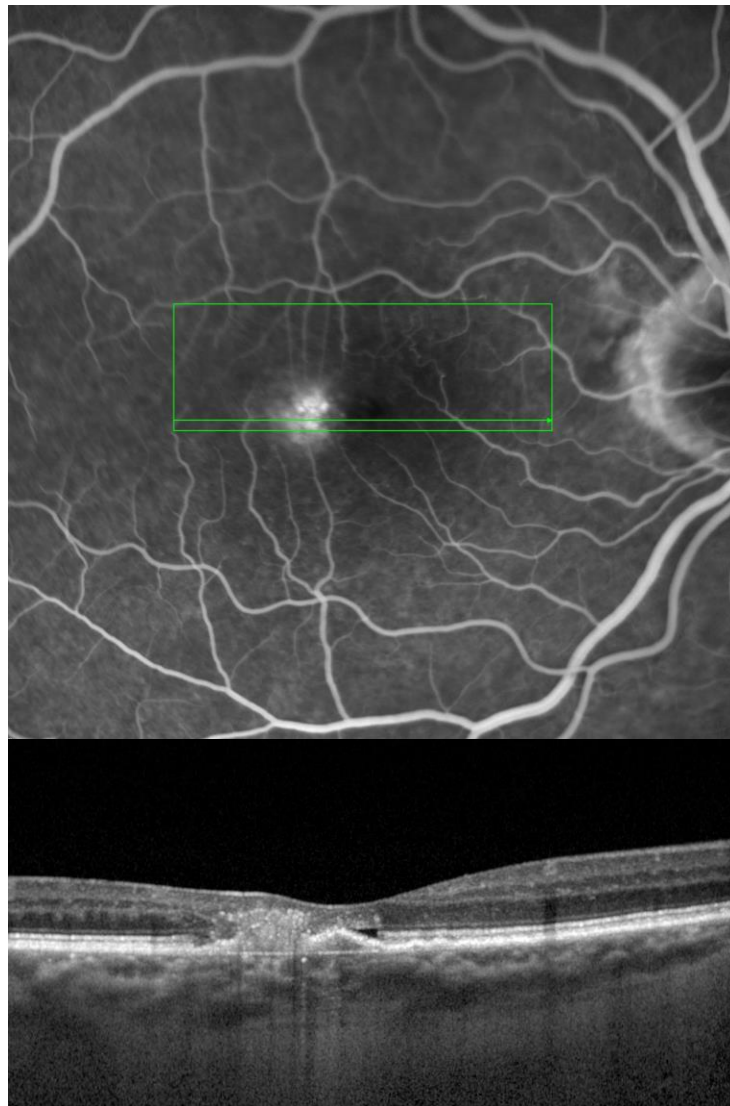


Visualisatie van Choroidale Neovascularisatie bij Leeftijd Gerelateerde Macula Degeneratie: Fluorescentie Angiografie versus Optical Coherence Tomography.



(Eigen archief)

W. ten Cate*, M.J.P. Hommel*

*Student aan de opleiding Optometrie, Hogeschool Utrecht, Faculteit Gezondheidszorg,

W. ten Cate: wtencate@gmail.com

M.J.P. Hommel: matthijs.hommel@gmail.com

UvO (Uitvoeren van Onderzoek)

Abstract

Purpose: To evaluate the sensitivity and specificity of Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) compared to Fluorescence Angiography (FA) in the diagnosis and (re)treatment of choroidal neovascularization (CNV) due to age-related macular degeneration (ARMD).

Method: Results and findings of previous studies and publications were analyzed. These articles were found using the online database Pubmed and the library of the Utrecht University (Utrecht, The Netherlands).

Results: OCT has the possibility of detecting subretinal fluid in an earlier stage than FA. OCT has a high sensitivity, but a rather low specificity in showing CNV. Other morphological alterations due to CNV show a high sensitivity and acceptable specificity in comparison with intra- and subretinal fluid. SD-OCT is superior to TD-OCT in showing these macular alterations.

Conclusion: The use of SD-OCT or FA only can lead to misdiagnosing exsudative activity. SD-OCT is a complementary tool next to FA in the diagnosis and (re)treatment of CNV due to ARMD. To combine FA and SD-OCT is strongly recommended. Monitoring the patient during treatment can be done with SD-OCT only. SD-OCT is superior to TD-OCT in visualizing exsudative activity. Additional studies are needed for further analysis of the findings as shown by SD-OCT.

Samenvatting

Doel: Evaluatie van de sensitiviteit en specificiteit van Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) ten opzichte van fluorescentie angiografie (FAG) in het aantonen van choroïdale neovascularisatie (CNV) bij leeftijd gerelateerde maculadegeneratie (LMD).

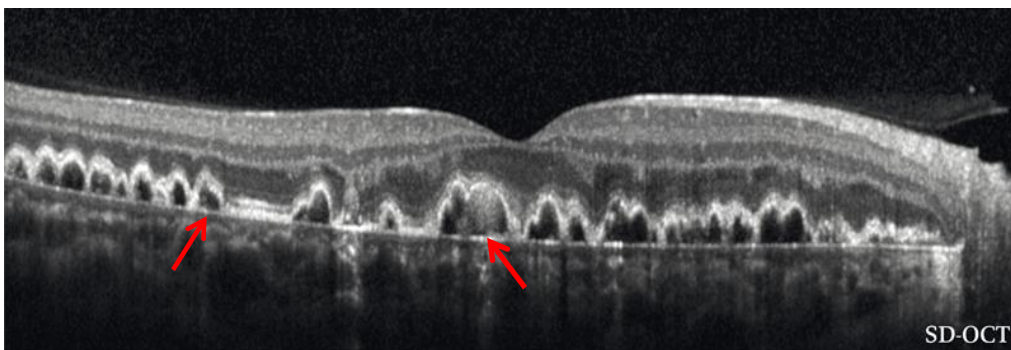
Methode: Resultaten van wetenschappelijke publicaties en artikelen werden onderzocht en vergeleken. De artikelen werden verkregen via de online databank Pubmed en de bibliotheek van de Universiteit van Utrecht (Utrecht, Nederland).

Resultaten: De OCT kan subretinaal vocht waarnemen waar FAG deze mist. OCT heeft een hoge sensitiviteit, maar een matige specificiteit in het aantonen van CNV. Andere morfologische alteraties secundair aan CNV leveren een hoge sensitiviteit en redelijke specificiteit op. SD-OCT heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van vocht en andere alteraties in de macula.

Conclusie: Het gebruik van alleen OCT of alleen FAG kan leiden tot het missen van exsudatieve activiteit. SD-OCT is complementair aan FAG in het diagnosticeren van CNV door LMD. Het monitoren van de patiënt tijdens de behandeling zou kunnen volstaan met alleen SD-OCT. SD-OCT is superieur aan TD-OCT in het aantonen van exsudatieve activiteit. Aanvullend onderzoek naar OCT-bevindingen is wenselijk.

Inleiding

Leeftijd gerelateerde maculadegeneratie (LMD) is een chronische, degeneratieve aandoening van de macula en de meest voorkomende oorzaak van onherstelbaar visusverlies in westerse landen onder mensen van 50 jaar en ouder (Giani *et al.*, 2011). Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten zijn 1,75 miljoen mensen blind of ernstig visueel beperkt door het gevorderde stadium van LMD. Verwacht wordt dat dit aantal zal toenemen tot 3 miljoen in 2020 (Yanoff & Duker, 2009). LMD is onder te verdelen in twee vormen: non-exsudatieve LMD, het beginstadium van de aandoening, is de meest voorkomende variant en wordt gekenmerkt door verdikking van het membraan van Bruch, de barrière tussen het choroïdale vaatstelsel en de retina, en de vorming van drusen (afbeelding 1).

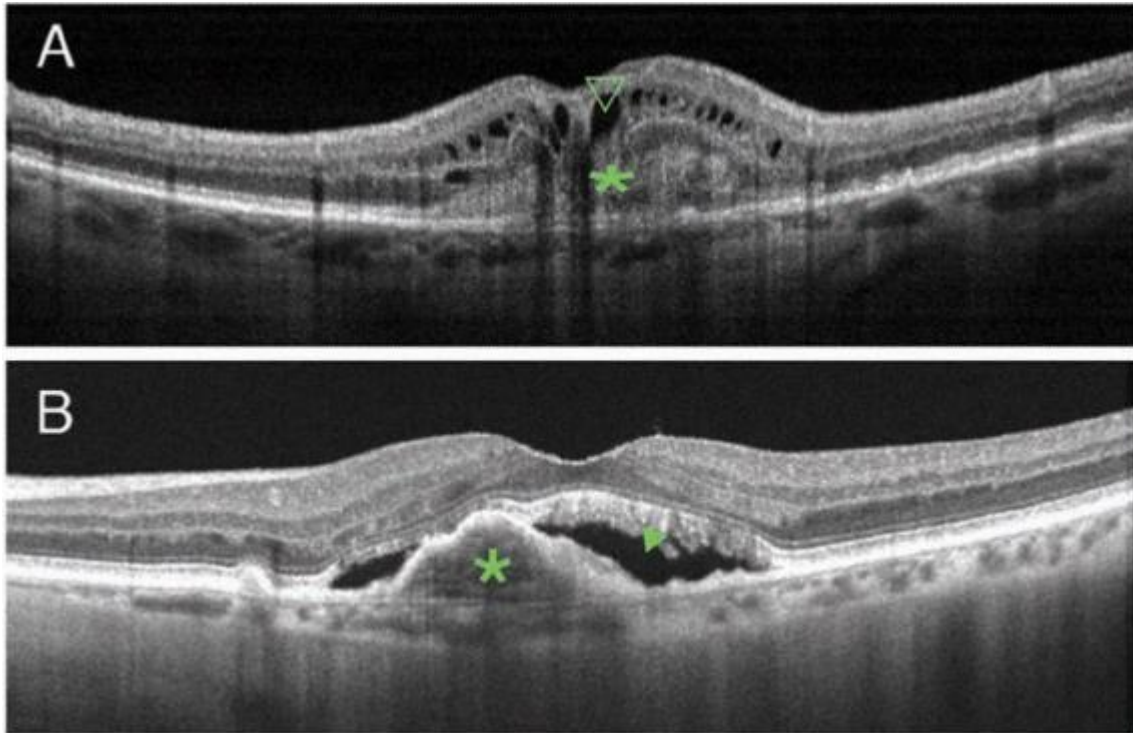


Afbeelding 1: Drusen in non-exsudatieve LMD met SD-OCT (rode pijl). (www.heidelbergengineering.com).

Exsudatieve of neovasculair LMD is minder voorkomend dan de droge vorm, maar kent een veel snellere progressie naar ernstig verlies van het centrale gezichtsvermogen door choroïdale neovascularisatie (CNV) (Kanski & Bowling, 2011).

CNV wordt gekenmerkt door abnormale groei van bloedvaten vanuit de choroïdea, de bloedcirculatie onder de retina (Padnick-Silver *et al.*, 2012). De reden hiervoor is het ontstaan van zuurstoftekort in de lagen van de retina. Door deze oxidatieve stress neemt de afgifte van "Vascular Endothelial Growth-Factor" of VEGF door het retinaal pigmentepitheel (RPE) toe (Spaide, 2009). VEGF is een signaaleiwit wat angiogenese stimuleert en leidt tot neovascularisatie. Echter, deze bloedvaten zijn van slechte kwaliteit waardoor lekkage ontstaat (afbeelding 2). Wanneer de neovascularisatie door

het membraan van Bruch heen breekt kan het gelekte vocht en/of bloed zich ophopen onder het RPE, subretinaal of intraretinaal (Padnick-Silver *et al.*, 2012). Dit kan leiden tot loslating van het RPE en uiteindelijk fibrose, of verlittekening, van de macula (Giani, 2011; Yanoff, 2009).



Afbeelding 2: Doorsnede van de macula met verschillende types CNV. De groene pijl wijst op intra- en subretinaal vocht. De groene * op hyperreflectieve laesies resp. boven (A) en onder (B) het retinaal pigmentepitheel (RPE). (www.heidelbergengineering.com).

De etiologie van CNV kan ook liggen in pathologische myopie (mCNV), een van de meest voorkomende oorzaken van blindheid bij mensen onder de 50 jaar in ontwikkelde landen (Introini *et al.*, 2012), vooral bij de Aziatische populatie (Keane *et al.*, 2008). Neovasculair LMD en mCNV zijn verschillende ziektebeelden met een afwijkende etiologie, maar er zijn ook overeenkomsten. Het pathologische proces van neovascularisatie is in essentie gelijk (Yanoff & Duker, 2009). Introini (2012) en Milani (2012) hebben een uitgebreide beschrijving gegeven van de sensitiviteit en specificiteit van “Optical Coherence Tomography” (OCT) bij het in beeld brengen van mCNV.

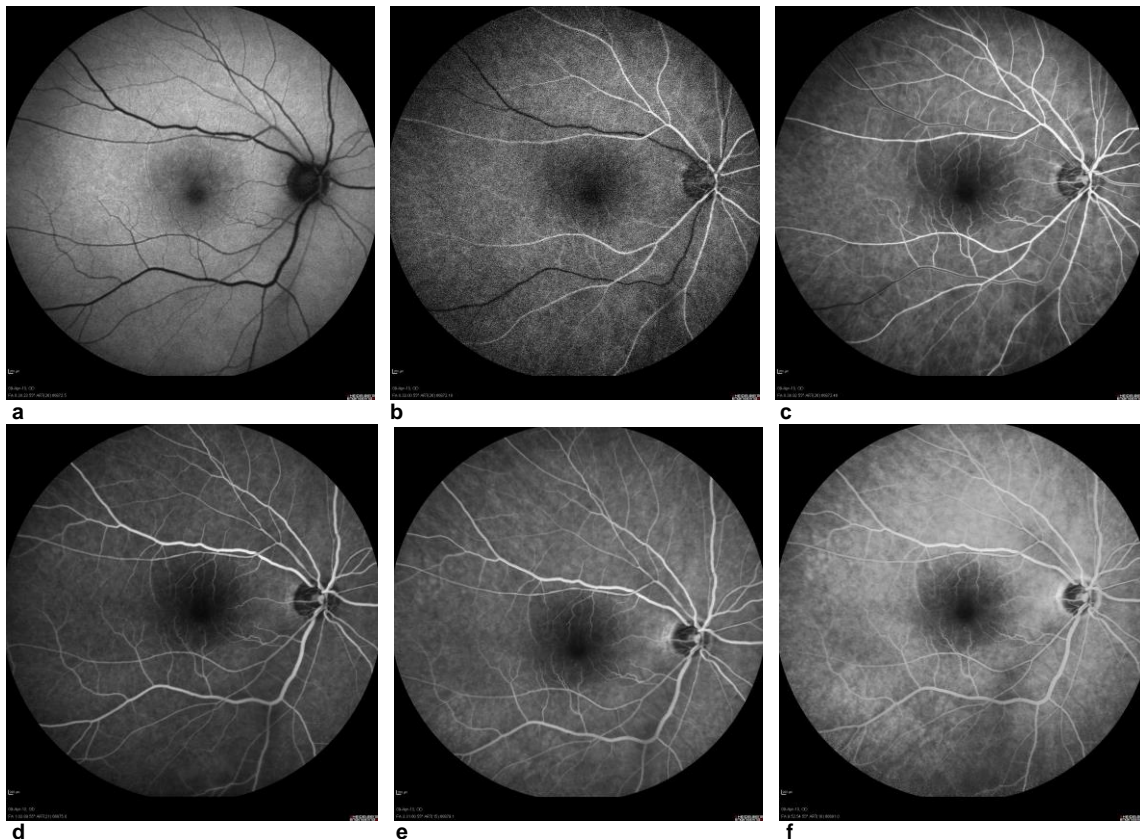
Tegenwoordig zijn er therapeutische mogelijkheden voor het tegengaan van CNV, zoals fotodynamische therapie, een laserbehandeling en toediening van een anti-VEGF wat

tegenwoordig de meest gebruikte therapie is. Het doel van deze behandelingen is het verdrijven van het vocht uit de macula en behoud of zelfs verbetering van de gezichtsscherpte. De diagnose hiervoor wordt tot op heden gesteld op basis van fluorescentie angiografie (FAG) (Fung *et al.*, 2007). Voordat er overgegaan wordt tot behandeling dient er in beginsel een correcte diagnose gesteld te worden. Uiteraard dient men de gekozen therapie af te stemmen op de daarvoor bestaande behoefte. De beslissing om behandeling van neovasculair LMD te starten is afhankelijk van de mogelijkheid voor de arts om exsudatieve activiteit te herkennen en te karakteriseren (Cukras *et al.*, 2010). De keuze in het gebruik van de correcte diagnostische technieken om de patiënt en het verloop van de aandoening te vervolgen is dus van belang.

Het toedienen van medicatie geschied door intravitreale injectie en is niet geheel zonder risico's. Volgens Englander *et al.* (2013) heeft endophthalmitis van alle potentiële complicaties de grootste gevolgen voor het zicht. Zij vinden uit verscheidene onderzoeken een risico op deze complicatie van 0,02% tot 0,3% per injectie, redelijk vergelijkbaar met de incidentie van complicaties bij intraoculaire procedures zoals cataract extractie.

Voor het stellen van de diagnose CNV door LMD, zijn een aantal verschillende technieken beschikbaar. Fluorescentie angiografie (FAG) is, sinds de ontwikkeling in de jaren '60, de gouden standaard in het diagnosticeren en classificeren van CNV. Deze techniek geeft informatie over de anatomie van een laesie, zoals de locatie, compositie, grootte en activiteit (Introini *et al.*, 2012; Giani *et al.*, 2011; Sulzbacher *et al.*, 2011).

Het doel van FAG is het visualiseren van anomalieën van de retinale vasculatuur zoals gezien wordt bij diabetische retinopathie, vaatocclusie en exsudatieve leeftijd gerelateerde maculopathie (Yanoff & Duker, 2009). Bij FAG wordt het contrastmiddel fluoresceïne intraveneus toegediend. Na 10-15 seconden arriveert de fluoresceïne in de retina waar het, door excitatie met licht van een bepaalde golflengte, contrasteert met de omliggende structuren. Bij de beoordeling van de beelden wordt gekeken naar de gefaseerde vulling en circulatie (afbeelding 3).

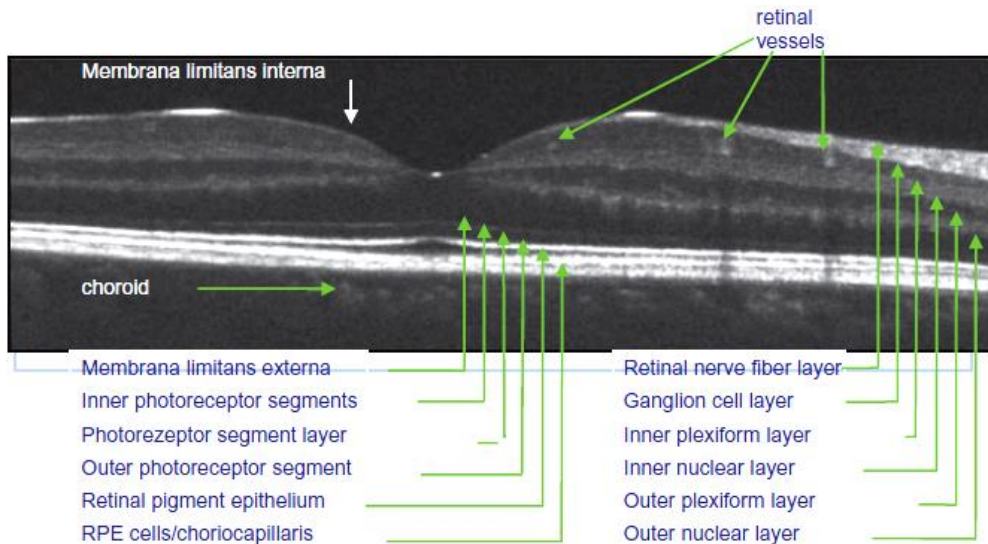


Afbeelding 3: Fases van een normale FAG. (a) pre-vulling fase laat de autofluorescentie van de pigmentlaag zien. (b) arteriële fase laat de vulling van de retinale arteriën zien. (c) arterioveneuze fase met gevulde maculaire arteriolen en lammelaire vulling van de venen. (d) Veneuze fase laat de maximale concentratie van contrastmiddel in de retinale venen zien. (e) 5 minuten na het toedienen van injectie. De kleurstof is minder zichtbaar in de retinale circulatie. (f) 10 minuten na het toedienen van injectie. De kleurstof is nauwelijks nog zichtbaar in de retinale circulatie. (Eigen archief).

Normaal gesproken zal het contrastmiddel binnen de retinale en choroïdale vasculatuur blijven. Echter, wanneer er sprake is van lekkage zal dit leiden tot hyper- of hypofluorescentie (Agarwal, 2008). FAG wordt beschouwd als een mild invasief onderzoek met mogelijke bijwerkingen, variërend van milde reactie als misselijkheid en overgeven (respectievelijk 6,83% en 1,35%) tot zeer ernstige reacties zoals anafylaxie en bronchospasmen (0,38%) (Lira *et al.*, 2007).

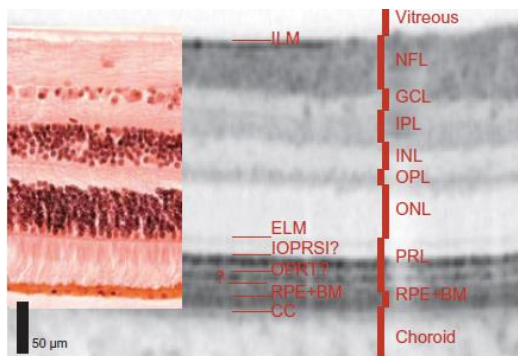
De recente ontwikkeling van Optical Coherence Tomography (OCT) geeft meer inzicht in de pathofysiologie van neovasculair LMD (Sulzbacher *et al.*, 2011) en heeft reeds een belangrijke rol als toegevoegde waarde in de diagnose en het vervolg van CNV secundair aan LMD. (Padnick-Silver *et al.*, 2012; Giani *et al.*, 2011; Cukras *et al.*, 2010). OCT is een snelle, non-invasieve techniek waarmee doorsnedes van de retina gemaakt

kunnen worden en de morfologie in beeld gebracht wordt. Met behulp van infrarood licht ontstaat er, door het verschil in reflectiviteit van de diverse weefselstructuren, een beeldvorming van de lagen van de retina (afbeelding 4) (Yanoff & Duker, 2009). Verstoringen van die reflectiviteit, wat zich uit in hyper- of hyporeflectiviteit, duiden op alteraties van de normale gezonde weefselstructuur.



Afbeelding 4: Visualisatie van de lagen van de retina met SD-OCT. Beeld van Spectralis (Heidelberg Engineering). (Hassenstein & Meyer, 2009).

OCT visualiseert de grensvlakken van de diverse lagen van de retina die ongeveer corresponderen met de histologie (afbeelding 5) (Yanoff & Duker, 2009). De eerste generaties OCT's waren gebaseerd op het principe "Time Domain". De nieuwste generatie OCT's werkt met het "Spectral Domain" principe, wat een hogere scandensiteit en meer detailweergave oplevert (Cukras *et al.*, 2010). De beelden worden vergeleken met een database met gegevens van mensen van dezelfde leeftijdscategorie, ras en geslacht.



Afbeelding 5: De lagen van de normale retina gevisualiseerd met OCT in vergelijking met een histologische doorsnede. Beeld OCT van Spectralis (Heidelberg). (Hassenstein & Meyer, 2009).

Vraagstelling

Bij CNV, wat zoals eerder genoemd een snelle, progressieve aandoening is met grote gevolgen voor de gezichtsscherpte, is het van belang om snel een correctie diagnose stellen en zo potentieel visusverlies te voorkomen. Ook is een goed vervolgstelsel nodig in het monitoren van patiënten met CNV door LMD. OCT is veel recenter ontwikkeld is dan FAG, waar meer dan 50 jaar ervaring mee is opgedaan. De evolutie van de beeldkwaliteit en database, en dus de bruikbaarheid, van OCT is ook nog gaande. Op dit moment is er geen unaniem protocol voor het gebruik van OCT bij CNV. In de literatuur wordt FAG genoemd als de standaard voor de diagnose en het monitoren van CNV door LMD (Sulzbacher *et al.*, 2011; Cukras *et al.*, 2010).

Belangrijk is de sensitiviteit en specificiteit van de OCT ten opzichte van de gouden standaard, FAG. Met sensitiviteit wordt het terecht voorspellen van de aanwezigheid van neovasculaire activiteit of CNV in de macula bedoeld. Een hoge sensitiviteit houdt in dat de test gevoelig is en snel een afwijking signaleert. Met specificiteit het terecht voorspellen van de afwezigheid ervan. Een hoge specificiteit voorkomt dat patiënten onterecht als gezond aangemerkt worden. Voor patiënten die verdacht worden van exsudatieve maculopathie is zowel de specificiteit als de sensitiviteit belangrijk. Een patiënt gezond verklaren terwijl er toch sprake is van CNV is ernstig. Echter, het onnodig behandelen van een niet bestaande maculopathie brengt ook risico's met zich mee. Het achterblijven van een van beide waardes zou grote gevolgen kunnen hebben voor de patiënt. Het nauwkeurig stellen van de diagnose CNV is hierin essentieel. Dit brengt ons bij de onderzoeksvraag van deze literatuurstudie:

Wat is de functionaliteit van Optical Coherence Tomography ten opzichte van Fluorescentie Angiografie in het aantonen van Choroïdale Neovascularisatie ten gevolge van Macula Degeneratie?

Om deze vraag te beantwoorden letten we op de volgende aspecten:

Wat is de sensitiviteit en specificiteit van OCT in het aantonen van CNV door LMD?

Is het type OCT van belang in het aantonen van CNV?

Zou de OCT de FAG kunnen vervangen in de diagnostiek?

Materiaal en Methode

Voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van wetenschappelijke publicaties en artikelen verkregen via de database Pubmed en literatuur verkregen via de Universiteit Utrecht.

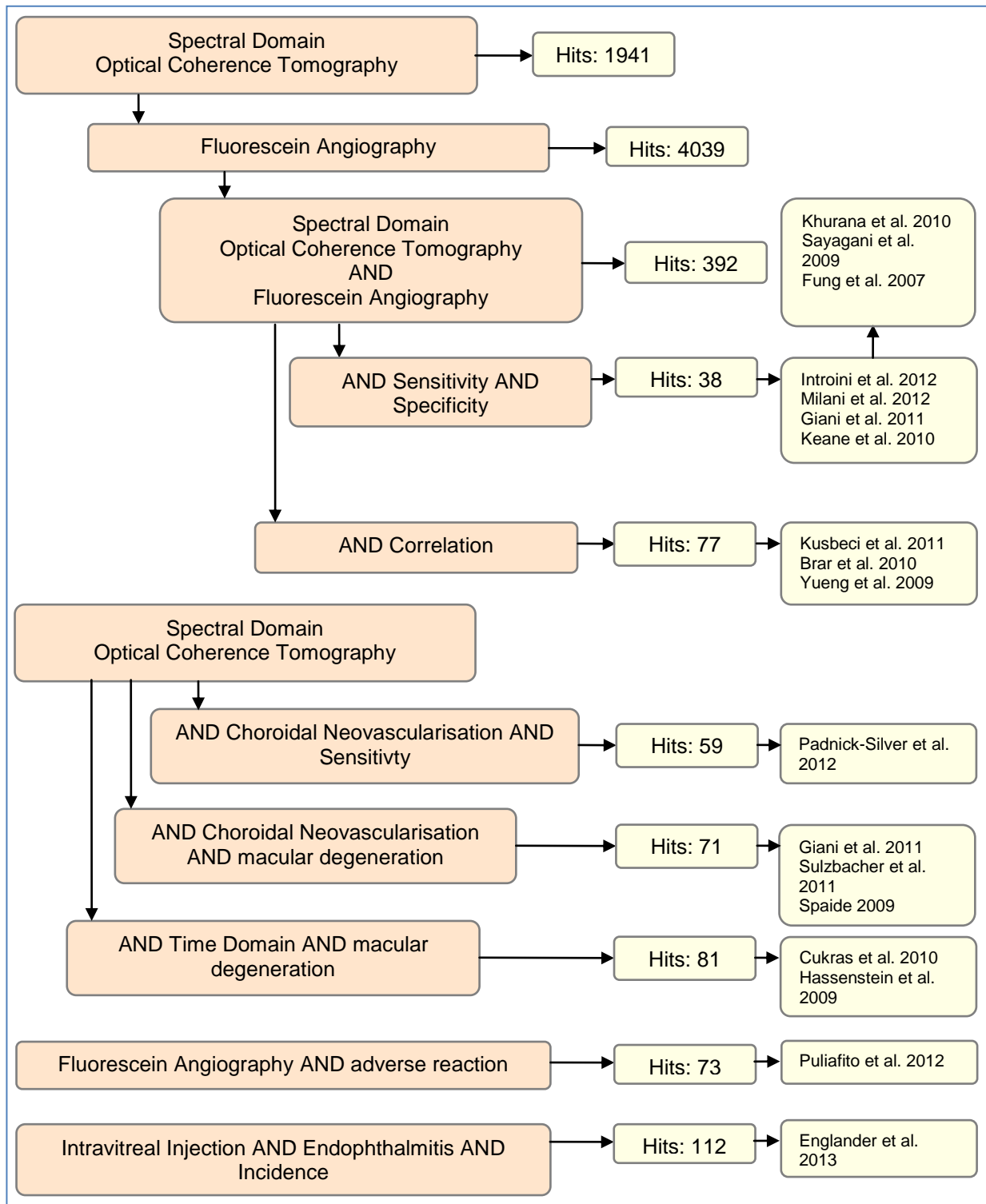
Inclusie en exclusiecriteria

Hierbij is rekening gehouden met de volgende inclusie- en exclusiecriteria voor de romp van dit onderzoek: inclusiecriteria waren publicaties niet ouder dan 5 jaar en met toepassing van de imagingtechnieken SD-OCT en/of FAG bij CNV door leeftijd gerelateerde maculadegeneratie en pathologische myopie. Exclusiecriteria waren andere onderliggende pathologiën dan de hiervoor genoemde en artikelen meer dan 5 jaar geleden gepubliceerd. De artikelen dienden in het Engels zijn gepubliceerd.

Verwerking data

Beide onderzoekers waren verantwoordelijk voor dataverwerking van de verkregen artikelen en publicaties. De wetenschappelijke artikelen werden verwerkt aan de hand van een beoordelingsformulier. Vervolgens werden feitelijke informatie en de resultaten uit deze onderzoeken onderling vergeleken.

In tabel 1 is aan de hand van een stroomschema te zien welke zoektermen gebruikt werden in Pubmed, hoeveel hits deze opleverden en welke artikelen daadwerkelijk gebruikt zijn in dit onderzoek.



Tabel 1: Stroomschema met Pubmed zoektermen. Hits na toepassing van exclusiecriteria.

In tabel 1 is te zien dat de trefwoorden “Spectral Domain Optical Coherence Tomography” en “Fluorescein Angiography” respectievelijk 1941 en 4039 hits opleverden. Het zoekspectrum is verder versmalt door de trefwoorden “Sensitivity en Specificity” en “Correlation” toe te voegen wat respectievelijk 38 en 77 hits gaf. Hieruit zijn 8 artikelen geselecteerd op basis van de abstracts.

De artikelen van Khurana *et al.*, (2010), Sayagani *et al.*, (2009) en Fung *et al.*, (2007) zijn naar aanleiding van een verwijzing in de literatuur geëxtraheerd uit de artikelen van Giani *et al.* (2011) en Introini *et al.*, (2012).

Om specifieke artikelen te verkrijgen die betrekking hebben op CNV door LMD, zijn als zoektermen “Spectral Domain Optical Coherence Tomography” en “Choroidal Neovascularisation” genomen. Vervolgens is de zoekboom versmalt door “Sensitivity” en “Macular Degeneration” toe te voegen. Dit leverde 4 bruikbare artikelen op. Om meer informatie te krijgen over de vergelijking van SD-OCT met zijn voorganger, TD-OCT, zijn de zoektermen “Spectral Domain Optical Coherence Tomography” en “Time Domain” gecombineerd. Daaraan is toegevoegd “Macular Degeneration” (81 hits) waar 3 artikelen bruikbaar van bleken te zijn. Ondersteunende artikelen met betrekking tot complicaties van FAG en intravitreale injecties werden verkregen door de zoektermen “adverse reactions” te combineren met FAG en “endophthalmitis” en “incidence” te combineren met “intravitreal injection”. Dit leverde respectievelijk 73 en 112 hits, waaruit 2 bruikbare artikelen werden geselecteerd.

Resultaten

Ontwerp van de studies

In tabel 2 wordt per studie een overzicht gegeven wat het ontwerp van de studie was. Er wordt onderscheid gemaakt in de onderliggende etiologie van CNV tussen pathologische myopie (mCNV) en LMD. Het type studie wordt beschreven als retrospectief, prospectief of vergelijkend. Het aantal beoordelaars betrokken bij de gradering van de beelden staat eveneens vermeld. Het type apparatuur wat werd gebruikt voor de visualisatie van CNV is onderverdeeld in SD-OCT en TD-OCT. In alle onderzoeken is tevens FAG gebruikt of werden patiënten geïncludeerd door middel van een gestelde diagnose van CNV met FAG.

Artikel	Pathologie	Type studie, aantal patiënten / ogen	Aantal beoordelaars	Type OCT
Cukras et al. 2010	CNV LMD	Retrospectief 49/69	3	TD-OCT SD-OCT
Giani et al. 2011	CNV LMD	Retrospectief 93 / 93	3	SD-OCT
Introni et al. 2012	mCNV	Prospectief 22 / 22	3	SD-OCT
Milani et al. 2012	mCNV	Retrospectief 69 / 71	3	FAG in combinatie met SD-OCT
Padnick-Silver et al. 2012	CNV LMD	Prospectief 79 / 79	1	TD-OCT
Sulzbacher et al. 2011	CNV LMD	Vergelijkend 13 ogen	2	SD-OCT
Khurana et al. 2010	CNV LMD	Retrospectief 56 / 59	1	TD-OCT SD-OCT

Tabel 2: Pathologie, ontwerp, aantal patiënten en beoordelaars en het soort OCT van de geselecteerde artikelen voor deze literatuurstudie.

CNV/LMD = Choroïdale neovascularisatie secundair aan leeftijd gerelateerde maculadegeneratie
 mCNV = Choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie
 TD-OCT = Time Domain Optical Coherence Tomography
 SD-OCT = Spectral Domain Optical Coherence Tomography

In totaal hadden 5 van de 7 studies betrekking op CNV door LMD, de overige 2 studies beschreven hun bevindingen aan de hand van mCNV. Gemiddeld werden 56 ± 32 ogen meegenomen in de resultaten met een minimum van 13, en een maximum van 93 ogen. Het ontwerp van 4 studies was retrospectief, 2 prospectief, en 1 vergelijkend. Het aantal beoordelaars dat CNV gradeerden aan de hand van de verkregen beelden, was bij 3 van de 7 studies 2 of minder. De overige 4 studies hadden 3 beoordelaars, waarbij de analyse van de derde beoordelaar fungeerde als doorslaggevend om tot een diagnose te komen. In 3 van de 7 studies werd alleen SD-OCT gebruikt. Milani et al. (2012) combineerden FAG met SD-OCT. Cukras (2010) en Khurana (2010) gebruiken zowel TD-OCT als SD-OCT. Padnick-Silver *et al.*, (2012) vergelijken alleen TD-OCT met FAG.

Inzicht in gebruikte methodes

Tabel 3 geeft kort en bondig overzicht van de gebruikte methodes per studie: welke referentie er is gebruikt en wat er als uitkomst genomen is.

Artikel	Pathologie	Methode
Cukras et al. 2010	CNV LMD	- FAG als referentie. - Consensus tussen beoordelaars berekend voor: 1. Aanwezigheid van vocht en 2. klinische besluitvorming voor behandeling.
Giani et al. 2011	CNV LMD	- FAG als referentie. - SE, SP en positief en negatief voorspellende waarden berekend voor de SD-OCT bevindingen.
Introni et al. 2012	mCNV	- FAG als referentie. - SE en SP berekend voor SD-OCT bevindingen.
Milani et al. 2012	mCNV	- FAG en SD-OCT uitgevoerd bij bekende of verdenking van exsudatieve maculopathie. - Beelden FAG alleen beoordeelt, daarna vergeleken met SD-OCT. - Sensitiviteit berekend voor FAG en FAG + SD-OCT.
Padnick-Silver et al. 2012	CNV LMD	- Screening met TD-OCT, FAG uitgevoerd bij suspect CNV. - SE en SP berekend voor TD-OCT bevindingen. - Verschil in moment van diagnosestelling tussen FAG en TD-OCT.
Sulzbacher et al. 2011	CNV LMD	- Formaat van de neovasculaire laesies en retinale lekkage. - FAG en OCT vergeleken op verschil in doorsnede.
Khurana et al. 2010	CNV LMD	- FAG als referentie. - Sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde werden berekend voor TD-OCT en SD-OCT.

Tabel 3: Onderzoeksmethode per artikel; wat werd vergeleken en waar werd op gelet

CNV/LMD = Choroïdale neovascularisatie secundair aan leeftijd gerelateerde maculadegeneratie
 mCNV = Choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie
 TD-OCT = Time Domain Optical Coherence Tomography
 SD-OCT = Spectral Domain Optical Coherence Tomography
 FAG = Fluorescentie angiografie

In 5 van de 7 studies beschreven in tabel 3, kennen alle studies een bruikbare sensitiviteit en specificiteit toe aan de OCT. Voor alle studies geldt dat FAG gebruikt werd als referentie voor de diagnose van CNV, de zogenaamde 'gouden standaard'. Dit

houdt in dat voor alle ogen geïnccludeerd in de studies een diagnose van exsudatieve maculopathie gesteld was op basis van angiografisch onderzoek.

Giani (2010) en Khurana (2010) zijn de enige die een positief en negatief voorspellende waarde toekennen aan de OCT in het aantonen van CNV.

Milani *et al.*, (2012) beoordelen de SD-OCT alleen in combinatie met het gebruik van FAG en dus niet afzonderlijk, zoals op de andere studies dat wel van toepassing is.

Sulzbacher *et al.* (2011) beoordelen het formaat van de neovasculaire laesie en secundaire lekkage, maar berekenen geen sensitiviteit of specificiteit.

Bevindingen van OCT

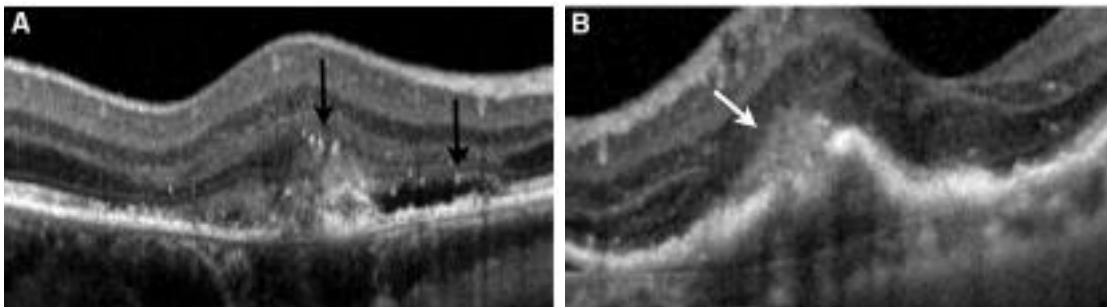
Tabel 4 is een schematische weergave per studie van de bevindingen van OCT die werden beoordeeld in het betreffende onderzoek. Deze bevindingen bestaan uit de diverse vormen van vocht en overige alteraties in de morfologie van de retina, secundair aan CNV.

Artikel	IRF	SRF	ICS	PED	NSD	Diffuse begrenzing	Hypo-reflectiviteit	Hyper-reflectiviteit	Alteratie IS/OS	RPE-alteraties
Cukras et al. 2010	X	X								
Giani et al. 2011	X	X	X	X	X	X	X	X		
Introini et al. 2012	X	X				X		X	X	
Khurana et al. 2010	X	X	X							
Milani et al. 2012	X	X								
Padnick-Silver et al. 2012	X	X	X					X		X
Sulzbacher et al. 2011	Grootste dimensie van neovasculair complex en secundaire lekkage.									

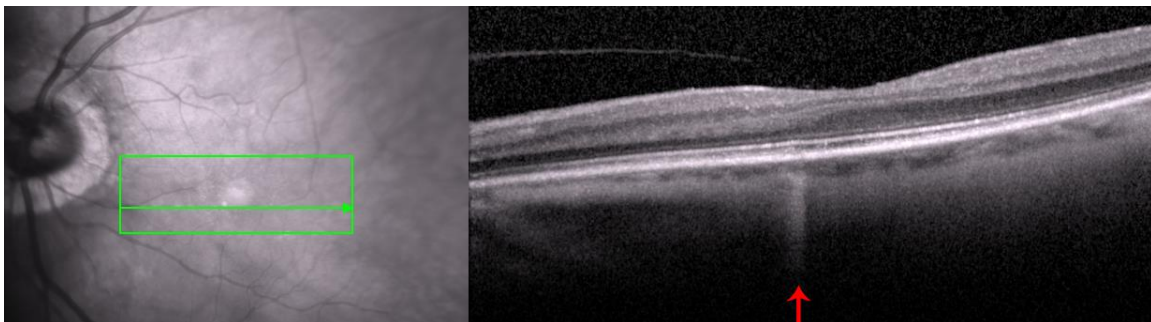
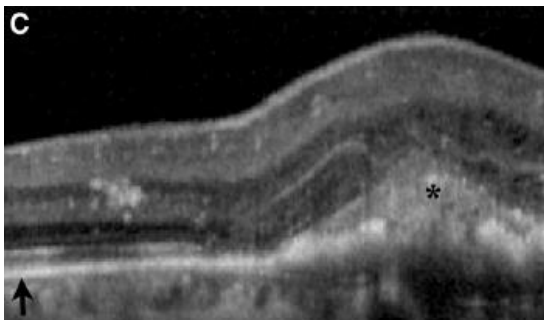
Tabel 4: Waargenomen pathologische kenmerken van choroïdale neovascularisatie als gevolg van maculadegeneratie of pathologische myopie.

- IRF/SRF = Intra- of subretinaal vocht
- ICS = Intraretinale cystoïde ruimten
- PED = Pigmentepitheel loslating
- NSD = Netvliesloslating
- IS/OS = Alteraties van het Inner Segment/Outer Segment van de retina

Sulzbacher *et al.*, (2011) is de enige studie waarbij alleen het formaat van de laesie en secundaire lekkage is meegenomen. In alle overige studies werden IRF en SRF beoordeeld als aspect van exsudatieve CNV. In 3 studies beoordeelden de auteurs specifiek intraretinale cystoïde ruimtes als alteratie bij CNV. Een ander aspect van CNV, hyperreflectieve laesies (afbeelding 6A), wordt ook in 3 verschillende studies beschreven. Giani *et al.*, (2011) en Introini *et al.*, (2012) beschrijven de diffuse begrenzing van de neovasculaire laesie (afbeelding 6B) als kenmerk van CNV. De overige alteraties in associatie met CNV worden in slechts 1 studie beschreven. Het betreft de loslating van pigmentepitheel (PED), neurosensorische loslating (NSD), intraretinale vlekken, hyporeflectiviteit en alteratie van de scheiding tussen het binnenste en buitenste retinasegment (IS/OS). Milani *et al.*, (2012) vonden in hyperreflectieve kolommen onder het retinaal pigmentepitheel een voorspellende factor voor de ontwikkeling van CNV (afbeelding 7).



Afbeelding 6: A: hyperreflectieve laesies bij CNV (zwarte pijlen), B: diffuse begrenzing van de laesie bij CNV (witte pijl), C: lage reflectiviteit van het pigmentepitheel (ster) ten opzicht van de normale reflectiviteit (zwarte pijl). (Giani *et al.*, 2011).



Afbeelding 7: Hyperreflectieve kolom (rode pijl) onder het retinaal pigmentepitheel. (Eigen archief).

Sensitiviteit en specificiteit

Tabel 5 beschrijft per onderzoek de gevonden sensitiviteit en specificiteit van OCT met betrekking tot CNV door LMD en pathologische myopie, ten opzichte van FAG als standaard referentie. Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen de sensitiviteit en specificiteit van vocht en andere alteraties in de lagen van de retina. De absolute consensus tussen de onderzoekers in het beoordelen van de OCT-beelden is terug te vinden in de laatste kolom van tabel 5. Aangezien Sulzbacher *et al.* (2011) geen sensitiviteit of specificiteit beschrijven, is dit artikel niet weergegeven in de onderstaande tabel.

Artikel	Aandoening	SE	SP	Consensus
Cukras et al. (2010)	IRF	96	84	84
	SRF	88	87	91
	IRF of SRF	100	52	-
Giani et al. (2011)	Vocht	94	27	78
	NSD	67	88	93
	Flecks	81	83	-
	Gemiddelde alteraties	88	86	-
Introini et al. (2012)	Wazige begrenzing laesie	95	96	94
	IS/OS	88	67	-
	Gemiddelde alteraties	92	81	-
Khurana et al. (2010)	IRF, SRF en Cystoïde veranderingen	90	47	-
	Vocht gemiddeld SD	62	40	-
	Alteraties gemiddeld SD	69	23	-
Milani et al. (2012)	FAG	54	-	55
	FAG+OCT	94	-	94
Padnick-Silver et al. (2012)	CNV	80	93.5	-
	EMD	80	93.5	-

Tabel 5: Sensitiviteit, specificiteit en consensus per aandoening in procenten.

IRF/SRF = intra- of subretinaal vocht.

PED = Pigmentepitheel loslating

NSD = Netvliesloslating

IS/OS = Alteraties van het Inner Segment/Outer Segment van de retina

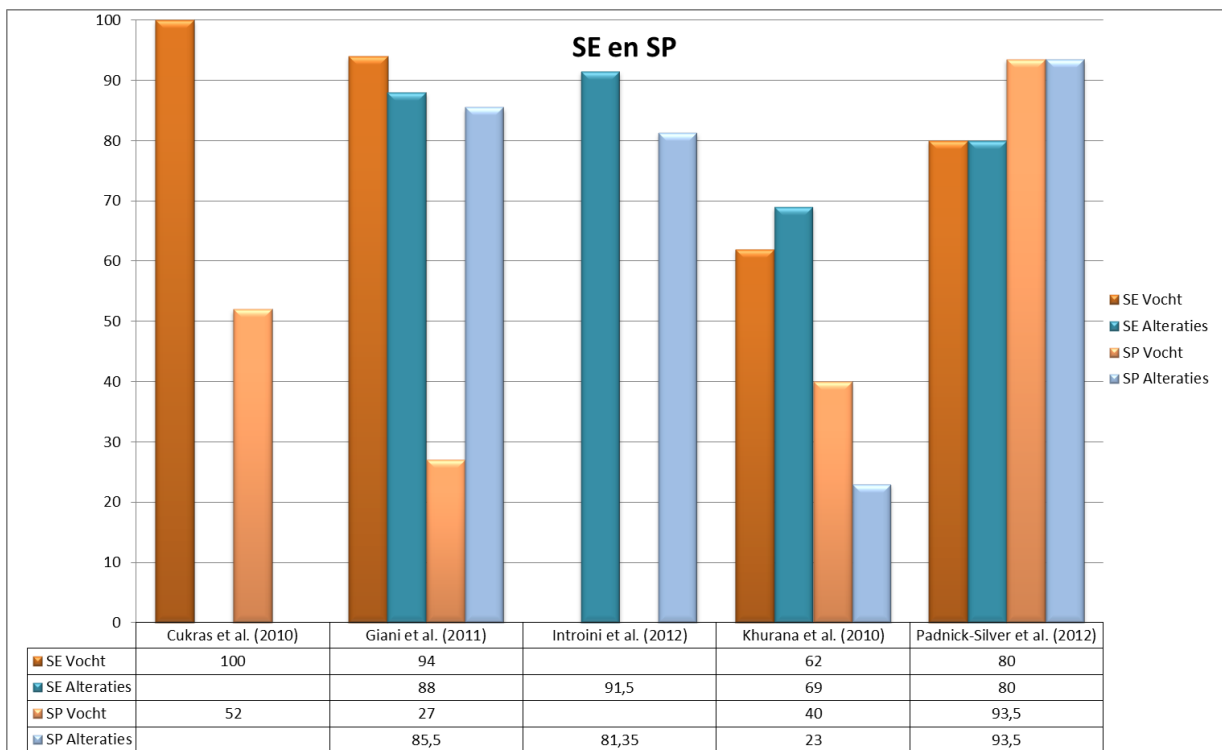
EMD = exsudatieve maculadegeneratie

De sensitiviteit van de OCT in het aantonen van vocht als kenmerk van CNV is redelijk tot zeer hoog, maar variabel in de verschillende studies (resp. 62-96%). Khurana *et al.*, (2010) vinden over het geheel een lagere sensitiviteit in het aantonen van exsudatieve activiteit dan de andere studies. Ook de sensitiviteit voor alteraties van de retina anders dan vocht is hoog (resp. 69-95,1%). Milani *et al.*, (2012) beschrijven een sensitiviteit

voor het stellen van de diagnose CNV voor alleen FAG (54%). FAG gecombineerd met SD-OCT levert een fors hogere sensitiviteit op (94%).

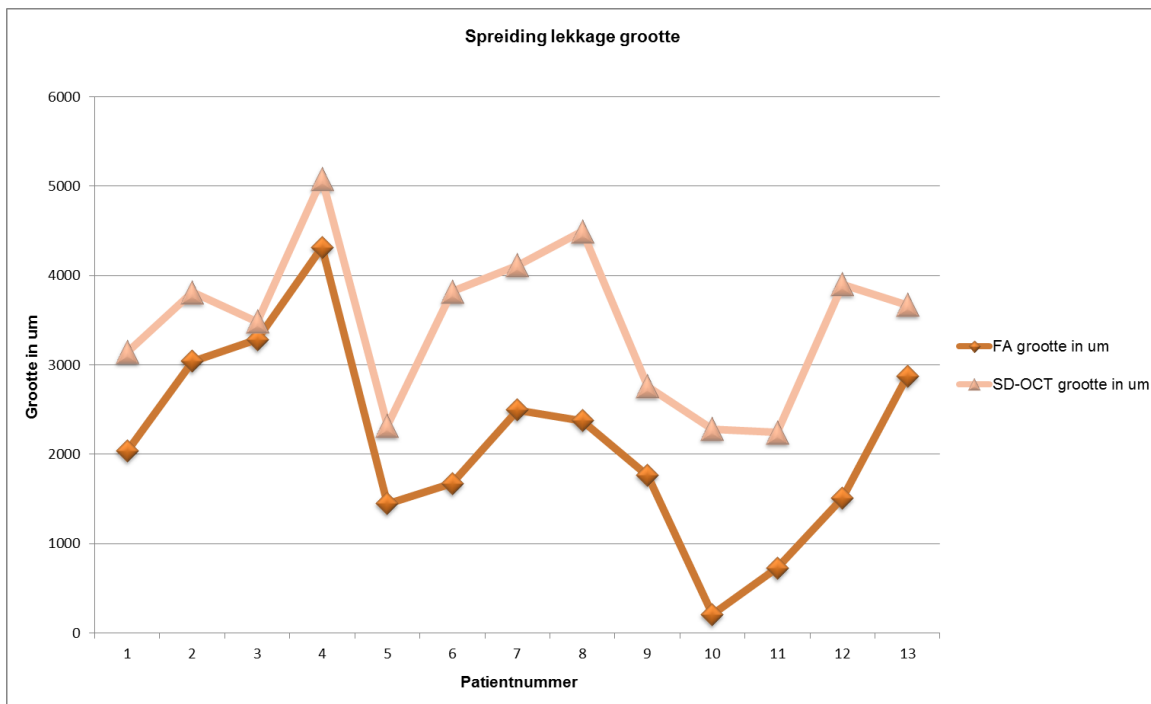
De specificiteit van de OCT in het aantonen van vocht als kenmerk van CNV is laag tot redelijk, met een grote spreiding in de resultaten van de diverse studie (27-87%). Vooral *Giani et al.*, (2011) en *Khurana et al.*, (2010) melden een lage specificiteit met respectievelijk slechts 27% en 40%. Alteraties in de retina anders dan vocht hebben een hogere specificiteit dan alleen vocht, maar er blijft een grote spreiding zichtbaar (23-96%). Zoals in tabel 5 te zien is, lijkt de specificiteit voor alteraties hoger te zijn dan de specificiteit voor alleen vocht. Dit is relevant omdat vooral vocht waarneembaar is met FAG en daarom een praktische vergelijking oplevert met OCT.

Om de sensitiviteit en specificiteit van OCT overzichtelijk weer te geven, zijn deze samengebracht in Grafiek 1. Hierin is een verdeling gemaakt tussen de sensitiviteit van vocht en de sensitiviteit van alteraties anders dan vocht. Ditzelfde is gedaan voor de specificiteit van OCT.



Grafiek 1: Sensitiviteit en specificiteit in van OCT in percentages ten opzicht van FAG als standaard referentie bij CNV.

Sulzbacher *et al.*, (2011) vermelden geen waarden voor sensitiviteit of specificiteit, maar spreken van het formaat van het neovasculair complex en de daaruit volgende lekkage. Hieruit blijkt dat FAG zowel het neovasculair complex als de secundaire lekkage door neovascularisatie substantieel onderschat ten opzichte van SD-OCT. Dit is weergegeven in onderstaande grafiek 2.



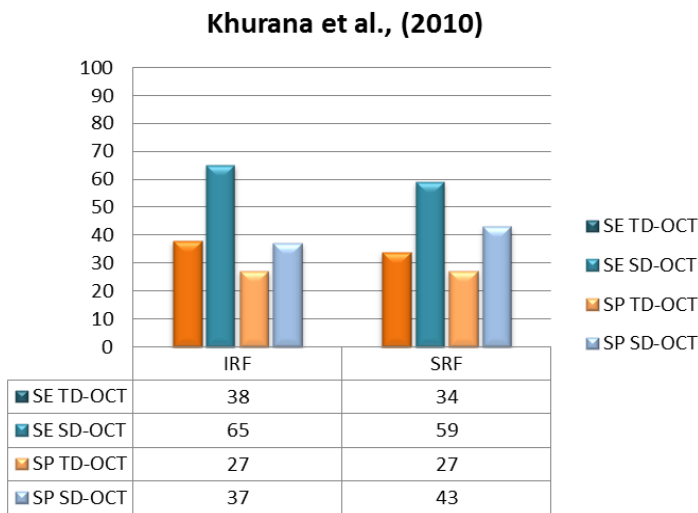
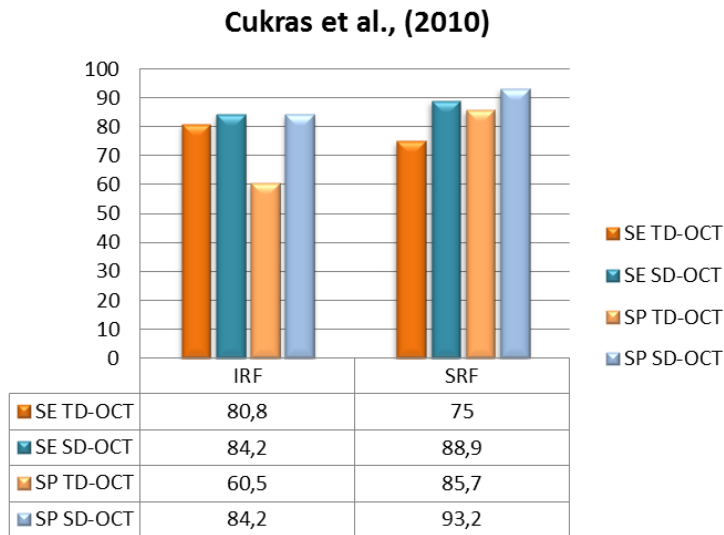
Grafiek 2: grootte van CNV lekkage secundair aan LMD, zoals gezien met FAG en SD-OCT (Sulzbacher *et al.*, 2011).

Bij elke patiënt die geïnccludeerd is in de studie van Sulzbacher *et al.*, (2011) wordt de grootte van de lekkage significant ($p=0.029$) onderschat door FAG ten opzichte van SD-OCT. Gelijke bevindingen werden gedaan voor de grootte van het neovasculair complex ($p=0.017$).

Time Domain versus Spectral Domain OCT

Een van de gestelde deelvragen is of de keuze voor het type OCT (Time Domain of Spectral Domain) van invloed kan zijn in het aantonen van CNV. Zowel Cukras *et al.*, (2010) als Khurana *et al.*, (2010) hebben in hun studies TD-OCT en SD-OCT gebruikt in het visualiseren van exsudatieve activiteit en daar sensitiviteit en specificiteit aan

toegekend. De resultaten zijn weergegeven in grafiek 3 en 4.



Grafiek 3 en 4: Sensitiviteit en specificiteit van TD-OCT en SD-OCT in percentages, voor het aantonen van intra- en subretinaal vocht bij choroïdale neovascularisatie door maculadegeneratie.(Cukras, 2010; Khurana, 2010).

IRF/SRF = Intra- of subretinaal vocht

SE = Sensitiviteit

SP = Specificiteit

Beide auteurs tonen aan dat de SD-OCT superieur is aan de TD-OCT in het terecht aantonen van vocht bij CNV, de sensitiviteit. Ook in het terecht vaststellen van de afwezigheid van vocht, de specificiteit, is dit het geval.

Discussie

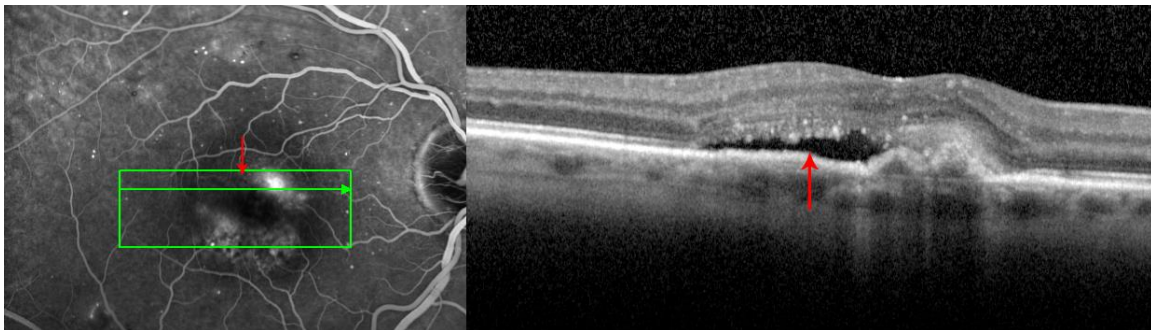
Fluorescentie angiografie is een diagnostische techniek waarbij de pathofysiologie van choroïdale en retinale vasculaire aandoeningen kan worden beoordeeld. “Optical Coherence Tomography” visualiseert de morfologie. Dit houdt feitelijk in dat deze diagnostische technieken verschillende aspecten van retinopathie in beeld brengen. De discrepantie tussen FAG en OCT zit onder andere in het feit dat bij FAG vanaf anterior op de fundus wordt gekeken. Alle lagen zijn dus ‘op elkaar’ geprojecteerd. Dit biedt overzicht in de locatie en grootte van een laesie of lekkage. Het belangrijkste kenmerk van OCT is het visualiseren van de morfologie van de retina. Hierdoor krijgt de onderzoeker/specialist de mogelijkheid om de locatie en diepte van eventuele laesies te beoordelen (Milani *et al.*, 2012).

In deze literatuurstudie zijn de resultaten van studies over CNV door LMD én pathologische myopie meegenomen. Introini *et al.*, (2012) melden dat OCT toepasbaar is voor het aantonen van exsudatieve activiteit bij pathologische myopie. Echter, OCT is van minder grote betekenis in het aantonen van vocht dan bij CNV door LMD, aangezien er vaak sprake is van minimale lekkage. Dit wordt bevestigd door Keane *et al.*, (2008) die minder exsudatieve activiteit vaststellen bij pathologische myopie in vergelijking met LMD.

De literatuur beschrijft verschillende pathologische kenmerken waar een associatie met exsudatieve activiteit mee is gevonden. Introini *et al.*, (2012) vinden een duidelijke associatie tussen lekkage op FAG en alteraties in de IS/OS-scheiding, wazige begrenzing van neovasculaire laesies en intraretinale hyperreflectieve laesies. De auteurs verwijzen hier naar Sayagani *et al.*, (2009) die reeds aantoonde dat deze alteraties een goede indicator zijn voor de visuele prognose na behandeling met anti-VEGF bij patiënten met exsudatieve LMD. Ook Giani *et al.*, (2011) tonen ook aan dat intraretinale hyperreflectieve laesies een sterke associatie hebben met lekkage op FAG. Daarnaast is de hyporefectiviteit van subretinaal materiaal (afbeelding 6C) een belangrijke parameter in het voorspellen van lekkages. Milani *et al.*, (2012) beschrijven dat hyperreflectieve kolommen onder het RPE een voorspellende waarde hebben voor de ontwikkeling van CNV (afbeelding 7). Hypothetisch gezien zouden die een zwakke plek voor potentiële lekkage vertegenwoordigen. De overige alteraties zijn wel

voorkomend bij exsudatieve activiteit, maar hebben hier een minder sterke associatie mee.

Opmerkelijk is dat voor intra- en subretinaal vocht een minder sterke associatie met exsudatieve activiteit werd gevonden. Alle beschreven studies keken naar sub- of intraretinaal vocht als een kenmerk van CNV, maar vonden gemiddeld een hogere associatie met de overige alteraties in de retina. Lekkage van vocht is juist datgene wat met FAG wordt gezien. Dit spreekt voor de toegevoegde waarde van OCT ten opzichte van FAG, aangezien OCT de morfologische alteraties in beeld brengt. Introini *et al.*, (2012) constateerden ook dat subretinaal vocht niet altijd gezien wordt met FAG, waar OCT dit wel visualiseerde (afbeelding 6). Dit wordt bevestigd door Padnick-Silver *et al.*, (2012), waarbij bleek dat de OCT subretinaal vocht gemiddeld ruim 6 maanden eerder ontdekte dan FAG.



Afbeelding 8: Subretinaal vocht niet zichtbaar op FAG na 8 minuten (links, rode pijl), de naastgelegen hyperreflectieve laesie laat wel het neovasculair complex zien. Corresponderende OCT toont het subretinale vocht wel aan (rechts, rode pijl). (Eigen archief).

Alle studies gebruiken FAG als standaard referentie voor OCT. Dit lijkt logisch, aangezien er meer dan 50 jaar ervaring is met FAG in de beoordeling van retinopathie. Daarnaast staat de meer recente OCT als evoluerende techniek. Dit verklaart waarom er, voor zover de auteurs ten tijde van deze studie konden achterhalen, nog geen unaniem protocol is voor de toepassing van OCT in de diagnose of (her)behandeling van CNV (Introini, 2012; Milani, 2012; Giani, 2011). Een punt van discussie hierin is dat, op Milani *et al.*, (2012) na, patiënten geïncludeerd in de beschreven artikelen reeds een diagnose op basis van FAG hebben ontvangen. Deze opzet kan zorgen voor een vertekend beeld van de sensitiviteit en specificiteit van OCT ten opzichte van FAG. Een studie waarbij FAG en SD-OCT beide worden toegepast bij patiënten verdacht van

exsudatieve maculopathie zou een beter beeld kunnen schetsen van de werkelijke sensitiviteit en specificiteit van beide methodes. Immers, Milani *et al.*, (2012) meldden een matige sensitiviteit van FAG in de diagnose van CNV. Echter, zoals eerder genoemd is de interpretatie van FAG bij pathologische myopie niet eenvoudig.

In de klinische praktijk wordt regelmatig tot (her)behandeling overgegaan op basis van informatie verkregen met OCT (Giani, 2011; Cukras, 2010). De vraag is echter of OCT wel het juiste criterium daarvoor is. SD-OCT is in staat om een nauwkeurige vergelijking te maken met een vorig onderzoek, heeft de beschikking over een uitgebreide database met vergelijkingsmateriaal en is goed reproduceerbaar. FAG daarentegen leidt vaker tot verschillende diagnoses onder specialisten en is minder goed reproduceerbaar (Milani, 2012; Cukras, 2010). Dit wordt bevestigd door Milani *et al.*, (2012) waarbij de consensus tussen de beoordelaars veel hoger ligt wanneer de informatie van SD-OCT en FAG worden gecombineerd. Hierbij moet vermeld worden dat de interpretatie van FAG bij pathologische myopie lastiger is dan bij LMD.

Echter, dit alles is van minder betekenis als OCT niet geschikt blijkt te zijn om een ziekte aan te tonen of uit te sluiten: de sensitiviteit en specificiteit. Wat opvalt is dat OCT een hoge sensitiviteit heeft voor het ontdekken van vocht, maar dat de specificiteit achter blijft. Een meer recentere diagnose kan de specificiteit nog iets verhogen, maar de gemiddelde waarde blijft vrij laag (Giani *et al.*, 2011).

Voor andere morfologische alteraties, zoals hyperreflectieve flecks en alteraties in de scheiding tussen het binnenste segment/buitenste segment van de retina, is de sensitiviteit hoger dan bij het aantonen van alleen vocht. Echter, de specificiteit blijft laag tot redelijk. Omdat de specificiteit van SD-OCT achter lijkt te blijven, zou overwogen kunnen worden om bij het stoppen van de behandeling nogmaals FAG te gebruiken om definitief exsudatieve activiteit uit te sluiten.

Aangezien FAG een minimaal invasief onderzoek is waarbij complicaties op kunnen treden is het wenselijk om het aantal FAG-onderzoeken te beperken. OCT is door zijn snelheid, non-invasiviteit en veiligheid een uitstekende methode om te screenen op maculopathie (Giani *et al.*, 2010) en de patiënt te monitoren na het stellen van de diagnose CNV door LMD (Sulzbacher *et al.*, 2011). Introini *et al.*, (2010) stellen dat SD-

OCT ook leidend kan zijn in het monitoren van mCNV.

Cukras *et al.*, (2010) en Khurana *et al.*, (2010) toonden aan dat SD-OCT superieur is aan TD-OCT in het aantonen van exsudatieve activiteit in de retina. Dit geldt voor zowel vocht als voor andere alteraties in de retina. Opvallend is het verschil in de sensitiviteit én specificiteit van beide OCT's in het onderzoek van Khurana *et al.*, (2010) ten opzichte van Cukras *et al.*, (2010). De oorzaak hiervan is niet geheel duidelijk. Een mogelijkheid is dat in het onderzoek van Cukras *et al.*, (2010) de beelden werden beoordeeld door slechts 1 beoordelaar waar Khurana *et al.*, (2010) gebruik maakten van 3 beoordelaars.

In dit onderzoek is de functionaliteit van OCT naast FAG voor slechts één vorm van maculopathie onderzocht. Er zou vastgesteld moeten worden of de bevindingen van dit onderzoek ook gelden voor andere maculopathiën zoals cystoïd en diabetisch macula oedeem. Een andere beperking van deze literatuurstudie is dat de beschreven studies relatief kleinschalig zijn met een maximaal aantal van 93 patiënten. Het merendeel van deze studies zijn retrospectief, wat het gevaar met zich meebrengt dat resultaten selectief betrokken kunnen worden. Het ontwerp van de bestudeerde artikelen, meegenomen in deze literatuurstudie, is verschillend in protocol, methode en beoordelingscriteria. Dit maakt het zeer lastig om de artikelen statistisch te vergelijken. Echter, de trend van deze literatuurstudie suggereert wel dat OCT sensitief is, maar achterblijft in specificiteit in het aantonen van exsudatieve activiteit.

Een andere mogelijke zwakheid die voor alle studies geldt is de beperkte ervaring die de beoordelaars met OCT hebben tegenover de tientallen jaren ervaring in het beoordelen van CNV met FAG (Khurana *et al.*, 2012). SD-OCT lijkt in toenemende mate leidend te worden in de klinische besluitvorming tot behandeling van CNV. Een prospectieve studie onder een grotere populatie zou wenselijk zijn om te bepalen of dat terecht is, de conclusies van deze literatuurstudie te bevestigen en meer inzicht te bieden in de pathofysiologie van CNV.

Conclusie

De hoofdvraag, zoals gesteld in de inleiding van deze literatuurstudie, luidt:

Wat is de functionaliteit van Optical Coherence Tomography ten opzichte van Fluorescentie Angiografie in het aantonen van Choroïdale Neovascularisatie ten gevolge van Macula Degeneratie?

De meerderheid van de bestudeerde artikelen stelt dat SD-OCT nog geen vervanging kan zijn in het stellen van de diagnose CNV door LMD of pathologische myopie. Echter, ook het gebruik van alleen FAG kan leiden tot het missen van die diagnose. Niet elke alteratie in de retinale structuur wordt ook daadwerkelijk door beide technieken waargenomen. FAG en SD-OCT zijn complementair aan elkaar.

SD-OCT heeft een hoge sensitiviteit in het aantonen van CNV, maar een matige specificiteit. FAG en SD-OCT zijn complementair aan elkaar en de combinatie van beide diagnostische technieken zorgt voor een nauwkeurigere methode om CNV door LMD aan te tonen. Is de diagnose eenmaal gesteld, dan is het monitoren van de patiënt met SD-OCT een goede optie. Voordat gestopt wordt met behandelen zou FAG uitgevoerd moeten worden om zeker te zijn van de afwezigheid van exsudatieve activiteit.

SD-OCT is superieur aan TD-OCT als het gaat om het aantonen van exsudatieve activiteit in de retina, op basis van de sensitiviteit en specificiteit. De komst SD-OCT biedt meer inzicht in de pathofysiologie van CNV en is een veelbelovende, nog evoluerende methode in de visualisatie van maculopathie. Aanvullend onderzoek naar de bevindingen gedaan met SD-OCT is nodig om de sensitiviteit en specificiteit van SD-OCT te verhogen.

Literatuurlijst

- Agarwal, A. (2012). *Gass' Atlas of Macular Diseases: Volume one*. Fifth Edition. Elsevier Saunders.
- Agarwal, A. (eds) (2008). *Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography*. Thorofare USA, SLACK Inc.. p 3-28, 35-42, 89-97, 107-121.
- Cukras, C., Wang, Y.D., Meyerle, C.B., Forooghian, F., Chew, E.Y., & Wong, W.T. (2010). Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time-domain vs spectral-domain devices. *Eye*, 24, 775-783.
- Englander, M., Chen, T.C., Paschalis, E.I., Miller, J.W., Kim, I.K. (2013) Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br J Ophthalmol*, 97:460-465.
- Fung, A.E., Lalwani, G.A., Rosenfeld, P.J., Dubovy, S.R., Michels, S., Feuer, W.J., Puliafito, C.A., Davis, J.L., Flynn, H.W., Esquiabro, M. (2007). An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 143, No.4, 566-583.
- Hassenstein, A. & Meyer, C.H.. (2009). Clinical use and research applications of Heidelberg retinal angiography and spectral-domain optical coherence tomography – a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 37: 130-143.
- Introini, U., Casalino, G., Querques, G., Gimeno, A.T., Scotti, F., Bandello, F. (2012). Spectral-Domain OCT in anti-VEGF treatment of myopic choroidal neovascularisation. *Eye*, 26, 976-982.
- Keane, P.A., Liakopoulos, S., Chang, K.T., Heussen, F.M., Ongchin, S.C., Walsh, A.C., Sadda, S.R. (2008). Comparison of the optical coherence tomographic features of choroïdale neovascular membranes in pathological myopia versus age-related macular degeneration, using quantitative subanalysis. *Br J Ophthalmol*, 92:1081-1085.
- Khurana, R.N., Dupas, B., Bressler, N. (2010). Agreement of Time-Domain and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography with Fluorescein Leakage from Choroidal Neovascularisation. *Ophthalmology*, Vol. 117, No. 7, 1376-1380.
- Lira, R.P.C., Oliveira, C.L.A., Marques, M.V.R.B., Silva, A.R., Pessoa, C.C. (2007) Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol*, 70(4):615-618.
- Milani, P., Massacesi, A., Setaccioli, M., Moschini, S., Mantovani, E., Ciaccia, S., Bergamini, F. (2012). Sensitivity of fluorescein angiography alone or with SD-OCT for the diagnosis of myopic choroidal neovascularisation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, published online.
- Bakker, E., Buuren, H. van (2009, p.114-121). *Onderzoek in gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers.
- Padnick-Silver, L., Weinberg, A.B., Lafranco, F.P., Macsai, M.S. (2012). Pilot Study for the Detection of Early Exudative Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Retina*, Vol. 32, No. 6, 1045-1056.
- Puliafito, C.A., Hee, M.R., Schuman, J.S. & Fujimoto, J.G. (2012). *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*.
- Sayagani, K., Sharma, S., Yamamoto, T., Kaiser, P.K. (2009). Comparison of Spectral-Domain versus Time-Domain Optical Coherence Tomography in Management of Age-Related Macular Degeneration with Ranibizumab. *Ophthalmology*, Vol. 116, No. 5, 947-955.
- Spaide, Richard F. (2008). Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 147, No. 4, 644-652.
- Sulzbacher, F., Kiss, C., Munk, M., Deak, G., Sacu, S., Schmidt-Erfurth, U. (2011). Diagnostic Evaluation of Type 2 (Classic) Choroidal Neovascularisation: Optical Coherence Tomography, Indocyanine Green Angiography, and Fluorescein Angiography. *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 152, No. 5, 799-806.
- Yanoff, M., Duker, J.Y., (2009) *Ophthalmology*. 3rd edition. London, Mosby/Elsevier Inc. p 536-544, 651-673

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.