

Bevacizumab: efficiënt en veilig bij de behandeling van prematurenretinopathie?



Mieke Coenen Chris Jan Veen

Afdeling Optometrie Hogeschool Utrecht

20 juni 2011

J.M.A. Coenen - mikico@planet.nl

C.J. Veen - c.veen35@chello.nl

Inhoudsopgave

1. Voorwoord.....	3
2. Abstract.....	4
3. Samenvatting.....	4
4. Inleiding.....	4
5. Materiaal en methode.....	5
6 Etiologie, classificatie en incidentie van prematurenretinopathie.....	8
7. Bevacizumab.....	19
8. Resultaten bevacizumab bij intravitreale injectie bij prematurenretinopathie.....	21
9. Bijwerkingen intravitreaal bevacizumab.....	23
10. Conclusie.....	25
11. Discussie.....	25
12 . Literatuurlijst.....	27
Auteursrechten.....	30

Bij de voorplaat:

Aquarel door en met toestemming van Marja Wijnhorst.

1. Voorwoord

De kans op overleving voor extreem vroeg geboren kinderen is de laatste tijd toegenomen. Dit kan worden toegeschreven aan verbeteringen in de perinatale zorg, verbeterde beademingstechnieken en prenatale toediening van glucocorticoïden. Voor het kind zijn de consequenties van een extreem vroege geboorte groot. Eén van de gevolgen voor het oog is prematurenretinopathie, waarbij abnormale bloedvaten het netvlies ingroeien.

Er wordt veel gepubliceerd over het gebruik van bevacizumab bij de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie, diabetes mellitus en neovasculair glaucoom. Onze interesse werd gewekt, toen wij hoorden, dat dit medicijn sinds enige tijd ook toegepast wordt bij prematurenretinopathie (in de Engelstalige literatuur *retinopathy of prematurity*, afgekort ROP). Dit klinkt vrij logisch, omdat bij alle drie aandoeningen sprake is van neovascularisaties. Er is echter een verschil tussen een volwassen oog en een oog van een premature baby. Dit was voor ons een prikkel om deze materie te bestuderen en als onderwerp voor onze afstudeerscriptie te kiezen.

Afbeelding 1: Prematuur geborene



Bron: www.mychildhealth.net

2. Abstract

Purpose: to evaluate the efficacy en safety of the use of bevacizumab (Avastin®) in case of retinopathy of prematurity. Bevacizumab is a medication approved by US Food and Drug Administration for the treatment of colon and lung cancer: it is off-label used in ophthalmology.

Method: research of literature. We have searched PubMed, professional literature and relevant websites.

Results: research for retinopathy of prematurity, efficacy and risks of bevacizumab.

Conclusion: Bevacizumab appears to be an efficient treatment in case of retinopathy of prematurity. Untill now there are found a few side effects after intravitreal bevacizumab. Further investigation with long term follow-up is necessary to get the advantages and safety of anti-VEGF's in retinopathy of prematurity clear. There is uncertainty about the right dose.

3. Samenvatting

Doel: Het evalueren van de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van bevacizumab (Avastin ®) bij prematurenretinopathie. Bevacizumab is een medicament dat is goedgekeurd door US Food en Drug Administration bij de behandeling van darm- en longkanker; het wordt off-label toegepast in de oogheelkunde.

Methode: literatuuronderzoek. Er is door ons gezocht op PubMed, relevante websites en in vakliteratuur.

Resultaat: onderzoek naar prematurenretinopathie, werkzaamheid en risico's van bevacizumab.

Conclusie: Bevacizumab lijkt een effectieve behandelmethode te zijn bij prematurenretinopathie. Er zijn tot nu toe weinig bijwerkingen gevonden na intravitreaal toegediend bevacizumab bij een prematuur. Verdere studie met lange termijn follow-up is noodzakelijk om een beeld te krijgen van de voordelen en veiligheid van anti-VEGF bij de behandeling van prematurenretinopathie. Tevens is nog onduidelijk wat de meest effectieve dosering is.

4. Inleiding

Met de toenemende technische mogelijkheden om prematuur geboren kinderen in leven te houden, neemt de incidentie van prematurenretinopathie toe. De standaardbehandeling hiervoor bestond tot nu toe uit cryo- en/of laserablatiebehandeling. Deze kunnen nadelige gevolgen hebben, in het bijzonder fibrogeenvorming en netvliesloslating, wat tot myopisatie en slechtziendheid kan leiden. Het doel van dit literatuuronderzoek is om te evalueren of een intravitreale injectie met bevacizumab een effectieve en veilige behandelmethodede is bij prematurenretinopathie.

De hoofdvraag binnen dit onderzoek luidt:

= Is een intravitreale bevacizumab injectie een effectieve en veilige behandelmethodede bij prematurenretinopathie?

Om deze vraag te beantwoorden, stelden wij een aantal deelvragen:

- wat is de etiologie, classificatie en incidentie van prematurenretinopathie?
- wat is bevacizumab?
- wat is de werking en werkzaamheid van een bevacizumab injectie?
- wat zijn de risico's bij het gebruik van bevacizumab bij prematurenretinopathie?

5. Materiaal en methode

Wij hebben een vergelijkend literatuuronderzoek uitgevoerd. Het onderwerp dat wij gekozen hebben is zeer actueel binnen de medische en oogheekundige beroepsgroep.

Wij hebben relevante literatuur opgezocht met behulp van PubMed, vakliteratuur en relevante websites. Om zo objectief mogelijk conclusies te kunnen trekken is er geen gebruik gemaakt van artikelen gesponsord door anti-VEGF fabrikanten.

De door ons gebruikte zoektermen zijn: “Bevacizumab”, “Prematurenretinopathie”, “Anti-VEGF”, “Bevacizumab” AND “Prematurenretinopathie”

De gevonden artikelen hebben we geanalyseerd door de volgende vragen te beantwoorden:

= is het artikel relevant voor ons onderzoek?

= wat werd onderzocht?

= waarom werd onderzocht?

= bij welke groep werd onderzocht?

= hoe werd onderzocht?

= wat was de duur van het onderzoek?

= is de onderzoeksuitkomst betrouwbaar?

De zoektermen die wij gebruikt hebben staan vermeld in tabel 1.

Zoektermen	Aantal hits
intravitreal bevacizumab	1159
prematurenretinopathie	4502
antiVEGF AND prematurenretinopathie	48
bevacizumab AND prematurenretinopathie	53

Tabel 1: Zoektermen en aantal hits

Inclusiecriteria

Engelstalige artikelen gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften vanaf 1997.

Exclusiecriteria

Artikelen gepubliceerd voor 1997 en casereports zijn niet gebruikt in de literatuurstudie, wel als naslagwerk.

6.1 Etiologie van prematurenretinopathie

Achtergrond: Prematurenretinopathie (in de Engelstalige literatuur *retinopathy of prematurity* of *ROP*) is een ziekte die de onvolgroeide vascularisatie in het netvlies van premature baby's aantast. Het kan mild zijn zonder aantasting van het gezichtsvermogen; het kan ook een agressieve vorm aannemen, waarbij nieuwe bloedvaten gevormd worden (neovascularisatie), hetgeen kan leiden tot netvliesloslating en blindheid. Door de toegenomen technische mogelijkheden in de laatste decennia kunnen premature baby's bij een steeds lager geboortegewicht en een steeds kortere zwangerschapsduur in leven gehouden worden.

Ondanks verbeterde screening en behandeling van deze kinderen krijgt een gedeelte van hen te maken met netvliesloslating en een visuele beperking. In de jaren daarna kunnen andere oogheelkundige stoornissen optreden zoals amblyopie, refractie afwijkingen en strabismus.

De huidige behandeling bestaat uit lasercoagulatie in de periferie en chirurgische interventie, indien er netvliesloslating plaatsvindt. Deze behandelingen verminderen blindheid bij 25% van de kinderen; de visus blijft echter zeer beperkt.

In 1942 verschijnt een verslag over de histologische bevindingen van littekenziekten in het laatste stadium. Hierin wordt de aandoening voor het eerst genoemd door Terry. In die tijd was er nog geen behandeling beschikbaar. In 1951 wordt door Campbell het verband gelegd met de invoering van zuurstoftherapie aan pasgeborenen. Nu er meerdere studies zijn uitgevoerd weten we, dat zuurstoftherapie niet de enige veroorzaker is; welke factoren in welke mate een rol spelen bij de pathogenese is nog onbekend.

Pathofysiologie: Vascularisatie van het netvlies begint in de 16^{de} zwangerschapsweek. Vanuit de discus nervi optici groeien mesenchymale spoelcellen; dit is een losmazig bindweefsel, dat een netwerk aanlegt, waarin de retinale arteriolen, venulen en capillairen zich ontwikkelen. Het avasculaire gedeelte van de retina wordt gevoed door choroïdale vaten, die in de zesde zwangerschapsweek worden gevormd. Het nasale gedeelte van de retina wordt in de 32^{ste} week volledig gevasculariseerd door de ora serrata. Het grotere temporale gedeelte is meestal af rond 40-42 weken, als de zwangerschap voldragen is.

Bij een premature geboorte worden de mesenchymale spoelcellen blootgesteld aan zuurstofrijke extra-uteriene condities, waardoor zij gap junctions gaan vormen. Deze gap junctions verstoren het normale vascularisatieproces; hierdoor wordt een neovasculaire response opgewekt.

Volgens Ashton gebeurt dit in twee fasen. De eerste fase, de hyperoxische fase, veroorzaakt retinale vasoconstrictie en onomkeerbare vernietiging van capillaire endotheelcellen. Als het gebied dan ischemisch wordt vormen de mesenchymale spoelcellen angiogenetische boodschapperstoffen, zoals de vasculaire endotheliale groei factor (VEGF), wat resulteert in nieuwe vaten. Deze zijn onrijp en reageren niet volgens de geëigende regels.

De tweede fase vindt plaats in het derde trimester; gedurende deze fase vermindert bij de ontwikkelende foetus de VEGF productie. In het premature kind wordt de VEGF productie ontregeld, waarschijnlijk door hypoxie in grote avasculaire gebieden in de retina, die leidt tot een abnormaal hoog VEGF niveau. Deze biochemische verandering leidt tot pathologie van de retina; dit verklaart waarom de meeste stadium 3 ROP aandoeningen plaatsvinden tijdens de 36^{ste} tot 38^{ste} zwangerschapsweek.

De ETROP studie heeft nog een groep patiënten geïdentificeerd. Deze groep ontwikkelt een agressieve vorm van zone 1 ROP: agressieve posteriore prematurenretinopathie (APROP). APROP ontwikkelt in de 32^{ste} tot 34^{ste} zwangerschapsweek en wordt gezien bij kinderen met een zeer laag geboortegewicht en een zwangerschapsduur van meestal minder dan 26 weken. De prognose is hier slecht met grote kans op netvliesloslating ondanks snelle en totale laserbehandeling van de avasculaire retina.

6.2 Classificatie van prematurenretinopathie.

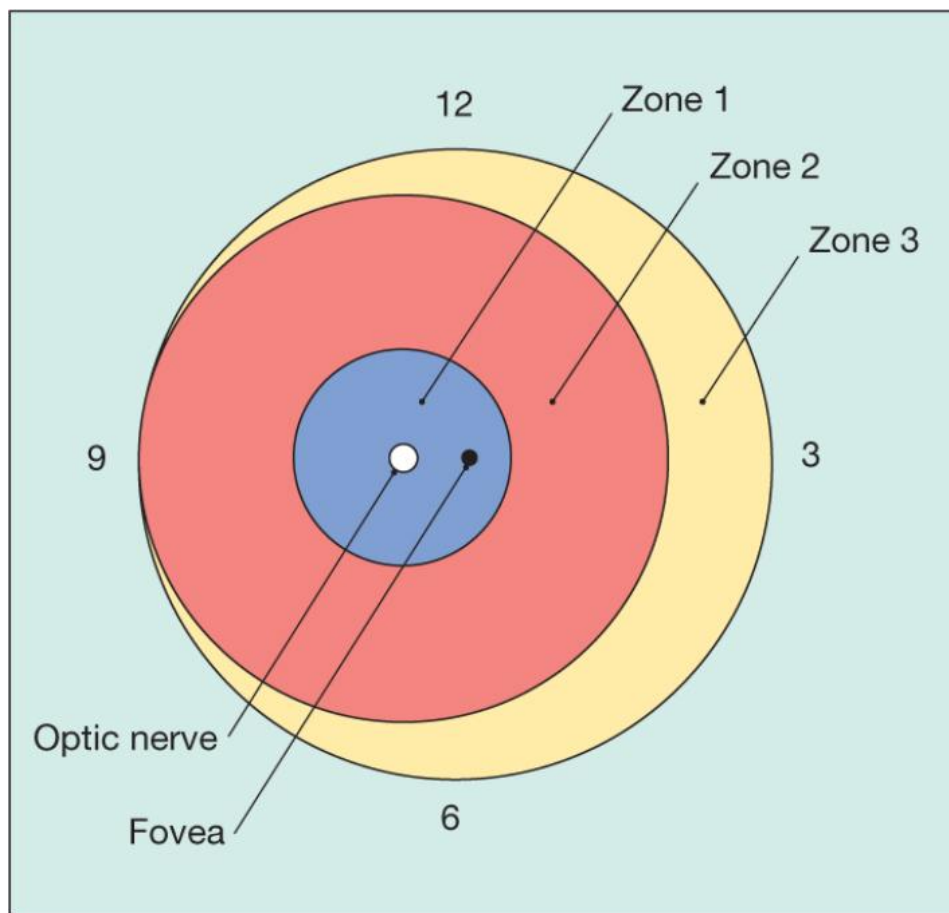
In 1984 werd door een internationaal comité van experts op het gebied van prematurenretinopathie een classificatie van prematurenretinopathie geïntroduceerd. In 1987 volgde een uitbreiding. De bedoeling van de classificatie was om deze complexe aandoening nauwkeurig te omschrijven en vast te leggen, zodat de juiste behandeling op het juiste tijdstip kan worden opgestart.

Volgens deze classificatie wordt de aandoening geclassificeerd naar de locatie, naar de mate van vascularisatie en naar het stadium. De retina wordt in drie zones verdeeld. De discus nervi optici is het centrum van elke zone. Zone I (posteriore pool of binnenste cirkel) bestaat uit een cirkel rond de discus nervi optici met een radius van tweemaal de afstand van discus nervi optici tot de macula. Zone II strekt zich uit van de rand van zone I tot de nasale ora serrata en tot de temporale equator. Zone III is de overblijvende crescent. Deze zone wordt het laatst gevasculariseerd en is het meest betrokken bij prematurenretinopathie.

Het toedienen van zuurstof en van surfactant (een medicijn dat de gaswisseling in de onrijpe longen van prematuren bevordert) doet de kans op ontwikkelen van prematurenretinopathie toenemen (Schalij-Delfos,1999).

Het gebied dat bij de aandoening betrokken is wordt gespecificeerd volgens de wijzers van de klok.

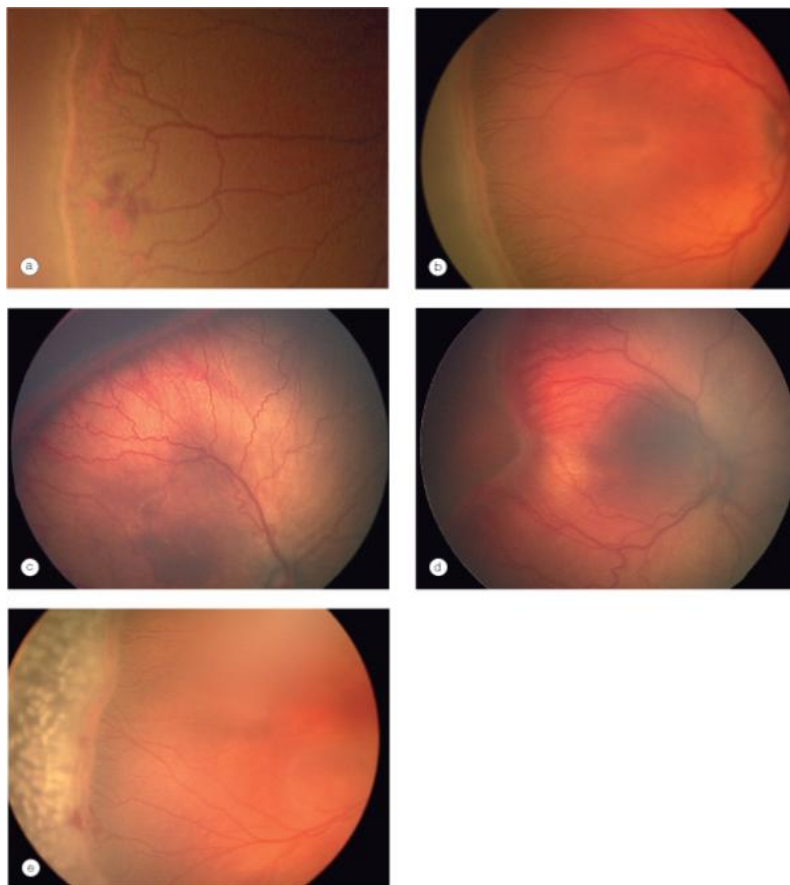
Afbeelding 2: Gradering zones voor classificatie van prematurenretinopathie.



© 2007 Elsevier Ltd. Kanski: Clinical Ophthalmology 6e

Voordat prematurenretinopathie zich ontwikkelt bij het premature kind is de vascularisatie van de retina incompleet of immatuur. De abnormale vasculaire respons op de scheidingslijn van vasculaire en avasculaire retina wordt in vijf stadia ingedeeld.

Afbeelding 3: progressie van prematurenretinopathie.



© 2007 Elsevier Ltd. Kanski: Clinical Ophthalmology 6e

a: stadium 1

b: stadium 2

c: stadium 3

d: stadium 4

e: stadium 5

Stadium 1: demarcatieline. Dit is een dunne, maar duidelijke lijn, die de anteriore avasculaire retina scheidt van de posterioere gevasculariseerde retina.

Stadium 2: *ridge* (rand): deze is het herkenningspunt van stadium 2 ROP. De lijn uit stadium 1 is hoger en breder geworden, kan van wit in roze veranderd zijn en bloedvaten kunnen vanuit de retina naar binnen groeien. Soms zijn er geïsoleerde toefjes van neovasculair weefsel te zien achter de *ridge*.

Stadium 3: extraretinale fibrovasculaire proliferatie of neovascularisatie, die zich uitstrekt van de *ridge* tot in het glasvocht.

Stadium 4: gedeeltelijke netvliesloslating. Stadium 4 wordt verdeeld in een extrafoveaal (stadium 4A) en foveaal (stadium 4B).

Stadium 5: totale netvliesloslating. Dit is meestal een tractie loslating, maar kan soms exsudatief zijn. Meestal hebben zij een trechtervorm.

De vasculaire veranderingen kunnen zo duidelijk zijn, dat de posteriore venen vergroot en de arteriolen kronkelig zijn. Dit kan later leiden tot gestuwde vaten in de iris, slechte pupildilatatie en troebel glasvocht. Indien er vasculaire dilatatie en kronkeligheid aanwezig is in minstens twee kwadranten wordt “plus” toegevoegd aan het stadium van de aandoening.

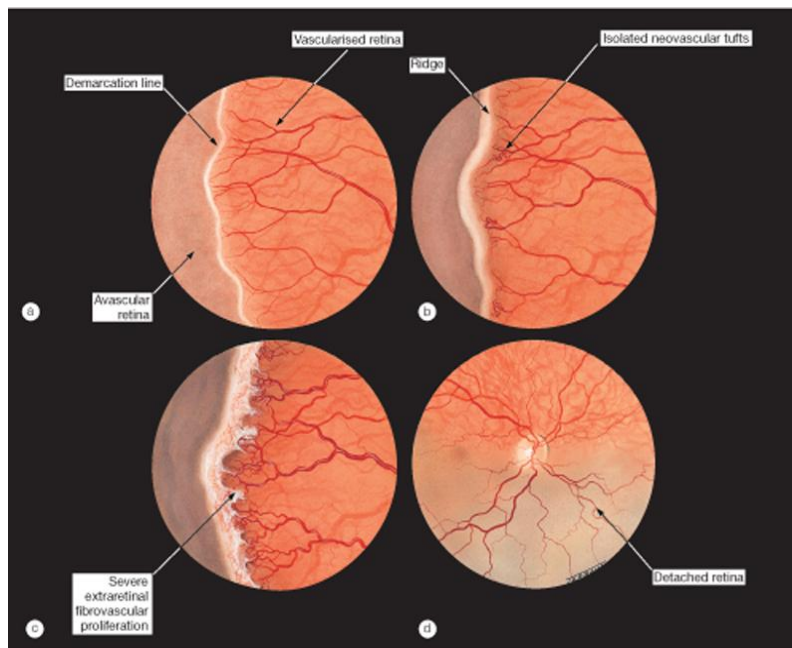
Bij ROP stadium 3 plus in zone I of II over vijf of meer aaneengesloten of acht cumulatieve klokuren spreekt men van *threshold disease*: behandeling in dit stadium resulteert in een substantiële daling in het aantal kinderen met een permanente visuele belemmering. Omdat de behandelingsresultaten met een partiële (stadium 4) of totale (stadium 5) netvliesloslating nog steeds teleurstellend zijn, zal veel energie gestoken moeten worden in een grondige screening met het doel prematurenretinopathie op te sporen in een stadium dat behandeling nog mogelijk is.

In 1987 werd de classificatie uitgebreid met agressieve posteriore prematurenretinopathie (AP-ROP): een zeldzame virulente vorm die gezien wordt bij de allerkleinsten. Kenmerken van AP-ROP zijn: locatie is posterieur, plusdisease is buitenproportioneel aanwezig en de retinopathie is slecht begrensd. AP-ROP wordt meestal gezien in zone I, maar ook in zone II posterior.

Vroeg in de ontwikkeling van AP-ROP zijn in alle vier kwadranten vaten verwijd en gekronkeld. Er ontstaan shunts, niet alleen op de *ridge*, maar ook tussen de vaten onderling en bloedingen op de grens van de avasculaire en vasculaire retina. Indien onbehandeld ontwikkelt AP-ROP zich snel tot stadium 5 ROP, waarbij het stadium 2-4 kan overslaan.

Verder werd pre-plus gedefinieerd: een middenvorm tussen normale vaten in de posteriore pool en duidelijke plus ziekte.

Afbeelding 4: Actieve prematurenretinopathie



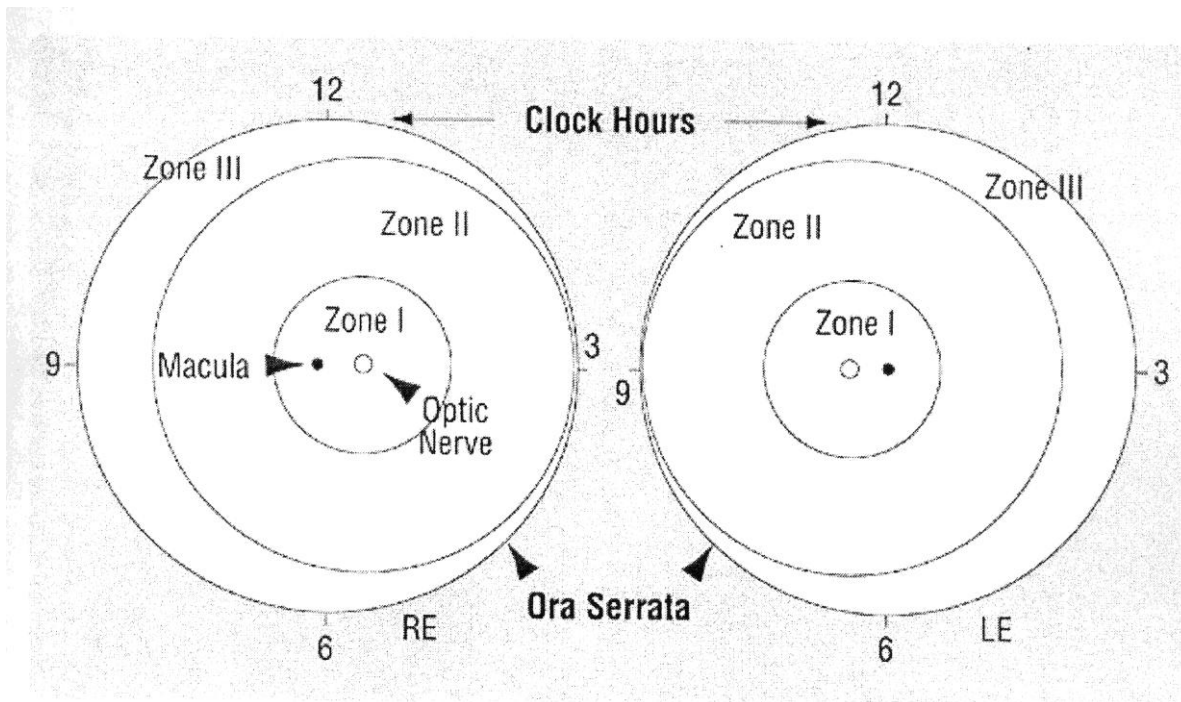
© 2007 Elsevier Ltd. Kanski: Clinical Ophthalmology 6e

Om de bevindingen vast te leggen is onderstaand registratieformulier ontwikkeld:

Afbeelding 5:

Schema van de retina van OD (RE) en OS (LE) met vermelding van de zones en klokuren die gebruikt worden om de locatie en omvang van de ROP te beschrijven.

(Bron: An international Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005)



De achterliggende gedachte bij het ontwikkelen van de classificatie was: hoe meer posterior de aandoening en hoe meer retinale vasculatuur betrokken is, des te ernstiger is de aandoening.

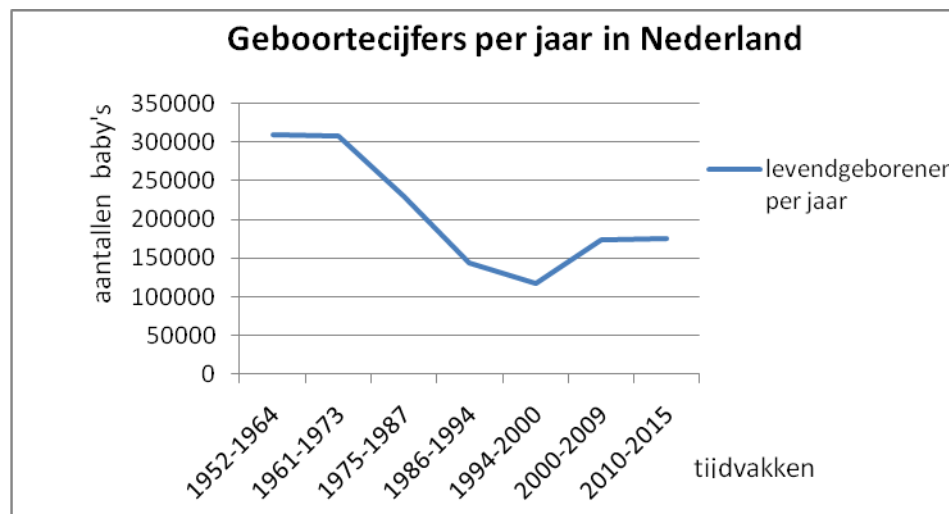
6.3 De incidentie van prematurenretinopathie.

In zes onderzoeken vanaf 1952 (bekend onder de naam NED-ROP studie) werden in Nederland de oogheekundige gegevens van kinderen die aangemeld werden met de diagnose prematurenretinopathie bij centra voor blinden en slechtzienden onderzocht door middel van statusonderzoek.

De uitkomsten van Sorge *et al* (het meest recente onderzoek naar de incidentie van slechtziendheid en blindheid ten gevolge van prematurenretinopathie in Nederland) geven aan dat er een significante vermindering was in het aantal visueel gehandicapte kinderen in het tijdvak 2000 tot 2009 ten opzichte van de jaren 1994 tot 2000 en daarvoor.

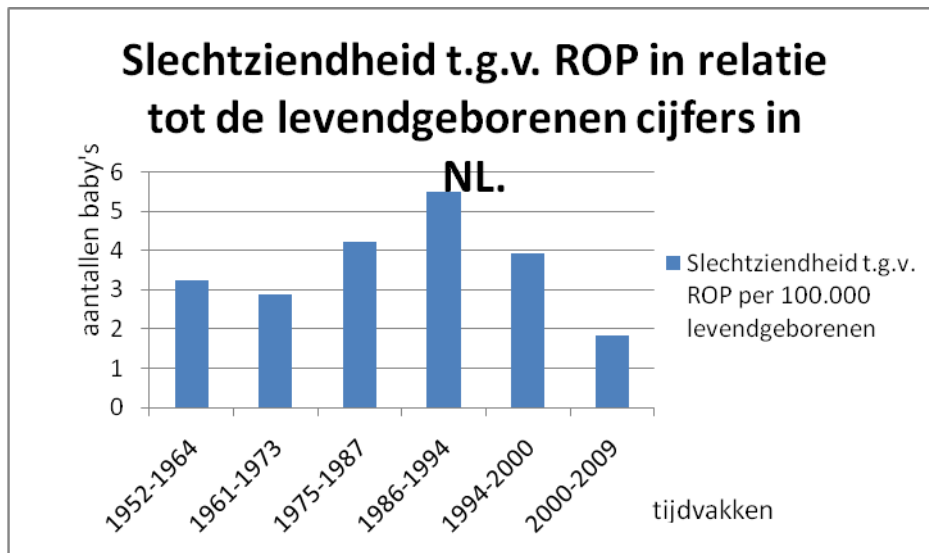
Het aantal statussen uit instituten voor blinden en slechtzienden dat werd onderzocht in de laatste periode was 42. Een geleidelijke afname van de zwangerschapsduur en het geboortegewicht werden gevonden en een toename van extra zuurstoftoediening, kunstmatige beademing, bronchopulmonaire dysplasie, ontwikkelingsachterstand en gedragsstoornissen. De incidentie van blind- en slechtziendheid door prematurenretinopathie ten opzichte van de periode 1994 tot 2000 nam significant af van 3,93 tot 1,84 per 100.000 levend geboren baby's per jaar.

De incidentie van blindheid nam af van 27,5 % tot 7,1 % en meer prematuren werden behandeld (eerst 56,9 % en nu 66,7 %). Het vóórkomen van strabismus, amblyopie en refractieafwijkingen was hoog, maar de frequentie ervan wijzigde zich niet ten opzichte van de vorige periodes.



Tabel 2: Geboortecijfers per jaar in Nederland

Bron: CBS, 2011



Tabel 3: Slechtziendheid ten gevolge van prematurenretinopathie in relatie tot de levendgeborenen in Nederland.

Bron : van Sorge, 2011

Uit bovenstaande grafiek valt op te maken dat er een significante afname is van het aantal baby's met prematurenretinopathie, dat blind of slechtziend zal gaan worden. Dit aantal zal de komende periode jaarlijks drie à vier bedragen.

behandelingen:	aantal:
laser	16
cryotherapie	1
laser en cryotherapie	2
cerclage	1
cerclage en laser	1
cerclage en cryotherapie	1
vitrectomie en lensectomie	2
vitrectomie en laser	2
vitrectomie en laser en lensectomie	1
bevacizumab	1
niet behandeld	14
Totaal	42

Tabel 4: Aantal en soort behandelingen bij prematurenretinopathie

Bron: van Sorge, 2011

Bovenstaande tabel geeft aan welke soort behandelingen de 42 kinderen met prematurenretinopathie ondergingen gedurende de laatste onderzoeksperiode.

In deze studie werd de indeling gevolgd van de World Health Organization (1984), die de relatie van de visus met de oogheeskundige aandoening aangeeft. De resultaten waren als volgt (getallen in %):

Tijdvak	1975-1987	1986-1994	1994-2000	2000-2009
kinderen (n)	76,0	87,0	51,0	42,0
gezichtsscherpte > 0.3	2,0	10,3	9,8	23,8
gezichtsscherpte 0.1- 0.3	34,3	31,0	25,5	38,1
gezichtsscherpte <0.1->1/60	12,1	10,3	11,8	14,3
gezichtsscherpte >1/60-LP	8,1	21,8	25,5	16,7
gezichtsscherpte = 0	38,4	26,4	27,5	7,1

Tabel 5: De visus per nivo in relatie tot de incidentie in de vier laatste onderzoeksperioden in Nederland.

Bron: van Sorge, 2011

Deze tabel geeft aan dat steeds minder prematuren door prematurenretinopathie in Nederland blind worden en dat het aantal patiënten dat een visus gaat overhouden van 0.3 of meer aan het toenemen is.

7. Bevacizumab

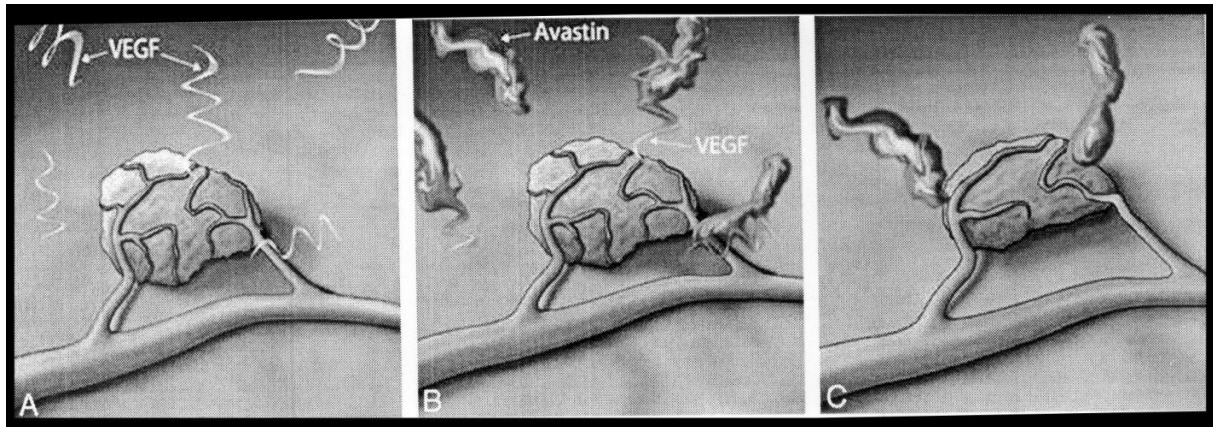
Bevacizumab (handelsnaam Avastin®, Genentech, Roche) is een gehumaniseerd monoklonaal IgG₁ antilichaam; het herkent en blokkeert de vasculaire endothele groeifactor A (VEGF-A). VEGF-A is een chemisch signaal dat de groei van nieuwe bloedvaten stimuleert. Neutralisatie van de activiteit van VEGF kan, doordat vascularisatie van een tumor afneemt, leiden tot verminderen van tumorgroei. Het is oorspronkelijk ontwikkeld en geregistreerd voor intraveneus gebruik bij de behandeling van metastatisch colorectalkanker, metastatisch borstcarcinoom, metastatisch niercarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, prostaatcarcinoom en glioblastoma. Het middel wordt echter off-record wereldwijd ingezet bij de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het fungeert als angiogeneseremmer: het bindt zich aan de VEGF, waardoor deze de groei van nieuwe bloedvaten niet langer kan bevorderen (Moreno, 2006), zie afbeelding 5. De halfwaardetijd is 20 dagen bij systemische toediening.

Azad *et al* (2007) geven in een artikel als prijs € 31 voor een injectie Avastin® ten opzichte van € 1024 voor een injectie Lucentis®. Deze studie gaat vooral over het kostenaspect voor de gemeenschap van anti-VEGF injecties. Wat bij leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie wel speelt wat de kosten betreft is bij prematurenretinopathie niet aan de orde. Hier gaat het namelijk vaak om éénmalige injecties en het aantal kinderen met prematurenretinopathie is ook veel lager dan het aantal patiënten met maculadegeneratie nu en in de nabije toekomst.

Raftery *et al* geven in 2007 aan dat het off-label gebruik van bevacizumab ethische, wettelijke en politieke vragen oproept. Publieke druk is misschien het beste middel om Genentech (de producent van o.a. Lucentis® en Avastin®) te overtuigen van de noodzaak om bevacizumab vrij te geven. Het is niet verboden om een off-label medicijn voor te schrijven, maar er zullen voorschrijvers zijn die het duurdere alternatief met licentie (Lucentis®) kiezen.

Roche en Genentech beheren samen bijna de helft van de wereldmarkt in monoklonale antilichamen. De reactie van de zorgverzekeraars op het grote prijsverschil voor bijna hetzelfde medicijn is van groot belang.

Afbeelding 6: Schematische illustratie van de werking van bevacizumab. Bron: Am J Neuroradiol.



De ETROP-studie (2003) toonde aan, dat laserablatie een gunstiger resultaat geeft dan de tot dan toe gebruikte cryotherapie. Toch was er na laserbehandeling een gedeelte van de prematuren, dat blind of slechtziend bleef. De perifere retina van kinderen die laserbehandeling nodig hebben (stadium 4 en 5), heeft losgelaten en moet als verloren beschouwd worden. De losgelaten retina functioneert niet meer en kan niet regenereren. Bovendien kan een laserbehandeling cataract, glasvochtbloedingen en ischemie van het voorste oogsegment veroorzaken. Vanuit de praktijk kwam daardoor de vraag, of bevacizumab ingezet kon worden bij prematurenretinopathie (Wu *et al*, 2000).

Dankzij de goedkeuring door de FDA van medicijnen voor anti-VEGF behandeling ontstond de mogelijkheid om deze ook bij prematurenretinopathie te gebruiken.

Het gebruik van bevacizumab bij prematurenretinopathie is reeds geëvalueerd door middel van retrospectieve case reports. Deze toonden aan, dat bevacizumab veilig was en goed getolereerd werd. Tevens werd er een snelle vermindering van plusziekte en/of neovascularisatie gevonden (Mintz-Hittner *et al*. 2008).

Het toedienen van intravitreale injecties gebeurt volgens een internationaal vastgesteld protocol.

8. Resultaten bevacizumab bij prematurenretinopathie

Het meest recente onderzoek naar de effecten van bevacizumab bij de behandeling van prematurenretinopathie is dat van Wu *et al* (2011). 41 ogen van 23 patiënten hadden stadium 3 prematurenretinopathie; zes ogen van drie patiënten stadium 4A; twee ogen van één patiënt hadden stadium 5. Alle ogen kregen één injectie. 90% van de stadium 3 ogen verbeterden; 10% vereiste extra laserbehandeling. Van de zes ogen met stadium 4A verbeterden er twee; bij vier ogen was vitrectomie nodig. Bij de twee stadium 5 ogen verminderden de vaatkranselingen na de injectie, maar het netvlies ging niet meer aanliggen, ook niet na vitrectomie. Als bijwerkingen noteerden zij glasvocht- of preretinale bloedingen in vier ogen (8%) en voorbijgaande vasculaire *sheathing* (verdikte vaatschede veroorzaakt door ontstekingscellen) in twee ogen (4%). Deze studie is het tot nu toe grootste onderzoek naar het gebruik van bevacizumab bij prematurenretinopathie en heeft een lange follow-up (ten minste zes maanden); in dit onderzoek zijn alleen Aziatische ogen betrokken.

Auteur jaartal	aantal ogen	zone, stadium ROP	dosis in mg	effect
Achmed 2010	15	zone I, stadium3+: 1 zone II, stadium3: 5 zone II, stadium3+: 4 zone II, stadium4A: 1 zone II, stadium4A+:1 zone II, stadium4B: 1 zone III, stadium 3: 2	0,625	alle ogen stabiel, verbetering ROP, vermindering neovascularisatie
Chung 2007	2	zone I, stadium 3+: 2	0,75	gecombineerd met laser, ROP afgenomen, plus en neovasc verdwenen, geen bijwerkingen vermeld
Dorta 2010	12	stadium I	0,625	alle ogen verbetering
Kusaka 2008	23	zone I ,stadium3: 1 zone I, stadium4A: 11 zone I, stadiium4B: 2 zone II, stadium3 :2 zone II, stadium4A: 7	0,5	afname neovascularisatie
Kychenthal 2010	11	zone I, stadium4A: 5 zone II, stadium4A: 4 zone II, stadium4B :2	0,625	injectie na laseren, gevolgd door vitrectomie, allen afname neovasc en verbetering ROP, één oog nogmaals operatie door

				aanhoudende bloeding
Lalwani 2009	5	drempel ROP	1,25	stabilisatie ROP
Law 2010	13	zone I, stadium 3 APROP: 2 zone II, stadium 3: 2 zone II, stadium 2 APROP: 2 zone II, stadium 3 APROP: 6 zone II, stadium 4A: 1	0,75	allen gevolgd door laser of vitrectomie, geen systemische bijwerkingen
Lee 2010	8	zone I, stadium 3: 1 zone II, stadium 3: 5 zone II, stadium 3: 2	0,5	regressie plusziekte en perifere retinale vaatgroei
Mintz-Hittner 2008	22	zone I, APROP: 2 zone I, stadium 3B: 4 zone I, stadium 3A: 2 zone II, stadium 3A: 14	0,625	alle ogen verbetering, geen RD, geen macula ectopie, hoge myopie of anisometropie
Quiroz-Mercado 2008	18	stadium 4A: 3 stadium 4B: 1 stadium 3+: 9 niet gradeerbaar: 5	1,25	aanliggen netvlies, afname neovasc, twee ogen vereisten vitrectomie
Riazi-Esfahani 2007	3	zone I&II, stadium 3+: 3	1,25	injectie na laser, afname ROP, geen bijwerkingen vermeld
Travassos 2007	3	zone I, predrempel: 1 zone II, predrempel: 2	0,75	vermindering tunica vasc lentis en vaatstuwung iris, vermindering plusziekte en retinale proliferatie
Wu 2011	41	zone I, stadium 3: 9 zone II, stadium 3: 32	0,625	37 ogen verbeterden, 4 ogen vereisten alsnog laser, 2 ogen vereisten vitrectomie, in 4 ogen glasvocht- of preretinale bloeding, in 2 ogen vasculaire <i>sheathing</i>

Tabel 6: effect bevacizumab bij prematurenretinopathie

9. Bijwerkingen bevacizumab

Systemische bijwerkingen van ranibizumab en bevacizumab werden aangetoond in het verleden (een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten en hartaanvallen). Daarbij gaat het om intraveneuze toediening in tegenstelling tot de oogheelkunde, waar het gaat om intravitreale injecties met een dosis die 400 keer zo klein is als die in de oncologie. Het oog is een holte, die tamelijk geïsoleerd is; dit biedt daardoor afscherming van de systemische circulatie.

Omdat bevacizumab off-label steeds meer ingezet wordt bij verschillende oculaire condities zijn Micieli *et al* een literatuuronderzoek begonnen naar eventuele tijdelijke systemische bijwerkingen na intravitreale toediening met bevacizumab. Zij onderzochten 22 klinische studies, hierbij waren 12.699 patiënten betrokken, allen volwassenen. Zij vonden als meest voorkomende bijwerking een verhoogde bloeddruk (0,46% van de patiënten), gevolgd door cerebrovasculaire accidenten (0,21%) en myocardinfarct (0,19%). Deze bijwerkingen kwamen vooral voor bij hoge doseringen.

bijwerking	aantal patiënten	percentage
verhoogde bloeddruk	59	0,46
CVA	27	0,21
myocardinfarct	24	0,19
TIA	5	0,04
trombose	1	0,01
angina pectoris	18	0,14
gastro-intestinale bloeding	11	0,09
huiduitslag/roodheid	2	0,02
nierfalen	12	0,09
onregelmatige menses	3	0,02
dood	23	0,18

Tabel 7: systemische bijwerkingen geassocieerd met intravitreaal toegediend bevacizumab bij volwassen patiënten. Bron: Micieli *et al*, 2010

De dosering bij prematuren is lager dan bij volwassenen. Bij prematurenretinopathie is meestal maar één, soms twee keer een injectie nodig. Dit is een groot verschil met netvliespathologie bij volwassenen, waar de injecties vaak herhaald moeten worden en de kans op oculaire en systemische bijwerkingen daardoor stijgt. Naarmate er meer injecties toegediend worden, neemt ook de kans op infectie (endophthalmitis) toe.

In het onderzoek van Avery (2009) bij neovascularisaties door proliferatieve diabetische retinopathie gaf het contralaterale (niet-geïnjecteerde) oog effecten te zien, die duiden op systemische bijwerkingen. Dit kan wijzen op een breuk in de bloed-retina barrière. Daarop werd de dosering verlaagd. Er zijn nog niet veel beschrijvingen in de literatuur van dit *fellow eye* fenomeen. Dit is belangrijk om in de gaten te houden bij prematuren vanwege de nog in ontwikkeling zijnde organen. Over dit onderwerp is nog geen consensus.

10. Conclusie

De vraagstelling van ons onderzoek is: is een intravitreale injectie met bevacizumab een effectieve en veilige behandelmethode bij prematurenretinopathie? Na bestuderen van de literatuur kunnen wij het volgende concluderen: bevacizumab lijkt een goede werking te hebben wat betreft het verminderen van de prematurenretinopathie en de daarmee gepaard gaande neovascularisatie en plusziekte. Er is sprake van een gunstig effect op herstel van de retina met als gevolg een verminderde kans op blindheid of slechtziendheid.

Door de tot nu toe bekende resultaten van onderzoek en praktijkervaring lijkt bevacizumab een veilig middel bij prematurenretinopathie. Over dosering, oculaire- en systemische bijwerkingen is nog weinig bekend.

11. Discussie

Gezien het feit dat bevacizumab recentelijk ingezet wordt bij prematurenretinopathie zijn er geen resultaten bekend over de lange termijneffecten. Als we kijken naar de resultaten op korte termijn kunnen we concluderen, dat in de verschillende onderzoeken de resultaten op verschillende manieren worden vastgelegd (fluorescentie angiografie, fundusfotografie, RetCam, OCT, ultrasonografie). De meeste onderzoeken zijn van retrospectieve aard en in geen enkel onderzoek is gebruik gemaakt van een concomitante controlegroep. De kans op een placebo-effect lijkt erg klein; door het ontbreken van *randomized controlled trials* is hierover echter geen uitsluit te geven. In alle onderzoeken werd alsnog laserbehandeling ingezet bij achterblijvend resultaat, waardoor langetermijneffecten niet meer vergelijkbaar zijn.

Het aantal onderzoeken, dat de conventionele behandelwijzen (cryotherapie en laserbehandeling) en intravitreaal toegediend bevacizumab tegen elkaar afzet is schaars en de conclusies spreken elkaar tegen. Door de grote verscheidenheid in stadium van prematurenretinopathie, tijdstip van ingrijpen, behandelwijze, methode van onderzoek en *follow up* hebben wij niet voldoende data kunnen verzamelen om resultaten gedegen te kunnen vergelijken. Om deze reden hebben wij ons onderzoek moeten beperken tot een literatuuronderzoek.

De ogen met stadium 4 en 5 retinopathie zijn vaak zodanig irreversibel beschadigd, dat blindheid of slechtziendheid niet valt te ontkomen. Schalijs-Delfos benadrukt in haar proefschrift dan ook het belang van tijdige oogheelkundige screening bij prematuren.

Ondanks het geringe aantal prematuren, die retinopathie ontwikkelen, is de maatschappelijke relevantie groot door de verstrekkende gevolgen: levenslange blind- of slechtaandheid. Optometristen kunnen op het gebied van screenen en informatieverstrekken aan consultatiebureau-artsen, kinderartsen, verloskundigen hierin een belangrijke bijdrage leveren.

Door de tot nu toe bekende resultaten van trials en praktijkervaring is op dit moment de overtuiging dat het gebruik van bevacizumab veilig is bij prematurenretinopathie. Ondanks kritische kanttekeningen blijft het een gegeven, dat er sprake is van een gunstig effect op herstel van de retina en hiermee op de visus van de prematuren. De risico's bij intravitreale injectie lijken gering en er zijn weinig alternatieven voorhanden. Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar het gebruik van propranolol, dat specifiek de groei van abnormale bloedvaten remt.

Uiteraard is meer studie nodig om te komen tot de optimale dosering; ook moet er meer onderzoek gedaan worden naar de lange termijneffecten en de veiligheid. Gezien de geringe omvang en gevarieerdheid van de patiëntenpopulatie is het moeilijk om een grootschalig onderzoek op te zetten.

Wereldwijd is met de stijging van de overlevingskans voor prematuren de incidentie van prematurenretinopathie aan het toenemen, met name in de in opkomst zijnde landen. Om zoveel mogelijk kinderen voor blindheid en slechtaandheid te behoeden verdient het aanbeveling om de in onze ontwikkelde landen opgedane ervaring en kennis te delen met medici en paramedici over de hele wereld. Ook hier ligt zeker een taak voor de beroepsgroep van optometristen.

12. Literatuurlijst

1. Achmed AE (2010) Early experience with intravitreal bevacizumab combined with laser treatment or retinopathy of prematurity *Middle East Afr J Ophthalmol* 17:264-267
2. Ashton N (1979) The pathogenesis of retrolental fibroplasias. *Ophthalmology* 89(10):1695-1699
3. Avery L (2009) Extrapolating anti-vascular endothelial growth factor therapy into pediatric ophthalmology: Promise and concern *J AAPOS* 13:329-331
4. Azad R, Parijat C, Gupta R (2007) The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration *Indian J Ophthalmol* 55(6):441-443
5. Campbell K (1979) Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias *Med J Australia* 2:48-50.
6. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ (2007) Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin®) for aggressive zone I retinopathy of prematurity *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1727-1730
7. Dorta P, Kychenthal A (2010) Treatment of type I retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin) *Retina* 30:S24-S31
8. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: result of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial *Arch Ophthalmol* 121(12):1684-1694
9. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited *Arch Ophthalmol* 123(7):991-999
10. Kanski JJ (2007) *Clinical Ophthalmology: a systematic approach*. 6th edition Butterworth Heinemann, Edinburgh

11. Kusaka S, Shima C, Arahori H, Shimojyo H, Sato T, Fujikado T (2008) Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study *Br J Ophthalmol* 92(11):1450-1455
12. Kychenthal A, Dorta P (2010) Vitrectomy after intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal detachment in retinopathy of prematurity *Retina* 30:S32-S36
13. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, Johnson RA, Puliafito CA (2008) Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity *Retina* 28:S13-S18
14. Law JC, Recchia FM, Morrison DG, Donahue SP, Estes RL (2010) *J AAPOS* 14:6-10
15. Lee JY, Chae JB, Yang SJ, Yoon YH, Kim J-G (2010) Effects of intravitreal bevacizumab and laser in premature retinopathy therapy on the development of peripheral retinal vessels *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248(9):1257-1262
16. Micieli JA, Micieli A, Smith AF (2009) A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity *Am J Ophthalmol* 148:536-543
17. Micieli JA, Surkont M, Smith AF (2010) Identifying systemic safety signals following intravitreal bevacizumab: systematic review of the literature and the Canadian Adverse Drug Reaction Database *Can J Ophthalmol* 45(3):215-217
18. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR (2008) *Retina* 28:831-838
19. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Tera N, Chan RVP (2008) Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity *Retina* 28:S19-S25
20. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A (2007) Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modeling cost effectiveness *Br J Ophthalmol* 91:1244-1246
21. Ranchod TM, Capone A Jr (2011) Tips and tricks in pediatric vitreoretinal surgery *Int Ophthalmol Clin* 51(1):173-183
22. Riazi-Esfahani M, Karkhaneh R, Roohipour R, Movasat M (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) added to conventional therapy for threshold ROP *Iranian J Ophthalmol* 19(4):34-38
23. Schalijs-Delfos NE (1999) Preterm birth: eyes at risk?! Thesis Universiteit Utrecht, Drukkerij Elinkwijk BV, Utrecht

24. van Sorge AJ, Termote JUM, de Vries MJ, Boonstra FN, Stellingwerf C, Schalijs-Delfos NE (2010) <http://bjo.bmj.com/content/early/2011/02/10/vjo.2010.192542.full.html>
25. Terry TL (1942) Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens *Am J Ophthalmol* 25:203-204
26. Travassos A, Texeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado C (2007) Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 38(3):233-237
27. Wu WC, Yeh PT, Chen SN, Yang CM, Lai CC, Kuo HK (2011) Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in Taiwan *Ophthalmol* 118:176-183

Auteursrechten

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaren 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 en Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie en Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

6 juni 2011

.....

Mieke Coenen

.....

Chris Jan Veen