

De behandeling van macula oedeem bij een niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae

De conventionele behandeling met intravitreale triamcinolonacetonide injecties vergeleken met de recent ontwikkelde behandeling met intravitreale Bevacizumab injecties.



Bron: Kanski 2007.

W.B. Bakker R. Zevenbergen
Afdeling optometrie Hogeschool Utrecht
6 juni 2011

W.B. Bakker wilbertb14@hotmail.com
R. Zevenbergen r.zevenbergen@live.nl

Voorwoord:

Het zoeken naar een onderwerp was moeilijker dan gedacht, er zijn namelijk zoveel interessante onderwerpen in de oogheelkunde, maar uiteindelijk hebben we een goede keuze kunnen maken.

In onze omgeving zijn er meerdere mensen die behandeld worden met Bevacizumab (Avastin®) voor o.a. leeftijdsgebonden macula degeneratie [AMD], hierdoor is onze interesse in deze medicatie gewekt.

De eerste vraag die in ons opkomt is; wat is Bevacizumab, en bij welke oogaandoeningen wordt deze medicatie gebruikt?

Al snel bleek dat deze off-label medicatie voor meerdere oogaandoeningen gebruikt wordt. Onze interesse ging uit naar de behandeling van macula oedeem bij een niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae [NICRVO]. De conventionele therapie hiervoor bestaat uit intravitreale Triamcinolonacetonide [IVTA] injecties.

Bij deze willen wij onze artikelbegeleider dhr. M.L.F.B. Luiten bedanken voor de goede begeleiding die wij kregen bij het maken van dit artikel.

Wij wensen u veel plezier tijdens het lezen van dit artikel.

W.B. Bakker & R. Zevenbergen

Inhoudsopgave:

Voorwoord	blz. 1
Inhoudsopgave	blz. 2
Abstract/ Samenvatting	blz. 3
Inleiding	blz. 4
Materiaal en methode	blz. 5
1 CRVO	
1.1 Etiologie en classificatie CRVO	blz. 6
1.2 Prognose en behandeling van niet-ischemische CRVO	blz. 7
2 Bevacizumab	
2.1 Wat is Bevacizumab	blz. 10
2.2 De werkzaamheid van intravitreale Bevacizumab	blz. 11
2.3 Veiligheid en risico's bij intravitreale Bevacizumab	blz. 11
2.4 Wat is het effect van Bevacizumab op korte en lange termijn?	blz. 12
3 Triamcinolonacetonide	
3.1 Wat is Triamcinolonacetonide	blz. 15
3.2 Werkzaamheid Triamcinolonacetonide	blz. 15
3.3 Veiligheid en risico's bij intravitreale Triamcinolonacetonide	blz. 15
3.4 Effect van Triamcinolonacetonide op korte en lange termijn	blz. 16
4. Bevacizumab versus Triamcinolonacetonide	blz. 18
5 Resultaten	blz. 19
6. Conclusie	blz. 19
7 Discussie	blz. 20
Literatuurlijst	blz. 21

Abstract:

Purpose: To investigate which treatment for macular edema resulting from non-ischemic central vein occlusion has the best outcome for the patients: intravitreal injections with Bevacizumab or Triamcinolone acetonide

Method: Results of previous studies were used. These were mostly found through Pubmed using the following search criteria: Macula Edema and Central Retinal Vein Occlusion, Macula Edema and Central Retinal Vein Occlusion Treatment, Off-label Bevacizumab, CRVO Triamcinolone, CRVO Bevacizumab versus Triamcinolone and Macula Edema CRVO treatment.

Results: The results of the publications were compared. Both treatments have good end results with treating macular edema but triamcinolonacetonide has more complications. The injections are used to prevent development of ischemia and the resulting neovascularization.

Conclusion: Both intravitreal treatments have good short term results in treating non-ischemic central vein occlusion.

Common complications specific too Triamcinolonacetonide are cataract and ocular hypertension.

Complications with both, IVB and IVTA are: TIA, CVA, corneal abrasion, endophtalmitis, retinal detachment, subconjunctival haemorrhages and itchiness.

To learn long-term results as well as assessment of the optimal interval between injections further research for both IVB and IVTA is needed.

Samenvatting:

Doel: Onderzoek naar wat gunstiger is voor de patiënt; intravitreale Bevacizumab injecties [IVB] of intravitreale Triamcinolonacetonide injecties [IVTA] als behandeling voor macula oedeem bij niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae.

Methode: De gevonden resultaten zijn afkomstig uit eerder gepubliceerde onderzoeken. Er is gebruik gemaakt van met name Pupmed met de volgende zoektermen; Macula Edema and Central Retinal Vein Occlusion, Macula Edema and Central Retinal Vein Occlusion Treatment, Off-label Bevacizumab, CRVO Triamcinolone, CRVO Bevacizumab vs Triamcinolone and Macula Edema CRVO treatment.

Resultaat: Er is een vergelijkend onderzoek gedaan. De resultaten zijn met beide injecties positief.

Het wordt nu preventief gebruikt om neovascularisatie te voorkomen.

Conclusie: Beide intravitreale injecties zijn op korte termijn een goede behandeling voor een niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae. Cataract en oculaire hypertensie zijn bijwerkingen van Triamcinolonacetonide.

Voorkomende complicaties bij IVB en IVTA zijn; TIA, CVA, cornea abrasie, endophthalmitis, ablatio retinae, subconjunctivale bloedingen en jeuk.

Effecten op lange termijn en de beste her-injectie periode moet voor beide medicamenten nog beter onderzocht worden.

Inleiding:

Na diabetische retinopathie [DRP] is een afsluiting van de vena centralis retinae [CRVO] de meest voorkomende vasculaire oogziekte (Wu *et al.*, 2009). Een genezing voor de aandoening is er nog niet, maar er zijn een aantal behandelingen om de nadelige gevolgen te beperken. Bekende behandelingen zijn: laser therapieën, injecties met corticosteroïden en de meer recente anti-VEGF medicaties, zoals Bevacizumab.

Bevacizumab wordt toegepast bij neovascularisatie, bloedingen en oedeem in de retina, zoals bij DRP, natte leeftijdsgebonden macula degeneratie [AMD], veneuze takocclusie [BRVO] en CRVO. (Smit *et al.*, 2007).

VEGF is een molecuul dat door cellen in het lichaam wordt geproduceerd met als doel angiogenese. Een anti-VEGF medicatie zoals Bevacizumab zorgt ervoor dat de VEGF niet kan binden met de receptoren die zich bevinden op het oppervlakte van endotheelcellen.

De hoofdvraag binnen dit onderzoek luidt:

- Wat is een gunstigere behandeling voor een patiënt bij de behandeling van macula oedeem bij een niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae [CRVO], intravitreale Bevacizumab [IVB] of intravitreale Triamcinolonacetonide [IVTA]?

Om deze vraag te kunnen beantwoorden vroegen wij ons tevens af:

- De etiologie en classificatie van een CRVO
- Wat de prognose en behandeling is van een niet -ischemische CRVO?
- Bevacizumab, wat voor medicatie is dat?
- Wat is de werkzaamheid van een Bevacizumab injectie?
- Wat zijn de risico's van een Bevacizumab injectie voor het oog?
- Het effect van Bevacizumab op korte en lange termijn?
- Triamcinolonacetonide, wat is dat voor medicatie?
- Wat is de werkzaamheid van Triamcinolonacetonide?
- De risico's van Triamcinolonacetonide?
- Wat is het effect van Triamcinolonacetonide op korte en lange termijn?
- En als laatst; Bevacizumab versus Triamcinolonacetonide.

Materiaal en methode:

Wij hebben ervoor gekozen om een vergelijkend literatuuronderzoek te doen.

Via internet, pubmed en boeken hebben wij voldoende literatuur kunnen vinden. In de hier onderstaande tabel (tabel 1) staan onze zoektermen en aantal hits.

De inclusie en exclusie criteria (tabel 2) zijn gebruikt om alle abstracts te beoordelen of de artikelen de benodigde informatie bezitten.

waar	zoektermen	hits
pubmed	macular edema AND central retinal vein occlusion	700 (88)
	macular edema AND central retinal vein occlusion treatment	581 (76)
	Bevacizumab treatment for macular edema and central retinal vein occlusion	99 (16)
	macular edema crvo treatment	115 (14)
	Rosenfeld Bevacizumab	25 (4)
	Safety intravitreal Bevacizumab	176 (31)
	Smit. Meyer. 2007	5 (2)
	Off-label Bevacizumab	94 (14)
	CRVO Bevacizumab vs. Triamcinolone	2 (0)
	CRVO Triamcinolone	49 (8)
	Hollands 2007	45 (6)

Tabel 1: materiaal en methode.

Inclusie en exclusie criteria:

Inclusie criteria	Exclusie criteria
Literatuur moet recent zijn (2002 - heden)	Literatuur van 2001 en ouder gebruiken wij niet
Zoektermen: CRVO, Central Retinal Vein Occlusion, Macula edema, Triamcinolone acetonide Bevacizumab, CRVO treatment, En combinaties met deze zoektermen met daar tussen: 'VS.' en 'AND'	Literatuur die gesponseerd is door anti-VEGF fabrikanten
	Patiënten die reeds andere behandelingen gehad hebben.

Tabel 2: inclusie en exclusie criteria.

1.1 Etiologie en classificatie CRVO:

Afsluiting van de vena centralis retinae [CRVO] is na Diabetisch retinopathie [DRP] de meest voorkomende vasculaire oogziekte (Wu *et al.*, 2009).

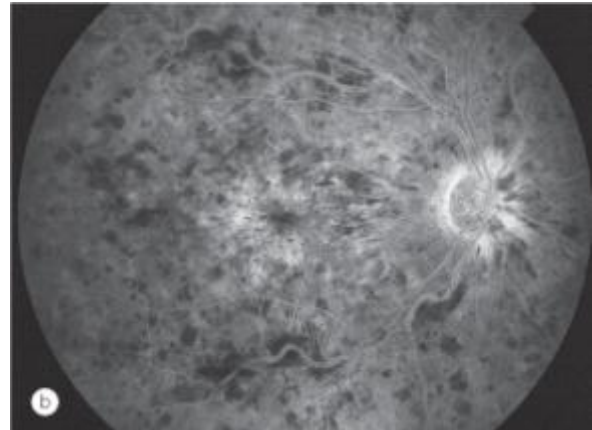
Een CRVO kan ontstaan door een trombus (Ferrara *et al.*, 2007) maar het is onduidelijk of het een primair of secundair effect is (The Royal College of Ophthalmologists 2010). Mensen met een hoog cholesterol ($>6,5\text{mmol/l}$), hypertensie en DM zijn bevestigde cardiovasculaire risicogroepen, huidig onderzoek suggereert ook een verband met glaucoom (The Royal College of Ophthalmologists 2010).

Een CRVO wordt onderverdeeld in een ischemisch en een niet-ischemisch variant. Patiënten met ischemisch CRVO hebben een verhoogd risico op neovasculair glaucoom en rubeosis iridis. 30% van de patiënten met de niet-ischemische vorm ontwikkelen de ischemische vorm (The Royal College of Ophthalmologists 2010).

Tekenen van een CRVO zijn vlamvormige bloedingen in alle vier de kwadranten met tortueuse en gedilateerde venentakken (afbeelding 1a). Cotton wool spots [CWS] en papil oedeem kunnen ook voorkomen, net als macula oedeem (Kanski 2007). Macula oedeem ontstaat door het lekken van perifoveale haarvaten.



Afbeelding 1a: NICRVO.
Bron: Kanski 2007.



Afbeelding 1b: FAG; hypofluoresceïne door bloedingen, milde hyperfluoresceïne bij macula door lekkage
Bron: Kanski 2007.

Macula oedeem en neovascularisatie zijn de belangrijkste oorzaken voor het ernstig verminderen van de visus bij een CRVO (Wu *et al.*, 2009).

Bij een CRVO is er sprake van een verhoogde VEGF-waarde in het glasvocht, waardoor de kans op bloedingen in de retina toeneemt.

1.2 Prognose en behandeling van niet-ischemische CRVO:

Macula oedeem bij een niet-ischemische CRVO is te behandelen met IVB. Tot nu toe zijn alle resultaten op kort termijn gunstig (Rensch *et al.*, 2009).

De mate waarin een behandeling met Bevacizumab aanslaat ligt aan veel individuele factoren.(Manayath *et al.*, 2009).

IVB kan zowel bij een hoge als lage visus als behandeling worden gebruikt, maar de prognose is mede afhankelijk van de behaalde visus.

Bij een visus van $> 0,33$ zal de visus waarschijnlijk hetzelfde blijven.

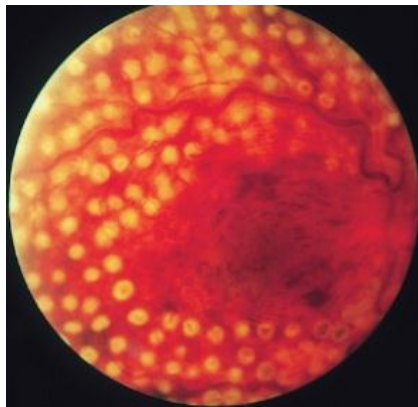
Visus tussen $0,25 - 0,1$ zal de visus kunnen verbeteren, gelijk blijven of zelfs verslechteren.

En bij een visus $< 0,1$ is een visus verbetering onwaarschijnlijk (Kanski 2007).

Een behandeling van een NICRVO kent twee hoofddoelen:

1. Betere doorbloeding van de retina.
2. Voorkomen van macula oedeem en neovascularisatie (wat ontstaat door ischemie van de retina). Het ontwikkelen van neovascularisatie zorgt voor een lagere visus (Lim *et al.*, 2011).

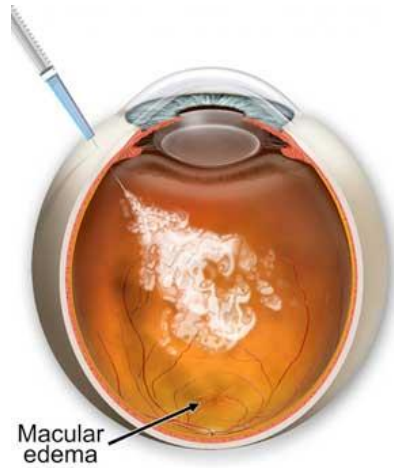
Vroeger (1995) werd een CRVO altijd behandeld met grid laser fotocoagulatie. Er waren nog geen andere behandelingen mogelijk. Deze behandeling zorgt ervoor dat reeds ontstane macula oedeem wordt gereduceerd, maar er treedt geen visus verbetering op. Een andere toegepaste laser behandeling is panretinale laser coagulatie [PRP] (afbeelding 2), wat een gunstig effect heeft op de reductie van de bloedingen bij een CRVO (Rensch *et al.*, 2009).



Afbeelding 2: post PRP.
Bron: Kanski 2007

Bij beide laser behandelingen wordt er retinaweefsel irreversibel beschadigd. De nieuwe behandelingen met; Triamcinolonacetonide [TA], Pegabtanib [PE], Ranibuzimab [RA] en Bevacizumab [BE] worden steeds vaker toegepast (Rensch *et al.*, 2009).

Intravitreale injecties (afbeelding 3) met medicamenten zoals Bevacizumab en Triamcinolonacetonide worden met een naald geïnjecteerd. Het is een dagbehandeling die steriel wordt uitgevoerd onder lokale verdoving. Voor het plaatsen van de injectie wordt het oog met jodium ontsmet en met een steriel laken afgedekt. De procedure zelf duurt ongeveer 10 minuten. Doordat het medicament in het corpus vitreum rondwarrelt zijn er vaak grijzige vlokjes zichtbaar, welke niet lang zichtbaar zijn omdat het medicament naar de bodem van het oog zakt (oogartsen.nl).



Afbeelding 3: intravitreale injectie.
Bron: www.myvisiontest.com

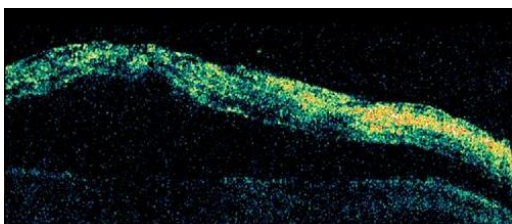
Tussen drie en 12 maanden na het ontstaan van een CRVO heeft IVB een goed effect (Ferrara, D.C. *et al.*, 2007), hierdoor is een vroege IVB behandeling noodzakelijk. Er moet hierbij wel gezegd worden dat er een terugkerend macula oedeem kan optreden, zelfs nog heviger dan bij het begin. Her-injecties met Bevacizumab zijn daardoor ook noodzakelijk (Hung *et al.*, 2010; Gutiérrez *et al.*, 2008). De IVB's moet worden herhaald tot de bloedcirculatie van de retina weer verbeterd is, dit kan echter maanden of zelfs jaren duren.



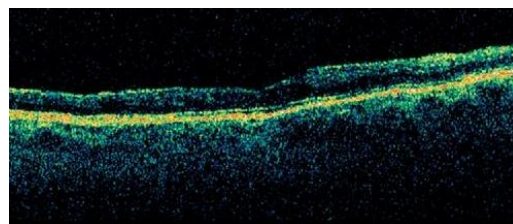
Afbeelding 4a: pre IVB (visus <0,1).
Bron: Ferrara *et al.*, 2007.



Afbeelding 4b: post IVB (15 maanden, 4x IVB, visus 0,4).
Bron: Ferrara *et al.*, 2007.



Afbeelding 4c: OCT pre-IVB (CMT 916μm).
Bron: Ferrara *et al.*, 2007.

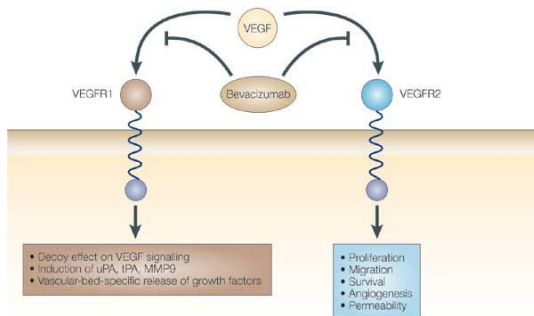


Afbeelding 4c: OCT post-IVB (15 maanden, 4x IVB, CMT 126μm).
Bron: Ferrara *et al.*, 2007.

Een CRVO kan ook worden behandeld met een corticosteroïd genaamd Triamcinolonacetonide, wat een anti-proliferatief effect heeft. Tot zes maanden na de eerste injectie zijn de resultaten goed, daarna wordt de Triamcinolonacetonide geabsorbeerd door het glasvocht (Krepler *et al.*, 2005). Maar Lim *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009 tonen aan dat dit niet altijd aan de orde is. IVTA kan leiden tot cataract en/of oculaire hypertensie, dit in tegenstelling met IVB.

2.1 Wat is Bevacizumab:

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam tegen alle biologische actieve isovormen van een VEGF-A lichaam (Grisanti *et al.*, 2007). Het hecht zich aan de VEGF. Daardoor belemmert het dat de VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) die aanwezig zijn op het oppervlak van endotheelcellen niet met de VEGF kunnen binden (afbeelding 5) (Loenen 2008).



Nature Reviews | Drug Discovery

Afbeelding 5: Bevacizumab hecht zich aan VEGF en belemmert de binding.

Bron: Muhsin *et al.*, 2004.

In 2004 is het goedgekeurd door de US Food and Drug Administration [FDA] als anti-VEGF voor de behandeling van metastaseert CRC (dikke darm kanker), maar wel in combinatie met chemotherapie. De aanbevolen dosis is 5mg/kg éénmaal in de twee weken intraveneus [IV] (Grisanti *et al.*, 2007).

In 2005 zijn ze begonnen met het geven van IVB bij de behandeling AMD (Fung *et al.*, 2006). De dosis die bij IVB gebruikt worden zijn 0,5mg/0,05ml en 1,25mg/0,05ml (The Royal College of Ophthalmologists 2010).

Bij de behandeling van kanker wordt Bevacizumab intraveneus toegediend en bij oogheelkundig gebruik intravitreaal. Tevens wordt bij de behandeling van kanker een hogere dosis toegediend dan bij oogheelkundig gebruik. Kortom, de systemische bijwerkingen bij oogheelkundig gebruik zullen een stuk minder zijn.

Een rekenvoorbeeld;

Een patiënt van 85kg die behandeld wordt voor darmkanker zou ongeveer 11050mg per jaar toegediend krijgen

$(5\text{mg} \times 85\text{kg} = 425\text{mg per behandeling} \times 26 \text{ injecties} = 11050 \text{ mg/per jaar})$.

Als we naar het oogheelkundig gebruik kijken bij een patiënt van 85kg die elke 6 weken een behandeling krijgt zou die maximaal 20mg/per jaar toegediend krijgen

$(1,25\text{mg} \times 2 \text{ ogen} = 2,50\text{mg per behandeling} \times 8 \text{ injecties} = 20\text{mg/per jaar})$

De oogheelkunde patiënt krijgt ten opzichte van de darmkanker patiënt dus $20 \div 11050 \times 100\% = 0,18\%$ van de dosering per jaar die bovendien in een geïsoleerde nauwelijks gevasculariseerde ruimte terecht komt. Hierdoor zijn de systemische bijwerkingen een stuk minder.

Table 8 Other reported uses of intravitreal bevacizumab

- CNV related to angioid streaks
- Peripapillary CNV
- Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis (Moon et al 2007)
- Sickle cell retinopathy
- Pseudophakic cystoid macular edema
- Anterior segment ischemia
- Chronic uveitic macular edema (no significant improvement)
- Idiopathic CNV
- CNV secondary to central serous chorioretinopathy
- CNV secondary to punctate inner choroidopathy
- Retinal angiomatous proliferation
- Radiation maculopathy (Ziemssen et al 2007)
- Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa (Melo et al 2007)
- Radiation optic neuropathy (Finger 2007)
- Eales disease (Kumar and Sinha 2007)
- Adjunct to filtering surgery (Jonas et al 2007)

Abbreviation: CNV, choroidal neovascularization.

Tabel 3: gebruik IVB bij ander oculaire aandoeningen.

Bron: Smit et al., 2007.

2.2 De werkzaamheid van intravitreale Bevacizumab:

Verschillende studies hebben aangetoond dat Bevacizumab in staat is om de retina door te dringen na intravitreale injectie. Er zijn klinische casus die een vermindering van vocht in de macula bij neovasculair AMD en CRVO aantonen na IVB. Casus voor choroidale neovascularisatie [CNV] bij verschillende neovasculaire aandoeningen tonen op het anatomisch en fysiologisch gebied een positief effect aan (Grisanti *et al.*, 2007). Er zijn resultaten bekend die alleen op korte termijn de werkzaamheid aantonen.

2.3 Veiligheid en risico's bij intravitreale Bevacizumab:

Bevacizumab wordt in de oogheelkunde off-label gebruikt. Dit houdt in dat het niet is goedgekeurd en niet volledig is bestudeerd voor het gebruik in de oogheelkunde. Er is een uitgebreid onderzoek gedaan door middel van een enquête via internet naar lokale en systemische bijwerkingen. Hieruit kwam ook dat heel af en toe een intra-oculaire ontsteking ontstond.

Recent onderzoek beschrijft mitochondriale verstoring in het binnenste segment van fotoreceptoren en apoptose na een hoge dosis IVB, kortom de bijwerkingen op cellulair niveau kunnen wij niet diagnostiseren met de huidige klinische instrumenten (Grisanti *et al.*, 2007).

Incidentele vermeerdering van RPE-scheuren [RPE tears] (5-10%), die meestal na een grote loslating van pigmentepitheel [PED] ontstaan is een mogelijke bijwerking. Dit kan ontstaan doordat vloeistof verdwijnt waardoor het bindweefsel krimpt (Grisanti *et al.*, 2007).

Bevacizumab is een groot molecuul en bevindt zich ongeveer 5,5 dagen in het oog waarna het in de lichaamscirculatie terechtkomt. Dit verklaart het effect in het contralaterale oog na IVB. Er bestaat een risico op hypertensie en trombo-embolie. De systemische bijwerkingen na meerdere IVB is vaak onduidelijk, maar sommige patiënten vertonen wel een significante hypertensie (Grisanti *et al.*, 2007).

Uit andere onderzoeken komt ook naar voren dat er een kleine kans bestaat op een TIA (0,01%), CVA (0,04%), cornea abrasie (0,15%), lenstrauma (0,01%), endophthalmitis (0,01%) en ablatio retinae (0,04%).

Verder waren er ook milde irritaties (0,14%), jeuk (0,01%) en subconjunctivale bloedingen (0,03%). Er is niet aangetoond dat oculaire toxiciteit een bijwerking is van IVB (Fung *et al.*, 2006).

Na IVB stijgt de intra-oculaire druk [IOP] acuut door de verhoging van de intraoculaire inhoud, wat zich met 30 minuten weer herstelt tot een veilige waarde.

Het is wel verstandig om na IVB de IOP te meten uit voorzorg (Hollands *et al.*, 2007).

2.4 Wat is het effect van Bevacizumab op korte en lange termijn:

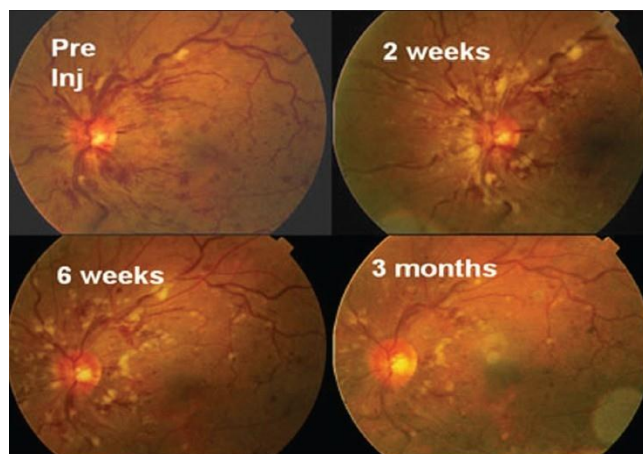
Eén maand na IVB is er een verbetering van de visus (Hung *et al.*, 2010; Rensch *et al.*, 2009).

Ferrara *et al.*, 2007 toont een visus verbetering van ongeveer 0,32 (Snellen) in een follow-up periode van gemiddeld 12 maanden.

Cheng *et al.*, 2009 is de enige studie die gebruik maakt van een controle groep, de rest maakt daar geen gebruik van. Dit kan van belang zijn, omdat een CRVO vanzelf kan genezen (Rensch *et al.*, 2009).

Indien tijdens de follow-up de visus achteruit ging en/of macula oedeem toenam werd er een her-injectie gegeven. Dat aantal verschilt per onderzoek, maar ligt tussen de één en zes her-injecties.

Dat er succes geboekt wordt op korte termijn is zeker. De dosis die gebruikt wordt is niet in alle studies gelijk, wat een geringe invloed kan hebben op de uiteindelijke resultaten (zie tabel 4).



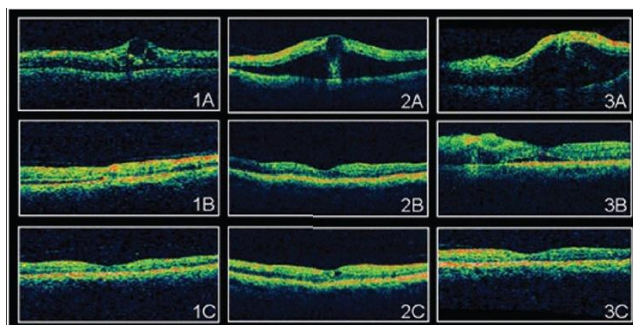
Afbeelding 6: NICRVO behandeld met IVB injecties.
Bron: Manayath *et al.*, 2009.

Visus daling wordt mede veroorzaakt door macula oedeem (Manayath *et al.*, 2009 ; Ferrara *et al.*, 2007). Maar dat dit niet altijd het geval is toont Lim *et al.*, 2011.

Dat er snel reductie optreedt van macula oedeem werd aangetoond door Hung *et al.*, 2010. Dit gebeurde na een follow-up periode van één tot anderhalve maand.

Ook bij een follow-up periode van gemiddeld 12 maanden was er nog steeds sprake van macula oedeem reductie (Wu *et al.*, 2009) (grafiek 1b).

Er moet echter verder onderzoek worden gedaan na de effecten op lange termijn.



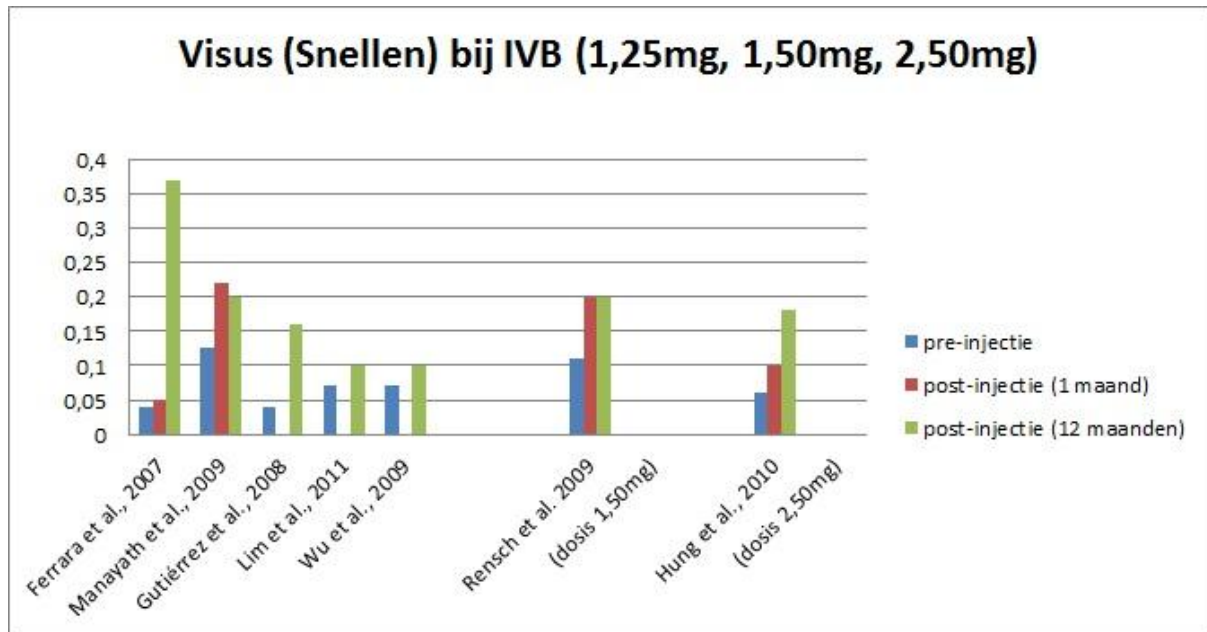
Afbeelding 7: NICRVO OCT behandeld met IVB injecties, 1A, 1B, 1C pre-injectie, 2A, 2B, 2C na zes weken en 3A, 3B, 3C na 12 weken.
Bron: Manayath *et al.*, 2009.

Overzicht van totaal 7 studies:

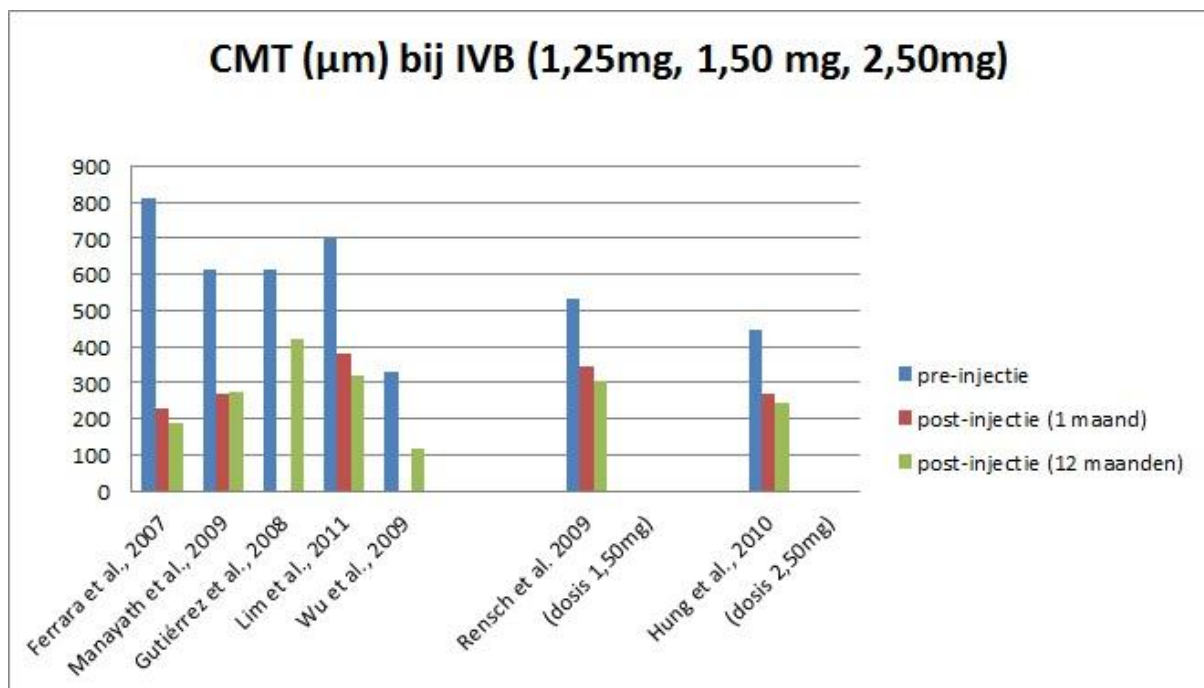
IVB DOSIS 1.25mg					
Studie/aantal patiënten/gemiddelde leeftijd	Follow-up	Visus	Centrale macula dikte [CMT]	Aantal injecties	Begin 2 ^{de} injectie
Ferrara, D.C., et al 2007 Gemiddelde leeftijd: 69jr Aantal ogen: N=6 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,25mg (0,05ml)	7 - 15 maanden Gemiddeld: 12 maanden	Start: 4-5% 1 maand: 4-5% Eind: 37%	Start: 809 µm 1 maand: 229 µm Eind: 190 µm	5,8	onbekend
Manayath, G.J., et al 2009 Gemiddelde leeftijd: 64jr Aantal ogen: N=15 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,25mg (0,05ml)	12-18 maanden Gemiddeld: 12 maanden	Start: ± 12,5% 6 weken: ± 22% Eind: ± 20%	Start: 615 µm 6 weken: 269 µm Eind: 273 µm	2,2	onbekend
Gutierrez, J.C.M., et al 2008 Gemiddelde leeftijd: 66jr Aantal ogen: N=12 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,25mg (0,05ml)	6 maanden	Start: ± 4% 1 maand: onbekend Eind: ± 16%	Start: 615 µm 1 maand: onbekend Eind: 420 µm	1,5 N=3 → 3 inj N=4 → 1 inj N=2 → 2 inj	onbekend
Lim, J-W., et al 2011 Gemiddelde leeftijd: 69jr Aantal ogen: N=24 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,25mg (0,05ml)	12 maanden	Start: ± 10% 1 maand: onbekend Eind: ± 12,5%	Start: ± 700 µm 1 maand: ± 380 µm Eind: ± 320 µm	3,8	1,5 maand
Wu, W-C., et al 2009 Gemiddelde leeftijd: 62jr Aantal ogen: N=13 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,25mg (0,05ml)	7 - 11 maanden	Start: ± 7% 1 maand: onbekend Eind: ± 10%	Start: ± 332 µm 1 maand: onbekend Eind: ± 117 µm	N=6 → 2 inj N=1 → 3 inj	Tijdens periode
IVB DOSIS 1.50mg					
Rensch, F., et al 2009 Gemiddelde leeftijd: 67jr Aantal ogen: N=25 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 1,50mg (0,6ml)	6 maanden	Start: ± 11% 1 maand: ± 20% Eind: ± 20%	Start: 530 µm 1 maand: 347 µm Eind: 306 µm	1?	Niet
IVB DOSIS 2.50mg					
Hung, K-H., et al 2010 Gemiddelde leeftijd: 66jr Aantal ogen: N=13 Soort: Bevacizumab Dosis inj: 2,5mg (0,1ml)	6,5 maand	Start: ± 6% 1 maand: ± 10% Eind: ± 18%	Start: 448,54 µm 1 maand: ± 270 µm Eind: 243,33 µm	2	3 maanden

Tabel 4: overzicht resultaten van totaal 7 studies met dosis 1,25mg, 1,50mg en 2,50mg IVB.

De 2 grafieken hieronder geven de visus en centrale macula dikte [CMT] waar van 7 studies, pre- en post IVB-injecties (1,25mg, 1,50mg en 2,50mg).



Grafiek 1a: Visus (Snellen) bij IVB (1,25mg, 1,50mg en 2,50mg).



Grafiek 1b: Centrale macula dikte [CMT] (in μm) bij IVB (1,25mg, 1,50mg en 2,50mg).

3.1 Wat is Triamcinolonacetonide:

Triamcinolonacetonide is een lang werkend synthetisch corticosteroïd en valt onder de glucocorticoïden.

Dit wordt intraoculair gebruikt voor het behandelen van neovascularisatie, oedeem en ontstekingen (Jonas *et al.*, 2003).

Corticosteroïden zorgen ervoor dat de retinale capillaire doorlaatbaarheid vermindert en werken VEGF remmend (The Royal College of Ophthalmologists 2010).

3.2 Werkzaamheid Triamcinolonacetonide:

Triamcinolonacetonide heeft een ontstekingsremmende werking. Het zorgt voor vasoconstrictie wat een vaat-dichtend effect heeft en plaatselijk oedeem vermindert (Loenen 2008).

3.3 Veiligheid en risico's bij intravitreale Triamcinolonacetonide:

Bijwerkingen van IVTA zijn verhoogde IOP en het ontstaan of sneller ontwikkelen van subcapsulair cataract.

Net als bij Bevacizumab is er een acute verhoging van de IOP als gevolg van 2,5% meer intraoculaire inhoud. Corticosteroïden veroorzaken op langer termijn oculaire hypertensie. Dit ontstaat door mechanische en biochemische veranderingen in het trabekel systeem wat zorgt voor uitstroom obstructie (Hollands *et al.*, 2007).

Één tot twee maanden na een injectie met een dosis van 25mg ontstaat bij 50% van de patiënten een verhoogde IOP. Met topicale medicatie kan dit teruggebracht worden naar de normale waarde zonder dat het glaucomateuze veranderingen tot gevolg heeft.

Mocht het echter niet behandeld worden dan kan het een chronisch secundair open kamerhoek glaucoom veroorzaken [SOAG] (Jonas *et al.*, 2003).

Volgens 'the SCORE Study' (Standard Care vs. Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) zijn de bijwerkingen ook afhankelijk van de gegeven dosis. In deze studie vergelijken ze 1mg en 4mg IVTA met elkaar (zie tabel 5).

Bijwerkingen ↓ \ Dosis IVTA →	Dosis 1mg	Dosis 4mg
Verhoging IOP (>35mm/Hg)	5%	8%
Cataract vorming/progressie	26%	33%
Cataract extractie	0%	4%

Tabel 5: kans op bijwerking (in %) bij welke dosis IVTA.

De bijwerkingen worden verminderd door een zo laag mogelijke dosis te geven en de frequentie van injecties zo laag mogelijk te houden. Het lokaal toedienen zorgt daar voor (Loenen 2008).

Een groot voordeel van het intraoculair toedienen van Triamcinolonacetonide is dat een lagere dosis nodig is, waardoor er een verminderde kans is op systemische aandoeningen. Dit geldt ook voor toedienen van in ons geval Bevacizumab.

3.4 Effect van Triamcinolonacetonide op korte en lange termijn:

Met IVTA kan macula oedeem bij een niet-ischemische CRVO worden behandeld. In de meeste onderzoeken worden er her-injecties gegeven omdat de visus afneemt en macula oedeem toeneemt. Op korte termijn worden met IVTA resultaten geboekt: de visus bleef tot de follow-up van zes maanden redelijk stabiel. Daarna bleek dat ondanks de her-injecties de visus niet beter werd en zelfs achteruit ging, er werd zelfs ischemische CRVO ontwikkeld. Sommige patiënten hadden na vier maanden een her-injectie nodig (Krepler *et al.*, 2005).

Dat IVTA injecties na zes maanden geen resultaat meer hebben is niet altijd het geval. Bij de studies van Lim *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009 is de visus hoger dan bij aanvang van de injecties (grafiek 2a). Tijdens de follow-up periode van tussen de zes en 14 maanden werd tussen de twee en tweeëneenhalf her-injecties toegediend.

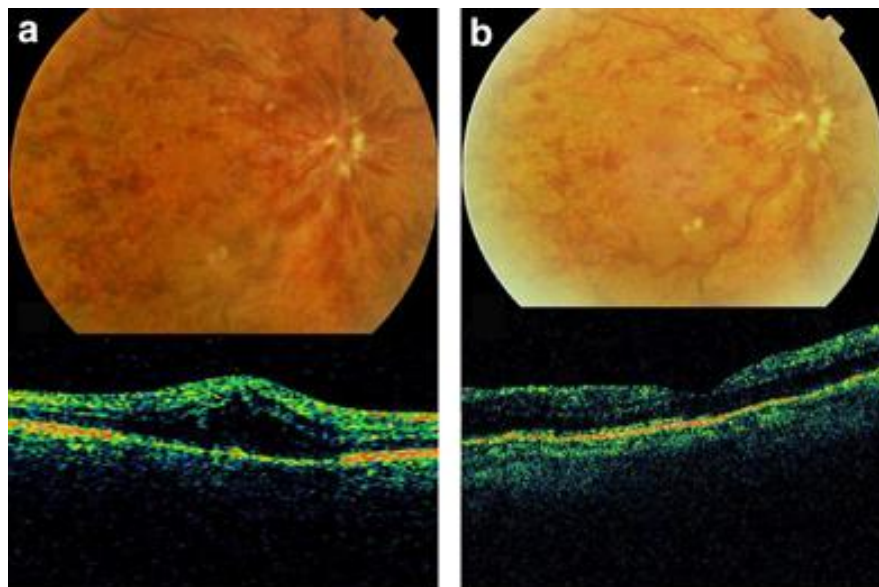
Net als bij de meeste studies over IVB wordt ook bij de IVTA studies geen controle groep gebruikt.

Op korte termijn worden er goede resultaten geboekt, maar bij gemiddeld 12 maanden worden er wisselende resultaten geboekt (Wu *et al.*, 2009; Krepler *et al.*, 2005).

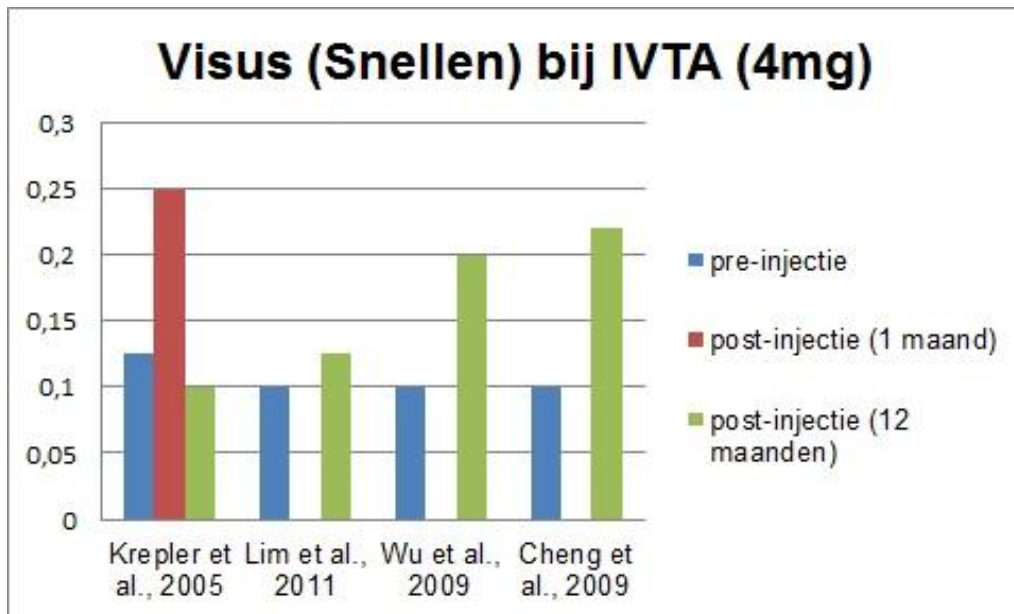
Macula oedeem is mede de veroorzaker van visus verlies (Lim *et al.*, 2011).

Na het injecteren van IVTA treedt er snel reductie op van macula oedeem, volgens Krepler *et al.*, 2005 gebeurde dit ongeveer na één maand (grafiek 2b).

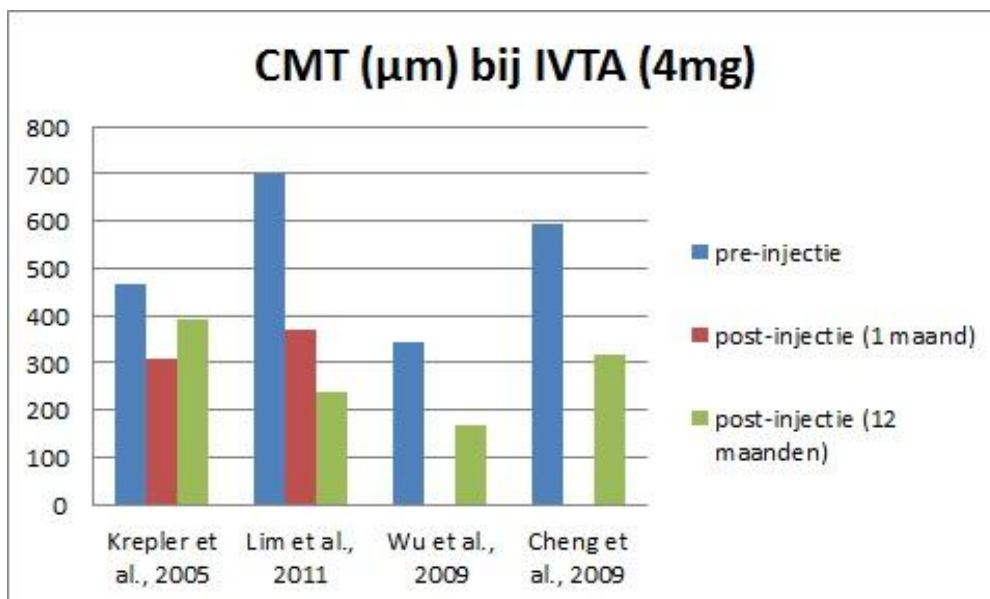
Macula oedeem blijft tussen negen en 12 maanden gereduceerd (Lim *et al.*, 2011). Om ervoor te zorgen dat de macula oedeem niet terug keert zullen er dus steeds her-injecties plaats moeten vinden.



Afbeelding 8: fundus foto en OCT bij patiënt met CRVO en macula oedeem, pre-IVTA (a), één maand post-IVTA (b)
Bron: Patel *et al.*, 2008.



Grafiek 2a: Visus (Snellen) bij IVTA (4mg).



Grafiek 2b: Centrale macula dikte [CMT] (in μm) bij IVTA (4mg).

4 Bevacizumab versus Triamcinolonacetonide:

Macula oedeem bij een niet-ischemische CRVO is te behandelen met een anti-VEGF remmer (IVB) en corticosteroïden (IVTA).

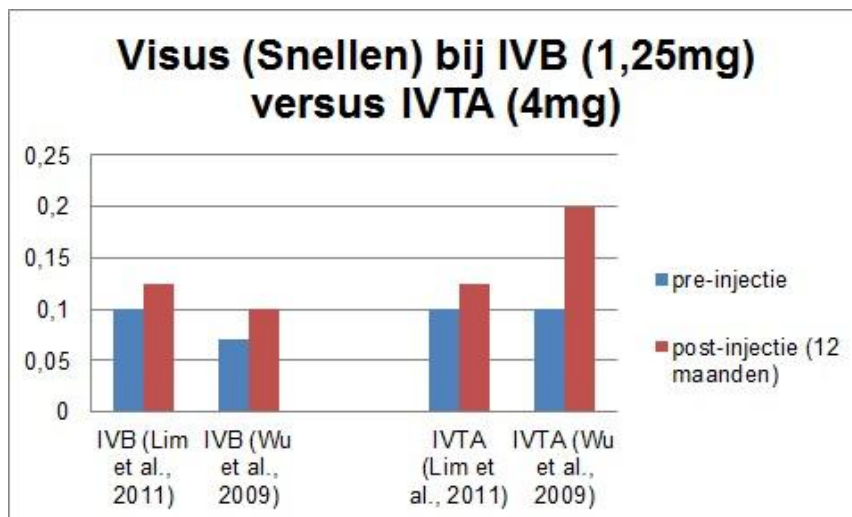
De effecten qua visus kunnen verschillen, bij de studie van Lim *et al.*, 2011 is het resultaat in visus gelijk bij een behandeling met IVB en IVTA. Terwijl Wu *et al.*, 2009 weldegelijk een visus verschil aantoont (grafiek 3a). De follow-up periode bij Lim *et al.*, 2011 12 maanden, terwijl dat bij Wu *et al.*, 2009 tussen de zes en 14 maanden is.

De reductie van de macula oedeem was in beide gevallen te zien. In de IVB geïnjecteerde ogen is er sprake van een reductie van 48,01% en bij de IVTA geïnjecteerde ogen 44,11%. (Wu *et al.*, 2009) (grafiek 3b).

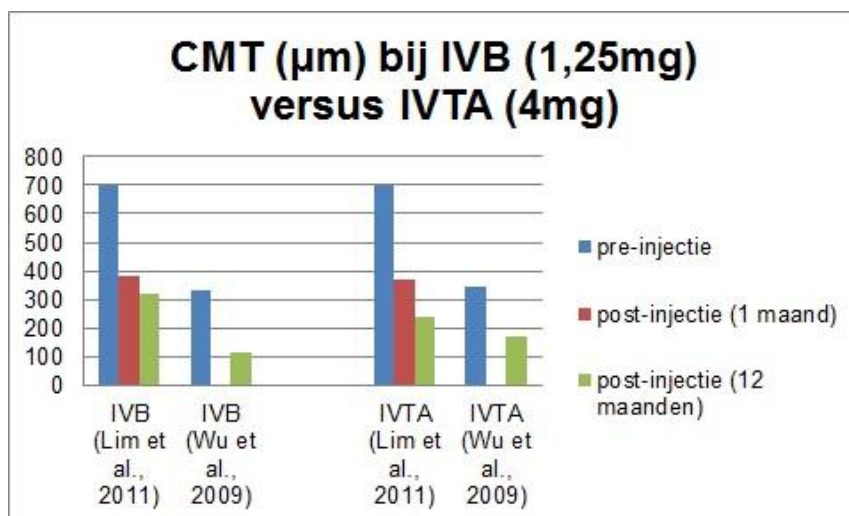
De werkingstijd van IVTA is 226 dagen en IVB 86,75 dagen, dus IVTA heeft een langere werking (Wu *et al.*, 2009).

De her-injecties die gegeven worden bij toename van de centrale macula dikte [CMT] en/of afname van de visus is bij IVTA na drie maanden terwijl dat bij IVB al na zes weken is (Lim *et al.*, 2011). Bij een behandeling met Bevacizumab zijn meer (her)-injecties nodig dan bij behandelingen met Triamcinolonacetonide.

Omdat Triamcinolonacetonide een corticosteroïd is ontstaan er bij 30,82% van de IVTA behandelingen oculaire hypertensie. Dit in tegenstelling tot de IVB behandelingen waarbij de patiënten geen oculaire hypertensie ontwikkelde en/of cataract (Wu *et al.*, 2009).



Grafiek 3a: Visus (Snellen) bij IVB (1,25mg) versus IVTA (4mg).



Grafiek 3b: Centrale macula dikte [CMT] (in µm) bij IVB (1,25mg) versus IVTA (4mg).

5 Resultaten:

Zowel IVB als IVTA geven op korte termijn goede resultaten als we kijken naar verbetering van de visus en de reductie van macula oedeem. De langer termijn werking moet beter onderzocht worden om een conclusie uit de resultaten te kunnen trekken. De her-injecties die gegeven worden als macula oedeem toeneemt en/of de visus afneemt is bij een behandeling met IVB elke zes weken, terwijl dat bij IVTA elke drie maanden is (Lim *et al.*, 2011).

6. Conclusie:

In ons onderzoeksartikel bekijken we welke behandeling voor macula oedeem bij een niet-ischemische CRVO gunstiger lijkt voor de patiënt. De klassieke behandeling met Triamcinolonacetonide of de recentere behandeling met Bevacizumab.

Een CRVO ontstaat doordat bloedcirculatie op de retina niet optimaal is, dit kan maanden of zelfs jaren aanhouden. We kunnen dit ‘tijdelijk’ stopzetten met laser behandelingen. Het nadeel is dat het irreversibel is en er treedt geen visus verbetering op.

De behandelingen met Bevacizumab of Triamcinolonacetonide tonen aan dat de VEGF waarde met 90% kan dalen. Bij een behandeling met IVB zullen er tijdens dezelfde follow-up periode meer her-injecties moeten worden gegeven ten opzichte van een behandeling met IVTA (Lim *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009). Bij IVTA ontstaat bij 30,82% van de patiënten oculaire hypertensie. Cataract lijkt minder vaak voor te komen, maar we moeten dit wel zien als een nadeel van de behandeling. Daarbij komt dat sommige patiënten neovasculair glaucoom ontwikkelen. Echter in de meeste studies behalve Cheng *et al.*, 2009, die een gemiddelde duur hebben van 12 maanden is er geen sprake van een controle groep en zijn er maar een beperkt aantal patiënten behandeld. De injecties dienen nog steeds als preventief middel om verdere complicaties te voorkomen, maar of dit voldoende is op langere termijn is nog niet bekend, ondanks de anti-VEGF werking (Lim *et al.*, 2011).

De effecten op lange termijn en wat de beste her-injectie periode is zou voor zowel IVTA als IVB verder onderzocht moeten worden zodat we een beter beeld krijgen van de effecten op lange termijn.

Als de complicaties op een rijtje worden gezet kan er beter gekozen worden voor IVB bij de behandeling van macula oedeem bij een CRVO. Dit ondanks dat er tot nu toe meer (her)-injecties nodig zijn. Dit weegt niet op tegen de complicaties die bij IVTA kunnen ontstaan.

7 Discussie:

Macula oedeem bij een niet-ischemische CRVO is te behandelen met IVB en IVTA. De resultaten met beide injecties zijn in de meeste studies overeenkomstig. Echter als we kijken naar de complicaties die er kunnen optreden is IVB in het voordeel.

De injecties reduceren de macula oedeem en verbeteren de visus. Maar hierbij rijst de vraag op: hoe lang moeten we hiermee doorgaan? Want macula oedeem komt terug als de injecties geabsorbeerd en/of uitgewerkt zijn. Willen mensen wel zo lang behandeld worden?

Bij korte studies met Bevacizumab met een follow-up periode van gemiddeld zes maanden zien we een verbetering van de visus. Het aantal her-injecties is gemiddeld twee (Hung *et al.*, 2010; Rensch *et al.*, 2009; Gutiérrez *et al.*, 2008).

Bij studies met een follow-up van gemiddeld 12 maanden zien we wisselde resultaten qua visus verbetering, er zijn tussen de twee en zes her-injecties nodig (Lim *et al.*, 2011; Manayath *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2009; Ferrara *et al.*, 2007). Ook zien we dat de visus na één maand niet verbeterd is (Ferrara *et al.*, 2007), of aanzienlijk hoger is dan bij de start van de injecties. (Manayath *et al.*, 2009).

De resultaten die behaald zijn met Triamcinolonacetonide zijn vergelijkbaar (Wu *et al.*, 2009). Een studie met een follow-up periode van negen maanden toont een visusverbetering tot zes maanden. Daarna zien we dat ondanks het gemiddeld aantal her-injecties van twee tot tweeënhalf de visus afneemt en zelfs lager uit komt dan bij de start van de injecties (Krepler *et al.*, 2005).

Lim *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2009 vergelijken beide medicaties met elkaar. De visus verbetering is gelijk bij een follow-up van 12 maanden (Lim *et al.*, 2011).

Wu *et al.*, 2009 toont aan dat er wel degelijk visus verschil is tijdens een follow-up van gemiddeld 12 maanden waarbij de IVTA follow-up ongeveer drie maanden langer is.

In beide studies is het aantal IVB her-injecties hoger.

Bij veel onderzoeken is er geen sprake van een controle groep. Een CRVO kan namelijk spontaan genezen (Rensch *et al.*, 2009).

Literatuurlijst:

1. Cheng, K-C., Wu, W-C., Lin, C-J., (2009) Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan. *Eye*. 23; p 849-857.
2. Ferrara, D.C., Koizumi, H., Spaide, R.F., (2007) Early Bevacizumab Treatment of central retinal Vein Occlusion. *American journal of ophthalmology*. 144(6); p 864-871.
3. Fung, A.E., Rosenfeld, P.J., Reichel, E., (2006) The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 90; p 1344-1349.
4. Grisanti, S., Ziemssen, F., (2007) Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2007 nov-dec. 55(6).
5. Gutiérrez, J.C.M., Barquet, L.A., Mitjana, J.M.C., Almolda, S.P., Domènech, N.P.G., Octavi P., Caso, M.R., Ginebreda, J.A. (2008) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clinical Ophthalmology*. 2008;2(4); p 787 - 791.
6. Hollands, H., Wong, J., Bruen, R., Campbell, R.J., Sharma, S., Gale, J. (2007) Short term intraocular pressure changes after intravitreal injection of Bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007; 42 (6); p 807-811.
7. Hung, K-H., Lee, S-M., Lee, F-L., Yang, C-S., (2010) Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Macular Edema Associated With Perfused Retinal Vein Occlusion. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 26(1); p 85-90.
8. Jonas, J.B., Kreissig, I., Degenring, R. (2003) Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 87; p 24-27.
9. Kanski, J.J. (2007) Kanski. *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 6e druk. Philadelphia, Butterwordt Heineman Elsevier; p 588-592.
10. Krepler, K., Ergun, E., Sacu, S., Richter-Müsch, S., Wagner, J., Stur, M., Wedrich, A. (2005) Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005; 83; p 71-75.
11. Lim, J-W., Na, K-I. (2011) A comparative study between intravitreal triamcinolone and bevacizumab for macular edema due to central retinal vein occlusion with poor vision. *Indian J Ophthalmol* 2011. 59(2); 93-96.
12. Loenen, A.C. van (2008) *Farmacotherapeutisch Kompas 2008*. 26^e druk. Utrecht, Roto Smeets Utrecht. p 858-859, 865, 1097.
13. Manayath, G.J., Narendran, V., Al-Kharousi, N., Wali, U.K., (2009) Bevacizumab therapy for macular edema in central retinal vein occlusion: Long-term results. *Oman J Ophthalmol* 2009. 2(2); p 73-78.
14. Muhsin, M., Graham, J., Kirkpatrick, P. (2004) Bevacizumab. *Nature Review Drug Discovery*. 3; p 995-996.

15. Patel, P.J., Zaheer, I., Karia, N. (2008) Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye*; 22. P 60-64.
16. Rensch, F., Jonas, J.B., Spandau, U.H.M. (2009) Early intravitreal bevacizumab for non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2009. 87; p 77-81.
17. Smit, D.P., Meyer, D., (2007) Intravitreal bevacizumab: an analysis of the evidence. *Clinical Ophthalmology*. 1(3); p 273-284.
18. Wu, W-C., Cheng, K-C., Wu, H-J. (2009) Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye* (2009). 23; p 2215-2222.
19. The Royal College of Ophthalmologists (2010) Interim Guidelines for Management of Retinal Vein Occlusion, London.
20. Oogartsen.nl (update; 8 april 2011) *injectie triamcinolon (kenacort) in de glasvochtruimte*. Beschikbaar op: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/ooginjectie_triamcinolon/ [geopend 26 mei 2011].

Auteursrechten

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

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

Verklaringsformulier

Artikel: De behandeling van macula oedeem bij een niet-ischemische afsluiting van de vena centralis retinae.
De conventionele behandeling met intravitreale triamcinolonacetonide injecties vergeleken met de recent ontwikkelde behandeling met intravitreale Bevacizumab injecties.

Naam studenten: W.B. Bakker - studentnummer: 1550922
R. Zevenbergen - studentnummer: 1532360

Verklaring:

Ik verklaar dat het ingeleverde werk mijn eigen originele werk is. Het is niet geschreven door een ander, of geheel of gedeeltelijk overgenomen uit andermans werk. Waar dit wel gebeurt is, wordt gerefereerd naar het werk van die andere persoon. Informatiebronnen zijn opgenomen in dit werk en daar is in de tekst naar verwezen. Ik weet dat plagiaat zal leiden tot het ongeldig zijn van de beoordeling van het artikel en dat indien er sprake is van plagiaat er disciplinaire maatregelen zullen volgen.

Datum: 6 juni 2011

Handtekeningen studenten:


.....
W.B. Bakker
.....
R. Zevenbergen