



Aflibercept, laserfotocoagulatie of afwachtende houding om diabetische retinopathie te behandelen zonder verlies van gezichtsscherpte?

Referentie

Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, DRCR Retina Network. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1880-94. DOI: 10.1001/jama.2019.5790

Duiding

Maureen Lanssen,
assistante en médecine
générale UCLouvain

De effectiviteit van verschillende therapeutische benaderingen om de progressie van diabetische retinopathie (bij type 2 diabetes) te vertragen is reeds besproken in Minerva. In de ADVANCE-studie leverde een intensieve diabetesbehandeling, gericht op een HbA1c $\leq 6,5\%$, geen significant voordeel op wat betreft de progressie van retinopathie (1,2). De studie van Chew (2010) toonde de meerwaarde aan van een intensieve hypoglykemische (streefwaarde HbA1c $< 6\%$) en intensieve lipidenverlagende behandeling (fenofibraat toegevoegd aan simvastatine) maar niet van een intensieve antihypertensieve behandeling (streefwaarde systolische bloeddruk < 120 mmHg) op de progressie van retinopathie over een periode van 4 jaar (3,4). In de placebogecontroleerde DIRECT-Protect 2 studie kon men met candesartan geen significante winst aantonen op het primaire eindpunt, een stijging van minstens 3 punten op de **ETDRS-retinopathieschaal** (5,6). Verschillende studies, waaronder 2 RCT's geanalyseerd in Minerva, leveren bewijs voor de potentiële waarde van een maandelijks intravitreale injectie met ranibizumab (7,8). De meerwaarde van ranibizumab ten opzichte van laser leek echter gering, waardoor de plaats van ranibizumab als alternatief voor laser nog bepaald moest worden. NICE oordeelde dat de kosten-batenverhouding, zowel in Nederland als Schotland, onaanvaardbaar was (9).

Aflibercept (net zoals ranibizumab, een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor) wordt geregeld gebruikt in de klinische praktijk. Vandaar is het interessant om zich de vraag te stellen of een vroege behandeling met aflibercept van maculair oedeem bij patiënten met type 1- of type 2-diabetes waarbij het centrum van het netvlies getroffen is (Center Involved – Diabetic Macular Edema (CI-DME) maar de gezichtsscherpte nog 20/25 of meer bedraagt, het verlies van de gezichtsscherpte over een periode van 2 jaar kan uitstellen.

In de gerandomiseerde klinische studie van Baker et al. werden 702 patiënten (van Amerikaanse en Canadese nationaliteit, gemiddelde leeftijd 59 jaar, 38% vrouwen) gedurende 2 jaar gevolgd in 91 centra (10). De patiënten werden gerandomiseerd over drie groepen: 2 mg intravitreaal aflibercept (n=226) elke 4 weken, focale of rasterlaserfotocoagulatie (n=240), of observatie (n=236). In de fotocoagulatie- of observatiegroep werd aflibercept uit noodzaak toegediend voor ogen waarvan de gezichtsscherpte bij elk bezoek met ten minste 10 letters (2 regels op een oogkaart) afnam ten opzichte van het niveau bij de randomisatie of met 5 tot 9 letters (1-2 regels) bij 2 achtereenvolgende bezoeken. Het primaire eindpunt was een afname van de gezichtsscherpte met ten minste 5 letters vanaf de randomisatie tot 2 jaar. Ongewenste effecten zoals myocardinfarct, beroerte of vasculaire sterfte of overlijden door een onbekende oorzaak werden gemeld. 92% van de patiënten kon worden opgevolgd over de periode van 2 jaar.

Voor 25% van de ogen in de laserfotocoagulatiegroep en 34% in de observatiegroep startte men aflibercept op omdat de gezichtsscherpte - zoals vooraf gedefinieerd - tijdens de follow-up afnam. Na twee jaar was het percentage ogen met een gezichtsscherpteverlies van ten minste 5 letters respectievelijk 16% (33/205), 17% (36/212) en 19% (39/208) in de afliberceptgroep, de fotocoagulatiegroep en de observatiegroep. Verschillen in afname van de gezichtsscherpte van ten minste 5 letters ten opzichte van de randomisatie toonden na 2 jaar geen statistisch significante verschillen tussen de 3 groepen. Ongewenste effecten deden zich voor bij 15 (7%), 13 (5%) en 8 (3%) van de deelnemers aan de aflibercept-, laserfotocoagulatie- en observatiegroep, waarbij de verschillen tussen enerzijds aflibercept en laserfotocoagulatie en anderzijds observatie niet significant waren.

Volgens de auteurs is dit de eerste grote gerandomiseerde studie sinds de Amerikaanse Food and Drug Administration anti-VEGF-injecties voor intravitreaal gebruik goedkeurde. De studie was bedoeld om frequent gebruikte strategieën

voor de behandeling van CI-DME in ogen met goede gezichtsscherpte te evalueren. Ondanks het gebrek aan bewijs starten veel artsen met een anti-VEGF-therapie in ogen met CI-DME, zelfs wanneer de gezichtsscherpte slechts minimaal of niet is aangetast, uit angst dat het zicht snel zal verslechteren als de anti-VEGF-therapie wordt uitgesteld. De resultaten van deze studie tonen aan dat de gemiddelde gezichtsscherpte in ogen met CI-DME en goed zicht na 2 jaar goed blijft met de 3 onderzochte follow-upstrategieën. We moeten benadrukken dat de 3 groepen niet afzonderlijk zijn vergeleken, maar dat men eerder 3 opvolgstrategieën vergeleek. De ogen werden tijdens de follow-up zorgvuldig gecontroleerd en men startte ook aflibercept in de fotocoagulatie- en observatiegroep wanneer het gezichtsvermogen tussen 2 opeenvolgende bezoeken met 1 lijn of ten opzichte van de randomisatie met 2 of meer lijnen afnam.

De visuele scherpte is volgens de auteurs optimaal gemeten. Het was weliswaar niet mogelijk om patiënten op een geblindeerde manier aan een behandelingsgroep toe te wijzen, maar de resultaten van de evaluaties werden wel gemaskeerd voor de deelnemers en ook de evaluatoren waren blind voor de randomisatie. Tot slot moet worden opgemerkt dat de patiënten die in deze studie zijn opgenomen, zeer therapietrouw waren en een goede glykemiecontrole hadden. We hebben echter geen idee van de andere geassocieerde behandelingen zoals statines, fibraten, antihypertensiva. Minder dan 10% van de patiënten waren actieve rokers.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het optimaliseren van de glykemiecontrole om het risico op diabetische retinopathie te verminderen of het verloop ervan te vertragen vormt de belangrijkste aanbeveling van de American Academic of Ophthalmology. Bij verlies van gezichtsvermogen moeten anti-VEGF (inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor) worden gebruikt (11). Volgens UpToDate is bij maculair oedeem zonder verlies van gezichtsscherpte een routinematige profylactische behandeling niet aanbevolen (12). Voor deze patiënten kan de behandeling geïndividualiseerd worden (observatie versus actieve therapie), waarbij de clinicus en de patiënt samen beslissen. Observatie kan voldoende zijn voor asymptomatische patiënten met een gecentreerd maculair oedeem en een gezichtsscherpte van 20/25 of meer. Deze conclusie is gebaseerd op de hier besproken studie.

Besluit

Zowel bij type 1- als type 2-diabetespatiënten met maculair oedeem in het centrale netvlies (CI-DME) en een goede gezichtsscherpte, toont deze studie geen significant verschil in verlies van gezichtsscherpte tijdens een follow-up van twee jaar waarbij men ofwel maandelijks aflibercept vitreaal toediende, laserfotocoagulatie uitvoerde, of een afwachtende houding aannam met toediening van aflibercept wanneer de gezichtsscherpte verslechterde.

Referenties

1. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
2. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.
3. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group ; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
4. Chevalier P. Diabetische retinopathie: welke behandeling heeft een impact op de evolutie? *Minerva* bondig 25/11/2010.
5. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61411-7
6. Chevalier P. Effect van candesartan op diabetische retinopathie. *Minerva* 2009;8(8):110-11.
7. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
8. Chevalier P, Kleinermans D. Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem? *Minerva* 2012;11(6):67-8.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. NICE technology appraisal guidance 274. November 2011.
10. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, DRCR Retina Network. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center

of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1880-94.

DOI: 10.1001/jama.2019.5790

11. American Academy of Ophthalmology. AAO PPP Retina/Vitreous Committee, Hoskins Center for Quality Eye Care. Diabetic Retinopathy PPP 2019. URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp>. Website geraadpleegd op 02/09/2020.
12. UpToDate. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment. URL: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-retinopathy-prevention-and-treatment?search=diabetic%20retinopathy%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2215076762. Website geraadpleegd op 02/09/2020.