

Bevacizumab versus laser- en cryotherapie in de behandeling voor threshold retinopathy of prematurity

Uitvoeren Van Onderzoek

Ilse Spierings
ilse.spierings@student.hu.nl

Hanneloes Vos
hanneloes.vos@student.hu.nl

13 januari 2012
Orthoptie-Optometrie

Samenvatting

Probleemstelling Retinopathy of prematurity (ROP) is een proliferatieve retinopathie die bij prematuren kan voorkomen. Bevacizumab is nieuw in de behandelingswijzen, daarom is het belangrijk om de efficiency, veiligheid en eerdere regressie ten opzichte van de reeds bestaande behandelingswijzen te onderzoeken. Bevacizumab wordt bij prematuren met threshold ROP vergeleken met de conventionele cryo- en lasertherapie.

Vraagstelling Geeft Bevacizumab een eerdere regressie van threshold ROP ten opzichte van de conventionele laser- en cryo behandeling?

Materiaal en Methode Voor deze literatuurstudie zijn wetenschappelijke artikelen en boeken gebruikt. De artikelen zijn verkregen via de databanken PubMed en Omega en zijn op één artikel na (2005) recenter dan 5 jaar. De gebruikte MeSH-termen zijn *Retinopathy of prematurity* en *Therapy*.

Resultaten Er is bewezen dat lasertherapie betere uitkomsten geeft dan cryotherapie. Uit onderzoek blijkt dat Bevacizumab, als monotherapie en als supplement op lasertherapie, neovascularisatie doet afnemen. Bevacizumab als supplement laat tevens eerdere regressie van het plus disease zien en er wordt snellere ontwikkeling van perifere retinale vaten waargenomen. Ook de recidivering van ROP gebeurt minder bij Bevacizumab dan bij lasertherapie alleen. Bevacizumab als monotherapie blijkt een goede mogelijkheid te zijn wegens de geringe oculaire complicaties vergeleken met lasertherapie. Tevens kan Bevacizumab overwogen worden bij oculaire contra-indicaties voor lasertherapie en wanneer prematuren medisch te onstabiel zijn voor lasertherapie.

Conclusie Op de vraag of Bevacizumab een eerdere regressie van threshold ROP laat zien kan aan de hand van deze literatuurstudie geen antwoord worden gegeven. Wel zijn de oculaire uitkomsten veelbelovend. Er moeten meer en grotere studies uitgevoerd worden waarbij de lange termijn effecten worden bekeken. Om de onderzoeksvraag te beantwoorden moet tevens bijgehouden worden na hoeveel weken er regressie van threshold ROP optreedt.

Abstract

Problem Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative retinopathy which occurs to prematures. Bevacizumab is a new treatment, therefore it's important to investigate the efficiency, safety and earlier regression compared to the existing treatments. Bevacizumab will be compared at prematures with threshold ROP with the conventional cryo- and laser therapy.

Question Does Bevacizumab give an earlier regression of threshold ROP compared to the conventional laser- and cryo treatment?

Material and method For this literature research scientific articles and books were used. The articles are established by the data bases PubMed and Omega and are, by the exception of one article (2005), more recent than 5 years. The used MeSH-terms are *Retinopathy of Prematurity and Therapy*.

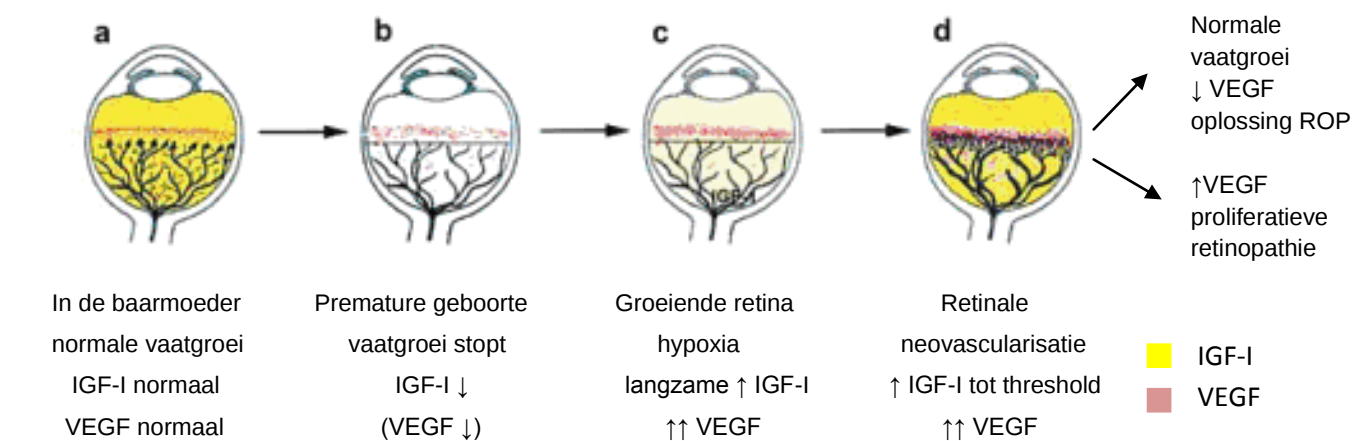
Results It has been proven that laser therapy gives better outcomes than cryotherapy. Research revealed that Bevacizumab, monotherapy and supplementary at laser therapy diminish neovascularisation. Bevacizumab as a supplement will also show an earlier regression of plus disease and there will be a faster growth of peripheral retinal vessels. Also the inflammation of ROP happens fewer with Bevacizumab than with only laser therapy. Bevacizumab as monotherapy appears to be a good opportunity due to minor ocular complications compared with laser therapy. Bevacizumab can also be considered by ocular contra-indications for laser therapy and when prematures are medically too unstable for laser therapy.

Conclusion The question if Bevacizumab will give an earlier regression of threshold ROP cannot be answered by this literature research. But the ocular outcomes are promising. Therefore more and intensive studies have to be done where the long term effects will be viewed. To answer the research question we need to register after how many weeks the regression of the threshold ROP appears.

Inleiding

Retinopathy of prematurity (ROP) werd in 1942 voor het eerst beschreven door Theodore Terry (Tasman, 2011). ROP is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van blindheid bij kinderen (Mintz-Hittner *et al.*, 2011) en is verantwoordelijk voor meer dan 15% van alle oorzaken van blindheid bij kinderen in de geïndustrialiseerde landen (Gilbert, 2004). Aangezien steeds meer prematuren met een extreem laag geboortegewicht overleven in de westerse en de opkomende landen zal de incidentie van ROP toenemen (Tasman, 2011). ROP is een proliferatieve retinopathie die bij premature baby's met een zwangerschapsduur onder de 32 weken of bij baby's die 1500 gram of minder wegen bij geboorte voorkomt (Ehlers *et al.*, 2008; Kanski, 2007). Friedman *et al.* (2009) beschrijft dat baby's met toegediende zuurstoftherapie (> 50 dagen) meer risico op ROP hebben. De vascularisatie van de retina begint bij de 16^e week van de zwangerschap. De vaatgroei vindt plaats vanaf de hyaloïde vaten bij de papil richting de periferie. De vascularisatie van de temporale retina is bij 40 weken zwangerschap voltooid (Mintz-Hittner *et al.*, 2011; Kanski, 2007). Verscheidene groeifactoren betrokken bij de aanleg van de retinale vaten worden door zuurstof gereguleerd. Vascular endothelial growth factor (VEGF) en insulin-like growth factor (IGF-I) zijn de belangrijkste factoren die betrokken zijn bij de aanleg van de retinale vaten (Termote, 2003).

VEGF is zuurstofafhankelijk en zorgt voor de aanleg van nieuwe bloedvaten, IGF-I is niet zuurstofafhankelijk en stimuleert de werking van VEGF (Taylor, 2005). In figuur 1 is een schematische weergave van de invloed van IGF-I en VEGF op de vascularisatie van de retina te zien.



Figuur 1. Schematische weergave van de invloed van IGF-I en VEGF op de vascularisatie van de retina (Lorenz and Moore, 2006).

- a) Vascularisatie in de baarmoeder, IGF-I en VEGF zijn in normale concentratie aanwezig.
- b) Na de premature geboorte daalt de concentratie van IGF-I van de pasgeborene doordat de placenta, een belangrijke leverancier van IGF-I, wegvalt. Hoe korter de zwangerschapsduur en hoe lager het geboortegewicht, hoe lager het IGF-I gehalte. Wanneer er door toegediende zuurstoftherapie een te hoog zuurstofgehalte in het bloed aanwezig is, zorgt dit voor een afname van de aanmaak van VEGF. Een laag VEGF gehalte in het bloed in combinatie met een laag gehalte van IGF-I, leidt tot stilstand in de groei van de netvliesvaten.
- c) Bij verdere groei van de prematuur neemt de behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen van het avasculaire deel van het netvlies toe. Het netvlies krijgt een tekort aan zuurstof wat de aanmaak van VEGF in de retina en het glasvocht stimuleert. Met de groei van de prematuur stijgt ook het IGF-I gehalte langzaam.
- d) Het IGF-I gehalte stijgt totdat zijn normaalwaarde bereikt is. Wanneer VEGF en IGF-I beide in voldoende concentratie aanwezig zijn komt de vaatgroei van het netvlies weer op gang. Wanneer dit leidt tot een normaal aanbod van het zuurstofgehalte aan het netvlies daalt de aanmaak van VEGF en zal de vaatgroei verder ongestoord verlopen. Wanneer het zuurstoftekort blijft bestaan blijft de concentratie van VEGF hoog en kan er neovascularisatie ontstaan met vaatgroei in het glasvocht, in het ergste geval leidend tot netvliesloslating (Lorenz and Moore, 2006; Termote, 2003).

ROP is tijdgebonden, de retinale neovascularisatie ten gevolge van VEGF gebeurt alleen tussen week 31 en 45 postmenstrueel, waarbij regressie het meest bij 45 weken voorkomt (Axer-Siegel *et al.*, 2011).

Internationale classificatie van ROP

De aandoening wordt door de International classification of ROP (ICROP) geclassificeerd bij ernstigheid (stadium 1-5), bij locatie (zone 1-3) en bij omvang (klokuren 1-12) (Das and Friberg, 2011; Gilbert, 2004).

Bij stadium 1 (figuur 2a) stagneert de vaatgroei en vormt er een dunne, gekronkelde, vlakke, grijs-witte demarcatieline. Deze demarcatieline loopt ongeveer parallel aan de ora serrata en is het meest opvallend in de temporale periferie. De demarcatieline loopt tussen het posterior vasculaire en perifere avasculaire gedeelte van de retina. Er is een abnormale vertakking van het vaatwerk wat loopt richting de demarcatieline.

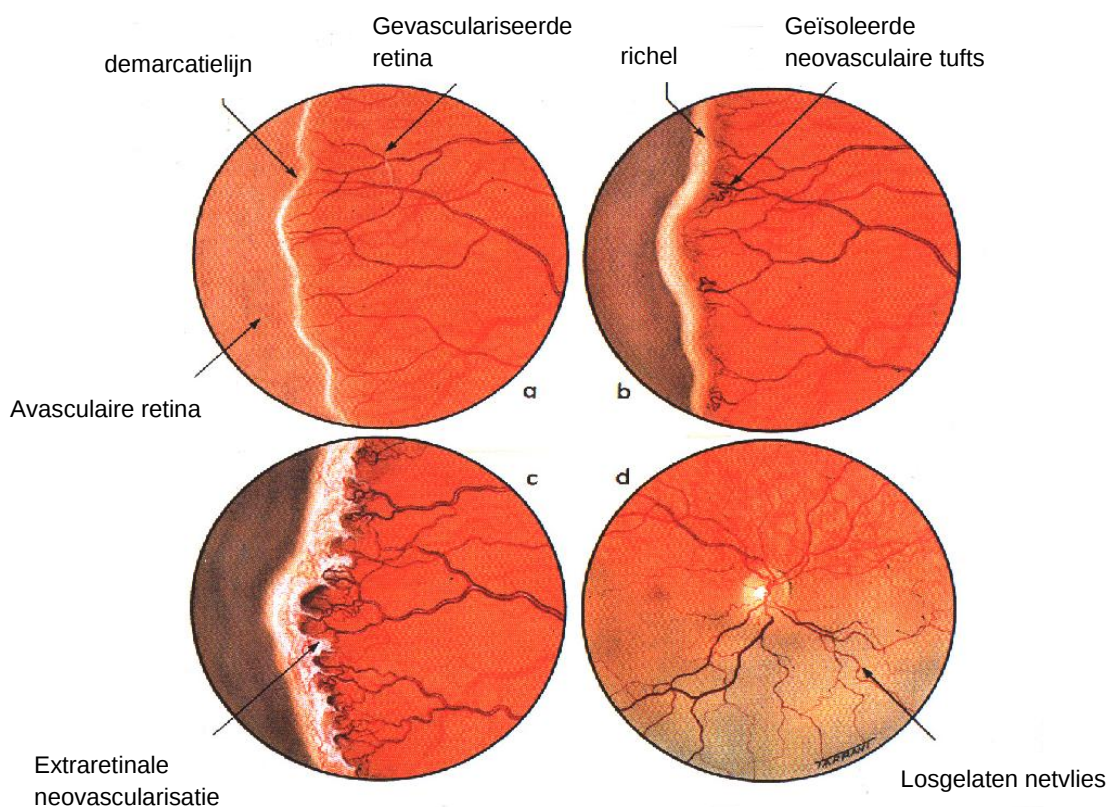
Stadium 2 (figuur 2b) wordt gekenmerkt door een verheven demarcatieline wat een roze-witte richel vormt. De bloedvaten gaan de richel binnen en posterior kunnen kleine geïsoleerde neovasculaire tufts worden waargenomen. Dit zijn kleine 'spruitjes' op een bestaand bloedvat

wat een voorstadium is van neovascularisatie (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 10 januari, 2012).

Stadium 3 (figuur 2c) vertoont de kenmerken van stadium 2, maar wordt gekarakteriseerd door extraretinale neovascularisatie. De nieuwe vaten kunnen verdergaan met of zich scheiden van de posterioere rand van de richel of zich uitbreiden tot het glasvocht. De ernst van dit stadium kan worden beschreven in; mild, gemiddeld of hevig. Dit is afhankelijk van de mate waarin het extra-retinale vaatweefsel het glasvocht infiltreert.

Stadium 4 (figuur 2d) is aanwezig als er een gedeeltelijke netvliesloslating is. Is deze loslating zonder aantasting van de fovea dan wordt het beschreven als stadium 4a, is de loslating met aantasting van de fovea dan is het stadium 4b.

Stadium 5 is een volledige netvliesloslating (Friedman *et al.*, 2009; Stilma, 2008; Kanski, 2007).



Figuur 2. Stadium verloop ROP (Kanski and Bolton, 2001).

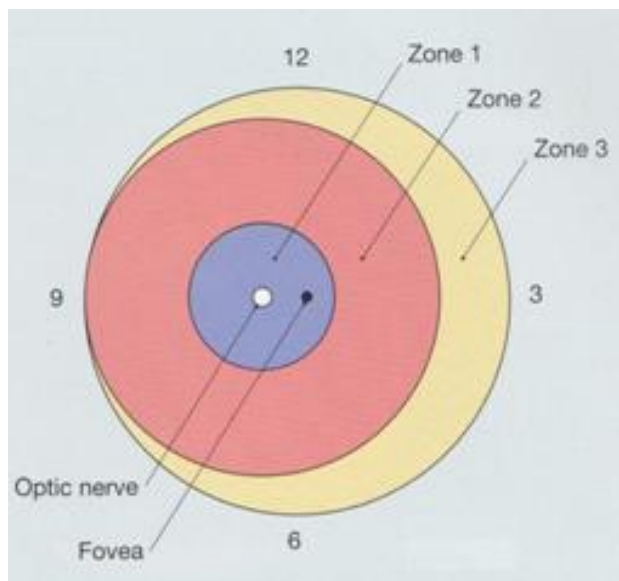
Voor de locatie van ROP worden er 3 zones met als middelpunt de papil beschreven.

Zone I omvat de posterior pole; het gebied is een cirkel rond de papil waarvan de straal tweemaal de afstand van de papil tot de macula is.

Zone II strekt zich concentrisch uit vanaf de rand van zone I: de radius strekt zich uit vanaf

het centrum van de disc tot de nasale ora serrata, en omringt de anatomische equator.

Zone III bestaat uit het resterende temporale crescent van de retina (Friedman *et al.*, 2009; Kanski, 2007; Taylor *et al.*, 2005).



Figuur 3. Schematisch overzicht van de locatie en omvang ROP (Kanski, 2007).

De omvang van ROP wordt beschreven in klokuren (Taylor, 2005).

Screening

Prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 31 weken of met een geboortegewicht van 1500 gram of minder moeten door een gespecialiseerde oogarts gescreend worden. Dit kan gebeuren door indirect oogspiegelen met een 25D lens of wide field retinal camera (RetCam 120°). Door middel van RetCam fotografie worden er netvliesfoto's gemaakt. Op deze manieren kan er worden beoordeeld welk stadium met zone er aanwezig is (Mintz-Hittner *et al.*, 2011; Kanski, 2007).



Figuur 4. RetCam fotografie bij een prematuur (Mater Mother's Hospital, 2009).



Figuur 5. Indirect oogspiegelen bij een prematuur (Physician Byte, 2010).

Bijkomende kenmerken

Plus disease

Het plus disease is een afwijking dat naast het stadium wordt genoteerd door middel van een "+" teken (Yanoff *et al.*, 2004) en wijst op een tendens naar progressie (Kanski, 2007). Het zijn kenmerken die activiteit van ROP indiceren (Taylor, 2005). Het plus disease wordt gekenmerkt door kronkeling van arteriën en dilatatie van de vaten wat tenminste 2 kwadranten van de posterior fundus omvat. Doordat er vasculaire stuwning van de iris aanwezig is, is er geen dilatatie van de pupil mogelijk. Er is glasvochttroebeling aanwezig en er is stijging van de preretinale- en glasvochthbloedingen doordat de vaten kwetsbaar zijn en makkelijk bloeden (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011; Kanski, 2007).

Threshold disease

Threshold disease is de indicatie voor behandeling. Het wordt gekenmerkt door 5 opeenvolgende (150 graden) of 8 cumulatieve klokuren (240 graden) van extraretinale neovascularisatie (Mintz-Hittner *et al.*, 2011). Er is stadium 3 ROP aanwezig wat is gelokaliseerd in zone I of zone II geassocieerd met het plus disease (Kanski, 2007). Ehlers *et al.* (2008) beschrijft dat elk stadium met zone I en plus disease, stadium 3 met zone I zonder plus disease en stadium 2 of 3 met zone II en plus disease onder threshold disease vallen. Zij geven aan dat dit criteria zijn voor behandeling binnen 72 uur.

Behandeling

Voor ROP zijn verschillende behandelingen; cryotherapie, lasertherapie, vitrectomie of de nieuwe experimentele behandeling Bevacizumab. Vitrectomie wordt alleen bij stadium 4 of 5 uitgevoerd (Friedman *et al.*, 2009), om die reden is dit niet meegenomen in deze literatuurstudie. Om te voorkomen dat de ROP zich uitbreidt naar een volgend stadium is het belangrijk dat de behandeling een snelle regressie laat zien (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011).

Cryotherapie

Cryotherapie zorgt voor bevriezing vanaf de uitwendige oculaire oppervlakte, wat de sclera, choroidea en de volledige dikte van de retina treft. Het doel hiervan is om zoveel mogelijk cellen te vernietigen die VEGF produceren. De cryobehandeling werd tot 1988 vaak toegepast bij stadium 3+ ROP (Mintz-Hittner *et al.* 2011). Wanneer de pupil van de prematuur niet voldoende wijd wordt voor lasertherapie en wanneer de klinieken niet over een goede laser beschikken wordt er heden ten dage nog cryotherapie uitgevoerd (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011).

Lasertherapie

Bij lasertherapie gaat de laser door de gedilateerde pupil gericht op de interne retinaoppervlakte (Mintz-Hittner *et al.*, 2011). Kanski (2007) beschrijft dat de lasertherapie bij threshold ROP in 85% van de gevallen succesvol is maar dat ondanks de behandeling er nog steeds kans is op netvlies loslating. Verder geeft hij aan dat lasertherapie een beter resultaat geeft dan cryotherapie op het gebied van een betere visuele en anatomische uitkomst. Vanaf 1990 ontstond er, voor de behandeling van stadium 3+ ROP, een langzame overgang van de cryo- naar de laserbehandeling. Volgens Gilbert (2004) is het type laser niet belangrijk en is lasertherapie geassocieerd met minder operatiecomplicaties dan cryotherapie. Tevens is cryotherapie pijnlijker waardoor de prematuren dieper onder narcose moeten en roept lasertherapie minder ontstekingsreacties op dan de cryotherapie (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011).

Bevacizumab

Bevacizumab, bekend onder de merknaam Avastin, is ontwikkeld voor verschillende vormen van kanker. Het wordt ook gebruikt bij proliferatieve oogziekten. Bevacizumab wordt intravitreaal toegediend en remt de VEGF factor wat resulteert in blokkering van de angiogenese, de vorming van nieuwe bloedvaten uit bestaande bloedvaten. Alle aspecten van de risico's en voordelen van Bevacizumab bij ROP zijn nog niet vastgesteld. Toch geven

recente studies een positief beeld betrekking hebbend op de oogziekten: leeftijdsgebonden maculadegeneratie, proliferatieve diabetes retinopathie, neovasculair glaucoom, diabetisch macula-oedeem, ROP en macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies (Lee *et al.*, 2010). Het doel van de behandeling is om het hoge niveau van VEGF in het glasvocht te verminderen (Das and Friberg, 2011). Mintz-Hittner *et al.* (2011) noemt als bijkomend voordeel dat Bevacizumab verdere vaatgroei in de periferie toestaat in tegenstelling tot conventionele lasertherapie wat resulteert in permanente verwoesting van de vaten in de perifere retina. Tevens melden zij dat Bevacizumab goedkoper en minder arbeidsintensief is en door iedere oogarts toegediend kan worden waarbij voor lasertherapie een speciale training vereist is. Een injectie met Bevacizumab is een korte handeling, waarbij het oog met druppels verdoofd wordt en wat in de wieg gegeven wordt. Een laserbehandeling duurt ongeveer 1,5 uur en gebeurt op de OK waarbij prematuren onder algehele anesthesie zijn en beademd worden. Het prijsverschil is enorm; de prijs van één injectie Bevacizumab is €20,-, een laserbehandeling kost ongeveer €10000,-. Contra-indicaties voor het gebruik van Bevacizumab zijn blepharitis en conjunctivitis, deze moeten eerst behandeld worden wil men gaan behandelen met Bevacizumab (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011). Als systemische complicatie noemt Vingerling dat Bevacizumab tijdelijk de vaatgroei in het lichaam kan remmen, dit kan leiden tot een tijdelijke groeistop en een ontwikkelingsachterstand. In Nederland moet een mondeling informed consent gegeven worden wat zorgvuldig in de status genoteerd dient te worden (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 10 januari, 2012). De interpretatie van Lee *et al.*, (2010) over dit risico is dat intravitreale Bevacizumab veilig gebruikt kan worden bij een zwangerschapsduur van 34 weken+6 dagen. De belangrijkste complicatie bij Bevacizumab is de kans op endophthalmitis (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011). Das and Friberg, (2011) noemen daarnaast als oculaire complicaties stijging van de oogdruk, uveïtis, glasvochtbloedingen, rhygmotogene netvliesloslating, een scheur in het retina pigment epitheel en cataract.

Bevacizumab is nieuw in de behandelingswijzen van ROP. Om die reden is het belangrijk om de efficiency en de veiligheid van Bevacizumab te onderzoeken. Tevens is het belangrijk om te weten of deze behandeling eerdere regressie bij threshold ROP laat zien ten opzichte van de reeds bestaande behandelingswijzen.

De vraagstelling die hieruit voortkomt luidt:

Geeft Bevacizumab een eerdere regressie van threshold ROP ten opzichte van de conventionele laser- en cryo behandeling?

Materiaal en methode

Door middel van een literatuurstudie is er een antwoord op de onderzoeksvraag tot stand gekomen. Er is gebruik gemaakt van wetenschappelijke artikelen en boeken. De gebruikte artikelen zijn gevonden met de online databanken PubMed en Omega. De gebruikte boeken komen uit de Universiteitsbibliotheek Utrecht en de mediatheek van Hogeschool Utrecht.

Inclusiecriteria

De artikelen die gevonden zijn door middel van de zoekstrategie (zie bijlage 1) zijn gescreend op titel en abstract. De artikelen moesten vergelijkende studies zijn op het gebied van de behandeling en de onderzoekspopulatie prematuren met threshold ROP. Deze artikelen mochten niet ouder zijn dan 5 jaar, dit is bij 1 artikel (2005) niet gelukt. Dit artikel is vanwege de relevantie toch meegenomen in dit onderzoek.

Exclusiecriteria

Artikelen ouder dan 5 jaar werden geëxcludeerd, tenzij een soort gelijke studie niet recenter gepubliceerd was. Wanneer de onderzoekspopulatie geen prematuren waren met threshold ROP en het geen vergelijkende studie was op het gebied van de behandeling werden de artikelen ook geëxcludeerd.

De MeSH-term *Retinopathy of prematurity* is gebruikt wat valt onder de MeSH term *Retinal diseases* hieraan is de MeSH-term *Therapy* toegevoegd. Wegens het ontbreken van een MeSH-term voor *monotherapy* is er gekozen om te zoeken met de trefwoorden *Bevacizumab as monotherapy*.

De artikelen zijn door beide auteurs gelezen, vertaald en geanalyseerd aan de hand van het analyseformulier (Sinoo en Gutter, 2011).

Resultaten

Cryotherapie versus Lasertherapie

In de studie van Jandek *et al.* (2005) wordt cryotherapie en lasertherapie vergeleken. De onderzoekspopulatie bestond uit 70 prematuren, met een geboorteleeftijd onder de 33 weken. Wanneer threshold ROP was bereikt werd er bij 46 ogen cryotherapie en bij 81 ogen lasertherapie uitgevoerd. Verder werden 10 ogen met pre-threshold zone I gelaserd voor het bereiken van threshold ROP. Alle patiënten werden wekelijks gecontroleerd, minstens tot het

bereiken van een stabiele netvlies bevinding. Bij een ongunstige uitkomst werden de richtlijnen van de CRYO-ROP studie (1990) aangehouden; netvliesloslating, een netvliesplooi, phthisis bulbi, macula verschuiving en membraam vorming achter de pupil werden als ongunstige uitkomsten beschouwd.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken en behandelingstijdstip

	Gemiddelde geboorteleeftijd in weken	Gemiddeld geboortegewicht in gram	Behandelingstijdstip in postnatale weken
Cryotherapie (n=23)	26.8±2.2	924±363	10.9±2.6
Lasertherapie (n=47)	25.7±1.9	771±210	11±2.1
T-test	P=0.04	P=0.03	P=0.98

Bron: Jandek et al., 2005

Bij 21 ogen (19 laser en 2 cryo) was zone I aanwezig op het moment van het eerste onderzoek. Bij de andere 116 ogen (72 laser en 44 cryo) was er ROP zone II bij het eerste onderzoek.

In totaal trad er bij 4 van de 137 ogen (2,9%) een ongunstige uitkomst op. In de lasergroep was dit bij 1 van de 91 ogen (1.0%), bij de cryo groep bij 3 van de 46 ogen (6,5%) Zes van de 91 laser behandelde ogen (6,6%) ontwikkelde verdere temporal dragging van de vaten zonder macula verschuiving. Bij 7 van de 46 (15.2%) cryobehandelde ogen trad temporal dragging van de vaten op waarvan 4 van de 7 met macula verschuiving. De ongunstige netvliesveranderingen waren bij de cryogroep significant hoger (P=0.02). Temporal dragging ontstaat doordat de vaten verschrompelen waardoor je tractie aan het netvlies krijgt wat voortvloeit in netvliesloslating (J.R. Vingerling, persoonlijke communicatie, 29 november, 2011).

Tabel 2. Anatomische resultaten

	Ongunstige uitkomst; allen	Ongunstige uitkomst; zone 1	Temporal dragging
Lasertherapie n=91	1%	5.3%	6.6%
Cryotherapie n=46	6.5%	100%	15.2%
p-waarde	P=0.02		

Bron: Jandek et al., 2005

Laser als monotherapie versus laser in combinatie met Bevacizumab

Lee et al. (2010) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van Bevacizumab als supplement bij lasertherapie in vergelijking met laser als monotherapie bij patiënten met matige-tot-ernstige stadium 3 ROP. Verder werden de effecten op de ontwikkeling van perifere retinale vascularisatie bekeken. Retrospectieve data van 15 prematuren werden verzameld. Patiënten met vasculair actieve ROP ontvingen Bevacizumab injecties in combinatie met lasertherapie. Patiënten met relatief inactieve vasculaire ROP werden alleen met lasertherapie behandeld. De bepaling of een laesie al dan niet vasculair actief was werd bepaald door de mate van het extraretinale fibrovasculaire weefsel wat het glasvocht infiltreerde en de aanwezigheid van actieve tunica vasculosa lentis. De follow-up na de behandeling was bij 1, 2, 4 en 8 weken of tot perifere retinale vaatgroei over het littekenweefsel van de laser werd gezien. Bij het eerste onderzoek en gedurende elke follow-up werd de fundus bekeken met een indirecte oogspiegel. Een RetCam werd gebruikt om de ernstigheid van de ROP vast te stellen, de regressie van neovascularisatie en de ontwikkeling van de perifere retinavaten na behandeling. Acht patiënten (N=16 ogen) ondergingen Bevacizumab injecties in combinatie met lasertherapie en 7 patiënten (n=14 ogen) werden alleen behandeld met laser therapie. Er waren geen significante verschillen in geboortegewicht of zwangerschapsduur tussen de 2 groepen. Gedurende de follow-up, werd er een significant eerdere regressie van het plus disease en een snellere ontwikkeling van perifere retinale vaten waargenomen bij patiënten die zowel Bevacizumab als lasertherapie ondergingen. Ook werd er een snellere regressie van het fibrovasculaire membraam gezien en verminderden anteriore tunica vasculosa lentis vaten snel in aantal na Bevacizumab injectie. Uiteindelijk lieten beide ogen van alle 15 patiënten bij de follow-up regressie van

ROP zien. Verder zijn er geen systemische of oculaire complicaties gezien gedurende de behandeling en follow-up.

Tabel 3. Vergelijking tussen de groepen die laser+bevacizumab ontvingen versus alleen lasertherapie.

	Laser + Bevacizumab (n=8)	Laser (n=7)	p-waarde
Geboortegewicht (<i>gram</i>)	820.6±190.5	933.1±355.9	0.524
Zwangerschapsleeftijd (<i>weken</i>)	25.7	26.9	0.417
Sexe (<i>M:V</i>)	3:5	3:4	
Gemiddelde leeftijd bij behandeling (<i>zwangerschapsleeftijd, weken+dagen</i>)	39+1	36+3	0.201
Afname van de plus kenmerken na behandeling (<i>weken±SD</i>)	1.0±0	2.3±0.8	0.002
Perifere vaatgroei na behandeling (<i>weken±SD</i>)	2.0±0.5	2.9±0.7	0.02

Bron: Lee et al., 2010

De resultaten indiceren dat een geschikte hoeveelheid van Bevacizumab effectief is als een bijkomende behandelingsoptie voor patiënten met matige-tot-ernstige stadium 3 ROP, in het bijzonder bij degene die potentieel risico van verergering hebben als het behandeld wordt met alleen lasertherapie. Belangrijk is dat de injectie een nauwkeurig berekende hoeveelheid Bevacizumab bevat, waarbij het zowel effectief als veilig is voor de behandeling van prematuren.

Bevacizumab als monotherapie versus lasertherapie

Mintz-Hittner et al. (2011) bekeek de effectiviteit van Bevacizumab als monotherapie en conventionele lasertherapie bij prematuren met stadium 3+ ROP met zone I of zone II posterior disease. De prematuren werden gerandomiseerd ingedeeld om bilateraal Bevacizumab of lasertherapie toegediend te krijgen. De primaire oogheelkundige uitkomst

was het weer recidiveren van ROP in een of beide ogen voor 54 weken postmenstrueel waardoor herbehandeling nodig was.

Tussen 13 maart 2008 en 4 augustus 2010 werden 150 kinderen, met een geboortegewicht van 1500 gram of minder en een geboorteleeftijd van 30 weken of minder, verzameld (totaal 300 ogen). Er werd Retcam fotografie gebruikt om de geschiktheid voor randomisatie vast te stellen. Dit werd vastgesteld door de behandelend oogarts en werd bevestigd door een tweede oogarts. De jongens/meisjes verhouding was 97/53. Hiervan hadden 67 kinderen zone I disease en 83 kinderen zone II posterior disease. Een totaal van 75 kinderen werden gerandomiseerd geselecteerd voor Bevacizumab als monotherapie en 75 om conventionele lasertherapie te ondergaan. De reden dat er gerandomiseerd is op prematuren in plaats van ogen is dat VEGF circuleert in het bloed en afname in 1 oog daarmee effect kan hebben op het contralaterale oog. Tevens omdat aanzienlijke recidivering na conventionele lasertherapie in 1 oog en een kleine recidivering na Bevacizumab therapie in het andere oog kan resulteren in onherstelbare deprivatie amblyopie in het oog dat conventionele lasertherapie onderging. Er stierven 7 prematuren, deze werden niet meegenomen in de primaire-uitkomst analyses. Vijf hiervan behoorden bij de Bevacizumab groep en de overige 2 bij lasertherapie. De follow-up vond 1 week en 1 maand na de oorspronkelijke en eventueel aanvullende behandeling plaats en bij 54 weken postmenstrueel. Bij de follow-up werden RetCam foto's gemaakt. De ratio van terugval van ROP voor zone I en posterior zone II samengevoegd was significant hoger met conventionele laser therapie dan bij de prematuren met Bevacizumab; (19 van de 73 kinderen) 26% versus (4 van de 70 kinderen) 6%; $p=0.002$. De range van terugval met zone I disease alleen was significant hoger met conventionele lasertherapie dan met Bevacizumab (14 van de 33 kinderen) 42% versus (2 van de 31 kinderen) 6%; $p=0.003$. De ratio van terugval met zone II posterior disease alleen verschilt niet significant met de lasertherapie groep en de Bevacizumab groep; (5 van de 40 kinderen) 12% en (2 van de 39 kinderen) 5%; $p=0.27$. Dus een significant behandelingseffect werd gevonden in zone I ROP ($p=0.003$) maar niet voor zone II ($p=0.27$).

Tabel 4. Oculaire uitkomsten per zone van de 143 overlevenden bij 54 weken postmenstrueel.

	Zone I ROP (n=64)		Zone II posterior ROP (n=79)	
	Bevacizumab n=31	Lasertherapie n=33	Bevacizumab n=39	Lasertherapie n=40
<i>Terugval van ROP (primaire uitkomst) aantal patiënten (%)</i>				
Geen terugval	29(94)	19(58)	37(95)	35(88)
Terugval in één oog	2(6)	5(15)	0	1(2)
Terugval in beide ogen	0	9(27)	2(5)	4(10)
Aantal aangedane ogen	2	23	4	9
<i>p-waarde voor terugval met Bevacizumab</i>				
Per zone	P=0.003		P=0.27	
Voor zone I en II gecombineerd	P=0.002			

Bron: Mintz-Hittner et al., 2011

Er werden geen systemische of toxische bijwerkingen van Bevacizumab gezien in deze studie.

Bevacizumab als supplementaire therapie versus monotherapie

Axer-Siegel et al. (2011) beschrijft de voordelen van Bevacizumab als supplementaire therapie en monotherapie. Hiervoor werden de medische gegevens van negen prematuren met ernstige threshold zone I of II ROP bekeken welke een behandeling ondergingen met Bevacizumab. Deze groep bestond uit 5 jongens en 4 meisjes waarbij de leeftijd varieerden van 24 tot 27 weken en het geboortegewicht van 660 tot 1131 gram.

Tabel 5. De achtergrond, klinische gegevens en resultaten bij Bevacizumab als supplementaire therapie.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Geboorteleeftijd (weken) /sexe	24/M	27/M	24/M	26/M
Geboortegewicht in gram	820	1131	660	905
Leeftijd bij laserbehandeling (weken)	32/33	33/34	41	34
Leeftijd bij behandeling Bevacizumab (weken)	38	35	41	35
Resultaat OD	Gunstig	Gunstig	Gunstig	Gunstig
Resultaat OS	Macula plooi	Gunstig	Gunstig	Gunstig
Follow-up (maanden)	32	25	22	12

Bron: Axer-Siegel et al., (2011)

Tabel 6. De achtergrond, klinische gegevens en resultaten bij Bevacizumab als monotherapie.

	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9
Geboorteleeftijd (weken) /sexe	26/V	26/V	25/V	24/M	25/V
Geboortegewicht in gram	825	652	672	630	620
Leeftijd bij behandeling Bevacizumab (weken)	35	35	32	32	36
Resultaat OD=OS	Gunstig	Gunstig	Gunstig	Gunstig	Gunstig
Follow-up (maanden)	19	17	14	12	11

Bron: Axer-Siegel et al., (2011)

De follow-up bestond uit anterior segment en fundus onderzoeken de beoordeling van de motiliteit, refractie en de TAC test. Fundus fotografie werd gedaan met RetCam fotografie. Uit het onderzoek is gebleken dat de Bevacizumab behandeling tot regressie van actieve neovascularisatie leidde in alle casussen, met geen aan het middel gerelateerde complicaties. Alle patiënten, op één na, hadden hiervoor maar 1 injectie nodig.

Deze casussen indiceren dat Bevacizumab gunstig is bij ernstige gevallen van ROP en kan dienen als supplementaire behandeling bij patiënten die niet reageren op laser. Bevacizumab als monotherapie kan overwogen worden bij prematuren met slechte pupildilatatie, gesloten tunica vasculosa lentis, glasvochttroebelingen of bloedingen en andere media-opaciteiten. Tevens bij prematuren die medisch te onstabiel zijn om langdurige lasertherapie te ondergaan.

Discussie

Jandeck *et al.* (2005) presenteerden een studie waaruit bleek dat lasertherapie betere anatomische uitkomsten gaf dan de toenmalige conventionele cryotherapie. Tevens bleek dat de ongunstige netvliesveranderingen bij de cryogroep significant hoger waren ($p < 0.02$). Dit is in overeenstemming met de overige literatuur die hierover schrijft. Zo beschreven Mintz-Hittner *et al.* (2011) dat er vanaf 1990 een verschuiving plaatsvond van cryo naar laser vanwege betere resultaten van lasertherapie. Er kunnen echter enkele kanttekeningen gemaakt worden bij dit onderzoek. Zo was er een significant verschil tussen de beide groepen betreffende geboortegewicht en geboorteleeftijd. Tevens zijn er 10 ogen pre-threshold behandeld. Volgens Jandeck *et al.* (2005) kan dit een gunstigere uitkomst hebben, wat hiermee de resultaten kan beïnvloeden. In de resultaten wordt er gesproken over 137 ogen, waarom de overige 3 ogen niet meegenomen zijn wordt niet vermeld. De laatste kanttekening die gemaakt kan worden is dat 1 prematuur aan zijn ene oog werd behandeld met cryotherapie en aan het andere oog met lasertherapie. Deze prematuur is op grond van zijn gewicht en geboorteleeftijd ingedeeld bij de lasertherapie groep.

Lee *et al.*, (2010) indiceren dat een geschikte hoeveelheid Bevacizumab effectief is als een bijkomende behandelingsoptie voor patiënten met matige-tot-ernstige stadium 3 ROP. Dit in het bijzonder bij degene die potentieel risico van verergering hebben als het behandeld wordt met alleen lasertherapie. Echter worden de voorwaarden waaraan deze patiënten moeten voldoen niet genoemd. Hierbij is het belangrijk dat de injectie een nauwkeurig berekende hoeveelheid Bevacizumab bevat, waarbij het zowel effectief als veilig is voor de behandeling

van prematuren. Welke berekening hiervoor gebruikt moet worden is niet bekend. Er kunnen enkele aanmerkingen bij dit onderzoek gegeven worden; zo waren de groepen niet gelijk bij aanvang echter, het verschil in geboortegewicht en de zwangerschapsduur waren niet statistisch significant. Tevens werd aan de hand van de mate van de ROP bepaald wie welke behandeling kreeg. Patiënten met vasculair actieve ROP ontvingen Bevacizumab injecties in combinatie met lasertherapie en patiënten met relatief inactieve vasculaire ROP werden alleen met lasertherapie behandeld. Wanneer de ROP relatief inactief is kan dit voor een gunstiger resultaat zorgen. Zelf geven zij aan dat er prospectieve studies op grote schaal moeten plaatsvinden met langere follow-up periodes om de gevonden bevindingen te bevestigen.

Mintz-Hittner *et al.*, (2011) onderzochten of intravitreale Bevacizumab als monotherapie betere oogheelkundige resultaten geeft in vergelijking met de conventionele lasertherapie bij kinderen met stadium 3+ ROP waarbij zone I of zone II posterior disease aanwezig is. Dit deden zij door middel van een prospectief, gecontroleerd, gerandomiseerd, gestratificeerd multicenter onderzoek. Bij lasertherapie recidiveerde de ROP bij een groter aantal vergeleken met Bevacizumab, een significant behandelingseffect werd gevonden voor zone I ROP ($p=0.003$) maar niet voor zone II ($p=0.27$). Bij dit onderzoek werd in 1 geval het protocol geschonden, het betreft 1 prematuur welke in de lasertherapie groep zat maar is behandeld met Bevacizumab. De postoperatieve uitkomst is meegenomen bij de resultaten van lasertherapie. Zij geven aan dat er verder onderzoek nodig is om de dosering van Bevacizumab vast te stellen en grotere studies om te onderzoeken of Bevacizumab veilig is. Tevens moeten er richtlijnen worden opgesteld ten aanzien van de duur en de frequentie van de follow-up en het beleid bij recidiveringen.

Axer-Siegel *et al.* (2011) publiceerden case series waarin de voordelen van Bevacizumab beschreven worden als supplementaire- versus monotherapie. De onderzoekspopulatie was hier echter zo klein dat uit dit onderzoek geen conclusie getrokken mag worden. Ook varieerden de zwangerschapsleeftijd, het geboortegewicht, de leeftijd bij behandelen en de follow-up duur sterk. Tevens was 1 prematuur naast lasertherapie ook behandeld met cryotherapie. De resultaten uit dit onderzoek werden omschreven met 'gunstig', aan welke voorwaarden er voldaan moest worden om als 'gunstig' te classificeren werden niet genoemd. Verder wordt er aangegeven dat er verdere gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep nodig zijn om de optimale timing, frequentie en dosis te bepalen en er

gekeken moet worden naar de kans op systemische complicaties en de lange termijn effecten van Bevacizumab bij prematuren.

Gezien het gering aantal studies die Bevacizumab hebben vergeleken met de conventionele therapieën is het niet mogelijk hier conclusies uit te trekken. De studies die er gedaan zijn geven wel veelbelovende uitkomsten.

Conclusie

Sinds 1990 wordt in veel gevallen lasertherapie geprefereerd boven cryotherapie.

Verschillende studies hebben bewezen dat lasertherapie betere uitkomsten laat zien.

Recentelijk wordt de nieuwe behandelingsmethode Bevacizumab onderzocht. De vraag die in deze literatuurstudie centraal staat luidt: “Geeft Bevacizumab een eerdere regressie van threshold ROP ten opzichte van de conventionele laser- en cryo behandeling?”. Uit onderzoek blijkt dat Bevacizumab als supplement eerdere regressie van het plus disease laat zien en wordt er snellere ontwikkeling van perifere retinale vaten waargenomen. Op de vraag of Bevacizumab een eerdere regressie van threshold ROP laat zien kan aan de hand van deze literatuur geen antwoord worden gegeven. Wel komt naar voren dat Bevacizumab, als monotherapie en als supplement op lasertherapie, neovascularisatie doet afnemen. Tevens kwam recidivering van ROP minder voor bij Bevacizumab dan bij de conventionele lasertherapie, waarbij voor zone I ROP een significant beter behandelingseffect werd gevonden. Uit deze literatuurstudie blijkt ook dat Bevacizumab als monotherapie een goede mogelijkheid is wegens de geringe oculaire complicaties vergeleken met de conventionele lasertherapie. Tevens kan Bevacizumab overwogen worden bij oculaire contra-indicaties voor de conventionele behandelingen en wanneer prematuren medisch te onstabiel zijn om lasertherapie te ondergaan.

Aanbevelingen

Dit geringe aantal vergelijkende studies biedt veelbelovende resultaten. Om deze bevindingen te bevestigen en om een antwoord te kunnen formuleren op de onderzoeksvraag die in deze literatuurstudie centraal staat zouden er meer en grotere vergelijkende studies gedaan moeten worden. De voorkeur gaat hierbij uit naar een prospectief, gecontroleerd, gestratificeerd multicenter onderzoek. Hierbij moet bijgehouden worden na hoeveel weken er regressie van de threshold ROP optreedt. Daarnaast is het erg belangrijk om in de toekomst de lange termijn effecten van Bevacizumab vast te stellen.

Literatuurlijst

- Axer-Siegel, R., Snir, M., Ron, Y., Friling, R., Sirota, L., Weinberger, D. (2011) Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina*, 31, 1239-1247.
- Das, A., Friberg, T.R. (2011) *Therapy for ocular angiogenesis. Principles and practice*. Philadelphia, Wolters Kluwer. p 209-218
- Ehlers, J.P., Shah, C.P., Fenton, G.L., Hoskins, E.N., Shelsta, H.N., Friedberg, M.A., Rapuano, C.J.(eds) (2008) *The Wills Eye Manual Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease*. 5th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer. p 169-171
- Friedman, N. J., Kaiser, P.K., Pineda, R. (2009) *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary illustrated manual of ophthalmology*. 3rd edition. Saunders Elsevier. p 348-350
- Gilbert, C. (2004) Retinopathy of prematurity. In: Wormald, R., Smeeth, L., Henshaw, K. (eds) *Evidence-based ophthalmology*. London, BMJ Books. p 57-69
- Jandek, C., Kellner, U., Heimann, H., Foerster, M.H. (2005) Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie; vergleich der anatomischen und funktionellen Ergebnisse nach Laser- oder Kryokoagulation. *Ophthalmologe*, 102, 33-38.
- Kanski, J.J., Bolton, A. (2001) *Illustrated Tutorials in Clinical Ophthalmology*. Oxford, Butterworth Heinemann. p 300
- Kanski, J.J. (2004) *Klinische oogheelkunde*. Maarn, Prelum uitgevers. p 274-275
- Kanski, J.J. (2007) *Clinical Ophthalmology. A systematic approach*. 6th edition. Edinburgh, Butterworth Heinemann Elsevier. p 606-610
- Lee, J.Y., Chae, J.B., Yang, S.J., Yoon, Y.H., Kim, J.G. (2010) Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248, 1257-1262.
- Mater Mother's Hospital (2009) *Eye spy an Australian hospital first*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.materonline.org.au/Home/News/December-2009/Eye-spy-an-Australian-hospital-first> [Geopend 20 Okt. 2011]

- Mintz-Hittner, H.A., Kennedy, K.A., Chuang, A.Z. (2011) Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *The New England Journal of Medicine*, 364(7), 603-615.
- Physician Byte (2010) *Retinopathy Of Prematurity*. [online]. Beschikbaar op: <http://www.physicianbyte.com/RetinopathyOfPrematurity.aspx> [Geopend 20 Okt. 2011]
- Smith, L.E.H. (2006) Retinopathy of Prematurity: Molecular mechanism of disease. In: Lorenz, B., Moore, A.T. (eds) *Pediatric Ophthalmology, neuro-ophthalmology, genetics*. New York, Springer. p 55
- Stilma, J.S., Voorn, T.B. (eds) (2008) *Oogheelkunde*. 2nd edition. Houten, Bohn Stafleu van Loghum. p 266-269
- Tasman, W. (2011) Retinopathy of Prematurity: Do We Still Have a Problem? *Arch Ophthalmol*, 129(8), 1083-1086.
- Taylor, D., Hoyt, C.S. (2005) *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 3rd edition. Edinburgh, Elsevier Saunders. p 506-524
- Termote, J.U.M. (2003) *Retinopathy of Prematurity in changing neonatal intensive care*. s.l., Auteur. p 2-162

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”.

Bijlage 1

