16-1-2016

Swieta Ahmadzai | 1652575 Sanne van der Wiel | 1652821

Hogeschool Utrecht, Utrecht

Aflibercept en ranibizumab bij diabetisch macula oedeem

Het effect van beide behandelingen op de visus

### **Aflibercept en ranibizumab bij diabetisch macula oedeem | Het effect van beide behandelingen op de visus**

Swieta Ahmadzai swieta.ahmadzai@student.hu.nl 1652575

Sanne van der Wiel sanne.vanderwiel@student.hu.nl 1652821

Utrecht, 16 januari 2017

In opdracht van Hogeschool Utrecht, opleiding optometrie, Uitvoeren Van Onderzoek (UVO).

**Samenvatting
Doelstelling:** In deze studie wordt behandeling met de vasculair-endotheliale groeifactor-remmers aflibercept 2.0 mg en ranibizumab 0.3 mg/0.5 mg met elkaar vergeleken. Hierbij wordt gekeken naar het effect van beide behandelingen op de visus na een jaar, gemeten met de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-kaart (ETDRS-kaart) bij patiënten met diabetisch macula oedeem (DMO).

**Methode:** Voor deze literatuurstudie is gezocht op de online databank PubMed, waarna artikelen geselecteerd zijn aan de hand van diverse in- en exclusiecriteria. De betrouwbaarheid van de artikelen werd getoetst door middel van kritische beoordeling.

**Resultaten:** Er werden 1508 artikelen gevonden, waarvan er na exclusie 6 overbleven. 1 studie onderzocht zowel aflibercept als ranibizumab, 1 studie onderzocht alleen aflibercept en 4 studies gingen over ranibizumab. Aflibercept gaf een visusverbetering tussen de 8.0 met een standaarddeviatie (±) van 7.6 en 18.9 (±11.5) ETDRS-letters, terwijl ranibizumab een verbetering gaf tussen de 5 (interquartile range (IQR) 0-10) en 14.2 (±10.6) ETDRS-letters bij patiënten met DMO.

**Conclusie:** Behandeling met ranibizumab of aflibercept bij patiënten met DMO resulteert in visusverbetering. Door de limitaties in deze studie is onvoldoende duidelijk welke behandeling de meeste visusverbetering geeft na 1 jaar bij patiënten met DMO. Wel blijkt het effect van beide behandelingen groter te zijn bij een lagere baseline-visus dan bij een hogere baseline-visus.

**Kernwoorden:** ranibizumab, aflibercept, diabetisch macula oedeem, visus.

**Abstract**
**Purpose:** To compare treatment with VEGF-inhibitors aflibercept 2.0 mg and ranibizumab 0.3 mg/0.5 mg and its effect on the visual acuity in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-letters (ETDRS-letters) in patients with diabetic macular oedema (DMO) during a one year observation.

**Methods:** In this study articles have been searched on the online database PubMed, whereafter they were selected by using in- and exclusioncriteria. Reliability of the articles is tested using critical appraisal.

**Results:** 1508 articles were found, whereof 6 articles remained after screening. 1 of them was about both aflibercept and ranibizumab, 1 article was about aflibercept and 4 about ranibizumab. Visual acuity improvement for aflibercept was between 8.0 with standard deviation (±) 7.6 and 18.9 (±11.5) ETDRS-letters, while ranibizumab provided an improvement between 5 (interquartile range (IQR) 0-10) and 14.2 (±10.6) ETDRS-letters.

**Conclusion:** Treatment with aflibercept of ranibizumab in patients with DMO results in improvement of the visual acuity. Because of the limitations of this study it is unclear which treatment gives a greater improvement of the visual acuity after a 1 year treatment in patients with DMO. However, the effect of both of the treatments is greater in patients with a lower baseline visual acuity than in patients with a higher visual acuity.

**Keywords:** ranibizumab, aflibercept, diabetic macular edema, visual acuity.

**Inleiding**Diabetes mellitus (DM) is een veelvoorkomende ziekte die meer dan 220 miljoen mensen wereldwijd treft (Massin et al., 2010). In Nederland zijn er 1,2 miljoen mensen met diabetes. Wekelijks komen daar 1200 mensen bij (Diabetes Fonds, 2016). Geschat wordt dat het aantal diabeten wereldwijd in 2030 zal stijgen tot 366 miljoen mensen (Wild, Roglic, Green, Sicree & Hilary, 2004). Door de vergrijzing wordt verwacht dat met name het aantal patiënten met DM type II zal stijgen (Wiemer, Polak & Veckeneer, 2006). Hier zijn meerdere oorzaken voor; de belangrijkste zijn de stijgende levensverwachting en de toename van overgewicht (Baan et al., 2009). Overgewicht en leeftijd zijn reeds lang bekend als risicofactor voor het krijgen van DM (Sung, Jeong, Wild & Byrne, 2012). Uit onderzoek van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) in 2014, blijkt dat ook opleidingsniveau, welvaart en etniciteit een rol spelen bij het ontwikkelen van DM. Volgens Pan, Wang, Talaei, Hu en Wu (2015) is roken eveneens een risicofactor voor het krijgen van DM.

Volgens de studie van Yau et al. (2012) heeft 6,81% van de diabeten wereldwijd diabetisch macula oedeem (DMO). Door de stijging van het aantal diabeten, zal ook het aantal mensen met DMO stijgen. DMO kenmerkt zich volgens Kanski en Bowling (2011) door neovascularisatie in de retina ten gevolge van lekkende capillairen; de uitgelekte vloeistof hoopt zich op tussen de buitenste en binnenste plexiforme laag van het netvlies. In een verder gevorderd stadium van de retinopathie kan het oedeem over de gehele dikte van de retina aanwezig zijn. DMO geeft onder andere klachten van visusvermindering en metamorfopsie (Kanski & Bowling, 2011).

Door het stijgende aantal patiënten met DMO zal de vraag naar goedkopere en effectievere behandelmethodes steeds groter worden. Eén van de behandelmethoden voor behandeling van oculaire pathologie ten gevolge van diabetes, is het geven van intra-oculaire injecties met vasculair-endotheliale groeifactor-remmers (VEGF-remmers, anti-VEGF). Er zijn meerdere behandelmethoden met VEGF-remmers. Er bestaat echter nog onduidelijkheid over welk middel de beste visus oplevert.

Om hier duidelijkheid over te verschaffen, worden in dit onderzoek de VEGF-remmers aflibercept (Eylea ®) en ranibizumab (Lucentis ®) met elkaar vergeleken. Hierbij wordt onderzocht wat de invloed van deze middelen is op de visus na 1 jaar. Lasertherapie is ook een veelgebruikte behandeling bij patiënten met DMO, maar daar wordt in dit onderzoek niet verder op ingegaan. Naast aflibercept en ranibizumab is ook bevacizumab (Avastin ®) een veelgebruikt middel voor behandeling van DMO. Dit middel wordt reeds toegepast als therapie bij kanker, maar is nog niet geregistreerd als medicatie bij DMO, hoewel het vaak off-label gebruikt wordt vanwege de aantrekkelijke kosten (Wells et al., 2015; College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2017). De kosten van ranibizumab en aflibercept zijn respectievelijk €11.401 en €12.084 op jaarbasis; hierbij is uitgegaan van 12 injecties per jaar (Zorginstituut Nederland, 2016).

 Volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017) zijn zowel aflibercept als ranibizumab officieel geregistreerd als medicatie bij behandeling van DMO. Ranibizumab is goedgekeurd als medicatie bij behandeling van DMO sinds 22 januari 2007. Aflibercept is sinds 22 november 2012 goedgekeurd als medicatie bij behandeling van DMO (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2017). Zoals hierboven beschreven is bevacizumab ook een middel dat gebruikt wordt bij behandeling van DMO, maar volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017) is dit middel hier nog niet officieel voor goedgekeurd. Dat is de reden waarom deze studie beperkt wordt tot onderzoek naar aflibercept en ranibizumab.

In deze studie wordt onderzoek gedaan naar de effectiviteit van aflibercept met een dosering van 2.0 mg. Dit is de goedgekeurde dosering binnen Nederland (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2017). Voor ranibizumab is in Nederland een dosering van 0.5 mg vastgesteld volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017). Volgens Korobelnik et al. (2014) is ranibizumab in Europa goedgekeurd met een dosering van 0.5 mg en in de Verenigde Staten met een dosering van 0.3 mg. Daarom wordt in deze studie de effectiviteit van ranibizumab met twee verschillende doses (0.5 mg en 0.3 mg) onderzocht.

Vasculair-endotheliale groeifactor speelt een sleutelrol bij angiogenesis, de vorming van nieuwe bloedvaten. Bij het geven van anti-VEGF-medicatie wordt deze groeifactor geremd. Aflibercept bestaat uit een eiwit dat werkt als een oplosbare ‘lokreceptor’, die VEGF-A en placentaire groeifactor aan elkaar bindt. Hierdoor wordt de binding en activering van de ‘echte’ receptoren verhinderd. Dit voorkomt de vorming van nieuwe bloedvaten. Ranibizumab is een antilichaam dat zich bindt aan de VEGF-A-isovormen. Dit voorkomt dat VEGF-A zich bindt aan VEGFR-1 en VEGFR-2 receptoren, waardoor vorming van nieuwe bloedvaten wordt geremd. Hierdoor vindt er minder vaatlekkage plaats en neemt de ernst van ontstekingsprocessen af (Farmacotherapeutisch Kompas, 2016; Romero-Acora et al., 2016).

De bijwerkingen van beide medicaties komen voor een groot deel overeen. De meest voorkomende bijwerkingen staan weergegeven in Tabel 1. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas (2016) kunnen de meeste bijwerkingen worden toegeschreven aan de injectieprocedure.

In de resultaten van dit onderzoek wordt de visus gemeten met behulp van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-kaart (ETDRS). In de onderzoeksresultaten wordt het verschil uitgedrukt in toename van het aantal leesbare ETDRS-letters. Deze visuskaart is speciaal ontwikkeld voor gebruik in de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

*Tabel 1 - Meest voorkomende bijwerkingen van ranibizumab en aflibercept (Farmacotherapeutisch Kompas, 2016)*

|  |  |
| --- | --- |
| * conjunctivale bloedingen;
* oogpijn;
* retinaloslating of -scheur;
* verhoogde intra-oculaire druk (IOP);
* visusklachten;
* retinadegeneratie;
* cataract;
* cornea-abrasie/-erosie/-striae;
* keratitis punctata;
* ooglidoedeem;
* glasvochttroebeling/-loslating/-bloeding;
 | * verhoogde traanproductie;
* corpus alienum-gevoel;
* hyperaemie;
* bloeding/pijn/irritatie op injectieplaats;
* ontstekingsverschijnselen in de voorste oogkamer (VOK);
* vitritis;
* blindheid;
* overgevoeligheidsreacties.
 |

Inmiddels is dit de referentie standaard voor het meten van de visus in de meeste klinische trials. Theoretisch is deze visuskaart verkiesbaar boven de Snellen-kaart, omdat met deze kaart verschillen tussen patiënten nauwkeuriger vastgelegd kunnen worden en longitudinale follow-up-metingen consistente uitkomsten geven, ongeacht of de patiënt een hoge of lage visus heeft (Kaiser, 2009). Volgens Kaiser (2009) is de nauwkeurigheid van de ETDRS-kaart met name bij een lagere visus groter, omdat het verschil tussen 1 of 2 achtereenvolgende visusletters (behorend bij een lagere visus) bij de Snellen-kaart groter is dan bij de ETDRS-kaart.

In de zorg vindt steeds meer taakdifferentiatie plaats; dat wil zeggen dat paramedici in toenemende mate taken van artsen overnemen (Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, 2006, p. 21). Voor patiënten is het belangrijk dat het aanbod van zorg zo goed mogelijk afgestemd wordt op de zorgbehoefte. Omdat optometristen steeds meer betrokken zijn bij de co-management van diabeten, is het van belang dat de optometrist kennis heeft van verschillende behandelmogelijkheden bij DMO en het effect daarvan op de visus.

Daarom worden in dit onderzoek de VEGF-remmers ranibizumab en aflibercept met elkaar vergeleken. Hierbij is de volgende vraagstelling opgesteld:

Wat is het verschil in visus gemeten met de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-kaart na 1 jaar bij de behandeling van diabetespatiënten vanaf 18 jaar met diabetisch macula oedeem bij gebruik van de vasculair-endotheliale groeifactor-remmers aflibercept 2.0 mg en ranibizumab 0.3mg/0.5 mg?

**Methode**Dit onderzoek betreft een literatuurstudie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende artikelen die betrekking hebben op het effect op de visus bij behandeling met ranibizumab en aflibercept bij diabetisch macula oedeem. Er is naar artikelen gezocht via de online databank PubMed tussen 20 oktober 2016 en 10 november 2016. Hierbij is gebruik gemaakt van het zoeken met Meshterms en zoektermen in Title/Abstract. Bij het zoeken op de databank is de volgende zoeksynthax tot stand gekomen:

((((("Visual Acuity"[Mesh] OR "Visual Acuity/drug effects"[Mesh]) OR visual acuity[Title/Abstract]) OR VA[Title/Abstract]) OR visual performance[Title/Abstract]) AND (((((((((((("Macular Edema"[Mesh] OR "Macular Edema/therapy"[Mesh]) OR "Macular Edema/drug therapy"[Mesh]) OR diabetic macular edema[Title/Abstract]) OR diabetic macular oedema[Title/Abstract]) OR DME[Title/Abstract]) OR diabetic[Title/Abstract]) OR diabetes[Title/Abstract]) OR macular[Title/Abstract]) OR macula[Title/Abstract]) OR edema[Title/Abstract]) OR oedema[Title/Abstract]) OR maculopathy[Title/Abstract])) AND (((ranibizumab[Title/Abstract] OR Lucentis[Title/Abstract]) OR aflibercept[Title/Abstract]) OR Eylea[Title/Abstract])

Bij het selecteren van relevante artikelen is gebruik gemaakt van in- en exclusiecriteria die zijn weergegeven in Tabel 2. Wanneer een artikel een systematic review betrof, werd deze geëxcludeerd voor het gebruik van het artikel voor de resultaten. Artikelen ouder dan 2006 werden niet relevant geacht, om zoveel mogelijk gebruik te maken van recente onderzoeken. Hierbij werd ervan uitgegaan dat zo recent mogelijke medische kennis in de onderzoeken is toegepast en gewerkt is met hedendaagse apparatuur.

*Tabel 2 - De in- en exclusiecriteria bij dataverzameling*

|  |  |
| --- | --- |
| Inclusiecriteria | Exclusiecriteria |
| * Nederlands-, Engels-, Duits- of Franstalig;
* Artikelen vanaf 2006;
* Patiënten ouder dan 18 jaar;
* Patiënten met diabetisch macula oedeem.
 | * Onderzoek uitgevoerd bij dieren;
* Review artikelen;
* Behandeling met ranibizumab en/of aflibercept bij maculadegeneratie;
* Visus gemeten met een andere visuskaart dan de ETDRS-letters;
* Aanwezigheid van andere soorten maculopathie.
 |

De duplicaten van de artikelen die met bovenstaande zoeksynthax gevonden zijn, zijn verwijderd door middel van de citation manager Mendeley (Mendeley Desktop, versie 1.16.3). De hierna overgebleven artikelen zijn door beide auteurs afzonderlijk gescreend op titel, abstract en de in- en exclusiecriteria en deze zijn uiteindelijk ook full-tekst beoordeeld. De 6 artikelen die hierna overbleven werden onderzocht door middel van kritische beoordeling, waarbij het mogelijke risico op aanwezigheid van selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias en reporting bias werd vastgesteld. Hierbij werd gebruik gemaakt van de hiervoor opgestelde criteria van de ‘Criteria for judging risk of bias in the ‘Risk of bias’ assessment tool’ van de Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2011).

**Resultaten**Het gebruik van de hiervoor genoemde zoeksynthax leverde na verwijderen van duplicaten 1508 artikelen op. Na screenen en beoordelen van de artikelen bleven zes artikelen over die gebruikt konden worden in de resultaten. Dit proces is uitgewerkt in Figuur 1 - PRISMA-flowdiagram van de gescreende artikelen.



*Figuur 1 - PRISMA-flowdiagram van de gescreende artikelen (Prisma, 2015)*

De zes overgebleven artikelen zijn beoordeeld door middel van kritische beoordeling. Er werd gebruik gemaakt van de Cochrane Risk of Bias Tool van de Cochrane Collaboration (2016). Hierbij werden de artikelen onderzocht op risico van selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias en reporting bias en de uitkomsten hiervan zijn weergegeven in Tabel 3. In alle studies zijn patiënten onderzocht met diabetisch macula oedeem die behandeld werden met ofwel de VEGF-remmer aflibercept (Korobelnik et al., 2014; Wells et al., 2015), ofwel de VEGF-remmer ranibizumab (Brynskov, Laugesen & Sørensen, 2013; Ghanchi & Hazel, 2016; Massin et al., 2010; Mitchell et al., 2011; Wells et al., 2015). Ook werd in alle artikelen de visus 1 jaar na start van de behandeling gemeten met de ETDRS-kaart.

*Tabel 3 - Kritische beoordeling*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | RCT | P | I | C | O | Selection bias | Performance bias | Detection bias | Attrition bias | Reporting bias |
| Brynskov et al. (2013) | - | + | - | + | + | + | ? | ? | ? | - |
| Ghanchi & Hazel (2016) | + | + | - | + | + | - | ? | ? | - | - |
| Korobelnik et al. (2014) | + | + | + | - | + | - | - | - | + | - |
| Massin et al. (2010) | + | + | - | + | + | - | - | - | + | - |
| Mitchell et al. (2011) | + | + | - | + | + | - | - | - | - | - |
| Wells et al. (2015) | + | + | + | + | + | - | - | - | + | - |
| *Legenda: P = patiënten vanaf 50 jaar met DM met DMO,* *I = VEGF-remmer aflibercept,* *C = VEGF-remmer ranibizumab,* *O = visus na 1 jaar gemeten met de ETDRS-letterkaart,* *+ = wel van toepassing, - = niet van toepassing, ? = niet vermeld,* *RCT = randomized clinical trial* |

Alle onderzoeken betreffen randomized clinical trials (RCT’s), behalve het onderzoek van Brynskov et al. (2013); dat betreft een retrospectieve studie. Het artikel van Wells et al. (2015) is de enige studie die beide behandelingen direct met elkaar vergelijkt. Vier studies gaan over het effect van ranibizumab op de visus. De studie van Korobelnik et al. (2014) is de enige studie (hier gebruikt) die behandeling met aflibercept onderzoekt bij patiënten met DMO. Dit artikel heeft de grootste studiepopulatie voor behandeling met aflibercept. De algemene gegevens van elke studie staan weergegeven in Tabel 4.

In de studie van Wells et al. (2015) worden 208 patiënten behandeld met aflibercept en 206 personen met ranibizumab. De gemiddelde baseline visus was 64.8 met een standaarddeviatie (±) van 11.3 ETDRS-letters. Na 12 maanden werd een visusverbetering gemeten van 13.3 letters na behandeling met aflibercept en 11.2 letters na behandeling met

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | Dosering | N (ogen) | Man (%) | Etniciteit | Gemiddelde leeftijd (SD) | Gemiddeld aantal injecties (SD) | Follow-up | Eerder behandeld | Aanvullende therapie | Lost to follow-up |
| Brynskov et al. (2013) | 0.5 mg RAN | 62 | - | - | - | 5 (IQR 3-6) | Na 2 en 12 mnd. | 82% | 15% | 16% |
| Ghanchi & Hazel (2016) | 0.5 mg RAN | 51 | 59% | AZ | 63 (R42-88) | 7 (±2) | 3, 6 en 12 mnd. | 82% | 4% | 2% |
| Korobelnik et al. (2014) | VISTA | 2q4\* | 2.0 mg AFL | 154 | 57% | CAU, NEG, AZ, anders | 62.0 (±11.2) | 11.8 | Elke 4 weken | 42.9% | 2.6% | 1.4% |
| 2q8\* | 151 | 52% | 63.1 (±9.4) | 8.4 | 45.0% | 0.7% |
| VIVID | 2q4 | 136 | 61% | 62.6 (±8.6) | 12.2 | 5.9% | 4.4% |
| 2q8 | 135 | 65% | 64.2 (±7.8) | 8.7 | 11.1% | 8.1% |
| Massin et al. (2010) | 0.3-0.6 mg RAN | 51 | 56.9% | CAU, AZ, anders | 63.2 (R37-85) | 10.2 (±2.5) | Elke 4 weken | 19.6% | 4.9% | - |
| 0.5-1.0 mg RAN | 51 | 52.9% | 62.8 (R32-84) | 17.6% | - |
| Mitchell et al. (2011) | 0.5 mg RAN | 116 | 62.9% | CAU, AZ, anders | 62.9 (±9.29) | 7.0 (±2.8) | Elke 4 weken | - | - | 0.9% |
| Wells et al. (2015) | VA <69\* | 2.0 mg AFL | 102 | 53% | 65% CAU | 61 (±10) | 9 (IQR 8-11) | Elke 4 weken | - | 37% | 4% |
| VA 69-78\* | 106 |
| VA <69 | 0.3 mg RAN | 101 | 10 (IQR 8-11) | 46% |
| VA 69-78 | 105 |
| Legenda: N = aantal ogen, SD = standaarddeviatie, R = range, IQR = interquartile range, RAN = ranibizumab, AFL = aflibercept, 2q4 = eens in de 4 weken een injectie, 2q8 = eens in de 8 weken een injectie, VA = visus in aantal ETDRS-letters, AZ = aziatisch, CAU = caucasisch, NEG = negroïde. |

*Tabel 4 - Algemene gegevens onderzoeksartikelen*

ranibizumab (p = 0.03). De resultaten van elke studie staan weergegeven in Tabel 5 en Figuur 3 .

Brynskov et al. publiceerden in 2013 een onderzoek naar de effectiviteit van ranibizumab (n = 62). De gemiddelde baseline-visus was in dit onderzoek 65 ETDRS-letters en na 1 jaar werd een visustoename gemeten van 5 (range 0-10) ETDRS-letters (p < 0.001). Dit is de hoogste gemiddelde baseline-visus van de gebruikte onderzoeksartikelen; tevens werd in dit onderzoek na een jaar de minste visusverbetering vastgesteld. Het aantal follow-up momenten wordt in deze studie niet benoemd, hoewel wel op te maken valt dat er in ieder geval na 2 maanden aan follow-up heeft plaatsgevonden.

De studie van Ghanchi & Hazel (2016) heeft een andere follow-up methode dan de overige studies, namelijk een follow-up na 3, 6 en 12 maanden, terwijl de overige studies (behalve Brynskov et al. (2013)) een 4-wekelijks follow-up protocol hanteren. Een ander opmerkelijk gegeven uit de studie van Ghanchi & Hazel (2016) is dat hier uitsluitend patiënten met Zuid-Aziatische etniciteit worden onderzocht, terwijl de overige studies een patiëntenpopulatie met diverse etniciteiten onderzoekt. Het artikel van Brynskov et al. (2013) vermeldt niets over de etniciteit van de onderzoeksgroep. De baseline visus in het onderzoek van Ghanchi & Hazel (2016) was 55.3 (±13.4) ETDRS-letters en de visustoename na 1 jaar was 8.5 (±10.0) letters.

De studie van Massin et al. (2010) is het enige onderzoek uit deze review waarbij behandeling met verschillende doses ranibizumab (0.3 mg en 0.5 mg) worden vergeleken met een laserbehandeling. De visustoename was respectievelijk 11.8 (±6.6) en 8.8 (±11.0) ETDRS-letters voor behandeling met 0.3 mg en 0.5 mg ranibizumab (beide p-waarden <0.0001). Ook Mitchell et al. (2011) vergelijken een behandeling met ranibizumab met een laserbehandeling, maar hier wordt enkel ranibizumab met een dosis van 0.5 mg onderzocht. De visusverbetering na 1 jaar was in de studie van Mitchell et al. (2011) 6.1 (±6.43) ETDRS-letters (p < 0.0001).

De patiëntenpopulatie werd in het onderzoek van Korobelnik et al. (2014) opgedeeld in een groep die eens in de 4 weken (2q4) een afliberceptinjectie kreeg (n = 290) en een groep die eens in de 8 weken (2q8) een injectie kreeg (n = 286). Data werd verzameld uit de VISTA en VIVID-studies. De VISTA-studie verzamelde data uit de Verenigde Staten, terwijl de VIVID-studie data uit Europa verzamelde. Een ander verschil is dat de VISTA-studie is gesponsord door Regeneron Pharmaceuticals en uitgevoerd in samenwerking met Bayer; beide medicijnfabrikant. Dit is bij de VIVID-studie andersom; de studie is gesponsord door Bayer en uitgevoerd in samenwerking met Regeneron Pharmaceuticals. Beide studies hebben hetzelfde studiedesign en zijn tegelijkertijd uitgevoerd. (National Institutes of Health, 2017) Bij een 4-wekelijkse afliberceptinjectie was de visusverbetering 11.8 (±2.6) en 12.2 (±2.6) ETDRS-letters voor respectievelijk VISTA en VIVID. Bij een 8-wekelijkse injectie was deze verbetering minder, namelijk 8.4 (±1.3) en 8.7 (±1.2) ETDRS-letters (p <0.0001).

*Tabel 5 - Resultaten*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | Behandeling | Gemiddelde baseline VA (SD) | Visustoename na 1 jaar | P-waarde |
| Brynskov et al. (2013) | RAN | 65 (IQR 50-74) | 5 (IQR 0-10) | <0.001 |
| Ghanchi & Hazel (2016) | RAN | 55.3 (±13.4) | 8.5 (±10.0) |  |
| Korobelnik et al. (2014) | VISTA | 2q4\* | AFL | 58.9 (±10.8) | 11.8 (±2.6) | <0.0001 |
| 2q8\* | 59.4 (±10.9) | 8.4 (±1.3) | <0.0001 |
| VIVID | 2q4 | 60.8 (±10.7) | 12.2 (±2.6) | <0.0001 |
| 2q8 | 58.8 (±11.2) | 8.7 (±1.2) | <0.0001 |
| Massin et al. (2010) | 0.3 mg | RAN | 59.2 (±10.2) | 11.8 (±6.6) | <0.0001 |
| 0.5 mg | 61.2 (±9.5) | 8.8 (±11.0) | <0.0001 |
| Mitchell et al. (2011) | RAN | 64.8 (±10.11) | 6.1 (±6.43) | <0.0001 |
| Wells et al. (2015) | VA <69\* | AFL | 56.2 (±11.1) | 18.9 (±11.5) | 0.003 |
| VA 69-78\* | 73.5 (±2.6) | 8.0 (±7.6) | 0.69 |
| VA <69 | RAN | 56.5 (±9.9) | 14.2 (±10.6) | 0.003 |
| VA 69-78 | 73.4 (±2.7) | 8.3 (±6.8) | 0.69 |
| Legenda: VA = visus gemeten in ETDRS-letters, RAN = ranibizumab, AFL = aflibercept, SD = standaarddeviatie, 2q4 = eens in de 4 weken een injectie, 2q8 = eens in de 8 weken een injectie, IQR = interquartile range |

Het onderzoek van Wells et al. (2015) wijst uit dat bij een baseline-visus van <69 ETDRS-letters, de visusverbetering groter is dan bij een baseline-visus van 69-78 ETDRS-letters. Dit effect is zowel bij behandeling met ranibizumab, als bij behandeling met aflibercept zichtbaar, maar is groter bij behandeling met aflibercept. Ook Brynskov et al. (2013) (p < 0.001) en Ghanchi & Hazel (2016) vermelden dat de visusverbetering na een jaar groter is bij patiënten met een lagere baseline-visus. Zo werd in de studie van Ghanchi & Hazel (2016) bij een baseline-visus van <55 ETDRS-letters na 1 jaar een toename van 10.5 (±12.1) ETDRS-letters gemeten en bij een baseline-visus van >55 ETDRS-letters was die toename 6.6 (±7.2).

*Figuur 2 - Resultatengrafiek*

**Discussie**

Allereerst zijn er in dit onderzoek limitaties in het eigen handelen van de auteurs. Na het screenen van de artikelen bleken bepaalde relevante zoektermen in de zoeksynthax niet aanwezig te zijn. Deze zoektermen zijn: VEGF trap-eye, ziv-aflibercept en intraocular injection. Daarnaast hadden verschillende zoektermen toegevoegd kunnen worden om het aantal gevonden artikelen te verkleinen, wat de zoeksynthax specifieker zou maken. Deze zoektermen zouden moeten ingevoerd worden in de zoeksynthax met ‘NOT’ en zijn: CRVO, central retinal vein occlusion, BRVO, branch retinal vein occlusion en age-related macular degeneration, AMD. Dit zijn is de meest voorkomende oogpathologie waarbij eveneens met VEGF-remmers behandeld wordt.

Een andere beperking in deze studie, is dat er slechts één onderzoek gevonden is (Wells et al., 2015) waarbij aflibercept en ranibizumab direct met elkaar vergeleken werden. Dit komt de betrouwbaarheid van deze resultaten en de verschillen onderling ten goede, omdat gebruik gemaakt is van hetzelfde studieprotocol. De overige studies zijn gebruikt door indirect de resultaten te vergelijken. Dit vergelijken is beperkt, omdat de studies allen een verschillend studiedesign hebben. Zo behandelen de studies van Brynskov et al. (2013), Ghanchi & Hazel (2016), Massin et al. (2010) en Mitchell et al. (2011) pro re nata (PRN), dat wil zeggen: behandelen indien nodig, volgens opgestelde criteria. De eerste drie maanden worden de patiënten behandeld met 1 injectie per maand, waarna overgegaan wordt tot de PRN-behandeling. In het onderzoek van Wells et al. (2015) wordt na de baseline-meting een injectie toegediend en daarna behandeld volgens het PRN-principe. In de studie van Korobelnik et al. (2014) wordt ofwel eens in de 4 weken een injectie toegediend, of eens in de 8 weken en wordt er dus niet behandeld volgens het PRN-principe. Dit is een mogelijke verklaring tussen de verschillen in het aantal injecties voor de verschillende studies.

Een derde beperking is dat de injectiedoses van ranibizumab verschillend zijn. Een mogelijke reden hiervan is dat ranibizumab in de Verenigde Staten is goedgekeurd voor behandeling met een dosis van 0.3 mg en in Europa met een dosis van 0.5 mg (Korobelnik et al., 2014). In de RISE en RIDE-studies is de invloed van verschillende doses ranibizumab onderzocht (0.3 mg en 0.5 mg). In de studiepopulatie waarbij behandeld werd met 0.5 mg ranibizumab, kwamen meer sterfgevallen voor dan in de studiepopulatie die behandeld werd met 0.3 mg ranibizumab (respectievelijk 2,4% en 4,0% in de RISE-studie en 3,2% en 4,8% in de RIDE-studie). Er is echter geen verband aangetoond tussen de doodsoorzaak en de gevolgde behandeling. In vergelijkbare studies wordt dit echter niet aangetoond. (Nguyen et al., 2012)

In de studie van Massin et al. (2010) wordt bij een dosis van 0.3 mg meer visusverbetering behaald dan bij een dosis van 0.5 mg. Hierbij kan men zich afvragen in hoeverre de baseline-visus dit beïnvloed heeft. Wells et al. (2015), Brynskov et al. (2013) en Ghanchi & Hazel (2016) tonen namelijk aan dat bij een lagere baseline-visus een grotere visusverbetering behaald wordt. Dit zou een mogelijke verklaring zijn voor het verschil in visusverbetering in de studie van Massin et al. (2010), aangezien de groep met de grootste visusverbetering een lagere baseline-visus heeft. Dit effect is mogelijk ook terug te zien in de uiteindelijke resultaten van Brynskov et al. (2013) en Mitchell et al. (2011). Dit zijn namelijk de twee studies met het minste aantal ETDRS-letters visusverbetering, maar ook de twee studies met de hoogste baseline-visus.

In geen van de studies worden expliciet patiënten uitgesloten, die al eerder op enige wijze behandeld zijn voor DMO. Het is onbekend in hoeverre dit de onderzoeksresultaten van het onderzoek beïnvloedt. Verder onderzoek is nodig om deze invloed concreet in beeld te brengen.

Aanvullende therapie kon worden toegepast in de vorm van lasertherapie in de studie van Brynskov et al. (2013), Ghanchi & Hazel (2016) (in beide studies niet nader gespecificeerd), Korobelnik et al. (2014) en Wells et al. (2015) (in beide studies vanaf 24 weken). Volgens het onderzoek van Massin et al. (2010) kon na 1 maand dosisverdubbeling toegepast worden door het injectievolume te verdubbelen. In het onderzoek van Mitchell et al. (2011) wordt niet gesproken over aanvullende therapie of een zogenaamde ‘rescue treatment’. De criteria voor het ondergaan van aanvullende therapie zijn voor iedere studie verschillend. De invloed van deze aanvullende therapieën op de onderzoeksuitkomsten is niet bekend. Niets duidt erop dat de patiënten die aanvullende therapie ondergingen geëxcludeerd zijn bij de analyse van de onderzoeksresultaten. Er is verder onderzoek nodig om duidelijk te maken wat het effect is van aanvullende therapie op de behandeling met de VEGF-remmers aflibercept en ranibizumab. Mogelijk zou aanvullende therapie, bijvoorbeeld het gebruik van corticosteroïden naast de behandeling met VEGF-remmers een positief en ondersteunend effect hebben op de behandeling (Singer, Kermany, Waters, Jansen & Tyler, 2016).

In geen enkele studie wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met diabetes mellitus type 1 en patiënten met diabetes type 2. Voor een zo effectief mogelijk behandelplan voor patiënten met diabetes, is het belangrijk dat meer onderzoek wordt verricht naar het effect van VEGF-remmers op de verschillende typen diabetes.
Het is onmogelijk om alle systemische invloeden van VEGF-remmers na 1 jaar vast te stellen. Het is van belang om diabetespatiënten die behandeld worden met deze middelen te volgen, omdat veel patiënten een sluimerende ischemie hebben in de coronaire circulatie (May et al., 1997). Het effect van VEGF-remmers op deze vasculaire problematiek is nog niet onderzocht (Korobelnik et al., 2014).

In alle onderzochte artikelen wordt onderzoek gedaan naar de visus. Er wordt echter niets beschreven over het protocol rondom visusmeting. Zo is het bijvoorbeeld onbekend onder welke lichtomstandigheden er is gemeten, op welke afstand en in hoeverre patiënten werden gemotiveerd de hoogst haalbare visus te lezen. Dit maakt dat men

De studies hebben ook afzonderlijk beperkingen. Zo is de studie van Brynskov et al. (2013) een retrospectieve studie; hierbij worden resultaten weergegeven uit de dagelijkse klinische praktijk. Deze setting is anders dan bij een randomized clinical trial, waardoor kritisch gekeken moet worden naar de uitkomsten van dit onderzoek. Daarnaast is er geen specifieke beschrijving van de methode in deze studie.

Het onderzoek van Ghanchi & Hazel (2016) onderzoekt uitsluitend patiënten met Zuid-Aziatische etniciteit. Uit onderzoek blijkt dat het percentage Aziaten met diabetes in de Verenigde Staten groter is dan het percentage andere bevolkingsgroepen met diabetes (Sivaprasad, Gupta, Crosby-Nwaobi & Evans, 2012). Het is de vraag of het effect van VEGF-remmers bij Aziaten verschilt ten opzichte van patiënten met een andere etniciteit. Dat is op basis van de resultaten van dit onderzoek niet te zeggen, omdat het studiedesign van de besproken studies verschillend is. Daarnaast onderzoekt de studie van Ghanchi & Hazel (2016) slechts 51 ogen, waardoor men kritisch moet omgaan met het generaliseren van deze uitkomsten.

Een kritische noot bij het onderzoek van Massin et al. (2010) is dat in deze studie behandeling met 4 verschillende doses ranibizumab wordt onderzocht (0.3-0.6 mg en 0.5-1.0 mg ranibizumab). Na 1 maand kon de dosis verdubbeld worden door het injectievolume te verdubbelen. In de uiteindelijke resultaten is echter alleen onderscheid gemaakt tussen 0.3 mg en 0.5 mg ranibizumab, waardoor niet duidelijk is wat de invloed van de dosisverdubbeling is op de onderzoeksresultaten.

Het onderzoek van Wells et al. (2015) heeft in 2016 resultaten gepresenteerd na 2 jaar behandelen met aflibercept en ranibizumab (Wells et al., 2016.) Uit dit onderzoek blijkt dat de visusverbetering na 2 jaar voor beide behandelingen gelijk is bij patiënten met een betere baseline-visus. Patiënten met een lagere baseline-visus die behandeld werden met aflibercept, hadden echter een grotere visusverbetering dan patiënten met een lagere baseline-visus die behandeld werden met ranibizumab. Dit komt overeen met de resultaten na 1 jaar, zoals hiervoor in de resultaten beschreven is.

Naast de resultaten met betrekking tot de visus, zijn er nog andere overwegingen die een rol kunnen spelen bij het al dan niet behandelen met ranibizumab of aflibercept. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas (2016) kunnen bij ranibizumab de meeste bijwerkingen worden toegeschreven aan de injectieprocedure. De bijwerkingen zijn voor beide behandelingen ongeveer gelijk; deze staan beschreven in de inleiding. Ook de kosten zijn voor beide behandelingen vergelijkbaar (Zorginstituut Nederland, 2016). Zowel de bijwerkingen als de kosten zouden dus geen doorslaggevende rol hoeven spelen bij de therapiekeuze.

**Aanbeveling beroepspraktijk**Behandeling met VEGF-remmers aflibercept en ranibizumab bij patiënten met DMO zorgt voor visusverbetering. Op basis van dit onderzoek is gezien de beperkingen en verschillen in studiedesign niet te zeggen welke behandeling de meeste visusverbetering geeft. Om hier een duidelijker beeld van te krijgen is verder onderzoek noodzakelijk. Hierbij zou met name gelet moeten worden op een gelijke dosering, invloed van eventuele eerdere behandelingen en/of aanvullende therapie en de mogelijke verschillen bij behandeling met DM type I en DM type II.

 **Conclusie**Behandeling met ranibizumab of aflibercept bij patiënten met DMO resulteert in visusverbetering. Door de limitaties in deze studie is onvoldoende duidelijk welke behandeling de meeste visusverbetering geeft na 1 jaar bij patiënten met DMO. Wel blijkt het effect van beide behandelingen groter te zijn bij een lagere baseline-visus dan bij een hogere baseline-visus. Bij welke grenswaarden dit geldt, kan op basis van deze studie niet gezegd worden.

**Auteursrechten**“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

**Literatuur**Baan, C.A., Baal, P.H.M. van, Jacobs-van der Bruggen, M.A.M., Verkley, H., Roos, M.J.J.C., Hoogenveen, R.T., & Schoemaker, C.G. (2009). Diabetes mellitus in Nederland: schatting van de huidige ziektelast en prognose voor 2025. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 153*, 1-7.

Brynskov, T., Laugesen, C.S., & Sørensen, T.L. (2013). Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting. *Acta Ophthalmologica*, *91*(3), 243–244.

doi: 10.1111/aos.12014

Centraal Bureau voor de Statistiek (2014). *Gezondheid en zorg in cijfers.* Geraadpleegd op 10 januari 2017, van https://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/571A1F05-566D-4AD2-A43C-869D4280BC11/0/2014c156pub.pdf

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017). *Eylea 40mg/ml oplossing voor injectie (in voorgevulde spuit of injectieflacon).* Geraadpleegd op 10 januari 2017, van http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\_DOMAIN,P0\_LANG,P3\_RVG1:H,NL,110215

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (2017). *Lucentis 10mg/ml.* Geraadpleegd op 10 januari 2017, van http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\_DOMAIN,P0\_LANG,P3\_RVG1:H,NL,73103

Diabetes Fonds (2016). *Diabetes in cijfers.* Geraadpleegd op 6 december 2016, van https://www.diabetesfonds.nl/over-diabetes/diabetes-in-het-algemeen/diabetes-in-cijfers

Farmacotherapeutisch Kompas (2016). *Aflibercept.* Geraadpleegd op 6 december 2016, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/a/aflibercept--bij-oogaandoening

Farmacotherapeutisch Kompas (2016). *Ranibizumab.* Geraadpleegd op 6 december 2016, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/r/ranibizumab

Ferrara, N. (2009). Vascular endothelial growth factor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 29*(6), 789–791.

doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663

Ghanchi, F., & Hazel, C.A. (2016). South Asian diabetic macular oedema treated with ranibizumab (ADMOR) - real-life experience. *Eye*, *30*(1), 133–138.

doi: 10.1038/eye.2015.209

Higgins, J.P.T., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Geraadpleegd op 10 januari 2017, via http://handbook.cochrane.org/

Kaiser, P.M. (2009). Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society, 107,* 311-324.

Kanski, J.J., & Bowling, B. (2011). *Clinical ophthalmology: a systematic approach* (7e dr.). Edinburgh/London: Elsevier Saunders.

Korobelnik, J.F., Do, D.V, Schmidt-Erfurth, U., Boyer, D.S., Holz, F.G., Heier, J.S., (…) Brown, D.M. (2014). Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, *121*(11), 2247–2254.
doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006

Massin, P., Bandello, F., Garweg, J.G., Hansen, L.L., Harding, S. P., Larsen, M., (…) Wolf, S. (2010). Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, *33*(11), 2399–2405.
doi: 10.2337/dc10-0493

May, O., Arildsen, H., Damsgaard, E.M., & Mickley, H. (1997). Prevalence and prediction of silent ischaemia in diabetes mellitus: A population-based study. *Cardiovascular Research, 34*(1), 241-247.

Mendeley Desktop (Versie 1.16.3) [software]. (2016)

Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G.E., Massin, P., Schlingemann, R.O., (…) Weichselberger, A. (2011). The RESTORE Study. *Ophthalmology*, *118*(4), 615–625.
doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (2006). *Diabetische retinopathie: Screening, diagnostiek en behandeling.* Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V.

Nguyen, Q.D., Brown, D.M., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., (…) Ehrlich, J.S. (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, *119*(4), 789–801.
doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039

Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F.B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinology, 3*(12), 958-967.
doi: 10.1016/S2213-8587(15)00316-2

Prisma (2015). *PRISMA Flow Diagram*. Geraadpleegd op 10 januari 2017, via http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf

Romero-Acora, P., Baget-Bernaldiz, M., Pareja-Rios, A., Lopez-Galvez, M., Navarro-Gil, R., & Verges, R. (2016). Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of Diabetes Research,* (2016).
doi: 10.1155/2016/2156273

Singer, M.A., Kermany, D.S., Waters, J., Jansen, M.E., & Tyler, L. (2016). Diabetic macular edema: it is more than just VEGF. *F1000 Research, 5*(1019), 3–8.
doi: 10.12688/f1000research.8265.1

Sivaprasad, S., Gupta, B., Crosby-Nwaobi, R., & Evans, J. (2012). Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: A world-wide perspective. *Survey of Ophthalmology, 57*, 347–370.

Sung, K.C., Jeong, W.S., Wild, S.H., & Byrne, C.D. (2012). Combined Influence of Insulin Resistance, Overweight/Obesity, and Fatty Liver as Risk Factors for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care, 35*(4), 717-722.
doi: 10.2337/dc11-1853

The Cochrane Collaboration (2016). *Assessing Risk of Bias in Included Studies.* Geraadpleegd op 6 december 2016, van http://methods.cochrane.org/bias/assessing-risk-bias-included-studies

United States National Institutes of Health (2017). *Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (VIVID-DME).* Geraadpleegd op 10 januari 2017, van https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01331681?term=NCT01331681&rank=1&show\_locs=Y

United States National Institutes of Health (2017). *Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients With Diabetic Macular Edema (VISTA DME).* Geraadpleegd op 10 januari 2017, van https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01363440?term=NCT01363440&rank=1&show\_locs=Y

Wells, J.A., Glassman, A.R., Ayala, A.R., Jampol, L.M., Aiello, L.P., Antoszyk, A.N., (…) Beck, R.W. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*, *372*(13), 1193–1203.
doi: 10.1056/NEJMoa1414264

Wells, J.A., Glassman, A.R., Ayala, A.R., Jampol, L.M., Bressler, S.B., Brucker, A.J., (…) Beck, R.B. (2016). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *American Academy of Ophthalmology, 123*(6), 1351-1359.
doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022

Wiemer, N.G.M., Polak, B.C.P., & Veckeneer, M.A.H. (2006). Behandelingsmogelijkheden voor diabetisch macula oedeem. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde, 150(*40), 2183-2187.

Wild S., Roglic G., Green A.., Sicree R., & Hilary, K. (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*, *27*(5), 1047–1053.
doi: 10.2337/diacare.27.5.1047

Yau, J.W.Y., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., (…) Wong, T.Y. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care, 35*(3), 556–564.
doi: 10.2337/dc11-1909

Zorginstituut Nederland (2016). *Geneesmiddelenbeoordelingen.* Geraadpleegd op 6 december 2016, van https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2007/0704-ranibizumab-lucentis/0704-ranibizumab-lucentis/ranibizumab+%28Lucentis%29.pdf