

Critical appraisal Retinale veneuze Occlusies.

Auteurs: Dr. M.V. van Hecke, Prof. Dr. R.O. Schlingemann,

Mogelijke conflicterende belangen: Prof. Dr. R.O. Schlingemann:

Vergoedingen als consulent (aan werkgever) en spreker voor Novartis Pharma BV en Bayer BV.

Deze critical appraisal **Retinale veneuze Occlusies** beschrijft kort de aandoening, de huidige standaardbehandeling en de op dit moment toegepaste off-label behandelingen.

Retinale veneuze occlusies worden gekenmerkt door pijnloze, acute visusdaling of gezichtsveld uitval. Bevindingen kunnen zijn tortueuze retinale venen, intraretinale bloedingen en oedeem, retinale exsudaten en ischemie (cotton wool spots), en macula oedeem. De behandeling van RVO is gericht op twee pijlers: 1) herkenning van risicofactoren en systemische behandeling hiervan; 2) behandelen van visusdaling en oogheelkundige complicaties. Dit laatste zal hierna verder worden uitgewerkt gericht op de hedendaagse mogelijkheden. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen centrale retinale veneuze occlusie (CRVO) en een veneuze tak occlusie (BRVO).

CRVO

In eerste instantie is van belang onderscheid te maken tussen niet-ischemisch en ischemisch CRVO. Hierbij is goede monitoring essentieel. De niet-ischemische vorm kan overgaan in de ischemische vorm (34% in 3 jaar), snelle progressie wordt met name gemeld in de eerste 4 maanden.

Behandeling:

1. Ischemie/neovascularisatie:

-neovascularisaties van iris en/of kamerhoek: direct panretinale laser, meestal in combinatie met anti-VEGF.

-neovasculair glaucoom: meteen anti-VEGF, hierna z.s.m. panretinale laser + anti-glaucoom medicatie, evt. chirurgie.

-neovascularisaties op papil of retina: panretinale laser

-ernstige ischemie op FAG (>10 PD): panretinale laser overwegen

-matige ischemie op FAG (<10 PD)): frequente controle; cave progressie en het ontstaan van neovascularisaties.

NB: Indien follow-up onbetrouwbaar is, of patiënt functioneel monocus, panretinale laser overwegen

2. Macula oedeem

Bij maculaire ischemie wordt aangeraden toch te beginnen met behandeling van macula oedeem, hoewel de prognose beperkter is ten opzichte van een goed gevasculariseerde macula.

Laserbehandeling: Een grid laser voor macula oedeem bij een CRVO vermindert wel het oedeem, maar geeft geen significante visusverbetering. Bij een jongere patiëntenpopulatie zou er wel visusverbetering kunnen optreden.¹

Corticosteroïden: Corticosteroïden worden al langer gebruikt in de behandeling van macula oedeem. Het werkingsmechanisme berust mogelijk op vermindering van capillaire permeabiliteit, vermindering van inflammatoire cytokinen, vermindering van expressie van VEGF of een combinatie. In de gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie 'SCORE' werd 1- en 4-mg intravitreaal triamcinolon vergeleken met een observationele groep. Hierbij werd beschreven dat de beide triamcinolon groepen het 5x beter deden dan de observationele groep. Wel werden hogere incidenties van cataract en verhoogde intra-oculaire druk gemeld in de triamcinolon groepen. (4mg>1mg).² In de GENEVA studie liet de Ozurdex intravitreale slow-release implant van 0,7 mg dexamethason voor macula oedeem na een veneuze occlusie (CRVO en BRVO) een verbetering van visus zien van gemiddeld 10 letters bij 2 maanden, waarna het effect weer langzaam afneemt.³

Anti-VEGF medicijnen: Ranibizumab als behandeling voor macula oedeem bij CRVO is onderzocht in de CRUISE trial in 0,3mg en 0,5 mg dosering vergeleken met sham-injectie.⁴ Na 6 maandelijke injecties was de visuswinst 15 letters vergeleken met sham. Bevacizumab is niet geregistreerd voor gebruik bij macula oedeem na RVO. Case-series suggereren een werkzaamheid vergelijkbaar met ranibizumab.^{5,6}

BRVO

Een veneuze takocclusie heeft een duidelijk lager risico op conversie naar een ischemische variant en neovascularisaties. Diagnostiek is gericht op bepalen van locatie van occlusie, bepalen van perfusie van geoccludeerde gebied, maculaire ischemie en macula oedeem.

Behandeling:

1. Ischemie/neovascularisaties:

-neovascularisaties van de papil of retina: lasercoagulatie van geoccludeerde gebied
-ernstige ischemie op FAG (> 5 PD): lasercoagulatie van ischemische gebied overwegen (zeker bij slechte compliance)

2. Macula oedeem

Laserbehandeling: Lange tijd was laserbehandeling de gouden standaard bij macula oedeem ten gevolge van een BRVO bij een visus lager dan 0.5.⁷

Corticosteroïden: De SCORE studie vergeleek standard care (grid laser) vs. Triamcinolon 1 en 4 mg intravitreaal bij macula oedeem ten gevolge van een BRVO.⁸ Na 12 maanden laat deze studie geen verschil in visus zien tussen de 3 groepen. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat toename van cataract de resultaten kan hebben gemaskeerd.

Dexamethason: zie boven

Anti-VEGF medicijnen: De BRAVO studie vergeleek 3 groepen: standard care (grid laser), 0.5 mg ranibizumab intravitreaal, en grid laser met intravitreaal ranibizumab.⁹ Na 6 en 12 maanden hadden de ranibizumab groepen een grotere visuswinst ten opzichte van de standard care groep (gem 18 letters ten opzichte van 7 letters winst in de laser groep).

Bevacizumab: zie boven; Een recente systematische review heeft 4 trials beschreven waar bevacizumab werd vergeleken met een controle groep voor macula oedeem bij BRVO.¹⁰ Hieruit kwam een gunstig voordeel voor de visus en OCT in de bevacizumab groep.

Aanbevelingen:

Primaire behandeling:

Macula oedeem bij CRVO (onafhankelijk van maculaire ischemie):

Start anti-VEGF, 3x om de 4 weken

Bij geen vermindering van oedeem: ander anti-VEGF of

Steroiden: Triamcinolon intravitreaal of Oxurdex

Bij vermindering van oedeem, maar geen visusverbetering: overweeg te stoppen ivm de mogelijkheid van ischemie als oorzaak van permanente visusdaling

Macula oedeem bij BRVO: gelijk als hierboven, overweeg laser bij non-respons op anti-VEGF. Ozurdex is niet vergeleken met laser.

Bij macula oedeem verdient het waarschijnlijk de voorkeur snel te behandelen, vanwege toename van structurele schade van de fovea bij langere duur van oedeem.¹¹

Follow-up:

CRVO:

- niet-ischemisch: de eerste 3-6 maanden om de 4-6 weken, daarna elke 2-3 maanden tot 1 jaar na de CRVO, afhankelijk van het fundusbeeld. Let op dat conversie daarna nog wel kan optreden: patiënt goed informeren.

- ischemisch: elke maand tot 6 maanden. Daarna gelijk aan niet-ischemische vorm.

- macula oedeem: Er zijn geen studies gepubliceerd waaruit een best practice voor de follow-up van behandeling met anti-VEGF kan worden afgeleid. Daarom na eerste drie injecties behandeling op geleide van OCT en visus bevindingen, met maandelijkse controles of volgens een 'treat and extend' schema.

BRVO:

- bij geen tot matige ischemie waar geen behandeling heeft plaatsgevonden:

eerste 3 maanden maandelijks, dan om de 2 maanden. Na 6 maanden controle om de 3 maanden afhankelijk van aspect.

- macula oedeem: zie boven

Literatuur

1. Central Vein Occlusion Study Group: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-1433
2. Ip MS, Scott IU, vanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH, SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-1114
3. Haller JA, Bandello R, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM: Ozurdex GENEVA Study Group: randomized sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patient with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1146
4. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Rubio RG, Murahashi WY, CRUISE investigators: Ranibizumab for macular edema following central vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-1133el.
5. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144:864-871
6. Figueroa MS, Contreras I, Noval S, Arruabarrena C: Results of bevacizumab as the primary treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1052-1056
7. Branch Vein Occlusion Study Group; Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-282
8. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M, SCORE Study Research group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1115-1128, erratum 1655
9. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, Murahashi WY, Rubio RG, BRAVO investigators: Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1102-1112
10. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Use of bevacizumab for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 250(6):787-93

11. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY: Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:1094-1123e15