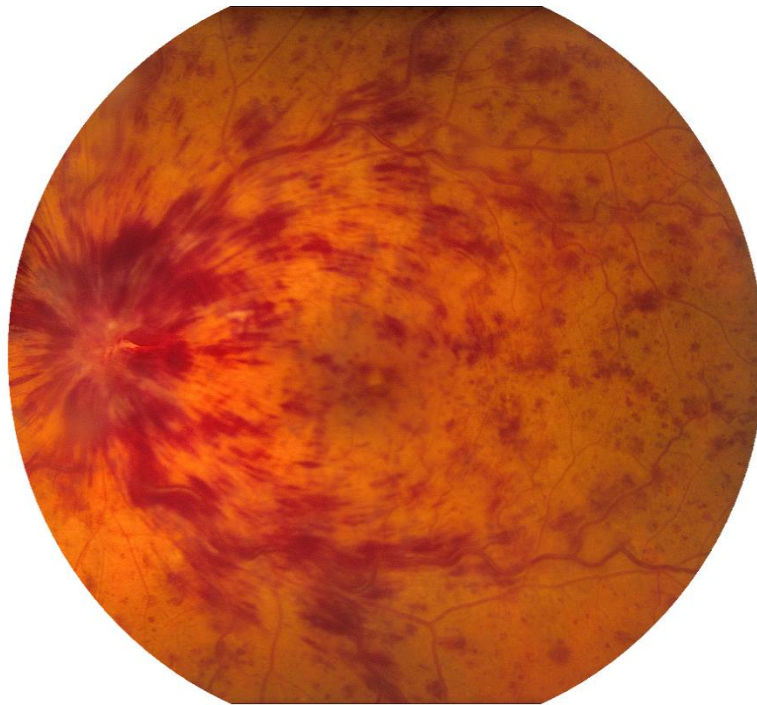


Uitvoeren van Onderzoek

Hogeschool Utrecht, Optometrie

Intravitreale ranibizumab bij macula oedeem door retinale veneuze occlusie



Centrale retinale veneuze occlusie. (www.sightnation.com)

8 juni 2015

Langelaan, D.R.M.
Stalfoort, B.M.M.

1591561
1631433

daniel.langelaan@student.hu.nl
birgitte.stalfoort@student.hu.nl

Samenvatting

Doel:

Retinale veneuze occlusie is een veel voorkomende retinale vaatziekte. Door de occlusie stijgt de intraveneuze en capillaire druk en ontstaat schade aan de capillaire endotheelcellen. Dit leidt tot vaatlekkages en verhoging van de vasculaire endotheliale groeifactor. Ranibizumab bindt zich aan de vasculaire endotheliale groeifactor-A, waardoor de endotheel celproliferatie wordt verminderd en de ontwikkeling van neovascularisatie wordt geremd. Dit zorgt ervoor dat de lekkage en het oedeem afnemen. In hoeverre ranibizumab de visus bij patiënten met een retinale veneuze occlusie verbeterd is nog onbekend en wordt in deze literatuurstudie onderzocht.

Materiaal en methode:

In deze literatuurstudie zijn negen artikelen gebruikt, die gepubliceerd zijn vanaf 2010. Deze artikelen onderzochten de werking van ranibizumab op macula oedeem door retinale veneuze tak- en/of stamocclusie met betrekking tot de visus. De artikelen zijn verkregen via PubMed en Google Scholar.

Resultaten:

De visus van de patiënten met een retinale veneuze takocclusie verbeterde significant in alle onderzoeken. Hetzelfde geldt voor de visus van de enige controle groep, waarbij de patiënten werden geïnjecteerd met placebo injecties. Patiënten met een retinale veneuze stamocclusie toonden een significante visusverbetering, met uitzondering van één onderzoek. Daar was geen significante visusverbetering te zien. De visus van de controlegroepen die placebo injecties ontvingen, verbeterde niet.

Conclusie:

Intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab geven een verbeterend effect op de visus bij patiënten met macula oedeem door retinale veneuze occlusie. De visusverbetering treedt vaak binnen 1 maand op. De visus blijft vervolgens stabiel verbeterd, zolang de benodigde 0,5 mg ranibizumab wordt gegeven.

Zoektermen: Ranibizumab, retinale veneuze occlusie en macula oedeem.

Abstract

Purpose:

Retinal vein occlusion is a common retinal vascular disease. The occlusion increases intravenous and capillary pressure, causing damage to capillary endothelial cells. This leads to vascular leakage and an increase of the vascular endothelial growth factor. Ranibizumab binds to the vascular endothelial growth factor-A, causing endothelial cell proliferation reduction, which inhibits the development of neovascularization. This leads to a decrease of leakage and edema. To what extent ranibizumab improves the visual acuity in patients with retinal vein occlusion is still unknown and will be evaluated in this literature study.

Materials and method:

In this literature study, nine articles were used which were published after 2010. Each article investigated the visual benefits of ranibizumab for macular edema caused by branch and/or central retinal vein occlusion. The articles were obtained from PubMed and Google Scholar.

Results:

The visual acuity of patients with branch retinal vein occlusion improved significantly in all studies. The same applies for the single control group, in which the patients received placebo injections. Patients with central retinal vein occlusion also showed an increase in visual acuity, except for one study where no significant change occurred. The visual acuity of the control groups did not improve until ranibizumab was given.

Conclusion:

Injections of 0.5 mg ranibizumab provides a positive effect on the visual acuity of most patients with macular edema due to retinal vein occlusion. The increase in visual acuity often occurs within 1 month. The visual acuity remains stable, if the required 0.5 mg of ranibizumab is given.

Keywords: Ranibizumab, retinal vein occlusion and macula edema.

Inleiding

Retinale veneuze occlusie (RVO) is internationaal gezien, na diabetische retinopathie, de meest voorkomende retinale vaatziekte en wordt vaak geassocieerd met matig tot ernstig visus verlies. Retinale veneuze takocclusie (BRVO), waarbij 1 kwadrant van de retina is aangedaan, komt vier keer vaker voor dan retinale veneuze stamocclusie (CRVO), waarbij de gehele retina is aangedaan (Campochiaro *et al.*, 2010).

De 15-jaarsprevalentie wereldwijd, is geschat op 1,8% voor BRVO en 0,2% voor CRVO (Laouri *et al.*, 2011). Volgens Augood *et al.* (2008) is de prevalentie in Europa 1,48 van BRVO en 0,42 van CRVO (per 1.000 volwassenen ≥ 30 jaar). Volgens Rogers *et al.* (2010) komt de bilaterale vorm van RVO minder vaak voor dan de unilaterale vorm. Ongeveer 5% van deze gevallen in de Verenigde Staten, Europa, Azië en Australië is bilateraal aangedaan.

Een belangrijke oorzaak van een RVO is arteriosclerose. Bij arteriosclerose raken de wanden van de arteriën verdikt en raken hun elasticiteit kwijt. Op de plekken waar de retinale arteriën en venen elkaar kruisen delen deze vaten een gemeenschappelijk vaatmehulsel (adventitia). Door de verdikking van de arterie ontstaat er druk op de vene, met een BRVO als gevolg. Vaak bevindt deze occlusie zich temporaal in de retina (Kanski & Bowling, 2011). Ook in de nervus opticus delen de vene en arterie een adventitia. Bij een CRVO drukt de atherosclerotische centrale arterie de centrale vene dicht. Hierdoor zijn alle vier de takken afgesloten en zijn alle kwadranten van de retina aangedaan (Kanski & Bowling, 2011).

De exacte pathogenese van de occlusie wordt slecht begrepen (Pece *et al.*, 2011), maar verschillende lokale en systemische factoren lijken een rol te spelen bij de pathologische occlusie van de retinale venen (zie tabel 1). Leeftijd is de belangrijkste risicofactor. In de wereld doen meer dan 50% van de gevallen zich voor bij patiënten ouder dan 65 jaar (Ehlers & Fekrat, 2011; Kanski en Bowling 2011). Hypertensie is aanwezig bij 48% van de RVO patiënten (Ehlers & Fekrat, 2011). Hypertensie komt vaker voor bij BRVO patiënten dan bij CRVO patiënten (Kanski & Bowling, 2011). Hyperlipidemie (cholesterol $>6,5$ mmol/l) is aanwezig bij 20% van de RVO patiënten en diabetes mellitus bij 5% van de patiënten (Ehlers & Fekrat, 2011). Een verhoogde intra-oculaire druk verhoogt het risico op CRVO. Bij jonge vrouwen is de anticonceptiepil de meest voorkomende oorzaak. Bij hoeveel RVO patiënten deze risicofactoren

voorkomen is onbekend. Roken wordt geassocieerd met atherosclerose, maar er is niet aangetoond dat er daadwerkelijk samenhang is met een verhoogd risico op een RVO (Kanski & Bowling., 2011).

Systemische risicofactoren	Lokale risicofactoren
Leeftijd	Verhoogde intra-oculaire druk
Hypertensie	
Hyperlipidemie	
Diabetes Mellitus	

Tabel 1. Systemische en lokale risicofactoren bij een retinale veneuze occlusie.

Een RVO geeft hypoxie van de retina. Dit zorgt voor schade aan de capillaire endotheelcellen en extravasatie van bloedbestanddelen. De weefseldruk stijgt en de perfusie stagneert. Hierdoor treedt meer hypoxie op. Door hypoxie komt een verhoogd niveau van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) vrij. Toename van deze groeifactor zorgt voor neovascularisatie, wat de lekkages verergerd. Deze lekkages veroorzaken oedeem op de retina (Kanski & Bowling, 2011).

Eén van de belangrijkste redenen voor het verlies van het gezichtsvermogen bij een RVO is het ontwikkelen van macula oedeem. Ongeveer 5-15% van de BRVO patiënten ontwikkeld macula oedeem binnen 1 jaar. Bij CRVO patiënten is macula oedeem vaak al aanwezig bij diagnose (Laouri *et al.*, 2011). Behandelingsopties bij macula oedeem door een RVO zijn grid-laser fotocoagulatie, intravitreale injectie van triamcinolonacetonide en intravitreale injectie van anti-VEGF. In het verleden was grid-laser fotocoagulatie de standaard behandeling voor macula oedeem door een BRVO. Uit het artikel van Kim *et al.* (2012) blijkt dat het effect van een grid-laser afhankelijk is van het type occlusie. In deze studie werden patiënten met macula oedeem door een BRVO, met een visus van $\leq 20/40$, behandeld met een grid-laser fotocoagulatie. Dit gaf een significante visusverbetering, in vergelijking met de onbehandelde controlegroep. Bij patiënten met macula oedeem door CRVO was er geen verschil te zien tussen de grid-laser fotocoagulatie en de controlegroep.

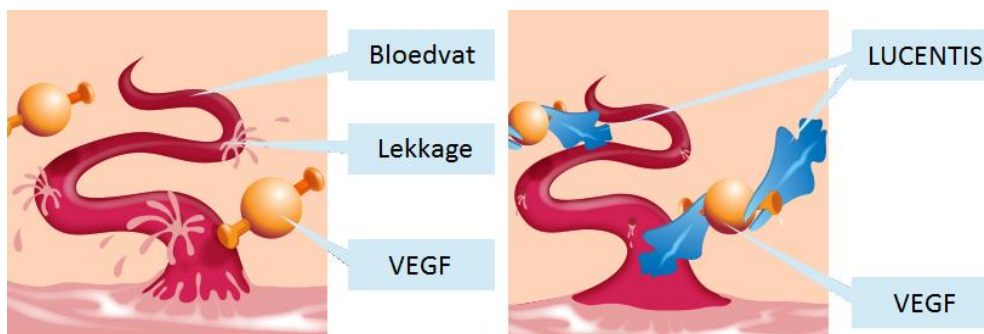
Een andere behandelingsmogelijkheden bij macula oedeem door een RVO is een intravitreale injectie met triamcinolonacetonide. Dit anti-inflammatoire glucocorticoïd vermindert het macula oedeem en verbetert de visus. Het voordeel is dat de triamcinolonacetonide injecties een langere werkingsduur hebben (Wu *et al.*, 2009). De her-injecties die gegeven worden bij een

visus afname en/of toename van de centrale foveale dikte is bij triamcinolonacetonide injecties na drie maanden, terwijl dat bij ranibizumab na 4 weken is (Lim *et al.*, 2011). Echter een groot nadeel is dat 30% van de patiënten cataract en oculaire hypertensie ontwikkelen (Chew *et al.*, 2011). Doordat de voordelen van triamcinolonacetonide niet opwegen tegen de nadelen zijn de intravitreale injecties met triamcinolonacetonide grotendeels vervangen door intravitreale anti-VEGF middelen (Kim *et al.*, 2012).

Ranibizumab (Lucentis®) is een on-label anti-VEGF middel, dat intravitreaal geïnjecteerd wordt (zie figuur 1). Ranibizumab is een onderdeel van een monoklonaal antilichaam en bindt zich aan de VEGF-A. Dat wil zeggen dat het antilichaam specifieke antigenen in het lichaam herkent en zich daaraan bindt. Door de VEGF-A te blokkeren, wordt de endotheel celproliferatie verminderd en de ontwikkeling van neovascularisatie geremd (zie figuur 2). Dit zorgt ervoor dat de lekkage en het oedeem afnemen (European medicines agency, 2014). In hoeverre ranibizumab de visus bij patiënten met een retinale veneuze occlusie verbeterd is nog onbekend en wordt in deze literatuurstudie onderzocht. Bevacizumab is een soortgelijk middel als ranibizumab en wordt ook gebruikt als behandeling van RVO. Ranibizumab heeft een betere retinale penetratie dan bevacizumab, vanwege zijn kleinere moleculaire grootte en hogere bindingsaffiniteit voor VEGF-A. Gezien deze kenmerken is ranibizumab een geschikt middel voor het behandelen van macula oedeem door een RVO (Kim *et al.*, 2012).



Figuur 1. Intravitreale injectie ranibizumab. (www.rgw.com)



Figuur 2. Werking van Ranibizumab. (www.lucetis.com)

Hoeveel injecties nodig zijn voor een optimaal resultaat is per patiënt verschillend. In het Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2015) wordt geadviseerd 3 maanden lang, een maandelijkse intravitreale injectie met 0,5 mg ranibizumab te geven. Na de eerste drie maanden wordt geadviseerd om alleen een injectie te geven als er aan de 'pro re nata' eisen (PRN) wordt voldaan. PRN houdt in dat de patiënt alleen een injectie ontvangt wanneer dit nodig wordt geacht. Dit hangt af van de visus en OCT beelden, beoordeeld door een arts (Zorginstituut Nederland, 2015).

De commissie van het Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2015) geeft aan dat de indicatie van intravitreale ranibizumab injecties bij macula oedeem ten gevolge van BRVO of CRVO nog onvoldoende is beoordeeld. Hoewel bekend is dat ranibizumab macula oedeem vermindert, is weinig bekend over de invloed van ranibizumab op de visus bij patiënten met een RVO (Kim *et al.*, 2012).

RVO is een van de meest voorkomende oorzaken van een plotseling, pijnloos en vaak unilateraal gezichtsverlies. Daarom is het voor de optometrist relevant om te weten wat het effect is van een anti-VEGF behandeling op de visus bij patiënten met macula oedeem door RVO. Ranibizumab is een on-label behandelingsmethode voor macula oedeem, heeft een kleinere moleculaire grootte en een hogere bindingsaffiniteit voor VEGF-A. Hierdoor is gekozen om ranibizumab te onderzoeken. Omdat de visus voor de kwaliteit van leven als belangrijke factor wordt geacht (Langelaan *et al.*, 2009), is gekozen om de visus als uitkomst te nemen. In deze literatuurstudie wordt gekeken naar het effect van intravitreale ranibizumab injecties bij RVO patiënten met macula oedeem met behulp van de volgende onderzoeksvraag:

“Wat is de invloed van intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab op de visus bij patiënten met macula oedeem door retinale veneuze occlusie, in een termijn van 24 maanden?”

Materiaal en methode

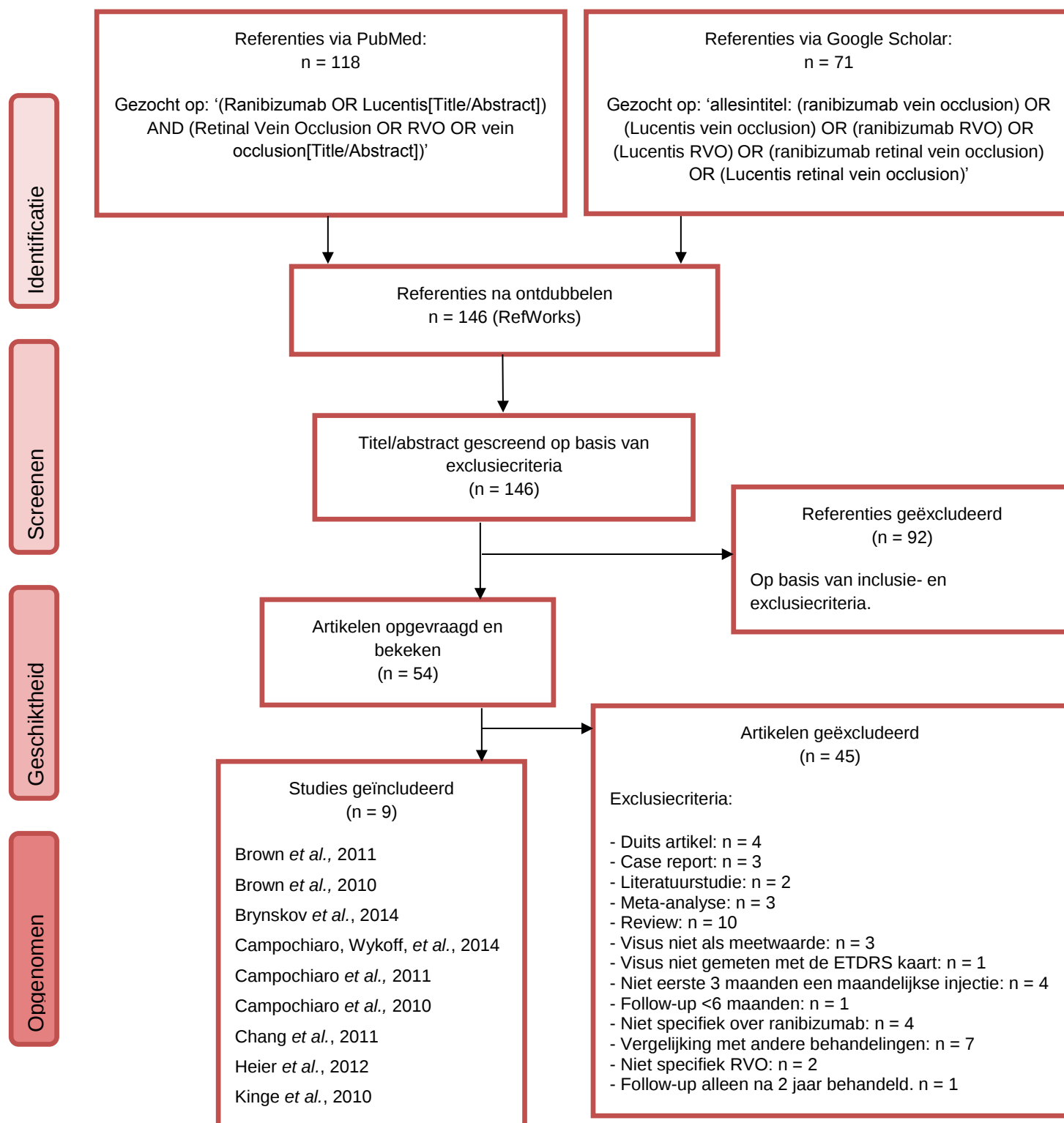
Om antwoord te vinden op de onderzoeksvraag is een literatuurstudie gedaan. De literatuur is gezocht in de online databanken PubMed en Google Scholar. In PubMed is gezocht op '(ranibizumab OR Lucentis [Title/Abstract]) AND (RVO OR vein occlusion OR retinal vein occlusion [Title/Abstract])'. In Google Scholar is gezocht op 'allesintitel: (ranibizumab vein occlusion) OR (Lucentis vein occlusion) OR (ranibizumab RVO) OR (Lucentis RVO) OR (ranibizumab retinal vein occlusion) OR (Lucentis retinal vein occlusion)'.

Via RefWork zijn de gevonden artikelen van PubMed en Google Scholar ontdubbeld. De 146 overgebleven artikelen zijn gescreend op bruikbaarheid. De inclusie- en exclusiecriteria voor deze screening is te zien in tabel 2.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Nederlands- of Engelstalig	Andere talen
Vanaf 2010	Ouder dan 2010
Klinische studies	Meta-analyse, review, case-report of literatuurstudie
Een follow up van minimaal 6 maanden	Een follow up periode korter dan 6 maanden of alleen na 24 maanden
Visus als meetwaarde	Visus niet als meetwaarde
Eerste 3 maanden een maandelijkse injectie	De eerste 3 maanden geen maandelijkse injectie
Visus gemeten met de ETDRS letterkaart	Visus gemeten anders dan met de ETDRS letterkaart
Specifiek over ranibizumab	Ranibizumab in vergelijking met andere behandelingsmethodes
Patiënten met RVO (BRVO/CRVO)	Patiënten met andere aandoeningen

Tabel 2. Inclusie- en exclusiecriteria. ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, RVO = retinale veneuze occlusie, BRVO = retinale veneuze takocclusie, CRVO = retinale veneuze stamocclusie.

Na de screening bleven 54 artikelen over. Deze artikelen zijn opgevraagd en bekeken. Na het bekijken, zijn 45 artikelen geëxcludeerd op basis van de inclusie- en exclusiecriteria (zie figuur 3). De 9 overgebleven artikelen zijn geschikt om de vraagstelling te beantwoorden.



Figuur 3. Flowchart zoekstrategie. RVO = retinale veneuze occlusie, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, n = aantal.

Resultaten

In deze literatuurstudie zijn in totaal 9 onderzoeken met elkaar vergeleken. De follow-up van deze 9 onderzoeken wisselen tussen de 6 en 24 maanden. 5 onderzoeken gaan over BRVO patiënten en 7 onderzoeken gaan over CRVO patiënten. In alle onderzoeken werd de visus gemeten met de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letterkaart. In deze literatuurstudie worden de resultaten van BRVO en CRVO patiënten apart besproken om het overzicht te behouden. In tabel 3 zijn de inclusiecriteria van alle artikelen te zien.

Artikel	BRVO/ CRVO/ Beide	Inclusiecriteria
BRAVO/ CRUISE studie		
BRAVO studie (Campochiaro <i>et al.</i> , 2010; Brown <i>et al.</i> , 2011; Heier <i>et al.</i> , 2012)	BRVO	Leeftijd ≥ 18 jaar; BCVA: 20/400 – 20/40; CFT ≥ 250 μm . Gediagnostiseerd < 12 maanden (na screening).
CRUISE studie (Brown <i>et al.</i> , 2010; Campochiaro <i>et al.</i> , 2011; Heier <i>et al.</i> , 2012)	CRVO	Leeftijd ≥ 18 jaar; BCVA: 20/320 – 20/40; CFT ≥ 250 μm . Gediagnostiseerd < 12 maanden (na screening).
Overige studies		
Brynskov <i>et al.</i>, 2014	Beide	Patiënten met RVO die intravitreale ranibizumab ontvingen van januari 2011 tot april 2013.
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i>, 2014	Beide	Leeftijd ≥ 18 jaar; BCVA 20/320 – 20/40; CFT ≥ 300 μm .
Chang <i>et al.</i>, 2011	CRVO	Leeftijd > 50 jaar; BCVA 6 – 73 letters; Symptomen ≤ 6 maanden aanwezig;
Kinge <i>et al.</i>, 2010	CRVO	Leeftijd ≥ 18 jaar; BCVA 20/800 – 20/40; CFT ≥ 250 μm .

Tabel 3. Inclusiecriteria van alle artikelen. RVO = retinale veneuze occlusie, BRVO = retinale veneuze takocclusie, CRVO = retinale veneuze stamocclusie, BCVA = best gecorrigeerde visus, CFT = Centrale foveale dikte.

Het onderzoek van Campochiaro *et al.* (2010), Brown *et al.* (2011) en Heier *et al.* (2012), oftewel de BRAVO studie, onderzocht BRVO patiënten. Het onderzoek van Brown *et al.* (2010), Campochiaro *et al.* (2011) en Heier *et al.* (2012), oftewel de CRUISE studie, onderzocht CRVO patiënten. Deze 2 onderzoeken worden in deze literatuurstudie als de BRAVO en CRUISE studie omschreven.

Retinale veneuze takocclusie

De BRVO patiënten uit de onderzoeken van Campochiaro *et al.* (2010), Brown *et al.* (2011), Heier *et al.* (2012), Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014) en Brynskov *et al.* (2014) zijn met elkaar vergeleken. De demografische gegevens van deze artikelen zijn weergegeven in tabel 4.

Artikel	Follow-up periode in maanden	Studietype	BRVO/ CRVO/ Beide	Aantal pt. met BRVO	Gem. leeftijd in jaren. (Range, SD)	Man/vrouw
BRAVO studie						
Campochiaro <i>et al.</i> , 2010	0 – 6	RCT, multicenter, dubbel gemaskeerd.	BRVO	397	66,4 (26-91, SD 11,9)	212/185
Brown <i>et al.</i> , 2011	6 – 12			397	66,4 (26-91, SD 11,9)	212/185
Heier <i>et al.</i> , 2012	12 – 24	RCT, multicenter, open onderzoeksopzet.	Beide	304	67,4 (SD 11,9)	158/146
OVERIG						
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i> , 2014	15	Prospectief, gerandomiseerd, onderzoeker gemaskeerd.	Beide	115	66,3* (SD 12,4)*	118/84*
Brynskov <i>et al.</i> , 2014	12 (gem.)	Prospectief, open onderzoeksopzet.	Beide	57	67 (SD 13)	31/26

Tabel 4. Demografische gegevens artikelen met BRVO patiënten. BRVO = retinale veneuze takocclusie, CRVO = retinale veneuze stamocclusie, pt. = patiënten, gem. = gemiddelde, SD = standaard deviatie, RCT = randomized controlled trial, * = waarde van gehele patiëntengroep (BRVO en CRVO).

Elk artikel onderzocht patiënten die minimaal de eerste 3 maanden een maandelijkse injectie ontvingen. Vervolgens moesten de patiënten aan de PRN eisen voldoen om een herhaling van de injectie te krijgen. In tabel 5 is te zien wat deze PRN eisen zijn. Tevens is te zien hoeveel maandelijkse injecties gegeven werden aan alle patiënten en welke onderzoeken een controlegroep gebruikten. Deze controlegroepen ontvingen sham injecties. Dat wil zeggen dat deze groepen een placebo injectie ontvingen in plaats van ranibizumab. Dit werd gedaan door een naaldloze spuit tegen het oog aan te drukken.

Artikel	Aantal maandelijkse injecties	PRN eisen	Sham	Groepen	Gem. aantal injecties
BRAVO studie					
Campochiaro <i>et al.</i>, 2010	Eerste 6 maanden	BCVA ≤20/40 of CFT ≥250 µm.	Ja	0,5 mg Sham/0,5 mg	5,7 5,7
Brown <i>et al.</i>, 2011		BCVA ≤20/40 of CFT ≥250 µm.	Nee	0,5 mg Sham/0,5 mg	2,7 3,6
Heier <i>et al.</i>, 2012		CFT ≥250 µm of als de oedeem volgens de arts verbetering in visus tegenhoudt.	Nee	0,5 mg Sham/0,5 mg	2,1 2,0
OVERIG					
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i>, 2014	Eerste 7 maanden*	BCVA ≤20/40 of aanhoudende/ terugkerende verdikking op de OCT.	Nee	Maandelijks PRN	14,5 (SD 1,0)** 10,6 (SD 2,0)**
Brynskov <i>et al.</i>, 2014	Eerste 3 maanden	Verbetering in BCVA of verbetering in nog aanwezige macula oedeem.	Nee	-	5

Tabel 5. Gegevens artikelen met BRVO patiënten. BRVO = retinale veneuze takocclusie, PRN = pro re nata, BCVA = best gecorrigeerde visus, CFT = centrale foveale dikte, OCT = Optical Coherence Tomography, gem. = gemiddelde, SD = standaard deviatie, * = de maandelijkse groep bleef na maand 7 maandelijkse injecties ontvangen tot maand 15, ** = waarde van gehele patiëntengroep (BRVO en CRVO).

In tabel 5 is te zien dat alleen de BRAVO studie (Campochiaro et al. 2010) een controlegroep bevatte met BRVO patiënten. De 0,5 mg groep uit de BRAVO studie ontving 0,5 mg ranibizumab vanaf maand 0. De sham/0,5 mg groep ontving tot maand 6 sham injecties en ging vervolgens over op 0,5 mg ranibizumab injecties.

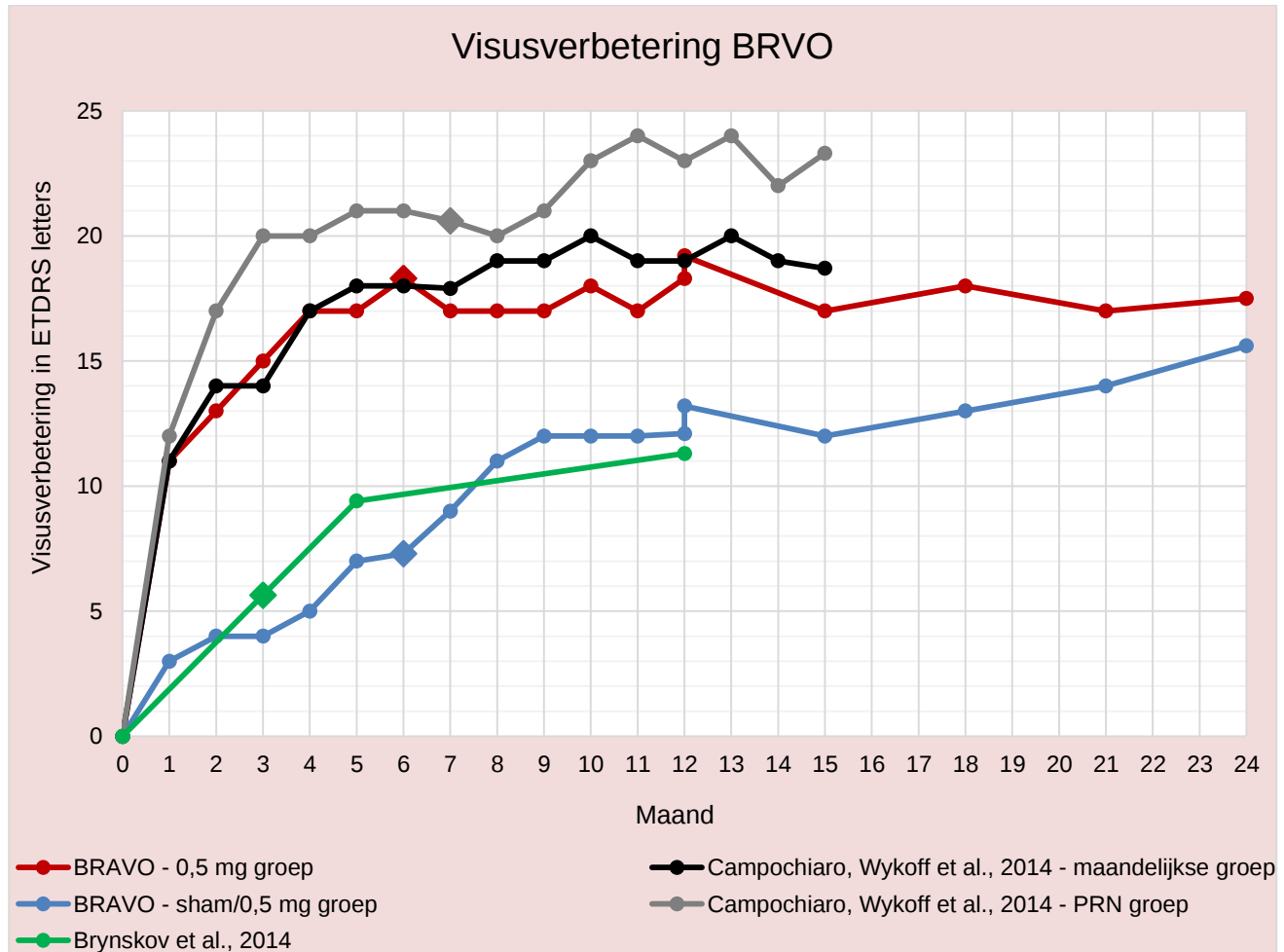
Ook Campochiaro, Wykoff et al. (2014) beschikte over 2 groepen. De maandelijkse groep ontving 15 maanden lang maandelijkse ranibizumab injecties, terwijl de PRN groep maandelijkse injecties kreeg tot maand 7, waarna over werd gegaan op PRN injecties.

In tabel 6 staan de resultaten van de BRVO patiënten. Te zien is in welke periode de patiënten een maandelijkse ranibizumab (blauw) of sham injectie ontvingen (groen) en in welke periode de patiënten alleen ranibizumab injectie ontvingen als ze aan de PRN eisen voldeden (geel).

Gemiddelde visusverbetering bij BRVO patiënten in ETDRS letters per maand																				
Studie	groep	Pt.	Begin Visus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12*	15	18	21	24
BRAVO studie (Campochiaro <i>et al.</i> , 2010; Brown <i>et al.</i> , 2011; Heier <i>et al.</i> , 2012)	0,5 mg	n = 131	53,0	±11	±13	±15	±17	±17	18,3 P < 0,0001	±17	±17	±17	±18	±17	18,3 P < 0,01	19,2 *	±17	±18	±17	17,5
	sham/ 0,5 mg	n = 132	54,7	±3	±4	±4	±5	±7	7,3	±9	±11	±12	±12	±12	12,1	13,2 *	±12	±13	±14	15,6
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i> , 2014	Maand.	n = 48	Niet bekend	±11	±14	±14	±17	±18	±18	17,9	±19	±19	±20	±19	±19		18,7			
	PRN	n = 50	Niet bekend	±12	±17	±20	±20	±21	±21	20,6	±20	±21	±23	±24	±23		23,3			
Brynskov <i>et al.</i> , 2014	-	n = 57	54,7	-	-	-	-	9,4 P < 0,0001	-	-	-	-	-	-	11,3 P < 0,0001					
Blauw = maandelijkse ranibizumab injecties																				
Groen = maandelijkse sham injecties																				
Geel = PRN injecties																				

Tabel 6. Gemiddelde visusverbetering in ETDRS letters bij BRVO patiënten per maand. BRVO = retinale veneuze takocclusie, PRN = pro re nata, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, **vetgedrukte cijfers** = exacte waarde uit gegevens van de artikelen, ± = Geschatte waarde uit gegevens grafieken uit de artikelen, * = Nieuwe gemiddelde visusverbetering van kleinere patiëntengroep in de 0,5 mg groep (n = 104) en sham/0,5 mg groep (n = 97) door de overgang op Heier *et al.* (2012), Pt. = patiënt, n = aantal, Maand. = maandelijks.

In figuur 4 is de visusverbetering per onderzoek weergegeven in een grafiek. Door een verandering in het aantal patiënten in de BRAVO studie (Heier *et al.*, 2012), vindt op maand 12 een verandering in de gemiddelde visusverbetering plaats.



Figuur 4. Gemiddelde visusverbetering in ETDRS letters bij BRVO patiënten. Periode van 0 tot en met 24 maanden. BRVO = retinale veneuze takocclusie, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, PRN = pro re nata. ♦ = overgang op pro re nata injecties.

De 0,5 mg groep van de BRAVO studie (Brown *et al.*, 2011) liet op maand 12 een gemiddelde visusverbetering van 18,3 letters zien. Het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014) liet een gemiddelde visusverbetering van 11,3 letters zien op maand 12 ($P < 0,0001$). Het verschil in visusverbetering op maand 12 tussen deze onderzoeken was 7 letters.

De BRAVO studie (Campochiaro *et al.*, 2010) vergeleek 0,5 mg ranibizumab injecties met sham injecties. Het verschil in visusverbetering tussen de 0,5 mg groep en de sham/0,5 mg groep was 11 letters op maand 6 ($P < 0,0001$), 6,2 letters op maand 12 ($P < 0,01$) en 1,9 letters op maand 24.

In het onderzoek van Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014) werden maandelijkse en PRN injecties met elkaar vergeleken. Het verschil in de gemiddelde visusverbetering was tussen de maandelijkse en PRN groep 2,7 letters op maand 7 ($P = 0,157$) en 4,7 letters op maand 15 ($P = 0,048$).

BRVO patiënten kregen in alle onderzoeken, behalve in het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014), lasercoagulatie wanneer de 0,5 mg ranibizumab of sham injecties niet voldoende verbetering gaven. In tabel 7 is te zien wat de criteria voor de mogelijkheid tot lasercoagulatie was. Ook is te zien hoeveel patiënten aan het eind van de studie een lasercoagulatie ondergingen.

Studie	Wanneer	Eisen voor het ontvangen van lasercoagulatie	% behandelde pt.
BRAVO studie			
Campochiaro <i>et al.</i>, 2010	Maand 3, 4 of 5	- Bloedingen voldoende geklaard om veilig te laseren. - Visus $\leq 20/40$ of CFT $\geq 250\mu\text{m}$. - Sinds 3 maanden < 5 letters BCVA of $< 50\mu\text{m}$ CFT verbetering.	19,8% - 0,5 mg 54,5% - sham/0,5 mg
Brown <i>et al.</i>, 2011	Maand 9,10 of 11	Maximaal 1 behandeling tijdens maand 3-6 en 1 tijdens maand 9-12.	23,7% - 0,5 mg 23,5% - sham/0,5 mg
Heier <i>et al.</i>, 2012	Maand 12-24	Visus $\leq 20/40$ door macula oedeem.	11% - 0,5 mg 9% - sham/0,5 mg
OVERIG			
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i>, 2014	Vanaf maand 6	- Aanhoudend oedeem op OCT dat bijdroeg aan visusverlies. - Geen laserbehandeling sinds 6 maanden. - Maximaal 2 behandelingen tijdens de studie.	Niet benoemd.
Brynskov <i>et al.</i>, 2014	Geen	-	-

Tabel 7. Gegevens lasercoagulatie behandeling bij BRVO patiënten. Pt. = patiënt, CFT = centrale foveale dikte, BCVA = best gecorrigeerde visus, OCT = Optical Coherence Tomography.

In het onderzoek van Heier *et al.* (2012) werden 18 van de 205 patiënten met lasercoagulatie behandeld. 17 patiënten werden eenmaal behandeld en 1 patiënt werd tweemaal behandeld tijdens het onderzoek.

Retinale veneuze stamocclusie

De CRVO patiënten uit de onderzoeken van Brown *et al.* (2010), Campochiaro *et al.* (2011), Heier *et al.* (2012), Chang *et al.* (2011), Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014), Brynskov *et al.* (2014) en Kinge *et al.* (2010) zijn met elkaar vergeleken. De demografische gegevens van deze artikelen zijn weergegeven in tabel 8.

Artikel	Follow-up periode in maanden	Studietype	BRVO/ CRVO/ Beide	Aantal pt. met CRVO	Gem. leeftijd in jaren. (Range, SD)	Man/vrouw
CRUISE studie						
Brown <i>et al.</i> , 2010	0 – 6	RCT, multicenter, dubbel gemaskeerd.	CRVO	392	66,4 (20-91, SD 12,4)	223/169
Campochiaro <i>et al.</i> , 2011	6 - 12			392	66,4 (20-91, SD 12,4)	223/169
Heier <i>et al.</i> , 2012	12 - 24	RCT, multicenter, open onderzoeksopzet.	Beide	304	68,4 (SD 11,8)	172/132
OVERIG						
Chang <i>et al.</i> , 2011	36	Prospectief, open onderzoeksopzet.	CRVO	35	66,4 (58,0-74,5)	18/17
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i> , 2014	15	Prospectief, gerandomiseerd, onderzoeker gemaskeerd.	Beide	87	66,3* (SD 12,4)*	118/84*
Brynskov <i>et al.</i> , 2014	12 (gem.)	Prospectief, open onderzoeksopzet.	Beide	49	71 (SD 10)	34/15
Kinge <i>et al.</i> , 2010	6	RCT, multicenter, dubbel gemaskeerd.	CRVO	32	72 (52-88)	16/13

Tabel 8. Demografische gegevens artikelen met CRVO patiënten. BRVO = retinale veneuze takocclusie, CRVO = retinale veneuze stamocclusie, pt. = patiënten, Gem. = gemiddelde, SD = standaard deviatie, RCT = randomized controlled trial, * = waarde van gehele patiëntengroep (BRVO en CRVO).

Hoeveel maandelijks injecties de patiënten uit deze onderzoeken ontvingen, wat vervolgens de PRN eisen waren voor het voortzetten van de injecties, is te zien in tabel 9. Tevens is te zien of deze onderzoeken een sham groep gebruikte.

Artikel	Aantal maandelijkse injecties	PRN eisen	Sham	Groepen	Gem. aantal injecties
CRUISE studie					
Brown <i>et al.</i>, 2010	Eerste 6 maanden	BCVA ≤20/40 of CFT ≥250 μm	Ja	0,5 mg Sham/0,5 mg	5,7 5,7
Campochiaro <i>et al.</i>, 2011		BCVA ≤20/40 of CFT ≥250 μm	Nee	0,5 mg Sham/0,5 mg	3,3 3,7
Heier <i>et al.</i>, 2012		CFT ≥250 μm of als de oedeem volgens de arts verbetering in visus tegenhoudt.	Nee	0,5 mg Sham/0,5 mg	3,5 2,9
OVERIG					
Chang <i>et al.</i>, 2011	Eerste 3 maanden	Bloedingen of CFT van >250 μm.	Nee	-	17,2 (±4,6; range 10-25)
Campochiaro <i>et al.</i>, 2014	Eerste 7 maanden*	BCVA ≤20/40 of aanhoudende/terugkerende verdikking op de OCT.	Nee	maandelijks PRN	14,5 (SD 1,0)** 10,6 (SD 2,0)**
Brynskov <i>et al.</i>, 2014	Eerste 3 maanden	Verbetering in BCVA of verbetering in nog aanwezige macula oedeem.	Nee	-	6
Kinge <i>et al.</i>, 2010	Eerste 3 maanden	Aanhoudend oedeem, op oordeel van de arts.	Ja	0,5 mg Sham/0,5 mg	4,3 (±0,9) 5,5 (±1,1)

Tabel 9. Gegevens artikelen met CRVO patiënten. CRVO = retinale veneuze stamocclusie, PRN = pro re nata, BCVA = best gecorrigeerde visus, CFT = centrale foveale dikte, OCT = Optical Coherence Tomography, gem. = gemiddelde, SD = standaard deviatie, * = de maandelijkse groep ging na maand 7 door met maandelijkse injecties tot maand 15, ** = waarde van gehele patiëntengroep (BRVO en CRVO).

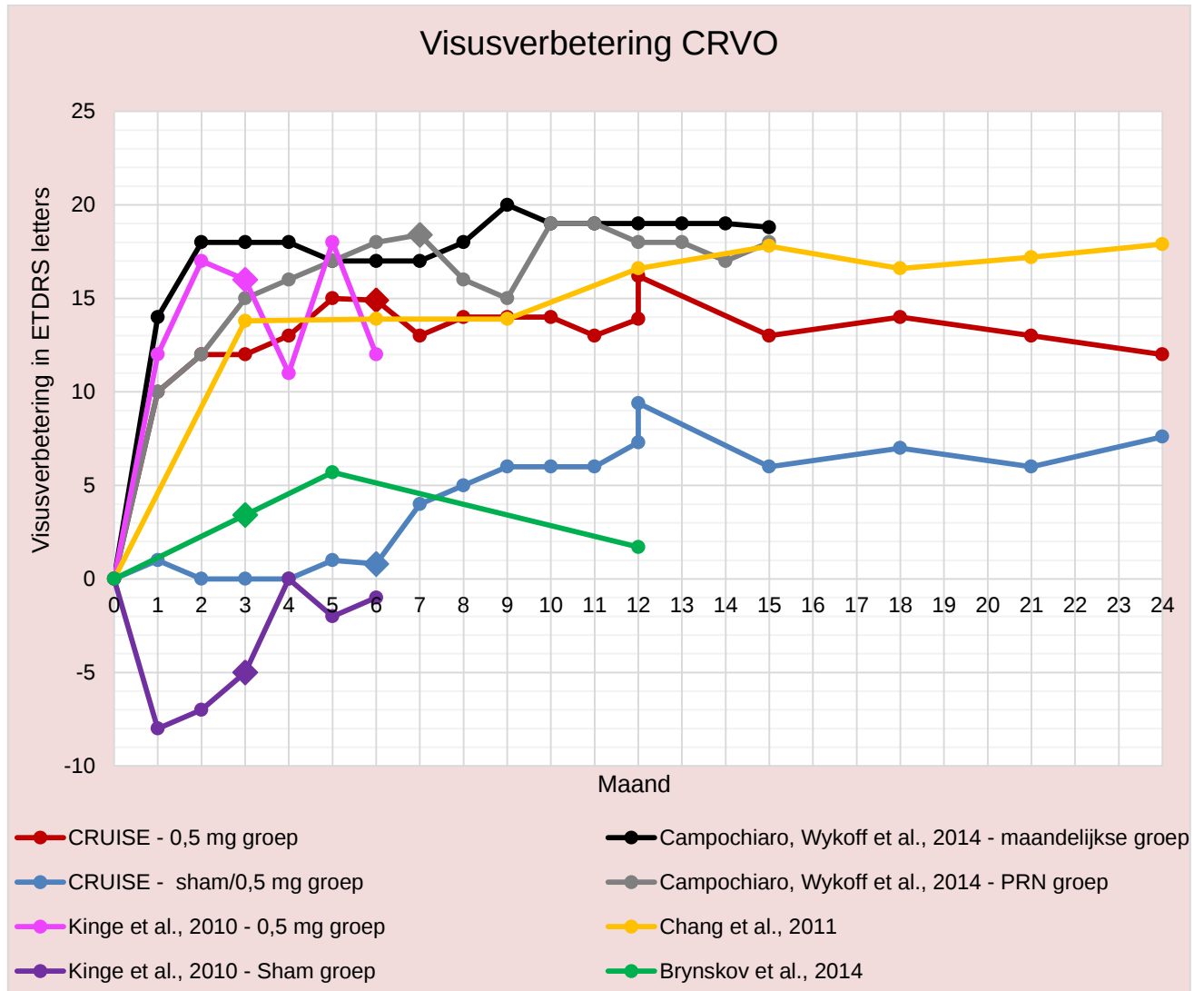
Het onderzoek van Chang *et al.* (2011) gaf CRVO patiënten totaal gemiddeld 17,2 $\pm$ 4,6 injecties (range 10-25). In de periode van 0 tot 12 maanden ontvingen de patiënten gemiddeld 10,2 $\pm$ 2,2 injecties (range 4-13) en in de periode van 12-24 maanden waren dit gemiddeld 6,6 $\pm$ 3,6 injecties (range 0,12).

De resultaten van de onderzoeken met CRVO patiënten zijn te zien in tabel 10. Hierin is te zien in welke periode de patiënten een maandelijkse injectie met ranibizumab (blauw) of sham (groen) ontvingen en in welke periode de patiënten alleen een injectie met ranibizumab (geel) of sham (paars) ontvingen als ze aan de PRN eisen voldeden.

Gemiddelde visusverbetering bij CRVO patiënten in ETDRS letters per maand																				
Studie	Groep	Pt.	Begin visus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12*	15	18	21	24
CRUISE (Brown <i>et al.</i> , 2010; Campochiaro <i>et al.</i> , 2011; Heier <i>et al.</i> , 2012)	0,5mg	n = 130	48,1	±10	±12	±12	±13	±15	14,9 P < 0,0001	±13	±14	±14	±14	±13	13,9 P < 0,001	16,2 *	±13	±14	±13	12
	sham/ 0,5 mg	n = 130	49,2	±1	±0	±0	±0	±1	0,8	±4	±5	±6	±6	±6	7,3	9,4 *	±6	±7	±6	7,6
Chang <i>et al.</i> , 2011	-	n = 35	44,2	-	-	13,8 P < 0,001	-	-	13,9 P < 0,001	-	-	13,9 P < 0,001	-	-	16,6 P < 0,001	17,8 P < 0,001	16,6 P < 0,001	17,2 P < 0,001	17,9 P < 0,001	
Campochiaro, Wykoff <i>et al.</i> , 2014	Maand.	n = 37	Niet bekend	±14	±18	±18	±18	±17	±17	17	±18	±20	±19	±19	±19		18,8			
	PRN	n = 46	Niet bekend	±10	±12	±15	±16	±17	±18	18,4	±16	±15	±19	±19	±18		18			
Brynskov <i>et al.</i> , 2014	-	n = 49	51,2	-	-	-	-	5,7 P < 0,0001	-	-	-	-	-	-	1,7 P = 0,50					
Kinge <i>et al.</i> , 2010	0,5 mg	n = 15	45	12 P = 0,002	16 P = 0,001	16 P = 0,001	±11	±18	12 P = 0,040											
	Sham	n = 14	41	-8 P = 0,055	-8 P = 0,055	-5 P = 0,261	±0	±-2	-1 P = 0,765											
Blauw = Maandelijkse ranibizumab injectie																				
Groen = Maandelijkse sham injectie																				
Geel = PRN ranibizumab injectie																				
Paars = Maandelijks ranibizumab injectie																				

Tabel 10. Gemiddelde visusverbetering in ETDRS letters bij CRVO patiënten per maand. CRVO = retinale veneuze stamocclusie, PRN = pro re nata, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, **vetgedrukte cijfers** = exacte waarde uit gegevens van de artikelen, ± = Geschatte waarde uit gegevens grafiek uit de artikelen, * = Nieuwe gemiddelde visusverbetering van kleinere patiëntengroep in de 0,5 mg groep (n = 99) en sham/0,5 mg groep (n = 98) door de overgang op Heier *et al.* (2012), Pt. = patiënt, n = aantal, Maand. = maandelijks.

In figuur 5 is de visusverbetering per maand weergegeven in een grafiek. Op maand 12 vind er in de CRUISE studie (Heier *et al.*, 2012) een verandering in de gemiddelde visusverbetering plaats door een verandering in het aantal patiënten.



Figuur 5. Gemiddelde visusverbetering in ETDRS letters bij CRVO patiënten. Periode van 0 tot en met 24 maanden. CRVO = retinale veneuze stamocclusie, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, PRN = pro re nata, ♦ = overgang op pro re nata injecties.

De CRVO patiënten uit Chang *et al.* (2011) hadden op week 1 een visusverbetering van 9,8 letters ($P < 0,001$).

De CRUISE studie (Brown *et al.*, 2010) en Kinge *et al.* (2011) bevatten een controlegroep. In deze onderzoeken werden 0,5 mg ranibizumab injecties vergeleken met sham injecties. Het verschil in de visusverbetering tussen 0,5 mg groep en sham groep in het onderzoek van Kinge *et al.* (2011) was 20 letters op maand 1 ($P = 0,001$), 21 letters op maand 3 ($P = 0,001$) en 13 letters op maand 6 ($P = 0,067$). In de CRUISE studie (Brown *et al.*, 2010; Campochiaro *et al.*, 2011; Heier *et al.*, 2012) was het verschil tussen de 0,5 mg groep en sham/0,5 mg groep 14,1 op maand 6 ($P < 0,0001$), 6,6 letters op maand 12 ($P < 0,001$) en 4,4 letters op maand 24.

In het onderzoek van Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014) werden maandelijks en PRN injecties met elkaar vergeleken. Het verschil in de gemiddelde visusverbetering was tussen de maandelijks en PRN groep 1,4 letters op maand 7 ($P > 0,05$) en 0,8 letters op maand 15 ($P > 0,05$).

Discussie

Uit de resultaten is te herleiden dat intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab de visus verbetert bij RVO patiënten met macula oedeem. De visus van de BRVO patiënten verbeterde in alle onderzoeken significant. Ook de visus van de sham/0,5 mg groep uit de BRAVO studie (Campochiaro *et al.*, 2010) verbeterde in de eerste 6 maanden significant, toen zij sham injecties ontvingen. De eindvisus van de sham/0,5 mg groep en de 0,5 mg groep uit de BRAVO studie (Campochiaro *et al.*, 2010) zijn nagenoeg gelijk, met een verschil van 1,9 letters op maand 24. De visus van de CRVO patiënten lijkt niet te verbeteren zonder behandeling. Bij het behandelen met 0,5 mg ranibizumab stijgt de visus al snel significant en blijft deze significant verbeterd. Alleen in het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014) lijkt 0,5 mg ranibizumab geen verbetering te tonen over een termijn van 12 maanden.

Binnen deze literatuurstudie zijn minder artikelen over BRVO (n= 5), dan over CRVO (n= 7) gebruikt. Het kan zijn dat nuttige artikelen over BRVO en/of CRVO gemist zijn bij het doorzoeken van Google Scholar, omdat de gebruikte zoektermen in de titel voor moesten komen. Zo zijn mogelijk artikelen gemist waarvan de zoektermen niet in de titel voorkwamen, maar wel in het abstract.

Van de 5 artikelen over BRVO patiënten werden de patiënten alleen in de BRAVO studie (Heier *et al.*, 2012) tot en met maand 24 vervolgd. De CRVO patiënten werden door 2 studies, Chang *et al.* (2011) en CRUISE (Heier *et al.*, 2012), tot en met 24 maanden gevolgd. Doordat de periode van maand 15 tot en met 24 door 1 studie bij BRVO en 2 studies bij CRVO onderzocht werden, zijn de resultaten uit deze periode minder betrouwbaar dan de resultaten uit de periode van maand 0 tot en met 15.

In deze literatuurstudie is niet gekeken naar de centrale foveale dikte van de patiënten. In de literatuur verschillen de meningen over het verband tussen de centrale foveale dikte en de visus. Het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014) laat zien dat de visusverbetering en vermindering van de centrale foveale dikte nauwelijks met elkaar correleren, terwijl Martinet *et al.* (2012), met behulp van statistische analyse, aantoont dat de visus wel een omgekeerde correlatie heeft met de centrale foveale dikte. Omdat de visus voor de kwaliteit van leven als belangrijke factor wordt geacht (Langelaan *et al.*, 2009), is gekozen om dit als eindpunt te nemen in deze studie.

In deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van een uitgebreide zoekstrategie. Door synoniemen te gebruiken van de zoektermen, is de kans om artikelen te missen verminderd. Verder is de zoekstrategie volledig gedocumenteerd, waardoor de studie navolgbaar is.

Bij het zoeken van de artikelen werden alleen artikelen geïnccludeerd waarin de visus gemeten werd met de ETDRS letterkaart. Hier is voor gekozen omdat het mogelijk is dat visusgetallen kunnen variëren bij het gebruik van verschillende visuskaarten. Uit een cross-sectioneel onderzoek van Falkenstein *et al.* (2008) blijkt dat vooral bij een lage visus, de gemeten visus hoger uitkomt bij de ETDRS letterkaart dan bij de Snellen letterkaart. Doordat in deze literatuurstudie bij elk onderzoek de ETDRS letterkaart wordt gebruikt, zijn deze onderzoeken op dit gebied goed vergelijkbaar.

In deze literatuurstudie wordt gekeken naar het verschil tussen maandelijks en PRN injecties. Hierdoor ontstaat een beter beeld over de veranderingen, op het moment dat men over gaat op PRN injecties. Zo is bij de CRVO patiënten uit het onderzoek van Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014) te zien dat vanaf maand 7 tot maand 9 een lichte vermindering van de visusverbetering plaatsvindt bij de PRN groep. Vanaf maand 7 kreeg deze groep PRN injecties 0,5 mg ranibizumab. Het gemiddelde aantal injecties is hierdoor lager dan in de maandelijks groep. Wanneer de 0,5 mg groepen uit BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2011) en CRUISE (Brown *et al.*, 2010; Campochiaro *et al.*, 2011) na maand 6 overgaan op PRN injecties, is ook hier een kleine vermindering te zien van de visusverbetering. Ook in de 0,5 mg groep uit het onderzoek van Kinge *et al.* (2010) is te zien dat bij het starten van de PRN injecties de visusverbetering vermindert. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat een vermindering van 0,5 mg ranibizumab injecties zorgt voor een vermindering van de visusverbetering. Echter, uit de resultaten blijkt dat deze vermindering zich vaak weer binnen enkele maanden herstelt.

De follow-up lengte van deze literatuurstudie geeft een betrouwbaar beeld over de werking van 0,5 mg ranibizumab. Uit de resultaten blijkt dat er in de periode van maand 12 tot en met 24 weinig verandering plaatsvindt in de visusverbetering. Hierdoor is het minder waarschijnlijk dat de resultaten veranderen bij een langere follow-up lengte. Dit wordt onderbouwd door het onderzoek van Campochiaro, Sophie *et al.* (2014), een vervolg op de BRAVO en CRUISE studie

met een follow-up van 48 maanden. Uit deze vervolgstudie blijkt dat de visus van de patiënten met een RVO gedurende het hele onderzoek stabiel blijft.

BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010), CRUISE (Brown *et al.*, 2010) en Kinge *et al.* (2010) maken gebruik van een controlegroep. Door een controlegroep kan worden uitgesloten dat het effect niet te wijten is aan systemische fouten (Polgar & Ng, 2005). Ook brengt een controlegroep het natuurlijke ziektebeloop in beeld (Kinge *et al.* 2010).

In de BRAVO (Brown *et al.*, 2011) en CRUISE studie (Campochiaro *et al.*, 2011) starten de patiënten uit de sham/0,5 mg groep met 6 maanden lang sham injecties. Zij zijn daardoor later met de behandeling 0,5 mg ranibizumab begonnen dan de patiënten uit de 0,5 mg groep. Het macula oedeem van de patiënten uit de sham/0,5 mg groep blijft daardoor 6 maanden langer onbehandeld. Toch laat de sham groep, na het starten van de ranibizumab behandeling, een visusverbetering zien. Deze nadert de visusverbetering van de 0,5 mg groep in een termijn van 24 maanden. Hieruit blijkt dat 0,5 mg ranibizumab ook een gunstig effect heeft bij patiënten met een RVO die langere tijd aanwezig is.

In alle onderzoeken, behalve bij Brynskov *et al.* (2014), kregen BRVO patiënten de mogelijkheid tot lasercoagulatie wanneer de 0,5 mg ranibizumab of sham injecties onvoldoende verbetering gaven. Het is mogelijk dat de visusverbetering mede tot stand wordt gebracht door de lasercoagulatie, maar de directe visusverbetering na 1 maand toont aan dat de behandeling met 0,5 mg ranibizumab een groot voordeel heeft ten opzichte van lasercoagulatie alleen. Dit wordt verder onderbouwd door de sham/0,5 mg groep uit de BRAVO studie (Campochiaro *et al.*, 2010), die de eerste 6 maanden alleen de mogelijkheid had om lasercoagulatie te ondergaan. Uit de resultaten blijkt dat de visusverbetering van deze groep achterblijft, ten opzichte van de groepen die 0,5 mg ranibizumab gecombineerd met lasercoagulatie ontvangen. Patiënten met retinale bloedingen in de macula kunnen vaak niet gelijk worden behandeld met lasercoagulatie. Het duurt vaak enkele maanden voordat de bloedingen voldoende geklaard zijn om lasercoagulatie veilig uit te voeren (Campochiaro *et al.*, 2010). Tijdens deze maanden kan het macula oedeem verergeren en kan onherstelbaar visusverlies optreden (Campochiaro *et al.*, 2010).

De sham/0,5 mg groep uit BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010) laat tijdens de eerste 6 maanden een visusverbetering zien, terwijl deze groep sham injecties ontving. Het is mogelijk dat de visusverbetering veroorzaakt wordt door de lasercoagulatie, maar door de verbetering tijdens de eerste 3 maanden lijkt spontane verbetering ook een rol te spelen. De prognose voor het gezichtsvermogen wordt vooral bepaald door de mate waarin de macula is aangetast. Door natuurlijke genezing kan het macula oedeem in de loop der tijd ook weer oplossen, waardoor de visus spontane verbetering vertoont (Eye Office Meulebeke., 2015).

De inclusie- en exclusiecriteria verschillen per onderzoek. De patiënten uit BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010) werden alleen geïncludeerd als de beginvisus tussen de 20/400 en 20/40 lag. In CRUISE (Brown *et al.*, 2010) werden patiënten alleen geïncludeerd wanneer de beginvisus tussen de 20/320 en 20/40 lag. Brynskov *et al.* (2014) excludeerde geen patiënten op basis van de beginvisus. Bij patiënten met een beginvisus van <20/400 is de visus zo ernstig aangetast, dat een hoge visusverbetering minder waarschijnlijk is (Patient, 2014). Bij patiënten met een beginvisus van >20/40 is een hoge visusverbetering minder waarschijnlijk, omdat de visus al niet ernstig is aangetast (Brynskov *et al.*, 2014). Verder is één van de exclusiecriteria van de studies van BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010), CRUISE (Brown *et al.*, 2010) en het onderzoek van Campochiaro, Wykoff *et al.* (2014) een RAPD. Een RAPD is vaker aanwezig bij de ischemische vorm van CRVO (Ehlers & Fekrat, 2011). Daaruit volgt dat de ischemische vorm minder aanwezig is in deze onderzoeken. CRVO patiënten met een niet-ischemische vorm verbeteren gemiddeld beter in vergelijking met CRVO patiënten met een ischemische vorm (Brynskov *et al.*, 2014). Het is mogelijk dat de verschillen in inclusie- en exclusiecriteria, samen met de afwezigheid van lasercoagulatie in Brynskov *et al.* (2014), redenen zijn dat de visus van de RVO patiënten uit het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014) iets achterblijft, in vergelijking met de overige onderzoeken.

Het onderzoek van Chang *et al.* (2011) includeerde alleen patiënten ouder dan 50 jaar. Het onderzoek van Brynskov *et al.* (2014) stelt dat patiënten met een leeftijd boven de 50 jaar, een verhoogd risico hebben op een slechte visuele prognose. Ook blijkt uit een gerandomiseerd, klinisch onderzoek van Scott *et al.* (2011) dat een jongere leeftijd voorspellend is voor een betere visuele prognose. De patiëntengroep van Chang *et al.* (2011) heeft echter geen afwijkende gemiddelde leeftijd en laat geen opvallend lagere visusverbetering zien dan de overige onderzoeken.

Te zien is dat in alle groepen van de BRAVO en CRUISE studie bij de overstap van Brown *et al.* (2011) (n=397) en bij Campochiaro *et al.* (2011) (n=392) naar Heier *et al.* (2012) (n=304) op maand 12 de gemiddelde visusverbetering stijgt. Wellicht dat patiënten met een lage visusverbetering het onderzoek op dit punt verlieten. Dit zou het onderzoek positiever uit laten komen bij de nieuwe groep patiënten, dan dat het daadwerkelijk is bij de complete patiëntengroep.

13 patiënten uit de studie van Brynskov *et al.* (2014) en 50 patiënten uit de BRAVO (Campochiaro *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2011; Heier *et al.*, 2012) studie hebben een hemi-retinale veneuze occlusie. Deze patiënten zijn opgenomen in de BRVO groep, terwijl een hemi-retinale veneuze occlusie gezien wordt als een andere ziektebeeld. Bij een hemi-retinale veneuze occlusie zijn 2 kwadranten van het netvlies aangedaan, waardoor de visuele prognose tussen een BRVO en CRVO in zit (Review of Ophthalmology, 2014). De resultaten van deze studies kunnen hierdoor een minder gunstige visusverbetering tonen, dan dat het daadwerkelijk is bij BRVO patiënten.

In alle onderzoeken, behalve bij Brynskov *et al.* (2014), is het mogelijk de maandelijkse waardes van de visusverbetering te schatten door deze af te lezen uit de gegevens van de grafieken. Het artikel van Brynskov *et al.* (2014) heeft deze grafieken niet, waardoor alleen de visusverbetering op maand 5 en 12 bekend is. Hierdoor is niet precies te zien vanaf welke maand de visusverbetering afneemt en wat er gebeurde toen er werd overgegaan op PRN injecties.

De gemeten populatiegrootte in de artikelen van Kinge *et al.* (2010) en Chang *et al.* (2011) zijn relatief klein. Ook de interventieperiode van 6 maanden in het onderzoek van Kinge *et al.* (2010) is relatief kort. De 0,5 mg groep uit Kinge *et al.* (2010) laat eerst een stijging zien en vervolgens blijft de visusverbetering schommelen. De korte meetperiode laat geen stabiel beeld zien van het effect van ranibizumab. Om tot een betrouwbaarder resultaat te komen over de effectiviteit van intravitreale injecties met ranibizumab, is een langere meetperiode en een grotere populatiegrootte wenselijk, om de conclusie van dit literatuuronderzoek te versterken.

Bij één patiënt uit de 0,5 mg groep van Kinge *et al* (2010) vond ernstig visus verlies plaats na de eerste injectie. Dit was te wijten aan een retinale arteriële stamocclusie. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2015) is er een theoretisch risico op arteriële trombo-embolische reacties, na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. In een rapport van Hanno *et al.* (2010) wordt aangegeven dat het gebruik van intravitreale anti-VEGF middelen een verhoogd risico kan geven op retinale arteriële occlusies. VEGF heeft een beschermend en regeneratief effect op het vasculaire endotheel. De versterkte remming van deze effecten door ranibizumab kan de homeostase van de endotheelcellen verstoren en het risico van een arteriële occlusie vergroten (Hanno *et al.*, 2010).

Omdat de werking van ranibizumab bij patiënten met macula oedeem door RVO pas sinds kort wordt onderzocht, is deze nog niet omschreven als behandelingsmethode in de huidige literatuur. Vaak wordt in de literatuur lasercoagulatie als behandeling aangeraden. In het Farmacotherapeutische Kompas (Zorginstituut Nederland, 2015) staat dat de indicatie voor de behandeling van macula-oedeem, ten gevolge van BRVO of CRVO, met ranibizumab nog niet beoordeeld is. Deze literatuurstudie laat het positieve effect zien op de visus bij RVO patiënten. Het is te verwachten dat ranibizumab in de toekomst vaker toegepast gaat worden als behandeling tegen macula oedeem door RVO.

Conclusie

Intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab hebben een significant positieve invloed op de visus bij patiënten met macula oedeem door retinale veneuze occlusie. De verhoging van de visus treedt vaak binnen 1 maand op en de visus blijft vervolgens stabiel verbeterd, zolang er intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab volgens de pro re nata eisen worden gegeven.

Aanbeveling

Wat er gebeurd met de visus op lange termijn na het niet meer toedienen van intravitreale injecties met 0,5 mg ranibizumab volgens de pro re nata richtlijn (na 2 jaar), is nog niet bekend en moet verder worden onderzocht.

Het effect van ranibizumab is niet voor elk individu gelijk en een complicatie zal niet altijd optreden. Daarom is het belangrijk dat elke patiënt individueel (optometrisch) in kaart wordt gebracht. Patiënten met een RAPD, een lagere beginvisus (<20/400) of een hogere beginvisus (>20/40) zullen relatief minder verbetering tonen bij een behandeling met ranibizumab dan de geïnccludeerd patiënten uit de beschreven onderzoeken. Met behulp van zorgvuldig vooronderzoek naar deze waarden kan voor elk individu een realistisch effect van de behandeling worden ingeschat.

Eén van de complicaties van ranibizumab is het ontwikkelen van een retinale arteriële occlusie. Het is belangrijk om, voor het starten van de behandeling met ranibizumab, het arteriële trombo-embolische risicoprofiel van de patiënt in kaart te brengen. Zodat bij patiënten met een verhoogd risico, een retinale arteriële occlusie door het geven van ranibizumab kan worden voorkomen.

Literatuurlijst

Augood, C., Fletcher, A., Bentham, G., Chakravarthy, U., Jong, P.T., Rahu, M., Seland, J., Soubrane, G., Tomazzoli, L., Topouzis, F., Viogue, J., Young, I. (2004). Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE Study. *Ophthalmic Epidemiology*, 11(2), 117-129.

Brown, D.M., Campochiaro, P.A., Bhisitkul, R.B., Ho, A.C., Gray, S., Saroj, N., Adamis, A.P., Rubio, R.G., Murahashi, W.Y. (2011). Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 118(8), 1594-1602.

Brown, D.M., Campochiaro, P.A., Singh, R.P., Li, Z., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A.C., Rubio, R.G., Murahashi, W. Y. (2010). Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 117(6), 1124-1133.

Brynskov, T., Kemp, H., Sorensen, T.L. (2014). Intravitreal ranibizumab for retinal vein occlusion through 1 year in clinical practice. *Retina*, 34(8), 1637-1643.

Campochiaro, P.A., Brown, D.M., Awh, C.C., Lee, S.Y., Gray, S., Saroj, N., Murahashj, W.Y., Rubio, R.G. (2011). Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*, 118(10), 2041-2049.

Campochiaro, P.A., Heier, J.S., Feiner, L., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A.C., Murahashi, W.Y., Rubio, R.G. (2010). Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 117(6), 1102-1112.

Campochiaro, P.A., Sophie, R., Pearlman, J., Brown, D.M., Boyer, D.S., Heier, J.S., Marcus, D.M., Feiner, L., Patel, A. (2014). Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: The RETAIN study. *Ophthalmology*, 121(1), 209-219.

Campochiaro, P.A., Wyckoff, C.C., Singer, M., Johnson, R., Marcus, D., Yau, L., Sternberg, G. (2014). Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: The SHORE study. *Ophthalmology*, 121(12), 2432-2442.

Chang, L.K., Spaide, R.F., Klancnik, J.M., Sorenson, J., Slakter, J.S., Freund, K.B., Yannuzzi, L.A., Tseng, J.J., Klein, R. (2011). Longer-term outcomes of a prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Retina*, 31(5), 821-828.

Chew, E.Y., Glassman, A.R., Beck, R.W., Bressler, N.M., Fish, G.E., Ferris, F.L., Kinyoun, J.L. (2011). Ocular Side Effects Associated with Peribulbar Injections of Triamcinolone Acetonide for Diabetic Macular Edema. *Retina*, 31(2), 284-289.

Ehlers, J.P. & Fekrat, S. (2011). Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Ophthalmology*, 118(4), 281-299.

Falkenstein, I.A., Cochran, D.E., Azen, S.P., Dustin, L., Tammewar, A.M., Kozak, I., Freeman, W.R. (2008). Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts. *Ophthalmology*, 115(2), 319-321.

Hanno, T., Kinge, B., Fossen, K. (2010). Retinal artery occlusion following intravitreal anti-VEGF therapy. *Acta Ophthalmologica*, 88(2), 263-266.

Heier, J. S., Campochiaro, P. A., Yau, L., Li, Z., Saroj, N., Rubio, R. G., Lai, P. (2012). Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*, 119(4), 802-809.

Kanski J. J. & Bowling B. (2011). Clinical ophthalmology: a systemic approach (7th. Ed.). Oxford: Butterworth-Heinemann.

Kim, M., Yu, S.Y., Kim, E.S., Bae, S.H., Park, J.H., Yu, H.G., Kwak, H.W. (2012). Intravitreal ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 227(3), 132-138.

Kinge, B., Stordahl, P.B., Forsaa, V., Fossen, K., Haugstad, M., Helgesen, O.H., Seland, J., Stene-Johansen, I. (2010). Efficacy of ranibizumab in patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Results from the sham-controlled ROCC study. *American Journal of Ophthalmology*, 150(3), 310-314.

Laouri, M., Chen, E., Looman, M., Gallagher, M. (2011). The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye*, 25(8), 981-988.

Langelaan, M., Boer, M.R., Nispen, R.M.A., Wouters, B., Moll, A.C., Rens, G.H.M.B. (2009). Revalidatie bij visuele beperkingen: invloed op kwaliteit van leven. *Wetenschappelijke tijdschrift voor Ergotherapie*, 1, 6-9

Pece, A., Isola, V., Piermarocchi, S., & Calori, G. (2011). Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *The British Journal of Ophthalmology*, 95(1), 56-68.

Polgar, S. & Ng, J. (2005). Ethics, methodology and the use of placebo controls in surgical trials. *Brain Research Bulletin*, 67(4), 290-297.

Rogers, S., McIntosh, R. L., Cheung, N., Lim, L., Wang J. J., Mitchel. P., Kowalski, J. W., Nguyen, H., Wong, T. Y. (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117(1), 313-319.

Scott, I.U., VanVeldhuisen, P.C., Oden, N.L., Ip, M.S., Blodi, B.A., Hartnett, M.E., Cohen, G. (2011). Baseline predictors of visual acuity and retinal thickness outcomes in patients with retinal vein occlusion: Standard Care Versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study report 10. *Ophthalmology*, 118(2), 345-352.

Wu, W.C., Cheng, K.C., Wu, H.J. (2009). Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye*, 23(12), 2215-2222.

Internetsites

European medicines agency. (2014). Lucentis. Geraadpleegd op 27 februari 2015, van http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000715/WC500043548.pdf

Patient. (2014). Retinal vein occlusions. Geraadpleegd op 29 mei 2015, van <http://patient.co.uk/doctor/retinal-vein-occlusions>

Review of Ophthalmology. (2014). Evaluation and Management of Retinal Vein Occlusion. Geraadpleegd op 2 juni 2015, van http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/wills_resident_case_series/d/1213/p/22849/c/25432/

Zorginstituut Nederland. (2015). Ranibizumab. Geraadpleegd op 25 februari 2015, van <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/r/ranibizumab.asp>

Afbeeldingen

Afbeelding 1: Sight Nation (2010) Centrale retinale veneuze occlusie. Beschikbaar op: http://www.sightnation.com/files/30541_003.JPG. [geopend 16 februari 2015].

Afbeelding 2: RGW (2015) Retinal vein occlusion. Beschikbaar op: <http://rgw.com/patient-education/eye-diseases/retinal-vein-occlusion>. [geopend 2 april 2015]

Afbeelding 3: Genentech USA (2014) Lucentis. Beschikbaar op: <http://www.lucetis.com/information>. [geopend 2 april 2015].

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.