

5

Richtlijn Uveitis

10

15

20

25

30

INITIATIEF

35 Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

45 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN UVEITIS

©2015

Nederlands Oogheekundig Gezelschap

5 Postbus 1583 6501 BN NIJMEGEN

024-3249044

nog@oogheekunde.org

www.oogheekunde.org

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

50

Inhoudsopgave

| | | |
|----|---|-----|
| | Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep..... | 5 |
| 5 | Afkortingenlijst..... | 6 |
| | Samenvatting | 7 |
| | Hoofdstuk 1 Algemene inleiding | 16 |
| | Hoofdstuk 2 Verantwoording..... | 17 |
| | Hoofdstuk 3 Diagnostiek | 21 |
| 10 | 3.1 Bij welke symptomen en klachten moet gedacht worden aan uveïtis?..... | 21 |
| | 3.2 Hoe wordt uveïtis geïclassificeerd?..... | 24 |
| | 3.3 Welke onderzoeken zijn in eerste instantie nodig om de oorzaak of geassocieerde ziekte vast te stellen? | 26 |
| 15 | 3.4 Welke aanvullende (oogheïlkundige) onderzoeken zijn nuttig bij het vaststellen van de ernst, diagnose en behandeling van uveïtis? | 29 |
| | 3.5 Bij welke uitkomsten is verwijzing nodig naar de derde lijn (oogarts in een UMC) of een andere specialist? | 32 |
| | Addendum hoofdstuk 3..... | 35 |
| | Tabel 3.1 Mogelijke oorzaken van uveïtis | 35 |
| 20 | Tabel 3.2 Anatomische classificatie van uveïtis en frequent voorkomende oorzaken of associaties in Nederland..... | 36 |
| | Tabel 3.3 Uveïtis screening..... | 36 |
| | Tabel 3.4 Vragenlijst voor patiënten met uveïtis | 37 |
| | Bijlage 3.1 Bouwstenen voor verwijsbrief naar derde lijn..... | 39 |
| 25 | Bijlage 3.2 Toelichting frequent verrichte diagnostische onderzoeken | 40 |
| | Bijlage 3.3 Behandeling van macula-oedeem (CME)..... | 43 |
| | Hoofdstuk 4 Topicale behandeling..... | 45 |
| | Addendum hoofdstuk 4..... | 56 |
| | Bijlage 4.1 Herpetische uveïtis anterior | 56 |
| 30 | Bijlage 4.2 Advies topicale behandeling uveïtis anterior..... | 58 |
| | Hoofdstuk 5 Corticosteroïdimplantaten | 59 |
| | Hoofdstuk 6 Systemische behandeling | 67 |
| | 6.1 Systemische behandeling van infectieuze uveïtis | 67 |
| 35 | 6.1.1 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van toxoplasmose chorioretinitis?..... | 67 |
| | 6.1.2 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van acute retinale necrose (ARN)? | 73 |
| | 6.2 Systemische behandeling niet-infectieuze uveïtis | 78 |
| 40 | 6.2.1 Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van niet-infectieuze uveïtis?..... | 78 |
| | 6.2.2 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van scleritis? | 86 |
| | Addendum hoofdstuk 6..... | 91 |
| | Bijlage 6.1 TBC gerelateerde uveïtis | 91 |
| 45 | Bijlage 6.2 Lues gerelateerde uveïtis | 93 |
| | Bijlage 6.3 Behandeling met corticosteroïden en toelichting bij corticosteroïd-sparende medicatie..... | 94 |
| | Bijlage 6.4 Biologicals | 103 |
| | Hoofdstuk 7 Chirurgische ingrepen..... | 104 |

| | | |
|----|--|-----|
| | Addendum hoofdstuk 7..... | 112 |
| | Bijlage 7.1 Cataractchirurgie | 112 |
| | Bijlage 7.2 Perioperatieve zorg bij chirurgische ingrepen bij uveitis..... | 114 |
| | Bijlage 7.3 Lasertherapie | 115 |
| 5 | Bijlage 7.4 Refractiechirurgie | 116 |
| | Hoofdstuk 8 Uveitis bij kinderen | 117 |
| | 8.1 Wat is de procedure rondom screening en verwijzing bij kinderen met juveniele idiopathische artritis?..... | 117 |
| | 8.2 Hoe wordt uveitis bij kinderen behandeld?..... | 120 |
| 10 | Addendum hoofdstuk 8..... | 126 |
| | Bijlage 1 Belangenverklaringen | 128 |
| | Bijlage 2 Kennislacunes | 131 |
| | Bijlage 3 Indicatoren..... | 132 |
| | Bijlage 4 Implementatieplan | 139 |
| 15 | Bijlage 5 Zoekverantwoording..... | 152 |
| | Bijlage 6 Evidence-tabellen | 164 |

Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep

Werkgroep

- 5 – Dr. J.H. de Boer, oogarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht (voorzitter)
- Drs. S.H.D. Blankenberg-Sprenkels, oogarts, Rijnstate
- Dr. R.J. Erckens, oogarts, Maastricht UMC
- Dr. L.I. Los, oogarts, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. C. Meenken, oogarts, VU Medisch Centrum
- 10 – Prof. dr. A. Rothova, oogarts, Erasmus MC
- Dr. M.E.J. van Velthoven, oogarts, Oogziekenhuis Rotterdam
- Prof. dr. P.M. van Hagen, internist-immunoloog, Erasmus MC
- Drs. W. Armbrust, kinderarts, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof.dr. N.M. Wulffraat, kinderreumatoloog, Universitair Medisch Centrum
- 15 Utrecht

Klankbordgroep

- Drs. N. ten Dam-van Loon, oogarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- 20 – Drs. R.D.E. Fritsch-Stork, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. J.D.F. de Groot-Mijnes, moleculair microbioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. J.J. Oosterheert, internist-infectioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

25

Met ondersteuning van:

- N.F. Bullock, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- S.K. Josso, secretaresse, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- Dr. N.H.J. van Veen, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten
- 30 – M.E. Wessels MSc, medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Afkortingenlijst

| | |
|---------------|--|
| ACE | Angiotensine Converting Enzyme |
| ACPA | Anti-cytoplasmatische antistoffen |
| ANA | Antinucleaire antistoffen |
| ANCA | Anti-neutrofiële cytoplasmatische antistoffen |
| Anti-CCP | Antistoffen tegen cyclische gecitrullineerde peptiden |
| BSE | Bloedbezinking |
| CME | Cystoid macula-oedeem |
| CMV | Cytomegalovirus |
| CRP | C-reactief proteïne |
| DMARD | Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs |
| FAG | Fluorescentie angiografie |
| GWC | Goldmann-Witmer coefficient |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| HSV | Herpes simplex virus |
| IBD | Irritated bowel disease |
| ICG | Indocyanine groen angiografie |
| IGRA | Interferon Gamma Release Assay (TB test) |
| IL | Interleukine |
| JIA | Juvenile idiopathische artritis |
| LCI-richtlijn | Richtlijn van de Landelijke coördinatie infectieziektenbestrijding |
| MS | Multiple Sclerose |
| OCT | Optical Coherence Tomography |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| PICO | Patient-Intervention-Control intervention-Outcome |
| PPV | Pars plana vitrectomie |
| SUN | Standardization of <i>Uveitis</i> Nomenclature |
| TINU | Tubulo-interstitiële nephritis met uveitis |
| TPHA/TPPA | Treponema Pallidum Haemagglutinatief test |
| VDRL | Venereal Disease Research Laboratory |
| VKH | Vogt-Koyanagi-Harada |
| VOK | Voorste oogkamer |
| VZV | Varicella zoster virus |

Samenvatting

5 Onderstaande is een overzicht van de uitgangsvragen en aanbevelingen per hoofdstuk uit de richtlijn 'Uveitis'. Deze richtlijn is bedoeld om de diagnostiek en behandeling van patiënten met uveitis te optimaliseren. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze context informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij 10 medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen de patiënt, arts en andere zorgverleners.

15 Aanbevelingen

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Bij welke symptomen en klachten moet gedacht worden aan uveitis?

20 Denk aan uveitis in de differentiaaldiagnose bij patiënten die zich presenteren met een pijnlijk rood oog en/of klachten van floaters en/of visusdaling.

Als van uveitis sprake is, onderzoek dan beide ogen van de patiënt volledig.

Hoe wordt uveitis geclassificeerd?

Classificeer uveitis naar lokalisatie op basis van de SUN-classificatie en zo mogelijk naar oorzaak.

Indien de classificatie naar oorzaak niet mogelijk is, maak dan een differentiaaldiagnose.

25 Welke onderzoeken zijn in eerste instantie nodig om de oorzaak of de met de uveitis geassocieerde ziekte vast te stellen?

Neem bij iedere patiënt met uveitis een tractus anamnese af. Hiervoor kan een vragenlijst gebruikt worden (zie voorbeeld in tabel 3.4). Laat de vragenlijst eventueel door de patiënt zelf invullen.

Zet uveitis screening in bij alle patiënten met uveitis van onbekende oorsprong, met uitzondering van patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie.

Volg bij de screening de anatomische classificatie van uveitis (SUN) en breid de

screening bij de individuele patiënt uit op geleide van het klinisch beeld en de bevindingen (zie tabel 3.3).

Welke aanvullende (oogheelkundige) onderzoeken zijn nuttig bij het vaststellen van de ernst, diagnose en behandeling van uveitis?

De volgende aanvullende onderzoeken zijn geïndiceerd:

- verricht een OCT-scan bij patiënten met uveitis met verdenking op macula-oedeem;
- verricht eventueel een FAG voor diagnostiek en het monitoren van de therapie bij betrokkenheid van het achterste segment;
- overweeg het verrichten van een ICG bij vermoeden van choroidale betrokkenheid;
- verricht een diagnostische VOK-punctie bij alle immuungecompromitteerde patiënten met uveitis door onbekend oorzaak;
- overweeg een diagnostische VOK-punctie bij patiënten met uveitis die niet reageren op de standaardtherapie of bij verdenking op infectieuze uveitis;
- verricht een diagnostische vitrectomie bij patiënten met uveitis met verdenking van een maskeradesyndroom. Deze patiënten dienen bij voorkeur niet met systemische corticosteroiden behandeld worden ten tijde van of kort voorafgaand aan de operatie.

Behandel in principe macula-oedeem (CME), ook bij patiënten met een goede visus.

5

Indien de adequate diagnostische procedures niet (tijdig) in het eigen centrum kunnen plaatsvinden, verwijs patiënten dan met spoed door naar een tertiair centrum of naar een specialist bekend met uveitisproblematiek. Vermeld bij doorverwijzing altijd het klinisch beeld bij de eerste episode en de uitslagen van alle verrichte diagnostiek.

Bij welke uitkomsten is verwijzing nodig naar de derde lijn (oogarts in een UMC) of een andere specialist?

Verwijs patiënten met zeer ernstige en/of visusbedreigende uveitis zo snel mogelijk (bij voorkeur dezelfde dag nog) door naar een tertiair centrum.

Verwijs patiënten door naar een tertiair centrum voor diagnostiek indien de mogelijkheden tot adequate diagnostiek in het eigen centrum ontbreken (met name bij verdenking van infectieuze uveitis en bij verdenking van een maskeradesyndroom).

10

Verwijs een immuungecompromitteerde patiënt met uveitis door naar een tertiair centrum voor diagnostiek en behandeling van uveitis.

Verwijs patiënten door naar een immunoloog, internist of reumatoloog voor medebehandeling indien langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig

is.

Verwijs kinderen met uveitis met onbekende oorzaak door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts en/of immunoloog, internist of reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen voor nadere analyse van systemische oorzaken en, indien relevant, voor medebehandeling (zie verder hoofdstuk 8: Uveitis bij kinderen).

Voor alle verwijzingen geldt: vermeld de differentiële diagnose gebaseerd op het klinisch beeld en alle uitslagen van het screeningonderzoek.

5 Hoofdstuk 4 Topicale behandeling

Hoe kan uveitis topicaal worden behandeld?

Volg het gangbare en op best practice gebaseerde beleid bij de behandeling van uveitis anterior (zie Addendum bij H4, bijlage 4.2).

10 Hoofdstuk 5 Corticosteroïdimplantaten

Wat is de waarde van corticosteroïdimplantaten in de behandeling van niet-infectieuze uveitis?

Maak een afweging tussen het verwachte voordeel en de hoge risico's op cataract, glaucoom en endophthalmitis indien het plaatsen van een corticosteroïd implantaat overwogen wordt.

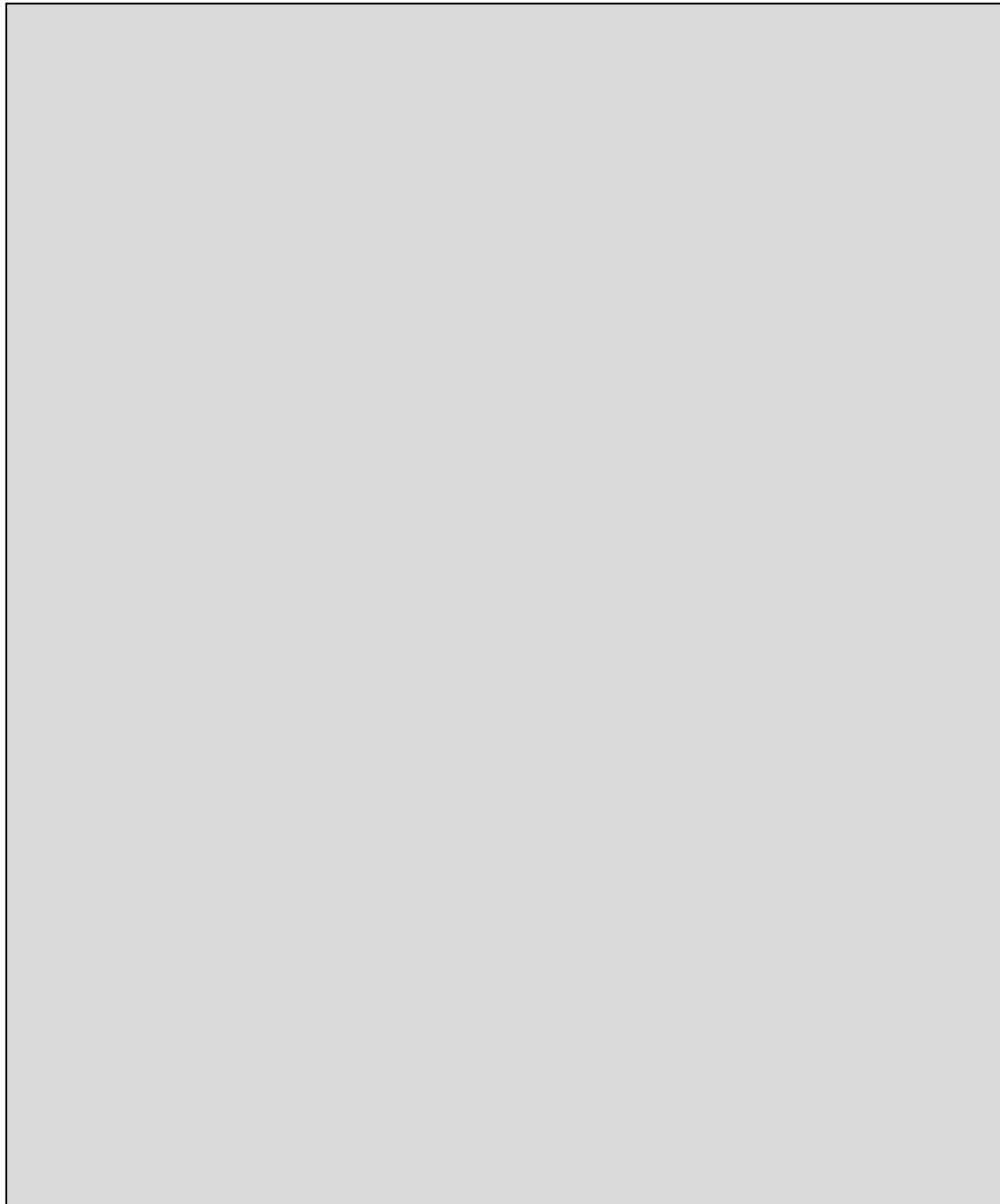
Sluit infectieuze oorzaken van uveitis uit voordat het plaatsen van een corticosteroïdimplantaat overwogen wordt.

15

Overweeg een corticosteroïdimplantaat als er sprake is van:

- niet-infectieuze uveitis;
- intolerantie voor immunosuppressiva;
- unilaterale of asymmetrische uveitis;
- therapieresistente uveitis en/of CME;
- onmogelijkheid tot behandelen met subconjunctivale corticosteroïdinjecties (uitgebreide verklevingen);
- hypotonie;
- of als adjuvant bij immunosuppressiva.

Monitor de patiënt met een corticosteroïdimplantaat met name op glaucoom en cataract.



Hoofdstuk 6 Systemische behandeling

Hoe kan toxoplasmose chorioretinitis systemisch behandeld worden?

Behandel actieve toxoplasmose chorioretinitis bij niet-zwangere patienten, niet-immungecompromitteerde patienten en patienten die niet sikkelcel positief zijn, indien er sprake is van:

- lesies binnen of op de vaatboog;
- juxtapapillaire lesies;
(visueel storende) vitritis.

Houd bij behandeling van actieve toxoplasmose chorioretinitis het volgende

doseringsadvies aan.

Doseringsadvies antimicrobiële combinaties, vier weken te continueren:

1. Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag (bij patiënten onder 70 kg kan overwogen worden de dosering te halveren)
Azithromycine 250 mg/dag
Folinezuur 15 mg/dag (bescherming tegen leuko- en trombocytopenie als gevolg van pyrimethamine)
2. Trimethoprim / Sulfamethoxazol 800/160mg 1dd
Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)
3. Clindamycine 600mg 3dd
Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)
4. Bij overgevoeligheid voor azithromycine:
Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag
Sulfadiazine eerste 2 dagen 2g/dag, dan 500mg/6dd of 1g 4dd
Folinezuur 15 mg/dag

Start, bij matige tot ernstige vitritis, na 48 uur met prednison 40 mg/dag en bouw dit geleidelijk af vanaf dag 10 (liefst in vier weken tot 0).

Overweeg intravitreale behandeling met clindamycine (1,5 mg in 0,1 ml) in combinatie met dexamethason (400 microgram in 0,1 ml) als alternatief wanneer systemische medicatie niet verdragen wordt.

Overweeg profylactische behandeling met de combinatie trimethoprim/sulfamethoxazol (800/160 mg per twee dagen) indien er binnen vijf jaar ≥ 2 recidieven optreden of bij monocoli met centrale toxoplasmoselittekens in het goede oog.

Hoe kan acute retinale necrose systemisch behandeld worden?

Behandel acute retinale necrose initieel met:

- bij voorkeur: intraveneuze aciclovir (10 mg/kg iedere 8 uur) gedurende minimaal tien dagen. Afhankelijk van de ernst en klinische respons kan deze periode verlengd worden;
- als alternatief: orale valaciclovir (3 dd 1000 mg) voor 14 dagen of valganciclovir (2 dd 900 mg) voor 21 dagen;
- aanvullende intravitreale therapie:
 - ganciclovir (2 tot 4 mg/0,1 ml; bij ARN initieel 2mg/ml, bij CMV 4mg/ml);
 - of, foscarnet (2 tot 4 mg / 0,1 ml); 1e keus bij verdenking aciclovir resistentie;
 - injectie elke drie tot vier dagen tot klinische remissie is bereikt.
- aanvullende steroïdbehandeling (zie Addendum, bijlage 3);
- bij occlusieve vasculitis: overweeg het toevoegen van ascal (1 dd 80 of 100 mg).

Behandel acute retinale necrose op langere termijn met:

- onderhoudsbehandeling (ter preventie van aantasting van het contralaterale oog):
 - Valaciclovir (3 dd 500 mg) of valganciclovir (2 dd 450 mg, met name bij CMV) of aciclovir (5 dd 400 mg) voor tenminste drie maanden.

Controleer bij aanvang van de antivirale medicatie en tijdens gebruik de nierfunctie.

Hoe kan niet-infectieuze uveitis systemisch behandeld worden?

Sluit vaak voorkomende infectieuze oorzaken zo volledig mogelijk uit alvorens systemische behandeling te starten.

Indien systemische behandeling gestart wordt, zijn corticosteroiden de eerste keuze.

Indien de ontstekingsactiviteit na afbouwen van de prednison in drie maanden naar een dosering minder of gelijk aan 7,5mg per dag, onvoldoende onder controle is gebracht, wordt aanvullende corticosteroid-sparende therapie geadviseerd.

5

Als de inschatting is dat de uveitis langdurige therapie behoeft, kan overwogen worden direct te starten met aanvullende corticosteroid-sparende medicatie.

Start corticosteroid-sparende therapie bij voorkeur met MTX of MMF/Cellcept (op basis van effectiviteit en bijwerkingen). Als alternatief kunnen ciclosporine en azathioprine gegeven worden.

Gebruik bij voorkeur geen chloorambucil of cyclofosfamide gezien de bijwerkingen en een verhoogd risico op eventuele opportunistische infecties. Overweeg deze therapie alleen bij non-responders met een ernstige visusbedreigende uveitis.

Tijdens zwangerschap(svens) en lactatie kunnen corticosteroiden in principe gegeven worden, bij voorkeur in zo laag mogelijke dosering. Indien een corticosteroid-sparend middel noodzakelijk is, is azathioprine of ciclosporine een optie. De overige middelen zijn gecontra-indiceerd.

Voorafgaand aan de start van systemische medicatie en tijdens de behandeling dienen op gezette tijden de aangewezen controles plaats te vinden, in nauw protocollair overleg met een immunoloog, internist, longarts of reumatoloog met expertise op dit gebied.

10

Hoe kan scleritis systemisch behandeld worden?

De eerste keuze voor systemische therapie in de behandeling van scleritis bestaat uit

NSAID's (in combinatie met een maagbeschermer).

Doseringsadviezen:

- Naproxen 250 tot 500 mg, 2dd;
- Ibuprofen 300 tot 600 mg, 2 tot 3 dd;
- Indometacine 25 tot 50 mg, 2 tot 3 dd.

Dit kan, al dan niet, gegeven worden in combinatie met topicale therapie met NSAID's of corticosteroiden, waarbij de keuze afhankelijk is van de ernst en lokalisatie van de scleritis. Eventueel kan overwogen worden tacrolimus- of ciclosporine oogzalf als alternatief te overwegen voor topicale therapie.

Overweeg, indien dit onvoldoende verbetering geeft binnen 6 weken, over te schakelen naar orale corticosteroiden (dosering als bij algemeen niet-infectieuze uveitis, zie bijlage 6.3).

De eerste keuze voor corticosteroid-sparende medicatie is methotrexaat (dosering 10 tot 25 mg/week oraal of subcutaan, in combinatie met foliumzuur 5 mg). Als alternatief kunnen ciclosporine of MMF gegeven worden.

Overweeg een subconjunctivale of sub-tenon triamcinolon acetonide injectie te plaatsen bij patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende, anterieure scleritis, die niet reageren op of intolerant zijn voor topicale therapie dan wel systemische NSAID's en die niet in aanmerking komen voor systemische steroiden of corticosteroid-sparende therapie.

Overweeg, in samenspraak met internist-immunoloog of reumatoloog, rituximab of monoklonale TNF-a-remmers te geven bij patiënten met therapieresistente scleritis (i.e. onvoldoende verbetering van ziekte-activiteit bij combinatietherapie van orale prednison >10 mg/dag met tenminste een corticosteroid-sparend middel) als alternatief voor alkylerende middelen als cyclofosfamide en chloorambucil.

Hoofdstuk 7 Chirurgische ingrepen

5

Hoe kan uveitis chirurgisch behandeld worden?

Overweeg pars plana vitrectomie indien er sprake is van therapieresistente glasvochtstroebelingen of macula-oedeem. Voorwaarde hierbij is dat de uveitis niet actief is (dat wil zeggen voorsegment activiteit minder dan een spoor cellen in de voorste oogkamer en geen uitgebreide retinale vasculitis).

Overweeg pars plana vitrectomie met siliconenolie bij patiënten met uveitis geassocieerde oculaire hypotonie om het oog te behouden.

Profylactische vitrectomie bij patiënten met zone 3 acute retina necrose wordt niet geadviseerd.

Hoofdstuk 8 Uveitis bij kinderen

5 Wat is de procedure rondom screening en verwijzing bij kinderen met juveniele idiopathische artritis?

- screen alle kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) volgens de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics (zie Addendum bij H8, tabel 8.1);
- intensiveer de screening na het stoppen van systemische immunosuppressiva, naar elke drie maanden gedurende een jaar;
- screen kinderen met JIA tot de leeftijd van minimaal 18 jaar en bij een laat debuut in ieder geval tot zeven jaar na het ontstaan van de artritis;
- laat de eerste screening door de oogarts zo snel mogelijk plaatsvinden, maar uiterlijk binnen vier weken na het vaststellen van de artritis;
- indien bij een kind uveitis wordt vastgesteld, verricht dan een volledig oogheelkundig onderzoek bestaande uit visus, oogdruk, spleetlamponderzoek en fundoscopie, inclusief orthoptisch onderzoek en (auto)refractie in cycloplegie.

Verwijs kinderen met uveitis door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts / reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen.

Hoe wordt uveitis bij kinderen behandeld?

Behandel uveitis bij kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) in eerste instantie met topicale corticosteroïden en kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine 2,5%).

Streef hierbij naar gehele remissie (dat wil zeggen geen cellen in voorste oogkamer, echter opalescentie [Tyndall] mag wel).

Hiervoor is meestal langdurige onderhoudsbehandeling nodig.

10

Verwijs kinderen met ernstige uveitis met spoed door naar bij voorkeur een tertiair centrum met een multidisciplinair team van oogarts met kennis van uveitis en kinderreumatoloog. Met ernstige uveitis wordt bedoeld als er sprake is van hypotonie, cystoïd macula oedeem, 4+ cellen of meer in de voorste oogkamer, papillitis, eventueel bij synechieën posterior en cataract bij presentatie.

Indien er sprake is van uveitis, gelden de volgende adviezen:

- systemische immunosuppressiva is geïndiceerd indien er na drie maanden:
 - sprake is van meer dan 1+ cellen in de voorste oogkamer;
 - meer dan drie druppels prednisolon (10 mg/ml per dag) nodig zijn voor remissie of;
 - er oogheelkundige complicaties zijn zoals oogdrukverhoging. Hierbij is methotrexaat 10-15 mg/ m² per week (oraal of subcutaan) het eerste middel van keus.
- geadviseerd wordt om systemische medicatie pas af te bouwen of te stoppen als de uveitis twee jaar in remissie is.

Voeg een TNF- α -remmer toe, indien met systemische immunosuppressiva geen remissie wordt bereikt:

- na vier maanden en bij 3+ cellen of meer in de voorste oogkamer;
- na zes maanden en bij 2+ of meer cellen in de voorste oogkamer of;
- bij oogheelkundige complicaties.

Wees terughoudend met het parabolair toedienen van glucocorticoïd-injecties vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom;

Verwijs naar een specialistisch centrum voor uveitis bij cataract en ernstige oncontroleerbare complicaties (zoals verhoogde oogdruk, hypotonie of cystoid macula-oedeem dat niet verbetert door therapie).

Controleer de oogdruk en de papil zeer regelmatig.

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

- 5 In 2007 werd de monodisciplinaire richtlijn “Uveitis” onder verantwoordelijkheid van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) gepubliceerd. Sinds die tijd is er zowel nationaal als internationaal veel onderzoek naar uveitis verricht. Daarom was het thans noodzakelijk de richtlijn te actualiseren volgens de laatste wetenschappelijke inzichten.

10

Definities en begrippen

Hieronder worden definities en begrippen, die veel gebruikt worden in de richtlijn, uitgelegd:

- 15 Uveitis: ontsteking van de uvea en aanliggende structuren, waaronder de retina. Indien niet snel genoeg behandeld, kan uveitis ernstige gevolgen hebben, zoals blijvend visusverlies. Naar schatting wordt ongeveer 10 procent van alle blindheid en slechtziendheid veroorzaakt door uveitis. Uveitis kan veroorzaakt worden door een infectie of een symptoom zijn van een andere onderliggende aandoening. Voor de behandeling is het daarom essentieel dat er onderscheid gemaakt wordt
- 20 tussen infectieuze en niet-infectieuze uveitis. Niet-infectieuze uveitis wordt behandeld met immunomodulerende medicatie. In geval van infectieuze uveitis kan behandeling met deze medicatie desastreuze gevolgen hebben.

- 25 Infectieuze uveitis: ontsteking van de uvea en aanliggende structuren veroorzaakt door een infectie. Bij infectieuze ziekten is differentiaaldiagnostiek vereist, waarbij de volgende infecties centraal staan: toxoplasmose, acute retina necrose (herpesvirussen), cytomegalovirus retinitis, ziekte van Lyme, tuberculose, syfilis.

- 30 Niet-infectieuze uveitis: ontsteking van de uvea en aanliggende structuren veroorzaakt door een auto-immuun of auto-inflammatoire aandoening. Bij niet-infectieuze ziekten is differentiaal-diagnostiek vereist, waarbij de volgende aandoeningen centraal staan: sarcoidose, HLA-B27 gerelateerde uveitis, Birdshot chorioretinopathie, multiple sclerose (MS), Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndroom, Behçet, sympathische oftalmie, tubulo-interstitiële nephritis met uveitis (TINU) syndroom, juveniele idiopathische artritis (JIA) bij kinderen.

- 35 DMARD's: 'Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs' (geneesmiddelen tegen reuma die ziektebeloop beïnvloeden) vormen een groep geneesmiddelen die de activiteit van auto-immuunziekten vermindert. De middelen worden gegeven bij auto-immuunziekten met het doel orgaanschade zo veel mogelijk te voorkomen.

- 40 Corticosteroïden: corticosteroïden of glucocorticoïden zijn een chemische variant van het lichaamseigen bijnierschors hormoon. Deze medicatie onderdrukt de diverse lichamelijke reacties bij ontstekingen en infecties. In de richtlijn wordt de term corticosteroïden gebruikt.

Hoofdstuk 2 Verantwoording

Autorisatiedatum en geldigheid

5 Autorisatiedatum: [nog in te vullen]

Herziening

10 Uiterlijk in 2020 bepaalt het bestuur van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

15 Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

20

Initiatief en autorisatie

Initiatief: Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Geautoriseerd door: [nog in te vullen]

25

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van deze richtlijn is te komen tot een eenduidig beleid binnen Nederland ten aanzien van diagnostiek en behandeling van uveïtis.

30

Afbakening van de richtlijn

De richtlijn betreft zowel kinderen als volwassenen met uveïtis.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

35 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met uveïtis.

Samenstelling werkgroep

40 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2014 een werkgroep en klankbordgroep ingesteld. De werkgroepleden en klankbordgroepleden zijn door hun beroepsvereniging gemandateerd voor deelname.

45 De werkgroep bestond uit oogartsen, kinderartsen en een internist-immunoloog. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

In de klankbordgroep hadden een oogarts, reumatoloog, internist-infectioloog en viroloog zitting. De klankbordgroep heeft aan het begin van het traject meegedacht over knelpunten en hebben de conceptringlijnen becommentarieerd.

5

Belangenverklaringen

De leden van de werkgroep hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn.

10 Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen door middel van reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek en belangen door kennisvalorisatie. Een overzicht vindt u in de bijlage Belangenverklaringen.

15

Inbreng patiëntenperspectief

Aan het begin van het traject is er een bijeenkomst geweest met vertegenwoordigers van de Oogvereniging om het patiëntenperspectief in kaart te brengen en knelpunten te horen. De conceptringlijnen zijn tevens voor commentaar voorgelegd aan de Oogvereniging.

20

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

25 Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Zie hiervoor de bijlage Implementatieplan.

30 De richtlijn wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook zal de richtlijn in te zien en te downloaden zijn in de Richtlijnen-database (www.richtlijnen-database.nl).

Werkwijze

AGREE

35 Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is mede gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) (<http://www.agreetrust.org>), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van richtlijnen.

40

Knelpunteninventarisatie

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er tijdens een invitationale conferentie knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Zorgverzekeraars Nederland en de Oogvereniging.

45

Uitgangsvragen

De voorzitter en de adviseur hebben concept uitgangsvragen opgesteld, mede op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld.

5

Zoeken literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen in Medline (OVID) en in de databases van Guidelines International Network, Trip en van het National Guideline Clearinghouse (USA) en naar systematische reviews via Medline (OVID).

10

Er is voor een aantal uitgangsvragen een systematische literatuursearch gedaan aan de hand van een PICO en specifieke zoektermen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekverantwoording is te vinden in de bijlage.

15

Niet alle uitgangsvragen leenden zich voor een PICO-vraagstelling. Voor deze vragen is geen systematische literatuursearch gedaan, maar zijn wel relevante (expert opinion) publicaties meegenomen in de Overwegingen.

20

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de evidence-tabellen (zie bijlage).

25

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen zijn overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur.

30

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/handbook>).

35

Formuleren van de conclusies

Bij interventievragen maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden door de werkgroep de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

40

Wanneer er voor een uitgangsvraag geen systematisch literatuuronderzoek werd verricht, is de literatuur niet beoordeeld op kwaliteit en is de kracht van het bewijs niet bepaald.

45

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten,

beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje Overwegingen.

Formulieren van aanbevelingen

- 5 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het wetenschappelijk bewijs en de belangrijkste overwegingen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

- 10 Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Indicatorontwikkeling

- 15 Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Zie bijlage 'Indicatoren'.

Kennislacunes

- 20 Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor nader/vervolg onderzoek staat in de bijlage 'Kennislacunes'.

Commentaar- en autorisatiefase

- 25 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, de klankbordgroepleden en de genodigden voor de invitationale conference voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie.
- 30

Juridische betekenis van richtlijnen

- 35 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten zoveel mogelijk op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld wanneer andere aandoeningen of andere medicatie met het hier voorgestelde beleid interfereren. Wanneer van de aanbevelingen uit de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren en beargumenteerd en gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.
- 40

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Uitgangsvraag

5 Hoe kan uveitis vastgesteld worden?

Deelvragen

- 3.1 Bij welke symptomen en klachten moet gedacht worden aan uveitis?
- 3.2 Hoe wordt uveitis geclassificeerd?
- 10 3.3 Welke onderzoeken zijn in eerste instantie nodig om de oorzaak of de met de uveitis geassocieerde ziekte vast te stellen?
- 3.4 Welke aanvullende (oogheelkundige) onderzoeken zijn nuttig bij het vaststellen van de ernst, diagnose en behandeling van uveitis?
- 15 3.5 Bij welke uitkomsten is verwijzing nodig naar de derde lijn (oogarts in een UMC) of een andere specialist?

3.1 Bij welke symptomen en klachten moet gedacht worden aan uveitis?

Inleiding

20 Vanwege de, soms ernstige, gevolgen van uveitis is belangrijk dat uveitis vroegtijdig en adequaat gediagnosticeerd wordt, zodat direct een passende behandeling ingezet kan worden. Uveitis kent verschillende verschijningsvormen. Welke klachten en symptomen optreden is sterk afhankelijk van locatie van de ontsteking en de onderliggende oorzaak (zie ook deelvraag 3.2). Daardoor is het niet altijd gemakkelijk de diagnose te stellen,

25 vooral als men weinig patiënten met uveitis ziet.

Zoeken en selecteren

30 Voor deze deelvraag is geen systematische literatuursearch verricht. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

35 Het basiskenmerk van uveitis is de aanwezigheid van ontstekingscellen in het oog. Uveitis kan optreden in alle onderdelen van de uvea van het oog. Ook ontstekingen van de sclera (scleritis) en het oppervlakkige bindweefsel (episcleritis) worden door de oogarts behandeld, al horen zij formeel niet bij uveitis.

40 Een uveitis in de acute fase wordt meestal gekenmerkt door een pijnlijk rood oog, al dan niet met symptomen als een irregulaire of nauwe pupil en/of fotofobie en al dan niet met visusdaling. Welke symptomen en klachten voorkomen, is afhankelijk van de plaats en de oorzaak van de ontsteking. De verschillende vormen van uveitis zijn ingedeeld volgens de anatomische classificatie van Jabs (2005) en hebben ieder een eigen klachtenpatroon en differentiaaldiagnose.

45 Bij een uveitis anterior is de primaire locatie de voorste oogkamer en presenteert een patiënt zich meestal met een conjunctivale roodheid, het meest intens rond de limbus. Er is dan tevens sprake van een diepe oogpijn en fotofobie. Een ontstekingsreactie in de voorste oogkamer kan soms ook een visusvermindering geven. Een patiënt met een

intermediaire uveitis (een ontstekingsreactie die zich in de perifere retina en/of het glasvocht bevindt) heeft als voornaamste klacht slechter zien gecombineerd met floaters, waarbij het oog blank is.

- 5 Ontstekingsactiviteit in de retina, passend bij een uveitis posterior, geeft in het algemeen weinig subjectieve klachten, tenzij de uveitis centraal in de achterpool (macula/papil) gelokaliseerd is. Dan staat vooral de visusdaling voorop. Daarnaast kunnen er vitritis klachten zijn (mouches volantes).
- 10 Indien alle bovenstaande lokalisaties betrokken zijn bij het ontstekingsproces, is er sprake van panuveitis.

Bij kinderen kan de presentatie afwijken: vaak ontbreekt pijn als alarmsymptoom en zal een kind, afhankelijk van de leeftijd, ook een visusdaling niet goed kunnen benoemen.

- 15 Een kind met oogklachten van welke aard ook, dient bij twijfel te worden doorverwezen naar een oogarts. Indien er bij een kind sprake is van een uveitis door onbekende oorzaak, dan zal doorverwijzing naar (bij voorkeur) een tertiair centrum plaatsvinden (zie verder hoofdstuk 8: Uveitis bij kinderen).
- 20 Door een beperkt scala aan – niet differentiërende - verschijningsvormen past bij uveitis een brede differentiaaldiagnose. Daarbij komt dat ongeveer 30 procent van de gevallen van uveitis geassocieerd is met een systeemziekte en in ongeveer 30 procent de oorzaak van de uveitis van infectieuze origine is (van Laar, 2013) (zie ook tabel 3.1). Een snelle en juiste diagnose is dus van groot belang voor de therapie (zie deelvraag 3.3). Een korte anamnese kan snel richting geven aan de differentiaaldiagnose van een rood oog (zie vragenlijst tabel 3.3).

- 30 Uveitis kan leiden tot blijvend visusverlies, veroorzaakt door de ontsteking zelf, door complicaties van de ontsteking en door secundaire complicaties ten gevolge van de therapie. De ontstekingsreactie kan leiden tot macula oedeem en littekens in de retina veroorzaken. Andere mogelijke complicaties zijn cataract en glaucoom. Daarnaast ervaart een aanzienlijk deel van de patiënten met uveitis een verminderde kwaliteit van leven ten tijde van de ontstekingsactiviteit, deels ten gevolge van de behandeling, deels door de ontstekingsactiviteit zelf. Naar schatting is ongeveer 10% van alle blindheid/slechtziend ten gevolge van complicaties van uveitis (in de Westerse wereld).

- 40 Door tijdig de diagnose uveitis te stellen, kan snel gestart worden met adequate behandeling en kan blijvende schade aan het oog voorkomen dan wel beperkt worden. Dit wordt ook door patiënten als zeer belangrijk ervaren. Goede informatievoorziening en adequate begeleiding van patiënten zowel tijdens de diagnostische fase als de behandelfase is daarom van belang. Patiënten kunnen tevens verwezen worden naar de patiëntenvereniging en naar de mogelijkheid van revalidatie.

45 **Aanbeveling**

Denk aan uveitis in de differentiaaldiagnose bij patiënten die zich presenteren met een pijnlijk rood oog en/of klachten van floaters en/of visusdaling.

Als van uveitis sprake is, onderzoek dan beide ogen van de patiënt volledig.

Literatuur

Jabs, DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. First International Workshop. Am. J Ophthalmol 2005;140:509-516.

- 5 van Laar JA, van Velthoven ME, Missotten T, Kuijpers R, van Hagen PM, Rothova A. Diagnose en behandeling van uveitis. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157(38):A5703.

3.2 Hoe wordt uveitis geclassificeerd?

Inleiding

Uveitis kent verschillende verschijningsvormen met ieder een eigen klachtenpatroon en differentiaaldiagnose. Het classificeren van uveitis draagt bij aan een uniforme indeling, gradering en terminologie.

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is geen systematische literatuursearch verricht. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

Uveitis wordt in het algemeen ingedeeld aan de hand van de anatomische lokalisatie zoals deze is opgesteld door de *Standardization of Uveitis Nomenclature* (SUN) werkgroep (Jabs, 2005) (zie ook deelvraag 3.1). Er kan ook onderscheid gemaakt worden op basis van de oorzaak, bijvoorbeeld een bepaalde infectie of de associatie met een systeemziekte. Bij de eerste presentatie van de patiënt is een eventuele oorzaak en/of associatie nog niet bekend en wordt daarom de anatomische classificatie gebruikt. Wij adviseren de SUN-classificatie te gebruiken, die uitgaat van de volgende anatomische indeling:

- uveitis anterior waarbij primair de iris en/of het corpus ciliare betrokken zijn;
 - intermediaire uveitis waarbij voornamelijk het glasvocht en de perifere retina betrokken zijn;
 - uveitis posterior met betrokkenheid van de retina (retinitis) en/of de choriodea (chorioiditis), soms zijn beide structuren aangedaan (chorioretinitis) en/of N. opticus (papillitis);
 - panuveitis met betrokkenheid van alle genoemde lokalisaties.
- Naast de lokalisatie en de eventuele oorzaak is het ook van belang te bedenken dat beide ogen betrokken kunnen zijn bij uveitis (uni/bilateraal).

Een uveitis kan zich acuut presenteren. Dit komt vooral voor bij uveitis anterior. Bij een acute presentatie is het oog rood, pijnlijk en is er sprake van fotofobie en visusdaling. Uveitis kan zich echter ook geleidelijk aan ontwikkelen en dan zijn de klachten en de symptomen bij presentatie geheel anders. Bij een subacute geleidelijk aan ontstane visusdaling kan het oog 'wit' zijn, maar staan floaters en mouches meer op de voorgrond, meestal zonder dat er sprake is van lichtflitsen; dit beeld past meer bij een uveitis van het achterste segment. De visus kan ook verminderd zijn, meestal als de visuele as betrokken is in het ontstekingsproces. Als de uveitis langer dan drie maanden duurt, is er sprake van chronische uveitis. Van recidiverende uveitis is sprake als meerder episodes van minder dan drie maanden afgewisseld worden met periodes van minimaal drie maanden zonder medicatie.

Het oogheelkundig onderzoek (spleetlamponderzoek en fundoscopie van beide ogen) is cruciaal in het bepalen van de anatomische lokalisatie en zal duidelijk maken of de uveitis uni- of bilateraal is.

Om onderscheid te maken naar de oorzaak van de uveïtis, speelt de anamnese een centrale rol. Aanvullende onderzoeken (zie deelvraag 3.4) zullen afhankelijk van de ernst al dan niet direct verricht worden.

5

Aanbeveling

Classificeer uveïtis naar lokalisatie op basis van de SUN-classificatie en zo mogelijk naar oorzaak.

Indien de classificatie naar oorzaak niet mogelijk is, maak dan een differentiaaldiagnose.

10

Literatuur

Jabs, DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveïtis nomenclature for reporting clinical data. First International Workshop. Am. J Ophthalmol 2005;140:509-516.

3.3 Welke onderzoeken zijn in eerste instantie nodig om de oorzaak of geassocieerde ziekte vast te stellen?

Inleiding

Uveitis gaat in 40 tot 60 procent van de gevallen gepaard met een geassocieerde systemische aandoening, zowel van infectieuze als niet-infectieuze oorsprong (zie tabel 3.1) (Cimino, 2010; Jakob, 2009; Rothova, 1996; Smit, 1993; Van Laar, 2013; Yang, 2005). Voor de behandeling van uveitis is het stellen van de juiste diagnose van cruciaal belang voor de keuze van de therapie; vooral de snelle differentiatie tussen het infectieuze en niet-infectieuze proces is essentieel (Oahalou, 2014; Tabbara, 2000). Echter, ook na adequate screening kan lang niet altijd een specifieke oorzaak van de uveitis aangewezen worden. Behandeling met immunosuppressiva kan bij een patiënt met infectieuze uveitis ernstige schade veroorzaken, terwijl de keuze van de juiste therapie gericht tegen het infectieuze agens een patiënt met infectieuze uveitis geheel kan genezen.

15

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is geen systematische literatuursearch verricht. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

20

Overwegingen

Naast een volledig oogheelkundig onderzoek en anamnese, dient bij patiënten met uveitis een screenend onderzoek verricht te worden indien de oorzaak van de uveitis en/of de mogelijke associatie met een systeemziekte onduidelijk of onbekend is. Uitgebreide screening is niet nuttig: de diagnostiek kan zich het beste richten op vaak voorkomende aandoeningen en behandelbare ziektes (tabel 3.2) (Becker, 1999; De Smet, 2011; Kijlstra, 1990; Lösch, 2006; Rosenbaum, 1990). Over het algemeen wordt aangeraden de screening te verrichten op basis van de anatomische classificatie (zie deelvraag 3.2 en tabel 3.3) (Jabs, 2005). Aanvullende onderzoeken (tailored approach, onderzoek op maat, zie addendum, bijlage 3.1) worden toegevoegd aan de basisscreening op geleide van anamnese en klinisch beeld (zie deelvraag 4) (Dernouchamps, 1989; Whitcup, 2004). Uveitisscreening dient verricht te worden bij alle patiënten met uveitis, behalve bij patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken goed op behandeling reageert (Talley, 1992). Uitgebreide en ongerichte screening is niet nuttig en duur gebleken (Becker, 1993; Kijlstra, 1993; Lösch, 2006; Rosenbaum, 1990).

35

Voor het bepalen van de specifieke oorzaak van een infectieuze uveitis zijn alleen klinische bevindingen in het algemeen en aanvullende serologische bloedonderzoeken niet altijd voldoende. De resultaten van de bloedonderzoeken geven niet altijd voldoende weer wat zich binnen in de geïsoleerde omgeving van het oog afspeelt (Damms, 1991; Papadia, 2011; Rothova, 1986; Salabert, 1995). Bovendien wordt het oog meestal pas laat in het infectieproces betrokken, zodat de typische serologische kenmerken kunnen ontbreken (Hettinga, 2015). De screening kan worden uitgebreid met een voorste oogkamerpunctie en een glasvochtbiopsie (Oahalou, 2014). Vanwege bovenstaande redenen kan het van belang zijn, naast het bloed het intra-oculaire vocht te onderzoeken met behulp van PCR en de lokale productie van antilichamen te bepalen

45

(De Groot-Mijnes, 2006) om de definitieve diagnose van infectieuze uveïtis te kunnen stellen (De Groot-Mijnes, 2006; Errera, 2011; Oahalou, 2014; Westeneng, 2007).

Aanbevelingen

Neem bij iedere patiënt met uveïtis een tractus anamnese af. Hiervoor kan een vragenlijst gebruikt worden (zie voorbeeld in tabel 3.4). Laat de vragenlijst eventueel door de patiënt zelf invullen.

5

Zet uveïtis screening in bij alle patiënten met uveïtis van onbekende oorsprong, met uitzondering van patiënten in de eerste episode van milde uveïtis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie.

Volg bij de screening de anatomische classificatie van uveïtis (SUN) en breid de screening bij de individuele patiënt uit op geleide van het klinisch beeld en de bevindingen (zie tabel 3.3).

Literatuur

- 10 Becker MD, Rosenbaum JT. Essential laboratory tests in uveitis. *DevOphthalmol* 1999;31:92-108.
- Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *IntOphthalmol* 2010;30:521-9.
- Damms T, Böhnke M, Behrend-Berdin B, et al. Antibody titer to *Toxoplasma gondii* in uveitis of toxoplasmosis and other origin. *FortschrOphthalmol* 1991;88:154-7.
- 15 De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:313-8.
- De Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *ProgRetin Eye Res* 2011;30:452-70.
- Dernouchamps JP. Etiological studies in cases of uveitis--the value of diagnostic tests. *Bull SocBelgeOptalmol* 1989;230:123-34.
- 20 Errera MH, Goldschmidt P, Batellier L, et al. Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1837-46.
- Hettinga YM, de Groot-Mijnes JD, Rothova A, et al. Infectious involvement in a tertiary centerpediatric uveitis cohort. *Br J Ophthalmol* 2015;99:103-7.
- 25 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
- Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center - analysis of 1916 patients. *J Rheumatol* 2009;36:127-36.
- 30 Kijlstra A. The value of laboratory testing in uveitis. *Eye (Lond)* 1990;4:732-6.
- Lösch A, Flessa S, Fiehn C, et al. Diagnostic procedure for uveitis patients: reduction of costs by a targeted assessment of laboratory tests based on clinical findings. *Ophthalmologie* 2006;103:512-6.
- Oahalou A, Schellekens PA, de Groot-Mijnes JD, et al. Diagnostic pars planavitrectomy and aqueous analyses in patients with uveitis of unknown cause. *Retina* 2014;34:108-14.
- 35 Papadia M, Aldigeri R, Herbort CP. The role of serology in active ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 2011;31:461-5.
- Rosenbaum JT, WernickR. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. A Bayesian analysis. *ArchOphthalmol* 1990;108:1291-3.
- Rothova A, van Knapen F, Baarsma GS, et al. Serology in oculartoxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1986;70:615-22.
- 40 Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:332-6.
- Salabert D, Robinet A, Colin J. Value of serodiagnosis of Lyme disease in the evaluation of uveitis. *J Fr Optalmol* 1995;18:516-9.
- 45 Smit RL, Baarsma GS, de Vries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol* 1993;17:71-6.
- Tabbara KF. Infectious uveitis: a review. *ArchSoc Esp Oftalmol* 2000;75:215-59.
- Talley DK. Clinical laboratory testing for the diagnosis of systemic disease associated with anterior uveitis. *OptomClin* 1992;2:105-23.

Van Laar JA, van Velthoven ME, Missotten T, et al. Diagnosis and treatment of uveitis; not restricted to the ophthalmologist. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157.

Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol* 2007;144:781-5.

5

Whitcup SM. Diagnostic testing. In: *Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice*. Nussenblatt RB and Whitcup SM eds. 3rd edition 2004, Mosby Philadelphia; pp. 76-87.

Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary center for uveitis in China. *Curr Eye Res* 2005;30:943-8.

10

3.4 Welke aanvullende (oogheekundige) onderzoeken zijn nuttig bij het vaststellen van de ernst, diagnose en behandeling van uveïtis?

Inleiding

5 Aanvullend (beeldvormend) onderzoek kan waardevol zijn bij verslechtering of onvoldoende verbetering van de uveïtis ondanks de ingestelde therapie. Met dit onderzoek kan de oorzaak en/of ernst van uveïtis nader onderzocht worden.

Zoeken en selecteren

10 Voor deze deelvraag is geen systematische literatuursearch verricht. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

15 De anamnese is van belang bij de differentiatie om de oorzaak van de uveïtis te bepalen. Uveïtis kan de eerste presentatie zijn van een geassocieerde aandoening, maar bij een zorgvuldige anamnese (zie tabel 3.4) kan al snel blijken dat de patiënt bekend is met een systeemziekte. Leeftijd, geslacht, afkomst en familiegeschiedenis maken bepaalde diagnoses meer of minder waarschijnlijk.

20 Bij onduidelijke diagnose of bij onvoldoende verbetering of zelfs verslechtering van het klinische beeld ondanks de ingestelde therapie is het aan te bevelen om aanvullende onderzoeken te verrichten. Er zijn diverse beeldvormende onderzoeken mogelijk bij uveïtis (Gupta, 2008):

25 Een Optical Coherence Tomography (OCT)-scan is een hulpmiddel dat veel informatie geeft, niet belastend is voor de patiënt en in de regel ook door de perifere oogarts verricht kan worden. Een OCT-scan kan snel duidelijk maken of er bij presentatie sprake is van cystoid macula-oedeem (CME). CME is in vrijwel alle gevallen een indicatie voor behandeling (zie bijlage 3.3). Het differentieert echter niet bij het stellen van de diagnose (Ciardella, 2004; Onal, 2014). Een OCT-meting bij de start van de behandeling is van belang om het effect van de therapie te monitoren, naast het visus- en het spleetlamponderzoek.

30 Bij diagnose van uveïtis en tijdens de behandeling of follow-up van een posterieure uveïtis of panuveïtis kan een initiële of kunnen herhaalde fundusfoto's een nuttig instrument zijn om de uveïtis goed op te volgen.

35 Het verrichten van een Fluorescentie angiografie (FAG) geeft aanvullende informatie over de conditie van de papil, de retina, het retinale pigmentepitheel en de choriocapillaris. FAG is geïndiceerd wanneer het van belang is om de mate van retinale betrokkenheid vast te stellen en bij verdenking op vasculitis, papillitis, of bij onvoldoende visusverbetering volgend op de ingezette behandeling. Een FAG kan aangeven of er sprake is van aanhoudende ziekte-activiteit en kan de doelmatigheid van de ingestelde therapie bepalen. Een Indocyanine groen (ICG) angiografie geeft meer duidelijkheid over mogelijk inflammatoire processen in de diepere lagen. ICG kan met name inzicht geven in de betrokkenheid van het chorioid bij inflammatoire processen. Indien de FAG en/of ICG angiografie op korte termijn noodzakelijk zijn en deze metingen in het eigen centrum niet uitgevoerd kunnen worden, dan wordt een spoedverwijzing naar een ander centrum aanbevolen (Ciardella, 2004; Samy, 2014; Kempen, 2013).

5 Bij doorverwijzing naar een tertiair centrum dient altijd het oogheelkundig beeld bij de eerste presentatie beschreven te worden en dienen de uitslagen van alle verrichte onderzoeken en het klinische beloop meegestuurd te worden (zie ook bijlage 3.1 voor bouwstenen voor een verwijsbrief naar de derde lijn).

10 Ook het afnemen van voorste oogkamer(VOK)-puncties en/of het uitvoeren van een diagnostische vitrectomie evenals het verrichten van complete diagnostiek met het verkregen materiaal zijn in een perifeer centrum vaak niet of onvolledig mogelijk. Als de afname wel in het perifeer centrum uitgevoerd wordt, kan vers afgenomen materiaal ingestuurd worden naar het UMCU (zie voor de procedure bijvoorbeeld: <http://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Professionals/Diagnostiek-aanvragen/Medische-Microbiologie/Uveitis>).

15 Indien de afname en het onderzoek van intraoculaire vocht (VOK of glasvocht) in eigen centrum niet mogelijk is, is doorverwijzing naar een tertiair centrum gewenst. Oogheelkundige criteria voor het afnemen van een VOK-punctie of glasvocht-biopt zijn: een sterke verdenking op een infectieuze oorzaak van de uveitis, verslechtering van het klinische beeld ondanks therapie, de verdenking van een maskeradesyndroom en uveitis
20 door onbekende oorzaak bij een immuun-gecompromitteerd patiënt.

Aanbeveling

De volgende aanvullende onderzoeken zijn geïndiceerd:

- verricht een OCT-scan bij patiënten met uveitis met verdenking op macula-oedeem;
- verricht eventueel een FAG voor diagnostiek en het monitoren van de therapie bij betrokkenheid van het achterste segment;
- overweeg het verrichten van een ICG bij vermoeden van choroidale betrokkenheid;
- verricht een diagnostische VOK-punctie bij alle immuun-gecompromitteerde patiënten met uveitis door onbekend oorzaak;
- overweeg een diagnostische VOK-punctie bij patiënten met uveitis die niet reageren op de standaardtherapie of bij verdenking op infectieuze uveitis;
- verricht een diagnostische vitrectomie bij patiënten met uveitis met verdenking van een maskeradesyndroom. Deze patiënten dienen bij voorkeur niet met systemische corticosteroïden behandeld worden ten tijde van of kort voorafgaand aan de operatie.

25 Behandel in principe macula-oedeem (CME), ook bij patiënten met een goede visus.

Indien de adequate diagnostische procedures niet (tijdig) in het eigen centrum kunnen plaatsvinden, verwijs patiënten dan met spoed door naar een tertiair centrum of naar een specialist bekend met uveitisproblematiek. Vermeld bij doorverwijzing altijd het klinisch beeld bij de eerste episode en de uitslagen van alle verrichte diagnostiek.

Literatuur

- Ciardella AP, Prall FR, Borodoker N, et al. Imaging techniques for posterior uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:519-30.
- 5 Gupta A, Gupta V, Herbort CP, et al. *Uveitis Text and Imaging*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2008.
- Kempner JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013;120(9):1852-9.
- Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, et al. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol* 2014;34(2):401-35.
- 10 Samy A, Lightman S, Ismetova F, et al. Role of autofluorescence in inflammatory/infective diseases of the retina and choroid. *J Ophthalmol* 2014:418193.

3.5 Bij welke uitkomsten is verwijzing nodig naar de derde lijn (oogarts in een UMC) of een andere specialist?

Inleiding

5 Uveitis is een relatief zeldzame aandoening met een ruime reeks van oorzaken. Een perifere oogarts heeft in de regel beperkt ervaring met de diagnostische mogelijkheden om uveitis vast te stellen en met de diverse vormen van therapieën, waaronder bijvoorbeeld de systemische immunosuppressieve therapie. Het afnemen en analyseren van VOK-puncties en diagnostische vitrectomiemonsters is in een perifeer centrum niet altijd mogelijk. Als het al kan, is het vaak lastig om met dit materiaal een complete
10 diagnostiek te verrichten.

Een multidisciplinaire behandeling door ervaren experts is bij sommige vormen van uveitis noodzakelijk (Barisani-Asenbauer, 2012; Van Laar, 2013). De behandeling van immuungecompromiteerde patiënten of kinderen met uveitis vereist eveneens
15 samenwerking van diverse specialisten, bij voorkeur gespecialiseerd in uveitisproblematiek (Heiligenhaus, 2012; Hettinga, 2014; Maca, 2013; Vitale, 2013).

Zoeken en selecteren

20 Er is voor deze deelvraag geen systematische literatuuranalyse verricht. Voor de overwegingen is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

Overwegingen

25 De visusbedreigende uveitis is een ontstekingsproces waardoor de delen van het oog, die cruciaal zijn voor het zien, blijvend kunnen beschadigen. Onder ernstige en/of visusbedreigende uveitis vallen onder andere patiënten met maculabedreigende uveitis en functionele monocoli met uveitis aan het goede oog. Dit zijn redenen om de patiënt zo snel mogelijk bij voorkeur dezelfde dag nog naar een tertiair centrum door te
30 verwijzen.

Doorverwijzen is ook geïndiceerd bij verdenking van een “maskerade” (een maligniteit die zich als uveitis presenteert), een snel progressieve uveitis, uveitis die ondanks medicatie verslechtert of onvoldoende verbetert en uveitis bij immuun-
35 gecompromiteerde patiënten.

In een gespecialiseerd centrum kan snel diagnostiek plaats vinden, onder andere via een intra-oculaire vloeistoffenanalyse, en vanuit een multidisciplinaire aanpak (Oahalou, 2014; Teoh, 2013). Een reden voor doorverwijzing naar een tertiair centrum kan ook
40 liggen in de ontoereikende diagnostische mogelijkheden in het eigen centrum. Diagnose van sommige infecties en maskeradesyndromen kan slechts op basis van VOK-puncties of glasvochtbiopten geschieden, en een gespecialiseerd centrum biedt daarbij voor de patiënt de meest complete diagnostiek.

45 Uveitis bij een immuungecompromiteerde patiënt kan zich atypisch manifesteren. Bovendien treden opportunistische of zeldzame infecties vaker op bij immuungecompromiteerde patiënten, net als multipale infecties (Amaratunge, 2010; Babu, 2006; Butler, 2012; Fardeau, 2002; Hasselbach, 2008; Rose-Nussbaumer, 2014; Takakura, 2014; Tucker, 2011; Westeneng, 2007). Bij deze populatie patiënten is het van

belang om snel de infectieuze oorzaken na te gaan, met onder andere behulp van intra-oculaire vloeistofanalyse (Harper, 2009; Rothova, 2008; Westeneng, 2009).

5 Bij normale uitslagen van de uveitisscreening in combinatie met de symptomen van een ernstige of chronische uveitis kan de oogarts de patiënt doorverwijzen naar een andere specialist om verder te zoeken naar de onderliggende oorzaak; dit moet gebeuren op geleide van de anamnese, het klinisch beeld en de differentiële diagnose (Van Laar, 2013). Bij abnormale uitslagen hoort doorverwijzing naar het betrokken specialisme voor een nadere analyse en, indien nodig, medebehandeling.

10 Systemische immunosuppressieve therapie is geïndiceerd bij patiënten met ernstige niet-infectieuze uveitis. Gezien de snelle ontwikkeling in de immunosuppressieve therapie en introductie van vele nieuwe middelen heeft een perifeer werkende oogarts vaak onvoldoende kennis en ervaring om deze middelen toe te passen. Dat geldt ook voor menig academisch oogarts. De behandeling van een uveitispatiënt met systemische immunotherapie hoort daarom bij een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) op dit gebied, of in nauw protocollair overleg met een expert plaats te vinden.

15 Zorg voor kinderen met uveitis is tijdrovend gezien het feit dat er volledig oogheelkundig onderzoek nodig is, waaronder een oogdrukmeting en fundoscopie. Geregeld blijkt systemische therapie noodzakelijk. Alle kinderen met uveitis horen daarom te worden doorverwezen naar een kinderarts die bekend is met uveitisproblematiek voor nadere analyse. De zorg voor kinderen met ernstige of langdurige uveitis hoort altijd in (samenwerking met) een tertiair centrum (zie verder hoofdstuk Uveitis bij kinderen).

25

Aanbeveling

Verwijs patiënten met zeer ernstige en/of visusbedreigende uveitis zo snel mogelijk (bij voorkeur dezelfde dag nog) door naar een tertiair centrum.

Verwijs patiënten door naar een tertiair centrum voor diagnostiek indien de mogelijkheden tot adequate diagnostiek in het eigen centrum ontbreken (met name bij verdenking van infectieuze uveitis en bij verdenking van een maskeradesyndroom).

Verwijs een immuungecompromitteerde patiënt met uveitis door naar een tertiair centrum voor diagnostiek en behandeling van uveitis.

30

Verwijs patiënten door naar een immunoloog, internist of reumatoloog voor medebehandeling indien langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig is.

Verwijs kinderen met uveitis met onbekende oorzaak door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts en/of immunoloog, internist of reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen voor nadere analyse van systemische oorzaken en, indien relevant, voor medebehandeling (zie verder hoofdstuk 8: Uveitis bij kinderen).

Voor alle verwijzingen geldt: vermeld de differentiële diagnose gebaseerd op het klinisch beeld en alle uitslagen van het screeningonderzoek.

Literatuur

- Abad S, Sève P, Dhote R, et al. Guidelines for the management of uveitis in internal medicine. *RevMed Interne* 2009;30:492-500.
- 5 Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:68-74.
- Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N, et al. Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;142:413-8.
- 10 Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, et al. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;29:57.
- Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:517-22.
- Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmicretinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol* 2002;134:196-203.
- 15 Hasselbach HC, Fickenscher H, Nölle B, et al. Atypical ocular toxoplasmosis with concomitant ocular reactivation of varicella-zoster virus and cytomegalovirus in an immunocompromised host. *KlinMonblAugenheilkd* 2008;225:236-9.
- Harper TW, Miller D, Schiffman JC, et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2009;147:140-147.
- 20 Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, et al. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1365-72.
- Maca SM, Amirian A, Prause C, et al. Understanding the impact of uveitis on health-related quality of life in adolescents. *Acta Ophthalmol* 2013;91:219-24.
- 25 Oahalou A, Schellekens PA, de Groot-Mijnes JD, et al. Diagnostic pars planavitrectomy and aqueous analyses in patients with uveitis of unknown cause. *Retina* 2014;34:108-14.
- Peretz A, Guillaume MP, Casper-Velu L. Uveitis management: a multidisciplinary approach to assess systemic involvement and side effects of treatments. *Acta Clin Belg* 2002;57:142-7.
- Rose-Nussbaumer J, Goldstein DA, Thorne JE, et al. Uveitis in human immunodeficiency virus-infected persons with CD4+ T-lymphocyte count over 200 cells/mL. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:118-25.
- 30 Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology* 2008;115:306-11.
- Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmicretinochoroiditis. *J Clin Microbiol* 2009;47:2131-5.
- 35 Takakura A, Tessler HH, Goldstein DA, et al. Viral retinitis following intraocular or periocular corticosteroid administration: a case series and comprehensive review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:175-82.
- Teoh SC, Dick AD. Diagnostic techniques for inflammatory eye disease: past, present and future: a review. *BMC Ophthalmol* 2013;8;13:41.
- 40 Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sex Transm Infect* 2011;87:4-8.
- Van Laar JA, van Velthoven ME, Missotten T, et al. Diagnosis and treatment of uveitis; not restricted to the ophthalmologist. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157.
- Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:478-85.
- 45 Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol* 2007;144:781-5.

Addendum hoofdstuk 3

- Tabel 3.1 Mogelijke oorzaken van uveitis
- 5 Tabel 3.2 Anatomische classificatie van uveitis en frequent voorkomende oorzaken
- Tabel 3.3 Uveitis screening
- Tabel 3.4 Vragenlijst voor patiënten
- Bijlage 3.1 Bouwstenen voor verwijsbrief naar derde lijn
- Bijlage 3.2 Toelichting frequent verrichte diagnostische onderzoeken bij uveitis
- 10 Bijlage 3.3 Behandeling van macula-oedeem

Tabel 3.1 Mogelijke oorzaken van uveitis

(NB: deze lijst is niet uitputtend)

| | | |
|------------------------|---|---|
| Infectieus | Bacteriën | Mycobacterium tuberculosis Treponema pallidum Borrelia burgdorferii Leptospira Bartonella henselae |
| | Virussen | Cytomegalovirus Herpes simplex virus Varicella zoster virus Rubella virus West Nile virus Dengue virus |
| | Parasieten | Onchocerca volvulus Toxoplasma gondii Toxocara canis |
| | Schimmels | Histoplasma capsulatum Candida spp Cryptococcus neoformans Aspergillus spp |
| Niet infectieus | Associatie met een systeemziekte | Sarcoidose Ankyloserende spondylitis Juvieiele idiopathische arthritis M.Crohn M. Behcet Multiple sclerose |
| | Oogheekundige syndromen | Birdshot chorioretinopathie Pars planitis |
| | Maskerade syndromen | Maligne: lymfoom, retinoblastoom Benigne: vaak cardiovasculaire oorzaken zoals oculaire ischemie, tapetoretinale degeneratie |
| | Toxisch | Niet organisch: Bifosfonaten, rifabutin, vemurafenib Organisch materiaal: Euphorbia plantensap, rupsenhaar |

15

Tabel 3.2 Anatomische classificatie van uveïtis en frequent voorkomende oorzaken of associaties in Nederland

| Anatomische classificatie | Niet infectieuze oorzaak | Infectieuze agens |
|---------------------------|--|---|
| Uveïtis anterior | HLA-B27 geassocieerd Reactieve artritis Ziekte van Crohn JIA Ziekte van Behçet Sarcoïdose TINU | HSV en VZV Rubella virus CMV Mycobacterium tuberculosis |
| Uveïtis posterior | Birdshot chorioretinopathie IBD Ziekte van Behçet Sarcoïdose Autoimmuun vasculitis | Toxoplasma gondii VZV en HSV Treponema pallidum Mycobacterium tuberculosis Borrelia burgdorferi Bartonella henselae CMV |
| Intermediaire uveïtis | Multipele sclerose Sarcoïdose TINU | Borrelia burgdorferi |
| Panuveïtis | Sarcoïdose Ziekte van Behçet Vogt-Koyanagi-Harada Psoriasis | Toxoplasma gondii VZV en HSV Treponema pallidum Mycobacterium tuberculosis |

NB: verschillende ziektebeelden kunnen in elkaar overlappende anatomische lokalisatie hebben

5

Tabel 3.3 Uveïtis screening

(toelichting zie hoofdstuk 3)

| | ANTERIOR | INTERMEDIAR | POSTERIOR | PANUVEITIS | SCLERITIS | KINDEREN |
|--|----------------|-------------|----------------|------------|----------------|----------------|
| BSE, CRP, bloedbeeld, lever, nierfuncties | + | + | + | + | + | + |
| HLA-B27 | + | - | - | + | + | + |
| HLA-A29 | | | + | | | |
| ACE | + | + | + | + | + | - |
| Treponemaserologie ¹ (TPHA / TPPA) | + | + | + | + | + | - |
| Quantiferon IGRA/Mantoux | + ² | + | + | + | + | + ² |
| ANCA | - | - | + ² | - | + | - |
| Reumafactor / anti-CCP | - | - | - | - | + | - |
| ANA | + ² | - | - | - | + ² | + |
| X-thorax | + | + | + | + | + | - |

¹ bij positieve uitslag ook hiv testen

² op indicatie

10

Op indicatie screenen op: borrelia, proteïnurie en beta2 microglobuline in urine, of HIV
Screening kan afhankelijk van de individuele situatie worden aangepast (zie bijlage 3.1)

Tabel 3.4 Vragenlijst voor patiënten met uveïtis

| | |
|---|--|
| Naam | |
| Beroep | |
| Voelt u zich gezond? | |
| Welke ziektes hebt u doorgemaakt? | |
| Bent u ooit opgenomen geweest? Wanneer en om welke reden? | |
| Bent u ooit geopereerd geweest? Zo ja, weet u nog welke operatie/s? | |
| Bent u onder specialistische behandeling? Zo ja, welk specialisme? Naam specialist en ziekenhuis: | |
| Gebruikt u geneesmiddelen? Welke en waarvoor? | |
| Bent u volgens het RijksVaccinatieProgramma gevaccineerd? | |
| Bent u recent gevaccineerd? | |
| Gebruikt u: Alcohol? Drugs? Sigaretten? | |
| Komen in de familie oogziekten voor? Zo ja, welke? | |
| Komen in de familie algemene ziektes voor? Zo ja, welke? | |
| Bent u ooit in de tropen geweest? Zo ja, hoe lang en waar? Bent u daar ziek geweest? | |

Hart en vaten

| | |
|---|--|
| Bent u ooit bij een hartspecialist geweest? | |
| Hebt u ooit hoge bloeddruk gehad? | |
| Hebt u ooit iets aan het hart gehad? | |
| Hebt u ooit last van hartkloppingen gehad? | |
| Bent u kortademig bij inspanning? Hebt u dikke enkels 's avonds? | |
| Kunt u goed platliggen? | |

5

Longen

| | |
|---|--|
| Hebt u iets bijzonders met de longen gehad? | |
| Hebt u ooit een foto van de longen laten maken? Zo ja, wanneer? In welk ziekenhuis? | |
| Bent u vaak verkouden? | |
| Moet u veel hoesten? Slijm opgegeven? Ooit bloed erbij gehad? | |
| Bent u kortademig? | |
| Hebt u contact gehad met iemand die tuberculose heeft (gehad)? | |

Maag en darmen

| | |
|---|--|
| Bent u ongewild afgefallen? | |
| Hebt u last van maagklachten (zuurbranden)? | |
| Hebt u vaak diarree? | |
| Hebt u ooit zwarte ontlasting of bloed bij de ontlasting gehad? | |

Urogenitaal

| | | |
|-------------|---|--|
| Hebt u ooit | Iets aan de nieren gehad? | |
| | Een geslachtsziekte gehad? Zo ja, welke? Hoe was u behandeld? | |
| Vrouwen | Normale menstruatie? | |
| | Zwangerschappen? | |
| | Bent u nu zwanger? | |

Bewegingsapparaat

| | |
|---|--|
| Hebt u ooit u pijnlijke gewrichten gehad? Dikke en gezwollen gewrichten? | |
| Hebt u geregeld last van rugpijn of spierpijn? | |

5

Huid

| | |
|---|--|
| Hebt u ooit huiduitslag gehad? Zo ja, weet u wat het was? | |
| Hebt u ooit paarse bobbel op de benen gehad? | |
| Hebt u ooit gordelroos gehad? | |
| Hebt u ooit een koortslip gehad? | |
| Hebt u ooit pijnlijke zweertjes in de mond gehad? | |
| Hebt u ooit pijnlijke zweertjes op de geslachtsdelen gehad? | |
| Hebt u last van overmatige haaruitval? | |
| Hebt u last van witte vlekken op de huid, die niet mee kleuren in de zon? | |
| Bent u ooit door een teek gebeten? Zo ja, ontstond er een rood vlak ter plaatse? | |
| Hebt u recent contact gehad met iemand (kind) die waterpokken of een andere infectieziekte had? | |

Centraal zenuwstelsel

| | |
|---|--|
| Hebt u vaak hoofdpijn? | |
| Hebt u ooit een periode van tijdelijk krachtsverlies doorgemaakt? | |
| Hebt u weleens het gevoel alsof u op watten loopt? | |
| Hebt u last van oorsuizen? | |
| Kunt u uw evenwicht goed bewaren? | |
| Kunt u goed horen? | |
| Kunt u uw ledematen goed bewegen? | |

10

Bijlage 3.1 Bouwstenen voor verwijsbrief naar derde lijn

Indien een patiënt verwezen wordt naar een derdelijns ziekenhuis graag de volgende gegevens in de verwijsbrief vermelden/meesturen:

5

- Anamnese en oogheelkundig onderzoek bij eerste consult
- Verloop van de aandoening
- Oogheelkundig onderzoek bij verwijzing
- Medicatie

10

- Laboratorium/virologische/VOK/radiologie uitslagen
- Beelden van gemaakte FAG's, GVO's en OCT's
- Gegevens/uitslagen van verwijzingen naar andere specialisten in verband met de aandoening

Bijlage 3.2 Toelichting frequent verrichte diagnostische onderzoeken

Laboratorium onderzoeken

5 Routine bloedbepalingen van BSE (bloedbezinking), CRP (C-reactief proteïne),
bloedbeeld, lever en nierfunctie zullen niet direct leiden tot de specifieke oorzaak van
ziekte, maar zijn wel zinvol om bij alle uveitis patiënten te verrichten. De uitslagen
kunnen de aanwijzingen geven omtrent de systemische inflammatieactiviteit en bijdrage
aan diagnose (zoals hoog BSE bij auto-immuun aandoeningen, bloedbeeld afwijkingen
10 bij maligne maskerade syndromen of eosinofilie bij parasitaire infecties) en helpen
oogarts met het plannen van verdere diagnostiek. Tevens zijn deze uitslagen van belang
als uitgangspunt voor de eventuele immunosuppressieve therapie.

Ziekte specifieke bepalingen

15 HLA-B27 geassocieerde uveitis is de meest frequente vorm van anterieure uveitis en
komt voor in associatie met systeemziektes zoals ankyloserende spondylitis, reactieve
arthritis, artropathie bij psoriasis, en inflammatoire darmziektes. Het verrichten van een
röntgenfoto van het sacroiliacale (SI) gewricht tijdens de screening voor uveitis is minder
zinvol dan het bepalen van HLA-B27. Slechts een gedeelte van patiënten met HLA-B27
20 geassocieerde uveitis heeft een systeemziekte en de imaging kan beter door een
reumatoloog aangevraagd worden in het geval van inflammatoire rugklachten.

Serum angiotensine-converting-enzyme (ACE) en serum lysozyme zijn stoffen, die
gemaakt worden door de macrofagen in granulomen. Verhoogde serum ACE wordt
25 gezien in 50 tot 90% van patiënten met sarcoïdose, echter ACE is voor deze aandoening
niet specifiek. Verhoogde serum ACE waardes komen voor op kinderleeftijd zodat bij
kinderen deze bepaling minder zinvol is. Serum lysozyme is eveneens aspecifiek en kan
nut hebben bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Bij oogsarcoïdose, kan de ACE
secretie door granulomen minimaal zijn en hoeft niet het serum gehalte te verhogen,
30 dus de normale ACE-waardes sluiten de diagnose sarcoïdose niet uit. Een nieuwe niet-
specifieke bepaling die mogelijk ziekteactiviteit reflecteert is de circulerende
interleukine-2 receptor (soluble IL-2R), hiervan zijn echter nog geen gecontroleerde
studies.

35 Syfilis serologie. Voor het stellen van de diagnose syfilis zijn verschillende serologische
testen beschikbaar. Als screening wordt meestal een combinatie van een niet-
treponema en een specifieke treponema test gebruikt (zie LCI-richtlijn Syfillis, 2011).
VDRL (Veneral Disease Research Laboratory) is een niet-treponema test die berust op
een reactie met cardiolipine en die een maat is voor de activiteit van de infectie.
40 Treponema testen blijven na de infectie gedurende het hele leven positief, de niet-
treponema testen normaliseren.

ANA (antinuclaire antistoffen). Zijn auto-antistoffen gericht tegen onderdelen van de
celkernen. Bij patiënten met bepaalde auto-immuunziektes zijn deze vaak in een
45 verhoogde hoeveelheid aanwezig. Lage ANA titers zijn aspecifiek en frequent aanwezig
bij oudere personen. Nadat een positieve ANA is gevonden, zullen de specifieke
antinucleaire antistoffen bepaald worden. Deze zijn minder vaak aanwezig. Een bepaald
patroon van deze antistoffen kan bijdragen aan de diagnose voor een bepaalde auto-
immuunziekte (bijvoorbeeld systemische sclerose, syndroom van Sjögren). Op grond

van deze autoantistoffen kan geen diagnose gesteld worden, deze dienen daarom alleen af genomen te worden in het kader van het klachtenpatroon van de patiënt, dan kunnen ze een bijdrage zijn voor het stellen van de diagnose. Bij kinderen met JIA is kenmerkend dat de reumaserologie negatief is en ANA vaak positief.

5

Reuma serologie dient voor de diagnose reumatoïde artritis (RA). RA is de meest frequente systeemziekte geassocieerd met scleritis. Positieve reumaserologie (IgM-reumafactor en anti-CCP (antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten) worden gevonden bij 70% tot 80% van de RA patiënten.

10

ANCA (anti-neutrofiele cytoplasmatische antistoffen) zijn antistoffen gericht tegen intracellulaire eiwitten van neutrofiele granulocyten. Er worden twee typen ANCA onderscheiden: c-ANCA: cytoplasmatisch (deze passen bij granulomatosis met polyangiitis, oude benaming m. Wegener) en p-ANCA: perinucleair (deze past bij diverse vasculitiden, colitis ulcerosa en kan ook bij retinale vasculitis voorkomen). ANCA's worden bij scleritis bepaald in het kader van de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis.

15

Radiologie

20

Röntgenfoto van de thorax wordt aangevraagd om de diagnose sarcoïdose of tuberculose te onderzoeken. Vergrote hili (bilaterale hilaire lymfadenopathie) is de meest frequente bevinding (50-80%) bij systemische sarcoïdose. CT-scan is sensitiever, maar geeft meer straalbelasting en is kostbaarder dan de X-thorax. De vergelijking van kosten-baten analyse betreffende X-thorax en CT voor de diagnose sarcoïdose of tuberculose bij uveitis patiënt is niet verricht. Sommige experts verrichten geen X-thorax, maar vragen bij uveitis beelden suspect voor sarcoïdose direct CT aan.

25

Mantoux test (ook tuberculose skin test, TST) is een intradermale test voor de diagnose van (latente) TB infectie. Deze test heeft een lage specificiteit en sensitiviteit, de test kan positief zijn na Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) vaccinatie en bij infecties met andere Mycobacteriën en kan bovendien positief worden na frequent herhaalde TST's. Tevens kan TST vals negatief zijn bij immunosuppressie of (tijdelijk) bij ernstige actieve tuberculose. TST maakt geen verschil tussen actieve of latente TB infectie. Een negatieve TST test bij een patiënt na BCG vaccinatie kan wijzen op sarcoïdose.

30

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) testen zijn specifiek dan TST. IGRA testen zijn gebaseerd op meting van de γ -interferonproductie van lymfocyten van de patiënt na incubatie met de tuberculose specifieke antigenen. IGRA geeft geen fout-positief resultaat na BCG vaccinatie en blijft positief bij de patiënten met sarcoïdose en (latente) TB. De meest bekende IGRA testen zijn de quantiferon en Elispot-test. Ook IGRA testen kunnen niet discrimineren tussen actieve en latente TB infectie. Zie ook de LCI-richtlijn Tuberculose (2014).

35

45 Additionele diagnostische testen:

De diagnostische waarde van een serologisch onderzoek naar diverse infectieuze oorzaken van uveitis hangt af van het percentage van de seropositieve bevindingen in de populatie. Indien de prevalentie van positieve serologie bij de meerderheid van de populatie aanwezig is (bijvoorbeeld herpes simplex virus of cytomegalovirus), dan is de

diagnostische waarde van deze test voor de oorzaak van uveitis nihil. Een negatieve serologie kan een infectie wel uitsluiten. Indien de positieve test zelden in de populatie voorkomt (syfilis) dan is de waarde natuurlijk hoger. De positieve serologische test heeft hogere diagnostische waarde bij de kinderen om dat de kans dat ze positief zijn kleiner is dan in de volwassenen populatie. De serologie voor *Toxoplasma*, *Toxocara*, *Borrelia*, *Bartonella*, *Brucella*, *Leptospira*, *Coxiella*, *Coxsackie* en andere microorganismen kan aangevraagd worden. Een negatieve *Toxocara* serologie sluit oculaire toxocariasis niet uit. Proteinurie (met name beta-2 microglobulines), kan wijzen op gestoorde nierfunctie en kan van belang zijn bij verdenking op TINU (tubulointerstitiele nefritis en uveitis syndroom) of andere nefropathie. De waarde van de screening op beta-2 microglobulines bij kinderuveitis is nog onbekend. *HLA bepalingen*, zoals HLA-A29 of HLA-B51 kunnen bij verdenking op birdshot chorioretinopathie of ziekte van Behçet de diagnose ondersteunen echter zij vormen geen diagnostisch criterium.

15 Aanvullende imaging zoals MRI hersenen kan plaatsvinden in individuele gevallen.

Weefsel diagnostiek. Het bevestigen van de diagnose uveitis door middel van biopsie is waardevol, echter lastig te verkrijgen. Perioculaire weefsels zoals conjunctiva, traanklier en huid, zijn geschikt voor het stellen van de diagnose sarcoïdose, waarbij een gerichte conjunctiva biopsie vaker positief is dan de ongerichte. Chorioretinale of retinale biopsie is een moeilijke procedure met mogelijke complicaties en wordt slechts in uitzonderingssituaties verricht.

25 **Diagnostische voorste oogkamerpunctie**

Diagnostische voorste oogkamer (VOK) punctie is een snelle en makkelijke procedure, die op de polikliniek verricht kan worden. Het volume van de verkregen vloeistof is beperkt tot 100-200 microliter en de verdeling van het sample naar verschillende laboratoria is lastig. Meestal worden PCR (polymerase chain reaction) en GWC (Goldman-Witmer coëfficiënt) verricht; soms cytologie of kweek. VOK punctie kan positieve uitslag geven ook bij uveitis posterior. PCR is vooral van waarde bij immuun deficiënte patiënten en bij herpesvirussen, GWC bij rubellavirus en *Toxoplasma*. Omdat de meeste laboratoria slechts een PCR-analyse verrichten, is het zinvol om bij de verdenking op toxoplasma of rubellaviruse het materiaal (of de patiënt) op (door) te sturen naar een uveitiscentrum waar ook GWC bepaald wordt. Bepaling van interleukines zoals een verhoogde IL10/IL6 ratio geven diagnostische aanwijzingen voor intraoculair lymfoom, maar geen bevestiging van een diagnose. Voor cytologie bevat VOK sample meestal een te beperkt aantal cellen.

40 **Glasvocht biopt**

Diagnostisch glasvochtbiopt door middel van pars plana vitrectomie (PPV) biedt een mogelijkheid om tot 2 ml onverdund glasvocht te verkrijgen voor diagnostiek. Met deze grotere volumes kunnen meerdere onderzoeken uitgevoerd worden met inbegrip van cytologische diagnostiek, PCR, GWC, flow cytometrie en kweken. Een diagnostische PPV wordt in de regel verricht bij ernstige uveitis met negatieve diagnostische uitslagen (met inbegrip van VOK punctie) of primair verricht bij zeer ernstige vitritis/retinitis of verdenking op lymfoom. PPV kan het beste door ervaren vitreoretinaal chirurg plaatsvinden in het centrum waar diagnostiek adequaat kan plaatsvinden.

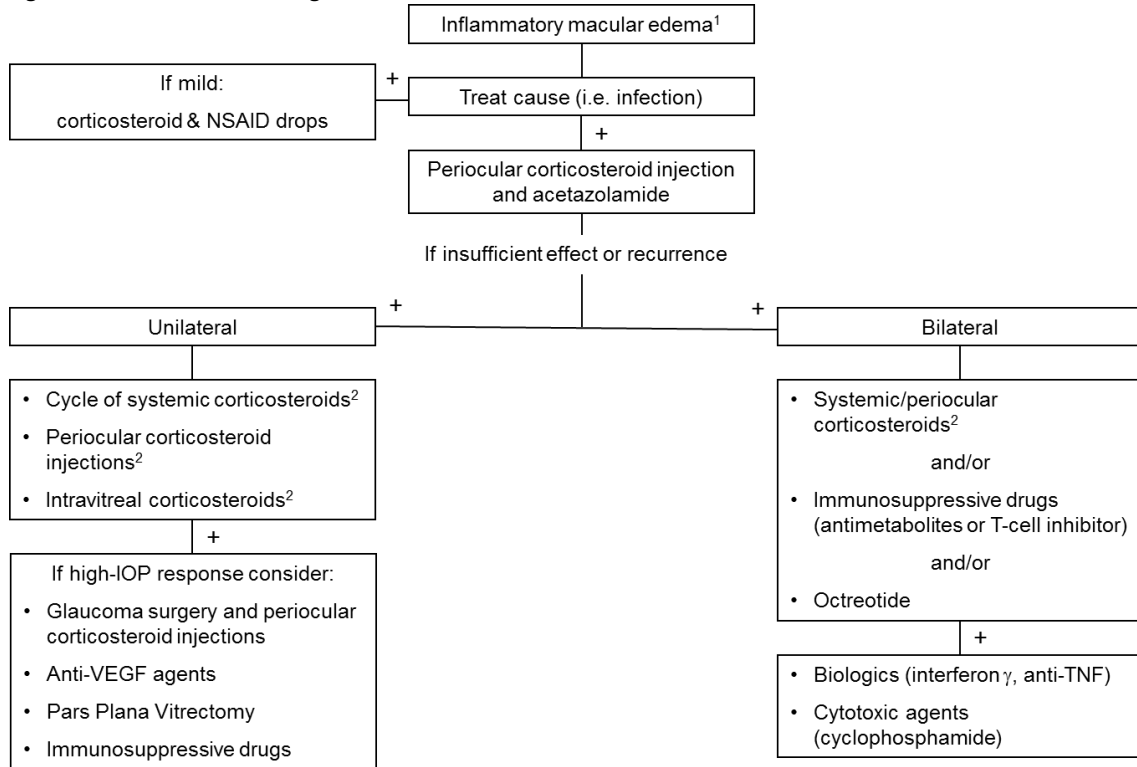
Bijlage 3.3 Behandeling van macula-oedeem (CME)

- Doel van de behandeling van het macula-oedeem is dat dit verdwijnt, dat wil zeggen ook subklinische vormen met een nog normale visus worden vrijwel altijd behandeld. De kans om visusverbetering (of visusbehoud) te bereiken, is beter bij een niet-oedemateus macula (Lardenoye, 2006). Doel van de behandeling is dus niet altijd een verbetering van de visus, maar ook het behoud van een zo goed mogelijke visuele functie. De behandeling en follow-up van macula-oedeem gaat om deze reden op geleide van OCT en zo nodig ook met behulp van fluorescentie-angiografie. Voor de behandeling van inflammatoir macula-oedeem wordt een stapsgewijze benadering geadviseerd. Indien mogelijk moet de onderliggende oorzaak (zoals infectie of systeemziekte) van de uveitis eerst behandeld worden en de ontsteking tot rust gebracht worden (zie hoofdstukken behandeling). Het stoppen van roken is geïndiceerd (Lin, 2010; Thorne, 2008; Van Kooij, 2008).
- 5
- 10
- 15 In figuur 3.1 wordt een behandelalgoritme voorgesteld (Ossewaarde-van Norel, 2011). Bij een mild macula-oedeem is een proefbehandeling met NSAID-druppels of corticosteroïd druppels een optie, maar meestal is het nodig om direct krachtiger te behandelen.
- 20 Bij een unilateraal macula-oedeem wordt als begintherapie peri-oculaire corticosteroïdinjectie geadviseerd. Bij een bilateraal macula-oedeem kan een stootkuur prednison (zie bijlage 6.3 bij Hoofdstuk Systemische behandeling) worden overwogen om de kans van oogdrukverhoging en cataractvorming te verminderen. Tevens kan acetazolamide worden toegevoegd in de dosering van 3 dd 125 mg gedurende vier tot zes weken. Hierna dient een evaluatie van het effect plaats te vinden: indien geen effect is opgetreden, dient acetazolamide gestopt te worden. Bij een gunstig effect kan de dosis worden aangepast. Wanneer het macula-oedeem niet geheel verdwijnt of recidiveert, kan een kuur met systemische corticosteroïden worden gegeven of de peri-oculaire injectie worden herhaald, indien er geen sprake is geweest van corticosteroïd-geïnduceerde oogdrukverhoging.
- 25
- 30
- Bij een bilateraal beeld wordt een kuur met systemische corticosteroïden aangeraden. Indien een lange (meer dan drie maanden) behandeling verwacht wordt, wordt een corticosteroïd-sparende immunosuppressieve medicatie geadviseerd. Dit dient, of door een oogarts met ervaring met deze middelen en/of in nauwe samenwerking met een immunoloog, internist of reumatoloog met expertise op dit gebied te gebeuren in verband met de mogelijke bijwerkingen en de laboratoriumcontroles (zo nodig doorverwijzing naar een gespecialiseerd uveitiscentrum). Het doel is om de uveitis geheel tot rust te brengen en macula-oedeem te laten verdwijnen.
- 35
- 40
- Bij persistent macula-oedeem en rustige uveitis (geen actieve tekenen van ontsteking bij oogheelkundig onderzoek en/of op het FAG), kunnen intravitreale anti-VEGF injecties geprobeerd worden en indien effectief, via een treat-and-extend procedure worden afgebouwd (Gulati, 2011). Ook intravitreale corticosteroïden, bij voorbeeld in de vorm van een afbreekbare corticosteroïdimplantaat kunnen ingezet worden (zie ook Hoofdstuk Corticosteroïdimplantaten). Wel dient men rekening houden met een tijdelijk effect van deze preparaten. Bij persistent macula-oedeem en rustige uveitis kan een behandeling met octreotide worden toegevoegd. Pars plana vitrectomie onder bescherming van anti-inflammatoire medicatie is ook een optie. Het effect op macula-
- 45

oedeem wordt verklaard door verwijdering van ontstekingsmediatoren en een eventuele vitreomaculaire tractie (Becker, 2005; Garweg, 2007; Gutfleisch, 2007; Schaal, 2008; Tranos, 2006). Een gunstig effect van interferon alpha is ook beschreven, echter de systemische complicaties zijn frequent (Deuter, 2009).

5

Figuur 3.1 **Behandelalgoritme**



1. This flowchart is a rough guideline in decision making, but in each patient the individual risk/benefit ratio should be assessed
2. The induction of cataract is plausible

Literatuur

- 10 Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 2005;140(6):1096-105.
Deuter CM, Kötter I, Günaydin I, et al. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):906-13.
Fine HF, Baffi J, Reed GF, et al. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):794-6.
- 15 Garweg JG, Becker M, Lommatzsch A, et al. Update on vitrectomy for pediatric uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224(6):538-42.
Gulati N, Forooghian F, Lieberman R, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):162-5.
Gutfleisch M, Spital G, Mingels A, et al. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):345-8.
- 20 Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006;113(6):1446-9.
Lin P, Loh AR, Margolis TP, et al. Cigarette smoking as a risk factor for uveitis. *Ophthalmology* 2010;117(3):585-90.
- 25 Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(1):75-83.
Schaal S, Tezel TH, Kaplan HJ. Surgical Intervention in Refractory CME—Role of Posterior Hyaloid Separation and Internal Limiting Membrane Peeling. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(5):209-10.
Thorne JE, Daniel E, Jabs DA, et al. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):841-6.
- 30 Tranos P, Scott R, Zambarajki H, et al. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(9):1107-10.
Van Kooij B, Probst K, Fijnheer R, et al. Risk factors for cystoid macular oedema in patients with uveitis. *Eye* 2008;22(2):256-60.

35

Hoofdstuk 4 Topicale behandeling

Uitgangsvraag

5 Hoe kan uveitis topicaal worden behandeld?

Deelvragen

- 4.1 Wat is de waarde van lokale druppeltherapie (steroïden, NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs), mydriatica) bij een patiënt met uveitis?
- 10 4.2 Is er verschil in effectiviteit tussen de verschillende druppels (steroïden onderling, NSAID's onderling of mydriatica onderling)?
- 4.3 Is er verschil in bijwerkingen tussen de verschillende druppels (steroïden onderling, NSAID's onderling of mydriatica onderling)?

15

Inleiding

Vanaf de jaren vijftig bestaat de standaardtherapie bij uveitis anterior uit toediening van topicale (glucocorticoïd- en eventueel NSAID-)druppels en cycloplegie. Het is echter onduidelijk wat de effectiviteit van de verschillende oogdruppels is. In het algemeen start men de behandeling met hoogfrequent gegeven, krachtig werkende steroiddruppels (en/of zalf). Daarbij geldt dat hoe heftiger de ontstekingsreactie is, hoe intensiever de locale behandeling moet zijn. Daarnaast worden mydriatica gegeven om reeds aanwezige synechiën te trachten op te heffen (kortdurend) en/of synechiae posteriores te voorkómen en/of pijn te reduceren (langere tijd). De plaats van NSAID-oogdruppels in de behandeling van uveitis anterior is onduidelijk.

20

25

De locale therapie wordt afgebouwd op geleide van het klinisch beeld; het afbouwen wordt pas gestart wanneer de ontstekingsreactie (vrijwel) volledig tot rust lijkt te zijn gekomen. Daarbij zijn de belangrijkste parameters voor de heftigheid van de ontsteking: het aantal ontstekingscellen in de voorste oogkamer, de mate van het Tyndall-effect, de aanwezigheid van fibrine, hypopyon en synechiae posteriores. Deze parameters worden ook gebruikt voor het monitoren van het effect van de therapie, behalve de Tyndallreactie. Dit is geen goede parameter om het effect van de therapie mee te meten, omdat Tyndall veel moeilijker therapeutisch te beïnvloeden is en langdurig kan blijven bestaan na een doorgemaakte uveitis anterior .

30

35

In het geval van een Herpes Simplex of Varicella zoster geassocieerde uveitis anterior wordt geadviseerd antivirale therapie toe te voegen (zie bijlage 4.1).

40

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is specifiek literatuuronderzoek verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is vanaf 2006 met relevante zoektermen gezocht naar RCT's, systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van druppeltherapie voor uveitis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 537 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

45

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar topicale behandeling van uveïtis;
- interventie: druppeltherapie met steroïden, druppeltherapie met NSAID's, druppeltherapie met mydriatica;
- 5 – controle bij vergelijkend onderzoek: geen druppeltherapie, placebodruppels, andere druppeltherapie, druppels onderling vergelijken;
- studie bij patiënten (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
- rapportage van ten minste een van de volgende uitkomstmaten: inflammatie (cellen, tyndall); cystoid macula-oedeem; synechia; cataract; intra-oculaire druk (IOP);
- 10 – ten minste tien patiënten geïnccludeerd.

Op basis van bovengenoemde criteria werden zeven artikelen geselecteerd.

15

Samenvatting literatuur

Er werd één systematische review van zes RCT's en één RCT, die niet in de systematische review is opgenomen, gevonden met betrekking tot de effectiviteit van oogdruppels. Omdat de systematische review de individuele RCT's beperkt beschrijft, is ervoor gekozen de zes RCT's apart te beschrijven. Deze RCT's zijn vóór 2006 gepubliceerd. De systematische review waarin ze zijn opgenomen komt uit 2010. Er werd één retrospectief onderzoek gevonden naar complicaties ten gevolge van het gebruik van topicale steroïden.

25 De resultaten van de RCT's konden niet gepoold worden wegens verschillende vergelijkingen en/of verschillend gedefinieerde uitkomstmaten. Voor gedetailleerde informatie over de geselecteerde studies wordt verwezen naar de bijlage 'Evidence-tabellen'.

30 De resultaten worden hieronder per vergelijking en per uitkomstmaat weergegeven.

Glucocorticoïde oogdruppels versus placebo oogdruppels

1) Betamethason vs. clobetason vs. placebo oogdruppels

35 De RCT van Dunne (1979) includeerde 60 patiënten met acute unilaterale niet-granulomateuze uveïtis anterior en vergeleek twee lokaal toegepaste glucocorticoïden (betamethason en clobetason oogdruppels) met placebo oogdruppels. Patiënten werden geïnstrueerd twee druppels elke twee uur in het ontstoken oog te druppelen. Naast deze oogdruppels kregen alle patiënten tweemaal daags atropine oogdruppels. Na drie weken behandeling werd de verandering in klinische verschijnselen (onder andere oedeem, flare, cellen voorste oogkamer en glasvocht) en symptomen (onder andere troebel zien, photophobie, pijn) klinisch beoordeeld en uitgedrukt in een score. Een klinisch relevante verandering in score werd niet gedefinieerd. Voor de analyse waren de resultaten van 48/60 (80%) patiënten beschikbaar (N=18 betamethason, N=16 clobetason, N=14 placebo). Redenen voor uitval van patiënten waren: verslechtering (vier patiënten die placebo oogdruppels kregen), niet op komen dagen voor follow-up (N=6), verkeerde medicatie (N=1), bilaterale uveïtis (N=1).

Verbetering klinische verschijnselen

De betamethason oogdruppels gaven een statistisch significante verbetering van de klinische verschijnselen ten opzichte van de placebo oogdruppels na 21 dagen behandeling. Clobetason oogdruppels waren niet statistisch significant beter dan de placebo oogdruppels.

Na drie dagen behandeling gaven de glucocorticoïden een statistisch significante verbetering van de symptomen ten opzichte van de placebo oogdruppels. Dit effect was niet meer statistisch significant na 21 dagen behandeling.

Oogdruk

Clobetason oogdruppels hadden minder effect op het stijgen van de oogdruk bij bekende 'steroid high responders' en mensen met oculaire hypertensie dan betamethason oogdruppels. Of dit verschil statistisch significant was, wordt niet vermeld.

Glucocorticoïde oogdruppels versus glucocorticoïde oogdruppels

1) Ongeconserveerde methylprednisolon succinaat versus geconserveerde prednisolon acetaat oogdruppels

De RCT van Hedayatfar (2014) includeerde 78 patiënten (78 ogen) met acute unilaterale niet- granulomateuze en niet-infectieuze uveitis anterior (mild tot matig ernstig, tenminste 2+ cellen, maar geen fibrine of hypopyon). De RCT vergeleek topicale ongeconserveerde methylprednisolon sodium succinaat 1% oogdruppels (N=40) met geconserveerde prednisolon acetaatsuspensie 1% oogdruppels (N=38). Patiënten werden geïnstrueerd deze druppels ieder uur te gebruiken gedurende de eerste week. Na 1 week werd besloten aanvullende behandeling te geven (bij onvoldoende klinische respons: treatment failures), of het afbouwen te starten (bij voldoende respons). Naast deze oogdruppels kregen alle patiënten om de acht uur homatropine oogdruppels. Na twee weken behandeling werd de ontstekingsactiviteit en eventuele toxiciteit geëvalueerd. Voor de analyse waren de resultaten van 38/40 (95%) patiënten die methylprednisolon succinaat toegediend kregen en 34/38 (89%) patiënten die prednisolon acetaat kregen, beschikbaar. Redenen voor uitval van patiënten waren: schending van het studieprotocol (N=4) en niet op komen dagen voor follow-up (N=2).

Succes van behandeling

Succesvolle behandeling was gedefinieerd als: ontstekingscellen in de voorste oogkamer (VOK score) ≤ 1 . Er bleek na 14 dagen geen statistisch significant verschil ($p=0,582$) te zijn tussen de oogdruppels wat betreft het aantal succesvolle behandelingen: 29/38 (76,3%) van de ogen in de ongeconserveerde methylprednisolon succinaat groep versus 24/34 (70,6%) van de ogen in de geconserveerde prednisolon acetaat groep. Er was sprake van 'non-inferiority' tussen de oogdruppels.

In beide groepen waren er evenveel patiënten (18%) die na één week behandeling geen klinische verbetering lieten zien (≥ 2 punten daling in VOK score). Zij werden beschouwd als niet reagerend op topicale behandeling en kregen aanvullend een regionale steroïde injectie of orale prednisolon.

Bijwerkingen (irritatie)

De patiënten die ongeconserveerde methylprednisolon succinaat oogdruppels kregen, hadden statistisch significant minder last van irritatie door de oogdruppels dan de patiënten die geconserveerde prednisolon acetaat oogdruppels kregen ($p=0,01$).

5

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in oogdruk tussen de groepen gedurende de follow-up.

2) Loteprednol 0,5% versus prednisolone 1%

10 De Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group (1999) voerde twee RCT's uit. De studies werden gefinancierd door farmaceutische bedrijven (Pharmos en Bausch & Lomb) en de auteurs waren werkzaam bij dit bedrijf. De eerste RCT werd uitgevoerd in zowel Amerika als Engeland. Echter, alleen de data uit Amerika zijn gebruikt vanwege verschillen in uveitiszorg in beide landen en omdat de tweede RCT alleen in Amerika werd uitgevoerd.

15

In de eerste RCT ($N=70$) werden patiënten geïncludeerd met acute uveitis anterior en een VOK-score $\geq 1,5$ (11 tot 15 cellen per veld). Patiënten met hypopyon werden uitgesloten van deelname. De RCT vergeleek loteprednol 0,5% oogdruppels ($N=36$) met prednisolon 1% oogdruppels ($N=34$). Van dag 0 tot 7 werd geadviseerd acht keer daags te druppelen, van dag 8 tot 14 zes keer daags, dag 15 tot 21 vier keer daags en daarna werd afgebouwd op geleide van het klinisch beeld. Naast deze oogdruppels kregen patiënten cycloplegie en glaucoommedicatie, indien de behandelaar dit geïndiceerd vond. Na 35 dagen behandeling werd de tijd tot een VOK score van 0 en het aantal patiënten met een VOK-score van 0 geëvalueerd. Voor de analyse waren de resultaten van 34/36 (94%) patiënten in de loteprednolgroep en 32/34 (94%) patiënten in de prednisolongroep beschikbaar. Redenen voor uitval van patiënten waren: alleen baselinescore beschikbaar ($N=2$), andere oog reeds geïncludeerd ($N=2$).

20

25

30 Vanwege een te laag aantal deelnemers in de eerste studie werd een tweede RCT opgezet waarbij patiënten een minimale VOK-score van 1,0 (6 tot 10 cellen per veld) moesten hebben voor inclusie. In deze RCT werd de dosering (frequentie) ten opzichte van de eerste RCT opgevoerd (dag 0 tot 7, ieder uur tot 16 keer per dag; dag 8 tot 14, iedere twee uur, tot acht keer per dag; dag 15 tot 21, vier keer per dag, dag 22 tot 25, twee keer per dag en dag 26 tot 28 één keer daags) en de duur van de behandeling ingekort (van 35 naar 28 dagen), zodat het meer in lijn was met de standaardzorg. De RCT includeerde 175 patiënten ($N=84$ loteprednol en $N=91$ prednisolon). Voor de analyse waren de resultaten van 81/84 (96%) patiënten in de loteprednolgroep en 89/91 (98%) patiënten in de prednisolongroep beschikbaar. Reden voor uitval van patiënten was: niet komen opdagen voor follow-up ($N=5$).

35

40

Tijd tot VOK score 0

RCT 1: de mediane tijd tot het bereiken van een VOK-score 0 was 11-17 dagen. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant ($p=0,290$).

45

RCT 2: de mediane tijd tot het bereiken van een VOK-score 0 was 6-10 dagen. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant ($p=0,105$).

Percentage patiënten met VOK score 0

- RCT 1: 74% van de patiënten in de loteprednol groep versus 88% in de prednisolon groep bereikte een VOK score van 0. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant ($p=0,194$).
- 5 RCT 2: 72% van de patiënten in de loteprednol groep versus 87% in de prednisolon groep bereikte een VOK score van 0. Het verschil tussen de groepen was statistisch significant ($p=0,015$).

Oogdruk

- 10 Een oogdrukstijging van > 10 mmHg werd vaker gemeten bij patiënten ($N=7$) die prednisolon kregen dan bij patiënten die loteprednol kregen ($N=1$).

NSAID oogdruppels versus placebo of glucocorticoïde oogdruppels

1) Tolmetin vs. prednisolon vs. placebo oogdruppels

- 15 De RCT van Young (1982) includeerde 100 patiënten met unilaterale acute niet-granulomateuze uveitis anterior en vergeleek ongeconserveerde tolmetin 5% oogdruppels (NSAID) versus prednisolon 0,5% oogdruppels versus geconserveerde steriele 0,9% zoutoplossing oogdruppels. Patiënten werden geïnstrueerd overdag de druppels elke twee uur te druppelen. Naast deze oogdruppels kregen alle patiënten
- 20 eenmaal daags atropine oogdruppels. Tot 21 dagen behandeling werd de verandering in klinische verschijnselen (niet nader gedefinieerd) en symptomen (niet nader gedefinieerd) op verschillende tijdpunten klinisch beoordeeld en uitgedrukt in een score. Een klinisch relevante verandering in score werd niet gedefinieerd. Voor de analyse waren de resultaten van 94/100 (94%) patiënten beschikbaar ($N=32$ tolmetin, $N=32$ prednisolon, $N=30$ placebo). Redenen voor uitval van patiënten waren: bilaterale uveitis
- 25 ($N=1$) en niet op komen dagen voor follow-up ($N=5$).

Verandering in klinische verschijnselen

- 30 De prednisolongroep had een statistisch significante verbetering in klinische verschijnselen (dag 3, 7, 14 en 21). De tolmetin groep toonde alleen na 14 en 21 dagen en de placebo groep alleen na 21 dagen een statistisch significante verbetering in klinische verschijnselen.

Verandering in symptomen

- 35 Alle drie de groepen toonden een statistisch significante verbetering in symptomen (dag 3, 7, 14 en 21).

Succes van behandeling

- 40 Na 15 dagen behandeling waren er 8 patiënten in de prednisolon groep, 10 patiënten in de tolmetin groep en 12 patiënten in de placebo groep die niet reageerden op behandeling en waarbij de behandeling werd gewijzigd.

- 45 Op basis van de overall klinische verschijnselen en symptomen scores werd klinisch beoordeeld (niet nader gedefinieerd) of een patiënt succesvol behandeld was of niet. Het percentage patiënten dat als genezen verklaard werd na 21 dagen, was 69% in de prednisolon groep, 47% in de tolmetin groep en 53% in de placebo groep. Het verschil tussen de groepen was niet statistisch significant.

2) Tolmetin vs. prednisolon vs. betamethason oogdruppels

De RCT van Dunne (1985) includeerde 71 patiënten met acute unilaterale niet-granulomateuze uveitis anterior en vergeleek tolmetin sodium dihydraat 5% oogdruppels versus prednisolon disodium fosfaat 0,5% oogdruppels versus 5
betamethason disodium fosfaat 0,1% oogdruppels. De druppels moesten aanvankelijk overdag elke twee uur gebruikt worden. Het afbouwen gebeurde op geleide van de klinische respons. Naast deze oogdruppels kregen alle patiënten initieel eenmaal daags atropine oogdruppels. Na drie weken behandeling werd de verandering in klinische verschijnselen (onder andere oedeem, flare, cellen voorste oogkamer en glasvocht) en 10
symptomen (onder andere troebel zien, photophobie, pijn) klinisch beoordeeld en uitgedrukt in een score. Een klinisch relevante verandering in score werd niet gedefinieerd.

Voor de analyse waren de resultaten van 60/71 (85%) patiënten beschikbaar (N=21 15
tolmetin, N=19 prednisolon, N=20 betamethason). Redenen voor uitval van patiënten waren: niet op komen dagen voor follow-up (N=8), bilaterale uveitis (N=2), verwisseling van groep (N=1).

Verandering in klinische verschijnselen

20 Er werden op geen enkel meetmoment tijdens de follow-up van 21 dagen statistisch significante verschillen gevonden in eindscores of verandering in scores tussen de groepen. Er werd wel een tendens gevonden voor de grootste en snelste respons in de betamethason groep.

Verandering in symptomen

25 Er werden op geen enkel meetmoment tijdens de follow-up van 21 dagen statistisch significante verschillen gevonden in eindscores of verandering in scores tussen de groepen.

Succes van behandeling

30 Op basis van klinische beoordeling (niet nader gedefinieerd) werd een patiënt genezen of niet genezen verklaard. Het percentage patiënten dat als genezen verklaard werd na 21 dagen, was 57% in de tolmetin groep, 68% in de prednisolon groep en 90% in de betamethason groep. Of het verschil tussen de groepen statistisch significant was, wordt 35
niet vermeld.

Irritatie

In de betamethasongroep ervoer geen van de patiënten (0%) irritatie ten gevolge van de oogdruppels, in de tolmetingroep was dit percentage 30% en in de prednisolongroep 40
16%.

Oogdruk

45 Er werd geen verschil in oogdruk tussen de groepen gevonden. Bij 40 tot 50% van de patiënten (niet gedefinieerd in welke groepen) steeg de oogdruk licht tijdens de behandeling, maar bleef gelijk of daalde weer aan het einde van de studie.

3) Rimexolon 1% vs. prednisolon 1%

Foster (1996) voerden twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's uit. De RCT's hadden dezelfde inclusiecriteria (patiënten met acute uveitis, recidiverende iridocyclitis

of chronische uveitis waarbij topicale glucocorticoïden geïndiceerd waren) en vergeleken beide rimexolon 1% oogdruppels versus prednisolon 1% oogdruppels. De oogdruppelfrequentie startte met 1 tot 2 druppels per uur tijdens de eerste week en werd afgebouwd naar één keer per dag tijdens de laatste drie dagen.

5

De eerste RCT includeerde 181 patiënten en de tweede RCT includeerde 92 patiënten. Naast de toegewezen oogdruppels waren medicatie bedoeld voor het controleren van de oogdruk en fotofobie en het voorkomen van synechiaë vorming toegestaan. Na 28 dagen behandeling werd de verandering in ontsteking (uitgedrukt in een VOK score 0 tot 5) en de oogdruk geëvalueerd. Een klinisch relevant verschil in score werd gedefinieerd als een verschil van meer dan 20% op de schaal of een verschil van één punt op de schaal.

10

Voor de analyse waren de resultaten van 160/181 (88%) patiënten beschikbaar (N=77 rimexolon, N=83 prednisolon) in de eerste RCT en van 85/92 (92%) patiënten (N=42 rimexolon, N=43 prednisolon) in de tweede RCT. Redenen voor uitval van patiënten waren: gebruik van niet toegestane medicatie tijdens studie (N=8), schenden van dosering tijdens studie (N=8), gebruik van systemische glucocorticoïden voorafgaand aan studie (N=11), lens troebelingen (N=1).

15

20

VOK score

In beide RCT's waren de twee soorten oogdruppels even effectief in het verminderen van het aantal cellen in de voorste oogkamer ($p>0,05$) en gaven een klinisch relevante verbetering (meer dan één punt verbetering op schaal van 0 tot 5).

25

Oogdruk

In beide RCT's waren er meer patiënten in de prednisolon groep met een verhoogde oogdruk (≥ 10 mmHg) (RCT 1: 6,8% rimexolon vs. 12% prednisolon; RCT 2: 2,2% rimexolon vs. 17% prednisolon). Of het verschil statistisch significant was, wordt niet vermeld.

30

4) Indomethacin versus dexamethason

De RCT van Sand (1991) includeerde 49 patiënten met milde tot matige unilaterale acute uveitis anterior en vergeleek indomethacin 1% oogdruppels versus dexamethason 0,1% oogdruppels (initiële druppelfrequentie 6 dd). Naast deze oogdruppels kregen vrijwel alle patiënten driemaal daags cycloplegie. Na 14 dagen behandeling werd de verandering in ontsteking klinisch beoordeeld en uitgedrukt in een score (0 tot 3). Een klinisch relevante verandering in score werd niet gedefinieerd. Daarnaast werd het percentage genezen patiënten (cure rate), gedefinieerd als vrij van klinische verschijnselen en symptomen van ontsteking, gerapporteerd.

35

40

Voor de analyse waren de resultaten van 45/49 (82%) patiënten beschikbaar (N=22 indomethacin en N=23 dexamethason). Redenen voor uitval van patiënten waren: verergering of geen verbetering op dag 7.

45

Ontsteking

Er werd een statistisch significant verschil gevonden ten gunste van dexamethason op dag 7, maar dit verschil was niet meer statistisch significant op dag 14.

Percentage genezen patiënten

Er werd een statistisch significant verschil gevonden ten gunste van dexamethason op dag 7, maar dit verschil was niet meer statistisch significant op dag 14.

Oogdruk

- 5 Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in oogdruk tussen de groepen.

Mydriatica

Er werden geen RCT's gevonden die verschillende mydriatica met elkaar vergeleken voor acute uveitis anterior.

10

Complicaties

Er werd één onderzoek gevonden waarin de incidentie van subconjunctivale bloeding ten gevolge van het gebruik van topicale steroïden bij volwassen patiënten werd beschreven. In de gevonden RCT's werden oogdrukstijging en irritatie ten gevolge van oogdruppels beschreven (zie tekst hierboven).

15

Subconjunctivale bloeding

Het retrospectieve onderzoek van Mercieca (2010) met 248 patiënten onderzocht de incidentie van subconjunctivale bloeding bij patiënten met chronische uveitis anterior die ten minste twee jaar continu topicale steroïden hadden gebruikt. Bij 24/248 (9,7%) van de patiënten was één of meerdere subconjunctivale bloedingen opgetreden. Van deze 24 gevallen gebruikten er 17 (71%) prednisolon acetaat 1%, 4 (17%) rimexolone 1% en 3 (12%) dexamethasone 0,1%.

20

- 25 Bij een controlegroep van 113 patiënten met chronisch glaucoom (maar geen uveitis), die ten minste 2 jaar prostaglandine, bètablokkers of beide gebruikten, kwamen geen subconjunctivale bloedingen voor (incidentie was 0).

30 **Bewijskracht van de literatuur**

Er werden zeven RCT's en één retrospectief onderzoek gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is laag tot zeer laag vanwege onduidelijkheid over randomisatie, blindering (met name of de persoon die de uitkomsten beoordeelde, geblindeerd was), kleine aantallen per groep (imprecisie), co-medicatie (cycloplegie) en het niet definiëren van het klinisch relevant verschil van uitkomstmaten (indirectheid van het effect).

35

Conclusies

| | |
|--------------------------|--|
| Zeer laag (GRADE) | Betamethason oogdruppels lijken effectiever dan placebo oogdruppels wat betreft het verminderen van de (ontstekings)verschijnselen van uveitis. <i>Bronnen: (Dunne, 1979)</i> |
|--------------------------|--|

| | |
|-------------------------|---|
| Laag (GRADE) | <p>Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen ongeconserveerde methylprednisolon succinaat oogdruppels en geconserveerde prednisolon acetaat oogdruppels wat betreft het succesvol behandelen van de ontsteking.</p> <p>Ongeconserveerde methylprednisolon succinaat oogdruppels lijken minder irritatie te geven dan geconserveerde prednisolon acetaat oogdruppels.</p> <p><i>Bronnen: (Hedayatfar, 2014)</i></p> |
|-------------------------|---|

| | |
|-------------------------|---|
| Laag (GRADE) | <p>Prednisolon oogdruppels lijken effectiever te zijn dan loteprednol oogdruppels wat betreft het verminderen van de ontsteking (VOK score 0).</p> <p>Een oogdrukstijging >10 mmHg lijkt vaker voor te komen bij prednisolon oogdruppels dan bij loteprednol oogdruppels.</p> <p><i>Bronnen: (Loteprednol Study Group, 1999)</i></p> |
|-------------------------|---|

| | |
|------------------------------|--|
| Zeer laag (GRADE) | <p>Prednisolon oogdruppels lijken effectiever te zijn dan tolmetin oogdruppels of placebo oogdruppels wat betreft het verminderen van de (ontstekings)verschijnselen van uveitis.</p> <p><i>Bronnen: (Young, 1982)</i></p> |
|------------------------------|--|

| | |
|-------------------------|--|
| Laag (GRADE) | <p>Betamethason oogdruppels lijken effectiever te zijn dan tolmetin oogdruppels of prednisolon oogdruppels wat betreft het percentage genezen verklaarde patiënten.</p> <p>Betamethason oogdruppels lijken minder irritatie te geven dan tolmetin of prednisolon oogdruppels.</p> <p><i>Bronnen: (Dunne, 1985)</i></p> |
|-------------------------|--|

5

| | |
|------------------------------|---|
| Zeer laag (GRADE) | <p>Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen rimexolon en prednisolon oogdruppels, indien hoogfrequent gegeven, wat betreft het verminderen van de ontsteking bij matig ernstige uveitis. Prednisolon oogdruppels lijken vaker een verhoogde oogdruk (≥ 10 mmHg) te geven dan rimexolon oogdruppels.</p> <p><i>Bronnen: (Foster, 1996)</i></p> |
|------------------------------|---|

| | |
|-------------------------|---|
| Laag (GRADE) | <p>Dexamethason oogdruppels lijken effectiever te zijn dan indomethacin oogdruppels wat betreft het verminderen van de ontsteking na zeven dagen. Er lijkt geen verschil in effect op de oogdruk tussen beide druppels te zijn.</p> |
|-------------------------|---|

Overwegingen

Algemeen

5 De gevonden evidence is beperkt van omvang en van kwaliteit. Dit wordt met name veroorzaakt door het feit dat het uit ethische overwegingen niet te verantwoorden is een studie op te zetten waarbij aan een groep patiënten elke vorm van behandeling onthouden zou worden, zeker niet in het geval van een algemeen geaccepteerde behandeling bij een bepaald ziektebeeld (hier: behandeling met lokale steroïden en/of
10 mydriatica bij uveitis anterior). Verder zijn de resultaten van de studies niet direct vertaalbaar naar de dagelijkse praktijk vanwege de gehanteerde in- en exclusiecriteria (onder andere was de uveitis in alle studies van matig ernstige aard). Niet alle studies hanteren dezelfde criteria voor het beoordelen van klinische ziekteactiviteit. Dit maakt de studies lastig vergelijkbaar. Voor toekomstige studies wordt meer uniformiteit
15 aanbevolen, bijvoorbeeld door het hanteren van de SUN-criteria.

De studies hebben met elkaar gemeen dat aanvankelijk wordt gekozen voor een
hoogfrequente behandeling met steroïden en dat het afbouwen van de steroïden in het
algemeen pas wordt gestart nadat een duidelijke vermindering van de
20 ontstekingsactiviteit is waargenomen. Mydriatica zijn in de meeste studies een standaardonderdeel van de behandeling. Ook in placebo-gecontroleerde studies worden patiënten altijd met mydriatica behandeld. Dit alles is conform de gangbare praktijk.

Effectiviteit van oogdruppels

25 Uit de gevonden literatuur blijken corticosteroïdoogdruppels de ontstekingsactiviteit in de voorste oogkamer effectief te verminderen vergeleken met placebo- en NSAID-oogdruppels. Wel lijken corticosteroïdoogdruppels vaker een verhoogde oogdruk te geven. In het algemeen lijkt te gelden dat hoe hoger het effect van de corticosteroïdoogdruppels op de ontsteking is, hoe groter het risico op bijwerkingen is,
30 met name de verhoogde intra-oculaire druk. Dit is ook de klinische indruk van de leden van de werkgroep. De enige studie die dit lijkt tegen te spreken, is de studie van Foster (1996), waarin gevonden werd dat er geen verschil in effectiviteit lijkt te zijn tussen het hoogfrequent druppelen van prednisolon- of rimexolondruppels bij milde tot matig-
35 ernstige uveitis anterior, terwijl prednisolondruppels vaker een verhoging van de oogdruk lijken uit te lokken. Uit de gevonden literatuur werd niet duidelijk welke oogdruppels het meest effectief zijn of welke druppelfrequentie het meest effectief is. Er waren geen studies die de effectiviteit van mydriatica onderzochten. In geen van de studies is gekeken naar de kosteneffectiviteit van de diverse oogdruppels. Prednisolonfosfaat minims zijn minder sterk dan prednisolon actetaat en dexamethason.
40

Patiëntenvoorkeuren

In de RCT die geconserveerde prednisolon acetaat versus ongeconserveerde methylprednisolon succinaat oogdruppels vergeleek, ervoeren patiënten die
45 ongeconserveerde methylprednisolon succinaat oogdruppels kregen statistisch significant minder irritatie van de oogdruppels dan de patiënten die geconserveerde prednisolon acetaat oogdruppels kregen. In de RCT die betamethason- versus tolmetin-versus prednisolonoogdruppels vergeleek, leken betamethasonoogdruppels minder irritatie te geven dan tolmetin- of prednisolonoogdruppels.

Prostaglandines

In de Europese richtlijn Glaucoom (EGS, 2003) wordt vermeld dat medicatie uit de prostaglandinegroep uveitis anterior als bijwerking kan geven, evenals cystoid macula-oedeem. Er worden echter geen adviezen gegeven wat betreft het gebruik van deze medicijngroep in geval van reeds aanwezige uveitis noch wordt uveitis als contra-indicatie genoemd. Wellicht moet er enige terughoudendheid worden betracht ten aanzien van het gebruik van prostaglandines bij patiënten met uveitis en zou in eerste instantie naar alternatieven gekeken moeten worden.

10

Aanbeveling

Volg het gangbare en op best practice gebaseerde beleid bij de behandeling van uveitis anterior (zie bijlage 4.2).

15 **Literatuur**

Controlled evaluation of loteprednol etabonate and prednisolone acetate in the treatment of acute anterior uveitis. Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5):537-44.

Dunne JA, Travers JP. Topical steroids in anterior uveitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1979;99(4):481-4.

20

Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, et al. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *Br J Ophthalmol* 1985;69(2):120-5.

EGS. Terminology and guidelines for glaucoma. 11nd Edition. European Glaucoma Society. 2003.

Foster CS, Alter G, DeBarge LR, et al. Efficacy and safety of rimexolone 1% ophthalmic suspension vs 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;122(2):171-82.

25

Hedayatfar A, Hashemi H, Asgari S, et al. Comparison of efficacy and ocular surface toxicity of topical preservative-free methylprednisolone and preserved prednisolone in the treatment of acute anterior uveitis. *Cornea* 2014;33(4):366-72.

Mercieca K, Sanghvi C, Jones NP. Spontaneous sub-conjunctival haemorrhage in patients using long-term topical corticosteroids. *Eye (Lond)* 2010;24(12):1770-1.

30

Sand BB, Krogh E. Topical indometacin, a prostaglandin inhibitor, in acute anterior uveitis. A controlled clinical trial of non-steroid versus steroid anti-inflammatory treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991;69(2):145-8.

Young BJ, Cunningham WF, Akingbehin T. Double-masked controlled clinical trial of 5% tolmetin versus 0.5% prednisolone versus 0.9% saline in acute endogenous nongranulomatous anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 1982;66(6):389-91.

35

Addendum hoofdstuk 4

Bijlage 4.1 Herpetische uveitis anterior

5 Een frequent voorkomende vorm van uveitis anterior is de herpes-geassocieerde uveitis anterior, welke veelal unilateraal is en zich meestal manifesteert als een uveitis anterior met hoge intraoculaire druk bij aanvang van een uveitis episode (Van der Lelij, 2000; Cunningham, 2000). Veelal betreft het een herpes simplex virus (HSV), soms een varicella zoster virus (VZV) en in zeldzame gevallen een cytomegalovirus (CMV)-geassocieerde uveitis anterior. Behandeling hiervan vindt plaats in overleg met een specialist op dit gebied (infectioloog of oogarts met deze expertise). Bij een aanval worden veelal weinig cellen in de voorste oogkamer waargenomen en bestaat er weinig roodheid. Wel worden er vaak middelgrote mutton-fat KP's gezien. Na een aantal recidieven ontstaat soms een scherp gemarkeerde sectoratrofie van de iris en kan een irregulaire, soms vergrote, pupil ontstaan (Van der Lelij, 2000; Baltatzis, 2003). In ongeveer de helft van de gevallen komen synechiën voor. Zeer waarschijnlijk wordt de hoge oogdruk door een trabeculitis veroorzaakt.

20 De diagnose virale uveitis anterior kan behalve door de typische sectoratrofie van de iris bevestigd worden door een voorste oogkamer (VOK) punctie. Het ligt voor de hand, dat wanneer de irisatrofie nog niet zichtbaar is, een dergelijke uveitis anterior in het beginstadium nogal eens als het syndroom van Posner-Schlossman gediagnosticeerd wordt (Yamamoto, 1995). Echter, wanneer tevens een keratitis bestaat, is de primaire diagnose herpetische keratitis (met secundair uveitis) snel duidelijk (Cunningham, 25 2000).

30 De behandeling van een herpes geassocieerde uveitis anterior kan enigszins afwijken van de standaardtherapie bij uveitis anterior. Naast de standaardtherapie wordt - in het geval van een verhoogde oogdruk - ook anti-glaucoommedicatie gegeven. Indien de diagnose virale uveitis anterior bevestigd is, kan worden overwogen antivirale medicatie in de vorm van Aciclovir of Valaciclovir tabletten te starten. Indicaties hiervoor zijn bijvoorbeeld het optreden van meer dan twee recidieven per jaar (HEDSG, 1998) of de aanwezigheid van een verhoogde oogdruk die niet voldoende op anti-glaucoommedicatie reageert. Voor voorbeeld doseringen, zie tabel 4.1. Therapeutische 35 doseringen van antivirale medicatie worden gegeven bij een actieve uveitis. Indien de uveitis inactief is geworden, kan doorgedaan worden met – over het algemeen langdurige (≥ 3 maanden tot 1 jaar) - antivirale onderhoudstherapie.

Tabel 4.1 Voorbeeld doseringen anti-herpes medicatie

| Dosis (mg/dag) | Aciclovir (Zovirax®) | | Famaciclovir (Famvir®) | | Valaciclovir (Zelitrex®) | |
|------------------------------|----------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Therapeutisch | Onderhoud | Therapeutisch | Onderhoud | Therapeutisch | Onderhoud |
| Herplex simplex virus (HSV) | 5 x 400 | 2 x 400 | 3 x 250 | 2 x 250 | 2 x 500-1000 | 1 x 500 |
| Varicella zoster virus (VZV) | 5 x 800 | 2 x 800 | 3 x 500 | 1 x 500 | 3 x 1000 | 1 x 1000 |

40 NB: deze tabel is alleen van toepassing op immunocompetente patiënten

Literatuur

45 Baltatzis S, Romero-Rangel T, Foster CS. Sectorial keratitis and uveitis: differential diagnosis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003;241:2-7.
Cunningham ET Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. Ophthalmology 2000;107:2129-30.

- Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339:300-6.
- Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, et al. Anterior uveitis with sectorial iris atrophy in the absence of keratitis. A distinct clinical entity among Herpetic Eye Diseases. *Ophthalmology* 2000;107:1164-70.
- 5 Yamamoto S, Pavan-Langston D, Tada R, et al. Possible role of herpes simplex virus in the origin of Posner-Schlossman syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;119:796-8.

Bijlage 4.2 Advies topicale behandeling uveitis anterior

Het advies is om te starten met:

Steroïd oogdruppels

- 5 – bij aanvang zo snel mogelijk behandelen met krachtige glucocorticoid druppels* in hoge frequentie (tot maximaal één keer per uur overdag, en corticosteroid zalf voor de nacht). De keuze van de soort druppel en de frequentie zal voornamelijk bepaald worden door de ernst van de ontsteking, en de eventuele eerdere reactie op therapie. De druppels afbouwen nadat een duidelijke vermindering van de ontstekingsreactie is opgetreden (bij voorkeur wanneer de ontsteking (vrijwel) 10 volledig is verdwenen);
- bij recidiverende en chronische uveitis anterior, kan onderhouds (druppel) therapie geïndiceerd zijn;
- bij onvoldoende effect van steroid druppeltherapie, kan aanvullend behandeld worden met subconjunctivale injecties met corticosteroiden (Celestone Chronodose (4 mg/ml per injectie) of triamcinolon (Kenacort tot 40 mg per 15 injectie) dan wel met prednisolon per os.

* ten aanzien van de werkzaamheid van steroid druppels wordt de aflopende volgorde geadviseerd: prednisolon 10 mg/ml, dexamethason, prednisolon zonder conserveringsmiddelen 5mg/ml, rimexolon, fluormetholon (volgens consensus werkgroep).

20

Mydriatica

- bij aanwezigheid van synechiae posteriores kan op de polikliniek getracht worden deze op te heffen door een combinatie van mydriatica, zoals: atropine 0,5 tot 1%, cyclogyl 1% gtt, tropicamide 0,5% gtt, fenylefrine gtt (2,5 of 5%, eventueel 10%, 25 cave cardiale belasting) en zonodig één tot twee keer cocaine gtt (5%) (waarbij de cocaine gtt alleen op de polikliniek / in de kliniek dienen te worden gebruikt). Omdat cocaïnedruppels kunnen leiden tot irritatie van het oog, kan overwogen worden om vóór het druppelen met cocaine gtt eerst oxybuprocaine te druppelen. Bij risico op het ontstaan van nieuwe synechiae posteriores, wordt geadviseerd 30 mydriatica toe te voegen aan de behandeling met steroïden (frequentie 1 tot 3 dd afhankelijk van het ziektebeeld).

Controles

- bij vervolgcontroles dient de oogdruk te worden gemeten;
- 35 – de controlefrequentie dient naar eigen beste inzicht te worden bepaald aan de hand van de ernst van de uveitis, de ervaring vanuit de ziektegeschiedenis, risico op complicaties en co-morbiditeit.

Hoofdstuk 5 Corticosteroidimplantaten

Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van corticosteroidimplantaten in de behandeling van niet-infectieuze uveïtis?

Deelvragen

10 5.1 Is behandeling met intravitreale slow release implants met corticosteroiden (ozurdex, retisert, iluvien) effectiever dan die met orale of regionale corticosteroiden in de vorm van triamcinolon subconjunctivaal of intravitreaal per injectie?

5.2 Zijn de oculaire bijwerkingen (zoals glaucoom, cataract) vergelijkbaar?

15

Inleiding

Niet-infectieuze uveïtis wordt doorgaans behandeld met corticosteroiden (systemisch of via injecties (subconjunctivaal of intravitreaal)). De eerste twee opties hebben als nadeel dat de werkzame stof niet rechtstreeks in het (achterste) oogsegment komt. Met behulp van intravitreale injecties kan het steroid wel direct in het achtersegment gebracht worden, maar de werkzaamheid van op die manier toegediende corticosteroiden is beperkt van duur (ongeveer vier weken). Corticosteroidimplantaten hebben als voordeel dat de werkzame stof direct in het achtersegment terechtkomt en dat de werkzaamheid langer is (vier maanden tot twee á drie jaar). De vraag is hoe effectief en veilig corticosteroidimplantaten zijn ten opzichte van de standaardbehandeling.

25

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvragen is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is vanaf 2006 met relevante zoektermen gezocht naar RCT's, systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit en veiligheid van corticosteroidimplantaten voor niet-infectieuze uveïtis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 233 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar glucocorticoïde implantaten voor niet-infectieuze uveïtis;
- interventie: corticosteroidimplantaat (Ozurdex / Retisert / Iluvien);
- 40 – controle bij vergelijkend onderzoek: corticosteroiden oraal of regionaal (via subconjunctivale injectie of intravitreale injectie toegediend);
- humane studies (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
- rapportage van ten minste een van de volgende uitkomstmaten: ontstekingsactiviteit van de uveïtis, macula-oedeem, visus (best corrected visual acuity), glaucoom, cataract;
- 45 – ten minste tien patiënten geïncludeerd.

Op basis van bovengenoemde criteria werden zes artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Er werden zes artikelen (in totaal vier RCT's) gevonden die de effectiviteit en veiligheid van corticosteroïdimplantaten bij niet-infectieuze uveïtis onderzochten. De resultaten van de RCT's konden niet gepoold worden vanwege verschillende vergelijkingen of verschillend gedefinieerde uitkomstmaten. Voor gedetailleerde informatie over de geselecteerde RCT's wordt verwezen naar de bijlage 'Evidence-tabellen'. De resultaten worden hieronder per vergelijking en per uitkomstmaat weergegeven.

0,7 mg dexamethason implantaat vs. 0,35 dexamethason implantaat vs. sham procedure

Eén RCT vergeleek 0,7 mg dexamethason (ozurdex) implantaat versus 0,35 mg dexamethason implantaat versus een sham procedure. De RCT werd in twee artikelen beschreven (Lightman, 2013; Lowder, 2011). De RCT includeerde 229 patiënten (n=77 0,7 mg DEX, n=76 0,35 mg DEX, n=76 sham) met niet-infectieuze intermediaire uveïtis of uveïtis posterior en een vitreale haze score $\geq +1,5$ en een BCVA (best corrected visual acuity) van 10 tot 75 letters. Eén oog per patiënt werd geïnccludeerd (bij bilaterale uveïtis het rechteroog). Andere behandeling of therapie voor uveïtis was niet toegestaan, tenzij dit nodig geacht werd (toename vitreale haze score). De sham procedure volgde hetzelfde protocol als voor het implantaat maar gebruikte een naaldloze applicator. De statistische analyse was op basis van intention-to-treat.

Na acht weken werd het percentage ogen met vitreale haze score 0 (=geen ontstekingsactiviteit) geëvalueerd en na 26 weken werden de volgende uitkomsten geëvalueerd: visus, oogdruk, cataract, overige complicaties, aanvullende therapie, visueel functioneren (NEI VFQ-25 score). Lightman (2013) rapporteerde alleen de NEI VFQ-25 score.

Percentage ogen met vitreale haze score 0

Na acht weken hadden 47% (0,7 mg DEX), 36% (0,35 mg DEX) en 12% (controle) van de ogen geen ontstekingsactiviteit ($p < 0,001$). Bij 26 weken was dit percentage nog steeds statistisch significant hoger in de DEX groepen vergeleken met de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide DEX groepen.

Visus

Het percentage ogen dat ten minste een verbetering van 15 letters ten opzichte van de baselinemeting had gedurende de follow-up, was twee tot zes keer hoger in de DEX groepen dan in de controlegroep (verschil statistisch significant).

Visueel functioneren

Visueel functioneren werd gemeten met behulp van de National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25 score). Een toename van ≥ 5 punten werd gezien als een klinisch relevant verschil. Na 26 weken rapporteerde de 0,7 mg DEX groep een gemiddelde toename van 10,1 punten versus 2,8 punten in de controlegroep (verschil statistisch significant). De 0,35 mg DEX groep rapporteerde een gemiddelde toename van 8,0 punten versus 2,8 punten in de controlegroep (verschil statistisch significant).

Aanvullende therapie

Het percentage ogen dat aanvullende therapie nodig had (in verband met toename vitreale haze score tussen de 3 en 8 weken of score $\geq +1,5$ tussen 8 en 26 weken) was: 38% (0,7 mg DEX), 25% (0,35 mg DEX) en 22% (controle) ($p=0.030$ DEX vs. sham).

5

Oogdruk

Het hoogste percentage ogen met een IOP ≥ 25 mmHg gedurende de follow-up was 7,1% (0,7 mg DEX), 8,7% (0,35 mg DEX) en 4,1% (controle) (verschil niet statistisch significant). In de 0.7 mg DEX groep had 23% van de patiënten glaucoommedicatie nodig.

10

Cataract

De incidentie van cataract in phake ogen was 15% (9/62) (0,7 mg DEX), 12% (6/51) (0,35 mg DEX) en 7% (4/55) (controle) (verschil niet statistisch significant).

15

Overige complicaties

Veel voorkomende complicaties waren: conjunctivale bloeding, oculair discomfort, oogpijn en iridocyclitis. De verschillen tussen de groepen waren niet statistisch significant.

20

0,59-mg fluocinolone acetonide (FA) implantaat vs. 2,1-mg FA implantaat

Eén RCT vergeleek 0,59 mg FA (retisert) implantaat versus 2,1 mg FA. De RCT werd in twee artikelen beschreven (Callanan, 2008; Jaffe, 2006). De RCT includeerde 278 patiënten ($n=110$ 0,59 mg FA en $n=168$ 2,1 mg FA) met recidiverende niet-infectieuze uveitis posterior met een duur van ≥ 1 jaar en ≥ 10 VOK cellen per high-power veld en een vitreale haze score $\geq +2$ en een visus $\geq +1.40$ logMAR in het deelnemende oog. Eén oog per patiënt werd geïnccludeerd (bij bilaterale uveitis het meest aangedane oog). Andere behandeling of therapie voor uveitis was niet toegestaan, tenzij dit nodig geacht werd (bij recidief). Het artikel van Jaffe (2006) rapporteerde uitkomsten na 34 weken en het artikel van Callanan (2008) na drie jaar. De volgende uitkomstmaten werden geëvalueerd: percentage recidieven, visus, aanvullende therapie, oogdruk, cataract, overige complicaties. In de statistische analyse werden de gegevens meegenomen van alle patiënten die een implantaat kregen en aan ten minste één postimplantaat follow-up onderzoek deelnamen.

25

30

35

Percentage recidieven

Het (cumulatieve) percentage recidieven één jaar voor en één, twee en drie jaar na implantatie was: 62% vs. 4%, 10% en 20% ($p<0,01$) in de 0,59 mg FA-groep. Deze percentages waren: 58% vs. 7%, 17% en 41% ($p<0,01$) in de 2,1 mg FA-groep. Het verschil na drie jaar was statistisch significant tussen de FA-groepen.

40

Het (cumulatieve) percentage recidieven één jaar voor baseline en één twee en drie jaar na baseline was: 30% vs. 44%, 52% en 59% ($p<0,01$) in het andere oog van de 0,59 mg FA groep. Deze percentages waren: 22% vs. 47%, 51% en 55% ($p<0,01$) in het andere oog van de 2,1 mg FA-groep.

45

Visus

Een verbetering van > 3 lijnen werd gevonden bij 23% van de ogen in de 0,59 mg FA groep (vs. 6% in het andere oog) en bij 18% van de ogen in de 2,1 mg FA groep (vs. 4% in het andere oog) (beide verschillen statistisch significant).

50

Oogdruk

Het percentage ogen dat oogdruk verlagende oogdruppels nodig had, was 78% in de FA groepen (gecombineerd) en 36% in de andere ogen ($p < 0,01$). Het percentage ogen dat chirurgie kreeg was 40% (FA groepen) vs. 2% in de andere ogen ($p < 0,01$).

5

Cataract

93% (132/142) van de phake ogen met FA implantaat kregen cataractextractie vs. 20% (37/186) ogen zonder implantaat ($p < 0,01$).

10

Overige complicaties

Andere oogcomplicaties (zoals oogpijn, conjunctivale hyperemie, subconjunctivale bloeding, wazig zien, verminderde visus) werden in 98% van de ogen met implantaat en 86% van de ogen zonder implantaat gerapporteerd. Hypotonie (IOP < 6 mmHg) kwam statistisch significant vaker voor bij de implantaat ogen (34% en 46%) dan bij de niet-implantaat ogen (15%) ($p < 0,01$). Bij één oog met 0,59 mg FA implantaat kwam endophthalmitis voor (ten gevolge van incomplete wondsluiting).

15

0,59-mg fluocinolone acetonide (FA) implantaat vs. systemische therapie

20

Twee RCT's vergeleken 0,59 mg FA implantaat met systemische therapie. Vanwege verschillen in inclusiecriteria en uitkomstmaten konden de resultaten niet gepoold worden.

25

De RCT van Pavesio (2010) includeerde 146 patiënten ($n=72$ implantaat en $n=74$ controle) met niet-infectieuze uveitis posterior en ≥ 1 jaar recidiverend en oog 'rustig' bij implantatie en visus $\geq 1,4$ logMAR en ≤ 10 VOK cellen per high power veld en vitreale haze score ≤ 2 in het deelnemende oog. Bij de implantaat groep werd na implantatie systemische therapie afgebouwd. Andere behandeling of therapie voor uveitis was niet toegestaan. De controlegroep ontving de 'standaard' behandeling met systemische corticosteroiden in combinatie met immunosuppressiva voor ten minste zes maanden. Hierna werd indien mogelijk de dosering afgebouwd. Na 24 maanden werden de volgende uitkomstmaten geëvalueerd: tijd tot eerste recidief, percentage recidieven, visus, oogdruk, cataract, overige complicaties. In de statistische analyse werden de gegevens meegenomen van alle patiënten die aan ten minste één follow-up onderzoek na randomisatie deelnamen.

30

35

Tijd tot eerste recidief en percentage recidieven

Na gemiddeld 6,4 ($\pm 7,0$) maanden was het eerste recidief in de implantaat groep vs. gemiddeld 7,1 ($\pm 7,2$) maanden in de controlegroep. Het verschil in tijd tot eerste recidief was statistisch significant ($p < 0,01$). Het percentage recidieven was 18% in de implantaatgroep en 64% in de controlegroep ($p < 0,01$).

40

Visus

Er was geen statistisch significant verschil in visus verbetering van ≥ 3 lijnen tussen de implantaat groep (17%) en controlegroep (14%) ($p=0,66$).

45

Oogdruk

62% (implantaat) vs. 20% (controle) had oogdruk verlagende medicatie nodig en 21% (implantaat) vs. 3% (controle) had oogdruk verlagende chirurgie nodig. Beide verschillen waren statistisch significant ($p < 0,01$).

5

Cataract

In de implantaat groep onderging 88% cataractextractie en in de controlegroep 19% ($p < 0,01$).

10

Overige ernstige complicaties

Hypotonie kwam in 20% van de implantaat ogen en in 1,4% van de controle ogen voor ($p = 0,0003$). Endophthalmitis kwam bij 3 patiënten met implantaat voor (versus 0 in de controlegroep) en netvlies loslating bij 1 patiënt in de implantaat groep en 2 patiënten in de controlegroep.

15

De RCT van de Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) groep (Kempen, 2011) includeerde 255 patiënten (479 ogen) ($n = 245$ ogen implantaat en $n = 234$ ogen controle) met niet-infectieuze bilaterale intermediaire uveitis, uveitis posterior of panuveitis en actieve uveitis waarvoor systemische glucocorticoïden geïndiceerd zijn en BCVA \geq hand bewegingen in ten minste één oog en baseline IOP ≤ 24 mmHg. Patiënten in de implantaat groep kregen in beide ogen een implantaat indien geïndiceerd (tijd tussen implantaties maximaal 28 dagen). Anders werd het andere oog niet-systemisch behandeld. Bij de implantaatgroep werd na implantatie systemische therapie afgebouwd. Andere behandeling of therapie voor uveitis was niet toegestaan.

20

De controlegroep kreeg systemische therapie met prednison. Bij patiënten met actieve ontsteking werd de dosis eerst verhoogd en indien de ontsteking onder controle was of na vier weken afgebouwd. Bij patiënten bij wie de ontsteking al onder controle was, werd prednison direct afgebouwd. Immunosuppressiva werden gegeven op indicatie. Na 24 maanden werden de volgende uitkomstmaten geëvalueerd: visus, percentage uveitis onder controle, oogdruk, cataract, overige complicaties. De statistische analyse was op basis van intention-to-treat.

25

Visus

Er werd geen statistisch significant verschil in visus gevonden tussen de implantaat groep (+6,0 letters) en de controlegroep (+3,2 letters) ($p = 0,16$).

30

Percentage uveitis onder controle

In 88% van de ogen met implantaat was de uveitis onder controle versus 71% van de controle ogen ($p = 0,001$).

35

Visus gerelateerde kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd gemeten met de National Eye Institute Visual Function Questionnaire, 36-Item Short Form en het EuroQol instrument. Beide groepen rapporteerden een gemiddelde verbetering (11,44 punten implantaat groep vs. 6,80 punten controlegroep), maar het verschil (4,6 punten) tussen de groepen was maar net statistisch significant ($p = 0,043$) en klinisch relevant (minimale klinisch relevante verschil vier tot zes punten).

40

45

50

Oogdruk

Oogdruk verlagende therapie of chirurgie was nodig in 61% en 26% van de ogen met implantaat en in 20% en 3,7% van de controle ogen ($p < 0,0001$).

5 Cataract

Cataract en cataractextractie kwamen statistisch significant vaker voor in de implantaat groep (91% en 80%) dan in de controlegroep (45% en 31%) ($p < 0,0001$).

Overige complicaties

10 Glaucoom kwam statistisch significant vaker voor in de implantaat groep (17%) dan in de controlegroep (4,0%) evenals glasvocht bloeding (16% vs. 5%). Overige ernstige complicaties waren: endophthalmitis (1,3% in implantaatgroep), netvlies loslating (2,1% in implantaatgroep en 0,44% in controlegroep).

15

Bewijskracht van de literatuur

Er werden vier RCT's gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is matig tot laag vanwege beperkingen in studie-opzet (onvolledige blinding, geen controle/placebogroep), niet generaliseerbare uitkomsten door strikte in- en exclusiecriteria en co-medicatie, en mogelijke belangenverstremeling (alle studies gesponsord door industrie, uitgevoerd door auteurs met belangenverstremeling).

20

Conclusies

| | |
|----------------------|---|
| Matig (GRADE) | Dexamethasonimplantaat (0,7 mg of 0,35 mg) is effectiever dan een shamprocedure wat betreft het verminderen van de ontsteking (vitreous haze score 0) en het verbeteren van de visus. <i>Bronnen: (Lightman, 2013; Lowder, 2011)</i> |
|----------------------|---|

25

| | |
|----------------------|--|
| Matig (GRADE) | Dexamethasonimplantaat (0,7 mg of 0,35 mg) leidt vaker dan een sham procedure tot hogere oogdruk, cataract en de noodzaak van een aanvullende behandeling. <i>Bronnen: (Lightman, 2013, Lowder, 2011)</i> |
|----------------------|--|

| | |
|----------------------|--|
| Matig (GRADE) | Fluocinolone-acetonide-implantaat (0,59 mg) is effectiever dan systemische therapie wat betreft de tijd tot eerste recidief en het percentage recidieven. <i>Bronnen: (Pavesio, 2010)</i> |
|----------------------|--|

| | |
|----------------------|---|
| Matig (GRADE) | Fluocinolone-acetonide-implantaat (0,59 mg) is effectiever dan systemische therapie wat betreft het percentage uveitis dat onder controle blijft. <i>Bronnen: (Kempen, 2011)</i> |
|----------------------|---|

| | |
|----------------------|--|
| Matig (GRADE) | Fluocinolone-acetonide-implantaat (0,59 mg) is niet effectiever dan systemische therapie wat betreft het verbeteren van de visus. <i>Referenties: Kempen 2011, Pavesio 2010</i> |
|----------------------|--|

| | |
|----------------------|--|
| Matig (GRADE) | Fluocinolone-acetonide-implantaat (0,59 mg) leidt vaker dan systemische therapie tot oogdrukverlagende medicatie of chirurgie, cataract(extractie), glaucoom, hypotonie en glasvochtbloeding. <i>Referenties: Kempen 2011, Pavesio 2010</i> |
|----------------------|--|

5 Overwegingen

Het idee om lokaal te kunnen behandelen is zowel vanuit de patiënt als de behandelaar een aantrekkelijke optie. Voordelen zijn dat de systemische bijwerkingen gering zijn, de patiënt er niet aan hoeft te denken om zijn medicatie in te nemen, en de medicatie dicht bij het te behandelen weefsel gebracht wordt. Er zijn geen studies die de verschillende vormen van lokale behandeling onderling hebben vergeleken.

Aan de andere kant heeft de behandeling met sustained-release implantaten verschillende nadelen. Het implantaat moet ingebracht worden middels een operatie of injectie, er kunnen serieuze complicaties voor het oog optreden, zoals cataract en vooral glaucoom, en de implantaten hebben een beperkte levensduur. Naast een sterk verhoogd risico op cataract en glaucoom is de prevalentie van andere risicofactoren ook relatief hoog (bijvoorbeeld endophthalmitis 1% (Callanan, 2008; Goldstein, 2007; Jaffe, 2006), ablatio retinae 2% (Adan, 2013; Callanan, 2008; Goldstein, 2007) en glasvocht bloeding 16% (Burkholder, 2013). Van de op dit moment beschikbare implantaten heeft Ozurdex een beter veiligheidsprofiel dan Retisert.

De vraag is daarom vooral voor welke patiënt een implantaat geschikt is. In ieder geval moet van tevoren een infectieuze oorzaak van de uveitis zo goed mogelijk uitgesloten worden. Vooral wanneer systemische therapie gecontra-indiceerd is, kan een corticosteroïdimplantaat een alternatief zijn. Hierbij valt met name te denken aan unilaterale of asymmetrische uveitis of macula-oedeem (Adan, 2013) en aan uveitisbeelden die slecht op systeemtherapie reageren (Bajwa, 2014).

Als indicaties voor het verwijderen van het (niet-oplosbare) implantaat zijn beschreven: oncontroleerbaar glaucoom (Goldstein, 2007), endophthalmitis en implant migratie (Itty, 2015; Tomkins, 2014). Ook als het implantaat niet meer werkzaam is, kan dit een reden zijn het te verwijderen (Hebson, 2011).

Er is nog onvoldoende bekend over de effectiviteit van nieuwere implantaten, zoals fluocinolonacetonide 190mg implantaat (Iluvien®), en intraoculaire injecties met methotrexaat en intraoculair sirolimus. Studies hiernaar lopen nog.

Aanbeveling

Maak een afweging tussen het verwachte voordeel en de hoge risico's op cataract, glaucoom en endophthalmitis indien het plaatsen van een corticosteroid implantaat overwogen wordt.

Sluit infectieuze oorzaken van uveitis uit voordat het plaatsen van een corticosteroidimplantaat overwogen wordt.

Overweeg een corticosteroidimplantaat als er sprake is van:

- niet-infectieuze uveitis;
- intolerantie voor immunosuppressiva;
- unilaterale of asymmetrische uveitis;
- therapieresistente uveitis en/of CME;
- onmogelijkheid tot behandelen met subconjunctivale corticosteroidinjecties (uitgebreide verklevingen);
- hypotonie;
- of als adjuvant bij immunosuppressiva.

Monitor de patiënt met een corticosteroidimplantaat met name op glaucoom en cataract.

5

Literatuur

- Adan A, Pelegrin L, Rey A, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2013;33:1435-1440.
- 10 Bajwa A, Aziz K, Foster CS. Safety and efficacy of fluocinolone acetonide intravitreal implant (0,59 mg) in birdshot retinochoroidopathy. *Retina* 2014;34:2259-2268.
- Burkholder B. Postoperative outcomes after fluocinolone acetonide implant surgery in patients with birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis. *Retina* 2013;33:1684–1693.
- 15 Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1191-201.
- Goldstein D, Godfrey D, Hall A, et al. Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1478-1485.
- Hebson C, Srivastava S. A functional, nonfunctioning Retisert implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(3):201-211.
- 20 Itty S, Callanan D, Jones R, et al. Spontaneous dislocation of fluocinolone acetonide implant pellets from their suture struts. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):868-876.
- Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(6):1020-7.
- Jaffe G. Reimplantation of a Fluocinolone Acetonide Sustained Drug Delivery Implant for Chronic Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:667.
- 25 Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011;118(10):1916-26.
- Lightman S, Belfort R Jr., Naik RK, et al. Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4864-70.
- 30 Lowder C, Belfort R Jr., Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):545-53.
- Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, et al. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology* 2010;117(3):567-75, 575.
- 35 Tomkins-Netzer O, Taylor S, Bar A, et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1649-1654.

Hoofdstuk 6 Systemische behandeling

Uitgangsvraag

5 Hoe kan uveitis systemisch behandeld worden?

Deelvragen:

6.1 Hoe kan infectieuze uveitis systemisch behandeld worden?

6.2 Hoe kan niet-infectieuze uveitis systemisch behandeld worden?

10

Inleiding

Voor de systemische behandeling van uveitis dient onderscheid gemaakt te worden tussen infectieuze en auto-inflammatoire dan wel auto-immuungerelateerde uveitis. De belangrijkste, meest voorkomende en meest visusbedreigende infectieuze uveitiden zijn toxoplasmose chorioretinitis en acute retinale necrose (ARN) met een virale etiologie. In het eerste deel van dit hoofdstuk zal in gegaan worden op de meest effectieve behandeling van deze twee infecties. In het addendum bij dit hoofdstuk wordt een aantal opmerkingen gemaakt met betrekking tot tuberculose en lues. Behandeling van immuungecompromitteerde patiënten vindt plaats in een multidisciplinair team van specialisten met expertise op dit gebied.

Niet-infectieuze uveitis of scleritis kan een onderdeel zijn van een systeemziekte, maar kan echter ook beperkt zijn tot het oog zoals bij 'birdshot'-uveitis. De kern van de behandeling van niet-infectieuze uveitis is immuunsuppressie. Meestal worden corticosteroiden als eerste systemische medicatie gegeven. In het tweede deel van dit hoofdstuk wordt verder ingegaan op de vraag welke corticosteroidsparende behandeling het meest effectief is voor niet-infectieuze uveitis en scleritis. In het addendum bij dit hoofdstuk wordt een aantal opmerkingen met betrekking tot biologicals gemaakt. Voor meer informatie met betrekking tot biologicals wordt verwezen naar het Addendum TNF-alfa remmers bij de richtlijn uveitis uit 2012.

6.1 Systemische behandeling van infectieuze uveitis

35 6.1.1 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van toxoplasmose chorioretinitis?

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's en systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van systemische behandeling van toxoplasmose chorioretinitis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 341 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend gecontroleerd onderzoek (RCT) naar systemische behandeling van toxoplasmose chorioretinitis;
- interventie: lokale of intravitreale antibiotica therapie;
- controle: placebo, geen behandeling of orale antibiotica therapie;

- rapportage van ten minste een van de volgende uitkomstmaten: 1. visus; 2. aantal recidieven; 3. bijwerkingen;
- studie bij patiënten (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
- ten minste tien patiënten geïncludeerd.

5

Er werden op basis van bovengenoemde criteria zes artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

10 Op basis van de selectiecriteria werden een systematische (Cochrane-)review met drie RCT's geselecteerd, en vijf RCT's die niet in de review zijn opgenomen (totaal acht RCT's). Omdat de Cochranereview de RCT's alleen beschrijft (geen meta-analyse) worden ze hieronder apart beschreven. Er konden geen RCT's gepoold worden door verschillen in vergelijkingen, uitkomstmaten en follow-up.

15

Voor meer gedetailleerde informatie over de geselecteerde studies wordt verwezen naar Bijlage 6.

De resultaten worden hieronder per vergelijking weergegeven.

20

Therapeutisch effect

Pyrimethamine versus placebo

25 Er werden twee RCT's gevonden. Perkins (1956) vergeleek pyrimethamine (25 mg per dag) (N=17) versus placebo (N=12) gedurende vier weken bij patiënten met uveitis posterior en een positieve serologische toxoplasmose test. Na vier weken follow-up werd bij 88% van de patiënten in de pyrimethamine groep en bij 50% van patiënten in de placebogroep een verbetering in intra-oculaire ontsteking gevonden (RR=1,76; 95% BI 0,98-3,19).

30 Acers (1964) vergeleek pyrimethamine (startend met 200 mg en afgebouwd naar 25 mg na twee weken) (N=10) versus placebo (N=10) gedurende acht weken bij patiënten met toxoplasmose chorioretinitis. Daarnaast kregen alle patiënten prednison. Gedurende twee jaar follow-up had in beide groepen één patiënt recidiverende lesies.

Pyrimethamine / azithromycine versus pyrimethamine / sulfadiazine

35 Er werd één RCT gevonden. Bosch-Driessen (2002) vergeleek pyrimethamine in combinatie met azithromycine (PA) (N=24) versus pyrimethamine in combinatie met sulfadiazine (PS) (N=22) gedurende ten minste vier weken bij patiënten met een actieve toxoplasmose chorioretinale lesie. Daarnaast kregen alle patiënten folinezuur en prednison. Na drie maanden follow-up was de visus verbeterd bij 5/24 (21%) patiënten in de PA groep versus 5/21 (24%) patiënten in de PS groep (p=0,81). Verbetering was gedefinieerd als van $\geq 0,5$ logMAR stijging t.o.v. baseline. Bij 5/15 (33%) patiënten in de PA groep en bij 7/12 (58%) patiënten in de PS groep kwamen er recidieven voor (p=0,10). Bijwerkingen (onder andere malaise, trombopenie) kwamen vaker voor in de PS-groep (64%) dan in de PA-groep (33%) (p<0,04).

45

Trimethoprim / sulfamethoxazol (TS) versus pyrimethamine / sulfadiazine (PS)

Er werd één RCT gevonden. Soheilian (2005) vergeleek trimethoprim (160 mg om de 12 uur) in combinatie met sulfamethoxazol (400 mg om de 12 uur) (N=36) versus pyrimethamine (eerste twee dagen 100 mg, gevolgd door 25 mg dagelijks) in combinatie

met sulfadiazine (eerste twee dagen 2 g, gevolgd door 500 mg om de zes uur) (N=35) gedurende zes weken bij patiënten met actieve toxoplasmose chorioretinitis. Daarnaast kregen alle patiënten prednison. Zes weken na behandeling werd in beide groepen een verbetering in de visus gevonden, dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,75$).

5 Gedurende 24 maanden follow-up hadden 3/29 (10,3%) patiënten in de TS-groep en 3/30 (10%) patiënten in de PS-groep recidieven. In beide groepen had één patiënt last van bijwerkingen door de medicatie.

Intravitreale clindamycine versus pyrimethamine / sulfadiazine

10 Er werden twee RCT's gevonden. Soheilian (2011) vergeleek intravitreaal clindamycine met dexamethason (N=40) versus pyrimethamine / sulfadiazine in combinatie met folinezuur en prednison (N=41) gedurende zes weken bij patiënten met toxoplasmose chorioretinitis. Zes weken na behandeling werd in beide groepen een verbetering in de visus gevonden, of dit verschil statistisch significant was werd niet vermeld. Gedurende
15 24 maanden follow-up hadden 2/34 (5,9%) patiënten in de interventiegroep en 2/34 (5,9%) patiënten in de controlegroep recidieven. In de interventiegroep hadden twee patiënten last van bijwerkingen door de medicatie en in de controlegroep vier patiënten.

20 Baharivand (2013) vergeleek intravitreaal clindamycine met dexamethason (N=32) versus pyrimethamine / sulfadiazine in combinatie met folinezuur en prednison (N=34) gedurende zes weken bij patiënten met toxoplasmose chorioretinitis. De behandeling was vrijwel hetzelfde als in de RCT van Soheilian (2011), behalve dat de dosering van sulfadiazine hoger was. Na zes maanden follow-up werd in beide groepen een verbetering in de visus gevonden, dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,31$).
25 Gedurende 24 maanden follow-up hadden 4/32 (12,5%) patiënten in de interventiegroep en 5/34 (14,7%) patiënten in de controlegroep recidieven ($p=0,54$). In de interventiegroep hadden geen patiënten last van bijwerkingen door de medicatie en in de controlegroep één patiënt.

30 **Profylactisch effect**

Trimethoprim / sulfamethoxazol versus geen behandeling

Er werd één RCT gevonden. Silveira (2002) vergeleek trimethoprim (160 mg om de drie dagen) in combinatie met sulfamethoxazol (800 mg om de drie dagen) (N=61) versus
35 geen behandeling (N=63) gedurende 20 maanden bij patiënten met inactieve chorioretinale littekens en die de afgelopen vijf jaar ≥ 2 recidieven hadden gehad. Gedurende de 20 maanden follow-up hadden 4/61 (6,6%) patiënten in de interventiegroep een recidief versus 15/63 (23,8%) patiënten in de controlegroep ($p=0,01$). Vier patiënten (6,6%) in de interventiegroep hadden bijwerkingen door de medicatie.

40

Trimethoprim / sulfamethoxazol versus placebo

Er werd één RCT gevonden. Felix (2014) vergeleek trimethoprim in combinatie met sulfamethoxazol (TS) (N=47) versus placebo (N=48) bij patiënten met actieve
45 recidiverende toxoplasmose chorioretinitis. Voor randomisatie werden alle patiënten behandeld met trimethoprim / sulfamethoxazol (800 mg / 160 mg) tweemaal daags gedurende 45 dagen en na deze behandeling waren alle lesies inactief. Hierna werd de interventiegroep doorbehandeld met trimethoprim / sulfamethoxazol (1x / 2 dagen) gedurende één jaar. Na 12 maanden follow-up werd in beide groepen een verbetering in de visus gevonden, dit verschil was niet statistisch significant ($p=0,90$). Er waren geen

recidieven in de interventiegroep, in de controlegroep waren er bij 6/47 (13%) patiënten recidieven ($p=0,03$). Er werden geen bijwerkingen gemeld waarvoor patiënten de behandeling moesten staken.

5

Bewijskracht van de literatuur

Er werden acht RCT's gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is over het algemeen laag omdat de onderzoeken beperkingen in de studie-opzet hadden (onduidelijkheid over blinding van de randomisatie, geen blinding van patiënten en/of uitkomstbeoordelaars, onduidelijkheid over uitval en/of geen intention-to-treat analyse), het aantal geïncludeerde patiënten klein was (imprecisie) en door het gebruik van co-medicatie (indirectheid). Verder hadden de meeste onderzoeken geen klinisch relevant verschil van uitkomstmaten gedefinieerd. De studies zijn niet of moeilijk te vergelijken doordat ze verschillende interventies met elkaar vergelijken, verschillende uitkomstmaten gebruiken of een verschillende follow-upduur hebben. Daarnaast kwamen twee van de onderzoeken uit Brazilië en drie van de onderzoeken uit Iran, wat de vraag oproept of deze populaties vergelijkbaar zijn met de Nederlandse populatie.

10

15

20

Conclusies

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | <p>Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen pyrimethamine / azithromycine versus pyrimethamine / sulfadiazine wat betreft visus en aantal recidieven bij patiënten met actieve toxoplasmose chorioretinitis.</p> <p>Bijwerkingen lijken vaker voor te komen bij gebruik van pyrimethamine / sulfadiazine dan bij gebruik van pyrimethamine / azithromycine.</p> <p><i>Bronnen: (Bosch-Driessen, 2002)</i></p> |
|---------------------|---|

| | |
|---------------------|--|
| Laag (GRADE) | <p>Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen trimethoprim / sulfamethoxazol versus pyrimethamine / sulfadiazine wat betreft visus, aantal recidieven en bijwerkingen bij patiënten met actieve toxoplasmose chorioretinitis.</p> <p><i>Bronnen: (Soheilian, 2005)</i></p> |
|---------------------|--|

| | |
|---------------------|--|
| Laag (GRADE) | <p>Intravitreale clindamycine in combinatie met dexamethason lijkt niet effectiever dan pyrimethamine / sulfadiazine / prednisolon wat betreft visus, aantal recidieven en bijwerkingen bij patiënten met actieve toxoplasmose chorioretinitis.</p> <p><i>Bronnen: (Baharavand, 2013; Soheilian, 2011)</i></p> |
|---------------------|--|

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | <p>Trimethoprim / sulfamethoxazol lijkt effectiever te zijn dan geen behandeling in het voorkomen van recidieven bij patiënten met inactieve chorioretinale littekens die de afgelopen vijf jaar ≥ 2 recidieven hadden gehad.</p> <p><i>Bronnen: (Silveira, 2002)</i></p> |
|---------------------|---|

| | |
|-------------------------|---|
| Laag (GRADE) | Trimethoprim / sulfamethoxazol lijkt effectiever te zijn dan placebo behandeling wat betreft het voorkomen van recidieven als patiënten gedurende een jaar worden doorbehandeld na een actieve toxoplasmose chorioretinitis. <i>Bronnen: (Felix, 2014)</i> |
|-------------------------|---|

Overwegingen

- 5 Er zijn verschillende RCT's gedaan naar de effectiviteit van systemische behandeling van toxoplasmose chorioretinitis, maar de kwaliteit van de studies is over het algemeen laag (zie Samenvatting literatuur). Het is moeilijk om grote aantallen patiënten te includeren omdat toxoplasmose chorioretinitis relatief weinig voorkomt.
- 10 Uit zowel de studie van Silviera (2002) als Felix (2014) blijkt dat profylaxe met trimethoprim/sulfamethoxazol het risico op reactivatie van uveitis duidelijk verlaagt. Ook een recente review van De la Torre (2011) laat zien dat er weinig goed uitgevoerde studies zijn, ondanks het feit dat toxoplasmose chorioretinitis wereldwijd de belangrijkste infectieuze uveitis is. Er worden veel verschillende antibioticaregimes gebruikt, zoals ook clindamycine monotherapie of verschillende combinaties van onder andere spiromycine, minocycline en clarithromycine.
- 15

Aanbeveling

Behandel actieve toxoplasmose chorioretinitis bij niet-zwangere patienten, niet-immungecompromitteerde patienten en patienten die niet sikkelcel positief zijn, indien er sprake is van:

- lesies binnen of op de vaatboog;
- juxtapapillaire lesies;
- (visueel storende) vitritis.

20

Houd bij behandeling van actieve toxoplasmose chorioretinitis het volgende doseringsadvies aan.

Doseringsadvies antimicrobiële combinaties, vier weken te continueren:

5. Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag (bij patiënten onder 70 kg kan overwogen worden de dosering te halveren)
Azithromycine 250 mg/dag
Folinezuur 15 mg/dag (bescherming tegen leuko- en thrombocytopenie als gevolg van pyrimethamine)
6. Trimethoprim / Sulfamethoxazol 800/160mg 1dd
Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)
7. Clindamycine 600mg 3dd
Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)
8. Bij overgevoeligheid voor azithromycine:
Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag
Sulfadiazine eerste 2 dagen 2g/dag, dan 500mg/6dd of 1g 4dd
Folinezuur 15 mg/dag

Start, bij matige tot ernstige vitritis, na 48 uur met prednison 40 mg/dag en bouw dit geleidelijk af vanaf dag 10 (liefst in vier weken tot 0).

Overweeg intravitreale behandeling met clindamycine (1,5 mg in 0,1 ml) in combinatie met dexamethason (400 microgram in 0,1 ml) als alternatief wanneer systemische medicatie niet verdragen wordt.

Overweeg profylactische behandeling met de combinatie trimethoprim/sulfamethoxazol (800/160 mg per twee dagen) indien er binnen vijf jaar ≥ 2 recidieven optreden of bij monoculi met centrale toxoplasmoselittekens in het goede oog.

5 Literatuur

- Acers TE. Toxoplasmic retinochoroiditis: A double blind therapeutic study. *Arch Ophthalmol* 1964;71:58-62.
- Baharivand N, Mahdavi A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2013;33(1):39-46.
- 10 Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):34-40.
- De La Torre A, Stanford M, Curi A, et al. Therapy for Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:314-20.
- 15 Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):762-6.
- Perkins ES, Smith CH, Schofield PB. Treatment of uveitis with pyrimethamine (Daraprim). *Br J Ophthalmol* 1956;40:577-86.
- 20 Silveira C, Belfort R, Jr., Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 2002;134(1):41-6.
- Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005;112(11):1876-82.
- 25 Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2011;118(1):134-41.

6.1.2 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van acute retinale necrose (ARN)?

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's, systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van systemische behandeling van acute retinale necrose wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 83 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar systemische behandeling van acute retinale necrose (ARN);
- interventie: orale e/o intravitreale antivirale therapie;
- controle: intraveneuze antivirale therapie;
- rapportage van ten minste één van de volgende uitkomstmaten: 1. visus; 2. aantal recidieven; 3. bijwerkingen;
- studie bij patiënten (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
- ten minste tien patiënten geïncludeerd.

20

Er werden op basis van bovengenoemde criteria vijf artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

25 Er werden geen RCT's gevonden. Op basis van de selectiecriteria werden er vijf observationele studies geselecteerd.

Voor meer gedetailleerde informatie over de geselecteerde studies wordt verwezen naar de bijlage 'Evidence-tabel'.

30

De resultaten worden hieronder per studie weergegeven.

De retrospectieve studie van Tibbets (2010) vergeleek een groep patiënten met unilaterale ARN (N=36) die behandeld waren ten tijde dat alleen aciclovir als antivirale therapie beschikbaar was versus een groep patiënten met unilaterale ARN (N=22) die behandeld waren ten tijde dat nieuwere antivirale therapieën (onder andere valaciclovir, famciclovir) beschikbaar waren. Patiënten in de aciclovir groep kregen intraveneuze aciclovir gedurende zeven tot tien dagen, waarna in de helft van de patiënten dit gevolgd werd door orale aciclovir (gedurende minimaal zes weken). Patiënten in de andere groep kregen antivirale therapie, uiteenlopend van intraveneuze aciclovir (n=17), intravitreale injecties (n=8), orale antivirale therapie of een combinatie hiervan. Slechts drie patiënten kregen orale antivirale monotherapie. Daarnaast kregen alle patiënten topicale steroïden en een groot deel ook systemische steroïden. Profylactische behandeling ten aanzien van het andere oog varieerde van zes weken tot 75,7 maanden, mediaan 9,6 maanden.

45

Na zes maanden follow-up bleek in beide groepen de visus statistisch significant te zijn verslechterd. De gemiddelde visus (logMAR) was statistisch significant beter in de groep die met nieuwere antivirale therapieën was behandeld (p=0,042). Het percentage

patiënten met netvliesloslating was 15% per persoonsjaar in de aciclovir groep versus 23% in de andere groep ($p=0,22$). Slechts twee van de 58 patiënten ontwikkelden een ARN aan het andere oog.

5 De retrospectieve studie van Brydak-Godowska (2014) volgde tien patiënten met zelflimiterende ARN die behandeld werden met orale aciclovir in combinatie met prednisolon. De follow-up varieerde van vijf maanden tot 11 jaar. Na zes maanden follow-up hadden zes patiënten (60%) volledige remissie van de ontsteking. Aan het einde van de follow-up was dit bij acht patiënten (80%) het geval. Twee patiënten
10 hadden neurologische complicaties (encefalitis en meningitis).

De retrospectieve studie van Aizman (2007) bestudeerde acht patiënten (tien ogen) met ARN die alleen behandeld waren met orale famciclovir ($N=4$) of valaciclovir ($N=4$). Daarnaast konden patiënten prednisolon krijgen indien er sprake was van regressie van
15 necrose. Verder kregen patiënten met voldoende heldere media profylactische perifere panretinale laserbehandeling één tot drie weken na start van de orale antivirale therapie. De gemiddelde follow-up was 36 weken (range: 7 tot 72 weken). Volledige remissie werd in 10/10 (100%) ogen bereikt. In 6/10 (60%) ogen was de visus verbeterd met ≥ 2 Snellen lijnen. Geen van de patiënten met unilaterale oogziekte ($N=6$) had
20 aantasting van het contralaterale oog. Drie patiënten hadden netvliesloslating.

De retrospectieve studie van Yeh (2014) vergeleek een groep patiënten met ARN ($N=12$ patiënten met 15 ogen) die behandeld waren met systemische therapie (intraveneuze aciclovir gevolgd door orale (val)aciclovir of prednison als monotherapie) versus een
25 groep patiënten met ARN ($N=12$ patiënten met 14 ogen) die behandeld waren met systemische therapie (intravenauze aciclovir of orale valaciclovir) in combinatie met intravitreale foscarnet injecties. Na 24 maanden follow-up bleek dat patiënten in de combinatie groep statistisch significant vaker een verbetering van ≥ 2 lijnen in visus hadden (incidentie: 0,51 per patiëntjaar) dan patiënten die alleen systemische therapie
30 ontvingen (incidentie: 0 per patiëntjaar) ($p=0,004$). Netvliesloslating kwam vaker voor in de groep patiënten die alleen systemische therapie ontvingen (0,74 events per patiëntjaar) dan in de combinatie groep (0,29 events per patiëntjaar) ($p=0,03$). Phthisis kwam voor in 3/15 ogen (20%) in de groep patiënten die alleen systemische therapie ontvingen en in geen enkel oog (0%) van de combinatie groep. Uit de studie wordt niet
35 duidelijk of de groepen vergelijkbaar waren wat betreft ernst en uitgebreidheid van de necrose.

De retrospectieve studie van Jeon (2012) vergeleek een groep patiënten met ARN ($N=27$) die orale aciclovir gedurende 14 weken of meer (tot 24 maanden) ontvingen
40 versus een groep patiënten met ARN ($N=28$) die orale aciclovir gedurende korter dan 14 weken ontvingen, na een initiële inductie met intraveneuze aciclovir. Patiënten waarbij de visus bleef dalen of met een afferent pupildefect kregen orale corticosteroiden. De gemiddelde follow-up was 60,2 maanden voor de groep met langere therapieduur en 63,1 maanden voor de groep met kortere therapieduur. In de groep die aciclovir ≥ 14
45 weken kreeg was 1/27 (3,7%) van de contralaterale ogen aangetast versus 6/28 (21%) in de groep die aciclovir < 14 weken kreeg ($p=0,036$). In totaal kwam bij 49% van de ogen netvliesloslating voor (niet gespecificeerd naar groep).

Bewijskracht van de literatuur

Er werden vijf observationele onderzoeken gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is laag tot zeer laag, omdat de onderzoeken niet gecontroleerd waren (geen randomisatie, geen blinding), en het aantal geïncludeerde patiënten klein was.

- 5 Bij de vergelijkende onderzoeken was er binnen de groepen (grote) variatie in behandeling. Verder hadden de meeste onderzoeken geen klinisch relevant verschil van uitkomstmaten gedefinieerd en was er geen statistische analyse gedaan om te corrigeren voor mogelijke confounders.

10

Conclusies

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Bij patiënten met acute retinale necrose lijkt systemische antivirale therapie in combinatie met intravitreale antivirale injecties effectiever te zijn dan systemische antivirale therapie ten aanzien van visusverbetering en verlaging van het risico op netvliesloslating. <i>Bronnen: (Yeh, 2014)</i> |
|---------------------|---|

| | |
|---------------------|--|
| Laag (GRADE) | Bij patiënten met acute retinale necrose lijkt een langere onderhoudsbehandeling met aciclovir (≥ 14 weken) effectiever dan een kortere onderhoudsbehandeling met aciclovir (< 14 weken) wat betreft het voorkomen van aantasting van het contralaterale oog. <i>Bronnen: (Jeon, 2012)</i> |
|---------------------|--|

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Bij patiënten met (zelf-limiterende) acute retinale necrose lijkt (mono)behandeling met orale famciclovir of valaciclovir effectief in het in remissie krijgen van de ontsteking. <i>Bronnen: (Aizman, 2007; Brydak-Grodowska, 2014)</i> |
|---------------------|---|

15

Overwegingen

Acute retinale necrose (ARN) wordt in het merendeel veroorzaakt door varicella zoster, gevolgd door herpes simplex-1 in oudere patiënten en herpes simplex-2 in jongere patiënten. In patiënten die ook een meningitis of encefalitis hebben, wordt vaker herpes simplex-1 of -2 gevonden. Progressieve outerretinale necrose (PORN) wordt voornamelijk door varicella zoster veroorzaakt (Huynh, 2008; Lycke, 2003; Wong, 2013).

20

Er ontbreken goede vergelijkende studies (RCT's) naar de effectiviteit van systemische behandeling van ARN (zie Samenvatting literatuur). Omdat ARN weinig voorkomt, is het moeilijk om voldoende grote aantallen patiënten te includeren. Veel behandeladviezen zijn dan ook gebaseerd op case series en retrospectieve data.

25

Een kleine caseseries van Aslanides (2002) toonde als een van de eerste aan dat alleen orale antivirale therapie (valaciclovir) in ARN de ontsteking voldoende in remissie kon krijgen. Dit wordt ondersteund door Aizman (2007) en Brydak (2014), maar de aantallen blijven klein.

30

Wong (2013) geven verder een goede uiteenzetting over de therapeutische mogelijkheden, echter hoofdzakelijk gebaseerd op hetzelfde wetenschappelijke bewijs als hierboven gepresenteerd. Zij adviseren om bij verdenking van ARN te starten met intraveneuze aciclovir, indien er twijfel bestaat over de compliance, systemische comorbiditeit (meningitis, encefalitis) of HIV-positiviteit. Anders kan er gekozen worden voor orale antivirale therapie, in de vorm van valaciclovir of valganciclovir. Voor lesies die de macula of oogzenuw bedreigen, adviseren zij om, naast systemische behandeling, intravitreaal ganciclovir of foscarnet bij te geven tot de ontsteking tot rust is gekomen. Dit alles eventueel in combinatie met orale prednison om de inflammatoire reactie snel onder controle te krijgen.

Het gebruik van aanvullende intravitreale ganciclovir- of foscarnetinjecties lijkt mogelijk een meerwaarde te hebben in beter herstel of behoud van visus en verlaging van het risico op netvliesloslating. Maar afgezien van de relatief grote retrospectieve vergelijkende serie van Yeh (2014) blijven de argumenten voor deze behandeloptie ook veelal gebaseerd op casuïstiek.

Aanbeveling

Behandel acute retinale necrose initieel met:

- bij voorkeur: intraveneuze aciclovir (10 mg/kg iedere 8 uur) gedurende minimaal tien dagen. Afhankelijk van de ernst en klinische respons kan deze periode verlengd worden;
- als alternatief: orale valaciclovir (3 dd 1000 mg) voor 14 dagen of valganciclovir (2 dd 900 mg) voor 21 dagen;
- aanvullende intravitreale therapie:
 - ganciclovir (2 tot 4 mg/0,1 ml; bij ARN initieel 2mg/ml, bij CMV 4mg/ml);
 - of, foscarnet (2 tot 4 mg / 0,1 ml); 1e keus bij verdenking aciclovir resistentie;
 - injectie elke drie tot vier dagen tot klinische remissie is bereikt.
- aanvullende steroïdbehandeling (zie Addendum, bijlage 3);
- bij occlusieve vasculitis: overweeg het toevoegen van ascal (1 dd 80 of 100 mg).

20

Behandel acute retinale necrose op langere termijn met:

- onderhoudsbehandeling (ter preventie van aantasting van het contralaterale oog):
 - Valaciclovir (3 dd 500 mg) of valganciclovir (2 dd 450 mg, met name bij CMV) of aciclovir (5 dd 400 mg) voor tenminste drie maanden.

Controleer bij aanvang van de antivirale medicatie en tijdens gebruik de nierfunctie.

Literatuur

- 25 Aizman A, Johnson MW, Elnor SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology* 2007;114(2):307-12.
- Aslanides IM, De Souza S, Wong DTW, et al. Oral valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Retina* 2002;22:352-354.
- Brydak-Godowska J, Borkowski P, Szczepanik S, et al. Clinical manifestation of self-limiting acute retinal necrosis. *Med Sci Monit* 2014;20:2088-96.
- 30 Huynh TH, Johnson MW, Comer GM, et al. Vitreous penetration of orally administered valacyclovir. *Am J Ophthalmol* 2008;145:682-6.

Jeon S, Kakizaki H, Lee WK, et al. Effect of prolonged oral acyclovir treatment in acute retinal necrosis. *Ocular Immunology & Inflammation* 2012 Aug;20(4):288-92.

Lycke J, Malmstrom C, Stahle L. Acyclovir levels in serum and cerebrospinal fluid after oral administration of valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2438-41.

5 Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, et al. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology* 2010;117(4):818-24.

Wong RW, Jumper JM, McDonald HR, et al. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2013;97(5):545-52.

Yeh S, Suhler EB, Smith JR, et al. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(5):399-407.

10

6.2 Systemische behandeling niet-infectieuze uveïtis

6.2.1 Wat is de meest effectieve corticosteroid-sparende behandeling van niet-infectieuze uveïtis?

Zoeken en selecteren

- 5 Voor deze deelvraag is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's en systematische reviews waarin de effectiviteit van niet-steroïde systemische behandeling van niet-infectieuze uveïtis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 10 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:
- origineel gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (RCT) naar systemische behandeling van niet-infectieuze uveïtis;
 - interventie: corticosteroid-sparende immunosuppressieve therapie, te weten: a) 15 azathioprine, b) methotrexaat, c) mycofenylaten, d) ciclosporine, e) hydroxychloroquine;
 - controle: placebo of (orale) glucocorticoïden;
 - rapportage van ten minste één van de volgende uitkomstmaten: 1. visus; 2. aantal recidieven; 3. tijd tot recidief;
 - 20 – studie bij patiënten (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
 - ten minste tien patiënten geïnccludeerd.

Er werden op basis van bovengenoemde criteria drie artikelen geselecteerd.

25

Samenvatting literatuur

De volgende artikelen werden geselecteerd:

- één systematische review met betrekking tot de effectiviteit van verschillende immunosuppressiva (Pato, 2011);
- 30 - één systematische review met betrekking tot de effectiviteit van behandeling van sarcoidose (Murray, 2010);
- één systematische review met betrekking tot de effectiviteit van behandeling van de ziekte van Behçet (Hatemi, 2009);
- één RCT die methotrexaat versus mycofenolaat mofetil vergeleek (Rathinam, 35 2014).

De systematische reviews zijn alle drie beschrijvend en hebben geen statistische (meta-)analyses uitgevoerd. Daarom is gekeken naar welke RCT's geïnccludeerd werden en welke aan de selectiecriteria voldeden. In totaal werden zes RCT's geselecteerd. 40 Vanwege de lagere bewijskracht worden niet-vergelijkende, niet-gerandomiseerde studies beperkt beschreven.

Voor meer gedetailleerde informatie over de geselecteerde RCT's wordt verwezen naar Bijlage 6.

45

De resultaten worden hieronder per therapie weergegeven.

Ciclosporine

Er werden op basis van de reviews van Hatemi (2009) en Pato (2011) drie RCT's gevonden die ciclosporine vs. placebo of prednisolon vergeleken.

5 De RCT van BenEzra (1988) vergeleek ciclosporine A (n=20) versus corticosteroiden of chlorambucil (Leukeran) (n=20) bij patiënten met de ziekte van Behçet die actieve
oculaire ontstekingsreacties hadden. Uit de studie bleek dat ciclosporine effectiever was
10 in het verbeteren van de visus dan corticosteroiden of chlorambucil. Echter, huid laesies
en artritische manifestaties waren minder goed onder controle bij ciclosporine dan bij
conventionele therapie. De studie voerde geen statistische analyses uit (resultaten enkel
beschrijvend).

De RCT van Nussenblatt (1991) vergeleek ciclosporine (n=28) versus prednisolon (n=28)
15 bij patiënten met bilaterale niet-infectieuze intermediaire uveitis of uveitis posterior en
een visus $\leq 20/40$ in beide ogen. Na drie maanden follow-up bleek dat de visus of vitreale
haze in 13/28 (46%) patiënten verbeterde in beide groepen. In de ciclosporinegroep
kwamen verhoogde serum creatinine concentraties en hypertensie vaker voor dan in de
prednisolongroep.

20 De RCT van de Vries (1990) vergeleek ciclosporine (n=14) versus placebo (n=13) bij
patiënten met ernstige chronische idiopathische uveitis (posterior, panuveitis of
intermediair) die onvoldoende reageerde op systemische corticosteroiden en een best
gecorrigeerde visus (BCVA) $\leq 0,5$ in het beste oog hadden (met uitzondering van
25 patiënten met ziekte van Behçet of sympathische ophthalmie). Alle patiënten kregen
naast ciclosporine of placebo, prednisolon (0,3 mg/kg/dag) dat werd afgebouwd volgens
protocol. Tevens waren dexamethason 0,1% en/of atropine 1% oogdruppels toegestaan
als co-medicatie. Na één jaar follow-up bleek dat de tijd tot recidief van uveitis langer
was in de ciclosporinegroep dan de placebogroep. Het verschil was echter niet
statistisch significant ($p=0,155$) en verdween nadat de dosis ciclosporine verlaagd werd.
30 In de ciclosporine groep kwamen verhoogde serum creatinine concentraties, proteïnurie
en verhoogde diastolische bloeddruk vaker voor dan in de placebogroep.

Een niet-vergelijkende retrospectieve studie (Kacmaz, 2010; SITE Cohort Studie)
onderzocht de effectiviteit van ciclosporine bij 373 patiënten met niet-infectieuze
35 oculaire ontsteking (20,1% uveitis anterior, 26,5% intermediaire uveitis, 45,8% uveitis
posterior of panuveitis, 4,0% scleritis, 1,6% mucomembraneus pemphigoid en 1,9%
andere inflammatoire oogziekten). Ciclosporine werd als enige steroid-sparende
therapie, naast prednison, gegeven. Na één jaar had 36,1% van de patiënten volledige
controle van de ontsteking voor ten minste een periode van 28 dagen (waarbij
40 prednison ≤ 10 mg/dag was). Voor de afzonderlijke groepen was dit: 42,5% uveitis
anterior, 38,0% intermediaire uveitis, 32,3% uveitis posterior of panuveitis en 52,8%
scleritis. Ciclosporine werd binnen een jaar gestopt bij patiënten vanwege ineffectiviteit
(6,7%) of bijwerkingen (onder andere hypertensie, niertoxiciteit) (13%). Er werden
minder bijwerkingen gemeld bij doseringen tussen 150 en 250 mg per dag in vergelijking
45 met meer dan 250 mg per dag, met gelijkblijvende effectiviteit. Medicatie werd vaker
gestaakt vanwege bijwerkingen bij patiënten ≥ 55 jaar in verband met patiënten tussen
18 en 39 jaar.

Methotrexaat

Er werden geen RCT's gevonden die methotrexaat vergeleken met placebo of glucocorticoiden.

- 5 De RCT van Rathinam (2014) vergeleek methotrexaat (MTX) (n=40 ogen) versus mycofenolaat mofetil (MMF) (n=38 ogen) bij patiënten met niet-infectieuze uveitis (intermediair, posterior of panuveitis) en actieve oculaire ontstekingsreactie en onvoldoende reagerend op prednisolon. Alle patiënten kregen naast MTX of MMF, prednisolon (15 mg/dag) dat werd afgebouwd volgens protocol. Patiënten in de MTX
10 groep kregen aanvullend 1 mg foliumzuur per dag. Na zes maanden follow-up werd gekeken naar het percentage patiënten dat succesvol behandeld was. Succesvolle behandeling was gedefinieerd als: 1) $\leq 0,5+$ VOK, $\leq 0,5+$ glasvocht cellen, $\leq 0,5+$ vitreale haze en geen actieve retinale of choroïdale lesies en 2) ≤ 10 mg orale prednisolon per dag en ≤ 2 prednisone acetate 1% druppels (of equivalent) per dag en 3) geen 'treatment failure' wegens intolerantie of veiligheidsoverwegingen. Er waren 24/35 (69%) patiënten
15 in de MTX-groep succesvol behandeld en 15/32 (47%) patiënten in de MMF-groep. Het verschil was niet statistisch significant ($p=0,09$).

- Een niet-vergelijkende retrospectieve studie (Gangaputra, 2009; SITE Cohort Studie) onderzocht de effectiviteit van MTX bij 384 patiënten met niet-infectieuze oculaire ontsteking (32,8% uveitis anterior, 9,9% intermediaire uveitis, 21,4% uveitis posterior of panuveitis, 14,6% scleritis, 15,1% mucomembraneus pemphigoid, 6,3% andere inflammatoire oogziekten). MTX werd als enige steroïd-sparende therapie, naast prednison, gegeven. Na één jaar had 58,4% van de patiënten volledige controle van de ontsteking voor ten minste een periode van 28 dagen (waarbij prednison ≤ 10 mg/dag was). Voor de afzonderlijke groepen was dit: 62,6% uveitis anterior, 68,8% intermediaire uveitis, 39,1% uveitis posterior of panuveitis en 58,3% scleritis. MTX werd binnen een jaar gestopt bij patiënten vanwege ineffectiviteit (13%) of bijwerkingen (onder andere maagdarmlaatsen, beenmergsuppressie, verhoogde leverenzymen) (16%).
20
25
30

Mycofenolaat mofetil

Er werden geen RCT's gevonden die mycofenolaat mofetil (MMF) vergeleken met placebo of glucocorticoiden. Er was één RCT die MMF vergeleek met MTX (Rathinam, 2014, zie boven bij MTX).

- 35 Een niet-vergelijkende retrospectieve studie (Daniel, 2010; SITE Cohort Studie) onderzocht de effectiviteit van MMF bij 236 patiënten met niet-infectieuze oculaire ontsteking (20,3% uveitis anterior, 11,9% intermediaire uveitis, 39,8% uveitis posterior of panuveitis, 14% scleritis, 7,6% mucomembraneus pemphigoid, 6,4% andere inflammatoire oogziekten). MMF werd als enige steroïd-sparende therapie, naast prednison, gegeven. Na één jaar had 55% van de patiënten volledige controle van de ontsteking voor ten minste een periode van 28 dagen (waarbij prednison ≤ 10 mg/dag was). Voor de afzonderlijke groepen was dit: 53,1% uveitis anterior, 49,2% intermediaire uveitis, 60,3% uveitis posterior of panuveitis en 49,4% scleritis. MMF werd binnen een
40
45 jaar gestopt bij patiënten vanwege ineffectiviteit (9,7%) of bijwerkingen (onder andere maagdarmlaatsen, beenmergsuppressie, verhoogde leverenzymen) (12%).

Azathioprine

Er werden op basis van de reviews van Pato (2011) en Hatemi (2009) twee RCT's gevonden die azathioprine vs. placebo of prednisolon vergeleken.

5 De RCT van Mathews (1969) vergeleek azathioprine (n=8) versus placebo (n=8) bij
patiënten met actieve iritis of iridocyclitis. Patiënten behielden of kregen aanvullend,
naast azathioprine of placebo, systemische of lokale corticosteroïd behandeling en
andere standaard behandeling voor uveïtis, glaucoom of aanverwante systemische
10 aandoeningen. Na drie maanden follow-up werd gekeken naar verbetering van de
uveïtis. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden wat betreft
verbetering in visus, opvlamming en intra-oculaire oogdruk. Verbetering in VOK-
activiteit kwam vaker voor in de azathioprine groep (41%) dan in de placebo groep
(25%), maar dit verschil was niet statistisch significant. Eén patiënt die azathioprine
ontving, ontwikkelde een voorbijgaande neutropenie.

15 De RCT van Yazici (1990) vergeleek azathioprine (n=25) versus placebo (n=23) bij
mannelijke patiënten met uveïtis ten gevolge van de ziekte van Behçet. Corticosteroïd
behandeling bleef voor alle patiënten beschikbaar. Na 24 maanden follow-up bleek dat
20 6/23 (26%) patiënten die placebo ontvingen uit de studie gehaald waren wegens
ernstige uveïtis. In de placebogroep ontwikkelden 5/7 (71%) patiënten met unilaterale
oogziekte aan het begin van de studie ook uveïtis in het andere oog (versus 0/7
patiënten in de azathioprinegroep; $p < 0,001$). In de azathioprinegroep hadden 1/25 (4%)
patiënten episodes van hypopyon uveïtis versus 7/23 (30%) patiënten in de placebo
25 groep ($p = 0,018$). Patiënten die placebo ontvingen hadden een kleine maar statistisch
significante achteruitgang in visus vergeleken met de baseline meting ($p < 0,025$).
Maagdarmklachten kwamen vaker voor in de azathioprinegroep.

Een niet-vergelijkende retrospectieve studie (Pasadhika, 2010; SITE Cohort Studie)
30 onderzocht de effectiviteit van azathioprine bij 145 patiënten met niet-infectieuze
oculaire ontsteking (14,5% uveïtis anterior, 12,4% intermediaire uveïtis, 35,9% uveïtis
posterior of panuveïtis, 11,0% scleritis, 22,8% mucomembraneus pemphigoid, 3,5%
andere inflammatoire oogziekten). Azathioprine werd als enige steroïd-sparende
therapie, naast prednison, gegeven. Na één jaar had 47% van de patiënten volledige
35 controle van de ontsteking voor ten minste een periode van 28 dagen (waarbij
prednison ≤ 10 mg/dag was). Voor de afzonderlijke groepen was dit: 24,9% uveïtis
anterior, 68,2% intermediaire uveïtis, 44,0% uveïtis posterior of panuveïtis en 35,2%
scleritis. Azathioprine werd binnen een jaar gestopt bij patiënten vanwege ineffectiviteit
(15%) of bijwerkingen (onder andere maagdarmklachten, beenmergsuppressie,
40 verhoogde leverenzymen) (24%).

Chloorambucil en cyclofosfamide

Er werden geen RCT's gevonden die de effectiviteit van chloorambucil of cyclofosfamide
onderzochten.

45 De review van Pato (2011) vond drie niet-vergelijkende prospectieve studies en negen
niet-vergelijkende retrospectieve studies naar chloorambucil bij patiënten met uveïtis
ten gevolge van de ziekte van Behçet, sympatische ophthalmie, serpigineuze choroiditis
en andere (niet nader gespecificeerde) intra-oculaire inflammatoire oogziekten. De

dosering varieerde van 0,1 mg/kg/dag tot 15 mg/dag. Uit de studies leek chloorambucil bij de meeste patiënten een positief effect op de visus te hebben.

5 Er werd één vergelijkende ongecontroleerde studie (ciclosporine vs. intraveneuze cyclofosfamide) bij patiënten met uveitis ten gevolge van Behçet en twee niet-vergelijkende retrospectieve studies naar cyclofosfamide (oraal of intraveneus) bij patiënten met serpigineuze choroiditis en andere inflammatoire oogziekten gevonden. Uit de vergelijkende studie werd niet duidelijk of cyclofosfamide effectief is. Er leek een positief effect op de visus te zijn in het geval van andere inflammatoire oogziekten.

10

Een niet-vergelijkende retrospectieve studie (Pujari, 2010; SITE Cohort Studie) onderzocht de effectiviteit van cyclofosfamide bij 215 patiënten met niet-infectieuze oculaire ontsteking (20,4% uveitis, 22,3% scleritis, 45,6% mucomembraneus pemphigoid, 11,6% andere inflammatoire oogziekten). Cyclofosfamide werd als enige steroïd-sparende therapie, naast prednison, gegeven. Na één jaar had 61,2% van de patiënten volledige controle van de ontsteking voor ten minste een periode van 28 dagen (waarbij prednison ≤ 10 mg/dag was). Voor de afzonderlijke groepen was dit: 64,8% uveitis en 60,5% scleritis. Cyclofosfamide werd binnen een jaar gestopt bij patiënten vanwege ineffectiviteit (8,8%) of bijwerkingen (onder andere lage leukocytenwaarde, cystitis/bloed in urine, anemie) (35%).

20

Sarcoïdose

De review van Murray (2011) vond twee RCT's over oculaire sarcoïdose. Eén RCT vergeleek prednisolon, oxyphenbutazon of placebo bij 84 patiënten met sarcoïdose (James, 1967). Hiervan hadden er 24 oculaire sarcoïdose. Er worden geen resultaten van deze subgroep gegeven. De tweede RCT vergeleek etanercept versus placebo bij 18 patiënten met oculaire sarcoïdose (Baughman, 2005). De studie concludeerde dat etanercept voor de meeste patiënten niet leidde tot een significante verbetering van de oculaire sarcoïdose.

30

Bewijskracht van de literatuur

Er werden acht RCT's gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is laag tot zeer laag vanwege onduidelijkheid over randomisatie, blinding (met name of de persoon die de uitkomsten beoordeelde, geblindeerd was), kleine aantallen per groep (imprecisie), co-medicatie en het niet definiëren van het klinisch relevant verschil van uitkomstmaten (indirectheid van het effect).

35

40 Conclusies

| | |
|-------------------------|--|
| Laag (GRADE) | <p>Het is onduidelijk wat het effect van ciclosporine is ten opzichte van prednisolon of placebo bij patiënten met actieve uveitis ten gevolge van de ziekte van Behçet, visusbedreigende niet-infectieuze intermediaire uveitis of uveitis posterior of ernstige chronische idiopathische uveitis.</p> <p>Ciclosporine heeft mogelijk een positief effect op remming van de ontstekingsactiviteit, de visus en de tijd tot recidief.</p> <p>Verhoogde serum-creatinineconcentraties en hypertensie lijken vaker</p> |
|-------------------------|--|

| | |
|--|---|
| | <p>voor te komen bij gebruik van ciclosporine in vergelijking met placebo of prednisolon.</p> <p><i>Bronnen: (BenEzra, 1988; de Vries, 1990; Nussenblatt, 1991)</i></p> |
|--|---|

| | |
|----------------------------|---|
| <p>Laag (GRADE)</p> | <p>Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen methotrexaat en mycofenolaat mofetil wat betreft succesvol behandelen van de ontsteking bij patiënten met een niet-infectieuze actieve uveitis die onvoldoende reageert op prednisolon.</p> <p><i>Bronnen: (Rathinam, 2014)</i></p> |
|----------------------------|---|

| | |
|---------------------------------|---|
| <p>Zeer laag (GRADE)</p> | <p>Het is onduidelijk wat het effect van azathioprine is ten opzichte van placebo wat betreft visus, opvlamming van de ontsteking en intra-oculaire oogdruk bij patiënten met actieve iritis of iridocyclitis.</p> <p><i>Bronnen: (Mathews, 1969)</i></p> |
|---------------------------------|---|

| | |
|----------------------------|---|
| <p>Laag (GRADE)</p> | <p>Azathioprine lijkt effectiever dan placebo wat betreft het voorkomen van oogziekte in het andere oog (bij unilaterale oogziekte) en het voorkomen van episodes van hypopyon uveitis bij mannelijke patiënten met uveitis ten gevolge van de ziekte van Behçet.</p> <p><i>Bronnen: (Yazici, 1990)</i></p> |
|----------------------------|---|

5

Overwegingen

Goed uitgevoerde RCT's naar de effectiviteit van (corticosteroïd-sparende) immuunsuppressiva (in vergelijking met placebo's of corticosteroïden) ontbreken (zie Samenvatting literatuur). Het is moeilijk om grote aantallen patiënten te includeren omdat uveitis weinig voorkomt en daarnaast vele varianten kent. Daarnaast ontbreekt een "gouden standaard"; een standaardtherapie waar de effectiviteit van een nieuw medicijn mee kan worden vergeleken. Verder maakt het wisselende natuurlijke beloop van uveitis het moeilijk om de ene studie te vergelijken met de andere.

10

15 Joshi et al. (2014) hebben gekeken naar het effect van het wisselen van immuunsuppressieve therapie en het geven van combinatietherapie. Het lijkt erop dat de ontsteking beter beheerst kan worden door van immunosuppressiva te veranderen of immunosuppressiva te combineren. De combinatie azathioprine met ciclosporine heeft succes bij 71 procent van de patiënten; ciclosporine met MMF bij 65 procent; 20 ciclosporine met MTX bij 50 procent (allen met prednison <10mg).

25

Systemische immunosuppressieve therapie is geïndiceerd bij patiënten met ernstige niet-infectieuze uveitis. Gezien de snelle ontwikkeling in de immunosuppressieve therapie en introductie van vele nieuwe middelen heeft een perifeer werkende oogarts vaak onvoldoende kennis en ervaring om deze middelen toe te passen. Dat geldt ook voor menig academisch oogarts. De behandeling van een uveitispatiënt met systemische immunotherapie hoort daarom bij een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) op dit gebied, of in nauw protocollair overleg met een expert plaats te vinden.

Behandeling tijdens zwangerschap en lactatie

Systemische en lokale toepassing van corticosteroiden is toegestaan tijdens zwangerschap (Wakefield, 2012). De dosering wordt bij voorkeur in overleg met de begeleidend gynaecoloog vastgesteld. Vlak voor de partus zal de dosering wel verhoogd moeten worden om het effect van stress tijdens de partus te ondervangen. Daarnaast moet men alert zijn op glucose-intolerantie, hypertensie en vertraagde foetale groei. Borstvoeding is veilig. Er is geen effect op de vruchtbaarheid van de man.

5

Corticosteroid-sparende therapie, zoals MTX, MMF en alkylerende middelen (cyclofosfamide, chlorambucil), daarentegen kan van invloed zijn op spermatogenese en en. Bij zwangerschapswens zal vooraf de immunoloog, internist of reumatoloog geconsulteerd moeten worden over het tijdig aanpassen van de medicatie. MTX en MMF komen ook in de moedermelk.

10

Azathioprine en ciclosporine lijken relatief veilig tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding. Er lijkt geen effect op de vruchtbaarheid van de man.

15

Voor voorbeeld doseringsschema's van systemische behandeling wordt verwezen naar bijlage 6.3 bij dit hoofdstuk.

20

Aanbeveling

Sluit vaak voorkomende infectieuze oorzaken zo volledig mogelijk uit alvorens systemische behandeling te starten.

Indien systemische behandeling gestart wordt, zijn corticosteroiden de eerste keuze.

Indien de ontstekingsactiviteit na afbouwen van de prednison in drie maanden naar een dosering minder of gelijk aan 7,5mg per dag, onvoldoende onder controle is gebracht, wordt aanvullende corticosteroid-sparende therapie geadviseerd.

25

Als de inschatting is dat de uveitis langdurige therapie behoeft, kan overwogen worden direct te starten met aanvullende corticosteroid-sparende medicatie.

Start corticosteroid-sparende therapie bij voorkeur met MTX of MMF/Cellcept (op basis van effectiviteit en bijwerkingen). Als alternatief kunnen ciclosporine en azathioprine gegeven worden.

Gebruik bij voorkeur geen chloorambucil of cyclofosfamide gezien de bijwerkingen en een verhoogd risico op eventuele opportunistische infecties. Overweeg deze therapie alleen bij non-responders met een ernstige visusbedreigende uveitis.

Tijdens zwangerschap(swens) en lactatie kunnen corticosteroiden in principe gegeven worden, bij voorkeur in zo laag mogelijke dosering. Indien een corticosteroid-sparend middel noodzakelijk is, is azathioprine of ciclosporine een optie. De overige middelen zijn gecontra-indiceerd.

Voorafgaand aan de start van systemische medicatie en tijdens de behandeling dienen op gezette tijden de aangewezen controles plaats te vinden, in nauw protocollair overleg

Literatuur

- 5 Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128(2):1062-47.
- BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
- Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):423-32.
- 10 De Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol* 1990;74(6):344-9.
- Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009;116(11):2188-98.
- 15 Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. [Review] [94 refs]. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68(10):1528-34.
- James DG, Carstairs LS, Trowell J, et al. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967;2(7515):526-8.
- 20 Joshi L, Talat L, Yaganti S, et al. Outcomes of changing immunosuppressive therapy after treatment failure in patients with noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121(5):1119-24.
- Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117(3):576-84.
- Mathews JD, Crawford BA, Bignell JL, et al. Azathioprine in active chronic iridocyclitis. A double-blind controlled trial. *Br J Ophthalmol* 1969;53(5):327-30.
- 25 Murray PI, Bodaghi B, Sharma OP. Systemic treatment of sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(2):145-50.
- Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112(2):138-46.
- Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):500-509.e2.
- 30 Pato E, Munoz-Fernandez S, Francisco F, et al. Systematic Review on the Effectiveness of Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(4):314-23.
- Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117(2):356-65.
- 35 Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121(10):1863-70.
- Wakefield D, El-Asrar AA, McCluskey P. Treatment of severe inflammatory eye disease in patients of reproductive age and during pregnancy. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(4):277-87.
- 40 Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322(5):281-5.

6.2.2 Wat is de meest effectieve (medicamenteuze) behandeling van scleritis?

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's en systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van systemische behandeling van scleritis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 206 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend gecontroleerd onderzoek (RCT) naar systemische behandeling van scleritis;
- interventie: 1) prednison, 2) niet-steroïde immunosuppressiva, 3) rituximab;
- controle: placebo, geen behandeling of NSAID;
- rapportage van ten minste één van de volgende uitkomstmaten: 1. pijn; 2. roodheid; 3. aantal recidieven; 4. bijwerkingen;
- studie bij patiënten (geen dierexperimenteel onderzoek of in vitro studies);
- ten minste tien patiënten geïncludeerd.

Er werden op basis van bovengenoemde criteria zeven artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Er werd één RCT en zes retrospectieve cohortonderzoeken gevonden.

Voor meer gedetailleerde informatie over de geselecteerde studies wordt verwezen naar de bijlage 'Evidence-tabellen'.

De resultaten worden hieronder per therapie weergegeven.

Cyclo-oxygenase inhibitors

Er werd één retrospectief cohortonderzoek gevonden. Kolomeyer (2012a) onderzocht de werking van niet-selectieve (N=32) en selectieve (N=37) cyclo-oxygenase inhibitors (COXI's) bij 69 patiënten met niet-infectieuze en non-necrotiserende scleritis en episcleritis. Na initiële therapie was de ontsteking bij 29 (78%) patiënten die selectieve COXI's kregen onder controle versus 25 (78%) patiënten die niet-selectieve COXIs kregen ($p=0,1$). In de groep met selectieve COXI's had 1/37 (2,7%) patiënten maagdarmklachten versus 3/32 (9,4%) patiënten in de niet-selectieve COXI's groep ($p=0,33$).

Methotrexaat

Er werd één retrospectief cohortonderzoek gevonden. Jachens (2008) keken naar het effect van methotrexaat (MTX; gemiddelde duur behandeling 19 maanden, meest gebruikelijke onderhoudsdosering 20 mg per week) bij 18 patiënten met scleritis. Naast MTX kregen alle patiënten dagelijks 1 of 2 mg foliumzuur. Na gemiddeld 19 maanden behandeling was de ontsteking bij 11/18 (61%) patiënten onder controle. In 14/27 ogen (52%) verbeterde de visus. Bij 10/11 (91%) patiënten die steroïden gebruikten was er een reductie in het gebruik hiervan. Bijwerkingen werden door 8/18 (44%) patiënten gerapporteerd (meest voorkomend vermoeidheid).

Mycofenolaat mofetil (MMF)

Er werd één retrospectief cohortonderzoek gevonden. Kolomeyer (2012b) keken naar het effect van mycofenolaat mofetil (MMF; gemiddelde duur behandeling 19 maanden, gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosering 2 g) bij 22 patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende scleritis. Naast MMF kregen patiënten onder andere steroïden (die tijdens behandeling werden afgebouwd). Na zes maanden was de ontsteking bij 20/22 (91%) patiënten onder controle. In 24/32 (75%) ogen verbeterde visus of bleef stabiel. Bij alle patiënten (n=17) die corticosteroïden gebruikten was er een reductie in het gebruik hiervan. Bijwerkingen werden door 14/22 (%) patiënten gerapporteerd (waaronder leukopenie, maagdarmlaatsen, abnormale lever- of nierfunctie).

Triamcinolon acetonide injectie

Er werden drie retrospectieve cohortonderzoeken gevonden. Sohn (2011) en Albini (2005) keken naar het effect van subconjunctivale triamcinolon acetonide injecties (STI) bij respectievelijk 53 en 35 patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende scleritis anterior. Johnson (2010) keken naar het effect van sub-tenon triamcinolon acetonide injecties bij 13 patiënten met non-necrotiserende scleritis. Voorafgaand aan de behandeling met injecties hadden patiënten topicale of systemische behandeling gehad.

Recidief

Sohn (2011) vond dat 24 maanden na de eerste injectie 22/68 (32%) ogen een recidief hadden en 34/68 (50%) ogen bij 48 maanden. De mediane tijd tot recidief was zes maanden.

Albini (2005) vond dat gedurende de follow-up (mediane follow-up 29 maanden) 9/38 (24%) ogen een recidief hadden. De mediane tijd tot recidief was 11 maanden.

Johnson (2010) vond dat gedurende de follow-up (duur onbekend) 8/11 (73%) patiënten een recidief hadden. De gemiddelde tijd tot recidief was 18 weken.

Verbetering symptomen

Sohn (2011) vond bij 61/68 (90%) ogen volledige herstel van symptomen na één injectie.

Albini (2005) vond bij 36/38 (94%) ogen volledige herstel van symptomen na één injectie.

Johnson (2010) vond bij 10/11 (90%) patiënten een verbetering in de ontsteking.

Bijwerkingen

Sohn (2011) vonden bij 18/68 (26%) ogen verhoogde oogdruk, waarvan twee ogen glaucoom hadden. Bij 7/68 (10%) ogen was er een subconjunctivale bloeding.

Albini (2005) vonden bij 4/38 (10,5%) ogen voorbijgaande verhoogde oogdruk, bij 2/38 (5,3%) ogen cataract en bij 2/38 (5,3%) ogen glaucoom. Bij 5/38 (13%) ogen was er een subconjunctivale bloeding.

Johnson (2010) vonden bij 2/11 (18%) patiënten verhoogde oogdruk en bij 1/11 (9,1%) patiënten een subconjunctivale bloeding.

Rituximab

Er werd één RCT gevonden. Suhler (2014) vergeleek rituximab (500 mg infuus op dag 1 en 15) (N=6) versus rituximab (1000 mg infuus op dag 1 en 15) (N=6) bij patiënten met niet-infectieuze scleritis waarbij therapie met prednison en één of meerdere immunosuppressiva faalde. Elk infuus werd voorafgegaan door een profylactische dosis acetaminofen, diphenhydramine hydrochloride of een equivalent en intraveneuze methylprednisolon. Na 24 weken follow-up werd bij 1/6 (17%) patiënten in de 500 mg rituximab groep en bij 4/6 (67%) patiënten in de 1000 mg rituximab groep een $\geq 50\%$ reductie in steroïden gebruik gezien. In beide groepen waren er 5/6 (83%) patiënten met een verminderde ontstekingsactiviteit. Bij 50% van de patiënten in de 500 mg groep was er sprake van pijnreductie versus 67% van de patiënten in de 1000 mg groep. Of de verschillen statistisch significant waren, wordt niet vermeld. Er waren geen bijwerkingen die noodzaakten tot het staken van de studie.

15

Bewijskracht van de literatuur

Er werden één kleine RCT en zes retrospectieve cohortonderzoeken gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is over het algemeen laag tot zeer laag omdat de onderzoeken beperkingen in de studie-opzet hadden (geen of onduidelijkheid over randomisatie en blinding) en het aantal geïncludeerde patiënten klein was (imprecisie).

20

Conclusies

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Er lijkt geen verschil in effectiviteit te zijn tussen selectieve en niet-selectieve cyclo-oxygenase inhibitors (COXI's) wat betreft het onder controle krijgen van de ontsteking bij patiënten met niet-infectieuze en non-necrotiserende scleritis en episcleritis. <i>Bronnen: (Kolomeyer, 2012a)</i> |
|---------------------|---|

25

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Methotrexaat en mycofenolaat mofetil lijken effectief wat betreft het verminderen van steroïdengebruik en het onder controle krijgen van de ontsteking bij patiënten met niet-infectieuze scleritis. Vermoeidheid, leukopenie, maagdarmklachten en abnormale lever/nierfunctie komen voor als bijwerking. <i>Bronnen: (Jachens, 2008; Kolomeyer, 2012b)</i> |
|---------------------|---|

| | |
|---------------------|--|
| Laag (GRADE) | Triamcinolon acetonide injecties lijken effectief te zijn wat betreft het oplossen van symptomen bij patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende scleritis anterior. Oculaire hypertensie en subconjunctivale bloeding komen voor als bijwerking. <i>Bronnen: (Albini, 2005; Johnson, 2010; Sohn, 2011)</i> |
|---------------------|--|

| | |
|--------------------------|--|
| Zeer laag (GRADE) | Rituximab lijkt effectief wat betreft het verminderen van steroïdengebruik bij patiënten met niet-infectieuze scleritis. <i>Bronnen: (Suhler, 2014)</i> |
|--------------------------|--|

Overwegingen

- 5 Er zijn voornamelijk retrospectieve cohortonderzoeken gedaan naar de effectiviteit van de systemische behandeling van scleritis. De kwaliteit van deze studies is over het algemeen laag tot zeer laag (zie Samenvatting literatuur). Het is moeilijk om grote aantallen patiënten te includeren omdat scleritis weinig voorkomt.
- 10 Een Nederlandse retrospectief cohortonderzoek (Wieringa, 2013) met 104 patiënten met scleritis keek naar remissie bij verschillende therapieën. Remissie was gedefinieerd als inactieve ziekte langer dan drie maanden bij gebruik van minder dan 10 mg orale prednison (alleen of in combinatie met steroid-sparende medicatie). Bij de eenvoudige scleritiden werd gestart met NSAID's alleen. Indien onvoldoende op NSAID's werd gereageerd, werd overgegaan op andere therapieën. NSAID's gaven het hoogste percentage remissie (85,7%) in gemiddeld de kortste tijd (48,8 weken). Azathioprine gaf het laagste percentage remissie (7,7%) in gemiddeld de langste tijd (192,8 weken). Voor MTX, TNF- α antagonisten, MMF en cyclofosfamide varieerde het percentage remissie tussen 45,5% en 50%. Uit multivariate regressie analyse bleek bilaterale ziekte de sterkste predictor van een slechte prognose te zijn.
- 15
- 20
- Binnen de verschillende cohorten uit de SITE cohortstudie (zie voor referenties paragraaf 6.2.1) werd remissie van actieve scleritis gezien na 12 maanden (met ≤ 10 mg /dag prednison, voor tenminste 28 dagen) in 58,3% van het MTX-cohort, in 52,8% van het ciclosporinecohort, in 49,4% van het MMF-cohort en in 35,2% van het azathioprinecohort.
- 25

Aanbeveling

De eerste keuze voor systemische therapie in de behandeling van scleritis bestaat uit NSAID's (in combinatie met een maagbeschermer).

Doseringsadviezen:

- Naproxen 250 tot 500 mg, 2dd;
- Ibuprofen 300 tot 600 mg, 2 tot 3 dd;
- Indometacine 25 tot 50 mg, 2 tot 3 dd.

Dit kan, al dan niet, gegeven worden in combinatie met topicale therapie met NSAID's of corticosteroïden, waarbij de keuze afhankelijk is van de ernst en lokalisatie van de scleritis. Eventueel kan overwogen worden tacrolimus- of ciclosporine oogzalf als alternatief te overwegen voor topicale therapie.

Overweeg, indien dit onvoldoende verbetering geeft binnen 6 weken, over te schakelen naar orale corticosteroïden (dosering als bij algemeen niet-infectieuze uveitis, zie bijlage 6.3).

De eerste keuze voor corticosteroid-sparende medicatie is methotrexaat (dosering 10 tot 25 mg/week oraal of subcutaan, in combinatie met foliumzuur 5 mg). Als alternatief kunnen ciclosporine of MMF gegeven worden.

Overweeg een subconjunctivale of sub-tenon triamcinolon acetonide injectie te plaatsen bij patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende, anterieure scleritis, die niet reageren op of intolerant zijn voor topicale therapie dan wel systemische NSAID's en die niet in aanmerking komen voor systemische steroïden of corticosteroid-sparende therapie.

Overweeg, in samenspraak met internist-immunoloog of reumatoloog, rituximab of monoklonale TNF-a-remmers te geven bij patiënten met therapieresistente scleritis (i.e. onvoldoende verbetering van ziekte-activiteit bij combinatietherapie van orale prednison >10 mg/dag met tenminste een corticosteroid-sparend middel) als alternatief voor alkylerende middelen als cyclofosfamide en chloorambucil.

5

Literatuur

Albini TA, Zamir E, Read RW, et al. Evaluation of subconjunctival triamcinolone for nonnecrotizing anterior scleritis. *Ophthalmology* 2005;112(10):1814-20.

10 Jachens AW, Chu DS. Retrospective review of methotrexate therapy in the treatment of chronic, noninfectious, nonnecrotizing scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):487-92.

Johnson KS, Chu DS. Evaluation of sub-Tenon triamcinolone acetonide injections in the treatment of scleritis. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):77-81.

Kolomeyer AM, Ragam A, Shah K, et al. Cyclo-oxygenase inhibitors in the treatment of chronic non-infectious, non-necrotizing scleritis and episcleritis. *Ocular Immunology & Inflammation* 2012a;20(4):293-9.

15 Kolomeyer AM, Ragam A, Shah K, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of chronic non-infectious, non-necrotizing scleritis. *Ocular Immunology & Inflammation* 2012b;20(2):113-8.

Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate Mofetil after Methotrexate Failure or Intolerance in the Treatment of Scleritis and Uveitis. *Ophthalmology* 2008;115(8):1416-21.

20 Sohn EH, Wang R, Read R, et al. Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology* 2011;118(10):1932-7.

Suhler EB, Lim LL, Beardsley RM, et al. Rituximab therapy for refractory scleritis: results of a phase I/II dose-ranging, randomized, clinical trial. *Ophthalmology* 2014;121(10):1885-91.

Wieringa WG, Wieringa JE, ten Dam-van Loon NH, et al. Visual outcome, treatment results, and prognostic factors in patients with scleritis. *Ophthalmology* 2013;120(2):379-86.

25

Addendum hoofdstuk 6

Bijlage 6.1 TBC

5 Bijlage 6.2 Lues

Bijlage 6.3 Toelichting behandeling met corticosteroiden en corticosteroid-sparende medicatie

Bijlage 6.4 Biologicals

10

Bijlage 6.1 TBC gerelateerde uveitis

Er zijn aanwijzingen dat tuberculose niet alleen een directe maar ook een indirecte oorzaak voor inflammatie in het algemeen en uveitis in het bijzonder kan zijn (Llorenç, 2014; Mack 2009; Tufariello 2003). Het betreft hier uveitis patiënten met een positieve IGRA-test bij initiële screening, die verder geen andere oorzaken voor hun uveitis beeld hebben. De IGRA-test is beter in staat latente tuberculose op te sporen dan de tuberculine-test (Ang, 2012a). Vooralnog is een VOK-punctie niet zinvol, omdat er geen IGRA test is voor oogvocht.

15

20

In tegenstelling tot de klassieke tuberculose infectie, die zich kenmerkt door een granulomateuze ontsteking, met in het oog onder andere choroidale granulomen, toont de IGRA-positieve uveitis groep een zeer breed klinisch spectrum. Echter lijkt er vaker dan gemiddeld sprake te zijn van een occlusieve retinale vasculitis of een serpiginoso-achtige chorioretinitis (Ang 2012b; Gupta, 2010; La Distia Nora, 2014). Meerdere retrospectieve onderzoeken laten zien dat in deze IGRA-positieve uveitis patiënten de IGRA-uitslag sterk verhoogd is (met name in vergelijking met titers bij actieve pulmonale tuberculose) (Gineys, 2011; La Distia Nora, 2014). Gineys (2011) stelt voor om pas bij een IGRA-titer hoger dan 2 U/ml aan een tuberculose-geassocieerde uveitis te denken.

25

30

Hoewel er vooralsnog alleen laaggradig wetenschappelijk bewijs is, zijn er sterke aanwijzingen uit retrospectieve cohort studies dat bij IGRA-positieve uveitis patiënten een behandeling met een volledige tuberculostatische behandeling (ATT) curatief kan zijn. In de studie van Llorenç et al. (2014), werden 37 patiënten behandeld met ATT, 89% bereikte remissie zes maanden na afronding van ATT. Shangvi (2011) rapporteerde een remissie van 67% na één jaar, maar deze patiënten werden alleen met ATT behandeld, zonder additionele immunosuppressieve behandeling. In ons eigen cohort (La Distia Nora, 2014) had 91% van de patiënten remissie bereikt één jaar na start van ATT, in tegenstelling tot slechts 40% van de patiënten die alleen met immunosuppressiva waren behandeld.

35

40

Bij ernstige visusbedreigende uveitis zonder bekende oorzaak met positieve IGRA, kan overwogen worden, indien het klinisch beeld hier aanwijzingen toe geeft, een volledige tuberculostatische behandeling op te starten aangevuld met hoge dosering steroiden. In andere gevallen en bij patiënten met een bekende oorzaak voor de uveitis in combinatie met een positieve IGRA test, die met immunosuppressieve therapie behandeld dienen te worden, volstaat profylactisch behandeling met isoniazide, eventueel gecombineerd met rifampicine of een combinatie van isoniazide en rifampicine in de vorm van rifinah en vitamine B6 20 mg. Indien een lokale behandeling voldoende is hoeft in de eerste instantie geen tuberculostatica voorgeschreven te worden.

45

Bij start van de behandeling is het raadzaam patiënt frequent te controleren omdat in de eerste twee weken een adverse reactie kan ontstaan, een zogeheten Jarisch-Herxheimer respons (Cheung, 2009). Tuberculostatika worden in samenwerking met een internist, longarts of reumatoloog voorgeschreven, echter is het de behandelend oogarts die de indicatie tot behandeling stelt. Voor de precieze combinatie en het behandelingschema wordt verwezen naar de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT, 2005).

10

Literatuur

- Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis* 2009;13:432-5.
- Ang M, Hedayatfar A, Zhang R, et al. Clinical signs of uveitis associated with latent tuberculosis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012b;40:689-96.
- Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmol* 2009;116:1391-6.
- Ang M, Wong W, Ngan CC, et al. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye* 2012a;26:658-65.
- Bansal R, Gupta A, Gupta V, et al. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2008;146:772-9.
- Cheung CMP, Chee SP. Jarisch–Herxheimer reaction: paradoxical worsening of tuberculosis chorioretinitis following initiation of antituberculous therapy. *Eye* 2009;23:1472–1473.
- Gineys R, Bodaghi B, Carcelain G, et al. QuantiFERON-TB gold cut-off value: implications for the management of tuberculosis-related ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2011;152:433-40 e1.
- Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010;149:562-70.
- La Distia Nora R, van Velthoven MEJ, ten Dam-van Loon NH, et al. Clinical Manifestations of Patients with Intraocular Inflammation and Positive QuantiFERON–TB Gold In-Tube Test in a Country Non-endemic for Tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 2014;157:754–761.
- Llorenç V, González-Martin J, Keller J, et al. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis-related uveitis: from the tuberculin skin test to the new interferon gamma release assays. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e99-e107.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
- Shangvi C, Bell C, Woodhead M, et al. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye* 2011;25:475–480.
- Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003;3(9):578-90.
- Yeh S, Sen HN, Colyer M, et al. Update on ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:551-6.

40

Bijlage 6.2 Lues gerelateerde uveitis

Indien een positieve luesserologie gevonden wordt bij een uveitis patiënt tijdens de ingezette screening, dat wil zeggen zowel VDRL als THPA positief, waarbij de VDRL geldt als maat voor actieve infectie, dan dient patiënt door verwezen te worden naar

5 dermatoloog, infectioloog of neuroloog voor verdere evaluatie (waaronder eventueel lumbaalpunctie voor serologiebepaling). Een patient kan ook verwezen of behandeld worden indien er uitsluitend een positieve THPA gevonden wordt en er onduidelijkheid bestaat over een adequate lues-behandeling in het verleden. Uveitis in het kader van een lues infectie moet gezien worden als een neurolues en ook als zodanig behandeld

10 worden. De behandeling van neurolues is penicilline G (zie verder de LCI-richtlijn, 2011 en de European Guideline on the Management of Syphilis, 2014).

Bijlage 6.3 Behandeling met corticosteroiden en toelichting bij corticosteroid-sparende medicatie

5 Studies met immuunsuppressiva in de behandeling van autoimmuun-oogziekten zijn schaars. Het is moeilijk om grote aantallen patiënten te includeren omdat uveitis weinig voorkomt en er is geen “gouden standaard” therapie, waar een nieuw medicijn mee kan worden vergeleken. Daarnaast maakt het wisselende natuurlijke beloop het moeilijk om de ene studie te vergelijken met de andere. Centraal in de behandeling staan nog steeds de corticosteroiden.

10 Hieronder worden frequent toegepaste systemische immuunsuppressiva voor de behandeling van autoimmuun-oogziekten besproken waarbij de nadruk ligt op therapie met corticosteroiden. De genoemde doserings- en controleschema’s zijn voorbeelden. Omdat de systemische behandeling met immunosuppressiva veel complicaties op intern gebied kent, wordt er vanuit gegaan dat systemische behandeling toegepast wordt in
15 nauwe samenwerking met een immunoloog, internist of reumatoloog met expertise op dit gebied.

6.3.1 Corticosteroiden

20 Corticosteroiden worden in farmacologische doses gegeven om patiënten met immunologische afwijkingen van het oog te behandelen. Veel van de farmacologische toepassingen zijn empirisch, het klinische effect noch het mechanisme zijn duidelijk bevestigd. Chronische therapie heeft nogal wat bijwerkingen, dit varieert van suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as en Cushing’s syndroom tot infecties en mentale veranderingen. Factoren die zowel invloed hebben op het therapeutische effect als op de bijwerkingen omvatten:

- de farmacologische hoeveelheden corticosteroid;
- de dagelijkse dosering en tijdstip van de medicatie op de dag;
- de individuele verschillen in corticosteroid metabolisme;
- de duur van de behandeling.

30 De aanpak van corticosteroiden onttrekking om bijnierinsufficiëntie en de recidiverende activiteit van de onderliggende ziekte te voorkomen, wordt apart besproken.

6.3.1.1 Criteria voor behandeling

35 Acute noodzaak:
een hoge dosering corticosteroiden kan met weinig risico toegepast worden gedurende een paar dagen en kan daarom gebruikt worden in urgente situaties.

Chronische therapie:
40 in minder urgente omstandigheden moeten voor- en nadelen van een corticosteroid voorzichtig worden gewogen. Het ziektebeeld moet nauwkeurig gevolgd te worden om het therapeutische effect te beoordelen. Corticosteroiden kunnen niet aan één stuk door worden gegeven zonder nadelige effecten (zie tabel 3.1 voor het bijwerkingenprofiel). Een prednisondosering van 5 mg/dag kan
45 bijvoorbeeld al leiden tot botverlies.

Tabel 6.3.1 **Belangrijkste bijwerkingen van glucocorticoïden**

| |
|--|
| gewichtstoename |
| infecties: onder andere activatie latente TBC |
| vertraagde wondgenezing |
| onderdrukking bijnierfunctie diabetes mellitus |
| remming van de groei |
| osteoporose |
| aseptische botnecrose |
| myopathie |
| striae |
| cataract |
| glaucoom |
| hypertensie |
| atherosclerose |
| psychose |
| slapeloosheid |
| nervositeit |

6.3.1.2 Dosering

Dosering en manier van toepassing zijn afhankelijk van de ernst van de ziekte.

- 5 Corticosteroïd therapie wordt gewoonlijk toegepast in suprafysiologische doseringen.

Parenterale therapie:

- 10 parenterale toepassing met hoge doseringen wordt toegepast in noodgevallen, zoals dreigende blindheid. In een dergelijk geval kan 1000mg methylprednisolon intraveneus toegediend worden (in 1 uur, bij snellere toediening zijn aritmieën en infarct beschreven). Bij hypokaliëmie dient eerst het serumkalium gecorrigeerd te worden.

Orale therapie:

- 15 Orale toepassing wordt meestal gebruikt voor chronische therapie. Corticosteroïden worden snel opgenomen en hebben een relatief korte plasmahalfwaardetijd (1,5 tot 5 uur), de biologische halfwaardetijd is veel langer en is afhankelijk van het type corticosteroïd. In geval van ernstige ontsteking waarbij bijvoorbeeld de macula of nervus opticus bedreigd wordt, zal gestart worden met een hoge dosering corticosteroïden dat wil zeggen 1 tot 2 mg prednison per kg of equivalent hiervan. Milde immuunsuppressie wordt bereikt met 0,5 mg/kg. De dosering wordt geleidelijk aan afgebouwd, de snelheid is afhankelijk van de klinische respons. Nadat een ernstige ontsteking in remissie is gekomen kan in de praktijk gewoonlijk afgebouwd worden met stappen van 10 mg
- 20
- 25 per week tot een dagdosering van 40 mg per dag en vervolgens met stappen van 5 mg per week tot 15 mg en verder met stappen van 2,5 mg tot 0 (zie tabel 6.3.2).

Tabel 6.3.2 Voorbeeld doseringsschema voor gebruik van corticosteroiden

| Parameter | Advies | Aanvullende opmerkingen |
|------------------------------------|---|--|
| Maximale orale dosering volwassene | 60 tot 80 mg/dag | |
| Onderhoudsdosering volwassene | ≤10 mg/dag | |
| Voorbeeld afbouwschema | ≥40 mg/dag: 40 tot 20 mg/dag: 20 tot 10 mg/dag: ≤10 mg /dag: | Minderen met 10mg/dag elke één tot twee weken Minderen met 5 mg/dag elke één tot twee weken Minderen met 2,5 mg/dag elke één tot twee weken Minderen met 1 tot 2,5 mg/dag elke één tot vier weken |
| Controle | Zie tabel 6.3.5 | |
| Aanvullende behandeling | Calcium 1000 mg en vitamine D 800 IU dagelijks Alendronaat 70 mg per week of Actonel 35 mg per week Zie ook richtlijn osteoporose profylaxe | |

5 De eigen cortisol productie is circa 13 tot 20 mg per dag, overeenkomend met ± 4 mg prednison. Dit betekent dat bij afbouwen vanaf 5 mg prednison onderhoudstherapie per dag de eigen bijnier weer tot productie moet komen van cortisol en er hypocorticisme-klachten kunnen ontstaan. Klachten van corticosteroid-onttrekking uiten zich meestal met misselijkheid en braken eventueel gevolgd door hypotensie en elektrolytstoornissen.

10 De om de andere dag dosering is bedacht in een poging om deze ongewenste bijwerkingen en dagelijkse chronisch hoge doseringen van corticosteroidtherapie te voorkomen. Helaas is de om de andere dag therapie minder effectief bij patiënten die een hoge dosering corticosteroiden nodig hebben.

15 Hoge dosering orale corticosteroiden wordt niet langer dan één maand gegeven. Als de ziekte van de patiënt verergert tijdens hoge dosering prednison of als er geen respons optreedt na twee tot vier weken, dan kan een ander immuunsuppressief middel overwogen worden

20 6.3.1.3 Bijwerkingen door chronisch corticosteroid gebruik

Het doel van corticosteroid therapie is, net zoals met alle therapieën, om het maximale effect te behalen met een minimum aan bijwerkingen.

25 Zowel endogene als exogene corticosteroiden hebben een negatieve weerslag door onderdrukking van hypothalamic corticotropin-releasing hormoon (CRH) productie en het hypofyse corticotropin (ACTH). Dit leidt tot bijnieratrofie en verlies van cortisol secretie.

30 Patiënten die een dosering corticosteroid hebben gekregen gedurende minder dan twee weken en patiënten die behandeld zijn met “om de andere dag” corticosteroid therapie zijn niet at risk voor hypocorticisme. Zulke patiënten hoeven niet getest te worden om hun bijnierfunctie te controleren. In geval van acute stress zoals een operatie onder algehele anesthesie, moet indien langer dan 14 dagen corticosteroiden toegepast zijn, een corticosteroiden-stressschema toegepast worden in overleg met de anesthesist.

35 Verminderen van de corticosteroid bijwerkingen:

Corticosteroid geïnduceerde osteoporose: reeds bij 5 mg prednison per dag bestaat een toegenomen fractuurrisico. Hogere doseringen corticosteroid zullen tot sneller

botverlies leiden, zeker als er meer risicofactoren voor osteoporose aanwezig zijn. Ter preventie van corticosteroïd geïnduceerde osteoporose wordt geadviseerd:

- bisfosfonaten;
- calcium;
- 5 – vitamine D;
- oefeningen: hierdoor kan het risico van myopathie en osteoporose verminderen.

6.3.1.4 Contra-indicaties corticosteroïden

- 10 – overgevoeligheid voor prednison of voor een component van de oplossing of tabletten;
- infecties, sepsis;
- maligniteiten.

6.3.1.5 Patiënteducatie

- 15 – waarschuw chirurg of tandarts vóór operatieve ingreep;
- waarschuw als tekenen van infectie zich voordoen;
- vermijd abrupte stopzetting wanneer men lange-termijn therapie krijgt;
- stop of verminder het medicijn niet zonder contact op te nemen met de arts;
- draag een identificatiekaart of armband bij U waarin staat dat U deze medicijnen
- 20 gebruikt.

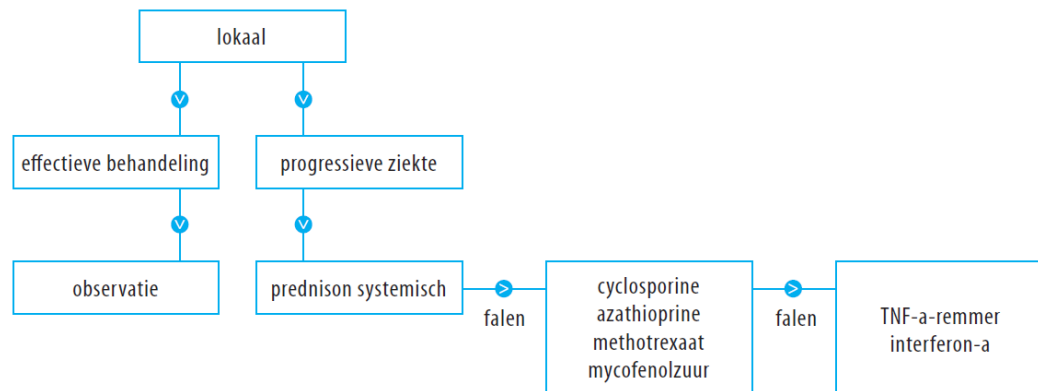
6.3.1.6 Advies voor de praktijk

- pas de laagst mogelijk chronische dosering toe;
- bouw bij gebruik van langer dan twee weken geleidelijk af, zie afbouwschema;
- 25 – na langdurig gebruik een glucocorticoïd-stressschema bij ingrepen;
- combinatie met NSAID'S verhoogt de kans op maagulcera;
- denk aan osteoporosepreventie;
- afbouwen van prednison is vrijwel altijd mogelijk.

6.3.2 Overige immuunsuppressiva

Bij onvoldoende effectiviteit van corticosteroiden of bij progressieve ziekte, zal er voor gekozen worden corticosteroid-sparende therapie te starten (zie figuur 6.1). Er kan ook gekozen worden om direct met corticosteroid-sparende therapie te starten, zonder tussenkost of gelijktijdige behandeling met corticosteroiden. De meest gebruikte corticosteroid-sparende medicatie wordt kort toegelicht.

Figuur 6.1 Stroomschema behandeling niet-infectieuze uveitis



10

6.3.2.1 Azathioprine

Azathioprine (Imuran→) is een purineantagonist, behorend tot de groep van antimetaboliëten: stoffen die de aanmaakprocessen (metabolisme) van essentiële bestanddelen voor de handhaving en deling van de celremmen. Het is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). Intracellulair leidt 6-MP tot cytotoxiciteit als gevolg van inbouw in het DNA, remming van de purinebiosynthese en van de endonucleaserepareeractiviteit van DNAPolymerase.

15

Het wordt hepatisch gemetaboliseerd via drie 'competing pathways' (thiopurinemethyltransferase (TPMT), xanthineoxidase en hypoxanthine-guaninefosforibosyl transferase). Twee procent wordt onveranderd renaal uitgescheiden. Het therapeutisch effect kan pas na 6-12 weken worden beoordeeld.

20

Bijwerkingen

- 25 - zeer vaak (>10%): dosisafhankelijke en meestal reversibele leukopenie en beenmergsuppressie;
- infecties, bloedingen, blauwe plekken;
- acute beenmergdepressie bij 1:300 patiënten met genetisch bepaalde verlaagde TPMT-activiteit;
- 30 - gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid en diarree;
- overgevoelighedsreacties; huiduitslag; alopecia diffusa;
- leverfunctiestoornissen; pancreatitis.

Dosering

- aanvangsdosis: 1 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag;
- afhankelijk van de klinische reactie (gastro-intestinale bijwerkingen en overgevoeligheidsreacties) en de hematologische tolerantie kan dosis opgehoogd worden:
 - na zes tot acht weken dosis verhogen met 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per vier weken;
 - maximale dosering: 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag;
 - staken indien geen klinisch effect na 12 tot 16 weken; afbouwen niet zinvol.

Controles

Voor aanvang, daarna wekelijks gedurende de eerste vier weken, vervolgens tweewekelijks en na twee maanden bij stabiele dosering drie-maandelijks: bloedbeeld (inclusief leukocyten met differentiatie), amylase, lever- en nierfunctie.

6.3.2.2 Ciclosporine

Ciclosporine A (CsA, Neoral→) is een immunosuppressivum dat specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten remt. Gezien het potentiële bijwerkingenpatroon wordt aangeraden therapie met ciclosporine in te stellen in samenwerking met een op dit gebied ervaren internist.

Het wordt gemetaboliseerd in de lever via cytochroom P450 3A4 iso-enzym en eliminatie verloopt via de feces. De resorptie vertoont grote inter- en intra-individuele variatie (daarom kan eventueel een dalspiegel bepaald worden). Het therapeutisch effect is na één tot twee weken te verwachten.

Bijwerkingen

- zeer vaak (>10%): nefrotoxiciteit (dosisafhankelijk, soms irreversibel), hypertensie, tremor, hoofdpijn, hyperlipidemie;
- vaak (1 tot 10%): paresthesie, anorexia, maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree), tandvleeshyperplasie, gestoorde leverfunctie, hyperurikemie, hyperkaliemie, hypomagnesiëmie (vooral in de peri-transplantatieperiode), spierkrampen, spierpijn, botpijn, hypertrichose, moeheid.

Dosering

Een effectieve dosis is 3 tot 5 mg/kg/dag (maximaal <5 mg/kg/dag).

Controles

- bij aanvang: controle van bloeddruk, bloedbeeld, glucose, leverbiochemie- en nierfunctie, urinezuur, magnesium en lipiden;
- eens per twee weken gedurende de eerste drie maanden en daarna vervolgens één keer per maand: controle van bloeddruk en nierfunctie, en op indicatie: bloedbeeld, glucose, leverbiochemie en urinezuur;
- na eerste zes weken en elke drie maanden na start: ook controle van gewicht, bloedbeeld, glucose, leverbiochemie, lipiden en urinezuur;
- het meten van bloed- of plasmaspiegels is noodzakelijk, indien de patiënt een geneesmiddel gebruikt dat de ciclosporine-spiegel kan verhogen of verlagen: ciclosporine-dalspiegel bepalen (vanaf eerste controlebezoek).

6.3.2.3 Methotrexaat

Methotrexaat (MTX, Ledertrexaat→) is een foliumzuurantagonist, behorend tot de groep van antimetaboliëten: stoffen die de aanmaakprocessen (metabolisme) van essentiële bestanddelen voor de handhaving en deling van de cel remmen. MTX blokkeert een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en de celdeling. Het heeft immunomodulerende eigenschappen en een antiproliferatief effect op lymfocyten. Een klein deel wordt hepatisch gemetaboliseerd en excretie vindt voornamelijk renaal plaats. Het therapeutische effect wordt gewoonlijk bereikt binnen zes weken, met een verbetering van de toestand van de patiënt na een volgende periode van 12 weken of meer.

Bijwerkingen

- gastro-intestinaal: verminderde eetlust, misselijkheid, braken, diarree, slijmvlieschade mond/maag-darmkanaal (teken van toxiciteit);
- moeheid, anorexie, koorts, koude rillingen, manifest worden van latente diabetes mellitus;
- beenmergsuppressie: anemie/leukopenie/trombopenie;
- foliumzuur deficiëntie: MCV (indien MCV >100 (fl) overleg met internist);
- lever: acute leve insufficiëntie, fibrose/cirrose bij chronisch gebruik;
- MTX-osteopathie (pijn, osteoporose en compressiefractuur, meestal distale tibia).
- neurologisch: hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, troebel zien, afasie, parese, convulsies;
- pulmonaal: interstitiële pneumonitis (zeldzaam, acuut, reversibel, maar potentieel dodelijk), chronische interstitiële obstructieve longziekte;
- urogenitaal: nefropathie, menstruele disfunctie, libidoverlies, impotentie, defecte spermatogenese, hematurie;
- huid: exantheem/urticaria, fotosensibiliteit, TEN, pigmentverschuivingen, alopecia, ecchymose, teleangiëctasieën, acne, furunculose;
- radiotherapie in verleden kan 'radiation recall dermatitis' geven;
- MTX geeft mogelijk een verhoogd risico op (huid)tumoren.

Dosering

- gebruikelijke dosis in de oogheelkunde: oraal 5 tot 25 mg/week;
- startdosering van 7,5 tot 10 mg eenmaal per week wordt gegeven als een enkele dosis;
- als MTX goed verdragen wordt en bloedonderzoek geen afwijkingen laat zien, kan de dosering na vier weken opgehoogd worden tot 15 mg/week. Maximale dosering niet hoger dan 20 tot 25 mg;
- foliumzuursuppletie: 5 mg foliumzuur op een niet-MTX-dag per week (voorkomt mogelijk de toxische effecten). Bij doseringen boven 15 mg/week is het advies tweemaal per week 5 mg te suppleren.

Controles

- anamnese: infecties, kans op zwangerschap, alcoholgebruik
- voor aanvang, eventueel na één week en in ieder geval na vier weken alsook bij verhogen van de dosering: iedere vier tot acht weken tot een stabiele dosis is bereikt, vervolgens minimaal eens per 8 tot 12 weken:
 - bloedbeeld (inclusief trombocyten, leukocyten met differentiatie);
 - lever- en nierfunctie;
 - albumine;

10 Voor aanvang: X-thorax (max 2 jaar oud), Hb, Leuco's, Trombo's, creat, ALAT, Alb, op indicatie HIV, Hepc, B, (voor aanvang en om de 3-4 maanden controleren, in de eerste 3 maanden maandelijks).

6.3.2.4 Mycofenolaatmofetil, mycofelonzuur

15 Mycofenolaatmofetil (MMF, Cellcept→, Myfortic→) is een prodrug van mycofenolzuur, dit is een remmer van het enzym inosine-5'-monofosfaat dehydrogenase (IMPDH). Hierdoor wordt de synthese van guanosidenucleotiden geremd. De enzymremming is reversibel en niet-competitief. Het geeft een cytostatisch effect op B- en T-lymfocyten wat vrij specifiek is omdat B- en T-lymfocyten afhankelijk zijn van dit enzym voor de DNA-synthese, terwijl andere cellen ook een zogenaamde salvage pathway hebben voor de DNA synthese.

20 Mycofenolzuur wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metaboliet. Eliminatie gebeurt voornamelijk via de nieren.

25 *Bijwerkingen*

- gastro-intestinaal: (zeer vaak) misselijkheid, braken, diarree, ontstekingen, (vaak) bloedingen, ulcus;
- hematologisch: (zeer vaak) leukopenie, (vaak) trombocytopenie, anemie, (zelden) ernstige beenmergdepressie;
- 30 - infecties: (zeer vaak) herpes, (vaak) hepatitis, (zelden) CMV, infectieuze endocarditis, tbc, luchtwegen;
- neurologisch: (zelden) progressieve multifocale leukencephalopathie, convulsies, depressies;
- overig: lever- en nierfunctiestoornissen, hoofdpijn, malaise, carcinomen van de
35 huid, lymfomen.

Dosering

- startdosering:
 - Cellcept: 2 dd 500 mg, als goed verdragen verhogen naar 2 dd 750 mg.
 - 40 - Myfortic: 2 dd 360 mg, als goed verdragen verhogen naar 2 dd 720 mg.
- gebruikelijke dosering voor Cellcept is 2 dd 1000 mg, kan tot 2 dd 1500 mg verhoogd worden.

Controles

- 45 - voor aanvang: Quantiferon, hepatitis B en C, lever- en nierfunctie, bloedbeeld.
- na 1-4 weken halve dosering: controle bloedbeeld, lever- en nierfunctie. Als medicatie goed verdragen wordt, dan kan naar volle dosering gegaan worden en na één maand en twee maanden het bloedonderzoek herhalen. Nadien driemaandelijks controles als de waardes goed blijven.

- bij aanwijzingen voor infecties, onverwachte blauwe plekken of bloedingen, patiënt contact met behandelaar laten opnemen.

5 **Literatuur**

Aangepast uit: Systemisch therapie in de Oogheelkunde, Prelum Uitgevers, 2013.

Bijlage 6.4 Biologicals

Voor de chronische therapie en als steroïd-sparende therapie worden diverse immuunsuppressiva gebruikt zoals azathioprine, ciclosporine, mycofenylaten en methotrexaat. Door de biotechnologische ontwikkeling zijn biologicals, zoals de TNF- α remmers, een nieuwe mogelijkheid voor de behandeling van patiënten met uveïtis (zie Addendum TNF-alfa remmers bij richtlijn Uveïtis, 2012). Van biologicals zoals de TNF- α remmers verschenen na 2000 kleine studies voor refractaire uveïtis. Vooral van infliximab en adalimumab is therapeutische effectiviteit aangetoond bij uveïtis. De circulerende anti-TNF receptor etanercept wordt meestal niet geadviseerd bij de behandeling van uveïtis, vooral omdat dit mogelijk gepaard kan met exacerbatie van de uveïtis.

Vóór behandeling met deze middelen is het noodzakelijk om TBC en virale hepatitis uit te sluiten. In het geval van een intermediaire uveïtis dient ook multiple sclerose uitgesloten te worden omdat anti-TNF therapie een exacerbatie van MS kan veroorzaken.

Het ligt in het vooruitzicht dat door verdere biotechnologische ontwikkeling meer effectieve therapeutische mogelijkheden zullen ontstaan.

20

Hoofdstuk 7 Chirurgische ingrepen

Uitgangsvraag

5 Hoe kan uveitis chirurgisch behandeld worden?

Deelvragen

- 7.1 Draagt een vitrectomie bij aan vermindering van inflammatie, vermindering van cystoid macula oedeem, resolutie van sereuze ablatio retinae, visusverbetering of vermindering van floaters?
- 10 7.2 Is een vitrectomie met inbrengen van siliconenolie effectief in de behandeling van chronische hypotonie bij uveitis?
- 7.3 Kan rheimatogene ablatio retinae bij acute retina necrose voorkómen worden door preventieve vitrectomie?
- 15 7.4 Wat zijn de risico's van chirurgisch ingrijpen en hoe verhouden die zich tot de risico's van vitrectomie bij ogen zonder uveitis?
- 7.5 Zijn de aanbevelingen gelijk voor infectieuze en niet-infectieuze uveitis?

20 Inleiding

Voor afwegingen en adviezen omtrent perioperatieve zorg met betrekking tot patiënten met uveitis bij wie een electieve intra-oculaire ingreep wordt overwogen, verwijzen we naar het addendum bij dit hoofdstuk. Het hoofdstuk zelf behandelt de vraag hoe uveitis chirurgisch behandeld kan worden. Intermediaire uveitis en panuveitis kunnen gepaard gaan met uitgebreide vitritis en glasvochttroebelingen met visusvermindering of 25 persistierend cystoid macula-oedeem (CME). Deze chronische vitritis kan soms resistent zijn voor behandelingen met corticosteroiden of systemische immunosuppressiva. Bij een unilaterale vitritis kan daarom een lokale medicamenteuze en/of chirurgische behandeling de voorkeur hebben boven het geven van systemische medicatie. 30 Chronische uveitis kan tot hypotonie leiden door membraanvorming over het corpus ciliare. Bij pars plana vitrectomie (PPV) wordt het corpus vitreum (en de ontstekingscellen en -mediatoren uit het oog) verwijderd, wat tot vermindering van de chronische ontstekingsactiviteit kan leiden. De vraag is wat de effectiviteit is van een pars plana vitrectomie (PPV) bij chronische vitritis en of deze operatie tot verbetering 35 van de prognose leidt. Er wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen profylactische en therapeutische vitrectomie.

Zoeken en selecteren

40 Voor de eerste drie deelvragen is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's, systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van chirurgische behandeling van uveitis wordt onderzocht. De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 45 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van chirurgische behandeling van uveïtis;
- rapportage van ten minste één van de volgende uitkomstmaten: verandering in visus, ontstekingsactiviteit (vitritis), macula oedeem, hypotonie;
- 5 – follow-up duur van ten minste zes maanden;
- ten minste tien patiënten geïncludeerd.

Er werden op basis van bovengenoemde criteria acht artikelen geselecteerd.

- 10 Daarnaast is er een aanvullende search gedaan voor de deelvraag naar de effectiviteit van vitrectomie ter voorkoming van ablatio retinae bij acute retina necrose (ARN) (zie bijlage 'Zoekverantwoording').

15 De literatuurzoekactie leverde 132 treffers op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van chirurgische behandeling van uveïtis ter preventie van ablatio retinae;
- follow-up duur van ten minste zes maanden;
- ten minste tien patiënten geïncludeerd.

20

Er werden op basis van bovengenoemde criteria vier artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

- 25 Er werden twee (pilot) RCT's en tien retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken gevonden. Twee van deze onderzoeken betroffen juveniele uveïtis en vier keken naar profylactische vitrectomie bij ARN.

- 30 De RCT van Quinones (2010) includeerde 16 patiënten (20 ogen) met hardnekkige intermediaire uveïtis geassocieerd met een visus daling tot 20/30 of lager ondanks behandeling met glucocorticoïden of NSAID's. De RCT vergeleek vitrectomie (N=9 patiënten (11 ogen)) met medicamenteuze behandeling (N=7 patiënten (9 ogen)). Medicamenteuze behandeling startte initieel met methotrexaat eventueel aangevuld met mycofenylaate motefil of cyclosporine indien de actieve ontsteking bij de maximale dosis methotrexaat aanhield. De resultaten werden bij een follow-up duur van 18 maanden gerapporteerd.
- 35

- 40 De RCT van Tranos (2006) includeerde 23 patiënten (23 ogen) met chronische intermediaire uveïtis of uveïtis posterior en daaraan gerelateerd cystoid macula oedeem, niet reagerend op medicamenteuze behandeling na drie maanden, en waarbij de ontsteking onder controle was. De RCT vergeleek vitrectomie (N=12 patiënten (12 ogen)) met medicamenteuze behandeling (N=11 patiënten (11 ogen)). De patiënten die vitrectomie ondergingen, kregen voorafgaand aan de vitrectomie en drie tot zes weken na de vitrectomie een kuur orale prednisolon. De patiënten in de medicamenteuze groep werden behandeld met systemische glucocorticoïden en/of immunosuppressiva (type medicatie, duur en dosis niet gerapporteerd). De resultaten werden bij een follow-up duur van zes maanden gerapporteerd.
- 45

De resultaten van de studies konden niet gepoold worden wegens verschillend gedefinieerde uitkomstmaten en/of ontbrekende data. Vanwege de hogere bewijskracht van RCT's worden de resultaten van de retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken beperkt beschreven.

5

Voor meer gedetailleerde informatie over de geselecteerde studies wordt verwezen naar de bijlage 'Evidence-tabellen'.

10 De resultaten worden hieronder per uitkomstmaat weergegeven. De resultaten voor chirurgie met achterlaten van siliconenolie, chirurgie bij juveniele uveitis en preventieve vitrectomie worden apart beschreven.

Pars plana vitrectomie

Visus

15 In beide RCT's werd de visus gemeten als verandering in Snellen visus (lijnen). Quinones (2010) liet een gemiddelde verbetering van 0,92 lijn (95%BI: -0,94 tot 2,78) zien in de chirurgische groep versus 0,56 lijn (95%BI: -0,48 tot 1,60) in de controlegroep. De invloed van cataract extractie heeft mogelijk de visusuitkomsten positief beïnvloed.

20 In de RCT van Tranos (2006) verbeterde de visus met 0,45 in de chirurgische groep versus 0,03 in de controlegroep. Bij 50% van de patiënten die PPV ondergingen trad er een verbetering van ≥ 2 Snellen lijnen op versus 18% van de patiënten in de controlegroep.

25 Hoewel in beide studies de visus meer verbeterde in de groep die PPV onderging, was het verschil tussen beide groepen niet statistisch significant.

Macula-oedeem

30 Beide RCT's rapporteerde de verandering in macula-oedeem (zichtbaar gemaakt middels fluorescentie angiografie – FAG of Optische Coherentie Tomografie – OCT). Quinones (2010) rapporteerde resolutie van macula-oedeem bij 3/3 patiënten (100%) in de chirurgische groep versus een verbetering bij 2/3 patiënten (66%) in de controlegroep.

35 Tranos (2006) rapporteerde een verbetering in 4/12 ogen (33%) in de chirurgische groep versus 1/7 ogen (14%) in de controlegroep.

De aantallen in de groepen waren te klein om een uitspraak te kunnen doen over (statistische) significantie.

Vitritis

40 Beide RCT's rapporteerden de ontstekingsactiviteit in het glasvocht. Quinones (2010) rapporteerde op een schaal van 1 tot 4 een gemiddelde afname van 2,00 (95%BI: 1,28 tot 2,72) in de chirurgische groep versus 1,17 (95%BI: 0,52 tot 1,82) in de controlegroep. Het verschil tussen beide groepen was niet statistisch significant.

45

Tranos (2006) vond op een schaal van 0 tot 4 een verbetering van 1,45 (SD: 1,12) in de chirurgische groep versus 0,27 (SD: 0,64) in de controlegroep. Het verschil tussen beide groepen was statistisch significant ($p=0,016$).

Hypotonie

Geen van beide RCT's rapporteerden hypotonie als complicatie/bijwerking ten gevolge van chirurgie.

5 Pars plana vitrectomie met siliconenolie injectie

Er waren twee retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken die het effect van PPV in combinatie met siliconenolie injectie onderzochten bij uveitis geassocieerde hypotonie.

Oogdruk

- 10 De studie van Dayani (2010) includeerde 11 patiënten (13 ogen) met chronische niet-infectieuze uveitis en geassocieerde persisterende oculaire hypotonie. De studie keek naar het effect van PPV met flucinolone acetonide implantaat en siliconenolie injectie. Uitkomstmaten waren verbetering van de visus (logMAR) en oogdruk (IOP). De visus verbeterde gemiddeld genomen van 1,7 (baseline) naar 1,5 (na 12 maanden follow-up) (p=0,34). De baseline IOP was 2,3 mmHg, 5,9 mmHg na 6 maanden follow-up (p=0,027) 15 en 5,1 mmHg na 12 maanden follow-up (p=0,003).

- De studie van Kapur (2010) includeerde 10 patiënten (12 ogen) met uveitis geassocieerde hypotonie en onderzocht het effect van PPV met intravitreale 20 siliconenolie injectie. Primaire uitkomstmaat was de verbetering van de oogdruk (IOP) gedefinieerd als een IOP ≥ 5 mmHg. De mediane preoperatieve IOP was 2 mmHg (range: 0 tot 7 mmHg). Na zes maanden follow-up hadden 6/12 ogen (50%) een IOP ≥ 5 mmHg en na één jaar follow-up hadden 3/9 ogen (33%) een IOP ≥ 5 mmHg (data van 9 ogen beschikbaar). De aantallen in de groepen waren te klein om een uitspraak te kunnen 25 doen over (statistische) significantie.

Pars plana vitrectomie bij juveniele uveitis

Twee retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken includeerden kinderen en 30 jongvolwassenen.

- De studie van Giuliani et al. (2010), 20 patiënten (28 ogen) met gemiddelde leeftijd van 11,2 jaar (range: 3 tot 16 jaar), onderzocht het effect van PPV op controle van de ontsteking (celactiviteit voorste oogkamer en/of glasvochttroebeling, gedefinieerd als ≤ 1 + cel voorste oogkamer en/of glasvochttroebeling). De gemiddelde follow-up duur was 35 13,5 maanden (range: 6 tot 29 maanden). Bij de laatste follow-up was er in 27/28 ogen (96%) controle van de ontsteking. Of dit verschil ten opzichte van de baselinemeting statistisch significant was, wordt niet vermeld.

- De studie van Trittibach et al. (2006), 23 patiënten (29 ogen) met gemiddelde leeftijd 40 van 14,5 jaar (range: 7,7 tot 19,9 jaar), onderzocht het effect van PPV op visus, macula oedeem en ontstekingsactiviteit in het glasvocht. De gemiddelde follow-up duur was 6,3 jaar (range: 0,2 tot 17,8 jaar). De gemiddelde visus (logMAR) verbeterde statistisch significant van 0,91 naar 0,33 (p <0,001) waarbij er mogelijk een positief effect is van bijkomende cataractextractie. 72% van de ogen had >2 Snellen lijnen verbetering tijdens 45 de follow-up periode. In 8/10 ogen (80%) met macula oedeem trad statistisch significante verbetering op 12 maanden postoperatief (p=0,021). De ontstekingsactiviteit in het glasvocht nam af van 1,63 naar 0,11 op een 0 tot 4 schaal zes weken postoperatief (p <0,001). Uit multivariate regressie analyse bleek dat lage preoperatieve visus en

aanwezigheid van macula oedeem statistisch significante voorspellende factoren te zijn voor de uiteindelijke postoperatieve visus.

Profylactische pars plana vitrectomie bij acute retinale necrose

5 Er waren vier retrospectieve onderzoeken die het effect van vitrectomie ter voorkoming van ablatio retinae bij patiënten met ARN onderzochten. In alle vier onderzoeken werd bekeken welke patiënten, naast medicamenteuze behandeling, profylactische vitrectomie hadden ondergaan en welke patiënten alleen medicamenteuze en laserbehandeling hadden gekregen. De gemiddelde follow-up duur in de onderzoeken
10 varieerde tussen de 25 en 45 maanden.

Ablatio retinae

De studie van Hillenkamp et al. (2009) met 27 patiënten (30 ogen) vond een statistisch
15 significante lagere incidentie van ablatio retinae in de groep die profylactische vitrectomie onderging (40% vs. 90%, $p=0,007$).

De studie van Luo et al. (2012) met 30 patiënten (37 ogen) maakte onderscheid naar anatomische locatie van de necrose (Holland's classificatie: zone 1: gebied binnen 1500 μm van de optische zenuw of binnen 3000 μm van het centrum van de macula, zone 2:
20 van zone 1 tot de vortex venen, zone 3: buitenste zone vanaf de vortex venen). De studie vond eveneens een lagere incidentie van ablatio retinae in de groep die profylactische vitrectomie onderging (12,5% vs. 42,9%, onbekend of dit verschil statistisch significant was). Echter, de necrose was minder uitgebreid in de groep die profylactische vitrectomie onderging.
25

In de studie van Ishida et al. (2009) met 17 patiënten (18 ogen) werd onderscheid gemaakt naar de locatie van de necrose (Holland's classificatie). Drie patiënten met zone 1 necrose ondergingen profylactische vitrectomie en ontwikkelden ablatio retinae. Bij de acht patiënten met zone 2 necrose die profylactische vitrectomie ondergingen,
30 ontwikkelde geen van de patiënten ablatio retinae. Bij de vier patiënten met zone 2 necrose die geen profylactische vitrectomie ondergingen, ontwikkelden er drie ablatio retinae (75%). Drie patiënten met zone 3 necrose die geen profylactische vitrectomie ondergingen, ontwikkelden geen van allen ablatio retinae.

35 De studie van Iwahashi-Shima et al. (2012) met 104 patiënten (104 ogen) maakte ook onderscheid naar anatomische locatie van de necrose (Holland's classificatie), maar vond een hogere incidentie van ablatio retinae in de groep die profylactische vitrectomie onderging (100% vs. 69,6%, onbekend of dit verschil statistisch significant was). De studie beschrijft een nadelig effect van profylactische vitrectomie in zone 3 patiënten,
40 het is niet af te leiden wat het effect in zone 2 patiënten is. Aan het einde van de follow-up duur was de incidentie van ablatio retinae 41,7% in de vitrectomie groep versus 25,0% in de controlegroep. De studie keek naar risicofactoren voor het ontstaan van een ablatio en vond met univariate logistische regressie een verhoogd risico bij mannen, n. opticus betrokkenheid en ernstige visusdaling bij presentatie, terwijl met stapsgewijze
45 multivariate logistische regressie alleen n. opticus betrokkenheid een risicofactor was. Vitrectomie was geen risicofactor of beschermende factor in deze analyses.

Bewijskracht van de literatuur

- Er werden twee kleine pilot RCT's gevonden en elf retrospectieve (dossier)onderzoeken zonder (vooraf gematchte) controlegroep en met veelal kleine patiënten aantallen. De bewijskracht van deze onderzoeken is laag (RCT's: geen of beperkte blindering, korte follow-up duur, onvoldoende power) tot zeer laag (retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken).

Conclusies

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Bij patiënten met hardnekkige of chronische intermediaire uveitis of uveitis posterior en geassocieerde visusdaling (20/30 of lager) en/of cystoid macula-oedeem die niet reageert op medicamenteuze behandeling, lijkt vitrectomie ten opzichte van medicamenteuze behandeling een gunstig effect te hebben op het verbeteren van de visus, macula-oedeem en vitritis. <i>Bronnen: (Quinones, 2010; Tranos, 2006)</i> |
|---------------------|---|

10

| | |
|--------------------------|---|
| Zeer laag (GRADE) | Het is onduidelijk of vitrectomie in combinatie met siliconenolie-injectie een gunstig effect heeft op het verbeteren van de oogdruk bij patiënten met uveitis geassocieerde oculaire hypotonie. <i>Bronnen: (Dayani, 2010; Kapur, 2010)</i> |
|--------------------------|---|

| | |
|--------------------------|--|
| Zeer laag (GRADE) | Profylactische vitrectomie lijkt een nadelig effect te hebben bij patiënten met zone 3 acute retinale necrose. Het is onduidelijk of bij zone 2 acute retinale necrose profylactische vitrectomie een gunstig effect heeft op het voorkomen van ablatio retinae. <i>Bronnen: (Hillenkamp, 2009; Ishida, 2009; Luo, 2012)</i> |
|--------------------------|--|

Overwegingen

- 15 Een pars plana vitrectomie bij uveitis kan in specifieke gevallen verbetering geven, vooral bij patiënten bij wie sprake is van chronische vitritis en glasvochttroebelingen en waarbij medicamenteuze behandeling niet of onvoldoende aanslaat. Bij unilaterale uveitis is men misschien eerder geneigd tot vitrectomie om systemische behandeling met immunosuppressiva eventueel te voorkomen. Hoewel de twee gevonden RCT's
- 20 suggereren dat vitrectomie een gunstig effect heeft op de visus, is dit effect mogelijk positief beïnvloed door cataractextractie tijdens de follow-up.

- 25 Bij voorkeur is er geen acute of onbehandelde actieve uveitis ten tijde van de pars plana vitrectomie, aangezien dit tot een verergering van de ontsteking kan leiden met ernstige complicaties. Een actieve uveitis kan gedefinieerd worden als: voorsegment activiteit gedefinieerd als meer dan een spoor cellen in de voorste oogkamer, uitgebreide retinale vasculitis of toenemende vitritis. Tijdens het perioperatieve traject wordt aangeraden

patiënten systemische corticosteroïden of perioculaire of intravitreale steroïde-injecties te geven ter voorkoming van het opvlammen van uveïtis.

5 Hoewel de toegevoegde waarde van siliconenolie op het verbeteren van de oogdruk niet duidelijk wordt uit de gevonden studies, wordt het toevoegen van siliconenolie bij hypotone ogen wel geadviseerd omdat dit bijdraagt aan een beter behoud van het oog.

10 Het effect van profylactische vitrectomie is onduidelijk en niet consistent tussen studies. Het lijkt zelfs een nadelig effect te hebben bij patiënten met zone 3 ARN. Het effect bij patiënten met zone 2 ARN werd niet duidelijk uit de studies.

Er is geen literatuur beschikbaar om deelvraag 4 en 5 te beantwoorden.

15 Vitrectomie kan ook diagnostisch ingezet worden. Dit komt in het hoofdstuk 3 Diagnostiek aan bod.

Aanbeveling

Overweeg pars plana vitrectomie indien er sprake is van therapieresistente glasvochttroebelingen of macula-oedeem. Voorwaarde hierbij is dat de uveïtis niet actief is (dat wil zeggen voorsegment activiteit minder dan een spoor cellen in de voorste oogkamer en geen uitgebreide retinale vasculitis).

20 Overweeg pars plana vitrectomie met siliconenolie bij patiënten met uveïtis geassocieerde oculaire hypotonie om het oog te behouden.

Profylactische vitrectomie bij patiënten met zone 3 acute retina necrose wordt niet geadviseerd.

Literatuur

- 25 Dayani PN, Chow J, Stinnett SS, et al. Pars plana vitrectomy, fluocinolone acetonide implantation, and silicone oil infusion for the treatment of chronic, refractory uveitic hypotony. *Am J Ophthalmol* 2011;152(5):849-56.
- Giuliari GP, Chang PY, Thakuria P, et al. Pars plana vitrectomy in the management of paediatric uveitis: the Massachusetts Eye Research and Surgery Institution experience. *Eye (Lond)* 2010;24(1):7-13.
- Gutfleisch M, Spital G, Mingels A, et al. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):345-8.
- 30 Hillenkamp J, Nolle B, Bruns C, et al. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology* 2009;116(10):1971-5.
- Ishida T, Sugamoto Y, Sugita S, et al. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(5):486-9.
- 35 Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, et al. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(1):98-103.
- Kapur R, Birnbaum AD, Goldstein DA, et al. Treating uveitis-associated hypotony with pars plana vitrectomy and silicone oil injection. *Retina* 2010;30(1):140-5.
- Luo YH, Duan XC, Chen BH, et al. Efficacy and necessity of prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis syndrome. *Int J Ophthalmol* 2012;5(4):482-7.
- 40 Quinones K, Choi JY, Yilmaz T, et al. Pars plana vitrectomy versus immunomodulatory therapy for intermediate uveitis: a prospective, randomized pilot study. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):411-7.
- Svozilkova P, Heissigerova J, Brichova M, et al. The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(1):89-97.
- 45 Tranos P, Scott R, Zambarakji H, et al. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(9):1107-10.

Trittibach P, Koerner F, Sarra GM, et al. Vitrectomy for juvenile uveitis: prognostic factors for the long-term functional outcome. *Eye (Lond)* 2006;20(2):184-90.

Addendum hoofdstuk 7

Bijlage 7.1 Cataractchirurgie

5 Bijlage 7.2 Perioperatieve zorg

Bijlage 7.3 Laserchirurgie

Bijlage 7.4 Refractiechirurgie

10 Bijlage 7.1 Cataractchirurgie

Inleiding

Een operatie bij een uveitispatiënt brengt grotere risico's met zich mee dan een operatie bij een niet-uveitispatiënt. Vanwege deze grotere risico's dient een afweging te worden gemaakt tussen de voor- en nadelen van een operatie. Een te conservatieve houding kan ook nadelig voor de patiënt zijn. Wanneer het niet goed mogelijk is om de fundus te beoordelen vanwege cataract of troebelingen van het CV kan de visus onder andere door persisterend CME verloren gaan.

20 Voor dit onderwerp is gebruik gemaakt van een systematische review en meta-analyse van 89 artikelen over cataract chirurgie bij uveitis (Mehta, 2014).

Cataract chirurgie bij uveitis

Het percentage patiënten met een visus van meer dan 20/40 na cataract operatie is bij uveitis 70% terwijl dit bij leeftijdsgebonden cataract 96% is (Kempen, 2014; Powe, 1994).
25 De visus verbetering na staaroperatie is bij uveitis is lager dan bij patiënten zonder uveitis. Visus beperkende afwijkingen door uveitis zijn waarschijnlijk een belangrijke oorzaak voor verminderde visus postoperatief maar ook opvlamming van uveitis speelt een belangrijke rol. Patiënten met actieve uveitis ten tijde van operatie hebben een slechtere visus postoperatief vergeleken met patiënten bij wie de uveitis ten minste
30 twee maanden niet actief is. Deze bevinding laat zien dat het belangrijk is dat de uveitis bij voorkeur ten minste twee maanden in remissie moet zijn met of zonder medicatie voordat tot cataract chirurgie wordt overgegaan. Verschillende studies laten zien dat uveitis ogen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van postoperatieve complicaties zoals nasaar (gerapporteerd tot 62%), CME, vorming van epiretinale
35 membranen, netvliesloslatingen en hypotonie.

Phaco-emulisificatie en extracapsulaire cataract extractie hebben de beste resultaten voor wat betreft de visus. Het percentage van visus meer dan 20/40 bij pars plana
40 lensectomy was twee keer zo laag, maar mogelijk speelt achtersegment pathologie hierbij ook een rol. Ogen waarbij een IOL werd geïmplantieerd hadden in 70% visusverbetering ten opzichte van 43% zonder IOL implantatie. Acrylaat IOL's en heparin-surface-modified polymethylmethacrylate hadden betere resultaten voor visus postoperatief vergeleken met non-heparin-surface-modified polymethylmethacrylate en silicone IOL's.

45 Over de veiligheid van het implanteren van multifocale en torische IOL's bij uveitis zijn onvoldoende gegevens bekend.

De werkgroep adviseert:

- intraoculaire ingrepen (m.u.v. cataractoperaties) bij uveitis patiënten uit te laten voeren in een gespecialiseerd centrum;
- een cataractoperatie bij een uveitispatiënt bij voorkeur uit te voeren als de uveitis ten minste 2 maanden in remissie is, al dan niet met medicatie.

Met betrekking tot de procedure wordt geadviseerd:

- bij iedere patiënt een individuele afweging te maken over de te volgen techniek en perioperatieve zorg;
- in het algemeen hebben de volgende procedures de beste visuele resultaten:
 - phaco-emulsificatie verdient de voorkeur boven pars plana lenssectomie;
 - het implanteren van een IOL verdient voorkeur boven geen IOL implantatie;
 - acrylaat IOL's en heparine-surface-modified polymethylmethacrylate hebben betere resultaten dan non-heparine-surface-modified polymethylmethacrylate en silicone IOLs.
- patiënten met uveitis te beschermen tegen postoperatieve opvlamming van de ontsteking door ze te behandelen volgens de instructies in bijlage 7.2 Perioperatieve zorg bij chirurgische ingrepen bij uveitis.

Literatuur

Mehta S, Linton MM, Kempen JH. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):676-692.e7.

Powe NR, Schein OD, Gieser SC, et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol* 1994;112(2):239-252.

Bijlage 7.2 Perioperatieve zorg bij chirurgische ingrepen bij uveitis

Voor dit onderdeel is geen systematische literatuur search gedaan maar wordt de mening van de werkgroep weergegeven. Vanwege het risico op opvlammen van de ontsteking door de chirurgische ingreep verdient het aanbeveling om in de perioperatieve periode de patiënt profylactisch te behandelen bestaande uit intensieve topische druppeltherapie en systemische of peri-oculaire of intra-oculaire therapie.

5

Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen niet-infectieuze en infectieuze uveitis

10 *Niet-infectieuze uveitis*

De operatie vindt plaats onder additionele systemische en/of periculaire of intravitreale corticosteroiden.

- systemisch: Prednison 0,5 tot 1 mg/kg/dag, starten één week tot één dag voor de ingreep en afbouwen afhankelijk van de ernst van de postoperatieve inflammatie;
- 15 - peri-oculaire corticosteroiden toediening één week voor operatie of peroperatief:
 - Celestone chronodose: werkingsduur vier tot zes weken;
 - Kenacort: werkingsduur: drie tot vier maanden.
- intravitreaal: Triamcinolon 3,7 mg/0,1 ml.

20 *Infectieuze uveitis*

- Profylactisch te behandelen met antivirale, dan wel anti-parasitaire medicatie (zie tabel 7.1)

Tabel 7.1 Praktische handleiding (gebaseerd op mening werkgroep)

| | Dosis + frequentie | Wijze van toediening | Start therapie | Opmerking |
|----------------------|------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|
| valaciclovir | 500 mg 2 dd I | p.o. | minimaal één week preoperatief tot twee weken postoperatief | bij HSV - uveitis |
| | 1000 mg 2 dd II | idem | idem | bij VZV - uveitis |
| Pyrimethamine | 25 mg – 50 mg 1 dd I | p.o. | één week preoperatief tot twee weken postoperatief | bij Toxoplasma - chorioretinitis |
| | (1 ^e dag 2 dd II) | | | |
| + folinezuur | 15 mg 1 dd I | p.o. | idem | |

25

Postoperatieve topische therapie bij infectieuze en niet-infectieuze uveitis:

- krachtige corticosteroid druppels prednisolon acetaat 10 mg/ml of dexamethason,
- antibiotica druppels (bijvoorbeeld tobramycine)
 - kortwerkende mydriatica (als tropicamide 0,5% en/of fenylefrine 2,5%).
- 30 - NSAIDS (topicaal)

De post-operatieve controles

Met het beleid zoals hier vermeld dient men zich te realiseren, dat met name de eerste dagen na de operatie het oog in het algemeen rustig zal blijven. De ontsteking kan juist na een aantal dagen opvlammen. Daarom wordt aanbevolen deze patiënten vaker dan gewoonlijk te controleren. Een voorbeeld voor een schema is: na één dag, na één week en na vier weken.

35

Bijlage 7.3 Lasertherapie

Patiënten met chronische uveitis kunnen na een Nd:YAG-laser posterieure capsulotomie of perifere iridectomie een opvlamming van de ontsteking krijgen, die gepaard kan gaan met een visusdaling. Aanbevolen wordt deze patiënten eveneens kortdurend te behandelen met krachtige corticosteroid oogdruppels (prednisolon acetaat 10 mg/ml of dexamethason) eventueel gecombineerd met bijvoorbeeld of prednison 0,5 mg/kg/dag gedurende één week of perioculaire corticosteroid injecties.

10 In principe is een lasertrabeculoplastiek (LTP) gecontraïndiceerd bij uveitis patiënten.

Bijlage 7.4 Refractiechirurgie

Zie hiervoor de Consensus Refractiechirurgie 2013 van het Nederlands Gezelschap voor refractiechirurgie (zie: <http://www.ooglaseradvis.org/>).

Hoofdstuk 8 Uveitis bij kinderen

Uitgangsvraag

5 Hoe wordt uveitis bij kinderen vastgesteld en behandeld?

Deelvragen

8.1 Wat is de procedure rondom screening en verwijzing bij kinderen met juveniele idiopathische artritis?

10 8.2 Hoe wordt uveitis bij kinderen behandeld?

8.1 Wat is de procedure rondom screening en verwijzing bij kinderen met juveniele idiopathische artritis?

15 Inleiding

Alle kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) dienen oogheelkundig gescreend te worden op uveitis, aangezien deze asymptomatisch verloopt. De vraag is hoe de procedure rondom de screening eruit zou moeten zien en wanneer verwijzing naar een kinderreumatoloog gewenst is.

20

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is geen systematische literatuursearch verricht. Voor de beantwoording van de vraag is gebruik gemaakt van relevante publicaties.

25

Overwegingen

Screening

30 Ongeveer 20 procent van de kinderen met JIA ontwikkelt op gegeven moment uveitis, maar de kans die een individuele patiënt op uveitis heeft, hangt sterk af van het JIA subtype (Heiligenhaus, 2007). De JIA subtypes antinucleaire antistoffen (ANA) positieve oligoarthritis, reumafactor negatieve polyarthritis en psoriatische artritis worden het meest geassocieerd met het ontstaan van uveitis (respectievelijk 13 tot 45%, 10% en 10 tot 35 20%). Uit onderzoek is gebleken dat de prognose voor de visus slechter is als bij het eerste bezoek aan de oogarts al complicaties aanwezig zijn in de vorm van synechieën posteriores of cataract (Edelsten, 2002). Daarom is vroegtijdige opsporing en behandeling van uveitis bij JIA belangrijk.

40 De frequentie van screening is onder andere afhankelijk van het JIA subtype, de leeftijd waarop JIA begint, de duur van JIA en het al of niet aanwezig zijn van antinucleaire antistoffen. Bij een verhoogde bezinking (boven 32mm) op het moment van aanvang van JIA is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van uveitis, met name in het eerste jaar na het begin van de artritis (Haasnoot, 2015).

45 De screening door de oogarts gebeurt volgens de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics (Cassidy, 2006) (zie bijlage, tabel 8.1). Het eerste screeningsonderzoek voor uveitis moet binnen vier weken na het eerste bezoek aan de kinderarts/reumatoloog plaatsvinden. Bij een verhoogde BSE in het eerste jaar na het begin van de artritis (>32 mm) wordt geadviseerd om frequenter te screenen. Wij adviseren om patiënten tot de

leeftijd van 18 jaar te screenen en minimaal tot zeven jaar na het begin van de artritis, volgens bijlage (tabel 8.1). Geadviseerd wordt om de patiënt te instrueren dat er een, weliswaar zeer kleine, kans is dat er ook na zijn 18^{de} levensjaar uveitis optreedt.

- 5 Na het stoppen van systemische immunosuppressiva, met name methotrexaat (MTX), is er kans dat uveitis alsnog debuteert, daar die eerder onderdrukt werd door de medicatie. Daarom wordt geadviseerd na het staken van dergelijke medicatie de screening tijdelijk te intensiveren naar elke drie maanden gedurende een jaar.
- 10 Indien bij een kind uveitis wordt vastgesteld, valt het kind niet meer in het screeningsprotocol, maar wordt er een behandelingstraject gestart. De frequentie van oogheelkundig onderzoek is dan afhankelijk van het klinisch beloop van de uveitis en de bijkomende complicaties.
- 15 *Oogheelkundig onderzoek bij kinderen met uveitis*
Bij een kind met uveitis wordt geadviseerd een volledig oogheelkundig onderzoek te verrichten, bestaande uit visus, oogdruk, spleetlamponderzoek en fundoscopia, en inclusief refractie in cycloplegie (bij voorkeur bij het eerste oogheelkundig consult). Bij oogheelkundige controle wordt de oogdruk gemeten. De oogdruk kan namelijk extreem oplopen wanneer de uveitis in remissie komt.
- 20

Men moet ook bedacht zijn op amblyopie, veroorzaakt door de uveitis of therapie-gerelateerd. Dit kan ontstaan door slechte visus ten gevolge van mediatroebelingen, maar ook door langdurig gebruik van mydriatica (atropine). Daarom moet bij kinderen bij voorkeur kortwerkende mydriatica worden voorgeschreven (tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%) voor de nacht. Alternatieven zijn cyclogyl en atropine 0,5 of 1%. Indien er toch een indicatie is voor langdurig atropinegebruik, dan moet een bril met volledige refractie met leesadditie worden voorgeschreven om amblyopie te voorkomen.

25

- 30 *Verwijzing naar kinderarts / multidisciplinair team*
Uveitis op kinderleeftijd kan deel uitmaken van een systeemziekte, waarvan JIA de meest voorkomende is. Doorverwijzing naar een kinderarts met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen is zowel van belang voor de diagnostiek als voor de monitoring van bijwerkingen van de behandeling. Dit geldt voor alle kinderen met uveitis van onbekende oorzaak. Het voorschrijven van systemische medicatie bij kinderen met uveitis moet door een multidisciplinair team bestaande uit een oogarts en kinderarts en/of reumatoloog met expertise op het gebied van kinderuveitis gebeuren, bij voorkeur in een tertiair centrum. De reden hiervoor is dat in een tertiair centrum meer kennis aanwezig is over de behandeling van mogelijke bijwerkingen en de gevolgen voor de groei en de ontwikkeling van het kind, en dat de dosering in relatie tot de lengte en het gewicht van het kind beter bepaald kan worden.
- 35
- 40

Aanbeveling

- screen alle kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) volgens de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics (zie tabel 8.1 in addendum);
- intensiveer de screening na het stoppen van systemische immunosuppressiva, naar elke drie maanden gedurende een jaar;
- screen kinderen met JIA tot de leeftijd van minimaal 18 jaar en bij een laat debuut in ieder geval tot zeven jaar na het ontstaan van de artritis;
- laat de eerste screening door de oogarts zo snel mogelijk plaatsvinden, maar uiterlijk binnen vier weken na het vaststellen van de artritis;
- indien bij een kind uveitis wordt vastgesteld, verricht dan een volledig oogheelkundig onderzoek bestaande uit visus, oogdruk, spleetlamponderzoek en fundoscopiae, inclusief orthoptisch onderzoek en (auto)refractie in cycloplegie.

Verwijs kinderen met uveitis door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts / reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen.

5 Literatuur

- Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, et al. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117(5):1843-5.
- Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol* 2002;86(1):51-56.
- 10 Haasnoot AJW, van Tent-Hoeve M, Wulffraat NM, et al. Erythrocyte sedimentation rate as baseline predictor for the development of uveitis in children with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2015 (in press).
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(6):1015-9.
- 15

8.2 Hoe wordt uveitis bij kinderen behandeld?

Inleiding

De behandeling van uveitis bij kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) bestaat doorgaans uit topicale corticosteroïden in combinatie met kortwerkende mydriatica.

- 5 Daarnaast kunnen, indien de behandeling onvoldoende aanslaat of in ernstige gevallen, methotrexaat of andere disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's), TNF- α -remmers en systemische corticosteroïden ingezet worden. De vraag is wat de beste behandelstrategie is voor uveitis bij kinderen.

10

Zoeken en selecteren

Voor deze deelvraag is een systematische literatuursearch verricht. In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht vanaf 2006 naar RCT's, systematische reviews en zowel vergelijkend als niet-vergelijkend observationeel onderzoek (cohortstudies en case series) waarin de effectiviteit van systemische of topicale behandeling van uveitis bij kinderen wordt vergeleken of onderzocht. Er is niet gezocht naar biologicals. Dit is onderwerp van "Addendum TNF- α remmers behorende bij de richtlijn uveitis" (2012). De zoekstrategie is weergegeven in de bijlage 'Zoekverantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 301 artikelen op. Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur:

- origineel vergelijkend of niet-vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van systemische of topicale behandeling van uveitis bij kinderen;
 - rapportage van ten minste één van de volgende uitkomstmaten: verandering in visus, verandering in ontstekingsactiviteit (celactiviteit voorste oogkamer), aanwezigheid macula oedeem;
 - ten minste tien patiënten geïnccludeerd;
 - follow-up duur van ten minste zes maanden.
- 30 Er werden op basis van bovengenoemde criteria zes artikelen geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Systemische versus topicale behandeling

- 35 Er zijn geen onderzoeken (RCT's, vergelijkend observationeel onderzoek) gevonden die systemische versus topicale behandeling van uveitis bij kinderen vergeleken.

Topicale behandeling

- 40 In een retrospectief niet-vergelijkend onderzoek (Slabaugh, 2012) met 14 patiënten met niet-infectieuze uveitis werd het effect van topicale difluprednaat (als aanvulling op systemische immunomodulaire behandeling) op ontstekingsactiviteit onderzocht. Een significante vermindering was gedefinieerd als een reductie van ≥ 2 niveaus of een reductie naar 0 cellen in de voorste oogkamer, volgens de SUN Working Group criteria. In 22/25 ogen (88%) werd na zes maanden follow-up een significante vermindering in ontstekingsactiviteit waargenomen.
- 45

Systemische behandeling

Methotrexaat

Een meta-analyse (Simonini, 2013) van negen niet-vergelijkende retrospectieve onderzoeken met 135 patiënten met chronische uveitis, waarvan 121 met juveniele idiopathische artritis (JIA), onderzocht het percentage patiënten dat gunstig reageerde op methotrexaat behandeling (start dosering 8 tot 12 mg/m²/week oraal of subcutaan)(monotherapie). Een gunstig effect was gedefinieerd als een vermindering van de ontstekingsactiviteit met twee niveaus of als de activiteit naar niveau 0 gereduceerd was (volgens de SUN criteria). De mediane follow-up duur was 2,5 maanden (range: 1-96 maanden). Het gepoolde effect was 0,73 (95% BI: 0,67-0,81), dat wil zeggen dat over het geheel genomen 73% van de patiënten gunstig reageerde op methotrexaat behandeling. Er werd geen statistische heterogeniteit gevonden tussen de studies.

Azathioprine

In een retrospectief niet-vergelijkend onderzoek (Goebel, 2010) met 41 patiënten met JIA geassocieerde chronische uveitis anterior werd het effect van azathioprine op inactiviteit van uveitis onderzocht. Inactiviteit was gedefinieerd als <1+ cellen in de voorste oogkamer (volgens de SUN criteria). Van de patiënten die azathioprine initieel als monotherapie ontvingen (N=26), was de uveitis inactief bij 16 patiënten (61,5%) na een gemiddelde follow-up duur van 26 maanden (range: 3 tot 107 maanden). Van de patiënten die azathioprine in combinatie met een ander immunosuppressivum ontvingen (N=15), was de uveitis inactief bij tien patiënten (66,7%) na een gemiddelde follow-up duur van 26 maanden.

25

Cyclosporine

In een retrospectief niet-vergelijkend onderzoek (Tappeiner, 2009) met 82 patiënten met JIA en geassocieerde chronische uveitis anterior werd het effect van cyclosporine op inactiviteit van uveitis onderzocht. Inactiviteit was gedefinieerd als zeer weinig tot geen cellen in de voorste oogkamer. Van de patiënten die cyclosporine initieel als monotherapie ontvingen (N=25), was de uveitis inactief bij zes patiënten (24,0%) na een gemiddelde follow-up duur van 2 jaar. Van de patiënten die cyclosporine in combinatie met een ander immunosuppressivum ontvingen (N=72), was de uveitis inactief bij 35 patiënten (48,6%) na een gemiddelde follow-up duur van 3,3 jaar.

35

Mycofenolaat mofetil

Twee retrospectieve niet-vergelijkende onderzoeken bestudeerden het effect van mycofenolaat mofetil (MMF) op ontstekingsactiviteit en visus bij kinderen met chronische uveitis.

40

De studie van Chang (2011) (N=52 patiënten) vond bij 38 patiënten (73,1%) 'controle van intra-oculaire ontsteking', gedefinieerd als ≤0,5+ cellen in de voorste oogkamer (SUN criteria). Bij 49 patiënten (94,2%) bleef de visus stabiel of verbeterde. De mediane follow-up duur was 33 maanden (range 6 tot 53 maanden).

45

In de studie van Doycheva (2007) (N=17 patiënten) werd er bij 16 patiënten (94,1%) een daling in het aantal recidieven (relapse rate) gevonden. Bij 11 patiënten (64,7%) was er sprake van een effectieve daling in aantal recidieven (dat wil zeggen geen recidief of ≥2

recidieven minder dan voor MMF behandeling). Bij 13 patiënten (76,5%) bleef de visus stabiel of verbeterde. De gemiddelde follow-up duur was drie jaar (range 2 tot 5 jaar).

5 Bewijskracht van de literatuur

Er werden zes retrospectieve (dossier) onderzoeken zonder controlegroep en met veelal kleine patiënten aantallen gevonden. De bewijskracht van deze onderzoeken is laag (methotrexaat) tot zeer laag (azathioprine, cyclosporine, difluprednaat, mycofenolaat mofetil).

10

Conclusies

| | |
|---------------------|---|
| Laag (GRADE) | Methotrexaat lijkt een gunstig effect te hebben op het verminderen van de ontstekingsactiviteit bij kinderen met juveniele idiopathische artritis en geassocieerde uveitis. <i>Bronnen: (Simonini, 2013)</i> |
|---------------------|---|

| | |
|--------------------------|---|
| Zeer laag (GRADE) | Azathioprine, cyclosporine, mycofenolaat mofetil en topicaal difluprednaat (corticosteroïd) hebben mogelijk een gunstig effect op het verminderen van de ontstekingsactiviteit en de visus bij kinderen met chronische uveitis. <i>Bronnen: (Chang, 2011; Doycheva, 2007; Goebel, 2010; Slabaugh, 2012; Tappeiner, 2009)</i> |
|--------------------------|---|

15

Overwegingen

Behandelstrategie

Uit de onderzoeksliteratuur blijkt niet wat de beste of meest effectieve behandeling is bij kinderen met uveitis (zie samenvatting literatuur). Behandeling van uveitis bij kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) bestaat in eerste instantie uit topicale corticosteroïden in combinatie met kortwerkende mydriatica. Indien de uveitis onvoldoende in remissie is na drie maanden (meer dan 1+ cellen in de voorste oogkamer), wordt methotrexaat toegevoegd, gevolgd door TNF- α -remmers, zoals adalimumab of infliximab (Zierhut, 2013). In ernstige gevallen van uveitis wordt direct gestart met systemische corticosteroïden, oraal of intraveneus, in combinatie met methotrexaat.

20

25

Topicale behandeling

Topicale corticosteroïden worden gegeven in combinatie met kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine 2,5%) om synechieën posteriores te voorkomen. Indien meer dan drie druppels topicale corticosteroïden per dag nodig zijn voor een langere periode, is er een verhoogde kans op cataractontwikkeling (Thorne, 2010). Tevens dient men terughoudend te zijn met het parabulbair toedienen van glucocorticoïd-injecties vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom. Dit is een reden om behandeling met systemische immunosuppressiva te overwegen.

35

Systemische behandeling

De behandeling met systemische immunosuppressiva bij uveitis bij JIA is geassocieerd met minder risico op visusverlies dan bij uitsluitend topicale behandeling met corticosteroïden (Gregory,2013). Geadviseerd wordt systemische behandeling ten minste te continueren tot de uveitis twee jaar in remissie is, dit om de kans op recidief uveitis na het stoppen van de systemische medicatie te verkleinen (Kalinina Ayuso, 2011).

Behandeling met systemische corticosteroïden is effectief om snel controle van de inflammatie te krijgen in ernstige gevallen of in de perioperatieve periode. Gezien de bijwerkingen moet langdurig gebruik van systemische corticosteroïden gemeden worden. Dit is reden om behandeling met disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's) te overwegen.

Bij methotrexaat bestaat de kans op non-compliance vanwege maag-darmklachten (intolerantie). Bij het staken van methotrexaat is het aanbevolen na zes weken een controle door de oogarts te laten plaatsvinden om mogelijke uveitisopvlammingen tijdig te onderkennen.

Over cyclosporine dient opgemerkt te worden dat dit middel vanwege bijwerkingen (vb. hoge bloeddruk, renale functiestoornissen en secundaire tumoren) bij langdurig gebruik weinig meer wordt voorgeschreven voor deze indicatie.

Vanwege het mogelijk gunstige effect van mycofenolaat mofetil op de ontstekingsactiviteit en de visus kan dit middel overwogen worden in gevallen van methotrexaat-intolerantie of -toxiciteit.

Cyclofosfamide en chloorambucil

Er zijn enkele casussen beschreven waarbij verbetering van de uveitis werd gezien na behandeling met cyclofosfamide en chloorambucil. Gezien de ernstige bijwerkingen (beenmergdepressie, steriliteit en maligniteiten) van deze medicatie is sterke terughoudendheid geboden voor de toepassing bij kinderen.

TNF- α -remmers

De monoclonale antilichamen tegen TNF- α (adalimumab en infliximab) zijn zeer effectief bij de behandeling van uveitis geassocieerd met JIA. Verschillende studies beschrijven positieve resultaten van behandeling met tocilizumab voor uveitis bij JIA (Adan, 2014; Tappeiner, 2012; Tsang, 2014). Voor het gebruik van TNF- α -remmers verwijzen we naar het "Addendum TNF- α remmers behorende bij de richtlijn uveitis" (2012).

Organisatie van zorg

De behandeling van kinderen met uveitis moet door een multidisciplinair team gebeuren met expertise op het gebied van kinderuveitis. Het multidisciplinaire team bestaat uit een oogarts met expertise op het gebied van uveitis bij kinderen, een kinderarts en of reumatoloog. De behandeling vindt bij voorkeur in een tertiair centrum plaats, ook vanwege de hierboven beschreven oogheelkundige en systemische bijwerkingen.

Oogdruk

5 Glaucoom is de meest voorkomende oorzaak van blindheid door uveitis bij JIA. Glaucoom kan ontstaan door steroïde respons bij behandeling met topicale, peri-oculaire of systemische corticosteroiden. Bij JIA-geassocieerde uveitis in remissie kan de oogdruk extreem oplopen en tijdens periodes van activiteit kan er hypotonie (of “goede oogdruk”) ontstaan ten gevolge van cyclitis. Het accepteren van chronische uveitisactiviteit (en hierdoor veroorzaakte lage oogdrukken) leidt op lange termijn tot hypotonie. Daarom dient de oogdruk ook te worden gemeten nadat de uveitis rustig is geworden. Het wordt aangeraden zeer regelmatig de oogdruk en de papil te controleren.

Aanbeveling

Behandel uveitis bij kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) in eerste instantie met topicale corticosteroiden en kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine 2,5%).

Streef hierbij naar gehele remissie (dat wil zeggen geen cellen in voorste oogkamer, echter opalescentie [Tyndall] mag wel).

Hiervoor is meestal langdurige onderhoudsbehandeling nodig.

Verwijs kinderen met ernstige uveitis met spoed door naar bij voorkeur een tertiair centrum met een multidisciplinair team van oogarts met kennis van uveitis en kinderreumatoloog. Met ernstige uveitis wordt bedoeld als er sprake is van hypotonie, cystoïd macula oedeem, 4+ cellen of meer in de voorste oogkamer, papillitis, eventueel bij synechieën posterior en cataract bij presentatie.

Indien er sprake is van uveitis, gelden de volgende adviezen:

- systemische immunosuppressiva is geïndiceerd indien er na drie maanden:
 - sprake is van meer dan 1+ cellen in de voorste oogkamer;
 - meer dan drie druppels prednisolon (10 mg/ml per dag) nodig zijn voor remissie of;
 - er oogheelkundige complicaties zijn zoals oogdrukverhoging. Hierbij is methotrexaat 10-15 mg/ m² per week (oraal of subcutaan) het eerste middel van keus.
- geadviseerd wordt om systemische medicatie pas af te bouwen of te stoppen als de uveitis twee jaar in remissie is.

15 Voeg een TNF- α -remmer toe, indien met systemische immunosuppressiva geen remissie wordt bereikt:

- na vier maanden en bij 3+ cellen of meer in de voorste oogkamer;
- na zes maanden en bij 2+ of meer cellen in de voorste oogkamer of;
- bij oogheelkundige complicaties.

Wees terughoudend met het parabolbaar toedienen van glucocorticoid-injecties vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom;

Verwijs naar een specialistisch centrum voor uveitis bij cataract en ernstige

oncontroleerbare complicaties (zoals verhoogde oogdruk, hypotonie of cystoid macula-oedeem dat niet verbetert door therapie).

Controleer de oogdruk en de papil zeer regelmatig

Literatuur

- 5 Adan A, Mesquida M, Llorenc V, et al. Tocilizumab for retinal vasoproliferative tumor secondary to juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(1):163-4.
- Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond)* 2011;25(4):427-35.
- Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):180-4.
- 10 Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol* 2011;95(2):209-13.
- Gregory AC, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology* 2013;120(1):186-92.
- 15 Kalinina AV, van de Winkel EL, Rothova A, et al. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):217-22.
- Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):825-31.
- Slabaugh MA, Herlihy E, Ongchin S, et al. Efficacy and potential complications of difluprednate use for pediatric uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):932-8.
- 20 Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, et al. Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2012;39(6):1294-5.
- Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond)* 2009;23(5):1192-8.
- 25 Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, et al. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology* 2010;117(7):1436-41.
- Tsang AC, Roth J, Gottlieb C. Tocilizumab for severe chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in a pediatric patient. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(2):155-7.
- 30 Zierhut M, Heiligenhaus A, deBoer J, et al. Controversies in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(3):167-79.

Addendum hoofdstuk 8

Tabel 8.1 Richtlijn voor frequentie van oogheelkundige screening bij kinderen met JIA (modificatie van tabel van American Academy of Pediatrics, 2006)

5

| Type JIA | Leeftijd waarop de JIA is ontstaan: | < 7 jaar | ≥ 7 jaar | |
|--|-------------------------------------|-----------------|--------------|------------|
| Oligo- en polyarticulaire ^a JIA | ANA + | < 4 jr bestaand | elke 3-4 mnd | elke 6 mnd |
| | | 4-7 jr bestaand | elke 6 mnd | jaarlijks |
| | ANA - | > 7 jr bestaand | jaarlijks | jaarlijks |
| | | < 4 jr bestaand | elke 6 mnd | elke 6 mnd |
| | | 4-7 jr bestaand | elke 6 mnd | jaarlijks |
| | | > 7 jr bestaand | jaarlijks | jaarlijks |
| Systemisch | | jaarlijks | jaarlijks | |

^a Oligoarticulair ≤ 4 gewrichten aangedaan bij diagnose, polyarticulair ≥ 5 gewrichten.

Oogheelkundige operaties bij kinderen met uveitis

10 Cataract- en glaucoomchirurgie bij kinderen met uveitis dienen plaats te vinden in een in een tertiair centrum met ervaring op dit gebied vanwege de extra zorg die deze ingreep behoeft.

15 Differentiaal diagnose naar inleiding

De meest voorkomende geassocieerde ziekten bij uveitis op kinderleeftijd zijn: 9 tot 13:

- juveniele idiopathische artritis (JIA) (ook zonder artritis);
- sarcoïdose;
- tubulo-interstitiële nephritis en uveitis (TINU) syndroom;
- 20 – herpesvirus (kerato-)uveitis;
- idiopathisch.

Mogelijke complicaties bij kinderen met uveitis anterior

- 25 – cataract;
- glaucoom;
- bandkeratopathie;
- cystoid macula-oedeem (CME);
- hypotonie bij langdurige chronische ontsteking.

30

Behandeladvies voor kinderen met uveitis én JIA

Behandel kinderen met uveitis en juveniele idiopathische artritis op stapsgewijze manier:

35 Stap 1: behandeling met topicale corticosteroiden (prednisolon 10 mg/ml) en (kortwerkende) mydriatica. In ernstige gevallen van uveitis wordt direct gestart met systemische corticosteroiden, oraal of intraveneus, in combinatie met methotrexaat;

40 Stap 2: toevoegen van systemische immunosuppressiva, waarbij methotrexaat (oraal, begin dosering 10-15 mg/m²/week) het eerste middel van keus is;

Stap 3: indien geen remissie bereikt wordt, een TNF-α remmer toevoegen (zie Addendum Biologicals, 2012);

Stap 4: indien geen remissie bereikt wordt, de TNF- α remmer vervangen door een andere TNF- α remmer (zie Addendum Biologicals, 2012).

N.B.:

- 5 Bij kinderen met uveitis maar zonder JIA kan na stap 2 als tussenstap een andere DMARD overwogen worden.

Wees terughoudend met TNF- α remmers bij kinderen met intermediaire uveitis, vanwege de associatie met MS.

Bijlage 1 Belangenverklaringen

| <i>Werkgroep</i> | <i>Functie</i> | <i>Nevenfuncties</i> | <i>Persoonlijke financiële belangen</i> | <i>Persoonlijke relaties</i> | <i>Reputatie-management</i> | <i>Extern gefinancierd onderzoek</i> | <i>Kennis-valorisatie</i> | <i>Overige belangen</i> |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|--|------------------------------|--|---|---------------------------|--|
| W. Armbrust | kinderarts-kinderreumatoloog, UMCG | vice voorzitter Nederlandse Vereniging Kinderreumatologie; onbetaald | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| S.H.D. Blankenberg-Sprenkels | oogarts, Rijnstate ziekenhuis | | geen | geen | lid uveitis werkgroep | geen | geen | geen |
| J.H. de Boer | oogarts, UMC Utrecht | geen | Lid van advisory board (Abbvie), echter behandeling met TNF- α remmers is in het addendum van de richtlijn uveitis behandeld en zal niet worden meegenomen in de update van de richtlijn uveitis. Geen aandelen of opties | geen | Medisch adviseur patiëntenvereniging uveitis | Begeleider onderzoek gefinancierd door Fischerstichting en stichting ODAS | geen | geen |
| R.J. Erckens | oogarts, MUMC | | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| P.M. van Hagen | internist-immunoloog, Erasmus MC | | geen | geen | geen | CORR, UITZICHT ABBVIE (pending) | geen | Lecture op eilanddagen uveitis Schiermonnikoog 2014 (sponsor Abbvie) nascholing over autoinflammatie versus autoimmunitieit aan de medische afdeling van |

| Werkgroep | Functie | Nevenfuncties | Persoonlijke financiële belangen | Persoonlijke relaties | Reputatie-management | Extern gefinancierd onderzoek | Kennis-valorisatie | Overige belangen |
|-----------------------------|---|---|--|------------------------------|---|---|---------------------------|---|
| | | | | | | | | AbbVie (2014) consultant Baxter International |
| L.I. Los | oogarts/UHD, UMCG; 0,8 fte | geen | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| C. Meenken | oogarts Vumc 0,6 fte oogarts OMC Zaandam 0,2 fte | geen | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| A. Rothova | oogarts, Erasmus MC, 6/10 aanstelling | geen | advies organisatie symposium Schiermonnikoog "Eilanddagen oogheelkunde" deze symposium wordt door Abbvie georganiseerd. Wsl toelage. | geen | Medisch adviseur patiëntenvereniging uveitis | geen | geen | geen |
| M.E.J. van Velthoven | oogarts, Oogziekenhuis Rotterdam | Hoofdredacteur E-wise Oogheelkunde (Farmacotherapie-Online): Eenmaal per 1-1,5 jaar redactie vergadering, indien nodig review werkzaamheden van ingediende stukken. Betaald. Spreker over Optical Coherence Tomography (op aanvraag voor Novartis, Bausch&Lomb) interactieve presentatie met als doel de interpretatie van OCT beelden te verbeteren bij perifere oogartsten en | geen | geen | Lid van 2e European Retina Panel, gesponsord door Allergan Europe b.v. Driejarig programma met interactief congresbezoek en cursussen, begeleiding door internationale mentoren. Vergoeding reis- en verblijfskosten. | Principal investigator Humira-RCT('s) door AbbVie International. Niet van toepassing op onderwerp richtlijn: Mede aanvrager voor ZonMW Topsubsidie over phase-resolved OCT (hoofdaanvrager Prof.J. de Boer). Mede-aanvrager Diabetisch Macula Oedeem RCTrial (Oogziekenhuis/Erasmus MC), gefinancierd door CORR | geen | voorzover bekend, nvt |

| <i>Werkgroep</i> | <i>Functie</i> | <i>Nevenfuncties</i> | <i>Persoonlijke financiële belangen</i> | <i>Persoonlijke relaties</i> | <i>Reputatie-management</i> | <i>Extern gefinancierd onderzoek</i> | <i>Kennisvalorisatie</i> | <i>Overige belangen</i> |
|-----------------------|-------------------------|--|---|------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| | | ondersteunend oogheeskundig personeel. Sprekersvergoeding. | | | | | | |
| N.M. Wulffraat | kinderarts, UMC Utrecht | Bestuurslid Pediatric Rheumatology European Society (onbetaald) Bestuurslid Pediatric Rheumatology International trials organisation (onbetaald) Ad hoc consultancy fees of speaker fees (vergoeding voor voordracht internationaal congres) | geen | geen | geen | Wetenschappelijke projecten gehonoreerd door ZonMW. Diverse grants farmaceutische industrie (Roche, Abbvie) voor zorgverbeteringstrajecten UMCU (contracten getekend door financiële manager UMCU) FP7 project pharmachild, farmacovigilantie biologicals gebruikt bij JIA | geen | geen |

Bijlage 2 Kennislacunes

Diagnostiek

- 5 – Het is onvoldoende onderzocht wat de toegevoegde waarde per screeningstest is (kosten vs. baten).

Topicale behandeling

- 10 – Er zijn geen studies met betrekking tot behandeling voor ernstige uveitis anterior;
– er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit van NSAID's vergeleken met placebo of onderling vergeleken;
– er zijn geen studies gevonden naar de effectiviteit van mydriatica vergeleken met placebo of onderling vergeleken;
15 – in de studies is gekeken naar uveitis anterior zonder verdere specificatie. Er zijn geen studies gevonden die het effect van corticosteroid druppels in een specifieke uveitis entiteit onderzoeken;
– er is slechts beperkte evidence met betrekking tot de bijwerkingen van de verschillende soorten therapieën.

20

Corticosteroidimplantaten

- Er zijn geen studies gevonden die de effecten en bijwerkingen van intravitreale corticosteroid implantaten vergelijken met het toedienen van corticosteroid suspensies intravitreaal of subconjunctivaal;
25 – het is niet bekend wat het effect van implantaten op cystoid macula-oedeem (CME) is.

Systemische behandeling

- 30 – Er zijn geen studies over het gebruik van topicale medicatie in de behandeling van scleritis. Dit betreft zowel corticosteroiden als niet-corticosteroiden, zoals tacrolimus oogzalf en ciclosporine oogzalf of druppels.

35

Chirurgische ingrepen

- Het is niet onderzocht wat de risico's zijn en hoe deze zich verhouden tot de risico's van vitrectomie bij niet-uveitis ogen;
– het is niet onderzocht of er verschillen zijn in uitkomsten in vitrectomie voor
40 infectieuze en niet-infectieuze uveitis;
– het is niet duidelijk wat het effect van profylactische vitrectomie is bij patiënten met acute retinale necrose (ARN).

Uveitis bij kinderen

- 45 – Het is niet duidelijk wat de beste screeningsstrategie is bij juveniele idiopathische artritis (JIA);
– er zijn geen RCT's over de effectiviteit van diverse systemische behandeling voor JIA.

Bijlage 3 Indicatoren

| 1. Uveitis screening | |
|-------------------------|--|
| Operationalisatie | Percentage patiënten met uveitis bij wie screening is ingezet (met uitzondering van patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie). |
| Teller | Aantal patiënten bij wie screening volgens de richtlijn is ingezet |
| Noemer | Aantal nieuwe patiënten met uveitis |
| Type indicatoren | Proces |
| In- en exclusiecriteria | Exclusie: Patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie |
| Kwaliteitsdomein | Doelmatigheid, patiëntgerichtheid |
| Meetfrequentie | Eén keer per verslagjaar |
| Verslagjaar | Laatste volledige kalenderjaar |
| Rapportagefrequentie | Eén keer per verslagjaar |

5 Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Voor de behandeling van uveitis is het stellen van de juiste diagnose van cruciaal belang voor de keuze van de therapie; vooral de snelle differentiatie tussen het infectieuze en niet-infectieuze proces is essentieel. Naast een volledig oogheelkundig onderzoek en anamnese, dient bij patiënten met uveitis een screenend onderzoek verricht te worden om de oorzaak van de uveitis en/of de mogelijke associatie met een systeemziekte op te sporen. Uveitisscreening dient verricht te worden bij alle patiënten met uveitis, behalve bij patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken goed op behandeling reageert.

15

Definities

Geen

Registreerbaarheid

20 De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de betrouwbaarheid van deze indicator hoog is. Bij herhalen van het meten van deze indicator worden geen verschillen verwacht wanneer de condities gelijk blijven.

25 De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de registreerbaarheid of haalbaarheid van deze indicator. Voor deze indicator zal in de patiëntendossiers nagezocht moeten worden of er uveitis screening volgens de richtlijn ingezet is. Dit is mogelijk arbeidsintensief.

Mogelijke versturende factoren

30 De werkgroep acht bias of case mix niet van toepassing bij deze indicator.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten door het gebruik van deze indicator.

Referenties

Richtlijn Uveitis. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap.

| 2. JIA screening | |
|-------------------------|--|
| Operationalisatie | Percentage naar de oogarts verwezen kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) bij wie screening is ingezet |
| Teller | Aantal naar de oogarts verwezen kinderen met JIA bij wie screening is ingezet binnen 4 weken |
| Noemer | Aantal nieuwe naar de oogarts verwezen patiënten met JIA |
| Type indicatoren | Proces |
| In- en exclusiecriteria | Niet van toepassing |
| Kwaliteitsdomein | Doelmatigheid, patiëntgerichtheid |
| Meetfrequentie | Eén keer per verslagjaar |
| Verslagjaar | Laatste volledige kalenderjaar |
| Rapportagefrequentie | Eén keer per verslagjaar |

5

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Ongeveer 20 procent van de kinderen met JIA ontwikkelt op gegeven moment uveitis, maar de kans die een individuele patiënt op uveitis heeft, hangt sterk af van het JIA subtype. Vroegtijdige opsporing van uveitis bij JIA is belangrijk, omdat het, als het ongemerkt aanwezig is en onbehandeld blijft, kan leiden tot complicaties. De frequentie van screening is onder andere afhankelijk van het JIA subtype, de leeftijd waarop JIA begint, de duur van JIA en het al of niet aanwezig zijn van antinucleaire antistoffen. De screening door de oogarts gebeurt volgens de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics. Het eerste screeningsonderzoek voor uveitis moet binnen vier weken na verwijzing door de kinderarts/reumatoloog plaatsvinden. Wij adviseren om patiënten tot de leeftijd van 18 jaar te screenen en minimaal tot 7 jaar na het begin van de artritis.

15

Definities

20 JIA: juveniele idiopathische artritis

Registreerbaarheid

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de betrouwbaarheid van deze indicator hoog is. Bij herhalen van het meten van deze indicator worden geen verschillen verwacht wanneer de condities gelijk blijven.

25

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de registreerbaarheid of haalbaarheid van deze indicator. Voor deze indicator zal in de patiëntendossiers nagezocht moeten worden of er JIA screening volgens de richtlijn ingezet is. Dit is mogelijk arbeidsintensief.

30

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep acht bias of case mix niet van toepassing bij deze indicator.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten door het gebruik van deze indicator.

35

Referenties

Richtlijn Uveitis. Nederlands Oogheekkundig Gezelschap.

| 3. Behandeling CME | |
|---------------------------|---|
| Operationalisatie | Percentage ogen met cystoid macula oedeem (CME) bij uveitis patiënten dat hiervoor behandeld is |
| Teller | Aantal ogen met CME bij uveitis patiënten dat hiervoor behandeld is |
| Noemer | Aantal ogen met CME bij uveitis patiënten |
| Type indicatoren | Proces |
| In- en exclusiecriteria | Niet van toepassing |
| Kwaliteitsdomein | Effectiviteit, patiëntgerichtheid |
| Meetfrequentie | Eén keer per verslagjaar |
| Verslagjaar | Laatste volledige kalenderjaar |
| Rapportagefrequentie | Eén keer per verslagjaar |

5

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Doel van de behandeling van het macula-oedeem is dat dit verdwijnt, dat wil zeggen ook subklinische vormen met een nog normale visus dienen vrijwel altijd behandeld te worden. De kans om visusverbetering (of visusbehoud) te bereiken, is immers beter bij een niet-oedemateus macula. Doel van de behandeling is dus niet altijd een verbetering van de visus, maar ook het behoud van zo goed mogelijke visuele functie.

10

Definities

15 CME: cystoid macula-oedeem

Registreerbaarheid

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de betrouwbaarheid van deze indicator hoog is. Bij herhalen van het meten van deze indicator worden geen verschillen verwacht wanneer de condities gelijk blijven.

20

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de registreerbaarheid of haalbaarheid van deze indicator. Voor deze indicator zal in de patiëntendossiers nagezocht moeten worden of CME volgens de richtlijn behandeld is. Dit is mogelijk arbeidsintensief.

25

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep acht bias of case mix niet van toepassing bij deze indicator.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten door het gebruik van deze indicator.

30

Referenties

Richtlijn Uveitis. Nederlands Oogheekkundig Gezelschap.

35

| 4. Medebehandeling | |
|---------------------------|---|
| Operationalisatie | Percentage uveitis patiënten dat is doorverwezen voor medebehandeling door of in nauw protocollair overleg met een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) indien systemische immunosuppressieve therapie nodig is. |
| Teller | Aantal uveitis patiënten dat is doorverwezen voor medebehandeling door of in nauw protocollair overleg met een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) indien langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig is |
| Noemer | Aantal uveitis patiënten bij wie langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig is |
| Type indicatoren | Proces |
| In- en exclusiecriteria | Niet van toepassing |
| Kwaliteitsdomein | Veiligheid, patiëntgerichtheid |
| Meetfrequentie | Eén keer per verslagjaar |
| Verslagjaar | Laatste volledige kalenderjaar |
| Rapportagefrequentie | Eén keer per verslagjaar |

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

- 5 Systemische immunosuppressieve therapie is geïndiceerd bij patiënten met ernstige niet-infectieuze uveitis. Gezien de snelle ontwikkeling in de immunosuppressieve therapie en introductie van vele nieuwe middelen heeft een perifeer werkende oogarts vaak onvoldoende kennis en ervaring om deze middelen toe te passen. Dat geldt ook voor menig academisch oogarts. De behandeling van een uveitispatiënt met systemische immunotherapie hoort daarom bij een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) op dit gebied, of in nauw protocollair overleg met een expert plaats te vinden.
- 10

Definities

Geen

15

Registreerbaarheid

De werkgroep acht het waarschijnlijk dat de betrouwbaarheid van deze indicator hoog is. Bij herhalen van het meten van deze indicator worden geen verschillen verwacht wanneer de condities gelijk blijven.

20

De werkgroep verwacht geen problemen ten aanzien van de registreerbaarheid of haalbaarheid van deze indicator. Voor deze indicator zal in de patiëntendossiers nagezocht moeten worden of patiënten doorverwezen zijn. Dit is mogelijk arbeidsintensief.

25

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep acht bias of case mix niet van toepassing bij deze indicator.

Mogelijke ongewenste effecten

- 30 De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten door het gebruik van deze indicator.

Referenties

Indicatoren met gradering

Binnen het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) worden bij de richtlijnen indicatoren opgesteld waarmee de implementatie van de verschillende richtlijnen kan worden gemonitord. De diverse werkgroepen die de richtlijnen en indicatoren ontwikkelen adviseren over de norm of bandbreedte waarbinnen de uitkomst van de indicator moet vallen. De BBC en de visitatiecommissie geven aan hoe de betreffende indicator meetbaar gemaakt wordt. Eis daarbij is dat de registratielast tot een minimum wordt beperkt. Dit kan door zoveel mogelijk gebruik te maken van bestaande DBC-registratiecodes.

5

De waarderingssystematiek is overeenkomstig met de terminologie in de 'waarderingssystematiek voor de kwaliteitsvisitatie, een leidraad voor wetenschappelijke verenigingen' (Adviescommissie kwaliteitsvisitatie van de Raad Kwaliteit, 24 mei 2012).

10

Wanneer bij een kwaliteitsvisitatie wordt vastgesteld dat niet of niet volledig aan een norm wordt voldaan, komt er een vervolgactie van de commissie. Voor de mate waarin van de norm wordt afgeweken is een omschrijving gemaakt (aanbeveling (A), zwaarwegend advies (ZA) of voorwaarden (V)). Daarnaast is een omschrijving gemaakt van de basisnorm. Het resultaat is een waarderingssystematiek volgens onderstaande 4 puntschaal.

15

Basisnorm (B)

25 Goed, de norm.

Aanbevelingen (A)

Indien de praktijkvoering op één of meer onderdelen kan worden verbeterd. Aanbevelingen dienen in principe binnen maximaal vijf jaar te zijn uitgevoerd.

30

Zwaarwegend adviezen (ZA)

Indien ten aanzien van één of meer onderdelen tekortkomingen zijn geconstateerd die weliswaar voor het moment acceptabel zijn, maar die in de naaste toekomst zouden moeten worden verbeterd. Zwaarwegende adviezen dienen binnen maximaal twee jaar te zijn uitgevoerd.

35

Voorwaarden (V)

Indien ten aanzien van essentiële onderdelen bepaalde ernstige tekortkomingen zijn geconstateerd. Voorwaarden dienen binnen de tijd die de visitatiecommissie aangeeft te zijn uitgevoerd, maar maximaal binnen zes maanden.

40

| Indicatoren uveitis | Uitkomstmaat | Basisnorm (B) | Hoe te meten | Maatregel |
|---|--------------------|---------------|--|-----------------------------------|
| Percentage patiënten met uveitis bij wie screening is ingezet (met uitzondering van patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie) | Percentage 0 -100% | >97% | <u>Teller:</u> Aantal patiënten bij wie screening volgens de richtlijn is ingezet <u>Noemer:</u> Aantal nieuwe patiënten met uveitis | A: 91-97% ZA:75-90% V: <75% |
| Percentage naar oogarts verwezen kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) bij wie screening is ingezet | Percentage 0 -100% | >97% | <u>Teller:</u> Aantal naar oogarts verwezen kinderen met JIA bij wie screening is ingezet binnen vier weken <u>Noemer:</u> Aantal nieuwe patiënten met JIA | A: ZA: V: ≤ 97% |
| Percentage ogen met cystoid macula oedeem (CME) bij uveitis patiënten dat hiervoor behandeld is | Percentage 0 -100% | >97% | <u>Teller:</u> Aantal ogen met CME bij uveitis patiënten dat hiervoor behandeld is <u>Noemer:</u> Aantal ogen met CME bij uveitis patiënten | A: ZA: V: ≤97% |
| Percentage uveitis patiënten dat door of in nauw protocollair overleg met een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) is behandeld indien systemische immunosuppressieve therapie nodig is | Percentage 0 -100% | >97% | <u>Teller:</u> Aantal uveitis patiënten dat door of in nauw protocollair overleg met een expert (immunoloog, internist, reumatoloog) is behandeld indien systemische immunosuppressieve therapie nodig is <u>Noemer:</u> Aantal uveitis patiënten bij wie langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig is | A: 91-97% ZA:75-90% V: <75% |

Bijlage 4 Implementatieplan

Inleiding

- 5 Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de richtlijn uveitis. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door verschillende partijen ondernomen dienen te worden.
- 10

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:

- 15
- per wanneer de aanbeveling overall geïmplementeerd moet kunnen zijn;
 - de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
 - randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
 - mogelijke barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
 - mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
- 20
- verantwoordelijke partij(en) voor de te ondernemen acties.

- Voor iedere aanbeveling is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon elk punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.
- 25
- 30

Implementatietermijnen

Direct in te voeren aanbevelingen

- 35 Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per januari 2016 iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

- 40 *Aanbevelingen in te voeren binnen drie jaar*

Voor de volgende aanbevelingen dient echter een langer implementatietermijn van drie jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per januari 2018 iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen:

- 45 Bovenstaande aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen

uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom een langere implementatietermijn. Zie tabel B4.1 voor meer informatie.

5 **Impact op zorgkosten**

Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Zie tabel 1 voor meer informatie.

10 **Te ondernemen acties per partij**

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

15 *Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties (NOG, NIV, NVK)*

- bekend maken van de richtlijn onder de leden;
- publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen;
- ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen;
- 20 - ontwikkelen van patiënteninformatie/keuzehulpen;
- controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie;
- gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

25

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

- het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen;
- het volgen van bijscholing die bij deze richtlijn ontwikkeld gaat worden;
- 30 - aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden;
- afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

35 *De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)*

Er worden geen grote problemen verwacht ten aanzien van de financiering van uveitis zorg. Op dit punt is er geen directe actie van de zorgverzekeraars vereist. De zorgverzekeraars zouden de richtlijn wel moeten gebruiken voor de inkoop van zorg, waarbij rekening gehouden moet worden met de invoeringstermijn van de aanbevelingen. Voor de Inspectie (IGZ) is het van belang dat zij kennis neemt van de aanbevelingen en bijbehorende invoeringstermijn.

40

Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten

45 Toevoegen van de richtlijn aan de richtlijndatabase. Daarbij opnemen: dit implementatieplan, indicatoren, kennislacunes.

Indicatoren

Voor deze richtlijn zijn indicatoren ontwikkeld. Zie bijlage Indicatoren.

5 Tabel Implementatieplan per aanbeveling

| Aanbeveling | Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad) | Mogelijke barrières voor implementatie ¹ | Te ondernemen acties voor implementatie ² | Verantwoordelijken voor acties ³ |
|--|--|---------------------------|---|---|---|---|
| DIAGNOSTIEK | | | | | | |
| Denk aan uveitis in de differentiaaldiagnose bij patiënten die zich presenteren met een pijnlijk rood oog en/of klachten van floaters en/of visusdaling. Als van uveitis sprake is, onderzoek dan beide ogen van de patiënt volledig. | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, met name in periferie | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in periferie | Professionals/wv |
| Classificeer uveitis naar lokalisatie op basis van de SUN-classificatie en zo mogelijk naar oorzaak. Indien de classificatie naar oorzaak niet mogelijk is, maak dan een differentiaaldiagnose. | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, met name in periferie | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in periferie | Professionals/wv |
| Neem bij iedere patiënt met uveitis een tractus anamnese af. Hiervoor kan een vragenlijst gebruikt worden (zie voorbeeld in Addendum bij Diagnostiek, tabel 3.4). Laat de vragenlijst eventueel door de patiënt zelf invullen. | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, met name in periferie | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in periferie | Professionals/wv |
| Zet uveitis screening in bij alle patiënten met uveitis, met uitzondering van patiënten in de eerste episode van milde uveitis anterior die binnen zes weken reageert op lokale therapie. | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, met name in periferie | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in periferie | Professionals/wv |
| Volg bij de screening de anatomische classificatie van uveitis (SUN) en breid de screening bij de individuele patiënt uit op geleide van het klinisch beeld en de bevindingen (zie Addendum bij diagnostiek, tabel 3). | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|---|----------|------|---|------|---|------------------|
| | | | met name in periferie | | periferie | |
| De volgende aanvullende onderzoeken zijn geïndiceerd: <ul style="list-style-type: none"> • verricht een OCT-scan bij patiënten met uveitis met verdenking op macula-oedeem; • verricht eventueel een FAG voor diagnostiek en het monitoren van de therapie bij betrokkenheid van het achterste segment; • overweeg het verrichten van een ICG bij vermoeden van choroidale betrokkenheid; • verricht een diagnostische VOK-punctie bij alle immuungecompromitteerde patiënten met uveitis door onbekend oorzaak; • overweeg een diagnostische VOK-punctie bij patiënten met uveitis die niet reageren op de standaardtherapie of bij verdenking op infectieuze uveitis; • verricht een diagnostische vitrectomie bij patiënten met uveitis met verdenking van een maskeradesyndroom. Deze patiënten dienen bij voorkeur niet met systemische corticosteroïden behandeld worden ten tijde van of kort voorafgaand aan de operatie. | <1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, tijdig doorverwijzen voor aanvullende diagnostiek | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Behandel in principe macula-oedeem (CME), ook bij patiënten met een goede visus. | | | | | | |
| Indien de adequate diagnostische procedures niet (tijdig) in het eigen centrum kunnen plaatsvinden, verwijs patiënten dan met spoed door naar een tertiair centrum of naar een specialist bekend met uveitisproblematiek. Vermeld bij doorverwijzing altijd het klinisch beeld bij de eerste episode en de uitslagen van de verrichte diagnostiek. | <1 jaar | Geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, tijdig doorverwijzen voor aanvullende diagnostiek | Geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Verwijs patiënten met zeer ernstige en/of visusbedreigende uveitis zo snel mogelijk (bij voorkeur dezelfde dag nog) door naar een tertiair centrum. Verwijs patiënten door naar een tertiair centrum voor | < 1 jaar | geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, tijdig doorverwijzen | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|------------------------------------|--------------------------------|--------|---|------------------|
| <p>diagnostiek indien de mogelijkheden tot adequate diagnostiek in het eigen centrum ontbreken (met name bij verdenking van infectieuze uveitis en bij verdenking van een maskeradesyndroom).</p> <p>Verwijs een immuungecompromiteerde patiënt met uveitis door naar een expert in de diagnostiek en behandeling van uveitis.</p> <p>Verwijs patiënten door naar een andere specialist voor medebehandeling indien langdurige systemische immunosuppressieve therapie nodig is.</p> <p>Verwijs kinderen met uveitis met onbekende oorzaak door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts en/of immunoloog, internist of reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen voor nadere analyse van systemische oorzaken en, indien relevant, voor medebehandeling (zie verder hoofdstuk 8: Uveitis bij kinderen).</p> <p>Voor alle verwijzingen geldt: vermeld de differentiële diagnose gebaseerd op het klinisch beeld en de uitslagen van het screeningonderzoek.</p> | | | voor aanvullende diagnostiek | | | |
| TOPICALE BEHANDELING | | | | | | |
| Volg het gangbare en op best practice gebaseerde beleid bij de behandeling van uveitis anterior (zie Addendum bij topicale behandeling, bijlage 2). | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen, met name in periferie | Professionals/wv |
| CORTICOSTEROÏD IMPLANTATEN | | | | | | |
| Maak een afweging tussen het verwachte voordeel en de hoge risico's op cataract, glaucoom en endophthalmitis indien het plaatsen van een corticosteroïd implantaat overwogen wordt. | < 1 jaar | Toename kosten. Implantaten worden | Tijdig en adequate behandeling | kosten | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|----------------------------|--|------|---|------------------|
| <p>Sluit infectieuze oorzaken van uveitis uit voordat het plaatsen van een corticosteroïdimplantaat overwogen wordt.</p> <p>Overweeg een corticosteroïdimplantaat als er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niet-infectieuze uveitis • intolerantie voor immunosuppressiva • unilaterale of asymmetrische uveitis • therapieresistente uveitis en/of CME • onmogelijkheid tot behandelen met subconjunctivale corticosteroïdinjecties (uitgebreide verklevingen) • hypotonie • of als adjuvant bij immunosuppressiva <p>Monitor de patiënt met een corticosteroïdimplantaat op glaucoom en cataract.</p> | | vooral niet vergoed. | | | centrum. Registratie van corticosteroïdimplantaten voor uveitis. | |
| SYSTEMISCHE BEHANDELING | | | | | | |
| <i>Infectieuze uveitis</i> | | | | | | |
| <p>Behandel actieve toxoplasmose chorioretinitis bij niet-zwangere patienten, niet-immunocompromitteerde patienten en patienten die niet sikkelcel positief zijn, indien er sprake is van:</p> <ul style="list-style-type: none"> – lesies binnen of op de vaatboog; – juxtapapillaire lesies; <p>(visueel storende) vitritis.</p> | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | Geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum. | Professionals/wv |
| <p>Houd bij behandeling van actieve toxoplasmose chorioretinitis het volgende doseringsadvies aan.</p> <p>Doseringsadvies antimicrobiële combinaties, vier weken te continueren:</p> <p>9. Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag (bij patiënten onder 70 kg kan overwogen worden de dosering te halveren) Azithromycine 250 mg/dag Folinezuur 15 mg/dag (bescherming tegen leuko- en</p> | < 1 jaar | Geen | Tijdige en adequate herkenning symptomen en inzetten diagnostiek, tijdig doorverwijzen voor aanvullende diagnostiek. | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|------|---------------------------------|------|---|------------------|
| <p>10. thrombocytopenie als gevolg van pyrimethamine) Trimethoprim / Sulfamethoxazol 800/160mg 1dd Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)</p> <p>11. Clindamycine 600mg 3dd Als monotherapie of in combinatie met pyrimethamine/folinezuur (zie punt 1)</p> <p>12. Bij overgevoeligheid voor azithromycine: Pyrimethamine eerste dag 100 mg, dan 50 mg/dag Sulfadiazine eerste 2 dagen 2g/dag, dan 500mg/6dd of 1g 4dd Folinezuur 15 mg/dag</p> <p>Start, bij matige tot ernstige vitritis, na 48 uur met prednison 40 mg/dag en bouw dit geleidelijk af vanaf dag 10 (liefst in vier weken tot 0).</p> | | | | | | |
| <p>Overweeg intravitreale behandeling met clindamycine (1,5 mg in 0,1 ml) in combinatie met dexamethason (400 microgram in 0,1 ml) als alternatief wanneer systemische medicatie niet verdragen wordt.</p> | < 1 jaar | geen | Profylactische behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| <p>Overweeg profylactische behandeling met de combinatie trimethoprim/ sulfamethoxazol (800/160 mg per twee dagen) indien er binnen vijf jaar ≥ 2 recidieven optreden of bij monoculi met centrale toxoplasmoselittekens in het goede oog.</p> | < 1 jaar | Geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| <p>Behandel acute retinale necrose initieel met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bij voorkeur: intraveneuze aciclovir (10 mg/kg iedere 8 uur) gedurende minimaal tien dagen. Afhankelijk van de ernst en klinische respons kan deze periode verlengd worden; - als alternatief: orale valaciclovir (3 dd 1000 mg) voor 14 dagen of valganciclovir (2 dd 900 mg) voor 21 dagen; | < 1 jaar | Geen | Tijdig en adequate behandeling. | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|---|----------|------|--|------|---|------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - aanvullende intravitreale therapie: <ul style="list-style-type: none"> - ganciclovir (2 tot 4 mg/0,1 ml; bij ARN initieel 2mg/ml, bij CMV 4mg/ml); - of, foscarnet (2 tot 4 mg / 0,1 ml); 1e keus bij verdenking aciclovir resistentie; - injectie elke drie tot vier dagen tot klinische remissie is bereikt. - aanvullende steroïdbehandeling (zie Addendum bij Systemische behandeling, bijlage 3); <p>bij occlusieve vasculitis: overweeg het toevoegen van ascal (1 dd 80 of 100 mg).</p> | | | | | | |
| <p>Behandel acute retinale necrose op langere termijn met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - onderhoudsbehandeling (ter preventie van aantasting van het contralaterale oog): <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir (3 dd 500 mg) of valganciclovir (2 dd 450 mg, met name bij CMV) of aciclovir (5 dd 400 mg) voor tenminste drie maanden. <p>Controleer bij aanvang van de antivirale medicatie en tijdens gebruik de nierfunctie.</p> | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling. | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Niet-infectieuze uveitis | | | | | | |
| <p>Sluit vaak voorkomende infectieuze oorzaken zo volledig mogelijk uit alvorens systemische behandeling te starten.</p> <p>Indien systemische behandeling gestart wordt, zijn corticosteroïden de eerste keuze.</p> <p>Indien de ontstekingsactiviteit na afbouwen van de prednison in drie maanden naar een dosering minder of gelijk aan 7,5mg per dag, onvoldoende onder controle is gebracht, wordt aanvullende corticosteroïd-sparende therapie geadviseerd.</p> <p>Als de inschatting is dat de uveitis langdurige therapie</p> | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate diagnostiek om juiste behandeling te starten. | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|---|----------|------|--------------------------------|------|---|------------------|
| <p>behoeft, kan overwogen worden direct te starten met aanvullende corticosteroïd-sparende medicatie.</p> <p>Start corticosteroïd-sparende therapie bij voorkeur met MTX of MMF/Cellcept (op basis van effectiviteit en bijwerkingen). Als alternatief kunnen ciclosporine en azathioprine gegeven worden.</p> <p>Gebruik bij voorkeur geen chloorambucil of cyclofosfamide gezien de bijwerkingen en een verhoogd risico op eventuele opportunistische infecties. Overweeg deze therapie alleen bij non-responders met een ernstige visusbedreigende uveïtis.</p> <p>Tijdens zwangerschap(swens) en lactatie kunnen corticosteroïden in principe gegeven worden, bij voorkeur in zo laag mogelijke dosering. Indien een corticosteroïd-sparend middel noodzakelijk is, is azathioprine of ciclosporine een optie. De overige middelen zijn gecontra-indiceerd.</p> <p>Voorafgaand aan de start van systemische medicatie en tijdens de behandeling dienen op gezette tijden de aangewezen controles plaats te vinden, in nauw protocollair overleg met een immunoloog, internist, longarts of reumatoloog met expertise op dit gebied.</p> | | | | | | |
| <p>De eerste keuze voor systemische therapie in de behandeling van scleritis bestaat uit NSAID's (in combinatie met een maagbeschermer).</p> <p>Doseringsadviezen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Naproxen 250 tot 500 mg, 2dd; - Ibuprofen 300 tot 600 mg, 2 tot 3 dd; - Indometacine 25 tot 50 mg, 2 tot 3 dd. <p>Dit kan, al dan niet, gegeven worden in combinatie met topicale therapie met NSAID's of corticosteroïden, waarbij de</p> | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|--|--------------------------------|--------|--|------------------|
| keuze afhankelijk is van de ernst en lokalisatie van de scleritis. Eventueel kan overwogen worden tacrolimus- of ciclosporine oogzalf als alternatief te overwegen voor topicale therapie. Overweeg, indien dit onvoldoende verbetering geeft binnen 6 weken, over te schakelen naar orale corticosteroiden. | | | | | | |
| De eerste keuze voor corticosteroïd-sparende medicatie is methotrexaat (dosering 10 tot 25 mg/week oraal of subcutaan, in combinatie met foliumzuur 5 mg). Als alternatief kunnen ciclosporine of MMF gegeven worden. | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Overweeg een subconjunctivale of sub-tenon triamcinolon acetonide injectie te plaatsen bij patiënten met niet-infectieuze, non-necrotiserende, anterieure scleritis, die niet reageren op of intolerant zijn voor topicale therapie dan wel systemische NSAID's en die niet in aanmerking komen voor systemische steroïden of steroïdsparende therapie. | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Overweeg, in samenspraak met internist-immunoloog of reumatoloog, rituximab of monoklonale TNF-a-remmers te geven bij patiënten met therapieresistente scleritis (i.e. onvoldoende verbetering van ziekte-activiteit bij combinatietherapie van orale prednison >10 mg/dag met tenminste een corticosteroïd-sparend middel) als alternatief voor alkylerende middelen als cyclofosfamide en chloorambucil. | < 1 jaar | Toename kosten. Rituximab wordt niet vergoed. | Tijdig en adequate behandeling | Kosten | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum. Add on vergoeding Rituximab regelen. | Professionals/wv |
| CHIRURGISCHE INGREPEN | | | | | | |
| Overweeg pars plana vitrectomie indien er sprake is van therapieresistente glasvochttroebelingen of macula-oedeem. Voorwaarde hierbij is dat de uveitis niet actief is (dat wil zeggen voorsegment activiteit minder dan een spoor cellen in de voorste oogkamer en geen uitgebreide retinale vasculitis). | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Overweeg pars plana vitrectomie met siliconenolie bij patiënten met uveitis geassocieerde oculaire hypotonie om | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|------|---|------|---|------------------|
| het oog te behouden. | | | | | brengen in periferie en tertiair centrum | |
| Profylactische vitrectomie bij patiënten met zone 3 acute retina necrose wordt niet geadviseerd. | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| UVEITIS BIJ KINDEREN | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> – screen alle kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) volgens de richtlijnen van de American Academy of Pediatrics (zie tabel 8.1 in addendum); – intensiveer de screening na het stoppen van systemische immunosuppressiva, naar elke drie maanden gedurende een jaar; – screen kinderen met JIA tot de leeftijd van minimaal 18 jaar en bij een laat debuut in ieder geval tot zeven jaar na het ontstaan van de artritis; – laat de eerste screening door de oogarts zo snel mogelijk plaatsvinden, maar uiterlijk binnen vier weken na het vaststellen van de artritis; indien bij een kind uveitis wordt vastgesteld, verricht dan een volledig oogheelkundig onderzoek bestaande uit visus, oogdruk, spleetlamponderzoek en fundoscopie, inclusief orthoptisch onderzoek en (auto)refractie in cycloplegie. | < 1 jaar | geen | Adequate screening bij risico op ernstige oogaandoening | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Verwijs kinderen met uveitis door naar een (bij voorkeur tertiair centrum met een) multidisciplinair team van oogarts, kinderarts / reumatoloog met expertise op het gebied van immunologische aandoeningen. | < 1 jaar | Geen | Tijdig en adequate diagnostiek om juiste behandeling te starten | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Behandel uveitis bij kinderen met juveniele idiopathische artritis (JIA) in eerste instantie met topicale corticosteroïden en kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate diagnostiek om juiste behandeling te starten | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en | Professionals/wv |

| | | | | | | | |
|---|----------|--------|---|------|--|---|------------------|
| 2,5%). Streef hierbij naar gehele remissie (dat wil zeggen geen cellen in voorste oogkamer, echter opalescentie [Tyndall] mag wel). Hiervoor is meestal langdurige onderhoudsbehandeling nodig. | | | | | | tertiair centrum | |
| Verwijs kinderen met ernstige uveitis met spoed door naar bij voorkeur een tertiair centrum met een multidisciplinair team van oogarts met kennis van uveitis en kinderreumatoloog. Met ernstige uveitis wordt bedoeld als er sprake is van hypotonie, cystoïd macula oedeem, 4+ cellen of meer in de voorste oogkamer, papillitis, eventueel bij synechieën posterior en cataract bij presentatie. Indien er sprake is van uveitis, gelden de volgende adviezen: – systemische immunosuppressiva is geïndiceerd indien er na drie maanden: - sprake is van meer dan 1+ cellen in de voorste oogkamer; - meer dan drie druppels prednisolon (10 mg/ml per dag) nodig zijn voor remissie of; - er oogheelkundige complicaties zijn zoals oogdrukverhoging. Hierbij is methotrexaat 10-15 mg/ m ² per week (oraal of subcutaan) het eerste middel van keus. geadviseerd wordt om systemische medicatie pas af te bouwen of te stoppen als de uveitis twee jaar in remissie is. | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate diagnostiek om juiste behandeling te starten | geen | | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |
| Voeg een TNF- α -remmer toe, indien met systemische immunosuppressiva geen remissie wordt bereikt: – na vier maanden en bij 3+ cellen of meer in de voorste oogkamer; – na zes maanden en bij 2+ of meer cellen in de voorste | < 1 jaar | kosten | Tijdig en adequate behandeling | geen | | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

| | | | | | | |
|--|----------|------|---|------|---|------------------|
| oogkamer of; – bij oogheelkundige complicaties. | | | | | | |
| Wees terughoudend met het parabolair toedienen van glucocorticoïd-injecties vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom; Verwijs naar een specialistisch centrum voor uveitis bij cataract en ernstige oncontroleerbare complicaties (zoals verhoogde oogdruk, hypotonie of cystoid macula-oedeem dat niet verbetert door therapie). Controleer de oogdruk en de pupil zeer regelmatig. | < 1 jaar | geen | Tijdig en adequate behandeling / Monitoring op complicaties | geen | Aanbeveling onder aandacht brengen in periferie en tertiair centrum | Professionals/wv |

1 Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 2 Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

3 Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

10

Bijlage 5 Zoekverantwoording

Topicale behandeling

| Database | Zoektermen | Totaal |
|--|---|--------|
| Medline (OVID) 2006-juli 2014 Engels | <p>1 exp Uveitis/ [hieronder vallen ook de MESH-termen: uveitis/ or panuveitis/ or ophthalmia, sympathetic/ or uveitis, anterior/ or behcet syndrome/ or iridocyclitis/ or iritis/ or uveitis, posterior/ or choroiditis/ or chorioretinitis/ or pars planitis/ or uveitis, intermediate/ or uveitis, suppurative/ or panophthalmitis/ or uveomeningoencephalitic syndrome/] (25007)</p> <p>2 (uveitis or panuveitis or iridocyclitis or iritis or retinitis or chorioiditis or chorioretinitis or scleritis or vitritis).ti,ab. (25647)</p> <p>3 "pars planitis".ti,ab. (243)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (39547)</p> <p>12 "Administration, Topical"/ or topical*.ti,ab. or (local* adj5 therap*).ti,ab. or (eyedrop* or "eye drop*").ti,ab. (108436)</p> <p>13 exp Steroids/ or exp Adrenal Cortex Hormones/ or (steroid* or cortico* or glucocortico*).ti,ab. (930930)</p> <p>14 exp Mydriatics/ or Mydriatic*.ti,ab. (96695)</p> <p>15 exp Prednisolone/ (44477)</p> <p>16 exp Dexamethasone/ (44270)</p> <p>17 Fluorometholone/ (251)</p> <p>18 exp Pregna dienes/ (142000)</p> <p>19 ("pred forte" or prednisolon* or dexamethason* or fluorometholon* or vexol or rimexolon*).ti,ab. (64215)</p> <p>20 exp Atropine/ (24993)</p> <p>21 Tropicamide/ (473)</p> <p>22 Cyclopentolate/ (375)</p> <p>23 exp Tropanes/ (60210)</p> <p>24 (atropine* or tropicamide* or cyclogyl* or homatropine*).ti,ab. (27039)</p> <p>25 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (1070701)</p> <p>26 4 and 12 and 25 (1173)</p> <p>27 limit 26 to (english language and yr="2006 -Current") (422)</p> <p>32 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (214954)</p> <p>33 27 and 32 (14)</p> <p>34 exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. (1513061)</p> <p>35 27 and 34 (51)</p> <p>36 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2023034)</p> <p>37 27 and 36 (132)</p> <p>38 37 not (33 or 35) (101) – Observationeel: 100 uniek</p> <p>41 33 or 35 or 37 (163)</p> <p>42 27 not 41 (259) – divers: 255 uniek</p> <p>43 33 or 35 (62)</p> | 537 |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| <p>Embase (Elsevier)</p> | <p>'uveitis'/exp/mj OR uveitis:ab,ti OR panuveitis:ab,ti OR iridocyclitis:ab,ti OR iritis:ab,ti OR retinitis:ab,ti OR chorioiditis:ab,ti OR chorioretinitis:ab,ti OR scleritis:ab,ti OR vitritis:ab,ti OR 'pars planitis':ab,ti</p> <p>AND ('steroid'/exp/mj OR steroid*:ab,ti OR cortico*:ab,ti OR glucocortico*:ab,ti OR 'mydriatic agent'/exp/mj OR mydriatic*:ab,ti OR 'prednisolone'/exp/mj OR 'dexamethasone'/exp/mj OR 'fluorometholone'/exp/mj OR 'pregnane derivative'/exp/mj OR 'atropine'/exp/mj OR 'tropicamide'/exp/mj OR 'tropane derivative'/exp/mj OR 'cyclopentolate'/exp/mj OR 'pred forte':ab,ti OR prednisolon*:ab,ti OR dexamethason*:ab,ti OR fluorometholon*:ab,ti OR vexol:ab,ti OR rimexolon*:ab,ti OR atropine*:ab,ti OR tropicamide*:ab,ti OR cyclogyl*:ab,ti OR homatropine*:ab,ti)</p> <p>AND ('topical drug administration'/exp/mj OR 'eye drops'/exp/mj OR eyedrop*:ab,ti OR 'eye drops':ab,ti OR topical:ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2006-2014]/py</p> <p>meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de (6)</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti (48)</p> <p>SR or RCT (51) – 11 uniek</p> <p>'clinical study'/exp (256) – 66 uniek</p> <p>divers (79) – 43 uniek</p> | |
|------------------------------|--|--|

Corticosteroid implantaten

| Database | Zoektermen | Totaal |
|--|--|--------|
| Medline (OVID) 1946- oktober 2014 Engels, Nederlands, Frans, Duits | <p>1 exp Uveitis/ [hieronder vallen ook de MESH-termen: uveitis/ or panuveitis/ or ophthalmia, sympathetic/ or uveitis, anterior/ or behcet syndrome/ or iridocyclitis/ or iritis/ or uveitis, posterior/ or chorioiditis/ or chorioretinitis/ or pars planitis/ or uveitis, intermediate/ or uveitis, suppurative/ or panophthalmitis/ or uveomeningoencephalitic syndrome/] (25596)</p> <p>2 (uveitis or panuveitis or iridocyclitis or iritis or retinitis or chorioiditis or chorioretinitis or scleritis or vitritis).ti,ab. (26488)</p> <p>3 "pars planitis".ti,ab. (245)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (40667)</p> <p>11 exp Dexamethasone/ (45260)</p> <p>12 ozurdex.ti,ab. (117)</p> <p>13 exp Fluocinolone Acetonide/ (1355)</p> <p>14 Retisert.ti,ab. (43)</p> <p>15 iluvien.ti,ab. (11)</p> <p>16 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (46595)</p> <p>17 4 and 16 (423)</p> <p>18 implant*.ti,ab. (285753)</p> <p>19 Delayed-Action Preparations/ (28632)</p> <p>20 drug implants.rn. (7622)</p> <p>21 ("controlled release" or "delayed-action" or depot or prolonged-action or timed-release or sustained-release or slow-release or "slow-release") adj3 (preparation* or injection* or depos*).ti,ab. (3101)</p> <p>22 18 or 19 or 20 or 21 (316493)</p> <p>23 17 and 22 (137)</p> <p>24 17 not 23 (286)</p> <p>25 12 or 14 or 15 (153)</p> <p>26 23 or 25 (228)</p> <p>27 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (228146)</p> <p>28 26 and 27 (5)</p> <p>29 exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw. (1581760)</p> <p>30 26 and 29 (62)</p> <p>31 28 or 30 (66) – 60 uniek</p> <p>32 26 not 31 (162) – 142 uniek</p> | 233 |
| Embase (Elsevier) | <p>'uveitis'/exp/mj OR uveitis:ab,ti OR panuveitis:ab,ti OR iridocyclitis:ab,ti OR iritis:ab,ti OR retinitis:ab,ti OR chorioiditis:ab,ti OR chorioretinitis:ab,ti OR scleritis:ab,ti OR vitritis:ab,ti OR 'pars planitis':ab,ti AND ('dexamethasone'/exp/mj OR 'fluocinolone acetonide'/exp/mj OR ozurdex:ab,ti OR retisert:ab,ti OR iluvien:ab,ti) AND ('controlled release formulation'/exp OR (('controlled release' OR 'delayed-action' OR depot OR 'prolonged action' OR 'timed release' OR 'sustained release' OR 'slow release' OR 'slow-release') NEAR/3 (preparation* OR injection* OR depos*)):ab,ti OR implant*:ab,ti)</p> <p>OR (ozurdex:ab,ti OR retisert:ab,ti OR iluvien:ab,ti) AND [embase]/lim AND [english]/lim</p> <p>AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective</p> | |

| | | |
|---------------------|---|--|
| | study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it))), 31 SR en RCT – 6 uniek 77 overig – 24 uniek | |
| Cochrane (Wiley) | Controle search 1 ref. (Protocol) | |

Systemische behandeling

Behandeling van toxoplasmose chorioretinitis

| Database | Zoektermen | Totaal |
|---|---|------------|
| Medline (Ovid) 1946-jan. 2015 Engels, Nederlands, Frans, Duits | <p>1 ((exp Chorioretinitis/ or (chorioretin* or retinochor*).ab,ti.) and (exp Toxoplasmosis/ or toxoplasm*.ti,ab.)) or ((ocular or eye or retin* or chorioretin* or retinochor*) adj3 toxoplasm*).ab,ti. (1618)</p> <p>2 exp Anti-Bacterial Agents/ or exp Anti-Infective Agents/ or (((antibiotic* or 'anti bacterial' or antibacterial or bacteriocidal or antimycobacterial) adj2 (therap* or agent*)) or antibiotic* or bactericide*).ab,ti. (1374646)</p> <p>3 1 and 2 (390)</p> <p>4 limit 3 to (dutch or english or french or german) (345)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review/")) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (222479)</p> <p>6 4 and 5 (8 SR) uniek</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1403427)</p> <p>8 4 and 7 (40 RCT) 33 uniek</p> <p>9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2053610)</p> <p>10 4 and 9 (96 OBS) 68 uniek</p> | 341 |
| Embase (Elsevier) | <p>'chorioretinitis'/exp/mj OR chorioretin*:ab,ti OR retinochoroiditis:ab,ti AND ('toxoplasmosis'/exp/mj OR toxoplasm*:ab,ti) OR ((ocular OR eye OR chorioretin* OR retinochor*) NEAR/3 toxoplasm*):ab,ti AND</p> <p>'antibiotic therapy'/exp OR 'antibiotic agent'/exp OR 'antiinfective agent'/exp OR ((antibiotic* OR 'anti bacterial' OR antibacterial OR bacteriocidal OR antimycobacterial) NEAR/2 (therap* OR agent*)):ab,ti OR antibiotic*:ab,ti OR bactericide*:ab,ti (2367613)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de (6) 2 uniek</p> <p>'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (52) 33 uniek</p> <p>'clinical study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'follow up'/exp OR cohort:ab,ti NOT 'conference abstract':it (255) 210 uniek</p> | |
| Cochrane (Wiley) | <p>1 chorioretin* or retinochoroiditis:ti,ab,kw (3)</p> <p>2 toxoplasm*: ti,ab,kw (5)</p> <p>3 1 AND 2 (1)</p> <p>4 ((ocular or eye or chorioretin* or retinochor*) near/3 toxoplasm*):ti,ab,kw (2)</p> <p>5 3 OR 4 (2) 1 uniek</p> | |

Behandeling van acute retinale necrose (ARN)

| Database | Zoektermen | Totaal |
|--|---|--------|
| Medline (OVID) 2006-dec. 2014 Engels, Nederlands, Duits, Frans | <p>1 (exp Retinal Necrosis Syndrome, Acute/ or ('acute retina necrosis syndrome' or 'acute retinal necrosis syndrome' or kirisawa or 'acute retinal necrosis' or 'acute retina necroses syndrome' or 'retinal necroses syndrome' or 'acute retinal necroses' or 'necrotizing vaso occlusive retinitis' or 'retinal detachment').ab,ti.) and (exp Antiviral Agents/ or (((antivir* or 'anti viral' or virucid* or virostatic or virus) adj2 (agent* or drug* or substance* or repressor* or therap* or medication*)) or (antiviral* or (viral adj2 inhibitor*) or virucid* or virustatic*).ab,ti.) (451)</p> <p>2 limit 1 to (yr="2006 - 2015" and (dutch or english or french or german)) (152)</p> <p>3 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (235659)</p> <p>4 2 and 3 (5)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1479917)</p> <p>6 2 and 5 (4)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2163431)</p> <p>8 2 and 7 (47)</p> <p>9 4 or 6 (8)</p> <p>10 8 not 9 (43)</p> | 83 |
| Embase (Elsevier) | <p>'kirisawa uveitis'/exp/mj OR 'acute retina necrosis syndrome':ab,ti OR 'acute retinal necrosis syndrome':ab,ti OR kirisawa:ab,ti OR 'acute retinal necrosis':ab,ti OR 'acute retina necroses syndrome':ab,ti OR 'retinal necroses syndrome':ab,ti OR 'acute retinal necroses':ab,ti OR 'necrotizing vaso occlusive retinitis':ab,ti OR 'retinal detachment':ab,ti</p> <p>AND ('antivirus agent'/exp/mj OR ((antivir* OR 'anti viral' OR virucid* OR virostatic OR virus) NEAR/2 (agent* OR drug* OR substance* OR repressor* OR therap* OR medication*)):ab,ti OR antiviral*:ab,ti OR (viral NEAR/2 inhibitor*):ab,ti OR virucid*:ab,ti OR virustatic*:ab,ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [german]/lim)</p> <p>AND [embase]/lim AND [2006-2015]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR systematic NEAR/1 (review OR overview) OR meta NEAR/1 analy* OR metaanalys* OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it) (11)</p> <p>4 uniek</p> <p>AND ('clinical study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'follow up'/exp OR cohort:ab,ti) NOT 'conference abstract':it (49) – 32 uniek</p> | |

Corticosteroid-sparende behandeling van niet-infectieuze uveïtis

| Database | Zoektermen | Totaal |
|--|---|--------|
| Medline (OVID) 2006-dec, 2014 Engels, Nederlands, Frans, Duits | <p>1 (exp Uveïtis/ or (uveïtides or uveïtis or 'retinal vasculitis' or chorioretinitis or retinitis or choroiditis or panuveïtis).ab,ti.) and (exp Azathioprine/ or exp Methotrexate/ or exp Cyclosporine/ or exp Mycophenolic Acid/ or exp Hydroxychloroquine/ or (azathioprine or methotrexate or 'cyclosporin a' or 'mycophenolic acid' or hydroxychloroquine).ab,ti.) (1205)</p> <p>2 limit 1 to (yr="2006 - 2015" and (dutch or english or german)) (462)</p> <p>3 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (235360)</p> <p>4 2 and 3 (13)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebo*/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1479598)</p> <p>6 2 and 5 (75)</p> <p>7 2 and 3 (13)</p> <p>8 6 not 7 (69) – 63 uniek</p> | 312 |
| Embase (Elsevier) | <p>'uveïtis'/exp/mj OR uveïtides:ab,ti OR uveïtis:ab,ti OR 'retinal vasculitis':ab,ti OR chorioretinitis:ab,ti OR retinitis:ab,ti OR choroiditis:ab,ti OR panuveïtis:ab,ti</p> <p>AND ('azathioprine'/exp OR 'methotrexate'/exp OR 'cyclosporin a'/exp OR 'mycophenolic acid'/exp OR 'hydroxychloroquine'/exp OR azathioprine:ab,ti OR methotrexate:ab,ti OR 'cyclosporin a':ab,ti OR 'mycophenolic acid':ab,ti OR hydroxychloroquine:ab,ti)</p> <p>AND [embase]/lim AND [2006-2015]/py AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [german]/lim)</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)) - 46 SR – 38 uniek</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>230 filter RCT, 198 uniek</p> | |

Behandeling van scleritis

| Database | Zoektermen | Totaal |
|---|--|--------|
| MEDLINE (OVID) 2006-jan. 2015 Engels, Nederlands, Frans, Duits | <p>1 (exp Iridocyclitis/ or exp Scleritis/ or (scleritis or scleritides or episcleriti*).ab,ti.) and (exp Methotrexate/ or exp Prednisone/ or exp Immunosuppressive Agents/ or ("nonsteroid antiinflammatory agent*" or "nonsteroid anti-inflammatory agent*" or "non-steroid anti-inflammatory agent*" or NSAID* or 'rituximab' or 'cyclophosphamid*' or 'methotrexate*' or MTX or (immunosuppressive adj2 (agent* or drug* or medication* or predniso*))) .ab,ti.) (418)</p> <p>2 limit 1 to (yr="2006 - 2015" and (dutch or english or french or german)) (189)</p> <p>3 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (236132)</p> <p>4 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti.ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1481658)</p> <p>5 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2166898)</p> <p>6 2 and 3 (9) - 7 uniek</p> <p>7 2 and 4 (25)</p> <p>8 2 and 5 (67)</p> <p>9 7 not 6 (18) - 16 uniek</p> <p>10 8 not (6 or 7) (55) - 53 uniek</p> | 206 |
| Embase (Elsevier) | <p>'iridocyclitis'/exp/mj OR 'scleritis'/exp/mj OR scleritis:ab,ti OR scleritides:ab,ti OR episcleriti*:ab,ti</p> <p>AND ('prednisone'/exp/mj OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp/mj OR 'rituximab'/exp/mj OR 'cyclophosphamide'/exp/mj OR 'methotrexate'/exp/mj OR 'prednisone':ab,ti OR 'immunosuppressive agent'/exp/mj OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ab,ti OR 'nonsteroid antiinflammatory agents' OR 'nonsteroid anti-inflammatory agents' OR 'non-steroid anti-inflammatory agents' OR nsaid* OR rituximab*:ab,ti OR cyclophosphamide*:ab,ti OR methotrexate*:ab,ti OR mtx:ab,ti OR (immunosuppressive NEAR/2 (agent* OR drug* OR medication*)):ab,ti)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [2006-2015]/py</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR systematic NEAR/1 (review OR overview) OR meta NEAR/1 analy* OR metaanalys* OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de)) - 5 SR - 4 uniek</p> <p>AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it), 23 filter RCT, 15 uniek</p> <p>AND ('clinical study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'follow up'/exp OR cohort:ab,ti) - 143 - 101 uniek</p> | |

Chirurgische ingrepen

Vitrectomie

| Database | Zoektermen | Totaal |
|---|--|--------|
| Medline (OVID) 2006-mei 2014 Engels | <p>1 exp Uveitis/ [hieronder vallen ook de MESH-termen: uveitis/ or panuveitis/ or ophthalmia, sympathetic/ or uveitis, anterior/ or behcet syndrome/ or iridocyclitis/ or iritis/ or uveitis, posterior/ or choroiditis/ or chorioretinitis/ or pars planitis/ or uveitis, intermediate/ or uveitis, suppurative/ or panophthalmitis/ or uveomeningoencephalitic syndrome/] (24742)</p> <p>2 (uveitis or panuveitis or iridocyclitis or iritis or retinitis or chorioiditis or chorioretinitis or scleritis or vitritis).ti,ab. (25224)</p> <p>3 "pars planitis".ti,ab. (240)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (38964)</p> <p>8 4 and 7 (2)</p> <p>9 "Uveitis"/su [Surgery] (249)</p> <p>10 "Vitrectomy"/ (9918)</p> <p>11 ((ocular or uveitis) adj3 surgery).ti,ab. (1507)</p> <p>12 vitrectom*.ti,ab. (10500)</p> <p>13 9 or 10 or 11 or 12 (15076)</p> <p>14 4 and 13 (1416)</p> <p>15 limit 14 to (english language and yr="2006 -Current") (404)</p> <p>16 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analys\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (208224)</p> <p>17 15 and 16 (12)</p> <p>18 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1362980)</p> <p>19 15 and 18 (31) – 28 uniek</p> <p>20 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1984676)</p> <p>21 15 and 20 (173)</p> <p>23 19 not 17 (28)</p> <p>24 21 not (17 or 19) (147) – 114 uniek</p> | 268 |
| Embase (Elsevier) | <p>'uveitis'/exp/mj OR 'uveitis' OR uveitis:ab,ti OR panuveitis:ab,ti OR iridocyclitis:ab,ti OR iritis:ab,ti OR retinitis:ab,ti OR chorioiditis:ab,ti OR chorioretinitis:ab,ti OR scleritis:ab,ti OR vitritis:ab,ti OR 'pars planitis':ab,ti</p> <p>AND ('uveitis'/exp/mj/dm_su OR 'vitrectomy'/exp/mj OR ((ocular OR uveitis) NEAR/3 surgery):ab,ti OR vitrectom*:ab,ti)</p> <p>AND [english]/lim AND [embase]/lim AND 'major clinical study' AND [2006-2014]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de (9) – 3 uniek</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'randomization'/exp OR 'randomization' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR 'double blind procedure'/exp</p> | |

| | | |
|--|---|--|
| | OR 'double blind procedure' OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it (71) – 48 uniek | |
| | AND 'major clinical study'/exp (70) – 33 uniek | |

Vitrectomie ter voorkoming van ablatio retinae bij acute retina necrose

| Database | Zoektermen | Totaal |
|-------------------|--|--------|
| Medline (OVID) | 1 "Uveitis"/su [Surgery] (255) 2 "Vitrectomy"/ (10162) 3 Ophthalmologic Surgical Procedures/ (8525) | |
| Engels | 4 ((ocular or uveitis) adj3 surgery).ti,ab. (1567) 5 vitrectom*.ti,ab. (10809) 6 1 or 2 or 4 or 5 (15534) 7 Retinal Necrosis Syndrome, Acute/ (486) 8 "acute retinal necrosis".ti,ab. (547) 9 7 or 8 (695) 10 6 and 9 (115) 11 limit 10 to english (92) | |
| Embase (Elsevier) | uveitis'/exp/mj/dm_su OR 'vitrectomy'/exp/mj OR ((ocular OR uveitis) NEAR/3 surgery):ab,ti OR vitrectom*:ab,ti AND ('kirisawa uveitis'/exp OR 'acute retinal necrosis':ab,ti OR (kirisawa NEAR/3 uveitis):ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim, 95 referenties, | |

Uveitis bij kinderen

| Database | Zoektermen | Totaal |
|---|--|--------|
| Medline (OVID) 2006-mei 2014 Engels | <p>1 exp Uveitis/ [hieronder vallen ook de MESH-termen: uveitis/ or panuveitis/ or ophthalmia, sympathetic/ or uveitis, anterior/ or behcet syndrome/ or iridocyclitis/ or iritis/ or uveitis, posterior/ or choroiditis/ or chorioretinitis/ or pars planitis/ or uveitis, intermediate/ or uveitis, suppurative/ or panophthalmitis/ or uveomeningoencephalitic syndrome/] (24702)</p> <p>2 (uveitis or panuveitis or iridocyclitis or iritis or retinitis or chorioiditis or chorioretinitis or scleritis or vitritis).ti,ab. (25191)</p> <p>3 "pars planitis".ti,ab. (240)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (38914)</p> <p>6 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. (1792537)</p> <p>7 4 and 6 (3636)</p> <p>8 limit 7 to (english language and yr="2006 -Current") (1143)</p> <p>9 immunosuppressive agents/ or methotrexate/ (104406)</p> <p>10 mycofenolate mofetil.mp. (37)</p> <p>11 azathioprine/ or cyclosporine/ or cyclosporins/ (45924)</p> <p>12 ("immunosuppressive agent*" or methotrexate* or azathioprine* or cyclosporine* or cyclosporin*).ti,ab. (84477)</p> <p>13 (DMARD* or "disease modifying anti-reumatic drug*").ti,ab. (2443)</p> <p>14 "Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study."m_titl. (2)</p> <p>15 ((systemic adj5 (therapy or treatment)) or topical).ti,ab. (96422)</p> <p>16 exp Adrenal Cortex Hormones/ (334362)</p> <p>17 corticosteroid*.ti,ab. (75809)</p> <p>18 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17 (572583)</p> <p>19 8 and 18 (313)</p> <p>20 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (207625)</p> <p>21 19 and 20 (10) – 10 uniek</p> <p>22 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1360133)</p> <p>23 19 and 22 (47)</p> <p>24 23 not 21 (44) – 42 uniek</p> <p>25 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (1979596)</p> <p>26 19 and 25 (135)</p> <p>27 26 not (21 or 24) (101) – 100 uniek</p> | 301 |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| <p>Embase (Elsevier)</p> | <p>('uveitis'/exp/mj OR uveitis:ab,ti OR panuveitis:ab,ti OR iridocyclitis:ab,ti OR iritis:ab,ti OR retinitis:ab,ti OR chorioiditis:ab,ti OR chorioretinitis:ab,ti OR scleritis:ab,ti OR vitritis:ab,ti)</p> <p>AND (infan* OR newborn* OR new AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR 'school'/exp AND child:ab,ti OR 'school'/exp AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'under age' OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm* OR suckling* OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>AND ('immunosuppressive agent'/mj OR 'methotrexate'/exp/mj OR 'mycophenolic acid 2 morpholinoethyl ester'/exp/mj OR 'azathioprine'/exp OR 'cyclosporin'/exp OR 'cyclosporin derivative'/exp/mj OR (immunosuppress* NEAR/2 agent):ab,ti OR methotrexate*:ab,ti OR azathioprine*:ab,ti OR cyclosporine*:ab,ti OR cyclosporin*:ab,ti OR dmdard*:ab,ti OR 'disease modifying anti-reumatic drug':ab,ti OR 'disease modifying anti-reumatic drugs':ab,ti OR (systemic NEAR/5 (therapy OR treatment)):ab,ti OR topical:ab,ti OR corticosteroid*:ab,ti OR 'corticosteroid'/exp/mj) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2006-2014]/py</p> <p>('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review')</p> <p>14 referenties (SR), 8 uniek</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' OR 'randomization'/exp OR 'randomization' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)</p> <p>86 referenties, 63 uniek</p> <p>major clinical study'/exp</p> <p>104 referenties - 79 uniek</p> | |
|------------------------------|---|--|

Bijlage 6 Evidence-tabellen

Evidence table Topicale behandelng uveitis

5

Research question: What is the effect of eye drops in the management of uveitis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|------------------|---|---|--|-------------|---|--|---|
| Hedayatfar, 2014 | Type of study: RCT Country: Iran Competing interests: none declared | Inclusion criteria: unilateral acute anterior uveitis (AAU), at least 2+ anterior chamber cells based on the Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group Classification, age 16 years or older, attack duration less than a 1-week period, intraocular pressure (IOP) \leq 21 mm Hg at presentation, and negative evidence for infectious (eg, corneal scars, iris atrophy) or granulomatous (eg, granulomatous keratic precipitate or iris nodule) inflammation Exclusion criteria: eyes with hypopyon or florid fibrin formation, previous unsuccessful topical treatment, known cases of Behçet | Group A: N=40 eyes Methylprednisolone group. Nonpreserved methylprednisolone sodium succinate 1%. Group B: N=38 eyes Prednisolone group. Preserved prednisolone acetate suspension 1% (Pred Forte 1%, Allergan, Inc), containing chloride (BAC) 0.004%. Treatment regimen: Patients were dispensed bottles containing 10 mL of the steroid solution and were asked to keep these refrigerated and to discard these after 4 weeks. Patients were instructed to instil 1 drop of study medications hourly in the affected eyes for the first 72 hours and then every 2 hours for the rest of the week. During sleep time, betamethasone 0.1% topical ointment was applied instead of eye drops. Homatropine 2% eye drops were | | Length of follow-up: 2 weeks after start treatment Lost to follow-up: Intervention: 2/40=5% eyes (due to protocol violation) Control: 4/38=11% eyes (n=2 due to protocol violation, n=2 lost to follow-up) | Outcome measures: Inflammation measured as anterior chamber cells and graded according to SUN working group classification. Successful treatment defined as anterior chamber cell grade \leq 1. Results: Anterior chamber cells Group A: 29/38 eyes (76.3%) successfully treated at day 14 Group B: 24/34 eyes (70.6%) successfully treated at day 14 Difference between groups not statistically significant (p=0.582) (non-inferiority) Ocular discomfort At the second-week follow-up visit, preservative-free methylprednisolone-treated patients reported a significantly lower subjective discomfort compared with that of group B. (0.55 vs.1.43, P = 0.01). IOP: The difference in the IOP was not significant between groups A and B at | Randomisation by using balanced blocked randomization method. Investigators were blinded to allocation. Participants were not blinded to allocation because of ethical and feasibility constraints. Data of patients lost to follow-up were not analysed (no intention to treat analysis) Restricted inclusion/exclusion criteria: study only included patients with pure anterior uveitis (idiopathic and HLA B 27 related). Patients with severe inflammation (including patients with hypopyon or fibrin formation) and those who did not respond to topical treatment in previous episodes were excluded. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|--|-------------|--|---|--|
| | | disease, cases with evidence for other causes of their uveitis (eg, positive skin tuberculin test), any slit-lamp evidence of significant blepharitis or meibomian gland dysfunction, concomitant topical eye drops for chronic eye disease (eg, glaucoma medication, artificial tears), and the recent use of contact lenses | prescribed for all the patients every 8 hours. At the first-week follow-up visit, the patients who did not improve clinically were given an additional regional steroid injection or oral prednisolone. Patients with a good response in the first week of treatment were encouraged to continue the eye drops in a tapering regimen according to clinical response. | | | the follow-up visits | Small sample size (imprecision) Co-medication (homatropine) (indirectness of effect) GRADE: low quality of evidence due to lack of blinding of patients (not possible), no intention to treat analysis, imprecision, and indirectness. |
| Dunne, 1979 | Type of study: RCT Country: UK Competing interests: not reported | <u>Inclusion criteria:</u> cases of acute unilateral nongranulomatous anterior uveitis presenting to the Casualty Department of St. Paul's Eye Hospital, Liverpool. <u>Exclusion criteria:</u> not reported | <u>Intervention/control:</u> Clobetasone butyrate (N=16) vs. betamethasone phosphate: (N=18) vs. placebo (N=14) <u>Treatment regimen:</u> Patients were asked to instil the drops daily into the relevant eye using 2 drops 2-hourly each day for a period of 3 weeks. In addition, atropine 1% drops were instilled twice daily and, when necessary, acetazolamide for secondary glaucoma. | | <u>Length of follow-up:</u> 21 days <u>Lost to follow-up:</u> 12/60=20% Four patients were withdrawn because of worsening of the condition and they were later found to have been on placebo eye drops. One patient was given another medication in error after starting the | <u>Outcome measures:</u> Change in signs and symptoms score. Signs: ciliary injection, oedema, keratic precipitate, flare, cells in aqueous and in vitreous, exudate, posterior synechiae, ptosis, hypopyon. Symptoms: blurring, redness, watering, photophobia, pain. Clinically relevant difference in score not defined. <u>Results:</u> <u>Signs:</u> Betamethasone better than placebo, statistically significant after 21 days treatment. Clobetasone butyrate was not significantly better than placebo. <u>Symptoms:</u> | Randomisation method: not reported. Blinding of participants, personnel, outcome assessors: not reported Data of patients lost to follow-up were not analysed (no intention to treat analysis) Small sample size per treatment group (imprecision) Co-medication (atropine) (indirectness of effect) GRADE: very low quality of |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|--|--|--|
| | | | | | <p>trial, 1 patient was withdrawn after 7 days due to development of bilateral anterior uveitis, and 6 patients defaulted</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> No</p> | <p>Betamethasone phosphate and clobetasone butyrate drops were significantly better than placebo after 3 days' treatment. There was a difference at 7 days, though this just failed to reach a statistical significance, probably owing to the small numbers of the placebo group. The difference between steroid and placebo groups did not reach a statistical difference after 14 days and 21 days.</p> <p><u>IOP:</u> clobetasone butyrate had significantly less effect on raising intraocular pressure in known steroid responders and ocular hypertensives than did dexamethasone</p> | <p>evidence due to not reporting of randomisation and blinding method, no intention to treat analysis, imprecision, and indirectness.</p> |
| Dunne, 1985 | <p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p>Country: UK</p> <p>Competing interests: Smith and Nephew Ltd provided tolmetin eyedrops</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive patients presenting at the Casualty Department of the Manchester Royal Eye Hospital with acute endogenous non-granulomatous anterior uveitis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients on topical or systemic steroids for other conditions and pregnant</p> | <p><u>Intervention/control:</u> Tolmetin sodium dihydrate 5% solution (N= 21) vs. prednisolone disodium phosphate 0.5% (Predsol) (N=19) vs. betamethasone disodium phosphate 0.1% (Betnesol)(N=20).</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients were asked to instil one drop into the affected eye every two hours during the waking period of each day, and this treatment regimen was subsequently reduced by the</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 21 days</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> 11/71=15% Four of the excluded patients did not return to the clinic for follow-up visits at an early stage in the trial. Another four did not reattend at all. One patient in the</p> | <p><u>Outcome measures:</u> Change in signs and symptoms score. Signs: ciliary injection, oedema, keratic precipitate, flare, cells in aqueous and in vitreous, exudate, posterior synechiae, ptosis, hypopyon, mobility of aqueous cells. Symptoms: blurring, watering, photophobia, pain. Clinically relevant difference in score not defined.</p> <p>Results <u>Symptom scores.</u> Between-group comparisons showed no statistically significant</p> | <p>Randomisation method: randomised treatment code.</p> <p>Blinding of participants, personnel: yes, Neither patient nor ophthalmologist was advised of the nature of the treatment.</p> <p>Blinding of outcome assessors: not reported</p> <p>Data of 11 patients lost to follow-up were not analysed, but data of patients removed</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|---|-------------|--|---|---|
| | | women | examining ophthalmologist as required. Initially all patients also received atropine 1.0% once daily. | | <p>Predsol group was inadvertently changed to treatment with Betnesol, and these results were excluded. Two patients in the Betnesol group developed bilateral uveitis and were removed from the study.</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> During the course of the trial a number of patients were removed from the study because of lack of response to treatment. Where this occurred the last available signs and symptoms scores have been carried over into missing assessment periods until the end of the trial (21 days).</p> | <p>difference in either total symptom scores at 1, 3, 7, 14, and 21 days or change in total symptom scores at days 3, 7, 14, and 21.</p> <p><u>Sign scores:</u> Comparisons between treatment groups for either total sign scores at days 1, 3, 7, 14, and 21 or change from baseline total sign scores at days 3, 7, 14, and 21 showed no statistically significant differences between the three groups. Nevertheless the trend shows that the greatest and most rapid response was seen in the Betnesol treated group. Predsol and tolmetin gave similar results.</p> <p><u>% treatment success (clinically judged):</u> Tolmetin: 57% Predsol: 68% Betnesol: 90%</p> <p><u>Side effects (complaints of stinging or irritation):</u> Tolmetin: 30% Predsol: 16% Betnesol: 0%</p> <p><u>IOP:</u> IOP was often lower in the affected eye at the initial visit. In 17% of patients pressures were the same and in 25% higher than in the non-inflamed eye. The distribution was similar in all three</p> | <p>from trial due to lack of response to treatment were included (last available scores)</p> <p>Small sample size per treatment group (imprecision)</p> <p>Co-medication (atropine) (indirectness of effect)</p> <p>GRADE: low quality of evidence due to not reporting of blinding of outcome assessor, imprecision, and indirectness.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|---|--|---|
| | | | | | | groups. In 40-50% of the patients the pressure rose slightly during the trial and remained the same or decreased in the remainder. | |
| Foster, 1996 | <p><u>Type of study:</u> RCT (two multicenter studies)</p> <p>Country: USA</p> <p>Competing interests: individual interests not stated. Investigation was supported by a grant from Alcon Laboratories.</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> participation by males and nonpregnant or nonlactating females with an ocular diagnosis of uveitis (acute uveitis, recurrent iridocyclitis, or chronic uveitis) for whom a topical corticosteroid was indicated.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> pregnancy, lactation, or the use of inadequate birth control methods; patients for whom a topical corticosteroid was contraindicated; contact lens wear during the course of the study; uveitis secondary to a local or systemic infectious disease; concomitant medications that could interfere with therapeutic</p> | <p><u>Intervention/control:</u> rimexolone 1% ophthalmic suspension (Vexol 1%, Alcon) vs. 1% prednisolone acetate (Pred Forte Allergan)</p> <p>study 1 (N=181): rimexolone (N=86) vs. prednisolone (N=95)</p> <p>study 2 (N=92): rimexolone (N=46) vs. prednisolone (N=46)</p> <p><u>Treatment regimen:</u> All patients were instructed to instill their assigned study medication in the affected eye or eyes as follows: one to two drops every hour while awake during the first week, every two hours while awake during the second week, four times a day during the third week, two times a day for four days, and once a day for the last three days. Concomitant therapies permitted during the study were the use of</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> study 1: 21/181=12% use of prohibited concomitant medications (N=6), dosing violations (overdose) (N=4), systemic corticosteroid use prior to study (N=11).</p> <p>study 2: 7/92=7.6% use of prohibited concomitant medications (N=2), dosing violations (N=4), lens opacity (N=1).</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> No</p> | <p><u>Outcome measures:</u> Change in anterior chamber cell and flare. Clinically significant difference in cell score (0-5) was a difference between treatments of more than 20% of scale range, or one score unit. Intraocular pressure (IOP). Clinically significant increase was defined as ≥ 10 mmHg raise.</p> <p>Results <u>Anterior chamber cell score:</u> Rimexolone and prednisolone reduced cells in the anterior chamber equally effectively in each study ($P > 0.05$). Both treatments reduced the number of cells in the anterior chamber by more than one score unit from baseline.</p> <p><u>Flare score:</u> In Study 1, rimexolone was as effective as prednisolone in decreasing flare at all visits except Day 28, when there was a statistically, but not clinically, significant difference favouring prednisolone ($P = 0.04$). No statistically or clinically significant differences were noted between</p> | <p>Randomisation method: not reported</p> <p>Blinding of participants and personnel: yes. The study medications were supplied in identical 5-ml masked containers labeled with the patient's identification number.</p> <p>Blinding of outcome assessors: not reported.</p> <p>No intention to treat analysis concomitant therapies permitted (imprecision of effect)</p> <p>GRADE: low quality of evidence due to not reporting of randomisation method and blinding of outcome assessor, no intention to treat analysis, and indirectness of effect</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|--|---|--|-------------|---|---|---|
| | | response; corticosteroid use (topical or systemic) within 24 hours before study entry; partial or total cataract interfering with the fundus examination; hypersensitivity to any component of the study medications; known alcohol or drug abuse; or use of any investigational drug within 30 days before receipt of the study medication. | topical ocular medication required to control an increase in IOP or photophobia during the study. The prescription of cyclopentolate hydrochloride to prevent synechiae formation was also permitted. | | | treatments in Study Two. IOP: study 1: 6/88 (6.8%) rimexolone patients vs. 11/93 (12%) prednisolone patients had ≥ 10 mmHg increase study 2: 1/46 (2.2%) rimexolone patients vs. 8/46 (17%) prednisolone patients had ≥ 10 mmHg increase | |
| Loteprednol Etabonate US Uveitis Study Group, 1999 | <u>Type of study:</u> RCT (2 parallel, randomized, double-masked, active-controlled comparisons conducted at academic or private practice clinics and conducted in sequence) <u>Country:</u> USA <u>Competing interests:</u> | <u>Inclusion criteria:</u> Patients aged 18 to 75 years with a clinical diagnosis of acute anterior uveitis. A key requirement for study entry was a cell score of greater than 1.5. Hypopyon was not allowed at entry. Also required for entry was ocular pain (≥ 1 on a scale of 0 to 3), anterior chamber flare (≥ 1 on a scale of 0 to 4), photophobia (≥ 1 on a scale of 0 to 3), and presence of ciliary flush. If the patient had previous episodes of | <u>Intervention/control:</u> <i>Study 1:</i> loteprednol ophthalmic suspension 0.5% (N=36) vs. prednisolone acetate ophthalmic suspension 1.0% (N=34) <i>Treatment regimen:</i> days 0 to 7, 8 times per day; days 8 to 14, 6 times per day; days 15 to 21, 4 times per day; after day 21 the rate of dosing was tapered depending on the severity of the uveitis. If the anterior chamber cell rating was 0, treatment was to be concluded by tapering the dosing regimen from 4 times per day to | | <u>Length of follow-up:</u> <i>Study 1:</i> Up to 35 days <i>Study 2:</i> Up to 28 days <u>Lost to follow-up:</u> <i>Study 1:</i> 4/70=6% 2 patients, one in each group, were observed only at baseline. 2 patients, one in each group, had already enrolled for their fellow eye. | <u>Outcome measures:</u> - Distribution of time for anterior chamber cell count to return to a rating of 0. - Primary efficacy: achievement of 0 cell score by day 35 (study 1) or by day 28 (study 2). - Secondary efficacy: 0 flare score by day 35 or day 28 as well as resolution of pain and photophobia. Results <u>Median time to score 0:</u> <i>Study 1:</i> days 11-17 for both groups ($p=0.290$) <i>Study 2:</i> days 6-10 for both groups ($p=0.105$) <u>% patients achieving 0 score:</u> <i>Study 1:</i> 74% loteprednol vs. 88% | Randomisation method: computer generated randomisation. Medications were supplied in opaque plastic containers with opaque dropper tips, and their identity was not disclosed. Blinding of participants, personnel: likely, double-masked Blinding of outcome assessors: not reported Publication bias: Study 1 consisted of two almost identical protocols, one carried out in the United |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|---|--|---|
| | Supported by Pharmos Corporation and Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Inc. At the time that this study was conducted, Dr Howes and Ms Coultas were employees of Pharmos Corporation, the developers of loteprednol etabonate. Dr Strahlman is an employee of Bausch and Lomb Pharmaceuticals, the United States distributor of loteprednol etabonate. All three have had stock relationships within the past three years. Drs Crockett and Novack | acute anterior uveitis, the most recent attack was to have been more than 6 weeks before enrollment. <u>Exclusion criteria:</u> Patients with known sensitivity to the study medications, uncontrolled glaucoma or ocular hypertension (intraocular pressure \geq 25 mm Hg), hyphema, patients in whom uveitis was clearly secondary to systemic infectious or inflammatory disease, posterior uveitis, pars planitis, choroiditis, significant macular edema, or history of severe / serious ocular pathology or other medical condition that could result in the patient's ability to complete the study safely. If a patient was using a prescription medication before study entry, the dosing was not to have changed within the | none over a 14-day period. The on-treatment phase was from baseline through the visit at which the cell rating reached 0, or week 7 occurred, or the patient discontinued the treatment prematurely. Although patients with bilateral disease were allowed entry and bilateral treatment was employed, only one eye qualified for all study patients. Except for the assigned masked test medications, cycloplegic agents to control posterior synechiae, and ocular hypertensives, no other concomitant ocular therapy was to be used during the study. Concomitant systemic medications used occasionally (such as over-the-counter pain relievers) were allowed at the discretion of the investigator. <u>Intervention/control</u> <i>Study 2:</i> loteprednol etabonate ophthalmic suspension 0.5% (N=84) vs. prednisolone acetate ophthalmic suspension 1.0% (N=91) | | Study 2: 5/175=3% Failed to return for any on-treatment observations (3 in intervention and 2 in control group) <u>Intention to treat analysis:</u> modified intent-to-treat population that included only patients with at least one on-treatment evaluation. Study 1: N=66 Study 2: N=170 | prednisolone (p=0.194) Study 2: 72% loteprednol vs. 87% prednisolone (p=0.015) <u>% patients achieving 0 flare:</u> Study 1: 71% loteprednol vs. 81% prednisolone (p=0.330) Study 2: 66% loteprednol vs. 82% prednisolone (p=0.017) <u>Pain or photophobia:</u> No statistically significant differences between treatment groups in pain of photophobia in both studies. <u>Adverse events:</u> In study 2, two patients in the loteprednol group (cystoid macular edema, decreased visual acuity and various ocular symptoms, and two patients in the prednisolone group (interstitial keratitis and increase in age-related macular degeneration). <u>Intraocular pressure:</u> An increase in IOP of > 10 mmHg was observed more frequently in patients receiving prednisolone acetate (N=7) than those receiving loteprednol etabonate (N=1). | States and the other in the United Kingdom. Because of differences in the standard of uveitis care between the two countries and because the second trial was later conducted at US sites only, the data of the UK sites in the first trial have been omitted from this article. Study and authors supported by Pharmos. Co-medication (cycloplegics) (indirectness of effect) GRADE: low quality of evidence due to not reporting outcome assessor blinding, possible publication bias, and indirectness. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|---|-------------|--|---|--|
| | serve as consultants to Pharmos Corporation. | previous month and was to remain stable throughout the study. Pregnant or lactating women were excluded from the study, and women of childbearing potential were required to be using adequate birth control and test negative to a blood or urine pregnancy test. | Because the reduced sample size considered in study 1 was less than that typically required for adequate power to detect meaningful differences, a second larger study was conducted. It was similar in design to study 1, with the addition of an enhanced dosing regimen more aligned with standard clinical practice and a shorter treatment duration (28 days). The minimum anterior chamber cell score required for entry was 1.0. <i>Treatment regimen:</i> days 0 to 7, every hour, up to 16 times per day; days 8 to 14, every 2 hours, up to 8 times per day; days 15 to 21, 4 times per day; days 22 to 25, twice daily; and days 26 to 28, once daily (morning). | | | | |
| Sand, 1991 | <u>Type of study:</u> RCT Country: Denmark Competing interests: Dumex Copenhagen supplied test | <u>Inclusion criteria:</u> age 18-80, mild to moderate acute anterior uveitis (AAU), no attack of AAU 3 months before inclusion, no other eye disease, no severe systemic disease, no other anti-inflammatory treatment | <u>Intervention/control:</u> 1% indometacin in ricinus oil (N=25) vs. 0.1% dexametason in water with addition of hydroxypropylmethylcellulose and benzalkonium chloride (N=24) <i>Treatment regimen:</i> The drops were administered six times daily. Treatment was in | | <u>Length of follow-up:</u> 14 days <u>Lost to follow-up:</u> 3/25=12% in indometacin and 1/24=4.2% in dexametason group. Patients were | <u>Outcome measures:</u> Inflammation: scoring ciliary injection, aqueous flare and iris hyperemia each on a 0-3 scale. Symptoms: patients were asked for subjective symptoms (graded 0-3) Cure rate: defined as no clinical signs nor symptoms of inflammation) IOP Results | Randomisation method: not reported. Blinding of participants, personnel: not reported. Blinding of outcome assessors: Yes No intention to treat analysis. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|---|--|---|
| | solution | <u>Exclusion criteria:</u> concurrent intraocular affection apart from incipient cataract and senile macula degeneration | most cases (18/24 indomethacin and 17/24 dexametason) supported by administration of a cycloplegic three times a day. Patients were withdrawn from study in case of aggravation or lack of improvement at day 7. | | withdrawn from study due to aggravation or lack of improvement at day 7. <u>Intention to treat analysis:</u> No | <u>Inflammation:</u> No statistically significant difference in inflammatory score at day 14 between the groups. <u>Symptoms:</u> No statistically significant difference in symptom score at day 14 between the groups. <u>Cure rate:</u> Statistically significant higher cure rate in dexametason group at day 7, but this difference was not statistically significant at day 14. <u>IOP:</u> No statistically significant difference in IOP between groups. IOP ranged from 9-22 mmHg. | Small sample size per treatment group (imprecision) GRADE: low quality of evidence due to not reporting of randomisation method, blinding of participants and personnel, and imprecision. |
| Young, 1982 | <u>Type of study:</u> RCT Country: UK Competing interests: Smith and Nephew Ltd provided tolmetin (McNeil Pharmaceutica ls), D. Gilbert, and K. M. | <u>Inclusion criteria:</u> patients who presented consecutively in the Casualty Department of St Paul's Eye Hospital, Liverpool, during the period September 1980 to February 1981 with unilateral acute endogenous non-granulomatous anterior uveitis <u>Exclusion criteria:</u> | <u>Intervention/control:</u> Unpreserved tolmetin 5% (N=32) vs. prednisolone (Predsol) 0.5% (N=32) vs. preserved sterile saline 0.9% (N=30) <u>Treatment regimen:</u> Patients were instructed to instil the trial drops every 2 hours during the waking period and also atropine 1% drops once a day. | | <u>Length of follow-up:</u> 21 days <u>Lost to follow-up:</u> 6/100=6% Six patients were excluded from analysis, 5 failed to reattend, and one developed bilateral disease. Not reported to which treatment groups these 6 were | <u>Outcome measures:</u> Symptoms and signs on a 0-3 severity scale. Symptoms and signs and scale not defined/reported. Clinically relevant improvement not defined. Results <u>Treatment altered:</u> 8 prednisolone, 10 tolmetin, and 12 saline patients were judged to have failed to respond within a 15-day period and had their treatment altered. <u>% treatment failures:</u> | Randomisation method: not reported. Blinding of participants, personnel: likely, double-masked Blinding of outcome assessors: not reported Data of patients lost to follow-up were not analysed (no intention to treat analysis) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|--|--|--|
| | Shawley, both of Smith and Nephew Research Ltd, provided personal assistance. | Pregnant women, patients under the age of 16, patients with one eye, and those on systemic or topical steroids. | | | allocated. <u>Intention to treat analysis:</u> No | Tolmetin: 53% Prednisolone: 31% Saline: 47% % cure rate: Tolmetin: 47% Prednisolone: 69% Saline: 53% The difference between the groups was not statistically significant. <u>Improvement in symptoms and signs scores:</u> All the treatment groups showed statistically significant improvement in total symptom scores at 3, 7, 14, and 21 days. The prednisolone group showed statistically significant improvement in total clinical sign scores at 3, 7, 14, and 21 days, while the tolmetin group did not show a significant reduction in total sign scores until the 14th day, and the saline group showed a significant reduction only at 21 days. | Small sample size per treatment group (imprecision) Co-medication (atropine) (indirectness of effect) GRADE: very low quality of evidence due to not reporting of randomisation and blinding of outcome assessor, no intention to treat analysis, imprecision, and indirectness. |
| Mercieca, 2010 | <u>Type of study:</u> Cross-sectional survey (retrospective study) <u>Country:</u> UK | <u>Inclusion criteria:</u> patients with chronic uveitis affecting the anterior segment, who had used topical steroids continuously for 2 years or more | <u>Intervention:</u> N=248 Use of long-term topical steroids <u>Comparison:</u> A comparison group of 113 patients with chronic glaucoma (but not uveitis) using long-term (more than 2 years) | | <u>Length of follow-up:</u> not reported (more than 2 years on treatment) | <u>Primary outcome measures:</u> Incidence of sub-conjunctival haemorrhage (SCH) <u>Results:</u> <u>SCH:</u> 24/248 (9.7%) experienced single or recurrent SCH. Of these, 17 (71%) used | No statistical analysis to adjust for potential confounders (e.g. comedication, duration and dose of steroids, differences in duration and type of uveitis) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|--|-------------|-----------|--|--|
| | <u>Competing interests</u> : none declared | <u>Exclusion criteria</u> : not stated | prostaglandin analogue (72), beta-blocker (19) or both (22) was also analysed prospectively. | | | prednisolone acetate 1%, 4 (17%) used rimexolone 1%, and 3 (12%) used dexamethasone 0.1%. None of comparison group reported SCH over the previous 2 years | SCH occurs more frequently in patients with long-term topical steroid use than in patients using long-term topical antiglaucoma medication. The most commonly associated steroid (71%) is prednisolone acetate 1%, but this eye drop was also more frequently used in the study population, so the result does not imply, that this steroid in particular is more likely to lead to SCH. |

Evidence table Corticosteroid implantaten uveitis

Research question: What is the effect of corticosteroid implants in the management of uveitis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---|--|--|---|-------------|---|---|--|
| 0.7 mg dexamethasone implant vs 0.35 dexamethasone implant vs sham procedure | | | | | | | |
| Lowder, 2011 | Type of study: multicentre RCT Country: 18 countries Competing interests: This study was sponsored by Allergan, Inc, which | <u>Inclusion criteria</u> : Patients with a diagnosis of non-infectious intermediate or posterior uveitis were enrolled in this study if they were at least 18 years of age, had a vitreous haze score of at least +1.5 (on a scale of 0-4), and a best-corrected visual acuity (BCVA) of 10 to 75 | <u>Group A</u> : N=77 0.7 mg DEX implant <u>Group B</u> : N=76 0.35 mg DEX implant <u>Group C</u> : N=76 sham procedure <u>Study treatment</u> : Prior to each treatment, the study eye was anesthetized with topical and subconjunctival | | <u>Length of follow-up</u> : 26 weeks <u>Lost to follow-up</u> : <u>Group A</u> : 4/77=5.2% <u>Group B</u> : 3/76=3.9% <u>Group C</u> : 5/76=6.6% | <u>Primary outcome measure</u> : Proportion of eyes with a vitreous haze score of 0 (=no inflammation) at week 8. <u>Secondary outcome measures</u> : - Proportion of eyes with a vitreous haze score of 0 at week 26 - Visual acuity - IOP - Adverse events Results | Randomization was performed centrally (using an interactive voice/web response system) by the study sponsor and was stratified by baseline vitreous haze (scores of +1.5 or +2 in one stratum and scores of +3 or +4 in the other) by using balanced blocked randomization method. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|--|---|--|
| | participated in the design of the study, data analysis, and interpretation and supervised the preparation of the manuscript and approved the final version. Drs Robinson, Schiffman, Li, Cui, and Whitcup are employees of Allergan, Inc. | letters (20/630 to 20/32). Only 1 eye was designated as the study eye. If both eyes were eligible for the study, the right eye was designated as the study eye. Patients were allowed to use the following medications under specified conditions: (1) topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents if doses were stable for at least 2 weeks prior to screening and remained stable through the treatment day on day 0, (2) systemic corticosteroids if doses were 20mg/d or less for oral prednisone (or equivalent for other corticosteroids), were stable for at least 1 month prior to screening, remained stable through the treatment day on day 0, and were expected to remain stable through week 8, and (3) systemic immunosuppressors (eg, cyclosporine and | anesthetics and prepared according to standard clinical practice for eyes undergoing intravitreal injection. The DEX implant was inserted into the vitreous cavity through the pars plana using a customized, single-use, 22-gauge applicator. The sham procedure followed the same protocol but used a needleless applicator. All patients were treated with a topical ophthalmic antibiotic 4 times daily starting 3 days prior to the day of their study procedure (day 0) and continuing for 3 days after the procedure. <i>Nonstudy treatments:</i> Nonstudy treatments considered necessary for the best care of the patient could be given at the discretion of the investigator. Unless required for patient care, the use of systemic immunosuppressive therapy or corticosteroids (systemic, periocular, intravitreal, or topical) was prohibited. The criteria for the use of anti-inflammatory agents were an increase from baseline in | | <u>Reasons for lost to follow-up:</u> N=2 adverse events in group A, N=1 lack of efficacy in group B, other reasons (not stated): N=9 <u>Intention to treat analysis:</u> yes | <u>% with vitreous haze score of 0 at week 8</u> At baseline, the mean vitreous haze score was approximately 2 in all treatment groups (p=0.427). 0.7 mg DEX : 36/77=47% 0.35 mg DEX : 27/76=36% sham procedure: 9/76=12% Statistically significant difference between the DEX groups and sham (p<0.001). <u>% with vitreous haze score of 0 at week 26</u> The percentage of eyes with a vitreous haze score of 0 was also significantly greater in the 0.7-mg DEX implant group than the sham group at weeks 6 through 26 (P≤0.014) and in the 0.35-mg DEX implant group at weeks 6 through 12 and weeks 20 and 26 (P≤0.030). There was no statistically significant difference between the 0.7-mg and 0.35-mg DEX implant groups. <u>Visual acuity</u> The proportion of eyes achieving at least a 15-letter improvement from baseline BCVA was 2- to 6-fold (statistically significant) greater in the DEX implant groups than the sham | The treatment investigator performed the implant placement and other treatment procedures and was responsible for the overall safety of study participants but kept all study medication information confidential and did not collect efficacy information. Patients were masked with regard to study treatment, and the key efficacy variables were collected and evaluated by follow-up investigators who were also masked with regard to study treatment. The primary efficacy analysis was performed using all patients who were randomized to treatment (intention-to-treat analysis). Nonstudy treatments considered necessary for the best care of the patient could be given at the discretion of the investigator (indirectness of effect) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|--|-------------|-----------|---|--|
| | | <p>methotrexate) if doses were stable for at least 3 months prior to screening, remained stable through the treatment day on day 0, and were expected to remain stable through week 8.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> any active ocular disease or infection; uveitis unresponsive to prior corticosteroid treatment; the use of IOP-lowering medications within the last month and a history of glaucoma, ocular hypertension, or clinically significant IOP elevation in response to corticosteroid treatment; IOP more than 21 mm Hg at baseline; BCVA less than 34 letters in the nonstudy eye; or any uncontrolled systemic disease. Patient participated in a previous clinical trial of the DEX implant, had used the FA implant in the study eye,</p> | <p>vitreous haze score of 1 or more units from week 3 to just prior to week 8 and a vitreous haze score of +1.5 or more from week 8 to week 26. The use of either of these therapies was recorded as a rescue treatment. Other prohibited treatments included nonstudy procedures or surgery on the study eye and the use of anticoagulant agents within 2 weeks of receiving study treatment.</p> | | | <p>group throughout the study period.</p> <p>The mean improvement from baseline BCVA was also significantly greater in the DEX implant groups than the sham group throughout the study period.</p> <p><u>IOP</u> The percentage of eyes with intraocular pressure of 25mmHg or more peaked at 7.1% for the 0.7-mg DEX implant, 8.7% for the 0.35-mg DEX implant, and 4.2% for the sham (P>0.05 at any visit).</p> <p><u>Adverse events</u> The incidence of cataract reported in the phakic eyes was 9 of 62 (15%) with the 0.7-mg DEX implant, 6 of 51 (12%) with the 0.35-mg DEX implant, and 4 of 55 (7%) with the sham (P>0.05).</p> <p>Other common ocular adverse events included conjunctival hemorrhage (0.7-mg DEX implant group: 23 of 76, 30%; 0.35-mg DEX implant group: 12 of 74, 16%; sham group: 16 of 75, 21%), ocular discomfort (0.7-mg DEX implant group: 10 of 76, 13%; 0.35-mg DEX implant group: 3 of 74, 4%; sham group: 6 of 75, 8%), eye pain (0.7-mg DEX implant group: 9 of 76, 12%; 0.35-mg DEX implant group: 8 of 74, 11%; sham</p> | <p>Given the inclusion and exclusion criteria for this clinical study, the vision-related function results may not be generalizable to all patients with noninfectious intermediate and posterior uveitis.</p> <p>Patients were treated with only a single DEX implant and followed up for only a 6-month period, which limits the ability to assess the risk of cataract.</p> <p>Study was sponsored by Allergan who also participated in the design of the study, data analysis, and interpretation and supervised the preparation of the manuscript and approved the final version.</p> <p>GRADE: moderate quality of evidence due to possible indirectness (strict in- and exclusion criteria) and possible competing interests.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|---|---|-------------|---|---|---|
| | | had periocular corticosteroid injections in the study eye 8 weeks or less prior to the treatment visit on day 0, had history of any intravitreal drug injection to the study eye 26 weeks or less prior to the treatment visit unless it was triamcinolone acetonide at the dose of 4 mg or less injected 26 weeks or more prior to the treatment visit on day 0, or there was an anticipation to initiate or change current doses of systemic corticosteroids or systemic immunosuppressors during the first 8 weeks of the study. | | | | group: 10 of 75, 13%), and iridocyclitis (0.7-mg DEX implant group: 7 of 76, 9%; 0.35-mg DEX implant group: 1 of 74, 1%; sham group: 4 of 75, 5%). The between-group differences were not statistically significant for any of these adverse events. <u>Need for rescue medication</u> At the first study visit (week 3), the percentage of eyes requiring rescue medication in the sham and 0.35-mg and 0.7-mg DEX implant groups was 15%, 3%, and 1% (P=.002 vs sham), respectively. At week 26, the corresponding percentages were 38%, 25%, and 22% (P=.030 vs sham). Throughout the study, the percentage of eyes requiring rescue medication was greater in the 0.7-mg DEX implant group compared with the 0.35-mg DEX implant group, except for weeks 3 and 26. This between-group difference, however, was not statistically significant. | |
| Lightman, 2013 <i>same RCT as Lowder, 2011; for</i> | Type of study: multicentre RCT Country: Competing | <u>Inclusion criteria:</u> <u>Exclusion criteria:</u> | <u>Group A:</u> N=77 0.7 mg DEX implant <u>Group B:</u> N=76 0.35 mg DEX implant <u>Group C:</u> N=76 | | <u>Length of follow-up:</u> 26 weeks <u>Lost to follow-up:</u> Group A: 4/77=5.2% | <u>Primary outcome measure:</u> National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) score. Clinical significance was predefined as a 5- to 10-point increase in the NEI VFQ-25 subscale and overall composite scores. | Because the NEI VFQ-25 responses are based on vision in both eyes, results are highly influenced by vision in the better-seeing eye. Results presented here are for all |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|--|--|---|
| <i>details study: see Lowder 2011</i> | interests: | | sham procedure | | <p>Group B: 3/76=3.9%</p> <p>Group C: 2/76=2.6%</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> Yes, but the NEI VFQ-25 analyses were performed using all patients who were randomized to treatment and who had at least a baseline and one follow-up assessment. Analytical sample for NEI VFQ-25 was 220/229=96%.</p> | <p>Results <u>Baseline scores</u> At baseline, significant differences were found between DEX implant 0.70 mg and sham groups for overall composite score, colour vision, dependency, social functioning, and mental health and between DEX implant 0.35 mg and sham groups for overall composite score, near vision, distance vision, role difficulties, and dependency (data not shown). For each subscale with significant differences in mean baseline NEI VFQ-25 scores between the three treatment groups, the sham group reported better vision-related functioning scores.</p> <p><u>Mean change analyses</u> After 26 weeks, statistically significant changes from baseline were observed between the DEX implant 0.70 mg and sham groups on NEI VFQ-25 overall composite, distance vision, vision-specific role difficulties, vision-specific dependency, vision-specific social functioning, and vision-specific mental health scores. The improvements in the overall composite scores were maintained at 26 weeks in the DEX implant 0.70 mg group, with patients reporting improvement of 10.1</p> | <p>patients, regardless of whether their study eye was the better- or worse-seeing eye.</p> <p>Study patients were treated in only one eye. BCVA and vision-related functioning outcomes may vary when both eyes are treated as is the case in clinical practice.</p> <p>GRADE: moderate quality of evidence due to indirectness (outcome influenced by vision in the better-seeing eye, strict in- and exclusion criteria) and possible competing interests.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|---|----------|
| | | | | | | <p>points compared with 2.8 points in the sham group.</p> <p>After 26 weeks, statistically significant changes from baseline were observed between the DEX implant 0.35 mg and sham groups on NEI VFQ-25 overall composite score, near vision, and distance vision. The improvements in the DEX implant 0.35 mg group were maintained at 26 weeks, with patients reporting changes in the overall composite scores of 8.0 points compared with 2.8 points in the sham group.</p> <p><u>Responder analysis</u> By 8 weeks, there were significantly more \geq 5-point responders for the overall composite score in the DEX implant 0.70 mg (54.8%; $P < 0.001$) and 0.35 mg (60.3%; $P < 0.001$) groups compared with the sham group (27.0%). These differences were maintained at 16 and 26 weeks, favouring the DEX implant treatment groups.</p> <p>After 8 weeks, there were significantly more \geq 10-point responders for the overall composite score in the DEX implant 0.70 mg (45.2%; $P < 0.001$) and 0.35 mg (39.7%; $P < 0.001$) groups compared with the sham group</p> | |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|---|---|-------------|--|--|--|
| | | | | | | (14.9%). | |
| 0.59-m FA implant vs. 2.1-mg FA implant | | | | | | | |
| Jaffe, 2006 | <p><u>Type of study:</u> multicentre RCT (26 centers in the U.S. and 1 in Singapore)</p> <p><u>Country:</u> USA and Singapore</p> <p><u>Competing interests:</u> Dr Pearson has a financial interest in Control Delivery Systems, has received consulting fees from Bausch & Lomb, and is listed on patents concerning this technology. Drs Martin and Callanan have received consulting fees from Bausch &</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> males and nonpregnant females at least 6 years old, with at least one eye with a history of recurrent noninfectious uveitis affecting the posterior segment for at least 1 year and were treated with at least one of the following: (1) systemic corticosteroid or other equivalent systemic therapy for at least 3 months before enrollment, (2) at least 2 sub-Tenon's capsule corticosteroid injections for the management of uveitis during the 6 months before enrollment, or (3) either systemic corticosteroid or sub-Tenon's capsule corticosteroid injection therapy, required by at least 2 separate recurrences within 6 months before enrolment. Additionally, patients had ≤ 10 anterior chamber (AC)</p> | <p><u>Group A: N=110</u> 0.59-mg fluocinolone acetonide (FA) implant</p> <p><u>Group B: N=168</u> 2.1-mg fluocinolone acetonide (FA) implant</p> <p><u>Study treatment:</u> For patients with bilateral disease, the eye more severely affected received the implant.</p> <p>After implantation, uveitis medications were tapered. Systemic corticosteroid doses were decreased by 30% per week to 2.5 mg/day for 1 week, then discontinued. Corticosteroid daily drop frequency was decreased by 1 drop at weekly intervals, then discontinued. Immunosuppressive agents were discontinued or tapered within a 6-week period at the investigator's discretion.</p> <p>Perioperative, the following medication was given: cyclopentolate hydrochloride 1% and phenylephrine 2.5% for dilation, balanced salt irrigating solution used for</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 34 weeks</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> No (not reported)</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> NA</p> | <p><u>Primary efficacy outcome measure:</u> comparison of the recurrence rate in the implanted eye from the 34-week period before implantation to the 34-week period after implantation. Recurrence defined as: (1) increase in the number of cells in the AC per high-power field of ≥ 2 steps compared with baseline, (2) increase in vitreous haze of ≥ 2 steps compared with baseline, (3) deterioration in VA of at least +0.30 logMAR from screening/baseline (all 3 criteria could not be attributable to conditions other than noninfectious posterior segment uveitis), or (4) failure to be observed for clinical examination beyond the 24-week visit (to be conservative, these patients were deemed to have had a recurrence, because they could not be evaluated).</p> <p><u>Secondary outcomes:</u> the comparison of the recurrence rates between the 2 dose levels (0.59 mg and 2.1 mg), within-patient recurrence rate (implant vs. fellow eye), need for adjunctive therapy (preimplantation vs. postimplantation as well as within-patient), within-patient comparisons of VA, and CME measurements.</p> | <p>No placebo/control group for comparison.</p> <p>Randomisation method: computer-generated randomization code. Treatment group assignment was stratified based on investigative site and method of uveitis management (systemic therapy or local injection before enrollment). Randomization of study drug was in the ratio of 2:3 (0.59 mg to 2.1 mg).</p> <p>Blinding: The investigator, patient, and all personnel involved in the monitoring or conduct of the study were masked to the study drug codes and will remain masked until after the study is completed and the database is finalized.</p> <p>No (reported) lost to follow-up.</p> <p>Authors attribute stabilized VA observed in this study to excellent control of intraocular inflammation,</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|-----------|--|---|
| | Lomb, and Dr Jaffe has received research support from Control Delivery Systems and Bausch & Lomb. Drs Levy and Comstock are employees of Bausch & Lomb. | cells per high-power field and vitreous haze \leq grade 2 at the time of implantation. A VA of \geq +1.40 logMAR (20/500) in the study eye was required; however, for the Singapore site only, patients had to have had a VA \geq +1.00 logMAR (20/200) in the nonstudy eye due to institutional review board requirements. For patients with bilateral disease, only patients in whom the investigator felt that it would be possible to control the fellow-eye ocular inflammation with local therapy (topical medication or periocular injection) were eligible for enrollment. <u>Exclusion criteria:</u> known allergy to FA or any component of the delivery system, history of posterior uveitis not accompanied by vitritis or macular edema, or history of iridocyclitis only with no | injection through the pars plana to restore IOP at the end of surgery, if necessary, an antibiotic injected subconjunctivally at the end of surgery, and a postoperative regimen consisting of 1 drop of prednisolone acetate (or equivalent) at least 4 times daily, and 1 drop of a broad-spectrum antibiotic 4 times daily (excluding corticosteroid combinations), and 1 drop of homatropine 5% (or equivalent) twice daily for 1 week after surgery. If there was a clinical recurrence in either eye, patients were treated first with periocular corticosteroid injection and, if necessary, systemic corticosteroids. Once the recurrence was under control, therapy was tapered as indicated above. Oral, systemic, and topical corticosteroids and immunosuppressive agents other than those specified in the protocol were not permitted during the study unless required to treat uveitis recurrences | | | Results: <u>Recurrence rate pre- vs. post-implantation</u> <i>implant eye:</i> 0.59-mg FA: 54.6% vs. 6.4% (p<0.0001) 2.1-mg FA: 49.4% vs. 6.0% (p<0.0001) both doses: 51.4% vs. 6.1%* (p<0.0001) * 6 of 17 (6.1%) recurrences due to failure to be observed for clinical observation beyond week 24 (actual uveitic inflammation was not observed clinically). <i>fellow eye:</i> 0.59-mg FA: 23.9% vs. 41.3% (p=0.0009) 2.1-mg FA: 18.0% vs. 42.5% (p<0.0001) both doses: 20.3% vs. 42.0% (p<0.0001) <u>Visual acuity (VA)</u> Visual acuity stabilized or improved, defined as a < 1-line loss, in 87% of eyes after implantation. Although significantly more implanted eyes (21%) had a \geq 3-line improvement in VA compared with fellow eyes (6.0%; P<0.0001), the percentage of eyes that lost \geq 3 lines of vision did not differ between the implanted and fellow eyes. <u>Need for adjunctive therapy 34 weeks after implantation</u> <i>implant eyes:</i> 77% decline in need for systemic | thereby preventing secondary retinal complications such as macular edema. Data indicate that reductions in the area of macular hyperfluorescence, a surrogate for macular edema, can largely account for eyes with improved VA. Although the study entry criteria stated that all fellow eyes had to be stable and controlled (as defined in the protocol) by local therapy, this determination was made by individual investigators at each study site and, thus, was subject to variability. Because all patients were tapered off of systemic corticosteroid and immunosuppressant therapy, this may have resulted in an increased number of recurrences in the fellow eyes. Unclear how many recurrences were due to failure to be observed for clinical observation beyond |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|---|------------------|-------------|-----------|--|---|
| | | <p>vitreous cells or vitreous haze. Additionally, patients were excluded if they had vitreous hemorrhage, a toxoplasmosis scar in the study eye, peripheral RD in the planned area of implantation, media opacity precluding evaluation of the retina and vitreous, or ocular surgery on the study eye within 3 months before enrollment. Patients with a history or presence of uncontrolled IOP while on corticosteroid therapy resulting in loss of vision or IOP > 25 mmHg requiring ≥ 2 types of ocular antihypertensive medication to lower IOP to < 25 mmHg were excluded. Patients treated with chronic systemic corticosteroid therapy (> 15 mg of prednisone daily) or systemic immunosuppressive therapy to manage nonocular disease or</p> | | | | <p>medication, 97% decline in need for periocular injections, 54% decline in need for topical corticosteroids.</p> <p><i>fellow eyes:</i> 40% increase in need for periocular injections and 58% increase in need for topical corticosteroids.</p> <p><u>IOP</u> During the 34-week postoperative period, increases of ≥ 10 mmHg were observed in 59% of implanted eyes (163/278), compared with 11% of fellow eyes (30/276) (P<0.0001). The proportion of eyes that required ocular antihypertensive agents increased from 13.6% at baseline to 49.1% at week 34 for the 0.59-mg group, and from 14.2% to 52.4% for the 2.1-mg group. implant group. By comparison, 9.2% of fellow eyes at baseline and 15.2% of fellow eyes at week 34 required ocular antihypertensive medications. Of the implanted eyes, 18 (6.5%) required surgical intervention to manage elevated IOP before the 34-week visit.</p> <p><u>Cataracts</u> Cataracts were reported as a serious adverse event in 13.3% of implanted eyes, and 9.9% required cataract</p> | <p>week 24 (actual uveitic inflammation was not observed clinically).</p> <p>Authors had competing interests.</p> <p>GRADE: low quality of evidence due to study limitations (no placebo/control group for comparison, number of recurrences due to failure to be observed for clinical observation beyond week 24 unknown, possible confounding) and possible competing interests.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|--|--|-------------|--|--|---|
| | | those with HIV were also excluded. | | | | <p>surgery (10.9% in the 0.59-mg group and 9.2% in the 2.1-mg group). In contrast, 2.7% of fellow eyes underwent cataract surgery during the same follow-up period.</p> <p><u>Other adverse events</u> procedural complications (26%), eye pain (27%), and hypotony (IOP < 6 mmHg) (9.4%) of implanted eyes. Five eyes required explantation: 2 implants were removed for uncontrollable elevated IOP, 1 as a result of endophthalmitis, 1 due to an unrelated intraocular lymphoma, and 1 after severe late postoperative hypotony.</p> <p>NB: There were no statistically significant differences in any of the parameters studied for the 0.59-mg implant, compared with the 2.1-mg implant.</p> | |
| Callanan, 2008 <i>same RCT as Jaffe 2006; for details study: see Jaffe 2006</i> | <u>Type of study:</u> <u>Country:</u> <u>Competing interests:</u> | <u>Inclusion criteria:</u> <u>Exclusion criteria:</u> | <u>Group A: N=110</u> 0.59-mg FA implant <u>Group B: N=168</u> 2.1-mg FA implant. 70 subjects received the original 2.1-mg implant and 98 received the redesigned 2.1-mg implant <u>Study treatment:</u> Approximately 9 months after commencement of this study, | | <u>Length of follow-up:</u> 3 years <u>Lost to follow-up:</u> Group A: 12/110=10.9% Group B: 25/168=14.9% Reasons: adverse events (7 | <u>Primary efficacy outcome measure</u> Difference in uveitis recurrence rate before and after implantation in the implanted eye. Recurrences were defined as: (1) an increase of 2 or more steps in the number of anterior chamber cells compared with baseline; (2) an increase of 2 or more steps in vitreous haze compared with baseline; or (3) a deterioration of at least 0.30 log-MAR in VA from screening or baseline without an obvious alternate | The protocol-required withdrawal of systemic medications following implantation may have contributed in part to the difference in uveitis recurrence rates between implanted eyes and nonimplanted fellow eyes (ie, by contributing to an increase in uveitis recurrences in the fellow |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|--|-------------|--|---|---|
| | | | a release rate higher than the upper limit specified for the 2.1-mg implant was reported to the study sponsor by the manufacturer of the clinical trial materials. Study enrollment was then suspended and the 2.1-mg implant was redesigned, following which enrollment into the study resumed. The redesigned 2.1-mg implant is similar in structure to the 0.59-mg implant, which was unchanged throughout the study. | | in each group), lost (3 in group A and 7 in group B), other (2 in group A and 11 in group B). <u>Intention to treat analysis:</u> yes, included all of the enrolled subjects who received an implant and attended at least 1 postimplantation examination. | cause. <u>Secondary outcomes:</u> VA, need for adjunctive treatment, IOP, adverse events Results: <u>(cumulative) Recurrence rate 1 year before implantation and 1,2,3 years after implantation</u> <i>implanted eyes:</i> 0.59-mg: 62% vs. 4%, 10%, 20% (p<0.01) 2.1-mg: 58% vs. 7%, 17%, 41% (p<0.01) <i>fellow eyes:</i> 0.59-mg: 30% vs. 44%, 52%, 59% (p<0.01) 2.1-mg: 22% vs. 47%, 51%, 55% (p<0.01) No statistically significant differences between the 0.59-mg and 2.1-mg (original and redesigned combined) dose groups over the 1-and 2-year postimplantation periods. But a significant difference between dose groups over the 3-year postimplantation period with a higher recurrence rate in the 2.1-mg group (P<0.01). <u>Visual acuity</u> Improvement > 3 lines at 3 years: 23% (22 of 94) of 0.59-mg implants and | nonimplanted eyes of subjects with bilateral uveitis). GRADE: low quality of evidence due to study limitations (no placebo/control group for comparison, possible confounding) and possible competing interests. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|--|----------|
| | | | | | | <p>18% (26 of 141) of 2.1-mg implants vs. 6% (5 of 90) and 4% (6 of 137) of nonimplanted fellow eyes ($P < 0.01$ for both).</p> <p>Deterioration > 3 lines at 3 years: 13% (12 of 94) of 0.59-mg implants and 21% (29 of 141) of 2.1-mg implants vs. 19% (17 of 90) and 18% (25 of 137) of nonimplanted fellow eyes ($P > 0.05$).</p> <p><u>IOP during 3-year follow-up</u> 78% of implanted eyes (both dose groups combined) required IOP-lowering eyedrops compared with 36% of fellow eyes ($P < 0.01$), and 40% of implanted eyes (both dose groups combined) required IOP-lowering surgery compared with 2% of fellow eyes ($P < 0.01$). Six implants were removed during the course of the study due to elevated IOP</p> <p><u>Cataracts during 3-year follow-up</u> 93% (132 of 142) of phakic implanted eyes underwent cataract surgery compared with only 20% (37 of 186) of phakic non-implanted fellow eyes ($P < 0.01$).</p> <p><u>Other ocular adverse events</u> Ocular adverse events (e.g. eye pain, conjunctival hyperemia, conjunctival hemorrhage, blurred vision, reduced VA) were reported in 98% (273 of 278)</p> | |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|---|----------|
| | | | | | | <p>of implanted study eyes and 86% (239 of 278) of fellow nonimplanted eyes.</p> <p>The incidence of hypotony (IOP < 6 mmHg) was significantly higher in eyes in the 0.59-mg group (34% [37 of 110]) and 2.1-mg group (46% [78 of 168]) compared with fellow nonimplanted eyes (15% [41 of 275]; both dose groups combined) at any time during the 3-year follow-up (P<0.01 for both). 1 case of endophthalmitis due to incomplete wound closure following 0.59-mg implantation.</p> <p><u>Explants</u></p> <p>Overall, a total of 22 subjects had the FA implant surgically removed over the course of the 3-year postimplantation follow-up period (8 subjects in the 0.59-mg FA implant group and 14 in the 2.1-mg FA implant group).</p> <p>Reasons:</p> <p>6 for uncontrolled elevated IOP, 6 for suspected depletion of study medication (5 of these subjects were reimplanted with new FA implants), 3 for spontaneous dissociation of the implant from its anchoring strut (these implants were produced prior to the adoption of an improved adhesive process), 1 each for: spontaneous expulsion of the implant (this subject</p> | |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|--|--|-------------|--|---|---|
| | | | | | | was reimplanted with a new FA implant), inadvertent lysis of the anchoring suture, endophthalmitis, necrotizing scleritis (in the area of the implant in a subject with sarcoidosis), unassociated intraocular lymphoma, cytomegalovirus infection, and hypotony. | |
| 0.59-mg FA implant vs. standard of care therapy | | | | | | | |
| Pavesio, 2010 | <p><u>Type of study:</u> multicentre RCT (37 centers in 10 countries)</p> <p><u>Country:</u> France, Germany, Israel, Italy, Portugal, Saudi Arabia, Spain, Switzerland, Turkey, UK</p> <p><u>Competing interests:</u> Sponsored by Bausch & Lomb, Inc., Rochester, New York. Four authors consultant or employee of Bausch &</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Noninfectious posterior uveitis; quiet eyes at the time of treatment (only eye randomized to implant had to be quiet at the time of surgery); male or nonpregnant female aged ≥ 6 years; ≥ 1-year history of recurrent or recrudescing unilateral or asymmetric NIPU not associated with significant systemic activity of any underlying disease; more severely affected eyes with ≥ 2 separate recurrences of NIPU and the last episode occurring within 8 months of enrolment; more severely affected eyes were treated with systemic therapy (and immunosuppressive</p> | <p><u>Intervention: N=72</u> 0.59-mg FA implant Subjects in the implant group received the implant in only 1 eye (most severely affected in case of bilateral uveitis), followed by tapering of the steroids or other agents</p> <p><u>Control: N=74</u> Standard of care (SOC) therapy For patients treated with steroids alone at inclusion, the level of steroids was considered unsatisfactory so an immunosuppressive agent was added to lower the level of steroid doses (4–6 weeks later to a minimum dose of 0.1 mg/kg daily). If an immunosuppressive agent was not recommended, the SOC patients were managed by maintaining the level of systemic steroids at a higher level of > 0.2</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 24 months</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> 15/146=10.3% n=6 (implant group) discontinued before treatment and were excluded from the intent-to-treat population. Discontinuation before 2-year follow-up: AE (n=4 in implant group), withdrawal of consent (n=1 in SOC group), and loss to follow-up (n=1 for implant group, n=2 for SOC group).</p> <p><u>Intention to treat</u></p> | <p><u>Primary efficacy outcome measure:</u> Time to first recurrence of uveitis in the study eye occurring in the 24 months after randomisation for the SOC group and in the 24 months after the week 12 visit for the implant group.</p> <p>Uveitis recurrence was defined as a 2-step increase or more in the number of anterior chamber cells from baseline per high-powered field (1.6X using 1-mm beam), an increase in the vitreous haze of 2 steps or more from baseline (graded with reference photographs provided to each study center), or deterioration in VA of 0.3 or more logMAR units from the best improved VA since screening without alternate causes.</p> <p><u>Secondary outcomes</u> recurrence rate (≥ 1 recurrence in 2-year treatment period), visual acuity</p> | <p><u>Randomisation method:</u> randomization code with treatment randomization numbers assigned by a centrally administered randomization procedure. They were stratified by treatment site and according to the type of treatment being used at study entry: monotherapy (corticosteroid only), bitherapy (corticosteroid and 1 immunosuppressant), or tritherapy (corticosteroid and 2 immunosuppressants). A weighting factor was used, based on the number of subjects previously assigned to each treatment group for each of the strata.</p> <p><u>Blinding:</u> It was not possible to mask study treatments. Treatment</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|---|---|-------------|--|--|--|
| | Lomb | <p>agents) for ≥ 1 month; less severely affected eyes with: VA of ≥ 0.7 logMAR (6/30) and uveitis requiring only periocular injections or no therapy; study eyes at time of enrollment: VA of ≥ 1.4 logMAR (6/150) and ≤ 10 anterior chamber cells/ high-power field and a vitreous haze grade ≤ 2</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> History of retinal detachment, retinoschisis in the area of implantation; media opacity precluding evaluation of the retina and vitreous; presence or history of uncontrolled IOP while receiving steroid therapy resulting in loss of vision; IOP > 25 mmHg requiring at least 2 antiglaucoma medications to be reduced to < 25 mmHg; known allergy or contraindication to fluocinolone acetonide, systemic corticosteroids, or immunosuppressive</p> | <p>mg/kg daily of prednisolone equivalent or by increasing steroids in case of activity. This would then be followed by a slow taper to a minimal dose of 0.2 mg/kg daily or 10 mg/day for patients whose weight was more than 50 kg</p> <p>This standardized therapy was maintained for at least 6 months. For the SOC patients already treated with steroids plus immunosuppressive agents, steroids were maintained at a minimum dose of 0.1 mg/kg daily for at least 6 months, and then the treatment doses were tapered.</p> <p><u>Concomitant medications</u> Medications allowed before, during, and immediately after the surgery included anesthetics, cyclopentolate hydrochloric acid 1% and phenylephrine 2.5% for dilation (administered 2 to 4 times beginning 30 minutes to 2 hours before surgery), balanced salt irrigating solution injected during surgery and to restore intraocular pressure (IOP) after surgery, and an antibiotic and a steroid to be injected subconjunctivally at the end of</p> | | <p><u>analysis:</u> All randomized subjects who underwent at least 1 assessment after randomization were included in the intent-to-treat population, and all efficacy and safety summaries were based on the intent-to-treat population.</p> | <p>(>15 letters on ETDS charts from baseline), CME, adverse events</p> <p>Results:</p> <p><u>Time to first recurrence</u> implant group: mean of 6.4 ± 7.0 months SOC group: mean of 7.1 ± 7.2 months The survival distribution was significantly better with implanted eyes than with SOC eyes ($P < 0.01$).</p> <p><u>Recurrence rate</u> implant group: 18.2% SOC group: 63.5% $p < 0.01$</p> <p><u>Visual acuity (≥ 3 lines improvement)</u> implant group: 17.2% SOC group: 14.3% $p = 0.66$</p> <p><u>CME ($> 1 \text{ mm}^2$ reduction in area by fluorescein angiography)</u> implant group: 86.5% SOC group: 74.4% $p = 0.003$</p> <p><u>Ocular adverse events (implant vs. SOC group)</u></p> <p><i>Ocular adverse events related to treatment</i> 95.5% vs. 39.2%</p> | <p>allocation was masked to both the investigator and the subject through the use of an interactive voice response system that informed the investigator of the treatment group only after confirmation of inclusion of the subject. In addition, some assessments, including fluorescein angiography, fundus photography, and laboratory parameters, were masked.</p> <p>Study power criteria not met (A sample size of 75 subjects per treatment was determined to have 85% power to detect a difference with respect to the primary end point in a 2-tailed test ($\alpha = 0.05$).</p> <p>Study sponsored by Bausch & Lomb, Inc., Rochester. Four authors with competing interests.</p> <p>GRADE: moderate quality of evidence due to lack of blinding, possible indirectness (strict in- and exclusion criteria) and possible competing interests.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|--|--|-------------|--|--|--|
| | | agents; history of NIPU only or iritis only with no vitritis, macular edema, vitreous cells, or vitreous haze; infectious cause; vitreous hemorrhage or a toxoplasma scar in the study eye; ocular surgery, trauma affecting the study eye, or both within 3 months before enrollment, or trabeculectomy or yttrium–aluminum–garnet laser within 1 month of enrolment; monocularly for reasons other than uveitis; positive HIV test results, pregnancy or lactation; potential for noncompliance, or participation in other clinical studies within 1 month of enrolment. | surgery. Medications prohibited during the study included oral, systemic, and ocular steroids and immunosuppressive agents other than the study agents | | | <p><i>Cataract extraction</i> 43/49 (87.8%) vs. 11/57 (19.3%); p<0.01</p> <p><i>IOP lowering medication</i> 41/66 (62.1%) vs. 15/74 (20.3%); p<0.01</p> <p><i>IOP lowering surgery</i> 14/66 (21.2%) vs. 2/74 (2.7%); p<0.01</p> <p><i>Hypotony</i> 13/66 (19.7%) vs. 1/74 (1.4%); p=0.0003</p> <p><i>Other serious AE</i> endophthalmitis: n=3 vs. n=0 retinal detachment: n=1 vs. n=2</p> | |
| 0.59-mg FA implant vs. systemic therapy | | | | | | | |
| MUST, 2011 | <p><u>Type of study:</u> multicentre RCT (23 centres)</p> <p><u>Country:</u> USA, Australia, UK</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> age 13 years or older; diagnosis of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis by a MUST-certified ophthalmologist; active uveitis of a degree for</p> | <p><u>Intervention: N=129 (245 eyes)</u> 0.59-mg FA implant</p> <p>Implant therapy began by using topical, periocular, or systemic corticosteroids to suppress any anterior chamber inflammation. Implantation followed in the first eye within 28 days of</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 24 months</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> implant group: 11/129=8.5% systemic group:</p> | <p><u>Primary outcome measure:</u> Change in BCVA from baseline to 24 months</p> <p><u>Other outcome measures</u> uveitis activity/control, complications, patient-reported vision- and general health-related quality of life</p> | <p>Randomisation method: Randomization (1:1 ratio) was by variable length, permuted blocks within 2 strata (clinical center, intermediate vs posterior or panuveitis), with assignments produced by Stata 11.0</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|---|---|---|
| | <p><u>Competing interests:</u> Authors are consultant for several pharmaceutical companies (e.g. Alcon, Allergan, Sanofi, GSK, Genentech, Medtronic, Roche)</p> | <p>which systemic corticosteroid therapy is indicated or such uveitis active within the last 60 days; uveitis with or without an associated systemic disease is acceptable if not interfering with therapy; BCVA of hand motions or better in at least one eye with uveitis; baseline intraocular pressure 24 mm Hg or less in all eyes with uveitis; collection of required baseline data within 10 days prior to randomization</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Use of a fluocinolone acetonide implant within the last 3 years; DM inadequately controlled; known allergy to study medication; uncontrolled glaucoma; advanced glaucomatous optic nerve injury; history of scleritis; presence of an ocular toxoplasmosis scar; pregnancy or current breastfeeding; known HIV or other immunodeficiency</p> | <p>randomization and in the second eye (if indicated) within 28 additional days. The protocol dictated tapering and discontinuation of any systemic corticosteroids and immunosuppressive drugs initially in use after implant placement. Second eyes for which implantation was not indicated could be managed using nonsystemic treatments.</p> <p><u>Control: N=126 (234 eyes)</u> Systemic therapy</p> <p>Patients with active inflammation at baseline received 1 mg/kg/day up to 60 mg/day of prednisone until either the uveitis was controlled or 4 weeks had elapsed. After control was achieved, prednisone was tapered per study guidelines.</p> <p>Cases already suppressed at baseline began by tapering from their initial prednisone dose.</p> <p>Immunosuppression indicated for 1) failure to initially control inflammation using corticosteroids; (2) corticosteroid-sparing in cases consistently reactivating before reaching a prednisone dose of 10</p> | | <p>12/126=9.5%</p> <p><u>Intention to treat analysis:</u> yes</p> | <p>Results:</p> <p><u>Change in BCVA</u> implant group: +6.0 letters systemic group: +3.2 letters p=0.16</p> <p><u>Uveitis control rate</u> implant group: 88% systemic group: 71% p=0.001</p> <p><u>CME</u> implant group: 22% systemic group: 30% p=0.071</p> <p><u>IOP lowering therapy / surgery</u> implant group: 61.1% / 26.2% systemic group: 20.1% / 3.7% p<0.0001</p> <p><u>Cataract / cataract surgery</u> implant group: 90.7% / 80.4% systemic group: 44.9% / 31.3% p<0.0001</p> <p><u>Other serious adverse events (implant vs systemic)</u> <i>Glaucoma</i> 17% vs 4.0% <i>vitreous haemorrhage</i> 16% vs 5% <i>hypotony</i></p> | <p>Blinding: Patients, clinicians, and coordinators were not masked. Visual acuity examiners were masked, except for the 1- and 3-month visits, when postoperative signs were expected to be visible. Reading Center image evaluations for ocular sequelae of uveitis and of therapy, and glaucoma assessments all were masked.</p> <p>The protocol was modified during early enrolment, broadening eligibility to improve recruitment and make results more generalizable.</p> <p>GRADE: moderate quality of evidence due to lack of blinding, possible indirectness (modified inclusion and exclusion criteria) and possible competing interests.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|--|-------------|-----------|--|----------|
| | | disease for which corticosteroid therapy would be contraindicated; patients for whom participation in the trial would constitute a risk exceeding the potential benefits of study participation; medical problems or drug or alcohol dependence problems sufficient to prevent adherence to treatment and study procedures | mg/day; and (3) specific high-risk uveitis syndrome. | | | 8.4 vs 6.1% <i>endophthalmitis</i> 1.3% vs 0% <i>retinal detachment</i> 2.1% vs 0.44% <u>Vision related QoL (mean change)</u> implant group: 11.44 systemic group: 6.80 p=0.043 By 24 months both groups had improved, leaving a modest 4.6-unit advantage for the implant group (P=0.04), on the order of the reported minimally important difference (4–6 units). | |

Evidence table Systemische behandeling toxoplasmose

Research question: What is the effect of antibiotic therapy in the management of toxoplasmosis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-------------------------------------|---|--|---|-------------|---|---|--|
| PYRIMETHAMINE VERSUS PLACEBO | | | | | | | |
| Acers, 1964 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> USA <u>Competing interests:</u> Not reported, but drugs used in study were | <u>Inclusion criteria</u> Patients with toxoplasmic retinochoroiditis with following criteria: (1) an active retinitis, usually with overlying posterior vitreous opacities, (2) a positive intradermal toxoplasmin skin test, (3) a positive Sabin | <u>Intervention (N=10)</u> Pyrimethamine <u>Treatment regimen:</u> Pyrimethamine: 200 mg the first day, 100 mg the second day, 50 mg on days 3 through 15, and 25 mg from 16 through 56. Also trisulfapyrimidines (Neotrizine), 2 gm daily throughout the course, and prednisone (Deltasone), 40 | | <u>Length of follow-up</u> 2 years <u>Lost to follow-up</u> Completeness of follow up unclear. | <u>Outcome measures</u> • Recurrence of lesions <u>Results</u> <u>Recurrence of lesions:</u> In both groups 1 patient had recurrent lesions (RR=1.00; 95% CI 0.07-13.87). | Randomisation by using random list. Concealment of allocation unclear/not described. Patients were blinded (identical capsules), blinding of outcome assessors not reported. Completeness of follow-up |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|---|-------------|--|---|--|
| | supplied by pharmaceutical companies | méthylène blue dye test, and (4) lack of significant clinical or laboratory evidence for any other etiology for the granulomatous focal type of retinochoroiditis. <u>Exclusion criteria</u> one-eyed persons with a lesion in the posterior segment which endangered the macular area. Also excluded were those patients who lived outside of the Baltimore area and could not be followed at regular intervals. | mg daily for seven days and then 20 mg a day for the next seven weeks. <u>Control (N=10)</u> Lactose capsules and prednisolone <i>Treatment regimen:</i> Placebo lactose capsules and prednisone in the same dose as above regimen. | | | | unclear. Small sample size (imprecision) Co-medication (indirectness of effect). GRADE: very low quality of evidence |
| Perkins, 1956 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> UK <u>Competing interests:</u> Not reported, but drugs used in study were supplied by pharmaceutical companies | <u>Inclusion criteria</u> cases with positive toxoplasma antibody dye test and posterior uveitis (subgroup) <u>Exclusion criteria</u> Not reported | <u>Intervention (N=17)</u> Pyrimethamine (Daraprim) <i>Treatment regimen:</i> 1 tablet (25 mg) daily for 4 weeks <u>Control (N=12)</u> Placebo tablet <i>Treatment regimen:</i> 1 tablet daily for 4 weeks | | <u>Length of follow-up</u> 4 weeks <u>Lost to follow-up</u> unclear, some cases have had to be excluded because of difficulty in follow-up or interruption of treatment by intercurrent illness | <u>Outcome measures</u> • Improvement in intraocular inflammation Results <u>Improvement in intraocular inflammation</u> 15/17 (88%) versus 6/12 (50%) had improvement (RR=1.76; 95% CI 0.98-3.19) | Randomisation by using random list. Concealment of allocation unclear/not described. Patients and outcome assessors were blinded. Completeness of follow-up unclear. Small sample size (subgroup) (imprecision). Only four weeks follow-up (indirectness). |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---|---|--|--|-------------|--|--|---|
| | | | | | | | GRADE: very low quality of evidence |
| PYRIMETHAMINE / AZITHROMYCIN VERSUS PYRIMETHAMINE / SULFADIAZINE | | | | | | | |
| Bosch-Driessen, 2002 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Netherlands <u>Competing interests:</u> Not stated | <u>Inclusion criteria:</u> Active toxoplasmic retinochoroidal lesion located centrally within the major temporal vascular arcades or a juxtapapillary lesion (within a distance of 1 disk diameter) in either eye. The inclusion criteria covered the ages between 16 and 80 years. <u>Exclusion criteria:</u> Patients on immunosuppressive medications, were known to have AIDS, were known to have other ocular diseases, if they had used antiparasitic drugs in a period 3 months prior to the study, or any combination of these factors. | Group 1 (N=24): Pyrimethamine and azithromycin <i>Treatment regimen:</i> Pyrimethamine: 100 mg on day 1, followed by 50 mg/day Azithromycin: 250 mg/day, N=7, or 500 mg every other day, n=17) Group 2 (N=22): Pyrimethamine and sulfadiazine <i>Treatment regimen:</i> Pyrimethamine: 100 mg on day 1, followed by 50 mg/day Sulfadiazine: 4000 mg/day Both groups received additional medication with folic acid (15 mg/day) and prednisone (40 mg from day 3 to day 10, followed by a gradual tapering off). Treatment was given for at least 4 weeks. Continuation of treatment was required in 10 patients who still had dense vitreous floaters, active retinal inflammation, or both despite the 4-week treatment. | | <u>Length of follow-up:</u> 3 months after start treatment <u>Lost to follow-up:</u> 3/22=14% from group 2 had to discontinue treatment because of side effects | <u>Outcome measures:</u> <ul style="list-style-type: none"> Visual acuity (improvement ≥ 0.5 logMAR units at 3 months Recurrences during first year after treatment of patients with ≥ 1 year follow-up Adverse effects Results: <u>Visual acuity</u> Group 1: 5/24=21% Group 2: 5/21=24% P=0.81 <u>Recurrences:</u> Group 1: 5/15=33% Group 2: 7/12=58% P=0.10 <u>Adverse effects</u> Adverse effects were more frequent in the sulfadiazine group (8/24=33% in the azithromycin group, 14/22=64% in the sulfadiazine group P<0.04). Three patients of the sulfadiazine group had to discontinue treatment, one patient with known cardiovascular disease because of progressive complaints of stenocardia, one patient because of severe gastrointestinal and emotional distress, and another patient because of a skin | Randomisation method/concealment of allocation not described. No blinding of patients. Only fundus photographs of the retinochoroidal lesions and the optic disk were evaluated by two independent ophthalmologists in a masked way. For outcomes visual acuity and disappearance of inflammatory cells, data could not be determined for all patients. Small sample size (imprecision) Co-medication (indirectness of effect). GRADE: low quality of evidence |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|--|---|-------------|--|--|---|
| | | | | | | rash due to allergy to sulfadiazine. | |
| TRIMETHOPRIM / SULFAMETHOXAZOLE VERSUS NO TREATMENT | | | | | | | |
| Silveira, 2002 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Brazil <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria</u> Patients with history of ocular toxoplasmosis and with inactive retinochoroidal scars that were consistent with past episodes of ocular toxoplasmic retinochoroiditis and if they had a history of two or more recurrent episodes of active disease during the prior 5-year period. <u>Exclusion criteria</u> active intraocular inflammation, were pregnant, had HIV infection, were using any systemic medications, had cataract or other media opacity that prevented visualization of the fundus, had other diseases (such as syphilis and tuberculosis) that could result in retinal or choroidal inflammatory disease, or had known allergies to study medications. | <u>Intervention (N=61)</u> Trimethoprim / sulfamethoxazole 800 mg, both orally every 3 days for 20 months <i>Treatment regimen:</i> Trimethoprim 160 mg and sulfamethoxazole 800 mg, both orally every 3 days for up to 20 months (the planned duration of the study) <u>Control (N=63)</u> No treatment | | <u>Length of follow-up</u> 20 months <u>Lost to follow-up</u> Intervention: 6/61=9.8% Four developed mild allergic reactions, 2 lost to follow-up Control: 4/63=6.3% Lost to follow-up | <u>Outcome measures</u> <ul style="list-style-type: none"> Recurrence of toxoplasmic retinochoroiditis, defined clinically as a new focus of retinal inflammation either adjacent to or remote from preexisting retinochoroidal scars. Adverse drug reaction Results <u>Recurrence rate</u> Intervention: 4/61=6.6% Control: 15/63=23.8% P=0.01 <u>Adverse drug reaction</u> Intervention: 4/61=6.6% | Randomisation by using computer-generated random list. Concealment of allocation unclear/not described. Patients and outcome assessors not blinded. Study from Southern Brazil where ocular toxoplasmosis is commonly seen and disease tends to be severe, with frequent recurrences (indirectness) (comparable to Dutch population?) GRADE: low quality of evidence |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|---|--|-------------|--|---|--|
| TRIMETHOPRIM / SULFAMETHOXAZOLE VERSUS PYRIMETHAMINE / SULFADIAZINE | | | | | | | |
| Soheilian, 2005 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Iran <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria:</u> Patients with ocular toxoplasmosis and: 1) Location of lesion within zone 1 of the retina (region extending 3000 µm from the foveal center)7 or a lesion > 2 disc diameters in size with 3 to 4+ vitreous inflammation within zones 2 or 3. (Zone 2 is defined as the region extending anteriorly from the border of zone 1 to the equator, and zone 3 is defined as the region from the border of zone 2 to the ora serrata) 2) Presence of retinal lesion at least 500 µm outside the center of the macula. 3) Lack of history of allergic reaction to the drugs used in this study. 4) Lack of any other ocular disease. <u>Exclusion criteria:</u> 1) Visual acuity (VA) of < | <u>Intervention (N=36):</u> Trimethoprim / sulfamethoxazole <u>Treatment regimen:</u> 2 tablets of trimethoprim (80 mg)/ sulfamethoxazole (400 mg) every 12 hours for 6 weeks. Oral prednisolone was administered at 1 mg/kg daily starting from the third day of therapy, and the dose was tapered over 2 weeks. <u>Control (N=35):</u> Pyrimethamine / sulfadiazine <u>Treatment regimen:</u> initial dose of 100 mg of primethamine daily for 2 days, followed by a 25-mg dose daily, 2 g of sulfadiazine daily for 2 days followed by 500-mg dosing every 6 hours, and 5 mg of folinic acid daily for 6 weeks. Oral prednisolone was administered at 1 mg/kg daily starting from the third day of therapy, and the dose was tapered over 2 weeks. | | <u>Length of follow-up:</u> At least 24 months after completion of treatment <u>Lost to follow-up:</u> Intervention: 6/36=17% (1 due to development of drug allergy and 5 due to incomplete follow-up) Control: 5/35=14% (1 due to development of allergic reaction to sulfadiazine and 4 due to incomplete follow-up) | <u>Outcome measures (secondary):</u> <ul style="list-style-type: none"> Visual acuity: mean change in VA after 6 weeks treatment Recurrence rate: recurrence during 24 mos after treatment Adverse effects: adverse drug reaction <u>Results:</u> <u>Visual acuity</u> Intervention: 0.56 logMAR (from 0.68 to 0.12) Control: 0.52 logMAR (from 0.57 to 0.09) P=0.75 <u>Recurrence rate</u> Intervention: 3/29=10.3% Control: 3/30=10% P=0.64 <u>Adverse drug reaction</u> Intervention: 1/29=2.9% Control: 1/30=2.8% P=0.98 | Block randomisation using randomization tablets. Concealment of allocation unclear/not described. Patients blinded, only fundus photographs evaluated by 2 independent masked observers, other assessments unmasked. No intention to treat analysis (loss to FU 17% and 14%). Small sample size and study not powered for secondary outcomes (only for reduction in size of lesion) (imprecision) Co-medication (prednisolone) (indirectness of effect). Subjects received lower medication doses than are commonly used in clinical practice? Study from Iran (comparable to Dutch situation/population?) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---|---|---|--|-------------|--|--|--|
| | | 20/200 in the fellow eye, 2) location of the lesion within the center (500 µm) of the macula, 3) development of allergic reaction to the medication, 4) leukopenia (white blood cell count < 5000) or platelet count < 120 000/ml, and 5) lesions smaller than 2 disc diameters in zones 2 and 3. | | | | | GRADE: low quality of evidence |
| TRIMETHOPRIM / SULFAMETHOXAZOLE VERSUS PLACEBO | | | | | | | |
| Felix, 2014 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Brazil <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria:</u> Active recurrent Toxoplasma gondii retinochoroiditis (a new focus of necrotizing retinochoroiditis with active inflammation either adjacent to or remote from preexisting retinochoroidal scars, with positive IgG for toxoplasmosis) <u>Exclusion criteria:</u> under 18 years of age, immunocompromised (eg, acquired immunodeficiency syndrome), or undergoing | <u>Intervention (N=47):</u> Trimethoprim / sulfamethoxazole <u>Treatment regimen:</u> 1 tablet of trimethoprim sulfamethoxazole (800 mg/160 mg) every 2 days. <u>Control (N=48):</u> Placebo tablet identical to intervention tablet <u>Treatment regimen:</u> 1 identical placebo tablet containing starch without any active ingredients every 2 days. Before the randomisation, all | | <u>Length of follow-up:</u> 12 months <u>Lost to follow-up:</u> Intervention: 1/47=2.1% Control: 1/48=2.1% Reasons not reported | <u>Outcome measures:</u> <ul style="list-style-type: none"> Recurrence rate: within 12 months (primary outcome measure) Visual acuity: mean change in letters Results: <u>Visual acuity</u> Intervention: 21 letters (from 58 to 79 letters) Control: 22 letters (from 52 to 74 letters) P=0.90 <u>Recurrence rate</u> Intervention: 0/46=0% Control: 6/47=13% P=0.03 <u>Adverse effects</u> No treatment-limiting toxicity was observed. | Block randomisation was used. Concealment of allocation unclear/not described. Patients and outcome assessors were blinded. Study not powered for secondary outcomes (only for recurrence rate) (imprecision) No intention to treat analysis. All patients were treated with trimethoprim sulfamethoxazole before randomisation. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---|---|--|---|---|---|--|--|
| | | immunosuppressive treatments, or who had concomitant retinochoroiditis from other causes (eg, tuberculosis). | patients were treated for active toxoplasmic retinochoroiditis with 1 tablet of trimethoprim sulfamethoxazole (800 mg/160 mg) 2 times daily for 45 days, and all lesions were healed after this treatment. | | | | Duration of treatment (intervention and control) not reported. Study from Brazil (comparable to Dutch population?) GRADE: moderate quality of evidence |
| INTRAVITREAL CLINDAMYCIN VERSUS PYRIMETHAMINE / SULFADIAZINE | | | | | | | |
| Soheilian, 2011 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Iran <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of ocular toxoplasmosis and at least 1 of following criteria: (1) optic nerve or macular involvement or threat thereof by an adjacent lesion, (2) a lesion adjacent to large retinal vessels, and (3) severe vitreous inflammation (> 2+). <u>Exclusion criteria:</u> (1) visual acuity (VA) of worse than 20/200 in the fellow eye, (2) location of the lesion within the center (500 µm) of the macula, (3) VA better than 20/30 in the involved eye, (4) peripheral lesions | <u>Intervention (N=40):</u> intravitreal clindamycin plus dexamethasone (IVCD) <u>Treatment regimen:</u> 1-3 intravitreal injections of 1 mg clindamycin plus 400 µg dexamethasone <u>Control (N=41):</u> Classic therapy <u>Treatment regimen:</u> pyrimethamine 25 mg daily (initial dose of 75 mg daily for 2 days), sulfadiazine 500 mg every 6 hours (initial dose of 4 g daily for 2 days), and 5 mg folic acid daily for 6 weeks, as well as oral prednisolone 1 mg/kg daily for 3 weeks starting from the third day of therapy | <u>Length of follow-up:</u> 2 years <u>Lost to follow-up:</u> Intervention: 6/40=15% No specific reasons mentioned Control: 7/41=17% 5 no specific reason, 2 due to severe skin rash, 1 due to thrombocytopenia | <u>Outcome measures (secondary):</u> <ul style="list-style-type: none">Visual acuity: mean change in VA after 6 weeks treatmentRecurrence rate: recurrence during 24 months after treatmentAdverse effects: adverse drug reaction Results: <u>Visual acuity</u> Intervention: 0.44 logMAR (from 0.59 to 0.17) Control: 0.29 logMAR (from 0.50 to 0.21) P=not reported <u>Recurrence rate</u> Intervention: 2/34=5.9% Control: 2/34=5.9% P=n.s. <u>Adverse drug reaction</u> Intervention: 2/36=5.6% (skin rash and thrombocytopenia) | Block randomisation using computer-generated randomized list. Concealment of allocation unclear. Study investigators were blinded and assessment of VA and fundus photographs (patients and other outcome assessments were not blinded). Small sample size and study not powered for secondary outcomes (only for reduction in size of lesion) (imprecision) No intention to treat analysis (loss to FU 15% and 17% in groups). | |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|------------------|---|--|--|-------------|--|---|--|
| | | causing \leq 2+ vitreous inflammation, and (5) severe media opacity precluding clear photography | | | | Control: 4/34=11.8% (3 subconjunctival hemorrhage, 1 raised IOP) | Short follow-up for visual acuity and vitreous inflammation outcomes (6 weeks and 12 weeks after start). Study from Iran (comparable to Dutch situation/population?) GRADE: low quality of evidence |
| Baharivand, 2013 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Iran <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria:</u> Patients with active Toxoplasmic retinochoroiditis (TRC) <u>Exclusion criteria:</u> Patients with previous therapies for TRC, history of allergic reaction to the drugs used in this study, or presence of other ocular diseases | <u>Intervention (N=32):</u> intravitreal clindamycin plus dexamethasone (IVCD) <i>Treatment regimen:</i> 1-2 intravitreal injections of 1 mg clindamycin plus 400 μ g dexamethasone <u>Control (N=34):</u> Classic therapy <i>Treatment regimen:</i> pyrimethamine 25 mg daily (initial dose of 75 mg daily for 2 days), sulfadiazine 1 g every 6 hours (initial dose of 2 g daily for 2 days), and 5 mg folinic acid daily for 6 weeks, as well as oral prednisolone 50 mg daily for 3 weeks starting from the third day of therapy. | | <u>Length of follow-up:</u> 6 months after treatment <u>Lost to follow-up:</u> 4 were lost to follow-up (not reported to which group they were allocated) | <u>Outcome measures (secondary):</u> <ul style="list-style-type: none">Visual acuity: mean change in VA after 6 monthsRecurrence rate: recurrence during 24 months after treatmentAdverse effects: adverse drug reaction Results: <u>Visual acuity</u> Intervention: 0.38 logMAR (from 0.62 to 0.19) Control: 0.35 logMAR (from 0.54 to 0.17) P=0.31 <u>Recurrence rate</u> Intervention: 4/32=12.5% Control: 5/34=14.7% P=0.54 <u>Adverse drug reaction</u> Intervention: 0 | Randomisation by computer random number generation. Concealment of allocation unclear/not described The outcome variables were evaluated by a masked skilled retina specialist at baseline and at follow-ups (patients not blinded). Small sample size and study not powered for secondary outcomes (only for reduction in size of lesion) (imprecision) No intention to treat analysis and groups and reasons for loss to FU not reported. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|-------------------------------------|--|
| | | | | | | Control: 1/34=2.9% (hepatotoxicity) | <p>High dose of sulfadiazine used in this study compared to Soheilian 2011.</p> <p>Study from Iran (comparable to Dutch situation/population?)</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |

Evidence table Systemische behandeling acute retinale necrose (ARN)

Research question: What is the effect of antiviral therapy in the management of ARN?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|---|--|---|
| Tibbetts, 2010 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> Jay S. Duker, MD, Consultant: Alcon, Genentech, Ophthotech; Research</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Unilateral ARN with minimum follow-up time of 6 months. The diagnosis of ARN was established using criteria established by the American Uveitis Society. Before the publication of the American Uveitis Society guidelines in 1994, inclusion criteria consisted of clinical criteria, including a rapidly progressive necrotizing retinitis, and</p> | <p><u>Group 1: acyclovir only era</u> N=36 patients treated during a time when acyclovir was the only available antiviral treatment (1981 to 1997).</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients were treated initially with intravenous acyclovir (500 mg/m² 3 times per day) for a period of 7 to 10 days. Half of the patients (18/36) were further treated with oral acyclovir 800 mg 5 times per day for at least 6 weeks, whereas the other half were not treated with oral</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 6 months after start treatment</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> Not reported</p> | <p><u>Outcome measures:</u> - Visual acuity - Retinal detachment</p> <p>Results: <u>Visual acuity:</u> <i>Mean logMAR at 6 months:</i> Group 1: 1.74 Group 2: 1.24 Mean logMAR significantly better in group 2 (p=0.042)</p> <p><i>Change in logMAR at 6 months:</i> Group 1: from 1.24 to 1.74 (p=0.0015; n=25) Group 2: from 0.946 to 1.24 (p=0.10;</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Different treatment regimens and co-medication in both groups.</p> <p>Clinically relevant difference in outcome measures not defined.</p> <p>No analysis to adjust for potential confounders.</p> <p>GRADE: very low quality of</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|---|-------------|-----------|--|----------|
| | Support: Topcon Medical Systems, Carl Zeiss Pharmaceutica ls, Optivue; Scientific Advisory Board: Paloma Pharmaceutica ls | prominent intraocular inflammation, including vitritis and vasculitis. <u>Exclusion criteria:</u> follow-up less than 6 months and bilateral ARN before initiation of treatment. | acyclovir. The decision of whether or not to treat with oral acyclovir was dependent on the particular practice pattern of the treating physician and was not influenced by the severity of the disease. <u>Group 2: newer antiviral era</u> N=22 patients treated during the era of new antivirals such as valacyclovir and famciclovir (1998 to 2008). <i>Treatment regimen:</i> Patients were all treated with systemic antiviral agents, including intravenous acyclovir, intravitreal antiviral injections, oral antiviral therapy, or some combination thereof. Systemic corticosteroids (initial dose of 30–80 mg daily) were initiated in 77% of patients (17/22) and typically tapered over 2 to 6 weeks. All eyes received topical steroids (prednisolone acetate 1% every 1–6 hours) during the initial treatment period. Fifty-nine percent of patients (12/22) in the newer antiviral group underwent pars plana vitrectomy for diagnostic sampling, vitreous hemorrhage, or retinal | | | n=22) Both groups had worsening in VA at 6 months <u>Retinal detachment</u> The rate for the newer antiviral era was 23% per person-year, compared with 15% per person-year in the acyclovir-only era (p=0.22). | evidence |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------------|--|---|---|-------------|---|---|--|
| Brydak-Godowska, 2014 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Country:</u> Poland</p> <p><u>Competing interests:</u> Not stated</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients who were diagnosed with self-limiting ARN based on the clinical presentation, after exclusion of other potential causes of chorioretinitis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not stated</p> | <p><u>Intervention:</u> Acyclovir and prednisolon (N=10 patients)</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Peripheral, mild retinitis was diagnosed in all eyes at baseline. Initially, all patients were treated with systemic acyclovir (800 mg, 5 times a day), prednisone (typically 40–60 mg/day), and aspirin in an outpatient setting. In 6 patients, treatment was discontinued at 6 months due to complete resolution of inflammatory process. Treatment with valacyclovir and prednisone was continued in 2 patients due to the incomplete healing of inflammatory lesions.</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> Variable (5 months to 11 years)</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> None</p> | <p><u>Outcome measures:</u> - Control of inflammation</p> <p>Results: <u>Control of inflammation</u> Complete resolution of inflammatory lesions was observed in 8 patients (80%). In 6 patients (60%), treatment was discontinued at 6 months due to complete resolution of the inflammatory process. Four patients (40%) with immune deficiency showed signs and symptoms of chronic inflammation. Two patients did not respond to acyclovir (2 non-responders); however, those patients were successfully treated with valacyclovir. In 2 patients, the disease progressed despite treatment.</p> <p><u>Complications</u> Neurological complications (encephalitis and meningitis) were observed in 2 patients.</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Variable follow-up</p> <p>Very small sample size (N=10)</p> <p>No analysis to adjust for potential confounders.</p> <p>GRADE: very low quality of evidence</p> |
| Aizman, 2007 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with symptomatic ARN syndrome treated solely with oral antiviral medications (oral valacyclovir or famciclovir) at a university hospital vitreoretinal service.</p> | <p><u>Intervention:</u> oral valacyclovir (N=4) or famciclovir (N=4) (total N=8 patients with 10 eyes)</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients were treated with either oral valacyclovir 1 g 3 times daily or oral famciclovir 500 mg 3 times daily until complete</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> Mean follow-up of 36 weeks (range, 7–72 weeks)</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> None</p> | <p><u>Outcome measures:</u> <u>Primary outcomes:</u> - Resolution of active retinitis as determined by clinical ophthalmoscopic examinations and grading of serial wide-angle photographs where possible. - Best-corrected visual acuity on final follow-up. <u>Secondary outcomes:</u> - Time to complete resolution was</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Variable follow-up</p> <p>Very small sample size (N=8)</p> <p>No analysis to adjust for</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|--|-------------|--|--|--|
| | | <p><u>Exclusion criteria:</u> Use of other systemic or intraocular antiherpetic medication as part of initial therapy.</p> | <p>resolution of retinitis was observed. The dose was then slowly tapered over 2 to 6 months. Chronic maintenance therapy with oral acyclovir 400 mg twice daily was employed in 4 patients with presumed impaired immunity. All patients were started on oral prednisone therapy when unequivocal regression of areas of retinal necrosis was observed. Prophylactic laser retinopexy was applied immediately posterior to the necrotic retina in eyes with sufficiently clear media, generally 1 to 3 weeks after the initiation of oral antiviral therapy. No patient received aspirin unless it was part of their therapeutic regimen prior to onset of ARN.</p> | | | <p>defined as total disappearance of white patches of retinitis, with evidence of retinal and retinal pigment epithelial atrophy.</p> <p>Results: <u>Resolution of active retinitis</u> Complete resolution of retinitis was observed in 10/10 (100%) eyes. Median time to complete resolution was 14 days (average, 17.0 days)</p> <p><u>Visual acuity</u> At the last examination, the visual acuity was improved (≥ 2 Snellen lines) in 6 (60%) eyes, stable in 2 (20%) eyes, and worse in 2 (20%) eyes.</p> <p><u>Involvement contralateral eye</u> No patient with initially unilateral involvement (N=6) developed disease in the contralateral eye.</p> <p><u>Complications</u> 3 patients developed rhegmatogenous retinal detachment that was successfully repaired with 1 vitrectomy. No patient developed clinical or laboratory systemic adverse effects associated with treatment.</p> | <p>potential confounders.</p> <p>GRADE: very low quality of evidence</p> |
| Yeh, 2014 | <u>Type of study:</u> Retrospective study | <u>Inclusion criteria:</u> Patients diagnosed with ARN based on based on characteristic clinical | <u>Group 1:</u> systemic antiviral alone (N=12 patients with 15 eyes) Acyclovir/valacyclovir/prednisolone | | <u>Length of follow-up:</u> 24 months | <u>Outcome measures:</u> - Visual acuity. A two-line or greater VA improvement was considered a success. - Retinal detachment. | Observational study (starts with low quality of evidence) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|---|-------------|---|--|---|
| | <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> The authors have no financial or proprietary interest in the materials presented herein</p> | <p>features defined by American Uveitis Society criteria, response to antiviral therapy, and PCR diagnostics</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> ARN diagnosis was inconclusive or if fewer than 6 months of follow-up data were available</p> | <p><i>Treatment regimen:</i> Patients received 1) intravenous acyclovir 10 mg/kg/dose three times daily for 2 weeks, followed by acyclovir 800 mg five times daily or valacyclovir 1,000 mg three times daily, or 2) oral antiviral monotherapy (prednisone).</p> <p><u>Group 2:</u> combination systemic and intravitreal (N=12 patients with 14 eyes) (Val)acyclovir plus foscarnet injections</p> <p><i>Treatment regimen:</i> Patients received either intravenous acyclovir 10 mg/kg/dose three times daily or oral (PO) valacyclovir 1,000 mg three times daily in combination with serial foscarnet injections (2.4 mg/0.1 mL) every 3 to 4 days until disease quiescence was achieved (median of 3 injections, rang: 1-7). Famciclovir 500 mg three times daily was an alternative if acyclovir was contraindicated due to renal dysfunction.</p> | | <p>The final endpoint for all analyses was set at 24 months, because the mean follow-up of the combination therapy group (26 months) most closely approximated 24 months.</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> None</p> | <p>Results</p> <p><u>Visual acuity</u> Patients treated with combination antiviral therapy were more likely to attain two lines or more of VA improvement compared to patients treated with systemic antiviral drugs alone (p=0.0056). The incidence rate of a two-line or greater VA gain was 0.51 per patient-year (PY) in the combination therapy group compared to 0/PY in the group treated with systemic antiviral alone (p=0.0004).</p> <p><u>Retinal detachment</u> Four eyes (29%) detached in the combination group, and nine eyes (60%) detached in the systemic therapy group (HR = 0.44; 95% CI 0.12–1.43; p=0.16). The incidence of RD was significantly lower in the combination antiviral therapy group at 0.29 events/PY when compared to 0.74 events/PY in the systemic antiviral group (p=0.03). Of the 13 eyes with RDs, 12 underwent surgical repair. All eyes were attached at final follow-up.</p> <p><u>Phthisis</u> Phthisis was observed in 3/15 eyes (20%) from the systemic therapy group and 0/14 eyes (0%) treated with combination</p> | <p>Variable follow-up, differences in systemic treatment, limited numbers of patients in both groups.</p> <p>No analysis to adjust for potential confounders.</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|--|-------------|--|--|--|
| Jeon, 2012 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Country:</u> Korea</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with diagnosis ARN</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> HIV positive</p> | <p><u>Group 1 (N=27):</u> prolonged oral acyclovir (>14 weeks)</p> <p><u>Group 2 (N=28):</u> shorter duration of oral acyclovir (<14 weeks)</p> <p><u>Treatment regimen:</u> All patients were treated with iv acyclovir (500 mg/m² x 3 times daily) for 7-13 days, followed by oral acyclovir therapy (800 mg x 5 times daily) for the next 1-24 months. Oral corticosteroids were introduced when there was either an increase in inflammation or optic nerve involvement, such that vision continued to fall or an afferent pupillary defect. The dosage of oral corticosteroid was 1 mg/kg/day with gradual tapering by 10 mg every 5 days.</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> Group 1: mean 60.2 months Group 2: mean 63.1 months</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> Not reported</p> | <p>therapy.</p> <p><u>Outcome measures:</u> - Involvement of the contralateral eye - Visual acuity - Retinal detachment</p> <p>Results <u>Involvement of the contralateral eye</u> Group 1: 1/27=3.7% Group 2: 6/28=21% P=0.036</p> <p><u>Visual acuity</u> Score of 6/60 or worse in 28/55 (50.9%) patients (not specified by group).</p> <p>Duration of acyclovir was not associated with visual outcome. Multivariate analysis failed to find any significant prognostic factors.</p> <p><u>Retinal detachment</u> 27/55=49% eyes (not specified by group)</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Wide range of duration of therapy (1-24 months).</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |

Evidence table Uveitis Systemische behandeling niet-infectieuze uveitis

Research question: What is the effect of nonsteroid systemic therapy in the management of uveitis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|--------------------------------------|--|--|-------------|------------------------------------|----------------------------------|--|
| METHOTREXATE VS MYCOPHENOLATE MOTEFIL | | | | | | | |
| Rathinam, 2014 | <p><u>Type of study:</u> RCT</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> 16 years or older,</p> | <p><u>Group A:</u> N=40 eyes oral methotrexate (MTX)</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u></p> | <p><u>Outcome measures:</u></p> | <p>Randomisation by using computer-generated</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|--|-------------|--|--|---|
| | <p><u>Country:</u> South India</p> <p><u>Competing interests:</u> Funding for this trial was provided by That Man May See Foundation at University of California, San Francisco (UCSF), and The South Asia Research Fund</p> | <p>noninfectious intermediate, posterior or panuveitis, in past 60 days prior to enrolment, presence of any of the following, acc. to SUN criteria, in at least 1 eye: $\geq 1+$ anterior chamber cells, $\geq 1+$ anterior vitreous cells, $\geq 1+$ vitreous haze, active retinal or choroidal lesions, ≥ 15 mg oral prednisolone dose at enrolment, history of corticosteroid taper failure (i.e. inability to taper to prednisolone 10 mg or less) or an obvious chronic disease necessitating corticosteroid sparing immunosuppressive treatment (i.e. Behcet disease, multifocal choroiditis and panuveitis, serpiginous choroidopathy or birdshot retinochoroidopathy) as per standardization of SUN working group guidelines.</p> | <p>Group B: N=38 eyes oral mycophenolate mofetil (MMF)</p> <p><i>Treatment regimen:</i> Patients received antimetabolite therapy at a reduced dose for the first 2 weeks to ensure tolerability (15 mg a week oral methotrexate and 500 mg twice daily oral mycophenolate mofetil). After 2 weeks, the dose was increased to a maintenance level for the remainder of the trial: 25 mg a week oral methotrexate or 1 g twice daily oral mycophenolate mofetil. Additionally, all patients taking methotrexate were given 1 mg of folic acid daily.</p> <p>The protocol provided guidelines regarding the administration of systemic and topical corticosteroids. Patients were placed on a minimum of 15 mg of oral prednisone a day at enrollment and tapered according to SUN guidelines. If patients experienced intolerable symptoms or a nonserious adverse event, they were allowed to reduce their study dose by 1 or 2 levels; the</p> | | <p>6 months after start treatment</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> MTX: 6/41=14.6% patients (did not receive intervention, lost to follow-up, or drop out)</p> <p>MMF: 7/39=17.9% patients (did not receive intervention, lost to follow-up, or drop out)</p> <p>The primary outcome was analyzed with a complete case analysis using a Fisher exact test, excluding patients who dropped out or were lost to follow-up. An additional intent-to-treat analysis was conducted using regression-based multiple imputation</p> | <p><u>Primary outcome:</u> Treatment success (i.e. achieving corticosteroid-sparing control of inflammation in both eyes at the 5- and 6-month visit) defined as: 1) $\leq 0.5+$ anterior chamber cells, $\leq 0.5+$ vitreous cells, $\leq 0.5+$ vitreous haze, and no active retinal/choroidal lesions; 2) ≤ 10 mg of oral prednisone daily and ≤ 2 drops of prednisone acetate 1% (or equivalent) a day; and; 3) no declaration of treatment failure because of intolerability or safety concerns.</p> <p>Results: <u>Treatment success:</u> MTX: 24/35=69% patients MMF: 15/32=47% patients p=0.09 (no difference between the groups)</p> <p><u>Adverse events (≥ 1 nonserious AE):</u> MTX: 33/41=80% patients MMF: 32/39=82% patients There were no differences by arm in the number of nonserious adverse events (p= 0.38) or in the number of patients who experienced ≥ 1 adverse event (p=0.99)</p> | <p>permuted blocks of size 4 and 6.</p> <p>All personnel responsible for outcome measurements (i.e., ophthalmologists, visual acuity examiners, and optical coherence tomography operators) were masked.</p> <p>Patients and study coordinators were unmasked.</p> <p>The primary outcome was analyzed with a complete case analysis, excluding patients who dropped out or were lost to follow-up. An additional intent-to-treat analysis was conducted using regression-based multiple imputation (results not reported).</p> <p>Unclear how many eyes of each patient were included.</p> <p>Small sample size (underpowered to detect statistically significant difference).</p> <p>Co-medication (1 mg of folic acid daily to MTX group and</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|--|--|--|-------------|---|---|--|
| | | <u>Exclusion criteria:</u> any infectious cause of uveitis, chronic hypotony (IOP < 5 mmHg for > 90 days), prior use of any immunosuppressive drug for the treatment of uveitis (other than CS), periocular or intravitreal CS injection in past 90 days, fluocinolone acetonide implant surgery in either eye in past 3 years, intraocular surgery in past 30 days, VA of hand motions or worse in better eye, pregnant or currently breastfeeding, evidence of active TB, syphilis or hepatitis | physician remained masked. The first dose reduction was to 20 mg for methotrexate or 1 g in the morning and 500 mg in the evening for mycophenolate mofetil. Treatment could be further reduced to 15 mg for methotrexate or 500 mg twice daily for mycophenolate mofetil. | | | | prednisolone) (indirectness of effect) GRADE: low quality of evidence due to lack of blinding of patients and investigators, imprecision and indirectness. Even though both medications are generic, a 4-week supply of maintenance dose methotrexate (25 mg/wk) costs \$169, whereas an equivalent supply of mycophenolate mofetil (2 g/d) costs \$887. |
| CYCLOSPORIN VS. PLACEBO OR STEROIDS | | | | | | | |
| BenEzra, 1988 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Israel <u>Competing interests:</u> Not stated | <u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of ocular Behcet's syndrome was solely based on the findings of involvement of the triad: eyes, oral mucous membranes, and genitalia. <u>Exclusion criteria:</u> abnormalities of kidney or liver functions or gross | <u>Intervention:</u> N=20 patients Cyclosporin <i>Treatment regimen</i> Treatment started with a single daily dose of 10 mg/kg/d, which was slowly tapered to 5 mg/kg/d as soon as a control of the intraocular inflammation was observed or a serum creatinine level higher than 150% of baseline was recorded. The internist was responsible for the | | <u>Length of follow-up:</u> 6 months after start treatment <u>Lost to follow-up:</u> Intervention: 4/10=40% N=2 lost for follow-up, N=1 GI discomfort, N=1 unreliable patient | <u>Outcome measures:</u> Visual acuity Extraocular manifestations of Behcet Results: <u>Visual acuity:</u> Most eyes of patients receiving CsA demonstrate a better visual acuity after treatment than when entering the study, whereas many patients receiving conventional therapy have a similar or worse vision. After 2 years of receiving CsA most | Randomisation by using sealed envelopes. No report of blinding. Small sample size, lost to follow up rate high (40% in both groups) and 4 patients (40%) in control group switched to cyclosporine in first six months (imprecision). No statistical analysis |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|---|-------------|--|--|---|
| | | hematologic or immunologic impairment | modulation of the drug regimen according to systemic clinical manifestations, side effects, and laboratory data. <u>Control:</u> N=20 patients Conventional therapy (corticosteroids, chlorambucil, N=3) <u>Treatment regimen:</u> started on a regimen of 1.0 to 1.5 mg prednisolone/kg/d or chlorambucil (Leukeran), 0.1 to 0.2 mg/kg/d, and the dosage was lowered according to clinical response. The internist was responsible for the modulation of the drug regimen according to systemic clinical manifestations, side effects, and laboratory data. | | Control: 4/10=40% N=3 lost for follow-up (steroids), N=1 refused to take assigned treatment (leukeran) Four patients in control group switched to cyclosporine in first six months because of marked worsening of their ocular condition | patients continue to show stable or better visual acuity than baseline, and only in two patients was unmasking of the treatment necessary because of worsening of the intraocular inflammatory processes and/or visual acuity. When receiving conventional therapy, most patients had to be unmasked because of marked worsening, and only one patient is still under control after a follow-up of 2 years. <u>Extraocular manifestations:</u> Conventional therapy appears more beneficial than CsA. Aphthous stomatitis is slightly better controlled with conventional therapy, whereas genital ulcers tend to recur less with CsA therapy. Skin lesions and arthritic manifestations are definitely less problematic, with conventional therapy than with CsA. | performed. GRADE: very low quality of evidence due to lack of blinding and very serious imprecision. |
| De Vries, 1990 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> Netherlands <u>Competing interests:</u> Unclear. Sandoz supplied | <u>Inclusion criteria:</u> active idiopathic posterior uveitis, panuveitis or intermediate uveitis, an insufficient response to systemic corticosteroids, and a best corrected visual acuity of 0.5 or less in their best eye. This last criterion did not apply | <u>Intervention:</u> N=14 patients cyclosporin plus low dose prednisone <u>Control:</u> N=13 patients Placebo plus low dose prednisone <u>Treatment regimen:</u> At entry into the study all patients received a low dose of | | <u>Length of follow-up:</u> One year after start treatment <u>Lost to follow-up:</u> <u>Intervention:</u> 3/14=21% One patient moved abroad and was lost for follow-up, | <u>Outcome measures:</u> Treatment success (i.e. number of months of successful therapy before the uveitis relapsed defined as decrease in visual acuity of ≥ 2 rank numbers compared with the best visual acuity*, due to uveitis, or (b) an unchanged visual acuity in combination with an increase in inflammatory activity score of ≥ 4 points). | Randomisation by using a randomisation list (how it was generated not reported). One masked investigator, with no information about the assigned treatment, evaluated the efficacy parameters and decided about possible |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|---|-------------|--|---|---|
| | cyclosporin and placebo but no mention of further role | <p>for patients with Behcet's disease or sympathetic ophthalmia, since they can be well separated from the other uveitis cases and since their poor prognosis under current therapy is well documented.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> age under 18, presumed infectious uveitis, endstage disease with irreversible retinal damage, corneal or lens opacities preventing the evaluation of the efficacy parameters, anticipated intraocular surgery during the study, contraindications to immunosuppression (that is, uncontrollable infections, malignancy, or a history of malignancy), contraindications to oral corticosteroid therapy, concomitant therapy with cytostatic agents or nephrotoxic medicines, impaired kidney or liver function, hypertension,</p> | <p>prednisone (0.3 mg/kg/day to a maximum of 20 mg/day). In one group this was combined with cyclosporin in a single dose of 10 mg/kg/day, while the second group received a placebo instead. After two weeks of therapy and depending on the clinical response (see below) the corticosteroid dosage was reduced by 2.5 mg per fortnight and eventually stopped. After oral corticosteroids had been tapered off to zero, cyclosporin (or placebo) was reduced by 1 ml (= 100 mg) per month.</p> <p>The dosages were tapered off in accordance with protocol in order to compare the two treatment groups with regard to the number of months of successful therapy before the uveitis relapsed.</p> <p>The dosage of corticosteroids or cyclosporin (or placebo) could be kept constant only in case of a decrease in visual acuity of 1 rank number, compared with the best visual acuity, owing to uveitis, or in case of an unchanged visual acuity in combination with an increase in inflammatory activity</p> | | <p>one did not comply with the protocol, and one developed cataract.</p> <p>Control: 3/13=23% One patient had to undergo glaucoma surgery, one developed cataract, and one had unexplained positive cyclosporin blood levels, probably owing to an accidental change in assigned medication.</p> <p>The findings from all the patients who entered the study were analysed. To account for those patients who dropped out during the study the efficacy results were expressed in Kaplan-Meier</p> | <p><i>* in order to make comparisons between the two measurement scales the visual acuity of each eye was given a rank number. For example, visual acuities of hand movements in one eye and 20/80 in the other were given the rank numbers 2 and 8 respectively.</i></p> <p>Safety parameters: creatinine concentrations, diastolic blood pressure</p> <p>Results: <u>Treatment success:</u> The cyclosporin group fared better than the placebo group in number of months of successful therapy. However, the positive effect of cyclosporine was not lasting after dose reduction, and the difference between the two 'survival' curves did not reach statistical significance (p=0.155, log rank test).</p> <p><u>Safety</u> Under treatment three patients of the cyclosporin group had an increase in serum creatinine concentration exceeding 50% of the baseline value; one patient for three consecutive months and the others for only one month. Interestingly also one patient of the placebo group had such an increase for one month. This patient was diagnosed as having an intermediate</p> | <p>changes in therapy according to the protocol. A second investigator who knew the assigned treatment checked the safety parameters and recorded the subjective side effects.</p> <p>Patients were likely to be blinded to allocation (not explicitly mentioned).</p> <p>Small sample size (imprecision).</p> <p>Co-medication (prednisone and dexamethasone 0.1% and/or atropine 1% eye drops) (indirectness of effect)</p> <p>GRADE: low quality of evidence due to lack of blinding of all investigators, imprecision and indirectness.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-------------------|---|--|--|-------------|---|--|---|
| | | pregnancy, malabsorption syndrome, drug or alcohol abuse, and non-cooperation. | score of more than 4 points. In order to safeguard the double-masked design of the study dose reductions were also made in the placebo group. The dosage of corticosteroids or cyclosporin (or placebo) could not be increased. The only concomitant medication for uveitis allowed was dexamethasone 0.1% and/or atropine 1% eye drops. Subconjunctival or parabolbar injections of corticosteroids were not allowed. A combination therapy was given because a double-masked comparison of cyclosporin versus prednisone was not possible owing to the different administration forms and the outward side effects of corticosteroids. | | estimates of the 'survival' curves for the two treatment groups | uveitis. No patient received other drugs known to be nephrotoxic. Only one patient of the placebo group had a reduction in creatinine clearance exceeding 25% of the baseline value for one month, while four patients in the cyclosporin group had such a reduction. A trace of proteinuria was occasionally found in three patients of the placebo group and four patients of the cyclosporin group. In four cyclosporin patients the diastolic blood pressure increased 15-20 mmHg. | |
| Nussenblatt, 1991 | <u>Type of study:</u> RCT <u>Country:</u> USA <u>Competing interests:</u> Not stated | <u>Inclusion criteria:</u> Patients with intermediate or posterior noninfectious uveitis, 10 years of age or older, capable of understanding the goals of the project; had active bilateral disease with a visual acuity of 20/40 or worse in both eyes because of intraocular inflammation (active | <u>Intervention:</u> N=28 patients Cyclosporin <u>Treatment regimen:</u> 10 mg/kg of body weight/day as a starting dosage. The dosage of cyclosporine could be as high as 15 mg/kg of body weight/day, but only for a short interval. Dosage depended on the clinical status of the patient Topical medication could be used any time during the study. | | <u>Length of follow-up:</u> Three months after start treatment <u>Lost to follow-up:</u> 6/56=11% Not reported from which groups they were. | <u>Outcome measures:</u> <i>Treatment success</i> Defined as: improvement in visual acuity of 15 letters (three lines) or more in at least one eye, or an improvement of at least two increments on the vitreal haze scoring scheme. Additionally, patients taking prednisolone could take no more than 20 mg/day at the three-month evaluation. <i>Side effects</i> | Randomisation method not described. Patients and outcome assessors blinded. Small sample size (imprecision). Co-medication (topical medication) (indirectness of effect) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|--|-------------|-----------|--|--|
| | | <p>inflammation was defined as a recent [within four months] decrease of two or more lines of visual acuity or active retinal lesions or vitreal haze); and had no underlying chronic infectious disorder, major organ dysfunction, or history of neoplasia.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients who anticipated ocular surgery within the first six months of the study; who had been treated for ocular disease with systemic corticosteroids or cytotoxic agents for at least one month before entering the study; who had insulin-dependent diabetes or uncontrolled systemic hypertension with a diastolic pressure greater than 90 mm Hg on two occasions; or a female patient was pregnant (females of childbearing age were required to use an accepted method of</p> | <p><u>Control:</u> N=28 patients Prednisolone</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients were given a dose of prednisolone (64 mg) that was pharmacologically equivalent to 80 mg of prednisone if they weighed 70 kg or more, or the equivalent of 60 mg of prednisone (42 mg of prednisolone) if they weighed less than 70 kg. The maximal dose of prednisolone was the prednisone equivalent of 80 mg/day for all patients. Dosage depended on the clinical status of the patient. Topical medication could be used any time during the study.</p> | | | <p>Results: <u>Treatment success:</u> Cyclosporine: 13/28=46% Prednisolone: 13/28=46% Difference n.s.</p> <p>17 patients receiving prednisolone therapy as their initial course of therapy were crossed over to cyclosporine therapy, whereas 13 of the cyclosporine patients crossed over to the prednisolone regimen. In both groups 2 patients had ≥ 15 letters improvement in VA.</p> <p><u>Side effects</u> Hypertension, alterations in the serum creatinine concentration and higher mean systolic and diastolic blood pressures were more often observed in cyclosporine group.</p> | <p>GRADE: low quality of evidence due to unclear randomisation method, imprecision and indirectness.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---------------------------------|--|--|--|-------------|---|--|--|
| | | contraception). | | | | | |
| AZATHIOPRINE VS. PLACEBO | | | | | | | |
| Mathews, 1969 | <p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Country:</u> Australia</p> <p><u>Competing interests:</u> The work was supported by a grant from the National Health and Medical Research Council of Australia.</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Adult patients with diagnoses of active iritis or iridocyclitis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not stated</p> | <p><u>Intervention:</u> N=8 patients azathioprine</p> <p><u>Control:</u> N=8 patients Placebo</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients in the intervention group were given 100 mg azathioprine twice daily for 3 months and patients in the control group received identical inert tablets. Systemic or local corticosteroid preparations and other standard treatments were maintained (or added) as necessary for uveitis, or for complicating systemic disease or glaucoma.</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 3 months after start treatment</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> None</p> | <p><u>Outcome measures:</u> Improvement in symptoms (visual acuity, flares, intraocular pressure, cells in anterior chamber)</p> <p>Results: <u>Improvement in symptoms</u> Patient-reported: 1/8 (12.5%) control patients and 5/11 (45%) intervention patients reported improvement (p=n.s.) Improvement in visual acuity, flare, IOP not statistically significant more frequent in intervention group. Reduction in VOK more frequently in azathioprine group (41%) vs. placebo group (25%), but difference was not statistically significant.</p> <p><u>Adverse effects</u> One patient developed a transient neutropenia while receiving azathioprine.</p> | <p>Randomisation method not stated.</p> <p>The patient, the ophthalmologists, and the supervising physician were unaware of which preparation was supplied.</p> <p>Very small sample size (imprecision).</p> <p>Three patients who completed a course of placebo, received later a course of azathioprine, the results of which were included in the analysis; thus the nineteen completed courses included eleven with azathioprine and eight with placebo (possible confounding)</p> <p>Co-medication (systemic or local corticosteroid preparations and other standard treatments) (indirectness of effect)</p> <p>GRADE: very low quality of evidence due to unknown randomisation method,</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|--|---|--|
| Yazici, 1990 | <p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Country:</u> Turkey</p> <p><u>Competing interests:</u> The work was financially supported by Wellcome Foundation</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Group 1: Male patients with Behçet 's syndrome, < 40 years, duration of disease ≤ 24 months, no history or evidence of uveitis</p> <p>Group 2: Male patients with Behçet 's syndrome of any age or duration of disease, and ophthalmologic evidence of uveitis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Irreversible bilateral eye disease, fundi not assessable, lived more than a day's journey from the trial center, receiving immunosuppressive agents, levamisole, or penicillamine in previous 3 months or systemic corticosteroids in previous month</p> | <p><u>Intervention:</u> azathioprine Group 1: N=12 patients group 2: N=25 patients</p> <p><u>Control:</u> placebo Group 1: N=13 patients Group 2: N=23 patients</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Patients received either azathioprine (2.5 mg/kg/day , rounded to the nearest 25 mg) or matching placebo tablets. Patients left trial after severe drug reactions or on ophthalmologic advice in cases of severe eye disease; treatment with an alternative immunosuppressive agent was started without breaking the trial code. Patients with less severe exacerbations of eye disease remained in the study and were given additional methylprednisolone (usually 1000 mg intravenously on three alternate days) or oral corticosteroids.</p> | | <p><u>Length of follow-up:</u> 24 months after start treatment</p> <p><u>Lost to follow-up:</u> Intervention: 3/37=8.1% Two for military service, one due to concern about possible azoospermia.</p> <p>Control: 7/36=19% Two for military service, three for unknown reasons, one death due to pulmonary vascular disease due to Behçet 's syndrome, one due to seeking medical care elsewhere.</p> | <p><u>Outcome measures:</u> Effects on eye disease (indolent anterior and posterior uveitis and retinitis that can lead to blindness)</p> <p><u>Results:</u> <u>Withdrawal</u> Group 2: 6/23=26% patients on placebo were withdrawn due to severe eye disease.</p> <p><u>Development of new eye disease</u> Group 1: 8/13 (62%) patients on placebo and 1/12 (8.3%) patients on azathioprine developed eye disease (p<0.001).</p> <p>Group 2: 5/7 (71%) patients on placebo and 0/7 patients on azathioprine with unioocular eye disease at start developed eye disease in unaffected eye (p<0.001).</p> <p><u>Hypopyon uveitis</u> Group 1: no episodes of hypopyon uveitis Group 2: 1/25 (4%) patients on azathioprine and 7/23 (30%) patients on placebo had episodes of hypopyon uveitis (p=0.018).</p> <p><u>Visual acuity</u> There was a small but significant deterioration in visual acuity in the</p> | <p>imprecision and indirectness.</p> <p>Randomisation method not stated.</p> <p>Unclear who were blinded to allocation (article only mentions that trial was double-blind)</p> <p>Small sample sizes (imprecision).</p> <p>Co-medication (corticosteroid treatment remained available to all patients) (indirectness of effect)</p> <p>GRADE: low quality of evidence due to unknown randomisation method, unclear blinding, imprecision and indirectness.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|--|----------|
| | | | | | | <p>placebo group (delta visual acuity 3.06 ± 2.40; p<0.025) (change from baseline).</p> <p><u>Adverse effects</u> Patients taking azathioprine had less frequent oral ulcers, genital ulcers, arthritis. Gastrointestinal side effects were more frequent in azathioprine than placebo groups (23% vs. 18%; p<0.05). No serious side effects requiring withdrawal were attributable to azathioprine.</p> | |

Evidence table Systemische behandeling scleritis

Research question: What is the effect of systemic therapy in the management of scleritis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|------------------|---|--|--|-------------|--|---|--|
| RITUXIMAB | | | | | | | |
| Suhler, 2014 | <p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> Three authors are paid consultants for diverse pharmaceutical companies.</p> | <p><u>Inclusion criteria</u> Patients with noninfectious scleritis who had failed therapy with prednisone and ≥1 other systemic immunosuppressive drug or were intolerant to such therapy; ≥18 years of age; on stable dosage of prednisone and at least 1 steroid sparing agent 30 days prior to enrollment; active</p> | <p><u>Group 1 (N=6)</u> 500 mg infusions of rituximab at days 1 and 15</p> <p><u>Treatment regimen:</u> See below</p> <p><u>Group 2 (N=6)</u> 1000 mg infusions of rituximab at days 1 and 15</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Each infusion was preceded by a</p> | | <p><u>Length of follow-up</u> 24 weeks</p> <p><u>Lost to follow-up</u> Group 1: 1/6=17% due to severe flare Group 2: 1/6=17% due to exacerbations</p> <p>Another patient was taken from study due to</p> | <p><u>Outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> reduction in the dose of systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy by ≥50% by 24 weeks reduction in scleral inflammation ascertained by improvement in scleritis grading scale disease activity score of ≥ 2 and/or an overall score of ≤ 4 as measured by the previously described modified 25-point McCluskey/Wakefield grading system at 24 weeks. Pain decrease | <p>Randomisation method and concealment of allocation not described.</p> <p>Study was double-blind, but does not report who were blinded and how.</p> <p>Very small sample size (imprecision)</p> <p>Co-medication (indirectness of effect).</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|---|--|-------------------------------------|
| | Study was in part supported by Genentech, but it had no role in design or conduct of the research | <p>disease; selected patients on biologicals acceptable; concomitant autoimmune diseases sufficiently stable; no evidence of malignancy, infection or fibrosis; adequate renal function; men and women of reproductive potential must agree to use acceptable method of birth control</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Untreated thyroid disease; organ threatening disease, respiratory failure, seizures or psychosis, progressive neuropathy; positive hepatitis B or C; history of positive HIV; previous treatment with rituximab; known active infection; history of drug, alcohol abuse; pregnancy; concomitant or previous malignancies; significant cardiac or pulmonary disease; any other disease or condition that contraindicates use of investigational drug, may</p> | prophylactic dose of oral acetaminophen (1 g), oral diphenhydramine hydrochloride (HCl) (50 mg) or equivalent dose of a similar agent, and intravenous methylprednisolone (100 mg). Patients returned to the clinic every 4 weeks for measurement of safety and efficacy endpoints. Patients who demonstrated an initial positive clinical response to rituximab, but relapsed at ≥ 24 weeks, were eligible for retreatment with 2 infusions of 1000 mg rituximab separated by 2 weeks. | | exacerbations but unclear to which group allocated. | <p>Results</p> <p><u>$\geq 50\%$ steroid decrease</u> Group 1: 1/6=17% Group 2: 4/6=67% P= not reported</p> <p><u>Improvement in scleritis grade</u> Group 1: 5/6=83% Group 2: 5/6=83% P= not reported</p> <p><u>Pain decrease</u> Group 1: 3/6=50% Group 2: 4/6=67% P= not reported</p> <p><u>Adverse events</u> There were no significant adverse events that required study discontinuation.</p> | GRADE: very low quality of evidence |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---------------------|---|---|---|-------------|--|---|--|
| | | affect interpretation of results or render patient at high risk of complications | | | | | |
| METHOTREXATE | | | | | | | |
| Jachens, 2008 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective chart review</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p><u>Inclusion criteria</u> Patients with diagnosis of scleritis</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Not reported</p> | <p><u>Intervention (N=18 patients with 27 affected eyes)</u> methotrexate</p> <p><u>Treatment regimen:</u> The most common starting dose of methotrexate was 10 mg weekly, with a range of 7.5 to 12.5 mg, estimated by the patient's weight following the 0.15 mg/kg weekly dosing schedule. The most common maintenance dose was 20 mg weekly, with a range of 10 to 30 mg weekly. The maximum dose delivered was 35 mg. Folic acid supplements were given to all patients, with a varying dose of 1 to 2 mg daily.</p> | | <p><u>Length of follow-up</u> The mean duration of methotrexate therapy was 19 months (SD, 11 months)</p> <p><u>Lost to follow-up</u> None</p> | <p><u>Outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inflammation control, defined as resolution of inflammation in the affected eyes for three months or longer Corticosteroid-sparing success, defined as either any decrease in dose, a final dosage of 10 mg or less, or the lack of corticosteroid use during methotrexate treatment and inflammation control Visual acuity (improvement not defined) Adverse effects <p><u>Results</u></p> <p><u>Inflammation control</u> 11/18 (61%) patients</p> <p><u>Corticosteroid-sparing success</u> 10/11 (91%) patients</p> <p><u>Visual acuity</u> 14/27 (52%) eyes improved</p> <p><u>Adverse effects</u> 8/18 (44%) patients reported AE. Most common: fatigue: 6 patients (one patient discontinued treatment due to unbearable fatigue).</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Selection bias may be considered because our practice is a tertiary referral center and the patients included in the study already were diagnosed, worked up, and treated by other ophthalmologists by conventional means.</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------------------|--|--|--|-------------|---|--|--|
| | | | | | | Other adverse effects included muscle aches and weakness, nausea, alopecia, and epistaxis | |
| MYCOFENOLAAT MOFETIL | | | | | | | |
| Kolomeyer, 2012 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p><u>Inclusion criteria</u> Patients with non-infectious, non-necrotizing scleritis who were treated with MMF ≥ 6 months. All patients had active, recurrent scleritis at initiation of MMF therapy, and all other medication, except for tapering CS, remained stable during course of treatment.</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Mean time span between appointments > 3 months</p> | <p><u>Intervention (N=22 patients with 32 affected eyes)</u> Mycophenolate mofetil (MMF)</p> <p><u>Treatment regimen:</u> Mean duration of MMF therapy was 19.1 months (range 6-54 months). Mean ± SD starting dose of MMF was 1.25±0.5 g, while mean maintenance dose was 2.0±0.75 g. maximum dose delivered was 2 g twice daily.</p> | | <p><u>Length of follow-up</u> 24 months</p> <p><u>Lost to follow-up</u> Not described</p> | <p><u>Outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inflammation control, defined as total resolution of both signs and symptoms of scleral inflammation in the affected eye(s) for ≥ 2 months Corticosteroid-sparing success Visual acuity. Improvement not defined. Side effects <p>Results</p> <p><u>Inflammation control</u> 20/22=91% patients had inflammation control at 6 months. Mean time to control was 2.8 months (range 2-8 months).</p> <p><u>Corticosteroid-sparing success</u> CS sparing was achieved in 100% of patients at all follow-up time points (17/17 (100%) patients at 6 months and 4/4 (100%) patients at 24 months). Mean starting CS dose of 30.8 mg was reduced by 91% to a mean final dose of 5.8 mg (p<0.05).</p> <p><u>Visual acuity</u> Vision improved or remained the same in 24/32 (75%) eyes.</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---|--|---|-------------|--|--|---|
| | | | | | | <u>Side effects</u> 14/22 (64%) patients reported side effects including leucopenia (n=7), gastrointestinal upset (n=4), abnormal liver function tests (n=3) and abnormal renal function tests (n=2). | |
| NSAID'S | | | | | | | |
| Kolomeyer, 2012 | Retrospective study <u>Country:</u> USA <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria</u> Patients with non-infectious, non-necrotizing scleritis and episcleritis who were treated with selective or non-selective COXI \geq 2 months. All patients had active, recurrent scleritis at initiation of MMF therapy, and all other medication, except for tapering CS, remained stable during course of treatment. <u>Exclusion criteria</u> Not stated | <u>Intervention (N=69)</u> Selective COXI: N=37 Non-selective COXI: N=32 <u>Treatment regimen:</u> <u>Selective COXI:</u> Mean \pm SD duration was 12.1 \pm 12.3 months. Mean starting dose and maintenance dose: 400 mg/day and 373.2 mg/day (celecoxib, n=28) 16 patients on CS concurrently. <u>Non-selective COXI:</u> Mean \pm SD duration was 9.0 \pm 13.4 months. Mean starting dose and maintenance dose: 148.1 mg/day and 150 mg/day (voltaren, n=27) 10 patients on CS concurrently. | | <u>Length of follow-up</u> Selective: 31.1 \pm 31.4 months Non-selective: 16 \pm 15.4 months <u>Lost to follow-up</u> | <u>Outcome measures</u> <ul style="list-style-type: none"> Control of inflammation. Defined as resolution of signs and symptoms of scleral inflammation in the affected eye(s) for \geq 2 months Gastrointestinal side effects <u>Results</u> <u>Control of inflammation</u> Overall, 29 (78%) patients on selective COXIs and 25 (78%) patients on non-selective COXIs achieved inflammation control after initial therapy regimen ($p=1.0$). <u>GI side effects</u> The overall rate of GI side effects was 1/37 (2.7%) for selective COXIs and 3/32 (9.4%) for non-selective COXIs ($p=0.33$) (one discontinued medication). | Observational study (starts with low quality of evidence) GRADE: low quality of evidence |
| TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTION | | | | | | | |
| Sohn, 2011 | <u>Type of study:</u> Retrospective study <u>Country:</u> USA, Australia, | <u>Inclusion criteria</u> All patients who were treated with subconjunctival triamcinolone acetonide injection (STI) for non- | <u>Intervention (N=81 patients with 69 eyes)</u> subconjunctival triamcinolone acetonide injection (STI). <u>Treatment regimen:</u> | | <u>Length of follow-up</u> Median follow-up was 28 months (range, 6-100 months) | <u>Outcome measures</u> <ul style="list-style-type: none"> Recurrence Resolution of signs and symptoms (not defined) Adverse effects | Observational study (starts with low quality of evidence) Patient selection was limited to those with non- |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|---|-------------|--|---|--|
| | <p>Singapore</p> <p><u>Competing interests:</u> Three authors are consultant for diverse pharmaceutical companies</p> | <p>necrotizing, noninfectious anterior scleritis (diffuse or nodular) at 1 of the participating hospitals; had diffuse or nodular anterior scleritis who were already receiving topical drops (prednisolone, NSAID's) for scleritis or systemic medication for scleritis and associated systemic condition.</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Patients who had follow-up of less than 6 months after STI, ocular hypertension (defined as IOP > 21 mmHg), history of glaucoma or steroid response, necrotizing features (defined as scleral thinning or destruction of the sclera, evidence of vascular closure on red-free examination, or uveal show), and associated infections.</p> | <p>Eyes were anesthetized with topical 0.5% proparacaine drops and cotton-tipped applicators soaked with proparacaine. For nodular scleritis, 0.05 to 0.1 ml of triamcinolone acetonide (Kenalog 40 mg/ml; Bristol-Myers Squibb Co., New York, NY) was injected with a 25- or 27-gauge needle under the conjunctiva immediately adjacent to the nodule. Those with diffuse scleritis received up to 0.2 ml per inflamed quadrant. Median 1 injection per eye; average 1.6 injections per eye.</p> | | <p><u>Lost to follow-up</u> 24 eyes in 24 patients were excluded because follow-up was less than 6 months, 2 eyes were excluded for pre-existing necrotizing disease, and 2 eyes were excluded for infectious cause.</p> <p>Thus, 68 eyes of 53 patients were enrolled in the study.</p> | <p><u>Results</u> <u>Recurrence</u> 24 months after one injection, 22/68 (32%) of eyes had recurrence, whereas at 48 months, 34/68 (50%) of eyes had recurrence. Median time to recurrence was 6 months.</p> <p><u>Resolution of symptoms</u> 61/68 (90%) of eyes had complete resolution of signs and symptoms after one injection</p> <p><u>Adverse effects</u> 7/68 eyes (10.3%) had subconjunctival hemorrhage that resolved spontaneously. 14/68 eyes (20.6%) had ocular hypertension not requiring intraocular pressure lowering therapy. Two eyes (2.9%) were treated with topical IOP-lowering agents alone, and 2 eyes required surgical intervention for glaucoma. None developed scleral necrosis or melt.</p> | <p>necrotizing, noninfectious scleritis with no history of steroid response, ocular hypertension, or glaucoma.</p> <p>GRADE: low quality of evidence</p> |
| Albini, 2005 | <u>Type of study:</u> Retrospective study | <u>Inclusion criteria</u> Patients with active non-necrotizing, noninfectious anterior | <u>Intervention (N=35 patients with 38 eyes)</u> subconjunctival triamcinolone acetonide injection (STI). | | <u>Length of follow-up</u> Median follow-up was 29 months | <u>Outcome measures</u> <ul style="list-style-type: none"> • Recurrence • Resolution of symptoms (defined as lack of any pain, episcleral injection, | Observational study (starts with low quality of evidence) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|---|---|--|
| | <p><u>Country:</u> USA, Israel</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p>scleritis despite systemic or local anti-inflammatory therapy</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Patients with ocular hypertension (defined as IOP > 22 mmHg), history of glaucoma or steroid response, with necrotizing scleritis or necrotizing keratitis</p> | <p><i>Treatment regimen:</i> The affected eyes were anesthetized with topical 0.5% proparacaine. A 25-gauge needle was used to inject triamcinolone acetonide. In eyes with nodular scleritis, 0.05 to 0.1 ml was injected immediately adjacent to the nodule; areas of diffuse scleritis received 0.2 ml per inflamed quadrant</p> | | <p>(range, 1-48 months)</p> <p><u>Lost to follow-up</u> None</p> | <p>or scleral edema)</p> <ul style="list-style-type: none"> Adverse effects <p>Results</p> <p><u>Recurrence</u> 9/38 (23.7%) eyes had recurrence during follow-up. Median time to recurrence was 11 months.</p> <p><u>Resolution of symptoms</u> 36/38 (94%) eyes had complete resolution of symptoms after a single treatment by the 6-week follow-up</p> <p><u>Adverse effects</u> Adverse events included subconjunctival hemorrhages (5 eyes); transient ocular hypertension without evidence of glaucoma (4 eyes); cataract (2 eyes); and glaucoma (2 eyes) requiring medical management in one case and surgical management in the other.</p> | <p>GRADE: low quality of evidence</p> |
| Johnson, 2010 | <p><u>Type of study:</u> Retrospective study</p> <p><u>Country:</u> USA</p> <p><u>Competing interests:</u> None declared</p> | <p><u>Inclusion criteria</u> Patients with nonnecrotizing scleritis who underwent sub-Tenon corticosteroid injections and initial follow-up data within 5 weeks after injection</p> <p><u>Exclusion criteria</u></p> | <p><u>Intervention (N=13)</u> sub-Tenon triamcinolone acetonide (TA) injections</p> <p><i>Treatment regimen:</i> All patients were receiving systemic medications before the time of injection. Five patients were receiving NSAID's, one of whom was concurrently being treated</p> | | <p><u>Length of follow-up</u> Unclear</p> <p><u>Lost to follow-up</u> 2/13=15% (lost to FU)</p> | <p><u>Outcome measures</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Recurrence Improvement in inflammation (not defined) Adverse effects <p>Results</p> <p><u>Recurrences</u> 8/11 (73%) had recurrences. The mean time to recurrence was 18 weeks (range,</p> | <p>Observational study (starts with low quality of evidence)</p> <p>Very small sample size (N=11) (imprecision)</p> <p>GRADE: very low quality of evidence</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|---|--|---|
| | | | with methotrexate. Six patients were being treated with prednisone. Of these, one was concomitantly receiving methotrexate and another simultaneously was taking mycophenolate mofetil. | | | 4 to 21 weeks); median time was 16 weeks. The rate of recurrence was 3.3 cases per person-year. <u>Improvement in inflammation</u> 10/11 (90%) patients had improvement <u>Adverse effects</u> 3/11 (27%) patients had adverse effects (2 with ocular hypertension, 1 with subconjunctival haemorrhage) | |
| DIVERS | | | | | | | |
| Wieringa, 2013 | <u>Type of study:</u> Retrospective study <u>Country:</u> Netherlands <u>Competing interests:</u> None declared | <u>Inclusion criteria</u> Patients diagnosed with scleritis and follow-up > 3 months <u>Exclusion criteria</u> Not described | <u>Intervention (N=104)</u> NSAID's: N=42 (N=33 also treated with topical steroids) Oral corticosteroids: N=64 (usually in combination with local steroids and sometimes with NSAID's). On average, patients used more than 7.5 mg daily oral corticosteroids for a mean ± SD of 65 ± 72.4 weeks (median, 42 weeks). Methotrexate: N=36 The mean dose of MTX was 19 mg weekly (median, 20 mg; range, 10–30 mg), with 1 patient using 30 mg weekly. All patients received folic acid supplementation 24 to 48 hours after their weekly dose of MTX. | | <u>Length of follow-up</u> Mean follow-up was 38.2 months (range, 3–154 months). <u>Lost to follow-up</u> None | <u>Outcome measures</u> Remission. Defined as a subjective and an observable inactive disease for longer than 3 months using less than 10 mg daily oral prednisone alone or in combination with corticosteroid sparing drugs. Results <u>Remission (mean time to remission in weeks)</u> NSAID's: 36/42=85.7% (48.8) Oral corticosteroids: 19/64=29.7% (83.9) Methotrexate: 17/36=47.2% (103.7) Azathioprine: 1/13=7.7% (192.8) TNF-α antagonist: 5/11=45.5% (32.6) Mycophenolate mofetil: 5/10=50% (65.3) Cyclophosphamide: 4/8=50% (68) By multivariate regression analysis, bilateral disease was the strongest predictor of worse prognosis. | Observational study (starts with low quality of evidence) The results of the current study are limited by the fact that the study was retrospective, the numbers of patients were small in some subgroups, there was a large variability in follow-up, and the inclusion period was relatively long. GRADE: low quality of evidence |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|--|-------------|-----------|----------------------------------|----------|
| | | | <p>Azathioprine: N=13 In addition to immunosuppressive regimen.</p> <p>TNF-α antagonist: N=11 Most patients were treated with 1 or 2 other immunosuppressives in addition to a TNF-α antagonist.</p> <p>Mycophenolate mofetil: N=10 Used as steroid-sparing immunosuppressive treatment.</p> <p>Cyclophosphamide: N=8 Often in combination with other immunosuppressives.</p> <p><i>Treatment regimen:</i> At presentation, 31 patients were treated with combinations of different drugs. In 23 patients, NSAID's were combined with topical steroids, and MTX was combined with NSAID's at presentation in 6 patients. Mycophenolate mofetil was combined with MTX in 1 patient, and another patient was treated with topical steroids, topical NSAID's, and antibiotic eyedrops at presentation. None of the patients was taking oral</p> | | | | |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|--|--|-------------------------------------|
| | | | corticosteroids at presentation, and 49 patients were not treated at presentation. | | | | |
| | <u>Type of study:</u> <u>Country:</u> <u>Competing interests:</u> | <u>Inclusion criteria</u> <u>Exclusion criteria</u> | <u>Intervention (N=)</u> <i>Treatment regimen:</i> | | <u>Length of follow-up</u> <u>Lost to follow-up</u> | <u>Outcome measures</u> <ul style="list-style-type: none"> Results | GRADE: very low quality of evidence |

Evidence table Vitrectomie uveitis

Research question: What is the effect of vitrectomy for uveitis?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|---|--|---|--|---|
| Quinones , 2010 | Type of study: RCT (pilot study) Country: USA Competing interests: none declared | <u>Inclusion criteria:</u> Diagnosed with recalcitrant intermediate uveitis associated with decrease in vision to 20/30 or worse despite treatment with corticosteroids and/or NSAID's. <u>Exclusion criteria:</u> Decrease in vision due to cataract, patients who received peripheral retinal cryo or laser treatment | N= 9 (11 eyes) Surgical group pars plana vitrectomy (PPV) | N=7 (9 eyes) Medical group Immunomodulatory therapy (IMT). Initiated with methotrexate (MTX) (start with weekly dose of 10 mg, up to max of 50mg / week). If patient continued to have active inflammation | <u>Length of follow-up:</u> 18 months <u>Lost to follow-up:</u> <i>Surgery:</i> 2/9=22% patients <i>Medical:</i> 1/7=14% patients | <u>Outcome measures:</u> Best-corrected Snellen visual acuity, vitreous cell decrease, cystoid macular edema (CME), changes monitored by fluorescein angiography and/or OCT. (Clinically significant) improvement not defined. Results: <u>Visual acuity:</u> <i>Surgery:</i> VA improved with mean 0.92 lines (95%CI -0.94 to 2.78) <i>Medical:</i> VA improved with mean 0.56 lines (95%CI -0.48 to 1.60) Difference between groups not | Randomisation by using Excel RAND mathematical function. Unclear whether examiners were unaware of allocation of randomisation. Blinding of participants, care providers and outcome assessors not possible due to invasive procedure. Unclear whether data of patients lost to follow-up were analysed (intention to treat) |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|--|--|---|--|---|
| | | <p><u>Other:</u> Corticosteroids were administered topically, periocularly by injection, and/or orally.</p> <p>The prerandomization treatment protocol varied, since many patients were treated by referring physicians.</p> <p>As long as a form of corticosteroid therapy was used and IU continued to be active the patient was included in the study.</p> | | while taking max. dose MTX, either mycophenylate mofetil (MMT) or cyclosporine was added. | | <p>statistically significant (p=0.77)</p> <p><u>Vitreous cell decrease (1-4 scale acc. to Harper et al. 2001):</u> <i>Surgery:</i> Mean decrease 2.00 (95%CI 1.28 to 2.72) <i>Medical:</i> Mean decrease 1.17 (95%CI 0.52 to 1.82) Difference between groups not significant (p=0.11)</p> <p><u>Cystoid macular edema:</u> <i>Surgery:</i> 3 patients presented with CME which resolved postoperatively in all 3 cases <i>Medical:</i> CME improved in 2/3 patients</p> <p><u>Cataract</u> Four patients in each group had cataract progression.</p> | <p>Clinically significant improvement of visual acuity and vitreous cell decrease not defined.</p> <p>6/9 eyes treated with IMT eventually required PPV.</p> <p>The study was clearly underpowered, designed only as a pilot trial.</p> <p>Three children were included (2 in PPV group, 1 in IMT group).</p> <p>Various treatment regimens in both groups.</p> <p>Effect of cataract / performed cataract extraction during follow-up unclear.</p> |
| Tranos, 2006 | <p>Type of study: RCT (pilot study)</p> <p>Country: UK</p> <p>Competing interests: none declared</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> Uveitic cystoid macular oedema (CMO) unresponsive to medical treatment (systemic steroids and/or other immunosuppressive agents) after 3 months, uveitis controlled medically with</p> | <p>N= 12 (12 eyes) Surgical group</p> <p>standard 3-port pars plana vitrectomy (PPV)</p> <p>All surgical</p> | <p>N=11 (11 eyes) Medical group</p> <p>systemic corticosteroid and/or immunosuppressive treatment.</p> <p>At</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> 6 months</p> | <p><u>Primary outcome measures:</u> - Change in (best corrected Snellen) visual acuity. Significant improvement was defined as \geq two Snellen lines of change in VA from baseline. - Angiographic (FFA) appearance of CMO. Improvement was defined as a change in grade (acc. to Yanuzzi et al. 1984) from baseline on masked reading of FFA.</p> | <p>Randomisation by block randomisation.</p> <p>Allocation of randomisation provided by study statistician and examiners were unaware of it.</p> <p>Blinding of participants and care providers not possible due to invasive procedure.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|--|--|-----------|---|---|
| | | <p>respect to inflammatory activity.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> other co-existing macular pathology, previous vitreoretinal surgery</p> <p><u>Other:</u> All patients had been treated with differing courses of anti-inflammatory agents before the recruitment.</p> | <p>patients had a short course of oral prednisolone before vitrectomy, which was weaned off to preoperative levels 3–6 weeks after surgery.</p> <p>At randomisation five patients were receiving systemic medical treatment. Six months after vitrectomy the systemic medications were reduced in 2 patients, whereas in 3 patients the systemic anti-inflammatory and/or immunosuppressive regimen did not alter.</p> | <p>randomisation five patients were receiving systemic medical treatment. Systemic steroids were reduced in three eyes, remained unchanged in two eyes, while one eye required the introduction of systemic antiviral treatment.</p> | | <p>Results: <u>Visual acuity:</u> <i>Surgery:</i> 6/12 (50%) patients had significant improvement (≥ 2 Snellen lines). mean VA improved from 1.0 (SD: 0.62) to 0.55 (SD: 0.29) ($p=0.011$). <i>Medical:</i> 2/13 (18%) patients had significant improvement (≥ 2 Snellen lines). mean VA improved from 0.95 (SD: 0.65) to 0.92 (SD: 0.27) ($p=0.785$).</p> <p>Difference between groups regarding improvement ≥ 2 lines not statistically significant ($p=0.131$)</p> <p><u>Angiographic improvement of CMO:</u> <i>Surgery:</i> 4/12 (33%) improvement <i>Medical:</i> 1/7 (14%) improvement (in 7/11 cases good quality FFA obtained)</p> <p><u>Vitritis (0-4 scale):</u> <i>Surgery:</i> vitreous activity improved by 1.45 (SD 1.12) <i>Medical:</i> vitreous activity improved by 0.27 (SD 0.64)</p> <p>Difference in vitritis between groups significant ($p=0.016$)</p> | <p>FFA was evaluated by a masked reader.</p> <p>No loss to follow-up reported.</p> <p>Short follow-up duration.</p> <p>The study was clearly underpowered, designed only as a pilot trial.</p> <p>The small sample size did not allow the results to reach statistical significance.</p> <p>Only about half of the patients in each group were receiving systemic medical treatment at the time of randomisation.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|--|---|--|-------------|--|---|---|
| Gutfleisch , 2007 | Type of study: retrospective study Country: Germany Competing interests: none declared | <u>Inclusion criteria:</u> Consecutive patients between 2002 and 2003 with cystoid macular oedema (CME) resulting in visual deterioration and not improving with oral corticosteroids combined with oral acetazolamide. <u>Other:</u> All the patients had combined treatment with corticosteroids (initially 1 mg/kg daily) and acetazolamide (initially 500 mg daily) in the past. Systemic immunosuppression was continued as required to maintain uveitis remission. Surgery was performed if CME had not improved after this treatment. No inflammation was observed at the time of surgery in all the patients. | N=19 pars plana vitrectomy (PPV) in combination with intra-operative intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide. PPV was performed in the eye with the more advanced CME. In patients with unilateral CME, trans-septal triamcinolone acetonide injections were given. | NA | <u>Length of follow-up:</u> Mean follow-up was 14 months (SD 4.6) | <u>Primary outcome measure:</u> Not reported/defined <u>Results:</u> <i>CME (angiographic improvement):</i> 7/16 (44%) patients had improved CME at 12 months follow-up. <i>Visual acuity:</i> 5/18 (28%) patients had significant improvement (≥ 2 Snellen lines) at 12 months follow-up. <i>Cataract:</i> In 11/13 (85%) phakic eyes formation or progression of cataract. <i>Ocular hypertension:</i> 9/19 (47%) patients had ocular hypertension, defined as an IOP of >22 mm Hg, during the follow-up. 11% of the patients showed a persisting increase of IOP until 12 months follow-up. | No control group. Variable follow-up time Effect of PPV alone not clear from study. Effect seems transient (mean VA peaked at 3 months with 42% of the patients improved). The high rate of cataract formation in our study caused the poor outcome at 12 months in many of the patients. |
| PPV with silicone oil injection | | | | | | | |
| Dayani, 2011 | Type of study: retrospective study (chart | <u>Inclusion criteria:</u> patients with persistent ocular hypotony (≥ | N=11 (13 eyes) 3-ports 20- | NA | <u>Length of follow-up:</u> median follow-up | <u>Outcome measure:</u> Visual acuity (logMAR). Improvement not defined. | No control group. Variable follow-up time |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|--|--|--|
| | <p>review)</p> <p>Country: USA</p> <p>Competing interests: one author has been on advisory board for Allergan. One author has received consulting fees from Pharma Consulting Solutions and the American Academy of Otolaryngology. One author has been a consultant for Neurotech and SurModics.</p> | <p>11months, mean 42 months)) associated with chronic, noninfectious uveitis that underwent complete pars plana vitrectomy, placement of a fluocinolone acetonide implant, and infusion of silicone oil from January 2006 through January 2009 and minimum FU of 6 months</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with active anterior segment inflammation, inadequate follow-up or incomplete chart records, Reversible causes of hypotony such as cyclodialysis cleft, retinal detachment, or overfiltering bleb, eyes with hypotony without associated secondary complications</p> | <p>gauge pars plana vitrectomy PPV) followed by implantation of a 2.1-mg fluocinolone acetonide implant. A fluid-air exchange then was performed and the air was replaced with 1000 centistoke silicone oil.</p> <p>After surgery, prednisolone acetate 1% and scopolamine 0.25% were given at a frequency dependent on the degree of postoperative inflammation</p> | | <p>time was 22 months (range: 9-46)</p> | <p>Intraocular pressure (IOP). Improvement not defined</p> <p><u>Results:</u> <i>Visual acuity :</i> Baseline (n=13): mean: 1.7 (range: 1-3) 12 months (n=11): mean: 1.5 (range: 1-3) P=0.34</p> <p><i>IOP:</i> Baseline (n=13): mean: 2.3 (range: 0-6) 6 months (n=12): mean: 5.9 (range: 0-21) p=0.027 12 months (n=11): mean: 5.1 (range: 0-12) p=0.003</p> | <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders or to explore association between IOP and visual acuity.</p> <p>Clinically significant improvement in outcome measures not defined.</p> <p>Although likely a reflection of referral bias, most of the study eyes had longstanding disease with multiple ocular comorbidities that may have limited therapeutic response.</p> <p>The goal of surgery was to salvage eyes from continued deterioration and, ultimately, to prevent pththisis.</p> |
| Kapur, 2010 | Type of study: retrospective study (chart | <u>Inclusion criteria:</u> patients who had a diagnosis of uveitis or | N=10 (12 eyes) 20-gauge pars | NA | <u>Length of follow-up:</u> median follow-up | <u>Primary outcome measure:</u> Improvement in intraocular pressure (IOP), defined as ≥ 5 mmHg. | No control group. Variable follow-up time |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|---|-------------|---|--|--|
| | <p>review)</p> <p>Country: USA</p> <p>Competing interests: none declared</p> | <p>hypotony and undergone a vitrectomy presenting at the University of Illinois from November 1997 to November 2007.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients who had insufficient follow-up time defined as 2 months or less.</p> <p>Other: Preoperatively, 100% of eyes were on oral steroids at some point of their treatment, but duration is unknown because these patients were referred to our center after chronic treatment.</p> | <p>plana vitrectomy (PPV) and intravitreal silicone oil injections.</p> <p>Short-term postoperative oral steroids were administered in 58.3% of eyes based on inflammatory response and 1 eye received intravitreal triamcinolone acetate at the time of the surgery.</p> <p>Five eyes were started on high doses of oral steroids tapered off by 1 month, and 2 were on a low dose for 3 months.</p> | | <p>time was 29 months (range: 6–170)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> 3/12 (25%) eyes no data available at 1 year follow-up</p> | <p><u>Secondary outcome measure:</u> Improvement in visual acuity (VA), defined as an increase of two or more Snellen lines of vision.</p> <p>Results:</p> <p><u>Improvement in IOP:</u> Median preoperative IOP was 2 mmHg (range: 0-7 mmHg). 6 month FU: 6/12 (50%) eyes had IOP \geq 5 mmHg. 1 year FU: 3/9 (33%) eyes had IOP \geq 5 mmHg (data for 9 eyes available).</p> <p><u>Improvement in VA:</u> Median presenting Snellen VA was counting fingers (range: 20/125 to light perception). 1/9 (11%) eyes had 2-line improvement and 7/9 (78%) eyes maintained vision at 1 year FU.</p> | <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders or to explore association between IOP and visual acuity.</p> <p>Results more related to silicone oil injections than PPV.</p> <p>Differences in co-medication / treatment regimen (e.g., vitreous and/or anterior chamber fill, repeat injections, postoperative additional injections, steroids) which makes it difficult to interpret results.</p> <p>Duration of hypotony before surgery unclear (median documented duration of hypotony before surgery was 12.7 months, but 80% of these eyes were hypotonus at the time of their first clinical examination by the uveitis service).</p> <p>The aim of treatment was to stabilize and preserve the eyes, with perhaps some</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|---------------------------------|---|--|--|-------------|--|---|---|
| | | | | | | | improvement in IOP and VA. |
| PPV for juvenile uveitis | | | | | | | |
| Giuliari, 2010 | Type of study: retrospective study (chart review) Country: USA Competing interests: none declared | <u>Inclusion criteria:</u> Patients 16 years of age or younger who underwent PPV in the setting of persistent uveitis with or without medical therapy from July 2005 to January 2008 at Massachusetts Eye Research and Surgery Institution. <u>Exclusion criteria:</u> Patients with post-operative follow-up shorter than 6 months. <u>Other:</u> Before PPV, eight eyes of five patients were on topical corticosteroids, four eyes had transeptal triamcinolone, nine eyes were on systemic corticosteroids and 10 eyes were on IMT. | N=20 (28 eyes) 20- or 25-gauge pars plana vitrectomy (PPV) and intravitreal silicone oil injections. At the time of PPV, all 28 eyes had active uveitis with or without medical therapy. | NA | <u>Length of follow-up:</u> mean follow-up time was 13.5 months (range: 6–29) | <u>Primary outcome measure:</u> Control of inflammation. Defined by the SUN Working Group criteria as ≤ 1 + of anterior chamber cell/flare and/or vitreal haze. Results: <u>Control of inflammation:</u> 27/28 (96%) eyes had control of inflammation at last FU. <u>Complications:</u> Two eyes that had 20-G PPV developed intra-operative retinal tears. Four eyes with pre-operative clear lenses developed cataract within the first 6 months after PPV. | No control group. Variable follow-up time No statistical analysis to adjust for potential confounders. Referral bias in this study because the practice is a tertiary uveitis referral centre. Selection bias, as most of the patients in this study who had undergone PPV were ones whose inflammation was poorly controlled on medications. |
| Trittibach, 2006 | Type of study: retrospective study (chart review) Country: Switzerland | <u>Inclusion criteria:</u> consecutive paediatric and juvenile patients with chronic uveitis who underwent PPV for significant visual disturbances at the | N=23 (29 eyes) standard 3-port pars plana vitrectomy (PPV) | NA | <u>Length of follow-up:</u> mean follow-up time was 6.3 years (range: 0.2-17.8 years) | <u>Outcome measure:</u> - Visual acuity. Significant improvement was defined as change > 2 decimal visual acuity (DVA) steps. - Cystoid macular oedema (CME). Clinically significant improvement not defined. | No control group. Variable follow-up time Variable follow-up time and reporting of outcomes (timing of outcome assessment varies). |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|--|---------------------------------|---|--|----------------|-------------------|--|---|
| | Competing interests: not stated | Vitreoretinal Division, Dept of Ophthalmology, University Bern between March 1984 and June 2002 <u>Exclusion criteria:</u> not stated. | Preoperatively : all patients had received corticosteroid and/or immunosuppressive therapy before PPV for ≥ 3 months Postoperatively: all patients received a combined topical corticosteroid / antibiotic preparation during the first 4 weeks after PPV. | | | - Vitreous inflammation, graded on scale from 0 to 4 + according to International Uveitis Study Group (IUSG) classification. Clinically significant improvement not defined. Results: <u>Visual acuity (VA):</u> 21/29 (72%) eyes had > 2 DVA lines improvement during the follow-up period. Mean logMAR VA improved significantly from 0.91 to 0.33 ($p < 0.001$). <u>Cystoid macular oedema (CME):</u> In 8/10 (80%) eyes with clinically significant CME, CME was significantly reduced 12 months postoperatively ($p=0.021$). <u>Vitreous inflammation:</u> Mean grade reduced significantly from 1.63 (SD: 0.78) to 0.11 6 weeks after PPV ($p < 0.001$). <u>Multiple regression analysis:</u> Low preoperative logMAR VA and presence of CME were significantly related to final postoperative logMAR VA. Low preoperative VA negatively influenced by vitreous opacities and cataract. | Vitreous inflammation measured 6 weeks after PPV (short FU). In most cases lack of documented evidence of CME regression by angiography (solely clinical evaluation). In total, 11 eyes received a cataract extraction. |
| PPV for preventing retinal detachment | | | | | | | |
| Iwashashi | Type of study: | Inclusion criteria: | N=48 (48 eyes) | N=56 (56 eyes) | Length of follow- | Outcome measure: | Variable follow-up time |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|---|--|--|--|--|
| -Shima, 2013 | retrospective study Country: Japan Competing interests: unclear, not reported | 104 consecutive patients who were negative for the human immunodeficiency virus and who had been diagnosed as having ARN at nine referral centers in Japan between 2002 and 2008 with a minimal follow-up time of 1 year. In cases of bilateral involvement, only the first involved eye was included. <u>Exclusion criteria:</u> not stated <u>Other:</u> Antiviral treatment (acyclovir or valacyclovir) was administered in all cases. A corticosteroid was prescribed for 95 eyes. Holland's classification: zone 1: n=22 zone 2: n=54 zone 3: n=25 unknown: n=3 | (intervention group) Prophylactic vitrectomy before the development of a retinal detachment (0–186 days (median, 11 days) after the initial visit) | (observation group) No prophylactic vitrectomy. | <u>up:</u> median follow-up time was 45 months (46.4 ± 23.1; range 12-106 months) | Retinal detachment (RD) during follow-up Retinal attachment at end of follow-up Visual acuity (BCVA) Extent of retinal necrosis Results: <u>Retinal detachment</u> intervention group: 48/48 (100%) eyes developed retinal detachment during FU observation group: 39/56 (69.6%) eyes developed retinal detachment during FU. Risk of RD related to: male sex and severe visual loss at the initial presentation (simple logistic regression analyses), and optic nerve involvement (simple and stepwise multivariate logistic regression analyses). <u>Retinal attachment at end of FU</u> intervention group: 20/48 (41.7%) eyes did not achieve retinal attachment at end of FU observation group: 14/56 (25.0%) eyes did not achieve retinal attachment at end of FU Stepwise multivariate logistic regression analyses identified severe visual loss (visual acuity of 20/200 or worse) at presentation as the sole predictor of final RD (P = 0.004; OR, 3.507; CI: | The starting dose of steroid treatment, history of laser photocoagulation, timing of the prophylactic vitrectomy, and surgical procedures differed among the referral centers. No 'true' control group (e.g. matching) Diagnosis of ARN based on clinical picture, no intraocular fluid analysis. In particular, the anatomic success rate of zone 3 eyes was better without prophylactic vitrectomy than with prophylactic vitrectomy. All three eyes with zone 3 disease received only antiviral medical therapy and did not develop a rhegmatogenous retinal detachment. In eyes with zone 3 disease, the area of retinal necrosis was small, and intravenous antiviral treatment seemed sufficient to control |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|---|---|--|---|--|
| | | | | | | <p>1.486–8.491).</p> <p><u>Visual acuity</u> No statistically significant difference in mean baseline score ($p=0.172$) and score after 1 year follow-up ($p=0.129$) between the groups. Stepwise multivariate logistic regression analyses identified two baseline factors: zone 1 disease ($P = 0.010$; OR, 4.983; CI 1.440–23.35) and optic nerve involvement ($P = 0.005$; OR, 5.084; CI 1.589–19.93) as related to severe visual loss at 1 year.</p> <p><u>Extent of retinal necrosis</u> Overall, 3 of 7 eyes (42.9 %) in the vitrectomy group and 17 of 18 eyes (94.4 %) in the observation group achieved retinal attachment ($P = 0.012$). Zone 3 eyes had better anatomic outcomes without prophylactic vitrectomy. The anatomic and visual outcomes of zones 1 and 2 eyes did not differ significantly between the vitrectomy and observation groups.</p> | the infection. |
| Luo, 2012 | <p>Type of study: retrospective study</p> <p>Country: China</p> <p>Competing interests:</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> 37 patients who had received treatment for ARN at the Second Xiangya Hospital of Central South University between February 2006 and April 2011.</p> | <p>N=16 eyes (intervention group)</p> <p>Prophylactic vitrectomy,</p> | <p>N=21 eyes (observation group)</p> <p>Routine treatment, which consisted of</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> mean follow-up time was 25 months (range 8-57 months)</p> | <p><u>Outcome measure:</u> Retinal detachment (RD) Visual acuity (BCVA)</p> <p>Results: <u>Retinal detachment</u> intervention group: 2/16 (12.5%) eyes developed retinal detachment</p> | <p>Variable follow-up time</p> <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders</p> <p>Small sample size</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|--|--|--|--|
| | unclear, not reported | <p><u>Exclusion criteria:</u> incomplete data</p> <p><u>Other:</u> All patients received antiviral treatment immediately after the clinical diagnosis of ARN. The antiviral regime consisted of intravenous acyclovir (15mg/kg, 3 times daily) for 10 days followed by oral acyclovir (200mg, 5 times per day) for over 6 weeks, even after surgery. Systemic dexamethasone, oral aspirin (100mg daily), and topical cycloplegic were also administered.</p> <p>Holland's classification: not reported</p> | which consisted of antiviral medication and vitrectomy for the prevention of RD performed during the active inflammatory phase | antiviral medication and vitrectomy after RD | | <p>observation group: 9/21 (42.9%) eyes developed retinal detachment</p> <p><u>Visual acuity</u> The prophylactic vitrectomy group achieved better vision trends than the routine treatment group ($p < 0.05$). However, necrosis was less extensive in the intervention group, which may be sufficient explanation for this difference.</p> | <p>No 'true'control group (e.g. matching)</p> <p>Diagnosis of ARN based on clinical picture and serology only, intraocular fluid was not tested.</p> |
| Ishida, 2009 | <p>Type of study: retrospective study</p> <p>Country: Japan</p> <p>Competing interests: unclear, not reported</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> 17 patients with ARN at Tokyo Medical and Dental University Hospital between January 1998 and September 2006</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Eyes with RRD due to</p> | <p>N=11 eyes</p> <p>Prophylactic vitrectomy during the active inflammatory phase.</p> <p>Holland's</p> | <p>N=7 eyes</p> <p>No prophylactic vitrectomy</p> <p>Holland's classification for cytomegalovirus retinopathy:</p> | <p><u>Length of follow-up:</u> mean follow-up time was 30 months (range 3-80 months)</p> | <p><u>Outcome measure:</u> Retinal detachment (RD)</p> <p>Results: <u>intervention:</u> zone 1: 3/3 (100%) eyes developed RD zone 2: 0/8 (0%) eyes developed RD</p> <p><u>control:</u> zone 2: 3/4 (75%) eyes developed RD</p> | <p>Variable follow-up time</p> <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders</p> <p>Small sample size</p> <p>No 'true'control group (e.g. matching)</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|------------------|--|---|--|--|---|---|--|
| | | ARN at the initial presentation. <u>Other:</u> Standard antiviral medical treatment, that is, intravenous acyclovir (15 mg/kg, three times daily), oral prednisolone (40 mg daily), and oral aspirin (100 mg daily), was administered to all patients. Medical treatment continued for at least 2 months. Betamethasone sodium phosphate, levofloxacin, tropicamide, and atropine sulfate were also applied topically to the affected eyes. | classification for cytomegalovirus retinopathy: zone 1 (posterior pole; n=3), zone 2 (midperiphery; n=8) | zone 2 (midperiphery; n=4 (includes 2 patients who refused surgery), and zone 3 (periphery; n=3) | | zone 3: 0/3 (0%) eyes developed RD time to RD development: prophylactic Vx group: 1-2 months control group: 1-4 months | No visual outcomes Diagnosis of ARN confirmed by anterior chamber fluid analysis Indication for vitrectomy: progression of necrosis despite systemic antiviral therapy |
| Hillenkamp, 2009 | Type of study: retrospective study Country: Germany Competing interests: one author advisory board Viramed | <u>Inclusion criteria:</u> 30 human immunodeficiency virus-negative patients with the diagnosis of ARN who were seen at the Department of Ophthalmology of the University Medical Center Schleswig-Holstein in Kiel between 1987 and 2008. | N=10 eyes Group B: From 2002, all patients were treated with intravenous acyclovir and systemic corticosteroids as described for group A, | N=20 eyes Group A: From 1987 until 2002, all patients were treated with intravenous acyclovir (10 mg/kg thrice daily) and oral prednisolone | <u>Length of follow-up:</u> Mean follow-up was 47 ± 62 months (group A) and 19 ± 17 months (group B) | <u>Outcome measure:</u> Retinal detachment (RD) Visual acuity (BCVA) <u>Results:</u> <u>Retinal detachment</u> intervention: 4/10 (40%) eyes developed RD control: 18/20 (90%) eyes developed RD p=0.007 | Diagnosis of ARN confirmed by vitreous fluid analysis (all eyes underwent diagnostic vitreous biopsy) Variable follow-up time No statistical analysis to adjust for potential confounders Small sample size |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|--|---|---|-----------|---|--|
| | Biotech AG | <u>Exclusion criteria:</u> not stated | combined with early 3-port PPV (within 1-7 days after presentation),, induction of a posterior vitreous detachment if not already present, intravitreal acyclovir lavage, laser demarcation of necrotic retinal areas when feasible— with or without scleral buckling, and silicone oil or gas tamponade. In all patients between 1987 and 2008, vitrectomy was performed in cases of later rhegmatogenous RD. | (1 mg/kg daily) for 7 to 10 days, followed by oral antiviral therapy (valacyclovir, 1000 mg thrice daily; or acyclovir, 800 mg 5 times daily) for a further 8 to 12 weeks, whereas oral prednisolone was tapered by 10 mg every 5 days. | | Mean time to RD development total group: 32 ± 22 days (SD), with a range of 6 to 84 days. Group A: mean 31 ± 22 days. Group B: mean 32 ± 28 days. <u>Visual acuity</u> There was no statistically significant difference between group A and group B at first visit (P=0.79) or at the last visit (P=0.86). | 'Historical' cohorts (patients in each group had same treatment regimen) |

Evidence table Uveitis in children

Research question: What is the effect of immunosuppressive treatment for uveitis in children?

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|---|--|-------------|---|--|--|
| Simonini, 2013 | <p>Type of study: systematic review and meta-analysis</p> <p>Competing interests: one of authors has received grants/research support from Pfizer Inc.</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> (i) patients had vision-threatening non-infectious autoimmune uveitis; (ii) autoimmune uveitis was refractory to therapy with topical and/or systemic treatment, thus showing a chronic disease course with regard to steroid therapy according to the SUN criteria definition, that is persistent uveitis characterized by relapse within 3 months after discontinuation of therapy; (iii) patients had disease onset at or before 16 years of age; (iv) patients received MTX as single immunosuppressant medication for the treatment of uveitis; (v) outcome measures to assess the effectiveness of MTX were collected according to the SUN criteria.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> the concomitant use of</p> | <p>N= 135 patients received MTX as single immunosuppressant medication for the treatment of uveitis.</p> <p>Four studies reported a MTX dose between 7.5 and 30mg/m², weekly, with 15mg/m² the most commonly used dose. Four studies did not report the dose per m² of body surface and the MTX dose varied from 7.5 to 40mg/week (median dose/week 12.5mg); in one study MTX was administered at a dose of 0.5-1mg/kg, weekly.</p> | NA | <p><u>Length of follow-up:</u> median follow-up time of 22.5 months (range 1-96)</p> | <p><u>Primary outcome measure:</u> Improvement of intraocular inflammation as Tyndall (anterior chamber cells), according to the definition of improvement of the SUN working group criteria. Uveitis was defined as improved, and MTX as successful, when its activity decreased by two steps in the level of inflammation (anterior chamber cells and/or vitreous haze) or decreased to grade 0</p> <p>Nine articles (N=135 children, 121 with JIA) were included in the review and meta-analysis.</p> <p><u>Results:</u> 95/135 (70%) children responded to MTX (= improvement of intraocular inflammation)</p> <p><u>Pooled analysis:</u> Proportion of responding subjects was 0.73 (95% CI 0.66, 0.81). There was no evidence of heterogeneity across studies (P=0.5)</p> | <p>The majority of eligible studies only included patients with JIA, along with other diseases.</p> <p>Due to small numbers, results could not be analysed separately according to the underlying disease.</p> <p>The different steroid use, as systemic administration rather than eye drop, significantly changed over the considered time period, might be an additional potential caveat.</p> <p>All the current evidence is from retrospective chart reviews.</p> <p>Visual acuity not measured. Macular oedema not reported.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|---|--|--|
| | | other immunosuppressant agents in addition to MTX; (ii) starting time of MTX administration after 16 years of age; and (iii) lack of applicability/ adherence to the SUN working group criteria definition of improvement in uveitis activity | | | | | |
| Goebel, 2010 | Type of study: retrospective multicentre study (chart review) Country: Germany Competing interests: none declared | <u>Inclusion criteria:</u> consecutive patients with JIA who were started on azathioprine treatment for severe chronic anterior uveitis between 1995 and 2007 <u>Exclusion criteria:</u> Patients with other uveitis entities, such as intermediate, Fuchs heterochromic cyclitis and infectious uveitis syndromes | N= 41 Azathioprine monotherapy was instituted in patients with active uveitis, if they were being treated with topical (≥ 3 drops/day) and possibly also systemic corticosteroids (≥ 10 mg, or ≥ 0.15 mg/kg body weight), or in order to spare systemic corticosteroids. Moreover, azathioprine was considered as an additional immunosuppressive if uveitis remained active during treatment with any other immunosuppressive drug. | NA | <u>Length of follow-up:</u> The mean follow-up after instituting azathioprine was 26 months (range 3-107) | <u>Primary outcome measure:</u> Inactivity of anterior uveitis. Defined as $<1+$ cells in the anterior chamber (SUN criteria) <u>Results:</u> <i>Effect of azathioprine monotherapy on inactivity of uveitis (N=26):</i> 16/26=61.5% patients <i>Effect of azathioprine in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs on inactivity of uveitis (N=15):</i> 10/15=66.7% patients <u>Potential confounders:</u> Uveitis activity, duration of uveitis and complication rates did not differ between the monotherapy and combination group. The azathioprine dosages did not | Visual acuity not measured. Macular oedema not reported. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|--|--|-------------|--|--|--|
| | | | All of the patients had previously received topical corticosteroids, and 29.3% had received immunosuppressive drugs. | | | differ significantly between the responders and the non-responders (monotherapy p=0.3 and combined therapy p=1.0). | |
| Tappeiner, 2009 | Type of study: retrospective multicentre study (chart review) Country: Germany Competing interests: none declared | <u>Inclusion criteria:</u> children with confirmed JIA and associated chronic anterior uveitis (CAU) | N=82 treatment with CsA (Immunosporine®, Sandimmune®, or Neoral®) The initial CsA dosage was 3.0mg/kg (range: 2.0–5.0 mg/kg), and the mean dosage at the end of treatment or the end of the follow-up, if CsA was continued, was 2.8mg/kg/day (range: 1.5–5.0) | NA | <u>Length of follow-up:</u> The mean follow-up/treatment time after starting cyclosporine therapy was 3.9 years (range: 1.0–12.0) | <u>Primary outcome measure:</u> Inactivity or activity of uveitis during the entire treatment period was analysed. Inactive anterior uveitis was defined as rare cells or less in the anterior chamber. <u>Results:</u> <i>CsA as systemic immunosuppressive monotherapy (N=25):</i> 6/25=24% patients (at mean follow-up of 2.0 years)*. *Gender, age at the onset of arthritis or uveitis, JIA subgroup, ANA positivity, bilateral uveitis, and presence of complications at initial presentation had no significant influence on the response to treatment. <i>CsA in systemic combined immunosuppressive therapy*</i> (N=72): 35/72=48.6 % patients (at mean follow-up of 3.3 years) *Other immunosuppressives: (MTX n=18, AZT n=11, others n=6) | Visual acuity not measured. Macular oedema not reported. |
| Chang, 2011 | Type of study: retrospective | <u>Inclusion criteria:</u> all the patients with | N=52 mycophenolate mofetil | NA | <u>Length of follow-up:</u> median follow-up | <u>Primary outcome measure:</u> Control of inflammation. Defined as | Variable follow-up time |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|--|--|---|-------------|--|--|--|
| | <p>multicentre study (chart review)</p> <p>Country: USA</p> <p>Competing interests: none declared</p> | <p>autoimmune uveitis who started MMF therapy at or before the age of 18 years and who were examined at the Massachusetts Eye Research and Surgery Institution, a tertiary uveitis referral centre, between July 2005 and March 2009.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients who had insufficient follow-up time after MMF therapy was initiated, defined as 6 months or less.</p> | <p>(MMF) monotherapy.</p> <p>The median duration of the MMF therapy was 27 months (range: 0.5–50).</p> <p>The median maximal dosage of MMF was 2000 mg daily (range: 600–3000).</p> | | <p>time after therapy initiation was 33 months (range: 6–53)</p> | <p>≤ 0.5+ anterior chamber cell/flare and vitreal haze in accordance with the SUN nomenclature and the study by Nussenblatt et al (1985).</p> <p><u>Secondary outcome measure:</u> Visual acuity. A change of ≥ 2 lines on the Snellen visual acuity chart was considered clinically significant.</p> <p><u>Results:</u> <u>Control of inflammation:</u> 38/52=73.1% patients</p> <p><u>Visual acuity:</u> 49/52=94.2% patients stable or improved. Three patients had significant vision loss due to cataract (n=1) or macular oedema (n=2)</p> | <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders</p> |
| Doycheva, 2007 | <p>Type of study: retrospective multicentre study (chart review)</p> <p>Country: Germany</p> <p>Competing interests: none declared</p> | <p><u>Inclusion criteria:</u> all the children with chronic non-infectious uveitis who were treated with MMF and followed up at the University Eye Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany, between 2000 and 2005.</p> | <p>N=17 mycophenolate mofetil (MMF) monotherapy.</p> <p>All patients were treated with steroids or other immunosuppressive agents before initiating treatment with MMF.</p> <p>The dose of MMF given was that recommended in paediatric renal transplant recipients—600 mg/m² twice daily. The average maintenance</p> | NA | <p><u>Length of follow-up:</u> The average duration of follow-up after initiation of MMF was 3 years (range 2–5)</p> | <p><u>Primary outcome measures:</u> Reduction in relapse rate —the number of relapses in 1 year. Effective defined as: no relapse or at least two relapses less than before MMF treatment.</p> <p>Improvement in visual acuity. Change in visual acuity is given as change of lines in Snellen chart. Improvement not defined.</p> <p><u>Results:</u> <u>Reduction in relapse rate:</u> 11/17=64.7% patients effective reduction.</p> | <p>Small sample size</p> <p>Reduction in intraocular inflammation (defined as cells in anterior chamber) not measured.</p> <p>Macular oedema not reported.</p> <p>No statistical analysis to adjust for potential confounders.</p> |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|---|--|---|
| | | | dose was 1 g daily (range 750 mg to 2 g daily). During the first week of treatment, the children received half the dose, which was subsequently increased to the desirable maintenance dose, given in two divided doses. | | | 16/17=94.1% patients had reduction. <i>Visual acuity:</i> 13/17=76.5% patients stable or improved. Three patients had vision loss due to epiretinal membrane (n=1), cataract (n=1) or progression of the glaucomatous optic disc damage (n=2) | |
| Slabaugh, 2012 | Type of study: retrospective study (chart review) Country: USA Competing interests: one author received research funding from Alcon Research Laboratories | <u>Inclusion criteria:</u> all patients younger than 18 years treated with difluprednate at a referral uveitis clinic and a referral pediatric ophthalmology clinic from January 1, 2009, through January 1, 2010. <u>Exclusion criteria:</u> patients with fewer than 6 months of follow-up <u>Diagnosis:</u> Idiopathic chronic anterior and intermediate uveitis 29% (4/14) Tubulointerstitial nephritis with uveitis 21% (3/14) Juvenile idiopathic arthritis 14% (2/14) | N=14 (26 eyes) topical difluprednate 0.05% adjuvant to systemic immunomodulatory therapy. The median duration of therapy with topical difluprednate was 27 weeks (range, 4 to 63 weeks). The initial dosage regimen ranged from every 2 hours to 4 times daily, depending on disease activity. Changes in dosing frequency were made according to clinical response. | NA | <u>Length of follow-up:</u> 6 months | <u>Outcome measures:</u> Reduction in anterior segment inflammation. Significant reduction defined as: \geq 2-grade decrease or decrease to 0 in anterior segment cell, SUN Working Group criteria. Visual acuity: significant improvement not defined. Cystoid macular oedema (CME): significant improvement not defined. <u>Results:</u> Anterior segment inflammation: 22/25 (88%) eyes had significant reduction. Visual acuity: mean visual acuity improved by -0.08 logarithm of the minimum angle of resolution units (95% CI -0.17 to 0.02) CME: 7/9 (78%) eyes improved. | Small sample size Short follow-up significant (clinically relevant) improvement in visual acuity and CME not defined. No statistical analysis to adjust for potential confounders. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|---|---|--|-------------|--|--|--|
| | | Vogt-Koyanagi-Harada syndrome 14% (2/14) Pars planitis 7% (1/14) Multifocal choroiditis with panuveitis 7% (1/14) Acute zonal occult outer retinopathy 7% (1/14) | | | | | |
| Thorne, 2010 | Type of study: Retrospective study Country: USA Competing interests: one author consultant for Data and Safety Monitoring Committee of pharmaceutical companies | <u>Inclusion criteria:</u> patients with JIA-associated uveitis who were seen at the Division of Ocular Immunology at the Wilmer Eye Institute at The Johns Hopkins School of Medicine between July 1984 and August 2005 <u>Exclusion criteria:</u> not stated | <u>Intervention:</u> N=75 40 patients (60 eyes) received topical steroids | NA | <u>Length of follow-up:</u> median follow-up period 4 years (mean, 4.6; range, 0.5–15) | <u>Primary outcome measures:</u> Incidence of cataract development. Cataract was defined as the presence of 1+ nuclear sclerosis or 1+ cortical change or trace posterior subcapsular changes <u>Results:</u> <u>Cataract</u> Incidence of cataract was 0.01/eye-year (EY) for eyes treated with ≤ 3 drops daily and 0.16/EY for eyes treated with > 3 drops daily. Among eyes receiving ≤ 2 drops daily, the incidence of cataract was 0/EY. Using longitudinal data analysis and controlling for duration of uveitis, presence and degree of active uveitis, and concomitant use of other forms of corticosteroids in a time-updated fashion, treatment with ≤ 3 drops daily of topical corticosteroid was associated with an 87% lower risk of cataract formation compared with eyes | A referral bias may exist because our institution is a tertiary care medical center, and it is likely that more severe cases of JIA-associated uveitis were referred to our center as suggested by high frequencies of ocular complications and poor visual acuity, and by the long duration of uveitis before presentation to our clinic. |

| Study reference | Study characteristics | Patient characteristics | Intervention (I) | Control (C) | Follow-up | Outcome measures and effect size | Comments |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------|-----------|--|----------|
| | | | | | | treated with > 3 drops daily (relative risk, 0.13; 95% CI, 0.02–0.69; P=0.02). | |