



# Standpunten over behandeling en screening bij retinale veneuze occlusie (RVO)

## Belangenverklaring:

- Mw. Mw. Dr. J. J. C. van Lith-Verhoeven, honorarium voordracht/voorzitterschap Bayer, Abbvie, Horus pharma , Roche.
- Mw. Dr. Dženita Smailhodžić, geen.
- Mw. Dr. R. M. H. Diederens, geen.

## Disclaimer:

Dit addendum is opgesteld door de Werkgroep Medische Retina op basis van de voor de auteurs beschikbare informatie en kan worden aangepast op basis van nieuwe inzichten. Het addendum kan als basis dienen voor beleidsontwikkeling, maar dient niet als richtlijn te worden beschouwd. De Werkgroep Medische Retina heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit document. Desondanks aanvaardt het NOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden, schade of andere gevolgen die voortvloeien uit of verband houden met het gebruik van dit addendum.

Werkgroep Medische retina – Maart 2025

<b>1. Beschrijving van de aandoening</b> .....	3
<b>2. Beeldvorming in RVO</b> .....	4
2.1 OCT .....	4
2.2 OCT angiografie (OCTA) .....	4
2.3 Fluorescentie angiografie (FAG) .....	4
<b>3. Behandeling bij macula-oedeem bij RVO</b> .....	5
3.1 Aanbevelingen voor behandeling van macula-oedeem bij RVO.....	5
3.2 Laserbehandeling voor macula-oedeem .....	5
<b>4. Behandeling van retinale non-perfusie en neovasculaire complicaties</b> .....	6
4.1 Belangrijkste aanbevelingen voor (niet centrale) laserbehandeling bij BRVO.....	6
4.2 Belangrijkste aanbevelingen voor laserbehandeling bij CRVO .....	7
4.3 Rol van anti-VEGF bij neovascularisaties .....	7
<b>5. Follow-up</b> .....	8
5.1 Follow-up zonder behandeling .....	8
5.2 Follow-up na staken anti-VEGF of spontane resolutie macula-oedeem .....	8
5.3 Follow-up na staken van anti-VEGF injecties bij ischemisch CRVO .....	8
5.4 Wanneer stoppen met behandeling van CRVO .....	8
<b>6. Voorkomen van RVO bij patiënten jonger dan 50 jaar</b> .....	8
<b>7. Associaties en risicofactoren voor het ontwikkelen van RVO</b> .....	9
7.1 Belangrijkste aanbevelingen voor systemische screening .....	9
7.2 Organisatie van screening naar systemische risicofactoren .....	10
7.3 Bilaterale betrokkenheid .....	10
<b>8. Achtergrondinformatie behandeling bij macula-oedeem BRVO</b> .....	11
8.1 Anti-VEGF injecties bij BRVO .....	11
8.2 Steroïden bij BRVO .....	11
8.3 Vergelijking tussen verschillende intravitreale therapieën bij BRVO .....	11
<b>9. Achtergrondinformatie behandeling bij macula-oedeem CRVO</b> .....	12
9.1 Anti-VEGF bij CRVO .....	12
9.2 Steroïden bij CRVO .....	12
9.3 Steroïden versus anti-VEGF bij CRVO .....	13
<b>10. Literatuurlijst</b> .....	13

## 1. Beschrijving van de aandoening

Retinale veneuze occlusie (RVO) is een afsluiting van het retinale veneuze systeem, die de centrale, hemi-centrale of aftakkingen van de retinale venen kan treffen.

Bij een centrale retinale veneuze occlusie (CRVO) ontstaat compressie van de centrale retinale vene bij de lamina cribrosa.<sup>1</sup> Een klassieke presentatie van CRVO omvat:

- Papiloedeem
- Dilatatie en tortuositas van alle retinale venen
- Diepe en oppervlakkige netvliesbloedingen
- Cotton wool spots
- Retinaal oedeem
- Capillaire non-perfusie in alle vier de kwadranten van de retina

Bij een doorgemaakte CRVO kunnen de volgende bevindingen optreden:

- Collateralen (van nervus opticus en retina)
- Telangiëctatisch capillair vaatbed
- Veneuze dilatatie en tortuositas
- Arteriolaire vernauwing
- Maculaire afwijkingen, zoals chronisch macula-oedeem, exsudatie en pigmentepitheelveranderingen

Bij een veneuze takocclusie (BRVO) ontstaat compressie bij een arterioveneuze kruising, waar arterie en vene een gemeenschappelijke vasculaire fascie delen.<sup>2,3</sup> Het klinische beeld lijkt op dat van CRVO, maar de afwijkingen beperken zich tot het door de aangedane vene afgevoerde deel van de fundus.

Bij een hemi-retinale veneuze occlusie (HRVO) is de superieure of inferieure retinale hemisfeer aangedaan, en de afwijkingen zijn beperkt tot deze hemisfeer.

De twee belangrijkste complicaties van RVO zijn:

1. Macula-oedeem
2. Retinale ischemie, wat kan leiden tot iris- en/of retinale neovascularisatie



## **2. Beeldvorming in RVO**

### **2.1 OCT**

Bij een nieuwe CRVO of BRVO dient altijd een OCT (optische coherentie tomografie) uitgevoerd te worden om te beoordelen of er macula-oedeem aanwezig is. Daarnaast biedt de OCT de mogelijkheid om de structuur van de retina te evalueren. Desorganisatie van retinale structuren op OCT, zoals de buitenste nucleaire laag en de ellipsoïdale lijn, correleert met een verminderde visus, en een toename in desorganisatie kan wijzen op een slechtere visuele prognose. Gedurende het behandeltraject moeten er regelmatig OCT-beelden worden gemaakt om de behandelrespons te monitoren en het optimale behandelinterval te bepalen.

### **2.2 OCT angiografie (OCTA)**

OCTA (optische coherent tomografie angiografie) is een niet-invasieve beeldvormingstechniek die capillaire non-perfusie in de achterste ooghelft goed zichtbaar maakt. Bij een daling van de visus zonder macula-oedeem kan er sprake zijn van maculaire ischemie. OCTA kan gebruikt worden om de grootte van de avasculaire zone te evalueren.<sup>4</sup>

### **2.3 Fluorescentie angiografie (FAG)**

Fluoresceïne angiografie (FAG) is een waardevol diagnostisch hulpmiddel dat kan helpen bij de differentiële diagnose, zoals oculair ischemisch syndroom of andere onderliggende systemische aandoeningen. Daarnaast geeft een FAG inzicht in de omvang van retinale non-perfusie bij CRVO of BRVO.

Omdat bij macula-oedeem standaard wordt gestart met anti-VEGF-injecties, is een FAG bij aanvang meestal niet nodig. Wanneer toch een FAG wordt uitgevoerd, is het raadzaam enkele maanden na de diagnose te wachten, totdat de bloedingen grotendeels zijn geresorbeerd. Dit voorkomt dat retinale ischemie onvoldoende beoordeeld kan worden.

Bij bilaterale betrokkenheid of bij jonge patiënten zonder cardiovasculaire risicofactoren is een uitgebreide screening op risicofactoren en een vroege FAG wél geïndiceerd.

Bij beëindiging van de behandeling kan een FAG nuttig zijn om de grootte van de ischemie, de aanwezigheid van collateralen en een mogelijke indicatie voor (pan-)retinale laserbehandeling te beoordelen (*zie paragraaf 4.2*). Laserbehandeling wordt sterk aanbevolen als er twijfel bestaat over de tijdige opvolging van de patiënt.

Een alternatief is om geen FAG uit te voeren en de patiënt te monitoren op neovascularisaties op de papil of retina via funduscopie, evenals op het optreden van rubeosis iridis. Indien neovascularisaties aanhouden ondanks laserbehandeling, kan een FAG waardevol zijn om non-perfusiegebieden in kaart te brengen en aanvullende gerichte laserbehandeling uit te voeren.

### **3. Behandeling bij macula-oedeem bij RVO**

Veel patiënten met een veneuze occlusie hebben langdurige intravitreale injecties met anti-VEGF nodig. Uit de CRYSTAL-studie met ranibizumab bleek dat bij ongeveer 37% van de gevallen een stabiele maximale visus werd bereikt na drie injecties, terwijl dit bij een derde van de patiënten pas na zes injecties werd bereikt.<sup>5</sup> Na 8 jaar ontving 43% van de patiënten met een BRVO of CRVO nog intravitreale injecties, met een gemiddeld interval van 13 weken.<sup>6</sup>

#### **3.1 Aanbevelingen voor behandeling van macula-oedeem bij RVO**

- Begin zo snel mogelijk met de behandeling met intravitreale anti-VEGF-injecties. Het uitstellen van de behandeling kan leiden tot een lagere visuswinst. Start met 3 tot 6 maandelijks injecties met anti-VEGF totdat de maximale visus is bereikt en er bij voorkeur geen macula-oedeem meer zichtbaar is op de OCT.
- Er kan gekozen worden voor een treat & extend-schema of een PRN-schema. Bij een PRN-schema is het echter belangrijk dat patiënten om de 4 weken (en in een later stadium om de 8 weken) gecontroleerd worden. In de praktijk wordt daarom doorgaans geadviseerd om een treat & extend-schema te volgen.
- Bij nieuwe patiënten met visusverslechtering door macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie is intravitreale toediening van bevacizumab de eerste keus. Voorlopig heeft bevacizumab (off-label) de voorkeur boven alle geregistreerde anti-VEGF-therapieën voor oogheelkundig gebruik, vanwege de kosteneffectiviteit en de vergelijkbare balans tussen werkzaamheid en bijwerkingenprofiel. Toekomstige ontwikkelingen kunnen echter leiden tot een herziening van deze behandelvolgorde op basis van kosteneffectiviteit.
- Bij non-respons op off-label bevacizumab kan worden overgestapt op een alternatief, zoals een anti-VEGF biosimilar, aflibercept 2mg, ranibizumab, faricimab en/of corticosteroiden. Vanwege de kosteneffectiviteit wordt aanbevolen faricimab voorlopig als derde of vierde keuze binnen de behandeling te positioneren.<sup>7</sup> Zie hoofdstuk 8.1 Anti-VEGF injecties bij BRVO voor een specificatie en plaatsbepaling van de verschillende anti-VEGF middelen.
- Opties voor behandeling met corticosteroiden zijn triamcinolon intravitreaal (off-label) of het Ozurdex dexamethason-implantaat. Houd er rekening mee dat steroiden een ongunstiger bijwerkingenprofiel hebben dan VEGF-gerichte therapie.
- Overweeg te stoppen met de injecties bij een visus van 0,05 of slechter en het uitblijven van visuswinst na 3-6 injecties, vooral wanneer de lage visus wordt veroorzaakt door maculaire ischemie of een blijvend verstoorde foveale retinastructuur.

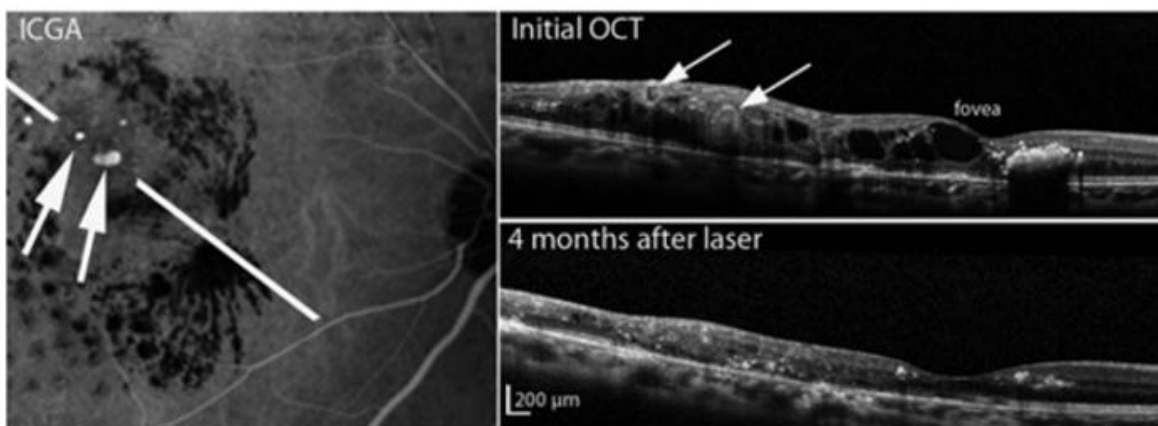
#### **3.2. Laserbehandeling voor macula-oedeem**

- Er is geen bewijs in de literatuur dat panretinale of gridlaserbehandeling een gunstige invloed heeft op macula-oedeem ten gevolge van een BRVO. Een grid- of panretinale laserbehandeling is dan ook niet noodzakelijk naast anti-VEGF of steroiden om het

interval tussen de injecties te verlengen.<sup>6,8</sup>

- Een gridlaser voor macula-oedeem bij een CRVO vermindert wel het oedeem, maar resulteert niet in een significante visusverbetering en wordt daarom niet aanbevolen.<sup>9</sup>
- Bij refractair macula-oedeem, meestal veroorzaakt door grote microaneurysmata of andere vasculaire afwijkingen, kon in kleine case-series een afname van het oedeem worden bereikt door gerichte laserbehandeling op basis van fluorescentieangiografie en ICG-angiografie ('TelCaps', Figuur 1).<sup>10,11</sup>

**Figuur 1:** Effect van indocyanine-groen geleide laserfotocoagulatie (ICGA) bij RVO. **Links:** Late ICGA toont twee capillaire macroaneurysmata (pijlen) en foveale exsudaten. **Rechts:** OCT-scan bij het eerste onderzoek en 4 maanden na gerichte fotocoagulatie, met zichtbare vermindering van foveale exsudaten en foveale cystes. Paques M, Philippakis E, Bonnet C, et al. Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;101(2):170-174.



#### 4. Behandeling van retinale non-perfusie en neovasculaire complicaties

Het is van belang om onderscheid te maken tussen een niet-ischemische en ischemische CRVO. Vooral de ischemische vorm kan gecompliceerd worden door neovascularisatie van de iris en neovasculair glaucoom. Een lage uitgangsvius ( $< 0,1$ ), een relative afferente pupildefect (RAPD), talrijke intraretinale bloedingen, cotton wool spots en een hoge mate van tortuositas zijn indicatief voor de ischemische vorm. De niet-ischemische vorm kan in de ischemische vorm overgaan (34% binnen 3 jaar), wat de noodzaak van monitoring benadrukt. Deze progressie wordt met name gerapporteerd in de eerste 4 maanden.<sup>12</sup>

##### 4.1 Belangrijkste aanbevelingen voor (niet-centrale) laserbehandeling bij BRVO

**Geen ischemie:** Bij afwezigheid van ischemie is er geen indicatie voor laserbehandeling. Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient behandeling met anti-VEGF-injecties te worden overwogen.

**Retinale neovascularisatie bij BRVO:** Bij retinale neovascularisatie als gevolg van een BRVO



is laserbehandeling indicaties op het gebied met non-perfusie. Indien er tevens macula-oedeem aanwezig is, dient ook behandeling met anti-VEGF te worden overwogen.

## 4.2 Belangrijkste aanbevelingen voor laserbehandeling bij CRVO

**Geen ischemie:** Bij afwezigheid van ischemie is er geen indicatie voor laserbehandeling. Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient behandeling met anti-VEGF-injecties te worden overwogen.

**Matige ischemie op FAG:** Bij matige ischemie op FAG (oppervlakte van ischemische zone < 10 papildiameters (PD)) zijn frequente controle noodzakelijk. Wees alert op progressie naar uitgebreidere ischemie en het ontstaan van neovascularisaties. Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient behandeling met anti-VEGF-injecties te worden overwogen.

**Ernstige ischemische CRVO** zonder neovascularisaties wordt als volgt gedefinieerd:

- Op 30-graden FAG in 7 blikrichtingen > 10 PD retinale ischemie: panretinale laser wordt aanbevolen indien follow-up onbetrouwbaar is.<sup>13</sup> Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient ook behandeling met anti-VEGF-injecties te worden overwogen.
- Op (ultra-) widefield FAG > 30 PD ischemie: panretinale laser wordt aanbevolen indien follow-up onbetrouwbaar is. Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient ook behandeling met anti-VEGF te worden overwogen.<sup>14</sup>

**Ernstige ischemische CRVO met neovascularisaties op papil of retina:** panretinale laser. Indien er macula-oedeem aanwezig is, dient ook behandeling met anti-VEGF-injecties te worden overwogen. Het kan zinvol zijn om tijdelijk te behandelen met anti-VEGF gedurende de periode waarin gelaserd wordt, zelfs als er geen sprake is van macula-oedeem.

**Neovascularisaties van iris en/of kamerhoek:** direct starten met een anti-VEGF-injectietraject, in combinatie met panretinale laserbehandeling.

**Neovasculair glaucoom:** onmiddellijk starten met een anti-VEGF-injectietraject, gevolgd door panretinale laserbehandeling en anti-glaucoom interventie (medicatie, glaucoomchirurgie, transsclerale cyclophotocoagulatie).

## 4.3 Rol van anti-VEGF bij irisneovascularisatie

Onder anti-VEGF-behandeling neemt de frequentie van irisneovascularisatie bij CRVO aanzienlijk af. Na het stoppen van de anti-VEGF-behandeling wordt het aanbevolen om frequente controles op irisneovascularisatie voort te zetten. Ook in het geval van irisneovascularisatie kan, na een oplaadschema van 4-wekelijkse injecties en uitgebreide panretinale lasercoagulatie van de ischemische retina, een treat & extend-achtig schema worden toegepast om de kans op recidief neovascularisatie te minimaliseren.

## 5. Follow-up

### 5.1 Follow-up zonder behandeling

Bij geen tot matige ischemie, waarbij geen behandeling heeft plaatsgevonden, wordt geadviseerd aanvankelijk regelmatig, bijvoorbeeld maandelijks te controleren, daarna om de 3-6 maanden. Na 1 jaar is verdere controle niet noodzakelijk.<sup>15,16</sup>

### 5.2. Follow-up na staken anti-VEGF of spontane resolutie macula-oedeem

Indien er geen macula-oedeem aanwezig is bij een injectie-interval van 16 weken, kan de aanvankelijk om de 4-8 weken plaatsvinden, gevolgd door controles om de 3-6 maanden gedurende het eerste jaar om te monitoren op recidief oedeem.<sup>15,16</sup>

Bij spontane resolutie van het macula-oedeem, of een goede respons op de anti-VEGF-therapie met het hierboven beschreven opvolgadvis, is verdere controle na 1 jaar doorgaans niet meer nodig.

### 5.3 Follow-up na staken van anti-VEGF injecties bij ischemisch CRVO

De eerste 6 maanden na het staken van anti-VEGF-injecties wordt geadviseerd regelmatig, bijvoorbeeld iedere maand, te controleren. Daarna kan om de 3-6 maanden gecontroleerd worden. Gedurende 3 jaar is het raadzaam ieder half jaar te controleren of patiënten goed te instrueren te komen bij klachten. Daarna kan de follow-up worden gestaakt of kan er 1- of 2-jaarlijkse controle plaatsvinden.

### 5.4. Wanneer stoppen met behandeling van CRVO

**Bereiken van een interval van 12-16 weken:** Indien het treat & extend-schema gevolgd wordt en de macula droog is bij een interval van 12-16 weken, kan gestopt worden met de injecties.

**Lage visus:** Bij een visus van  $< 0,05$  en geen visuswinst na 3-6 injecties, kan overwogen worden om te stoppen met intravitreale injecties, als de lage visus veroorzaakt wordt door maculaire ischemie of een blijvend ernstig beschadigde foveastructuur en functie.

**Patiënt wenst geen behandeling meer:** Indien een patiënt geen behandeling meer wenst, moet duidelijk worden besproken dat dit kan leiden tot visusdaling, die waarschijnlijk niet reversibel is.

## 6. Voorkomen van RVO bij patiënten jonger dan 50 jaar

RVO kan ook optreden bij jonge patiënten, met een geschatte wereldwijde prevalentie van 0,26% bij mensen van 30-39 jaar en 0,44% bij mensen van 40-49 jaar.<sup>17</sup> Jongere patiënten met CRVO hebben doorgaans een betere baseline- en eindvisus, een lagere incidentie van cystoïd macula-oedeem bij presentatie, en ondergaan minder intravitreale injecties dan oudere patiënten.<sup>19,20</sup> Desondanks ontwikkelt minstens 20% van de patiënten een slecht gezichtsvermogen als gevolg van ernstige neovasculaire complicaties.<sup>18</sup>





## 7. Associaties en risicofactoren voor het ontwikkelen van RVO

De belangrijkste risicofactoren voor RVO zijn gerelateerd aan atherosclerose en aandoeningen die hyperviscositeit veroorzaken, waardoor de retinale veneuze stroom vertraagt of turbulentie ontstaat. De meest voorkomende etiologische factor is compressie van de retinale venen door aangrenzende atherosclerotische retinale arteriën. Andere mogelijke oorzaken, zoals vasculitis of retrobulbaire externe compressie (bijvoorbeeld bij de ziekte van Graves, orbitale tumoren of retrobulbaire bloeding), komen echter zelden voor.

### De volgende aandoeningen zijn variabel gerapporteerd als associaties:

#### Veel voorkomend risicofactoren:

- Hypertensie <sup>19-25</sup>
- Diabetes <sup>19-22,24,26</sup>
- Hyperlipidemie <sup>27</sup>
- Glaucoom <sup>28</sup>

#### Zeldzame risicofactoren:

- Kortere oogaslengte
- Retrobulbaire externe compressie
- Hyperhomocysteinemie
- Bloedaandoeningen:
  - Hoge plasmaviscositeit door een paraproteïne (myeloom, ziekte van Waldenstrom)
  - Verhoogd cel-aantal (leukemie, myeloproliferatieve aandoeningen)
  - Trombofiele afwijkingen (geërfd en verworven)
- Systemische ontstekingsaandoeningen;
  - Ziekte van Behçet
  - Systemische lupus erythematosus (SLE)
  - Polyarteritis nodosa
  - Sarcoidose
  - Granulomatose met poliangiitis (GPA)
  - Syndroom van Goodpasture

### 7.1 Belangrijkste aanbevelingen voor systemische screening

- Het belangrijkste voordeel van screening bij RVO is het verbeteren van de algehele gezondheid door het opsporen en behandelen van cardiovasculaire risicofactoren, zoals hypertensie, diabetes mellitus en lipidenafwijkingen. RVO wordt echter niet beschouwd als een risicofactor voor andere hart- en vaatziekten, zoals een cerebrovasculair accident (CVA) of myocardinfarct.<sup>29-32</sup> Deze aandoeningen delen echter vaak dezelfde risicofactoren.



- Een vergelijkbare prevalentie van zowel erfelijke als verworven trombofilieën werd gevonden bij patiënten met RVO in vergelijking met gezonde proefpersonen.<sup>33,34</sup> Routinematig testen op aangeboren of verworven stollingsafwijkingen wordt niet aanbevolen bij patiënten met geïsoleerde RVO.<sup>35,36</sup>
- In afwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren kan onderzoek naar stollingsstoornissen geïndiceerd zijn bij patiënten met bilaterale RVO, een voorgeschiedenis van eerdere trombose, een familiegeschiedenis van trombose, en bij jonge patiënten.<sup>37</sup> Een stollingsafwijking bij een patiënt met een RVO verandert de oogheelkundige behandeling niet en heeft geen voorspellende waarde voor de uitkomst.
- Er is momenteel geen sterk bewijs voor het gebruik van anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers in de behandeling van RVO.<sup>33</sup>

## 7.2. Organisatie van screening naar systemische risicofactoren

Screening op cardiovasculaire risicofactoren kan het beste worden uitgevoerd door de huisarts, die ook verdere behandeling en/of ondersteuning kan organiseren, zoals het stoppen met roken en het starten van antihypertensiva. De **NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement** biedt richtlijnen voor het inschatten, monitoren en beheersen van het cardiovasculaire risico van volwassenen. Deze standaard is bedoeld om huisartsen te ondersteunen bij het identificeren van mensen die risico lopen op hart- en vaatziekten (HVZ) en om strategieën te implementeren die het risico verlagen.

Indien besloten wordt om screening naar systemische risicofactoren in de oogkliniek uit te voeren, dienen de onderstaande waarden bepaald te worden. Bij een systolische bloeddruk boven 180 mmHg, hematologische afwijkingen of verdenking van vasculitis is verwijzing naar de internist op korte termijn geïndiceerd.

- Anamnese: roken, medicatie, voorgeschiedenis.
- Bloeddruk
- BSE
- Hb
- Leukocyten
- Trombocyten
- Glucose
- Creatinine / eGFR

## 7.3 Bilaterale betrokkenheid

Bilaterale BRVO wordt gezien bij 5-6% van de BRVO-patiënten bij de eerste presentatie. Ongeveer 10% van de BRVO-patiënten zal in de loop van de tijd RVO in het contralaterale oog ontwikkelen. Bij 10% van de CRVO-patiënten is er bilaterale betrokkenheid bij de eerste presentatie, en 5% ontwikkelt bilaterale RVO binnen het eerste jaar.<sup>38</sup> Bij bilaterale

presentatie of bij aanwijzingen voor een vasculaire stoornis in het contralaterale oog (zoals retinale bloedingen), moet een systemische aandoening in overweging worden genomen.<sup>37</sup>

## 8. Achtergrondinformatie behandeling bij macula-oedeem BRVO

### 8.1 Anti-VEGF bij BRVO

**Ranibizumab** is onderzocht in onder andere de BRAVO studie: sham injectie versus 0,5 mg en 0,3 mg ranibizumab intravitreaal maandelijks.<sup>39</sup> Na 6 en 12 maanden hadden de ranibizumab groepen een grotere visuswinst ten opzichte van de sham groep (+18,3 en +16,6 letters versus +7,3 letters).

**Aflibercept 2 mg** – maandelijkse aflibercept injecties (2 mg) zijn in de VIBRANT-studie vergeleken met focale laserbehandeling.<sup>8</sup> Na 6 maanden was de visuswinst in de aflibercept 2mg-groep significant groter (+17,0 letters) dan in de laser-groep (+6,9 letters).

**Bevacizumab** - liet in een kleine gerandomiseerde studie meer visuswinst zien dan grid laserbehandeling.<sup>40</sup> Een kleine gerandomiseerde studie suggereerde een werkzaamheid vergelijkbaar met ranibizumab (+18,1 letters visuswinst voor ranibizumab versus +15,6 letters voor bevacizumab).<sup>41</sup>

**Faricimab** – zie voor een uitgebreide literatuuranalyse '[Farmacotherapeutisch rapport faricimab \(Vabysmo®\) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies](#)'.<sup>7</sup>

### 8.2 Steroïden bij BRVO

De SCORE studie vergeleek grid laser met intravitreale injectie van triamcinolon 1 en 4 mg bij macula-oedeem ten gevolge van een BRVO.<sup>42</sup> Na 12 maanden liet 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.

In de GENEVA studie liet een 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 na 2 maanden, waarna het effect weer langzaam afnam.<sup>43,44</sup>

### 8.3 Vergelijking tussen verschillende intravitreale therapieën bij BRVO

De MARVEL studie vergelijk ranibizumab en bevacizumab bij macula-oedeem secundair aan BRVO. Het visusverschil tussen patiënten behandeld met bevacizumab en ranibizumab was niet significant na 6 maanden, -2.5 letters (95% CI -8.0 tot +5.0; p=0.74).<sup>41</sup>

De COMRADE-B studie vergeleek intravitreaal ranibizumab 0,5 mg (3x maandelijks, daarna PRN) met eenmalige toediening van 0,7 mg dexamethason-implant. Vanaf maand 3 was de visuswinst in de ranibizumab-groep significant hoger (+17,3 letters na 6 maanden) dan in de dexamethason-implant groep (+9,1 letters na 6 maanden). In de eerste twee maanden was de visuswinst vergelijkbaar, maar er was vaker een oogdrukverhoging in de dexamethason-groep te zien vergeleken met de ranibizumab-groep.<sup>45</sup>

## 9. Achtergrondinformatie behandeling bij macula-oedeem CRVO

### 9.1 Anti-VEGF bij CRVO

**Ranibizumab** als behandeling voor macula-oedeem bij CRVO is onderzocht in de CRUISE trial waarin 0,3 mg en 0,5 mg dosering vergeleken werd met een sham-injectie.<sup>46</sup> Na 6 keer maandelijkse injecties was de visuswinst 15 letters vergeleken met sham.

**Aflibercept 2mg** als behandeling voor macula-oedeem bij CRVO werd onder andere onderzocht in de COPERNICUS- en de GALILEO-trial. Hierin werd 2 mg dosering vergeleken met sham-injecties.<sup>47,48</sup> Na 6 keer 4-wekelijkse injecties was het visusverschil +17,3 letters en +18 letters in de aflibercept 2 mg behandelde groepen vs. -4 letters<sup>14</sup> en +3,3 letters in de met sham behandelde groepen.<sup>14</sup>

**Bevacizumab** is vergeleken met aflibercept 2mg in een gerandomiseerde non-inferiority studie (SCORE 2) bij macula-oedeem op basis van CRVO of hemiocclusie: de visuswinst na 6 keer maandelijkse injecties met bevacizumab (+18,9 letters) was niet inferieur aan aflibercept 2 mg (+19 letters).<sup>49</sup> Wat betreft de afname van de centrale retinadikte was er ook geen significant verschil, maar resolutie van vocht werd significant vaker gezien in de aflibercept 2mg-groep (45,4% vs. 28,5%).<sup>49</sup> Ook in kleinere gerandomiseerde studies was de werkzaamheid van bevacizumab vergelijkbaar met aflibercept 2mg en ranibizumab.<sup>43,44,47</sup> Bevacizumab is niet geregistreerd voor gebruik bij macula-oedeem bij RVO.

**Faricimab** – zie voor een uitgebreide literatuuranalyse '[Farmacotherapeutisch rapport faricimab \(Vabysmo®\) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies](#)'.<sup>7</sup>

In dit rapport merkt het Zorginstituut op dat er gerekend is met lijstprijzen. Bij de anti-VEGF middelen is echter sprake van een markt met concurrerende middelen (vertrouwelijke netto prijzen tussen ziekenhuis en fabrikant), waarbij ranibizumab uit patent is en aflibercept (Eylea®) in November 2025 uit patent zal gaan. De prijs van aflibercept 2mg zal door introductie van biosimilars naar verwachting dalen. Dit is een van de redenen om Bevacizumab als eerste keuze te houden. Hierna zal bij non-respons geswitcht kunnen worden naar aflibercept 2mg, ranibizumab, en/of corticosteroiden. Faricimab zal voorlopig als 3<sup>e</sup> of 4<sup>e</sup> keus worden ingezet in de behandeling.

### 9.2 Steroïden bij CRVO

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie 'SCORE' werd 1- en 4-mg intravitreaal triamcinolon vergeleken met een observationele groep. Een visuswinst van >15 letters werd significant vaker gezien bij de interventie-groepen (resp. bij 26% (4 mg) en 27% (1 mg) ten opzichte van de observatie-groep (7%). Wel werden hogere incidentie van cataract en verhoogde intra-oculaire druk gemeld in de triamcinolon groepen (4 mg > 1 mg).<sup>47</sup> In de GENEVA studie liet intravitreale injectie met slow-release implant van 0,7 mg dexamethason voor macula-oedeem na een veneuze occlusie (CRVO en BRVO) een verbetering van de visus zien van gemiddeld 10 letters na 2 maanden, waarna het effect weer langzaam afnam.<sup>44</sup>

### 9.3 Steroïden versus anti-VEGF bij CRVO

De COMRADE-C studie vergeleek intravitreaal ranibizumab 0,5 mg (3x maandelijks, dan PRN) met eenmalige toediening van 0,7 mg dexamethason-implant. Vanaf maand 3 was de visuswinst in de ranibizumab-groep significant hoger (+12,86 letters, maand 6) dan in de dexamethason-implant groep (+2,96 letters op maand 6). In de eerste twee maanden was de visuswinst vergelijkbaar, en er was vaker een oogdrukverhoging in de dexamethason-groep te zien in vergelijking met de ranibizumab-groep.<sup>50</sup>

## 10. Literatuurlijst

1. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*. 1981;1(1):27-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633406>
2. Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N. Experimental retinal branch vein occlusion in the monkey. Histopathological and ultrastructural studies. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1976;96(2):202-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/827828>
3. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol*. 1978;22(6):357-376. doi:10.1016/0039-6257(78)90132-7
4. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. CAPILLARY NETWORK ANOMALIES IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2015;35(11):2332-2338. doi:10.1097/IAE.0000000000000845
5. Larsen M, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized Ranibizumab Regimen Driven by Stabilization Criteria for Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1101-1111. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.011
6. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Individualized Stabilization Criteria–Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1332-1344. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.030
7. [Farmacotherapeutisch rapport faricimab \(Vabysmo®\) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula oedeem secundair aan retinale veneuze occlusies](#)
8. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2015;122(3):538-544. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.031
9. Rajagopal R, Shah GK, Blinder KJ, et al. Bevacizumab Versus Ranibizumab in the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the CRAVE Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(8):844-850. doi:10.3928/23258160-20150909-09
10. Tomiyasu T, Hirano Y, Yoshida M, et al. Microaneurysms cause refractory macular edema in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2016;6:29445. doi:10.1038/srep29445
11. Paques M, Philippakis E, Bonnet C, et al. Indocyanine-green-guided targeted laser photocoagulation of capillary macroaneurysms in macular oedema: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;101(2):170-174. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308142
12. Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 1997;115(4):486. doi:10.1001/archophth.1997.01100150488006
13. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:258-267. doi:10.1016/j.ajo.2016.04.020

14. Nicholson L, Vazquez-Alfageme C, Patrao N V., et al. Retinal Nonperfusion in the Posterior Pole Is Associated With Increased Risk of Neovascularization in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:118-125. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.015
15. Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *Eye.* 2022;36(5):909-912. doi:10.1038/s41433-022-02007-4
16. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2020;127(2):P288-P320. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.029
17. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health.* 2019;9(1). doi:10.7189/jogh.09.010427
18. Fong ACO, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol.* 1993;37(6):393-417. doi:10.1016/0039-6257(93)90138-W
19. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2014;121(3):637-642. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.025
20. Klein R. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology.* 2008;126(4):513. doi:10.1001/archophth.126.4.513
21. Elman MJ, Bhatt AK, Quinlan PM, Enger C. The Risk for Systemic Vascular Diseases and Mortals Yin Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1543-1548. doi:10.1016/S0161-6420(90)32379-5
22. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(5):545-554.
23. Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central Retinal Vein Occlusion Case-Control Study. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):858-863.e1. doi:10.1016/j.ajo.2007.07.036
24. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk Factors for Retinal Vein Occlusions. *Ophthalmology.* 1992;99(4):509-514. doi:10.1016/S0161-6420(92)31940-2
25. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and the prevalence of lipoprotein abnormalities. *British Journal of Ophthalmology.* 1982;66(3):161-164. doi:10.1136/bjo.66.3.161
26. Shahuvaryan ML, Melkonyan AK. Central Retinal Vein Occlusion Risk Profile: A Case-Control Study. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13(5):445-452. doi:10.1177/112067210301300505
27. Wang YX, Zhang JS, You QS, Xu L, Jonas JB. Ocular diseases and 10-year mortality: The Beijing Eye Study 2001/2011. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6). doi:10.1111/aos.12370
28. Yin X, Li J, Zhang B, Lu P. Association of glaucoma with risk of retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(7):652-659. doi:10.1111/aos.14141
29. Werther W, Laura Chu, Nancy HOLEKAMP, Diana V Do, Roman G Rubio. Myocardial Infarction and Cerebrovascular Accident in Patients With Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology.* 2011;129(3):326. doi:10.1001/archophthmol.2011.2
30. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinal H, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye.* 2000;14(6):821-827. doi:10.1038/eye.2000.230
31. Ho J der, Liou SW, Lin HC. Retinal Vein Occlusion and the Risk of Stroke Development: A Five-year Follow-up Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):283-290.e2. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.006
32. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. Retinal Vein Occlusion and Vascular Mortality. *Ophthalmology.* 2007;114(3):520-524. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.061

33. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas A. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):12-19. doi:10.1111/aos.13214
34. Romiti GF, Corica B, Borgi M, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(12):3249-3266. doi:10.1111/jth.15068
35. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209-220. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x
36. Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012;159(1):28-38. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09249.x
37. Yau JWY, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J.* 2008;38(12):904-910. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01720.x
38. David M Brown, Charles C Wykoff, Tien P Wong, Angeline F Mariani. Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology.* 1986;104(1):34. doi:10.1001/archophth.1986.01050130044017
39. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-1112.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.021
40. RUSSO V, BARONE A, CONTE E, PRASCINA F, STELLA A, NOCI ND. BEVACIZUMAB COMPARED WITH MACULAR LASER GRID PHOTOCOAGULATION FOR CYSTOID MACULAR EDEMA IN BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina.* 2009;29(4):511-515. doi:10.1097/iae.0b013e318195ca65
41. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *British Journal of Ophthalmology.* 2015;99(7):954-959. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306543
42. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al. 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 vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1115-1128. doi:10.1001/archophthalmol.2009.233
43. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1134-1146.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.032
44. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2011;118(12):2453-2460. doi:10.1016/j.ophtha.2011.05.014
45. Hattenbach L, Feltgen N, Bertelmann T, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1). doi:10.1111/aos.13381
46. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL. RANIBIZUMAB IN PREPROLIFERATIVE (ISCHEMIC) CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina.* 2014;34(9):1728-1735. doi:10.1097/IAE.0000000000000191



47. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414-1420.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.027
48. Ogura Y, Roider J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1032-1038.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.027
49. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. 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 vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-1114. doi:10.1001/archophthalmol.2009.234
50. Lotfy A, Solaiman KAM, Abdelrahman A, Samir A. EFFICACY AND FREQUENCY OF INTRAVITREAL AFLIBERCEPT VERSUS BEVACIZUMAB FOR MACULAR EDEMA SECONDARY TO CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2018;38(9):1795-1800. doi:10.1097/iae.0000000000001782