

2013

Verschillende behandelmethodes van diabetisch macula oedeem

Uitvoeren Van Onderzoek



Holland Optical company (-) doorsnede oog.
www.hocsite.com/hoc/visionsimulator-nl/5047939669091a117/504793966908a3309/index.html

Manen, L. van
lisanne.vanmanen@student.hu.nl

Meule, I.A.L. van der
iris.vandermeule@student.hu.nl

Hogeschool Utrecht faculteit
gezondheidszorg, optometrie B.

Samenvatting

Doel: Diabetes mellitus is wereldwijd een veel voorkomende ziekte. Het kan een aantal oogcomplicaties met zich meebrengen, zoals macula oedeem. Voor dit macula oedeem bestaan een aantal mogelijke behandelingen. Het doel van dit onderzoek is het vaststellen van de behandeling welke het meest effectief is bij macula oedeem die veroorzaakt wordt door diabetes.

Vraagstelling: Welke behandelmethode zorgt voor de meeste verbetering van de best gecorrigeerde visus en de meeste afname van de centrale retina dikte bij diabetisch macula oedeem - een vergelijking van laser monotherapie, ranibizumab monotherapie en de combinatie hiervan?

Materiaal en methode: In deze literatuurstudie zijn artikelen gebruikt die maximaal vijf jaar oud zijn en zijn allen verkregen via de database PubMed en Omega. De artikelen voldoen allemaal aan de volgende inclusiecriteria; jonger dan 5 jaar, behandeling met ranibizumab, macula oedeem ten gevolge van diabetische retinopathie, phase 2 of 3 studie, Engels of Nederlands en een vergelijkende studie.

Resultaten: De data van verschillende artikelen zijn vergeleken. Hierbij gaf de behandeling met ranibizumab monotherapie en de behandeling met de combinatietherapie van ranibizumab met laserfotocoagulatie de grootste verbetering van de best gecorrigeerde visus. Bij de afname van de centrale retina dikte, is het de combinatietherapie die voor de grootste verbetering zorgt.

Conclusie: Ranibizumab monotherapie en de combinatie van laser met ranibizumab zorgen voor een hogere best gecorrigeerde visus en de grootste afname van de centrale retina dikte ten opzichte van laser monotherapie.

Abstract

Purpose: Diabetes mellitus is one of the most common diseases worldwide. One of the complications can be macular edema. There are several treatments for this kind of edema caused by diabetes. The purpose of this literature study is to determine the most effective therapy in patients with diabetic macular edema.

Objective: Which treatment provides the most improvement in best corrected visual acuity and most decrease in central retinal thickness in diabetic macular edema - a comparison of laser monotherapy, ranibizumab monotherapy and the combination of these?

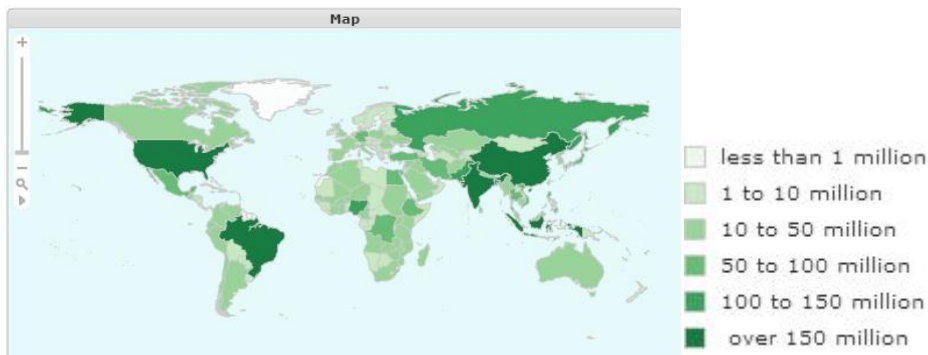
Material and Method: In this literature study, all the used articles are obtained from the databases PubMed and Omega. All the used articles must meet some certain inclusion criterias. They have to be not older than 5 years, treatment with ranibizumab, macular edema caused by diabetic retinopathy, phase 2 or 3 study, English or Dutch language and had to be a comparative study.

Results: Results from several articles who are compared with each other show that the ranibizumab monotherapy and the combination therapy are superior to the laser monotherapy for improving the best corrected visual acuity. When looking at the decrease of the central retinal thickness, the combination therapy shows the best result.

Conclusion: Ranibizumab monotherapy and the combination of laser and ranibizumab are causing the highest best corrected visual acuity and the most decrease of the central retinal thickness.

Inleiding

In Europa zijn ongeveer 60 miljoen mensen die diabetes mellitus hebben. In Nederland zijn 801.000 mensen gediagnosticeerd met diabetes. Vermoedelijk weten 200.000 mensen nog niet dat zij diabetes hebben. Naar schatting is het aantal Nederlanders waarbij in 2025 de diagnose diabetes is gesteld, 1.3 miljoen (Diabetesfonds, 2011; World Health Organisation 2013).



Figuur 1: Diabetes cijfers wereld. International Diabetes Federation (2013). www.idf.org/atlasmap/atlasmap

Één van de complicaties die kan optreden bij diabetes mellitus is diabetische retinopathie. Volgens het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012) hadden in 2003 61.500 mensen in Nederland diabetische retinopathie.

Etiologie CSME

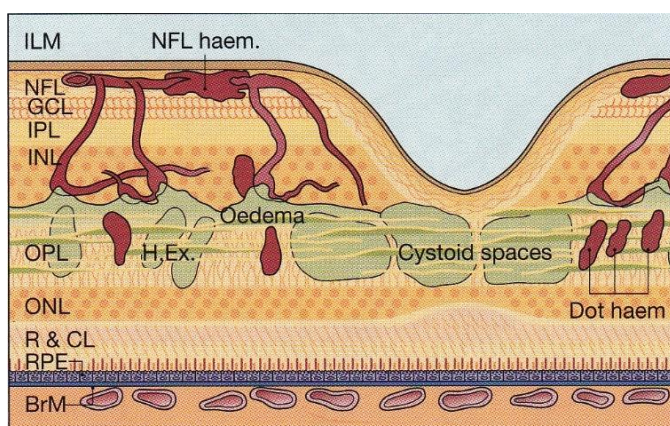
Diabetes mellitus is een ziekte die de bloedvaten in het lichaam kan aantasten, zo ook de bloedvaten in het oog. De risicofactoren voor het krijgen van oogheelkundige complicaties zijn: hoelang iemand diabetes heeft, geslacht, schommelingen van bloedsuikerwaarden, erfelijkheid, verhoogde bloeddruk, roken, obesitas en zwangerschap (Khurana, 2001; Kanski, 2007). Er zijn drie groepen van oogheelkundige complicaties door diabetes: non-proliferatieve diabetische retinopathie, proliferatieve retinopathie en maculopathie. Dit onderzoek richt zich op de laatste groep. Diabetisch macula oedeem, een vochtophoping bij de macula, is één van de complicaties die kan optreden bij diabetes mellitus en kenmerkt zich door vermindering van de visus en/of metamorfopsie (Friedman et al., 2009).

Volgens Romero-Aroca (2010) is diabetisch macula oedeem de meest voorkomende oorzaak van blindheid bij patiënten met diabetes, het percentage is ongeveer 6%. Naar schatting zullen in 2010 wereldwijd 21 miljoen mensen diabetisch macula oedeem hebben (Bek et al., 2012). De prevalentie van diabetisch macula oedeem is verschillend bij de twee typen diabetes. Bij patiënten met diabetes type 1, 'insuline-afhankelijke diabetes', komt macula oedeem bijna niet voor in de eerste vijf jaar, maar binnen 9 jaar komt het voor bij 27% van de patiënten. Vijf jaar na

het stellen van de diagnose diabetes type 2, 'ouderdomsdiabetes', heeft 3% van de patiënten macula oedeem. Na 20 jaar kan dit percentage oplopen tot 28% van de bevolking met diabetes type 2 wereldwijd (Romero-Aroca, 2010).

Diabetisch macula oedeem ontstaat door lekkage van micro-aneurysma's, uitstulpingen van capillairen. Er ontstaat lekkage doordat er nieuwe, zwakke bloedvaten gevormd worden. Neovascularisatie ontstaat door het vrijkomen van een eiwit genaamd vasculair endothelial grow factor (VEGF). De micro-aneurysma's bevinden zich tussen de buitenste plexiforme laag en de binnenste nucleaire laag, dit is tevens de locatie waar de lekkage begint. Later kan het zich ook uitbreiden naar de binnenste plexiforme laag en de zenuwvezellaag en uiteindelijk kunnen alle lagen van de retina betrokken raken. In figuur 2 staat diabetische retinopathie schematisch weergegeven (Kanski, 2007).

De officiële naam van macula oedeem door diabetische retinopathie wordt klinisch significant macula oedeem genoemd (CSME). Dit oedeem moet aan drie criteria voldoen om daadwerkelijk zo genoemd te mogen worden; 1) de verdikking moet binnen 500µm van de fovea liggen, 2) er moeten harde exsudaten 500µm van de fovea af liggen en deze zijn geassocieerd met de retinale verdikking, 3) de grootte van de verdikking moet minimaal een disc diameter zijn (Khurana, 2001).



Figuur 2: Schematische weergave diabetische retinopathie. Kanski, J.J. (2007) Clinical Ophthalmology (6e dr.) Butterworth Heinemann

Laserfotocoagulatie

Sinds de Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (1985) (ETDRS-study) is laserfotocoagulatie de gouden standaard voor de behandeling van CSME. Deze studie heeft de effectiviteit van laserfotocoagulatie bewezen bij deelnemers die allen CSME en mild tot matige

non proliferatieve retinopathie hadden. Er zijn verschillende soorten laserbehandelingen, maar in dit literatuuronderzoek is enkel de focale laserfotocoagulatie toegepast. Men kan deze therapie op 2 manieren toepassen; direct op de micro-aneurysma's of in het centrum van de circinata. Er zijn verschillende voorwaarden om deze therapie te gebruiken; het moet op minstens 500 microns van de fovea gebeuren en op een plek waar geen risico is voor vasculaire laesies. Naast de focale laserfotocoagulatie is er nog pan-retinale fotocoagulatie, die wordt toegepast om ontwikkeling en schade van retinale neovascularisatie te remmen. Het verschil tussen beide lasers is onder andere het aantal laserpunten en de locatie, pan-retinaal wordt meer perifeer toegediend (Giuliari, 2012).

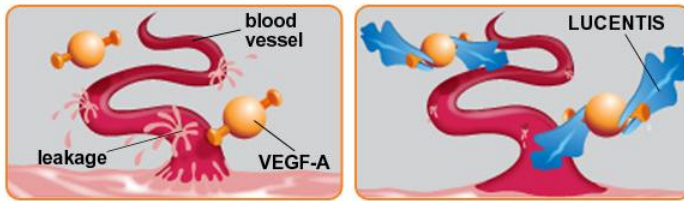
In de richtlijnen van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (2006), staat dat patiënten met CSME, die voldoen aan het klinische beeld, een behandeling krijgen door middel van focale of grid laserfotocoagulatie. Wanneer die behandeling is gedaan, wordt een FAG gemaakt. Als een patiënt een ischemisch gebied heeft bij de macula, zal laseren vergeefs zijn.

Een laserbehandeling duurt gemiddeld 10 minuten en wordt gedaan onder lokale anesthesie, achter een aangepaste spleetlamp. Met deze behandeling wil men voornamelijk de aangedane visus stabiliseren, niet verbeteren. Voordat de visus stabiliseert, is het mogelijk dat de visus eerst vermindert en vervolgens iets verbeterd. Het CSME verminderd pas na enkele weken of maanden (Giuliari, 2012; Kanski, 2007). Nadelen van laserbehandelingen zijn onder andere choroidale neovascularisatie en paracentrale scotomen, men levert eigenlijk een deel van het gezichtsveld in om verder visusdaling te voorkomen (Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, 2006).

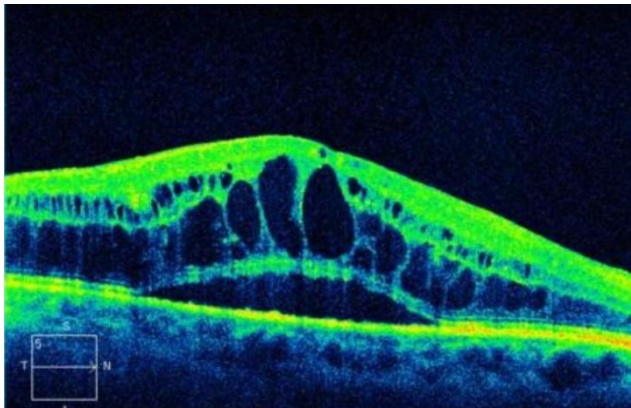
Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis) is een anti-VEGF middel en kan worden gebruikt voor verschillende doeleinden, zoals natte leeftijdsgebonden macula degeneratie, diabetisch macula oedeem en macula oedeem ten gevolge van een branch retinal vein occlusion of een central retinal vein occlusion. Een anti-VEGF middel zorgt ervoor dat de aanmaak van nieuwe bloedvaten, ofwel neovascularisatie, wordt geremd. Het injecteren kan een aantal bijwerkingen met zich mee brengen, bijvoorbeeld verhoogde intra-oculaire druk, oogpijn en conjunctivale bloedingen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2013). Het toedienen gaat volgens een zogenaamd 'oplaadschema', één keer in de vier tot zes weken wordt een injectie gegeven gedurende 3 maanden. Daarna wordt maandelijks onderzocht of er verder behandeld moet worden door onder andere een visusmeting en een Optical Coherence Tomography (OCT). Een OCT maakt onder andere een dwarsdoorsnede van de retina, waarbij vocht kan worden opgespoord (figuur

4). Er worden intravitreale injecties gegeven van 0.5 mg, via een dunne naald, door de sclera heen, in het glasvocht. (Novartis, 2013).



Figuur 3: Werking van anti-VEGF. www.lucetis.com



Figuur 4: OCT diabetisch macula oedeem. www.southernophthalmology.com.au

Combinatietherapie

Een andere therapie in dit literatuuronderzoek, is de combinatietherapie van laser fotocoagulatie en een intravitreale injectie met ranibizumab. In het artikel van Aiello et al. (2010) worden met name combinatietherapieën besproken, waaronder twee soorten laserfotocoagulatie; prompt laser en deferred laser. Prompt laser wordt 7-10 dagen na de ranibizumab injectie toegediend en deferred laser ongeveer na 24 weken (Aiello et al, 2010).

In deze vergelijkende literatuurstudie wordt onderzoek gedaan naar het verschil tussen de behandeling met ranibizumab en de behandeling met laser. Er wordt gekeken naar de resultaten van de best gecorrigeerde visus en de afname van de centrale retina dikte.

De vraagstelling voor dit onderzoek luidt:

Welke behandelmethode zorgt voor de meeste verbetering van de best gecorrigeerde visus en de meeste afname van de centrale retina dikte bij diabetisch macula oedeem - een vergelijking van laser monotherapie, ranibizumab monotherapie en de combinatie hiervan?

Materiaal en methode

Er is gekozen voor ranibizumab in plaats van andere anti-VEGF middelen, omdat ranibizumab officieel is ontwikkeld voor het oog (Arevalo et al., 2013). Bevacizumab is ontwikkeld voor darmkanker, maar bleek later ook effectief te zijn voor het oog. Mede hierom wordt bevacizumab nog steeds off-label gebruikt in Nederland (Commissie Farmaceutische Hulp, 2011).

Bij de geselecteerde artikelen lag de nadruk op de best gecorrigeerde visus en de centrale retina dikte (CRD). De visus in de artikelen is gemeten met de EDTRS letterscore, omdat dit wereldwijd de meest gebruikte methode is om de visus te meten. Tevens is deze methode speciaal ontwikkeld om de visus te meten bij patiënten met diabetische retinopathie die pan-retinale fotocoagulatie hebben ondergaan (Vector Vision, 2013). Als in de artikelen de visus is gemeten met de Snellen-kaart, dan is de visus omgezet naar de ETDRS-score volgens de formule: $ETDRS_{letters} = 85 + 50 \times \log(\text{snellen visus})$ (Feuer et al. 2010).

De artikelen die geselecteerd zijn voor dit onderzoek, moesten aan een aantal criteria voldoen (zie tabel 1).

Inclusie	Exclusie
Jonger dan 5 jaar	Ouder dan 5 jaar
Ranibizumab	Andere anti-VEGF middelen
Macula oedeem t.g.v. diabetische retinopathie	Macula oedeem t.g.v. andere oculaire aandoeningen zoals CRVO etc.
Phase 2 of 3 studie, review	Phase 1 study
Engels of Nederlands	Andere talen, zoals Portugees of Duits
Vergelijkende studie	Studie met 1 therapie

Tabel 1: In-en exclusiecriteria

Met bovenstaande criteria is gezocht in verschillende databanken. In PubMed zijn de Meshtermen "diabetic edema AND ranibizumab AND laser photocoagulation" ingevoerd. Hierbij zijn 48 fulltext artikelen verkregen, waarvan vijf artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. Bij de databank Omega zijn de Meshtermen "diabetic macular edema AND ranibizumab AND laser" ingevoerd. Daar kwamen 56 hits uit, waarvan twee artikelen aan de inclusiecriteria voldeden. Ook zijn andere databanken gebruikt, maar die leverden geen nieuwe resultaten op, zie tabel 2 en 3 in de bijlagen.

Kijkende naar de inclusiecriteria van de artikelen waren er een aantal gemeenschappelijke factoren. Zo moest de minimale centrale retina dikte $>250\mu\text{m}$ zijn, het macula oedeem moest veroorzaakt zijn door diabetes type 1 of 2, deelnemers van de onderzoeken moesten ouder zijn dan 18 jaar en een visusdaling hebben die te wijten is aan macula oedeem. Uiteindelijk heeft

deze zoektocht vijf geschikte artikelen opgeleverd, die verwerkt konden worden in de resultaten van dit onderzoek. Naast deze vijf artikelen zijn ook één vervolgartikel en één review geselecteerd. Door gebruik te maken van PubMed en Omega zijn ook achtergrondartikelen verzameld die voornamelijk gaan over ranibizumab monotherapie, laser monotherapie en vergelijkingen van eerdere studies.

Het analyseren van de artikelen is gedaan aan de hand van een beoordelingslijst en door het maken van tabellen en grafieken met behulp van Excel 2007.

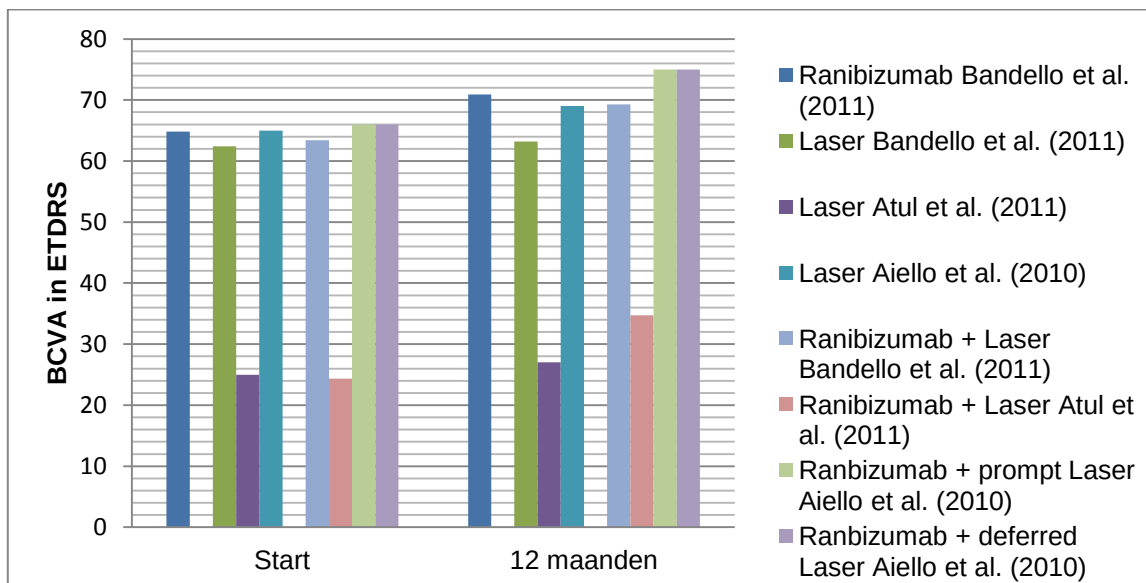
Resultaten

In deze studie zijn de onderzoeken van Abraham et al. (2010), Channa et al. (2013), Bandello et al. (2011), Aiello et al. (2010), Atul et al. (2011) en Baltatzis et al. (2010) met elkaar vergeleken. Alle artikelen hebben gekeken naar de best gecorrigeerde visus en de afname van de centrale retina dikte. De eerste drie artikelen hebben drie behandelmethodes vergeleken; ranibizumab monotherapie, laser monotherapie en een combinatietherapie hiervan. Het artikel van Channa et al. (2013) is een vervolgstudie van Abraham et al. (2010). Aiello et al. (2010) hebben voornamelijk combinatietherapieën vergeleken. Atul et al. (2011) hebben alleen gekeken naar laser monotherapie en dit vergeleken met een combinatietherapie van laser en ranibizumab. Baltatzis et al. (2010) hebben een ander soort onderzoek uitgevoerd. Zij hebben gekeken of een behandeling met ranibizumab voor een verbetering van de visus en een afname van centrale retina dikte kan zorgen wanneer laseren geen optie meer is. Alle patiënten uit dit onderzoek zijn in verleden als eens behandeld met een lasertherapie. Opnieuw laseren is niet mogelijk, omdat de lekkages zich te dicht bij de fovea bevinden. Deze groep kreeg tijdens dit onderzoek een aantal injecties met ranibizumab. De tijd tussen de laatste laserbehandeling en eerste injectie was gemiddeld 5,5 maanden met een spreiding tussen 4 en 9 maanden. Voor de indeling van de onderzoeksgroepen van alle artikelen, zie tabel 4.

Artikel	totaal	Laser	Ranibizumab	Combinatie
Abraham et al. (2010), 24 maanden Channa et al (2013), 36 maanden	101	34	33	34
Aiello et al. (2010), 24 maanden*	668	293	-	Prompt: 187 Deferred: 188
Atul et al. (2011), 12 maanden*	30	15	-	15
Bandello et al. (2011), 12 maanden	345	111	116	118
Baltatzis et al. (2010), 11 maanden*	16	-	16	-

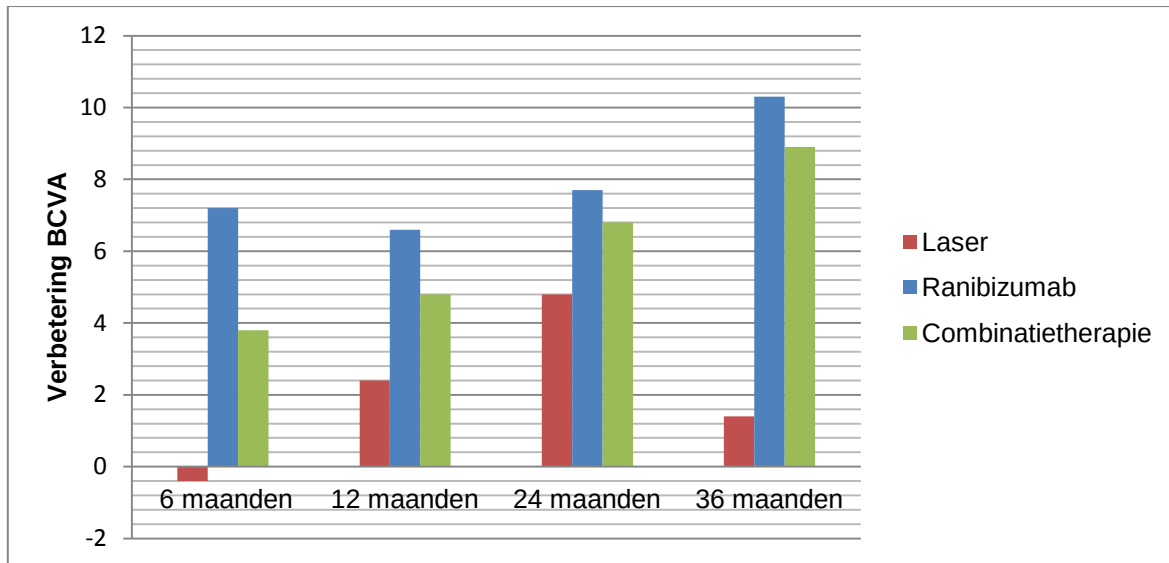
Tabel 4: Deelnemers studies, * = aantal ogen

Aiello et al (2010), Atul et al. (2011) en Bandello et al. (2011) hebben alle drie de beginvisus en de eindvisus onderzocht. Aiello et al. (2010) en Atul et al. (2011) laten zien dat de hoogste visus te bereiken is door middel van de combinatietherapie. De resultaten hiervan zijn terug te vinden in grafiek 1.



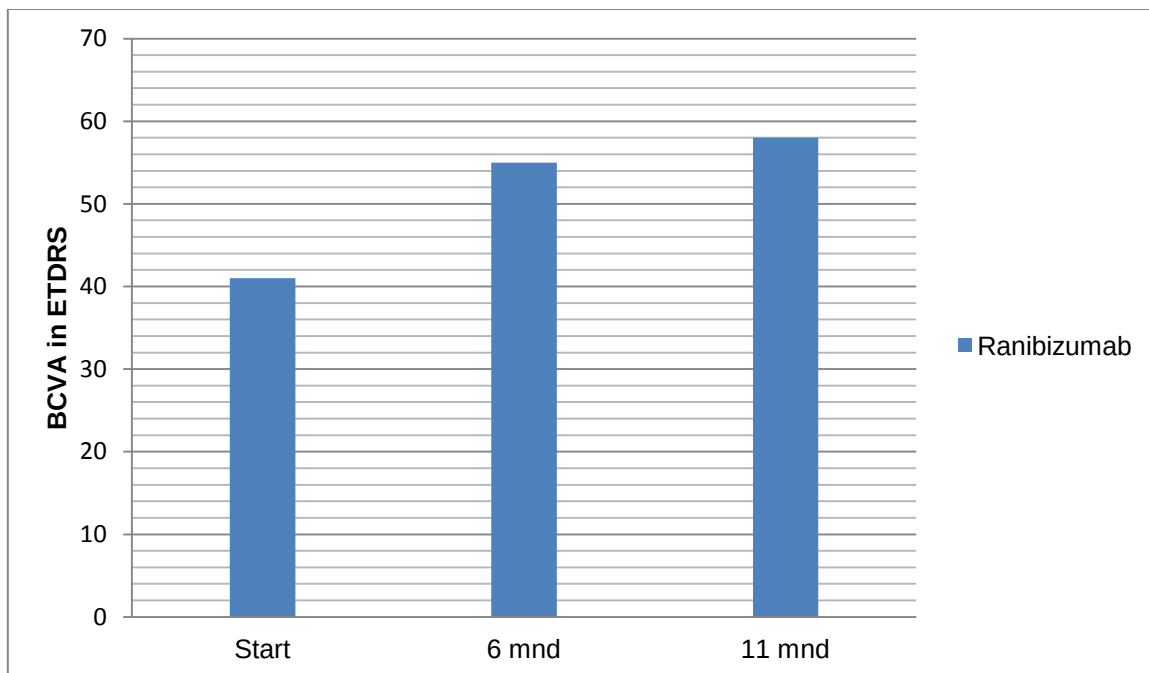
Grafiek 1: BCVA verbetering na 12 maanden; Aiello et al. (2010); Atul et al. (2011) & Bandello et al. (2011)

Abraham et al. (2010) hebben de resultaten van de visusverbetering op een andere manier aangepakt. Zij hebben het genoteerd als het aantal letters dat de deelnemers meer konden lezen op de ETDRS-score na 6 en 24 maanden en dus niet als het totaal aantal letters dat gelezen kon worden. Channa et al. (2013) zijn verder gegaan met het onderzoek van Abraham et al. (2010) om de resultaten op langere termijn vast te stellen. Hier wordt gekeken naar de resultaten na 36 maanden ten opzichte van 24 maanden. De resultaten van Abraham et al. (2010) en Channa et al. (2013) staan in grafiek 2.



Grafiek 2: BCVA verbetering na 36 maanden; Abraham et al. (2010) & Channa et al.(2013)

In het onderzoek van Baltatzis et al. (2010) was de visus bij de start gemiddeld 41 letters. Na zes maanden was dit 55 en na 11 maanden was dit zelfs gestegen tot 58 letters. Van het begin tot einde is dit een stijging van 41.5%. Dit is ook terug te vinden in grafiek 3.



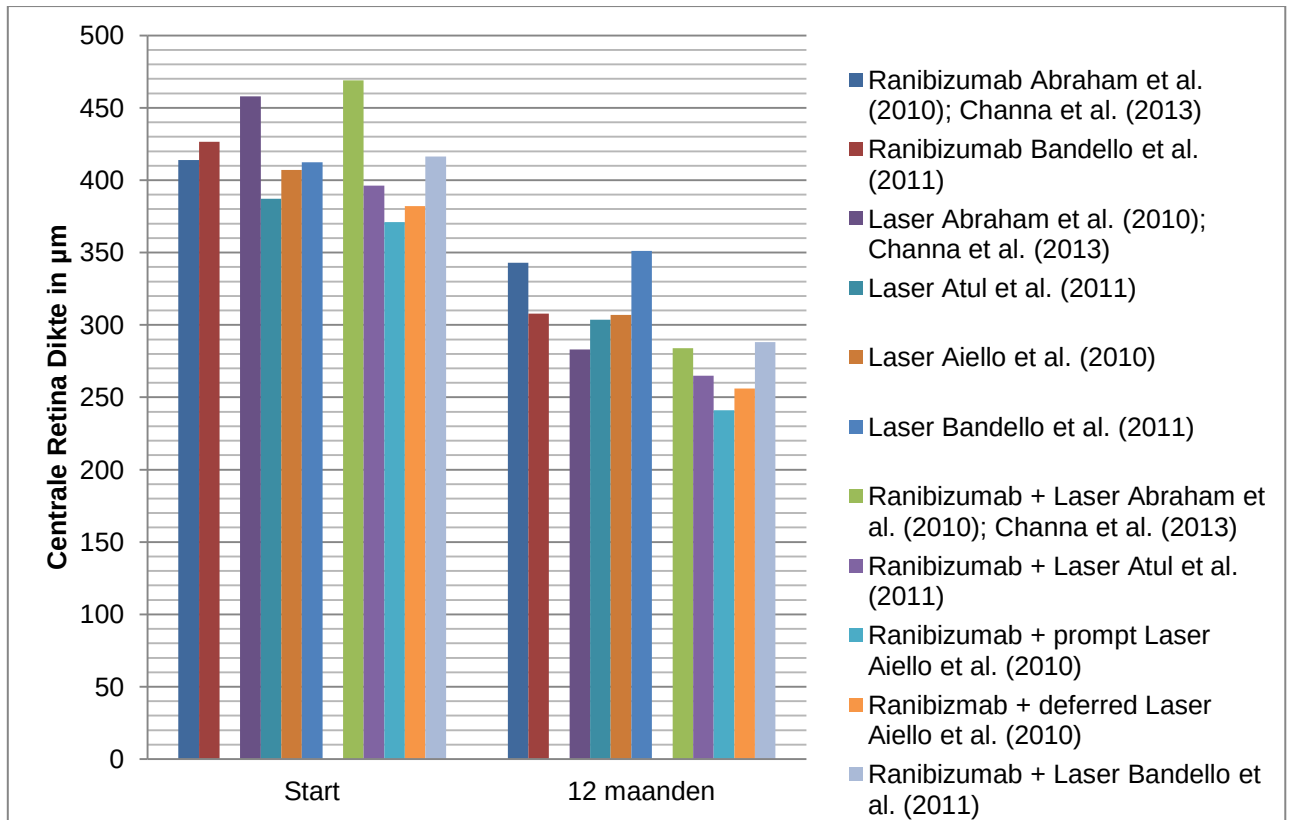
Grafiek 3: BCVA verbetering na 11 maanden; Baltatzis et al. (2010)

Om een beter beeld te geven tussen het verschil van visus in het begin en na 12 maanden, is naast bovenstaande grafieken ook een tabel samengesteld. Een overzicht van de resultaten met betrekking tot de best gecorrigeerde visus van alle artikelen is te vinden in tabel 5.

Artikel	Behandeling	Begin visus	Eind visus	Vershil
Abraham et al. (2010); Channa et al (2013)	Laser			+1.4
	Ranibizumab			+10.3
	Combinatie			+8.9
Aiello et al. (2010)	Laser	65	71	+6
	Ranibizumab + prompt	66	75	+9
	Ranibizumab + deferred	66	75	+9
Atul et al. (2011)	Laser	25	27	+2
	Combinatie	24	34	+10
Baltatzis et al. (2010)	Ranibizumab	41	58	+17
Bandello et al. (2011)	Laser	15	24	+9
	Ranibizumab	20	53	+33
	Combinatie	16	45	+29

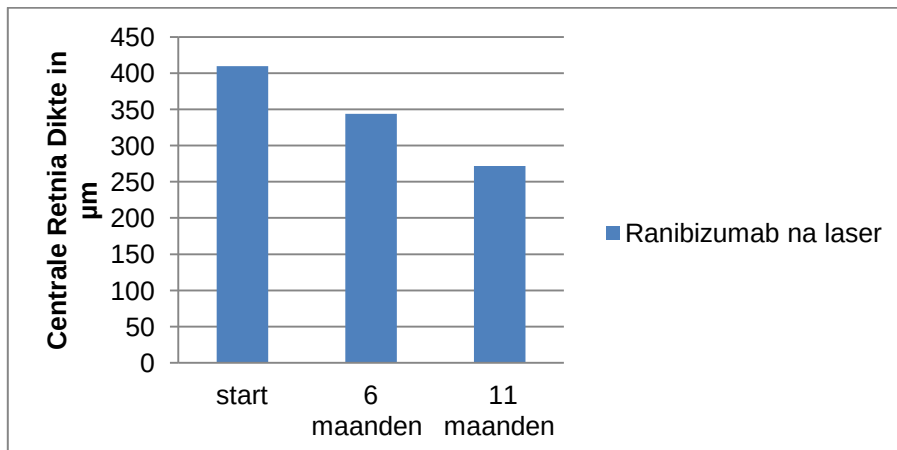
Tabel 5: Visuswaarden; Abraham et al. (2010); Aiello et al. (2010); Atul et al. (2011); Baltatzis et al. (2010); Bandello et al. (2011) & Channa et al. (2013)

Naast de visus is tevens gekeken naar de afname van de centrale retina dikte. Dit is in alle artikelen bepaald met behulp van een optical coherence tomography (OCT) en fluorescentie angiografie (FAG). In grafiek 4 staan de resultaten van Abraham et al. (2010), Channa et al. (2013), Atul et al. (2011), Aiello et al. (2010) en Bandello et al. (2011) van de start tot en met 12 maanden. Hierin zien we dat de centrale retina dikte is afgenomen bij alle behandelmethodes. De grootste vermindering is te zien bij de combinatietherapie en de minste afname bij laser monotherapie.



Grafiek 4: Verbetering centrale retina dikte na 12 maanden; Abraham et al. (2010); Aiello et al. (2010); Atul et al. (2011); Bandello et al. (2011) & Channa et al. (2013)

De resultaten uit het onderzoek van Baltatzis et al. (2010) staan in grafiek 5. Hierin is te zien dat er een afname van centrale retina dikte mogelijk is met ranibizumab als laseren niet meer mogelijk is.



Grafiek 5: Verbetering centrale retina dikte na 11 maanden; Baltatzis et al. (2010)

De resultaten van de afname van de centrale retina dikte van alle gebruikte artikelen zijn terug te vinden in tabel 6.

Artikel	Behandeling	Begin CRD	Eind CRD	Vershil
Abraham et al. (2010); Channa et al (2013)	Laser	440	265	-175
	Ranibizumab	420	282	-138
	Combinatie	475	226	-249
Aiello et al. (2010)	Laser	407	267	-140
	Ranibizumab + prompt	371	240	-131
	Ranibizumab + deferred	382	231	-151
Atul et al. (2011)	Laser	387	303	-84
	Combinatie	396	265	-131
Baltatzis et al. (2010)	Ranibizumab	409	272	-137
Bandello et al. (2011)	Laser	412	351	-61
	Ranibizumab	427	307	-120
	Combinatie	416	288	-128

Tabel 6: Waarden centrale retina dikte; Abraham et al. (2010); Aiello et al. (2010); Atul et al. (2011); Baltatzis et al. (2010); Bandello et al. (2011) & Channa et al. (2013)

Discussie

Uit dit onderzoek is te herleiden dat ranibizumab een grote rol speelt bij de behandeling van CSME met betrekking tot verbetering van de best gecorrigeerde visus en afname van de centrale retina dikte. Wanneer er vijf artikelen worden vergeleken van verschillende auteurs kan er geconcludeerd worden dat het effect van lasertherapie bij de behandeling van diabetisch macula oedeem achterblijft ten opzichte van een therapie met ranibizumab. Bij de artikelen waarbij een ranibizumab monotherapie is bij toegepast, komt deze het meest positief uit het onderzoek met betrekking tot de visus; Abraham et al. (2010); Channa et al. (2013) en Bandello et al. (2011). Wanneer de auteurs een combinatietherapie met monotherapie laser vergelijken, worden de beste resultaten bereikt met de combinatietherapie; Aiello et al. (2010); Atul et al. (2011). Als er wordt gekeken naar de resultaten met betrekking tot de centrale retina dikte, dan verkrijgt men bij elk artikel de meeste afname van het macula oedeem bij de combinatietherapie; Abraham et al. (2010); Channa et al. (2013); Bandello et al. (2011); Aiello et al. (2010) en Atul et al. (2011). Tevens kan een therapie met ranibizumab uitkomst bieden bij patiënten die al eens een laserbehandeling hebben ondergaan. Hierbij kan het te riskant zijn om nogmaals te laseren, vanwege de locatie van het oedeem, wat zich te dicht bij de fovea bevindt (Baltatzis et al. (2010).

In de artikelen van Aiello et al. (2010) en Atul et al. (2011) zijn ook andere middelen, triamcinolone en pegabtanib, meegenomen om de werking te vergelijken, maar deze resultaten zijn achterwege gelaten omdat ze niet relevant zijn voor dit onderzoek.

In deze twee artikelen is de monotherapie ranibizumab niet besproken. Dus bij deze artikelen konden de resultaten met betrekking tot de ranibizumab monotherapie niet vergeleken worden met de artikelen van Abraham et al.(2010), Channa et al. (2013) en met Bandello et al. (2011).

Abraham et al. (2010) hebben in hun onderzoek niet de gemiddelde centrale retina dikte genoteerd, maar alleen het percentage wat een bepaalde centrale retina dikte haalde. De cijfers van de gemiddelde retina dikte staan enkel uitgewerkt in een grafiek, maar ze staan wel genoteerd in het artikel van Channa et al. (2013). Uiteindelijk is gekozen deze waarden uit het artikel van Channa et al. (2013) te gebruiken. Wat tevens mist bij de artikelen van Abraham et al. (2010) en Channa et al.(2013), zijn de waarden van de visus. Bij deze artikelen is enkel de verbetering aangegeven en niet de daadwerkelijke waarden. Hierdoor zijn de resultaten niet direct te vergelijken met de andere artikelen. Middels de gegevens van verschillende onderzoeken in een tabel te zetten, was het onderzoek van Abraham et al. (2010) en Channa et al. (2013) vergelijkbaar met de andere onderzoeksresultaten.

Channa et al. (2013) zijn verder gegaan met het onderzoek van Abraham et al. (2010). De visusverbetering na 24 maanden, bij Abraham et al. (2010) het einde en bij Channa et al. (2013) de baseline zijn verschillend.

Baltatzis et al.(2010) hebben onderzoek gedaan naar resultaten van een behandeling bestaande uit ranibizumab na een laser behandeling. Er heeft echter maar een kleine onderzoeksgroep aan meegedaan, 10 patiënten, waarvan 16 ogen. Verder is in dit onderzoek de visus gemeten met de Snellenkaart. Deze waarden zijn omgezet naar de ETDRS-score. Bandello et al. (2011) hebben de drie behandelingen dubbelblind getest. Bij dit artikel zijn er weinig of geen discussiepunten. Alle groepen waren gelijk behandeld en ongeveer even groot.

Volgens Channa et al. (2013) is een verbetering van meer dan 10 letters klinisch significant. Klinische significantie is het relevantieniveau, van de uitkomst van de behandeling, voor de patiënt. Hier is de klinische significantie in dit literatuuronderzoek op gebaseerd. Hierin wordt ook gezegd dat een stijging van de visus met 15 letters goed is en 10 letters is matig. Wanneer gekeken wordt naar de behaalde visus, zijn enkel de resultaten van Abraham et al. (2010) en Channa et al (2013) van de ranibizumab monotherapie, de combinatietherapie van Atul et al.

(2011), de monotherapie ranibizumab van Baltatzis et al. (2010) en de ranibizumab monotherapie en combinatietherapie van Bandello et al. (2011) klinisch significant.

Loewenstein en Zur (2012) hebben een review geschreven over alle onderzoeken die zijn gedaan naar de behandeling van diabetisch macula oedeem. Uit deze review blijkt dat een behandeling met ranibizumab monotherapie of de combinatietherapie effectiever is dan laser monotherapie.

Wat in deze studie niet is vergeleken, is het aantal behandelingen wat nodig is om deze visus of centrale retina dikte afname te bereiken. Meer onderzoek moet worden gedaan naar de impact van de behandeling. Welke behandeling geeft een beter effect; minder behandelingen en een iets mindere visus of meer behandelingen en een betere visus?

Niet elk artikel vermeldt de bijwerkingen van de behandeling waardoor weinig te zeggen is over de impact op zowel het oog of het lichaam. Doordat het langstduurende onderzoek maar drie jaar duurde, is er weinig te zeggen over de effecten langetermijneffecten. Een overzicht van de bijwerkingen uit de artikelen is te vinden in tabel 7 in de bijlage.

In de inleiding is een verschil genoemd van het voorkomen van CSME bij de verschillende typen diabetes. Er is nu geen onderzoek gedaan of het type afhankelijk is.

Als wordt gekeken naar het aantal artikelen om mee te nemen in de resultaten, zijn het er relatief weinig, maar ze zijn wel recent. Hieruit blijkt dat dit een onderwerp is waar nog extra onderzoek naar gedaan moet worden. Vooral de effecten op de langere termijn moeten nog onderzocht worden, want de meeste artikelen die gebruikt zijn in dit onderzoek, kijken naar de resultaten tot één of twee jaar. Uiteindelijk zijn er zeven artikelen gebruikt, waarvan één review en één follow-up van een artikel. Verder zijn er ook enkele reviews bekeken. Tot nu toe komt er iedere keer hetzelfde resultaat eruit, ook als er weer een nieuw onderzoek is gedaan.

De gebruikte literatuur was allemaal in het Engels of Nederlands. Mogelijk zijn hierdoor onderzoeken gemist die geschreven zijn in een andere taal dan deze.

Tijdens het zoeken naar de artikelen zijn verschillende Mesh termen, in verschillende volgorde gebruikt, om zoveel mogelijk artikelen te verkrijgen. Toch kwamen iedere keer dezelfde artikelen naar voren wat erop duidt dat de meest relevante artikelen al gevonden waren.

Conclusie

Ranibizumab monotherapie en de combinatie van ranibizumab met laser zorgen voor een hogere best gecorrigeerde visus en een grotere afname van de centrale retina dikte dan laser monotherapie. Hierdoor is laserfotocoagulatie monotherapie mogelijk niet meer te beschouwen als gouden standaard voor de behandeling van diabetisch macula oedeem.

Aanbeveling

Er is niet echt één duidelijke conclusie te geven of de combinatietherapie of de ranibizumab monotherapie de beste resultaten oplevert. De gebruikte artikelen in deze studie geven hier wisselende resultaten over. Meer onderzoek is nodig om uit te zoeken of het nodig is om een combinatie behandeling te geven. Ook is er meer onderzoek nodig naar het aantal behandelingen en wat de impact is van die behandelingen op het oog en de patiënt. Tevens zou de cost-effectiveness nog moeten worden onderzocht.

Literatuurlijst

Abraham, P., Boyer, D., Chang, T., Channa, R., Ciulla, . . . Tach, A.B. (2010). Two-year outcomes of the Ranibizumab for edema of the macula in diabetes. *Ophthalmology*, 117 (11), 2146-2151.

Aiello, L.P., Beck, R.W., Bressler, N.M., Bressler, S.B., Edwards, A.R., . . . Sun, J.K. (2010). Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 117(6), 1064-1077.

Apothekerkammer Sachsen-Anhalt (2008). Afbeelding intravitreale injecties. Geraadpleegd op 10 maart 2013 via <http://www.arzneistoffe.net/Ranibizumab.html>

Arevalo, J.F., Maia, M. & Stefanini, F.R. (2013). Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes*, 4(2), 19-26.

Atul, K., Saptorshi, M., Azad, R.V., Parijat, C. Raj, S.Y., & Subijay, S. (2011). Comparative evaluation of pan Anti-VEGF with selective Anti-VEGF with laser for diabetic macular edema in Indian eyes: A randomized prospective study. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2 (4). doi: 10.4172/21559570.1000143

- Bandello, F., Burian, G., Gerstner, O., Lang, G.E., Massin, . . . Weichselberger, A. (2011). The restore study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118 (4), 615-625.
- Baltatzis, S., Kotsolis, A.I., Ladas, I.D., Masaoutis, P., A.I., Niskopoulou, M. & Tsianta, E. (2010). Ranibizumab for diabetic macular edema difficult to treat with focal/grid laser. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 248, 1553-1557.
- Bek, T., Chen, S.J., Dekker, J.M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., . . . Zhang, X. (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, 35, 556–564.
- Channa, R., Campochiaro, P.A., Do, D.V., Hafiz, G., Khwaja, A.A., . . . Sophie, R. (2013). Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study; 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *Jama Ophthalmology*, 131(2), 139-145.
- Commissie Farmaceutische Hulp (2011). Farmacotherapeutisch rapport ranibizumab (Lucentis®). *Farmacotherapeutisch Kompas*.
- Diabetesfonds (2011). Diabetes cijfers Nederland. Geraadpleegd op 8 maart 2013 via <http://www.diabetesfonds.nl/artikel/diabetes-cijfers>
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1985). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Archive of ophthalmology*, 103(12), 1796-1806.
- Farmacotherapeutisch Kompas (2013). Ranibizumab. Geraadpleegd op 10 maart 2013 via <http://www.fk.cvz.nl/>
- Feuer, W., Gregori, N.Z., Rosenfeld, P.J. (2010). Novel method for analyzing Snellen visual acuity measurements. *Retina*, 30(7), 1046-1050.
- Friedman, N.J., Kaiser, P.K. & Pineda, R. (2009). *The Massachusetts Eye and Ear Infirmary; Illustrated Manual of Ophthalmology* (3e dr.) Saunders

Genentech (2012). Afbeelding werking ranibizumab. Geraadpleegd op 10 maart 2013 via <http://www.lucentis.com/>

Giuliari, G.P. (2012) Diabetic Retinopathy: Current and New Treatment Options. *Current Diabetes Reviews*, 8(1), 32-41.

Holland Optical company (-). Animatie diabetisch macula oedeem. Geraadpleegd op 7 maart 2013 via <http://www.hocsite.com/hoc/visionsimulator-nl/5047939669091a117/504793966908a3309/index.html>

International Diabetes Federation (2013). Diabetes cijfers wereld. Geraadpleegd op 8 maart 2013 via <http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap>

Kanksi, J.J. (2007) *Clinical Ophthalmology* (6e dr.) Butterworth Heinemann

Khurana, A.K.(2001). *Comprehensive Ophthalmology* (4e dr.) New age international

Loewenstein, A. & Zur, D. (2012). Review artical; Combination therapy for diabetic macular edema. *Journal of Ophthalmology*.doi: 10.1155/2012/484612

Nederlands Oogheekundig gezelschap (2006). *Richtlijnen diabetische retinopathie*. Van Zuiden Communications B.V.

Novartis (2013). Informatie Lucentis geraadpleegd op 26 april 2013 via <http://www.novartispharma.nl/pdf/ib/Lucentis.pdf>

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012). Cijfers diabetische retinopathie Nederland. Geraadpleegd op 17 maart 2013 via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/gezichtsstoornissen/hoe-vaak-komen-gezichtsstoornissen-voor/>

Romero-Aroca, P. (2010). Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes care*, 33(11), 2484-2485.

Vector Vision (2013) ETDRS. geraadpleegd op 7 maart 2013 via
<http://www.vectorvision.com/html/educationETDRSAcuity.html>

WHO (2013). Diabetes cijfers wereld. Geraadpleegd op 8 maart 2013 via
<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/facts-and-figures>

Auteursrechten

De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie en Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie en Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.

Bijlagen

Meshtermen PubMed	Totaal resultaten
Laser photocoagulation AND diabetic macular edema	649
diabetic macular edema AND laser	877
diabetic macular edema treatment	1890
Ranibizumab AND diabetic macular edema	102
diabetic edema AND ranibizumab AND laser	48
Meshtermen Omega	Totaal resultaten
Diabetic macular edema AND treatment	>500
Diabetic macular edema AND Ranibizumab AND laser	56

Tabel 2: Zoekstrategie PubMed en Omega

Databank	Zoektermen	Hits
Cochrane	Diabetic macular edema treatment	4
Embase	Diabetic macular edema treatment	1883
Embase	Diabetic macular edema treatment and laser and ranibizumab	17
Google scholar	Diabetic macular edema, Ranibizumab, laser	2590
PiCarta	Diabetic macular edema AND Ranibizumab AND laser	7
Scopus	Diabetic macular edema treatment	927
Web of science	Diabetic macular edema AND Ranibizumab AND laser	8
Web of science	Diabetic macular edema treatment AND Ranibizumab AND laser	6
Worldcat	Diabetic macular edema AND Ranibizumab AND laser	97

Tabel 3: Zoekstrategie overige databanken

Artikel	Aantal patiënten	Therapie	Bijwerking
Abraham et al. (2010) & Channa et al. (2013)	-	-	Geen bijwerkingen vermeld
Aiello et al. (2010)	3	Injectie	Endophthalmitis
Atul et al. (2011)	<u>200 injecties totaal</u> Conjunctivale congestie: 89 Pijn: 58 Subconj. bloeding: 40 Floater: 33 Tranen: 58	Injectie	Kleine conjunctivale congestie, subconjunctivale bloedingen en floaters
Bandello et al. (2011)	2 (1.7 %)	Combinatietherapie	Endophthalmitis
Baltatzis et al. (2010)	-	-	Geen oculaire/ sytemische bijwerkingen
Loewenstein en Zur (2012)	-	-	Geen bijwerkingen vermeld

Tabel 7: Bijwerkingen per artikel