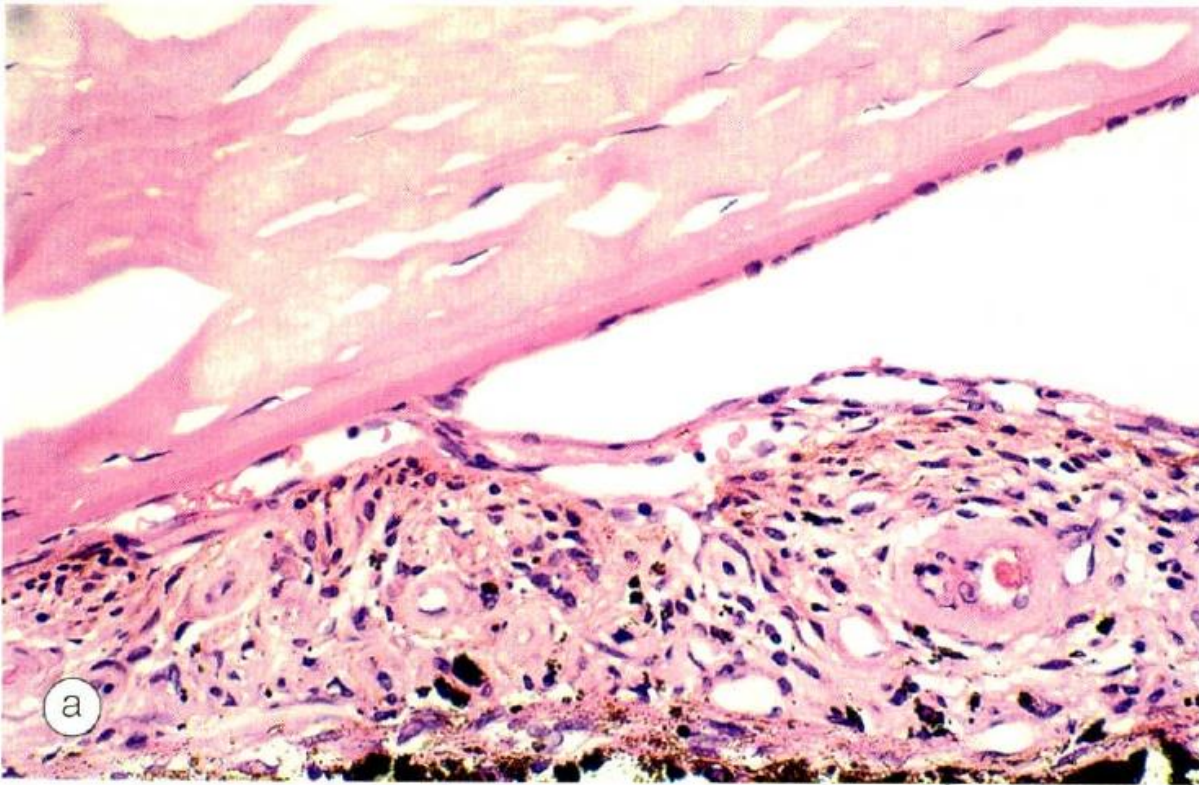


# Management van neovasculair glaucoom met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab



Figuur 1: Rubeosis iridis en kamerhoek afsluiting. Neovasculair glaucoom volgens Butterworth – Heinemann uit 2001 (Kanski, 2011)

## Management van neovasculair glaucoom met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab

### Samenvatting

**Doel:** Neovascularisatie van het voorste oogsegment is één van de meest ernstige vormen van secundair glaucoom. De aandoening laat zich moeilijk behandelen. Deze review geeft een beschrijving van de huidige literatuur weer, waarbij er onderzoek wordt gedaan naar panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties als behandelingsmethode.

**Vraagstelling:** Wat is de juiste behandeling bij vergevorderd neovasculair glaucoom, panretinale photocoagulatie of de combinatiebehandeling van panretinale photocoagulatie met intravitreale bevacizumab injecties?

**Methode:** Door middel van zoektermen zijn er op Pubmed in de periode van februari 2013 tot maart 2013, 125 artikelen gevonden. Aan de hand van de vastgestelde inclusiecriteria zijn er 5 artikelen vergeleken in deze studie.

**Resultaten en conclusie:** Verschillende studies beweren dat panretinale photocoagulatie met intravitreale bevacizumab een rol speelt bij het behandelen van neovasculair glaucoom. Naar deze combinatietherapie is meer onderzoek nodig, dat mogelijk kan leiden tot een aanbeveling als preventieve behandeling bij neovasculair glaucoom.

### Abstract

**Purpose of review:** Neovascularization of the anterior eye segment is one of the most serious forms of secondary glaucoma and it is a disease which is difficult to treat. This review describes the current literature of the research on panretinal photocoagulation and intravitreal bevacizumab injections.

**Research question:** What is the correct treatment for advanced neovascular glaucoma, panretinal photocoagulation or the combination treatment panretinal photocoagulation with intravitreal bevacizumab injections?

**Research methods:** In the period from February 2013 to March 2013 there was a research on Pubmed, resulting in 125 articles. Regarding with the premade inclusion criteria, this resulted in 5 articles to be used in this study.

**Results and conclusions:** Various studies suggest that panretinal photocoagulation and intravitreal bevacizumab have a role in the treatment of neovascular glaucoma. More research is needed for this combination therapy, that could potentially lead to a recommendation as preventive therapy in neovascular glaucoma.

## Inleiding

Glaucoom is een groep van oculaire aandoeningen waarbij er onder andere door verhoogde oogdruk een (typische) beschadiging van de zenuwvezels van de oogzenuw ontstaat. Deze beschadiging kan leiden tot uitval van het gezichtsveld, vaak het (typische) boogscotoom. Ongeveer 1–2% van de bevolking lijdt aan glaucoom. De aandoening neemt toe met het ouder worden. Boven de leeftijd van 75 jaar is dit percentage 3,5%. Er zijn in Nederland, alleen al op grond van epidemiologische gegevens, 150.000 tot 200.000 glaucoompatiënten. De helft hiervan is onder oogheelkundige behandeling (Hardus et al., 2010).

Glaucoom kan aangeboren (door ontwikkelingsstoornissen) zijn of verworven (Kanski, 2011). De classificaties van de verschillende soorten glaucoom, de prevalentie en de leeftijd worden in tabel 1 weergegeven.

| Classificatie van glaucoom: |                                                | Prevalentie en leeftijd in jaren: |
|-----------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Primair glaucoom            | Primair open-kamerhoekglaucoom                 | 0,5% >40 jaar                     |
|                             | Normale-drukglaucoom                           | 0,5% >40 jaar                     |
|                             | Primair gesloten-kamerhoekglaucoom             | 0,1% >40 jaar                     |
| Congenitaal glaucoom        | Primair                                        |                                   |
|                             | Rubella                                        |                                   |
|                             | Secundair aan een andere congenitale afwijking |                                   |
| Secundair glaucoom          | Trauma                                         |                                   |
|                             | Geassocieerd aan andere oogafwijkingen         |                                   |
|                             | Oculaire chirurgie                             |                                   |
|                             | Toegenomen episclerale druk                    |                                   |
|                             | Veroorzaakt door corticosteroïden              |                                   |

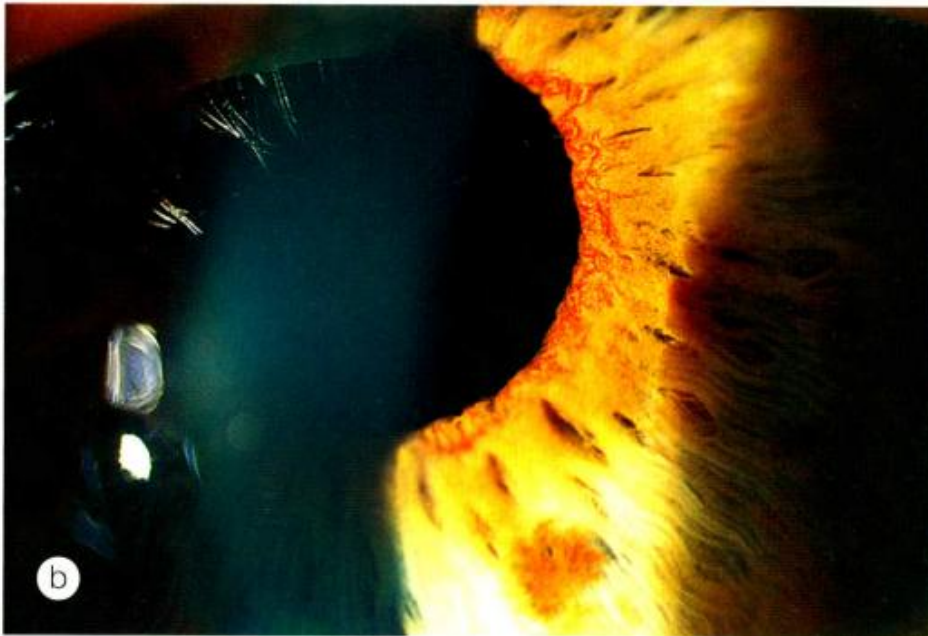
Tabel 1: Classificatie van glaucoom volgens (Hardus et al., 2011)

De indeling in tabel 1 geeft de primaire vormen van glaucoom weer. Deze vorm van glaucoom heeft geen andere onderliggende oogheelkundige afwijking. Secundair glaucoom ontstaat door een andere oogheelkundige of systemische afwijking. Er kunnen onderverdelingen en combinaties van indelingen voorkomen (Hardus et al., 2010).

## Neovasculair glaucoom

Neovascularisatie van het voorste oogsegment is een relatief veel voorkomende aandoening en één van de meest ernstige vormen van secundair glaucoom. De etiologie is ernstige, diffuse en chronische retinale ischemie, waardoor neovasculair glaucoom (rubeosis iridis) ontstaat. Door het hypoxische netvliesweefsel worden heparine bindende groeifactoren

geproduceerd waarvan de meest belangrijke vasculaire endotheliale groei factor (VEGF) is. Dit is waarschijnlijk om de hypoxische gebieden te revasculariseren (Kanski, 2011).



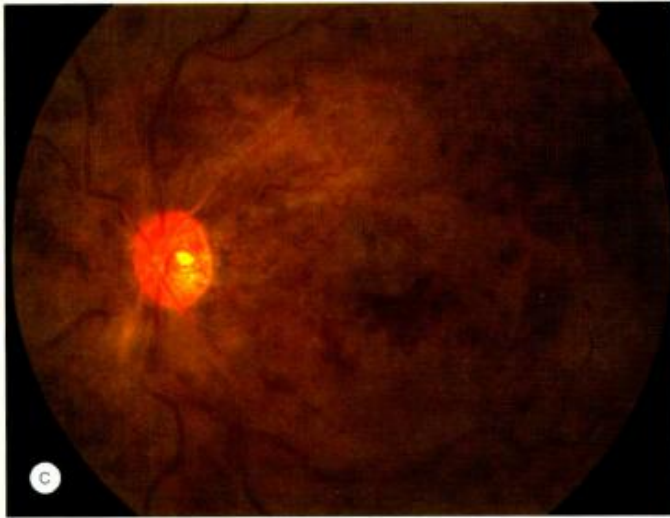
Figuur 2: Kleine capillaire bosjes op de pupilrand. Neovasculair glaucoom volgens Butterworth – Heinemann uit 2001 (Kanski, 2011)

Naast de oorzaak van retinale neovascularisatie kunnen deze factoren ook diffunderen in het voorste oogsegment. Hierdoor ontstaat er rubeosis iridis en neovascularisatie in de hoek van de voorste oogkamer. De laatste water uitstroom van het kamerwater wordt in deze hoek (het trabeculaire netwerk) belemmerd en kan later een hoge intraoculaire druk veroorzaken. Hierdoor ontstaat er secundair glaucoom, welke ernstig en meedogenloos is (Kanski, 2011).

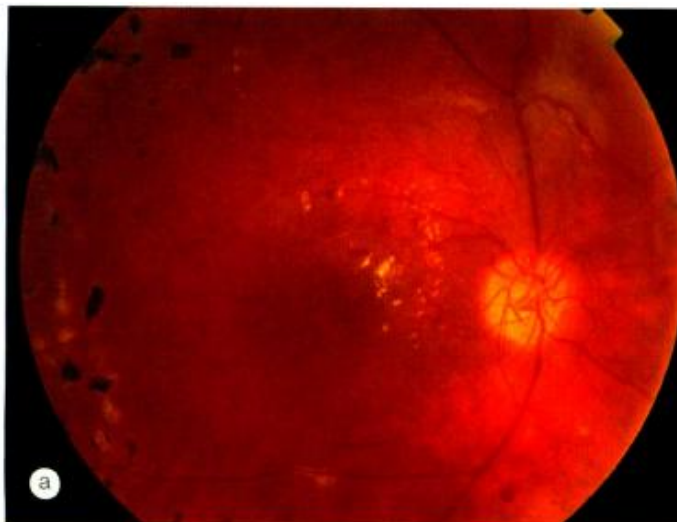
## Onderliggende aandoeningen

De onderliggende aandoeningen bij neovasculair glaucoom is in 36% van de gevallen ischemische centrale retinale veneuze occlusie. Ongeveer 50% van deze ogen ontwikkelen neovasculair glaucoom, vooral in een later stadium van deze aandoening. Diabetes mellitus vertegenwoordigd 32% van de gevallen. Patiënten met langdurige diabetes mellitus (10 jaar of meer) lopen een bijzonder groot risico (Kanski, 2011).

Diverse andere oorzaken zijn: centrale retinale arterie occlusie, vernauwing van de halsslagader, intraoculaire tumoren, langdurige netvliesloslatingen en chronische intraoculaire ontstekingen (Kanski, 2011).



Figuur 3: Langer bestaande (oude) ischemische centrale retinale veine occlusie volgens Moorfields Eye Hospital (Kanski, 2011)



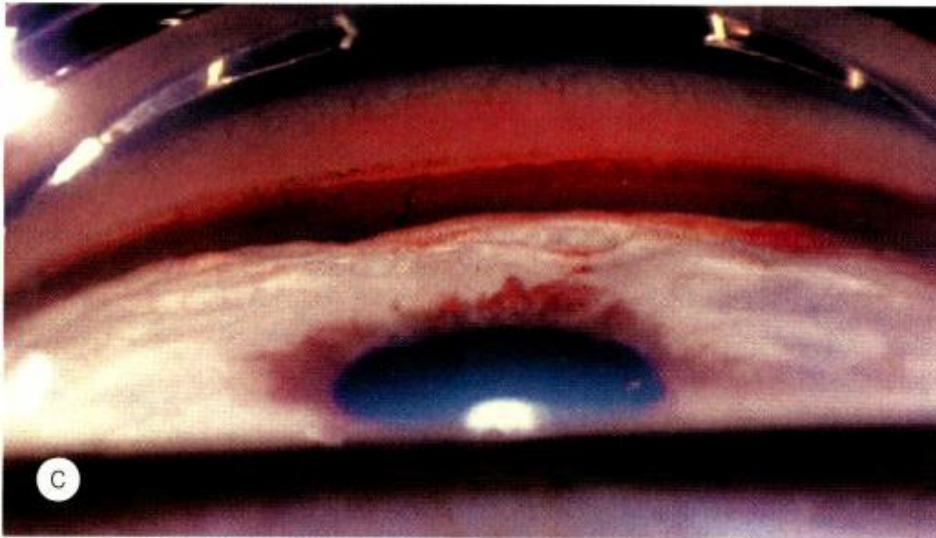
Figuur 4: Nieuwvorming van bloedvaten rond de disc en laser littekens. Proliferatieve diabetische retinopathie volgens Courtesy of Moorfields Eye Hospital (Kanski, 2011)

## Vasculaire endotheliale groeifactor

Vasculaire endotheliale groeifactor speelt een belangrijke rol in zowel fysiologische als pathologische angiogenese en draagt bij tot verhoogde permeabiliteit in zowel de bloed-retinale barrière als de bloed-hersen barrière (Stewart, M. 2012).

Drie decennia van intensief onderzoek heeft een gedetailleerde biochemie van vasculaire endotheliale groeifactor en zijn receptoren doen ontdekken. Vasculaire endotheliale groeifactor is meer dan een enkel molecuul. Eigenlijk zijn het verschillende isomeren die zich scheiden in 5 verschillende subgroepen: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD en placentale

VEGFA. Binnen het achterste segment van het oog, wordt de vasculaire endotheliale groeifactor geproduceerd door retinale pigment epitheelcellen, neuronen, gliacellen, endotheelcellen, ganglioncellen, Müller cellen en gladde spier cellen. Hoewel de vasculaire endotheliale groeifactor invloed heeft op alle cellen in het netvlies, zijn de primaire doelcellen vasculaire endotheliale cellen. Weefselhypoxie, als gevolg van een primaire vasculaire aandoening of tumor, is de meest voorkomende bestuurder van vasculaire endotheliale groeifactor synthese (Stewart, M. 2012).



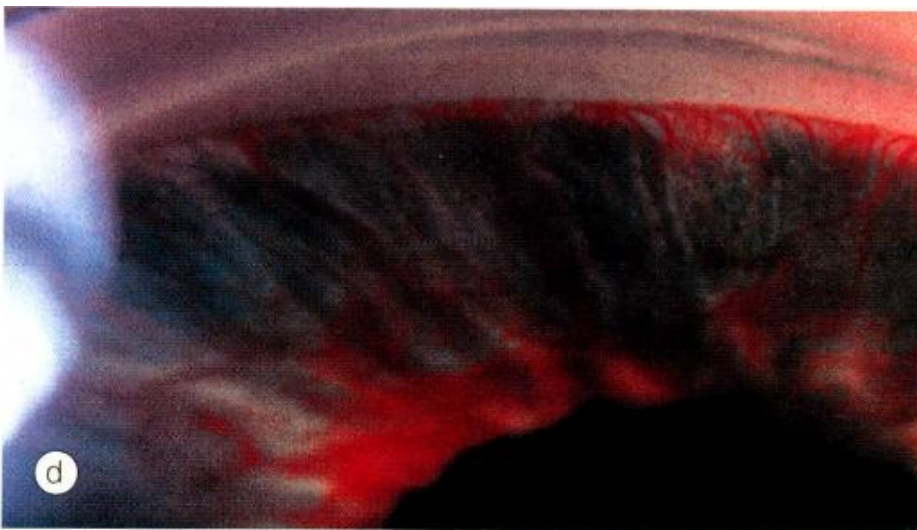
Figuur 5: Invasie van de kamerhoek structuren door nieuwe bloedvaten. Neovasculair glaucoom volgens Butterworth – Heinemann uit 2001 (Kanski, 2011)

## Rubeosis iridis

Rubeosis iridis kan worden onderverdeeld in drie fasen: rubeosis iridis, secundaire open kamerhoek glaucoom en secundaire synechiae nauwe kamerhoek glaucoom (Kanski, 2011). Rubeosis iridis begint met dunne gezwollen capillaire bosjes bij de annulus iridis minor (pupilrand) welke radiaal en oppervlakkig naar de margo ciliaris groeien. Deze vorm van neovascularisatie is nog reversibel (spontaan of na behandeling) en laat de intraoculaire druk ongemoeid (Kanski, 2010) (Hardus *et al.*, 2010). In 10% van de gevallen is er rubeosis van de kamerhoek zonder rubeosis van de pupil (Hardus *et al.*, 2010).

De rubeosis iridis heeft de margo ciliaris iris bereikt. Het neovasculaire weefsel groeit over de ciliaire rand door het corpus ciliaire naar anterieur, groeit de kamerhoek in en dringt het sclerale spoor binnen. Door het verstoppende vaatweefsel ontstaat een secundair open kamerhoek glaucoom met facetten van een kamerhoekafsluitingsglaucoom. (Hardus *et al.*, 2010).

Wanneer de vaat- en bindweefselstrengen in de wanden van de angulus iridocorneales ook nog contraheren, gaat de kamerhoek op slot en wordt het voorste oogsegment uit zijn verband getrokken. Wanneer de kamerhoekstructuren door de dichtgeritste kamerhoek aan de gonioscopie worden onttrokken, is de visuele prognose slecht. De oogdruk stijgt, de vaten van de oogbol zijn uitgezet en de oogbol doet zeer, de cornea wordt oedematisch, het kamerwater in de voorste oogkamer wordt troebel (aqueous flare), er is een ernstige rubeosis iridis, een vervormde pupil, een ectropion uveae (de iris wordt geëctropioneerd door de contraherende vaat- bindweefselstrengen) en deze resulteren in een ernstig gereduceerde visus (Hardus *et al.*, 2010).



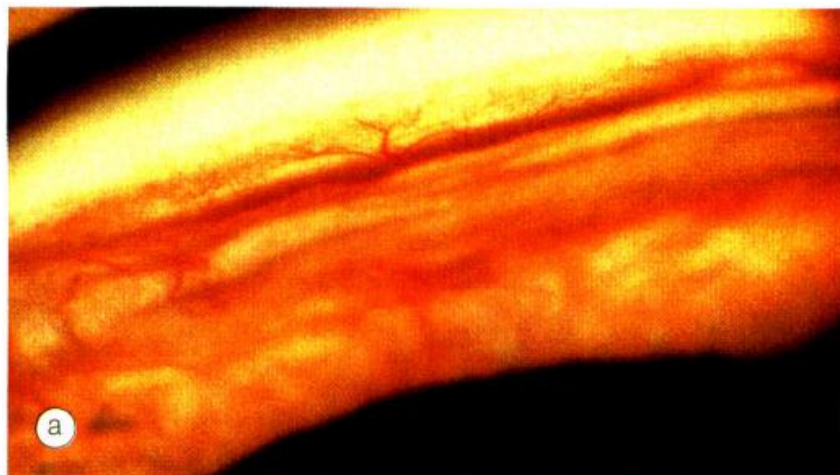
Figuur 6: Progressieve synechiae kamerhoek afsluiting. Neovasculair glaucoom volgens Butterworth – Heinemann uit 2001 (Kanski, 2011)

## Symptomen van neovasculair glaucoom

De klachten die patiënten kunnen hebben bij neovasculair glaucoom zijn: verminderde gezichtsscherpte en de symptomen die evenwijdig zijn aan die van gesloten kamerhoek glaucoom (pijn, rood oog, fotofobie, verminderd of wazig zicht, halo's rond lichtpunten, hoofdpijn, misselijkheid en braken). De signalen waarbij er onderzocht kan worden of er sprake is van neovasculair glaucoom zijn verminderde gezichtsscherpte, abnormale bloedvaten op de iris en in de kamerhoek, verhoogde intraoculaire druk, optische zenuw cupping, zenuwvezellaag defecten, gezichtsvelddefecten, troebele cornea, cornea oedeem, spontane hyphaema of retinale laesies (Friedman *et al.*, 2009).

Voorafgaand aan de diagnose zal er een volledige ophthalmologische geschiedenis en een oogonderzoek moeten worden gedaan met aandacht voor de cornea, tonometrie, gonioscopie, iris en het netvlies inclusief een gezichtsveldonderzoek. Er zal een fluoresceïne angiogram (FAG) moeten worden overwogen om de differentiële diagnosen te beperken en

de oorzaak van oculaire ischemie te bepalen. Er zal een medische consultatie voor systemische ziekten noodzakelijk zijn (Friedman *et al.*, 2009).



Figuur 7: Neovasculair glaucoom met open kamerhoek. Neovasculair glaucoom en panretinale photocoagulatie volgens Saunders uit 1986 (Kanski, 2011)

## Huidige behandelmethoden

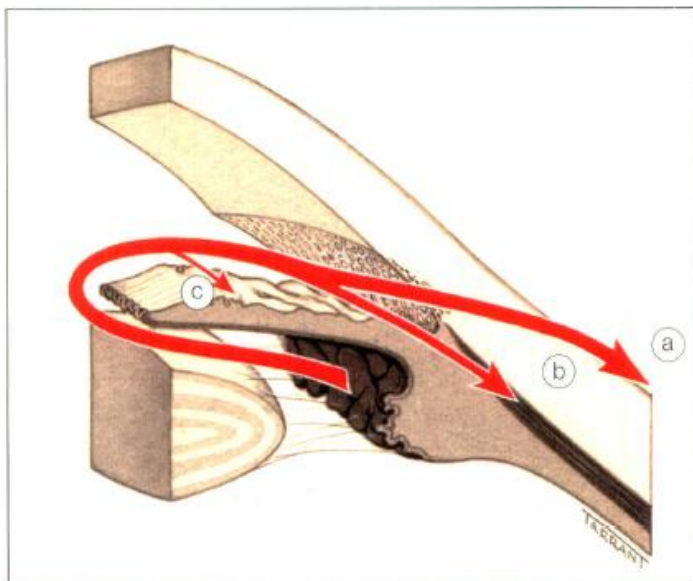
Neovasculair glaucoom is een aandoening welke lastig te behandelen is. De huidige behandelmethode bestaat uit een lokale steroïde (prednisolonacetaat 1%) en cycloplegie (atropine 1%) voor de ontsteking. De keuze en volgorde van de lokale anti-glaucoom medicatie hangt af van vele factoren, met inbegrip van de leeftijd van de patiënten, het intraoculaire drukniveau en controle van de intraoculaire druk, de hoeveelheid en de progressie van de beschadigingen van de zenuwvezels van de oogzenuw en de gezichtsvelddefecten (Friedman *et al.*, 2009). Lokale bèta blokkers zijn van oudsher de eerstelijns behandeling. Tegenwoordig zijn de lokale prostaglandine analogen de eerstelijns medicatie vanwege het betere veiligheidsprofiel. Indien de intraoculaire druk niet onder controle gehouden kan worden, kan aanvullende medicatie worden toegevoegd (Friedman *et al.*, 2009).

De bestaande anti-glaucoom medicatie en de werking van elk type anti-glaucoom medicijn wordt in tabel 2 omschreven.

| Type anti-glaucoom medicatie:        | Werking anti-glaucoom medicatie:                    |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Lokale prostaglandine analogen       | Verhoogt uveosclerale uitstroom                     |
| Lokale bèta blokkers                 | Vermindert de kamerwater productie                  |
| Lokale alfa adrenerge agonisten      | Vermindert de kamerwater productie                  |
| Lokale koolzuuranhydraseremmers      | Vermindert de kamerwater uitstroom                  |
| Lokale cholinerge medicatie          | Verhoogt de uitstroom door het trabeculaire netwerk |
| Systemische koolzuuranhydraseremmers | Vermindert de kamerwater uitstroom                  |

Tabel 2: Anti-glaucoom medicatie volgens (Friedman *et al.*, 2009)

De weergegeven anti-glaucoom medicatie kan worden voorgeschreven als een enkel middel of als combinatietherapie (Friedman *et al.*, 2009). In figuur 8 worden de routes van de uitstroom van het kamerwater weergegeven.



Figuur 8: Routes van de uitstroom van het kamerwater (a) trabeculair (b) uveoscleraal (c) iris (Kanski, 2011)

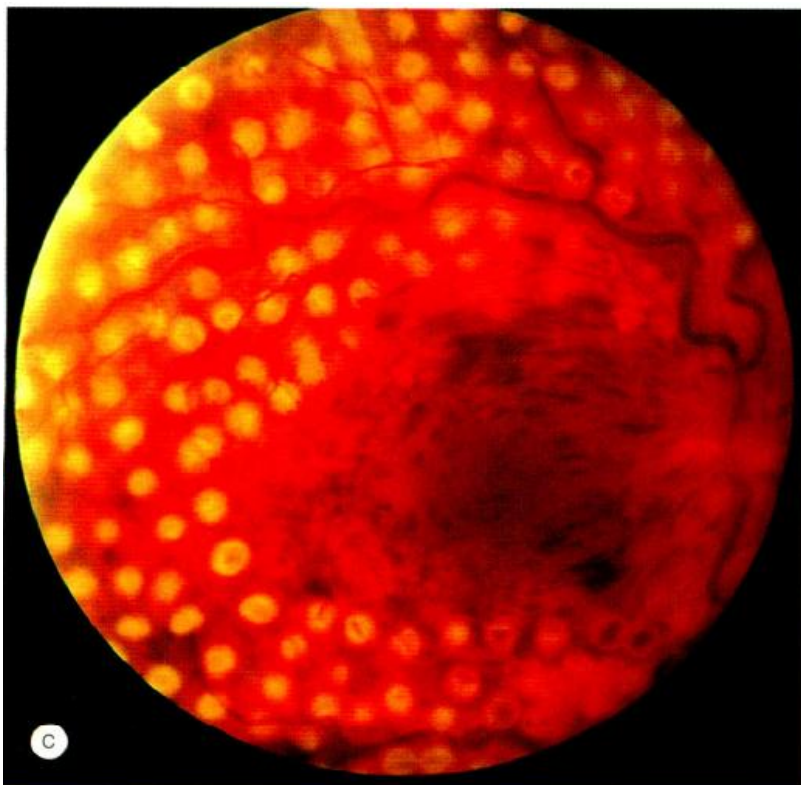
Neovasculair glaucoom kan vaak worden voorkomen door een tijdige behandeling van de ischemische retina door middel van panretinale photocoagulatie. Indien deze behandeling in een vroeg stadium wordt uitgevoerd, is deze vaak effectief tegen de regressie van nieuwvorming van bloedvaten en kan er verdere progressie van glaucoom worden voorkomen (Kanski, 2011). Meestal is panretinale photocoagulatie voor retinale ischemie vereist als het hoornvlies helder is. Als het hoornvlies troebel is kan er perifere cryotherapie worden toegepast (Friedman *et al.*, 2009).

Indien de maximale medische behandeling wordt toegepast voor neovasculair glaucoom met verhoogde intraoculaire druk, kan een behandeling met trabeculoplastiek, cyclophotocoagulatie, cycloablatie, trabeculectomie, glaucoom filter chirurgie, een glaucoom drainage implantaat of een cyclodestructieve procedure een vereiste zijn (Friedman *et al.*, 2009).

### **Panretinale photocoagulatie**

De neovascularisatie komt tot stand doordat, onder invloed van de ischemie, vasculaire endotheliale groeifactor wordt gevormd. Door de laserbehandeling van het netvlies worden ischemische gebieden uitgeschakeld en daarmee vermindert de aanmaak van de vasculaire endotheliale groeifactor. Panretinale photocoagulatie met een argonlaser kan de

neovascularisatie verminderen en verdere nieuwvorming van bloedvaten voorkomen (Hardus *et al.*, 2010). Bij de behandeling met panretinale photocoagulatie wordt er een lokale en plaatselijke verdoving toegepast. Pupil dilatatie wordt bereikt met 1% tropicamide en 10% fenylefrine (Sheth *et al.*, 2011). De graderingen welke in de onderzoeken zijn gebruikt tijdens de laserbehandeling met panretinale photocoagulatie zijn niet in de artikelen beschreven. Het aantal shots met de panretinale laser verschilt per behandelaar, waarbij de mate van de iris neovascularisatie van invloed is. Nadat de neovascularisatie weg is gelaserd ontstaat er littekenvorming en is er kans op gezichtsveldverlies.



Figuur 9: Panretinale photocoagulatie. Neovasculair glaucoom en panretinale photocoagulatie volgens Saunders uit 1986 (Kanski, 2011)

## Bevacizumab

Bevacizumab is een gehumaniseerd antilichaam (IgG1). Het bindt zich aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), waardoor de binding aan de receptoren op het oppervlak van endotheelcellen belemmerd wordt. Er is bewezen dat door het toedienen van intravitreale bevacizumab injecties, de specifieke aanmaak van VEGF kan worden geremd en een rol speelt als behandeling van neovasculair glaucoom (Lupinacci, 2008).

Bij het uitvoeren van een behandeling met intravitreale bevacizumab injecties wordt het oog voorbereid met 5% jodiumoplossing. Het oog wordt met een speculum opgehouden, zodat de wimpers de injectie niet kunnen beïnvloeden. In het oog worden er druppels toegediend met correcte en lokale anesthesie. Een intravitreale bevacizumab injectie bevat 1.25mg

(0.05ml) bevacizumab. De naald wordt 3,5mm vanaf de limbus in de inferotemporale kwadrant van het oog geplaatst (Lupinacci, 2008). Naast de noodzakelijke anti-glaucoom medicatie is er postoperatief ook een lokaal antibioticum inclusief steroiden opgenomen. Na de intravitreale injecties met bevacizumab kunnen er oculaire bijwerkingen optreden. Deze bijwerkingen kunnen zijn: een infectieuze endophthalmitis, blebitis, uveitis, vitritis, netvliesloslating, verhoogde intraoculaire druk, intraoculaire of conjunctivale bloeding en toegenomen tranenvloed (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013).

### Prognose bij neovasculair glaucoom

De prognose bij neovasculair glaucoom is vaak slecht. De nieuwgevormde bloedvaten kunnen regressie tonen door de huidige therapie. De meeste oorzaken van neovascularisatie zijn chronische progressieve aandoeningen (Friedman *et al.*, 2009). Enucleatie is het verwijderen van de oogbol, exclusief conjunctiva en de spieren. Het is een van de oudste chirurgische procedures van het oog. Enucleatie wordt uitgevoerd wanneer alle behandelingsopties zijn uitgeput. Verschillende oogziekten kunnen leiden tot een blind en pijnlijk oog (Knežević *et al.*, 2013). Uit het onderzoek van Knežević *et al.*, (2013) bleek dat neovasculair glaucoom één van de meest voorkomende oorzaken van enucleatie van de oogbol is.



Figuur 10: Rubeosis iridis op de pupilgrens. Neovasculair glaucoom en panretinale photocoagulatie volgens Saunders uit 1986 (Kanski, 2011)

## Nieuwe behandelmethoden

Bevacizumab is een antilichaam van volledige lengte tegen vasculaire endotheliale groeifactor, goedgekeurd voor de intraveneuze behandeling van gevorderde carcinomen. Bevacizumab is uitgebreid gebruikt in de oogheelkunde voor exsudatieve leeftijdsgebonden macula degeneratie, diabetische retinopathie, retinale arterie occlusie, retinopathie van prematuren en andere chorioretinale vaataandoeningen. Overige behandelingen met Pegaptanib en Ranibizumab zijn specifiek ontwikkeld voor intraoculair gebruik, terwijl de onlangs geïntroduceerde Aflibercept (VEGF Trap-Eye) zowel intraoculair als systemisch gebruik kan worden toegepast (Stewart, M. 2012).

Als optometrist is het belangrijk om de nieuw onderzochte literatuur bij te houden en op de hoogte te zijn van nieuwe behandelmethoden. Hierbij is het van belang dat de nieuwe behandelmethoden betrouwbaar en veilig zijn en de voor- en nadelen voor de patiënten en specialisten bekend zijn. Tegenwoordig wordt er veel gebruik gemaakt van intravitreale bevacizumab injecties bij retinale neovasculaire aandoeningen. Er wordt door verschillende auteurs onderzoek gedaan naar intravitreale bevacizumab injecties als behandeling bij neovasculair glaucoom. De behandelmethode met panretinale photocoagulatie bij neovasculair glaucoom wordt al veel langer toegepast. In deze studie wordt een vergelijking gedaan tussen een behandeling met panretinale photocoagulatie en een combinatiebehandeling met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties. De uitkomsten welke worden vergeleken zijn de visus, de oogdruk, de mate van regressie van iris neovascularisatie en het aantal te gebruiken anti-glaucoom medicaties. De bijbehorende hoofdvraag welke wordt gesteld bij deze literatuurstudie is:

*"Wat is de juiste behandeling bij vergevorderd neovasculair glaucoom, panretinale photocoagulatie of de combinatiebehandeling van panretinale photocoagulatie met intravitreale bevacizumab injecties?"*

## Materiaal en Methoden:

Deze studie is een literatuurstudie, waarbij er gezocht is naar literatuur op de elektronische databank Pubmed. De zoekperiode voor deze studie was tussen februari 2013 en maart 2013. Er is gebruikt gemaakt van de volgende inclusiecriteria: de artikelen mogen niet ouder zijn dan 10 jaar, het onderzoek is in de Engelse taal geschreven, het onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met neovasculair glaucoom en de behandelmethoden bestaan uit panretinale photocoagulatie of de combinatietherapie met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties. In tabel 3 is de zoekstrategie weergegeven over de gevonden artikelen in de databank Pubmed. Hierin worden de zoektermen, het aantal hits, het aantal gebruikte artikelen en de namen van de gebruikte artikelen weergegeven.

| Zoektermen:                                   | Aantal hits (n): | Aantal gebruikte artikelen (n): | Gebruikte artikelen:                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| “neovascular glaucoma AND bevacizumab”        | N = 114          | N = 11                          | Alkawas et al., (2010)<br>Beutel et al., (2010)<br>Costagliola et al., (2008)<br>Ehlers et al., (2009)<br>Gheith et al., (2007)<br>Lupinacci, (2009)<br>Sagong et al., (2009)<br>Saito et al., (2010)<br>Takahara et al., (2010)<br>Vasudev et al., (2009)<br>Yazdani et al., (2010) |
| “neovascular glaucoma AND PRP”                | N = 15           | N = 4                           | Gheith et al., (2007)<br>Ehlers et al., (2009)<br>Vasudev et al., (2009)<br>Sagong et al., (2009)                                                                                                                                                                                    |
| “PRP parameter”                               | N = 11           | N = 1                           | Sheth et al., (2011)                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| “enucleation AND neovascular glaucoma”        | N = 56           | N = 1                           | Knežević et al., (2013)                                                                                                                                                                                                                                                              |
| “bevacizumab AND ranibizumab AND aflibercept” | N = 19           | N = 1                           | Stewart (2012)                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabel 3: Zoekstrategie op Pubmed. De afkorting welke is gebruikt betekent het volgende: PRP panretinale photocoagulatie.

In tabel 3 wordt beschreven welke zoektermen er zijn gebruikt. Nadat de inclusiecriteria is vastgesteld zijn er 129 hits uitgekomen. De artikelen zijn gescreend op titel en samenvatting. Er zijn verschillende typen studies in deze studie opgenomen. Voor deze literatuurstudie zijn er 5 hoofdartikelen geanalyseerd. De studies welke zijn verwerkt zijn de studies van Alkawas *et al.*, (2010), Beutel *et al.*, (2010), Ehlers *et al.*, (2008), Gheith *et al.*, (2007) en Vasudev *et al.*, (2009). De overige studies zijn gebruikt als theoretische achtergrond informatie en weergegeven in de tabel.

## Resultaten:

In de onderzoeken van Ehlers *et al.*, (2008) en Vasudev *et al.*, (2009) zijn er twee verschillende behandelingen met elkaar vergeleken. Er is een groep behandeld met panretinale photocoagulatie en er is een combinatiegroep met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties. In de overige studies zijn de combinatiebehandelingen met intravitreale bevacizumab injecties en panretinale photocoagulatie en eventuele aanvullende behandelingen toegepast. In tabel 4 wordt weergegeven welke behandelingen er zijn toegepast in de onderzoeken.

| Auteur:                        | Toegepaste behandeling(en):                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Alkawas <i>et al.</i> , (2010) | – Behandeld met PRP/ IVB<br>– Aanvullend met trabeculectomie en MMC |
| Beutel <i>et al.</i> , (2010)  | – Behandeld met PRP/ IVB                                            |
| Ehlers <i>et al.</i> , (2008)  | – Behandeld met PRP<br>– Behandeld met PRP/ IVB                     |
| Gheith <i>et al.</i> , (2007)  | – Behandeld met PRP/ IVB                                            |
| Vasudev <i>et al.</i> , (2009) | – Behandeld met PRP<br>– Behandeld met PRP/ IVB                     |

Tabel 4: Weergegeven behandelmethoden per studie. De afkortingen welke gebruikt zijn betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitreale bevacizumab injecties, MMC mitomycine C.

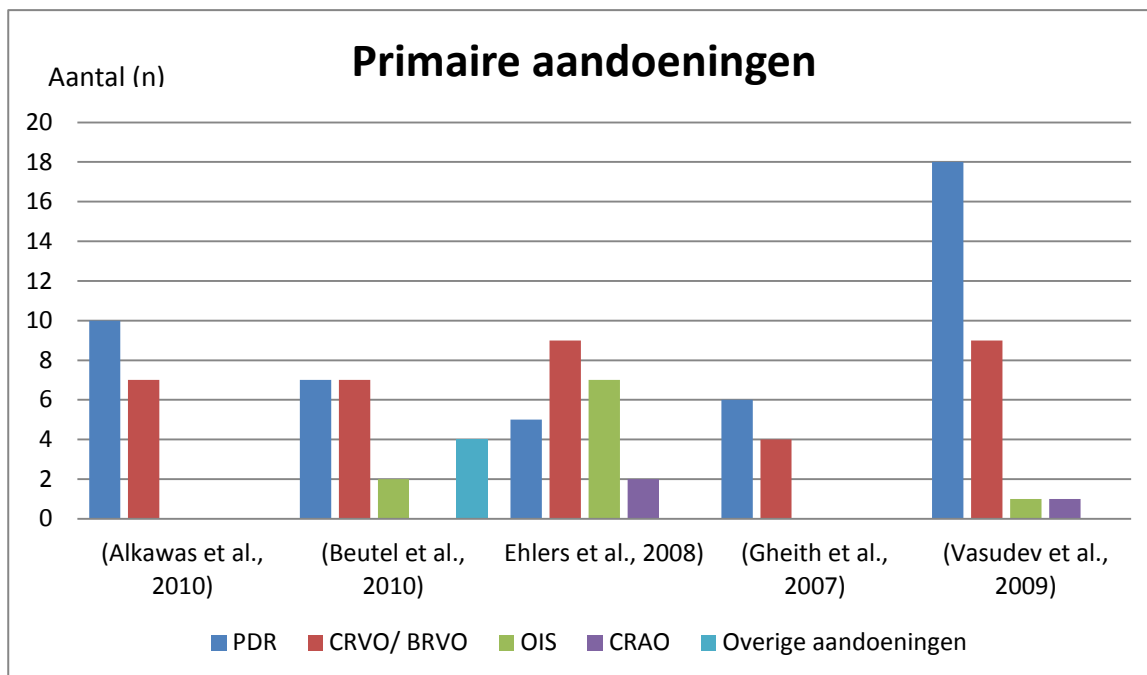
In tabel 5 zijn de kenmerken van de vijf studies verwerkt. De indeling geven de populatie, het aantal onderzochte ogen, de leeftijd in jaren, het geslacht van de patiënten en de onderzoeksduur weer.

| Auteur:                        | Populatie (n): | Aantal ogen (n): | Leeftijd in jaren (range/ MD): | Geslacht:      | Onderzoeksduur: |
|--------------------------------|----------------|------------------|--------------------------------|----------------|-----------------|
| Alkawas <i>et al.</i> , (2010) | 15             | 17               | 44 – 74                        | M: 11<br>V: 4  | 6 maanden       |
| Beutel <i>et al.</i> , (2010)  | 18             | 20               | 55 – 90                        | M: 15<br>V: 3  | 22 maanden      |
| Ehlers <i>et al.</i> , (2008), | 23             | 23               | MD: 68.6                       | M: 13<br>V: 10 | 5 maanden       |
| Gheith <i>et al.</i> , (2007)  | 6              | 6                | 50 – 83                        | M: 4<br>V: 2   | 19 maanden      |
| Vasudev <i>et al.</i> , (2009) | 12             | 14               | 50 – 66                        | M / V: 12      | 12 maanden      |

Tabel 5: Weergegeven kenmerken per studie. De afkortingen welke gebruikt zijn betekenen het volgende: MD gemiddelde deviatie.

Het aantal patiënten in de onderzochte literatuur varieert van 6 tot 23. In drie onderzoeken zijn van enkele patiënten beide (n=2) ogen onderzocht, hierbij is de variatie 6 tot 23 ogen. De leeftijdscategorie bevindt zich tussen de 44 jaar en 90 jaar. Er zijn in totaal 43 mannen onderzocht en 19 vrouwen. In het onderzoek van Vasudev *et al.*, (2009) wordt niet beschreven hoeveel mannen of vrouwen er zijn onderzocht.

In grafiek 1 wordt beschreven welke primaire aandoeningen de oorzaak zijn van neovasculair glaucoom.



Grafiek 1: Primaire aandoeningen. De afkortingen betekenen het volgende: PDR proliferatieve diabetische retinopathie, CRVO centrale retinale vene occlusie, BRVO branch retinale vene occlusie, OIS oculaire ischemie syndroom, CRAO centrale retinale arterie occlusie.

In grafiek 1 is per studie een indeling gemaakt over de verschillende onderliggende primaire aandoeningen en het aantal patiënten bij aanvang van de vijf studies. Als primaire aandoening hebben in totaal 46 patiënten proliferatieve diabetische retinopathie, 36 patiënten een centrale retinale vene occlusie of een branch retinale vene occlusie, 10 patiënten het oculaire ischemie syndroom, 3 patiënten een centrale retinale arterie occlusie en 4 patiënten andere onderliggende aandoeningen. Een van deze aandoeningen is bijvoorbeeld een aanhoudende netvliesloslating na een operatie.

In tabel 6 is een overzicht gemaakt van de onderzoeken, welke zijn uitgevoerd bij aanvang van de vijf studies.

| <b>Studie:</b>         | <b>Bij aanvang onderzocht op:</b>                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alkawas et al., (2010) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Visus</li> <li>– IOP (Goldmann applanatie tonometer)</li> <li>– Aanwezigheid INV door middel van gonioscopie</li> <li>– Aantal gebruikte anti-glaucoom medicatie</li> </ul>                       |
| Beutel et al., (2010)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Visus</li> <li>– IOP (Goldmann applanatie tonometer)</li> <li>– Aanwezigheid INV door middel van gonioscopie</li> <li>– Aantal gebruikte anti-glaucoom medicatie</li> </ul>                       |
| Ehlers et al., (2008), | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Visus (gemeten met Snellen)</li> <li>– IOP (Goldmann applanatie tonometer)</li> <li>– Aanwezigheid INV door middel van gonioscopie</li> <li>– Aantal gebruikte anti-glaucoom medicatie</li> </ul> |
| Gheith et al., (2007)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Visus</li> <li>– IOP</li> <li>– Aanwezigheid INV door middel van gonioscopie</li> <li>– Aantal gebruikte anti-glaucoom medicatie</li> </ul>                                                       |
| Vasudev et al., (2009) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Visus (gemeten met Snellen)</li> <li>– IOP</li> <li>– Aanwezigheid van INV</li> <li>– Aantal gebruikte anti-glaucoom medicatie</li> </ul>                                                         |

Tabel 6: Overzicht uitgevoerde onderzoeken en primaire aandoeningen. De afkorting welke wordt gebruikt betekent het volgende: IOP intraoculaire druk, INV iris neovascularisatie.

In tabel 6 zijn de verschillende onderzoeken weergegeven welke gedaan zijn bij aanvang van elke studie. In elk artikel wordt er een vergelijking gedaan tussen de visus, de intraoculaire druk, de mate van regressie van neovascularisatie en het aantal gebruikte anti-glaucoom medicijnen bij de verschillende behandelmethoden. In de studies van Alkawas *et al.*, (2010), Beutel *et al.*, (2010) en Ehlers *et al.*, (2008) is de intraoculaire druk gemeten met de Goldmann applanatie tonometer. In de studies van Ehlers *et al.*, (2008) en Vasudev *et al.*, (2009) wordt de visus gemeten met Snellen.

In tabel 7 is een overzicht weergegeven over de visus voor en na de behandeling. De p-waarde geeft de statistische significantie van de visus weer.

| <b>Studie:</b>         | <b>Visus pre-operatief (n) (%):</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Visus post-operatief (n) (%):</b>                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alkawas et al., (2010) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1/60 of slechter (n=7) 41,2%</li> <li>– &gt;1/60 tot 6/60 (n=6) 35,3%</li> <li>– Beter dan 6/60 (n=4) 23,5%</li> </ul>                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– geen licht perceptie (n=2) 11,8%</li> <li>– 1/60 of erger (n=6) 35,3%</li> <li>– &gt;1/60 tot 6/60 (n=4) 23,5%</li> <li>– beter dan 6/60 (n=5) 29,4%</li> </ul>                                                          |
| Beutel et al., (2010)  | Visus 10/250 (logMAR 1,43±0,89)                                                                                                                                                                                                                     | 2 weken en 2 maanden:<br>– 10/330 (logMAR 1,47 ± 0,92)<br>– 10/250 (1,41 ± 1,01),<br><br>6 en 12 maanden:<br>– 10/200 (logMAR 1,28 ± 0,9)<br>– 10/330 (logMAR 1,5 ± 0,98)<br><br><b>(p = 0.737)</b>                                                               |
| Ehlers et al., (2008), | PRP groep:<br>– vingers tellen / minder (n=8) 67%<br>– 20/100 tot 20/400 (n=4) 33%<br>– beter dan 20/100 in (n=0)<br><br>IVB/ PRP groep:<br>– vingers tellen / minder (n=5) 45%<br>– 20/100 tot 20/400 in (n=4) 36%<br>– beter dan 20/100 (n=2) 18% | PRP groep:<br>– vingers tellen / minder (n=8) 57%<br>– beter dan 20/100 (n=2) 14%<br>– geen lichtperceptie (n=3)<br>IVB/ PRP groep:<br>– vingers tellen / minder (n=5) 45%<br>– beter dan 20/100 (n=3) 27%<br>– geen lichtperceptie (n=0)<br><br><b>(P= 0,21)</b> |
| Gheith et al., (2007)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 20/400 (n=1)</li> <li>– 20/60 (n=1)</li> <li>– CF (n=3)</li> <li>– HM (n=1)</li> </ul>                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 20/400 (n=1)</li> <li>– 20/40 (n=1)</li> <li>– CF (n=2)</li> <li>– HM (n=2)</li> </ul>                                                                                                                                   |
| Vasudev et al., (2009) | PRP groep:<br>– 20/200 of beter (n=3)<br><br>IVB/ PRP groep:<br>– 20/200 of beter (n=2)                                                                                                                                                             | een lijn gezichtsscherpte meer na 6 maanden<br>– PRP groep: (n=3)<br>– IVB/ PRP groep: (n=5)<br><br>een lijn gezichtsscherpte verloor na 6 maanden<br>PRP groep: (n=6)<br>IVB/ PRP groep: (n=7)                                                                   |

Tabel 7: Overzicht visus resultaten van de geanalyseerde studies pre-operatief en post-operatief. De afkortingen welke zijn gebruikt betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitreale bevacizumab injecties, CF centraal vingers tellen, HM hand bewegingen. Als  $p < 0,05$  is het statistisch significant.

In deze vijf onderzoeken is op verschillende wijze de resultaten over de visus weergegeven. Er is een compleet succes over de visus in 52,9% van de ogen waargenomen in de studie van Alkawas *et al.*, (2010). In het onderzoek van Beutel *et al.*, (2010) is er geen significant verschil in visus gemeten. Vasudev *et al.*, (2009) stelt dat neovasculair glaucoom nog steeds wordt geassocieerd met slechte visus resultaten. In de onderzoeken van Ehlers *et al.*, (2008) en Gheith *et al.*, (2007) is er geen conclusie weergegeven over de visus resultaten.

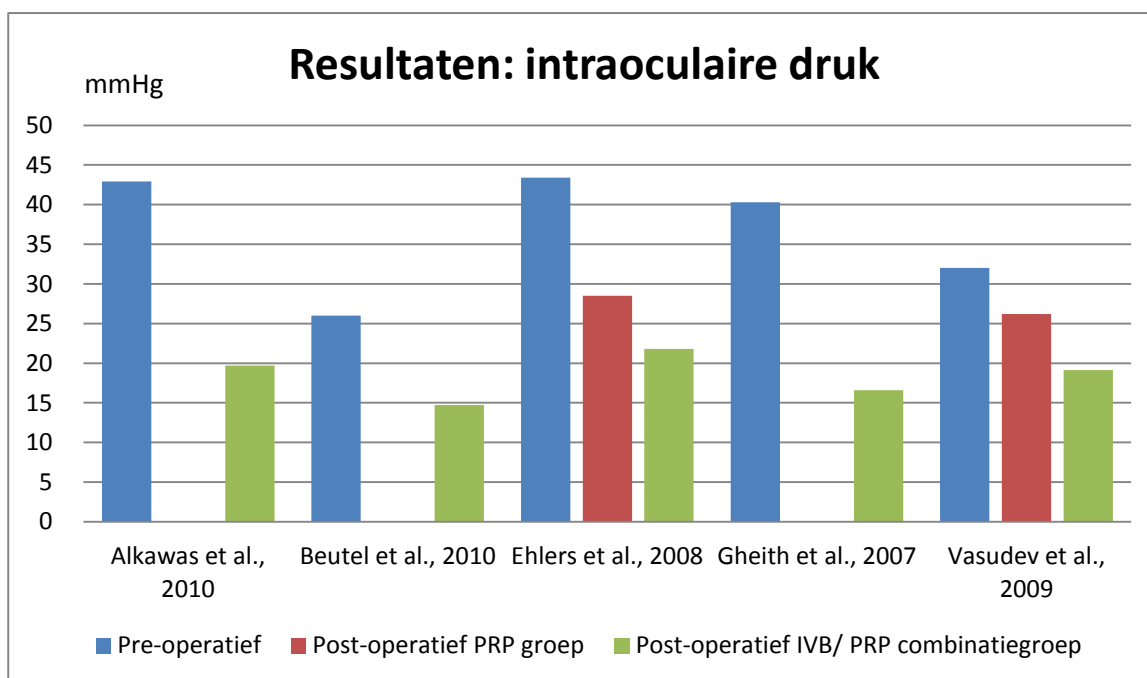
In tabel 8 is een overzicht over de resultaten van de intraoculaire druk voor en na de behandeling weergegeven. De p-waarde geeft de statistische significantie van de intraoculaire druk weer.

| <b>Studie:</b>         | <b>Intraoculaire druk pre-operatief (n) (range/ SD):</b>                                    | <b>Intraoculaire druk post-operatief (n) (range/ SD):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>P-waarde:</b>                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Alkawas et al., (2010) | MD + SD 42,9 ± 4,2                                                                          | – eerste week MD + SD 15,1 ± 2,2<br>– eerste maand MD +SD 16,3 ± 2,0<br>– derde maand MD + SD 18,6 ± 2,1<br>– zesde maand MD + SD 19,7 ± 2,1                                                                                                                                                                                                                                                                 | P<0,05<br>P<0,05<br>P<0,05                                  |
| Beutel et al., (2010)  | MD 26,0 ± 8,9 mmHg<br>Range 10 – 43 mmHg                                                    | – 2 weken: MD 19,1 ± 9,3 mmHg, Range 8 – 36 mmHg<br>– 2 maanden: MD 19,0 ± 9,3 mmHg, Range 8 – 36 mmHg<br>– 6 maanden: MD 16,47 ± 5,1 mmHg, Range 10 – 31 mmHg<br>– 12 maanden: MD 14,75 ± 5,3 mmHg, Range 6 – 28 mmHg,                                                                                                                                                                                      |                                                             |
| Ehlers et al., (2008)  | – PRP groep: MD 2,8<br><br>– IVB/ PRP groep: MD 2,0                                         | Eerste follow-up:<br>– PRP groep: afname van 7 mmHg<br>– IVB/ PRP groep: afname van 20 mmHg<br><br>De gemiddelde oogdruk:<br>– PRP: MD 28 mmHg<br>– IVB/ PRP MD 22 mmHg<br><br>Laatste follow-up met verdere behandeling:<br>– PRP groep: MD 27,8 mmHg<br>– IVB/ PRP groep: MD 23,9 mmHg<br><br>Laatste follow-up zonder verdere behandeling:<br>– PRP groep: MD 29,7 mmHg<br>– IVB/ PRP groep: MD 22,9 mmHg | (P<0,01)<br><br>(P= 0,06)<br><br>(P= 0,23)<br><br>(P= 0,11) |
| Gheith et al., (2007)  | – 51 mmHg (n=1)<br>– 44 mmHg (n=1)<br>– 38 mmHg (n=1)<br>– 37 mmHg (n=1)<br>– 36 mmHg (n=2) | 16–20 mmHg (n=1)<br>17 mmHg (n=1)<br>18 mmHg (n=2)<br>16–19 mmHg (n=1)<br>11 mmHg (n=1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                             |
| Vasudev et al., (2009) | PRP groep: 30 / 31.8 (±13.0)<br>IVB/ PRP groep: 34.5 / 32.4 (± 14.8)                        | PRP groep: 19 / 26.2 (± 18.0)<br>IVB/ PRP groep: 18.5 / 19.1 (± 6.8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (P = 0.1)                                                   |

Tabel 8: Overzicht van de intraoculaire druk resultaten van de geanalyseerde studies pre-operatief en post-operatief. De afkortingen betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitale bevacizumab injecties, SD standaard deviatie, MD gemiddelde deviatie. Als p<0,05 is het statistisch significant.

In tabel 8 zijn de resultaten van de intraoculaire druk van de vijf studies op verschillende wijzen weergegeven. De studies van Alkawas *et al.*, (2010) en Gheith *et al.*, (2007) toonden een daling aan van intraoculaire druk, na de intravitreale bevacizumab injectie. Beutel *et al.*, (2010) geeft een significante daling aan na de intravitreale bevacizumab injecties tijdens de laatste follow-up, in vergelijking met het onderzoek bij aanvang van de studie. In het onderzoek van Ehlers *et al.*, (2008) toonde de combinatiegroep met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties een significante vermindering van intraoculaire druk aan, in vergelijking met de panretinale photocoagulatie groep. Er is tijdens de eerste follow-up bij de studie van Vasudev *et al.*, (2009), in de combinatiegroep met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties geen significante daling in intraoculaire druk gevonden. Tijdens de tweede en laatste follow-up is er wel een significante daling van intraoculaire druk waargenomen.

In grafiek 2 worden de resultaten van de intraoculaire druk weergegeven over de panretinale photocoagulatie groep en de panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab combinatiegroep.



Grafiek 2: Resultaten van intraoculaire druk in mmHg. De afkortingen betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitrale bevacizumab injecties.

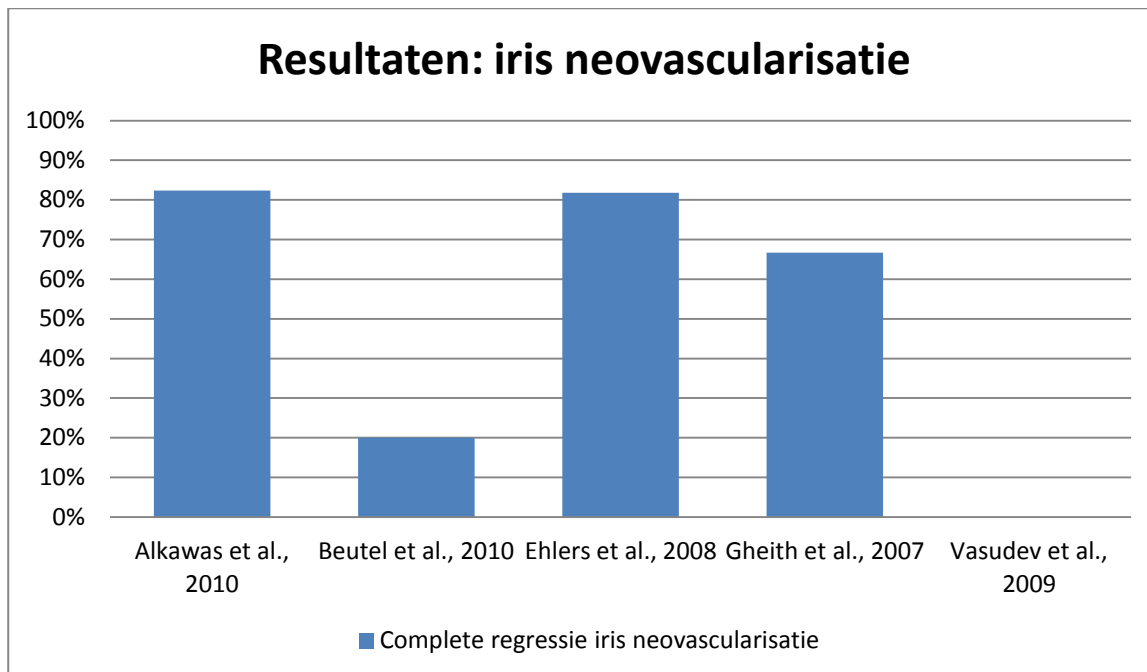
In grafiek 2 worden horizontaal de onderzoeken weergegeven en verticaal de gemiddelde druk in mmHg. De gemiddelde oogdruk varieert van 26 mmHg tot 43.4 mmHg voor de operatie. Na de behandeling, tijdens de laatste follow-up, is de gemiddelde oogdruk in de panretinale photocoagulatie groep 26.2 mmHg tot 28.5 mmHg en in de combinatiegroep met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab 14.75 mmHg tot 21.8 mmHg.

In tabel 9 is per studie een overzicht weergegeven over de kamerhoek anatomie voor en na de behandeling.

| Studie:                | Anatomie van de kamerhoek pre-operatief: (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Anatomie van de kamerhoek post-operatief (n):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | P-waarde:                       |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Alkawas et al., (2010) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Complete NVI regressie na IVB en PRP (n=14) 82.4%<br>NVI recidief (n=5) 29,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                 |
| Beutel et al., (2010)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ongecontroleerde rubeosis (n=2)</li> <li>– rubeosis (n=3)</li> <li>– incomplete synechiae (n=4)</li> <li>– complete synechiae (n=1)</li> </ul>                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ongecontroleerde rubeosis regressie (n=2)</li> <li>– rubeosis verhogen (n=1),</li> <li>– rubeosis regressie (n=2)</li> <li>– incomplete synechiae ongewijzigd (n=2)</li> <li>– incomplete synechiae regressie (n=2)</li> <li>– complete synechiae regressie (n=1)</li> </ul>                                               |                                 |
| Ehlers et al., (2008), | <ul style="list-style-type: none"> <li>– IVB/ PRP groep (n=9) 82% open kamerhoek, waarvan (n=3) PAS</li> <li>– IVB/ PRP groep (n=2) 18% gesloten kamerhoeken</li> <li>– PRP groep (n=6) 86% open kamerhoeken, waarvan (n=2) PAS</li> <li>– PRP groep (n=1) gesloten kamerhoek</li> </ul>                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– complete neovasculaire regressie IVB/ PRP: (n=11)</li> <li>– PRP groep (n=2)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | (P< 0,001)                      |
| Gheith et al., (2007)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– neovascularisatie van de iris: (n=6)</li> <li>– neovascularisatie van de kamerhoek: (n=6)</li> <li>– PAS aanwezig: (n=3)</li> </ul>                                                                                                                                                                                      | – neovascularisatie van de iris en de kamerhoek afwezig: (n=6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |
| Vasudev et al., (2009) | <p>Open kamerhoek zonder PAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IVB/ PRP groep: 1/1.31 (<math>\pm</math>1.1)</li> <li>– PRP groep: 1/1.47 (<math>\pm</math>1.3)</li> </ul> <p>Kamerhoek met PAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IVB/ PRP groep: 1/1.43 (<math>\pm</math>1.1)</li> <li>– PRP groep: 2/1.53 (<math>\pm</math>1.3)</li> </ul> | <p>Open kamerhoek zonder PAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IVB/ PRP groep: 3/2.27 (<math>\pm</math>1.3)</li> <li>– PRP groep: 1/1.18 (<math>\pm</math>0.7)</li> </ul> <p>Kamerhoek met PAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– IVB/ PRP groep: 2/1.75 (<math>\pm</math>1.2)</li> <li>– PRP groep: 3/2.36 (<math>\pm</math>1.1)</li> </ul> | <p>(P 0.01)</p> <p>(P 0.17)</p> |

Tabel 9: Resultaten van de anatomie van de kamerhoek pre-operatief en post-operatief. De afkortingen betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitreale bevacizumab injecties, NVI betekent neovascularisatie van de iris, PAS perifere anterieure synechiae. Als p<0,05 is het statistisch significant.

In tabel 9 zijn de resultaten van de vijf studies op verschillende wijze weergegeven. De uitkomsten van gonioscopie zijn per onderzoek op verschillende wijze toegepast. De mate van complete regressie van iris neovascularisatie wordt in vier onderzoeken in grafiek 3 weergegeven.



Grafiek 3: Resultaten complete regressie iris neovascularisatie

De resultaten van grafiek 3 gaan over de intravitreale bevacizumab en panretinale photocoagulatie combinatiegroep. De namen van de onderzoeken staan horizontaal en de complete regressies in procenten staan verticaal weergegeven. De mate van regressie iris neovascularisatie varieert van 20% tot 82%. In het onderzoek van Vasudev *et al.*, (2009) is geen mate van complete regressie van iris neovascularisatie in procenten weergegeven. Deze studie bevestigt een snellere regressie van iris neovascularisatie in de panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab combinatiegroep. Regressie van iris neovascularisatie heeft zich aanvankelijk minder snel voorgedaan in de panretinale photocoagulatie groep.

In tabel 10 is per studie een indeling over het aantal gebruikte medicatie per behandelgroep weergegeven.

| <b>Studie:</b>         | <b>Aantal anti-glaucoom medicatie in de PRP groep:</b> | <b>Aantal anti-glaucoom medicatie in de PRP/ IVB groep:</b> |
|------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Alkawas et al., (2010) |                                                        | Afgenomen                                                   |
| Beutel et al., (2010)  |                                                        | Afgenomen                                                   |
| Ehlers et al., (2008)  | Toegenomen                                             | Gelijk gebleven                                             |
| Gheth et al., (2007)   |                                                        | Gelijk gebleven                                             |
| Vasudev et al., (2009) | Gelijk gebleven                                        | Gelijk gebleven                                             |

Tabel 10: Anatomie van de kamerhoek en gebruikte oogdruk medicatie na de behandeling. De afkortingen betekenen het volgende: PRP panretinale photocoagulatie, IVB intravitreale bevacizumab injecties.

De resultaten in tabel 10 worden beschreven als toegenomen, gelijk gebleven of afgenomen. Het aantal toegepaste anti-glaucoom medicatie in de panretinale photocoagulatie groep is gelijk gebleven tot toegenomen. In de combinatiegroep met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab is het aantal anti-glaucoom medicatie afgenomen tot gelijk gebleven.

## Discussie

In alle onderzoeken zijn kleine populaties behandeld en onderzocht. Bovendien zijn er verschillende behandelmethoden als aanvullende behandelingen toegepast, waaronder trabeculectomie met mitomycine C, cyclodestructive procedure, cryopexy en pars plana vitrectomy. Indien er grotere onderzoekspopulaties worden gebruikt wordt de betrouwbaarheidsinterval hoger.

De patiënten hebben in elk onderzoek verschillende onderliggende primaire aandoeningen. Bij elke primaire aandoening worden er vasculaire endotheliale groeifactor cellen geproduceerd, waardoor er nieuwvorming van bloedvaten ontstaat. Het uiteindelijke resultaat, neovasculair glaucoom, is bij alle aandoeningen hetzelfde.

De aanmaak van endotheelcellen wordt geremd door een anti-vasculaire endotheliale groeifactor, maar de endotheelcellen zijn ook nodig om het netvlies te voorzien van voldoende vocht. De retina blijft dun doordat er geen vocht lekkage optreedt. De bloedretina barrière wordt gevormd door tight-junctions. Dit zijn verbindingen tussen cellen die onderlinge waterlekkage voorkomen. Deze tight-junctions zitten tussen de endotheelcellen van de bloedvaten (de binnenste bloedretina barrière) en tussen de retinale pigment cellen (de buitenste bloedretina barrière). Beschadigingen van bloedvaten of verminderde functie van de retinale pigment endotheel cellen leiden tot een onderbroken bloedretina barrière

waardoor zich vocht ophoopt in het netvlies, ook wel macula oedeem genoemd. (Oogartsen, 2013)

De aantallen van de injecties welke zijn toegediend variëren in de onderzoeken van 1 tot 3 keer. De verschillen worden niet toegelicht.

Beutel *et al.*, (2010) heeft de injectie op random wijze, intracameraal en intravitreaal toegediend. De overige studies hebben de injectie met bevacizumab intravitreaal toegediend. De verschillen tussen deze twee toedieningswijzen worden niet toegelicht.

De systemische complicaties welke kunnen optreden dient, ondanks de veel lagere dosis bevacizumab (voor de behandeling van oculaire aandoeningen 1,25 mg per injectie versus 2,5 mg / kg / per week), van potentieel belang te zijn voor oogartsen en optometristen. Bevacizumab heeft een langere halfwaardetijd (20 dagen) dan Ranibizumab (6 uur) waardoor de systemische circulatie hoger is (Stewart, M. 2012).

Door alle bovenstaande discussiepunten en de verschillende waarden bij de onderzoeksresultaten, zijn de studies moeilijk met elkaar te vergelijken.

## Conclusie

"Wat is de juiste behandeling bij vergevorderd neovasculair glaucoom, panretinale photocoagulatie of de combinatiebehandeling van panretinale photocoagulatie met intravitreale bevacizumab injecties?"

De verschillende studies beweren dat panretinale photocoagulatie in combinatie met intravitreale bevacizumab injecties een positieve rol speelt bij het behandelen van neovasculair glaucoom. Uit deze studie is gebleken dat een combinatiebehandeling met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties in een snellere afname van intraoculaire druk resulteert. Wel is er vaak een aanvullende behandeling met anti-glaucoom medicatie nodig bij aanhoudende verhoogde intraoculaire druk. De combinatiegroep heeft een toegenomen frequentie en snelheid van de regressie van iris neovascularisatie. Neovasculair glaucoom wordt nog steeds geassocieerd met slechte resultaten in de gezichtsscherpte. De primaire oorzakelijke aandoeningen vereisen in alle gevallen een behandeling.

## Aanbevelingen

Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden naar de combinatietherapie met panretinale photocoagulatie en intravitreale bevacizumab injecties als behandeling bij neovasculair glaucoom. Daarbij zal er met name onderzoek gedaan moeten worden naar de prognoses van de visus, de prognoses bij de onderliggende aandoeningen, de verschillende graderingen van neovasculair glaucoom wat betreft de kamerhoek anatomie en de iris neovascularisatie, de prognoses bij corneale erosies en pijn, het aantal injecties met intravitreale bevacizumab welke worden toegediend en wat de prognose van deze combinatietherapie is op lange termijn. Deze combinatietherapie kan mogelijk leiden tot een aanbeveling als preventieve behandeling bij neovasculair glaucoom.

## Literatuurlijst

- Alkawas, A.A. Shahien, E.A. Hussein, A.M. (2010) Management of Neovascular Glaucoma With Panretinal Photocoagulation, Intravitreal Bevacizumab and Subsequent Trabeculectomy With Mitomycin C, *J Glaucoma*, 19, 622-626
- Beutel, J. Peters, S. Lüke, M. Aisenbrey, S. Szurman, P. Spitzer, M.S. Yoeruek, E. (2010) Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma, *Acta Ophthalmologica*, 88, 103-109
- Costagliola, C. Cipollone, U. Rinaldi, M. della Corte, M. Semeraro, F. Romano, M. (2008) Intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection for neovascular glaucoma: a survey on 23 cases throughout 12-month follow-up, *Br J Clin Pharmacol*, 66:5, 667-673
- Ehlers, J.P. Spirn, M.J. Lam, A. Sivalingam, A. Samuel, M.A. Tasman, W. (2008) Combination intravitreal bevacizumab/ panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in the treatment of neovascular glaucoma, *Retina*, 28, 696–702
- Farmacotherapeutisch Kompas (© CVZ 2013) Bevacizumab [online]. Beschikbaar op: <http://www.fk.cvz.nl/> [Geopend op 10 maart 2013]
- Farmacotherapeutisch Kompas (© CVZ 2013) bimatoprost, latanoprost en travoprost [online]. Beschikbaar op: <http://www.fk.cvz.nl/> [Geopend op 20 april 2013]

- Friedman N.J., Kaiser P.K., (2009) *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary, illustrated manual of ophthalmology*. 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier. P265-266
- Gheith, M.E. Siam, G.A. Monteiro de Barros, D.S. Garg, S.J. Moster, M.R. (2007) Role of intravitreal bevacizumab in Neovascular Glaucoma, *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 23(5), 487-491
- Kanski, J.J., (2011) *Clinical Ophthalmology, a systematic approach*. Windsor, UK: Elsevier Butterworth-Heinemann, P402-404, 436, 579, 590, 591
- Knežević, M. Paović, J. Paović, P. Sredojević, V. (2013) Causes of eye removal – analysis of 586 eyes, *Vojnosanitetski Pregled*, 70(1), 26-31
- Hardus P.L.L.J., Luiten, M.L.F.B. (2010) *Oogheelkunde 2010*, Ridderkerk, NL, Luiten, P8.2-8.10
- Lupinacci, A.P.C., (2009) Clinical Outcomes of Patients with Anterior Segment Neovascularization Treated with or without Intravitreal Bevacizumab, *Springer Healthcare Communications*, 26(2), 208-216
- Oogartsen (2013) Bouw en functie: netvlies, vaatvlies en harde oogrok [online]. Beschikbaar op: [http://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht\\_netvlies/bouw\\_functie\\_retina\\_vaatvlies/](http://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/bouw_functie_retina_vaatvlies/) [Geopend op 19 april 2013]
- Sagong, M. Kim, J. Chang, W. (2009) Intravitreal Bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma associated with central retinal artery occlusion, *Korean Journal of ophthalmology*, 23, 215-21
- Saito, Y. Higashide, T. Takeda, H. Murotani, E. Ohkubo, S. Sugiyama, K. (2010) Clinical Factors Related to Recurrence of Anterior Segment Neovascularization After Treatment Including Intravitreal Bevacizumab, *Elsevier*, 149, 964-972
- Sheth, S. Lanzetta, P. Veritti, D. Zucchiatti, I. Savorgnani, C. Bandello, F. (2011) Experience with the Pascal photocoagulator: An analysis of over 1200 laser procedures with regard to parameter refinement, *Indian J Ophthalmol*, 59(2), 87-91
- Takihara, Y. Inatani, M. Kawaji, T. Fukushima, M. Iwao, K. Iwao, M. Tanihara, H. (2011) Combined Intravitreal Bevacizumab and Trabeculectomy With Mitomycin C

Versus Trabeculectomy With Mitomycin C Alone for Neovascular Glaucoma, *J Glaucoma*, 20, 196-201

- Vasudev, D. Blair, M.P. Galasso, J. Kapur, R. Vajaranant, T. (2009) Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Glaucoma *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 25(5), 453-458
- Yazdani, S. Hendi, K. Pakravan, M. Mahdavi, M. Yaseri, M. (2009) Intravitreal Bevacizumab for Neovascular Glaucoma A Randomized Controlled Trial, *J Glaucoma*, 18, 632-637

## 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”.

E.T. Koene