Macular Degeneration: A Game-Changer or Quiet Addition? *American Journal of Ophthalmology, 154*, 222-226.
- Erhorn, S. (2012). Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *North East Treatment Advisory Group.*
- Farmacotherapeutisch Kompas (2013). Middelen bij maculadegeneratie. *Achtergrondinformatie, Ranibizumab.* Beschikbaar via: http://www.fk.cvz.nl/. Geraadpleegd 12 maart 2013.
- Friedman, N.J., Kaiser, P.K., Pineda, R. (2009). *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated Manual of Ophthalmology* (3e dr.). Saunders Elsevier
- Heier, J.S., Boyer, D., Nguyen, Q.D., Marcus, D., Roth, D.B., Yancopoulos, G., Stahl, N., Ingerman, A., Vitti, R., Berliner, A.J., Yang, K., Brown, D.M. (2011). The 1-year Results of CLEAR-IT 2, a Phase 2 Study of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye Dosed As-needed After 12-week Fixed Dosing. *Ophthalmology, 118*(6), 1098-1106.
- Heier, J.S., Brown, D.M., Chong, V., Korobelnik, J.F., Kaiser, P.K., Nguyen, Q.D., Kirchhof, B., Ho, A., Ogura, Y., Yancopoulos, G.D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A.J., Soo, Y., Anderesi, M., Groetzbach, G., Sommerauer, B., Sandbrink, R., Simader, C. (2012). Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology, 119*(12), 2537-2548.
- Kanski, J.J. (2007). *Clinical Ophthalmology, a Systematic Approach* (6e dr.). Edinburgh: Elsevier Limited.

- Martin, D.F., Maguire, M.G., Ying, G., Grunwald, J.E., Fine, S.L., Jaffe, G.J. (2011). Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine, 364*(20), 1897-1908.
- MD Vereniging (2012). Feiten en cijfers. *Over MD*. Beschikbaar via: http://www.mdvereniging.nl/index.php?p=284046. Geraadpleegd 24 maart 2013.
- Miller, J.W. (2013) Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. American *Journal of Ophthalmology*, *155*, 1–35.
- Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Browning, D.J., Hudson, H., Sonkin, P, Hariprasad, S.M., Kaiser, P., Slakter, J.S., Haller, J., Do, D.V., Mieler, W.F., Chu, K., Yang, K., Ingerman, A., Vitti, R.L., Berliner, A.J., Cedarbaum, J.M., Campochiaro, P.A. (2009). A Phase I Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology 116*(11), 2141-2148.
- Oogartsen.nl (2004). Het netvlies (de retina). Bouw en functie: netvlies, vaatvlies, harde oogrok. *Glasvocht en netvlies.* Beschikbaar via: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/bouw_functie_retina_vaatvlies/. Geraadpleegd 26 mei 2013.
- Oogartsen.nl (2004). Het meten van het gezichtsvermogen (visus), contrast en strooilicht. Het gezichtsvermogen (visus), contrast. *Het oog*. Beschikbaar via: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/het_oog/gezichtsvermogen_visus/. Geraadpleegd 26 mei 2013.
- Precision Vision (2013). Original Series ETDRS Charts. *ETDRS Charts*. Beschikbaar via: http://precision-vision.com/index.cfm/category/35/original-series-etdrs-charts.cfm?CFID=35593821&CFTOKEN=97b7423ff34053e2-E169015D-C067-3DCA-20C90D51966A3D40. Geraadpleegd 26 mei 2013.
- Stewart, M.W., Rosenfeld, P.J., Penha, F.M., Wang, F., Yehoshua, Z., Bueno-Lopez, E., Lopez, P.F. (2012). Pharmacokinetic Rationale for Dosing Every 2 Weeks versus 4 Weeks with Intravitreal Ranibizumab, Bevacizumab, and Aflibercept (Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye). *Retina 32*(3), 434-457.
- Witmer, A.N., Vrensen, G.F.J.M., Noorden, C.J.F. van, Schlingeman, R.O. (2003). Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in Retinal and Eye Research, 22,* 1-29.

Afbeeldingen

- MD Vereniging (2012). Wat is maculadegeneratie? *Over* MD. Beschikbaar via: http://www.mdvereniging.nl/index.php?p=87600. Geraadpleegd 08 mei 2013.
- Martin, D.F., Maguire, M.G., Ying, G., Grunwald, J.E., Fine, S.L., Jaffe, G.J. (2011). Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. The New England Journal of Medicine, 364(20), 1897-1908.
- Eylea (Aflibercept) Injection (2013). Treatment with EYLEA® (aflibercept) Injection. *Treatment.* Beschikbaar via: http://www.eylea.us/index.php?id=34. Geraadpleegd 08 mei 2013.

Afbeelding voorpagina

- The Science of AMD (2011). Slideshow Overview. *Treat.* Beschikbaar via: http://www.scienceofamd.org/treat/. Geraadpleegd 09 mei 2013.

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”.