

Richtlijn  
Diabetische retinopathie  
Screening, diagnostiek en behandeling



Richtlijn

# Diabetische retinopathie

Screening, diagnostiek en behandeling

## Colofon

Diabetische retinopathie  
Screening, diagnostiek en behandeling  
ISBN-10: 90-8523-125-6  
ISBN-13: 978-90-8523-125-7



© 2006, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap  
p/a Secretariaat NOG  
Postbus 6711  
6503 GE Nijmegen  
E-mailadres: [nog@ohk.umcn.nl](mailto:nog@ohk.umcn.nl)  
[www.oogheekunde.org](http://www.oogheekunde.org)

## Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
E-mailadres: [zuiden@zuidencomm.nl](mailto:zuiden@zuidencomm.nl)  
[www.richtlijnonline.nl](http://www.richtlijnonline.nl)



De richtlijn 'Diabetische retinopathie: screening, diagnostiek en behandeling' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten, en in samenwerking met het Dutch Cochrane Centre.

Alle rechten voorbehouden.

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. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting en stroomdiagrammen</b>	<b>9</b>
• Definities	9
• Afkortingen	12
<b>Aanbevelingen</b>	<b>13</b>
• Risicofactoren en preventie	13
• Screening	13
• Verwijzing naar oogarts	15
• Diagnostiek	15
• Behandeling	15
• Cataractextractie	16
• Verwijzing van slechtzienden en blinden met diabetische retinopathie voor visuele revalidatie	16
<b>Hoofdstuk 1 Algemene inleiding</b>	<b>21</b>
1.1 Doel van de richtlijn	21
1.2 Samenstelling en werkwijze van de richtlijnwerkgroep	23
1.3 Wetenschappelijke onderbouwing	24
1.4 Validiteit	27
Literatuur	28
<b>Hoofdstuk 2 Achtergrond</b>	<b>29</b>
2.1 Pathofysiologie	29
Literatuur	30
2.2 Epidemiologie	30
Literatuur	31
<b>Hoofdstuk 3 Risicofactoren en preventie</b>	<b>33</b>
Inleiding	33
3.1 Welke risicofactoren voor diabetische retinopathie kunnen worden onderscheiden?	33
Literatuur	39

<b>Hoofdstuk 4 Screening</b>	<b>43</b>
Inleiding	43
4.1 Welke methoden zijn geschikt voor het opsporen van diabetische retinopathie (screening)?	44
4.2 Dient bij screening op diabetische retinopathie tevens visusbepaling te worden aanbevolen?	48
4.3 Wanneer en hoe frequent dient screening op diabetische retinopathie te worden uitgevoerd?	49
4.4 Wanneer is verwijzing noodzakelijk?	52
Literatuur	54
<b>Hoofdstuk 5 Diagnostiek</b>	<b>57</b>
Inleiding	57
5.1 Welke methode heeft de voorkeur bij de diagnostiek, dat wil zeggen het bepalen van de ernst van diabetische retinopathie?	57
5.2 Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen?	58
Literatuur	59
<b>Hoofdstuk 6 Behandeling</b>	<b>65</b>
Inleiding	65
6.1 Is lasercoagulatie effectief bij diabetisch macula-oedeem (DME)?	66
6.2 Is lasercoagulatie effectief bij proliferatieve diabetische retinopathie (PDR)?	68
6.3 Is vitrectomie effectief bij ernstige diabetische retinopathie?	70
Literatuur	70
<b>Hoofdstuk 7 Cataractextractie bij diabetespatiënten</b>	<b>71</b>
Inleiding	71
7.1 Versnelt een cataractextractie bij diabetespatiënten het ontstaan en de progressie van retinopathie?	71
7.2 Komt na een cataractextractie bij diabetes meer cystoid macula-oedeem voor?	74
Literatuur	75
<b>Hoofdstuk 8 Verwijzing van slechtzienden en blinden met diabetische retinopathie voor visuele revalidatie</b>	<b>77</b>
Inleiding	77
8.1 Wanneer is verwijzing voor revalidatie van patiënten met diabetische retinopathie zinvol?	77
Literatuur	80
<b>Hoofdstuk 9 Appendices</b>	<b>83</b>
Appendix 1 Gebruikte bestaande richtlijnen	83
Literatuur en websites	85
Appendix 2 Gebruikte beoordelingsformulieren	86

# Voorwoord

De nieuwe richtlijn *Diabetische retinopathie: screening, diagnostiek en behandeling* is samengesteld op verzoek van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), in het kader van *evidence-based* richtlijnontwikkeling door de Orde van Medisch Specialisten. De ontwikkeling van deze richtlijn werd ondersteund door het Dutch Cochrane Centre.

Sinds 1997 heeft het NOG reeds de beschikking over een, in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO ontwikkelde, *evidence-based* richtlijn Diabetische Retinopathie, sinds 1998 bestaat er een gecombineerde richtlijn van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF), ISBN 90-6910-217-X, en in 2000 kwam daarvan een samenvatting van de NDF, ISBN 90-804493-3-4. De bestaande richtlijnen waren om verschillende redenen aan herziening toe.

De prevalentie en incidentie van diabetes mellitus (DM) zijn de laatste jaren toegenomen en door taakdifferentiatie, mede op basis van de afspraken binnen het Landelijk Platform Oogzorg (LPO), nemen paramedici in toenemende mate taken van artsen over: fotografen, diabetesverpleegkundigen, *nurse practitioners*, *graders*, technisch oogheelkundig assistenten (TOA's) en optometristen worden zowel extra- als ook intramuraal ingeschakeld bij de diabetische oogzorg. Sinds de vorige richtlijnen zijn er nieuwe, *evidence-based* inzichten gekomen met betrekking tot de methoden van screening, diagnostiek en (niet-oogheelkundige) behandeling van diabetische retinopathie (DR).

Implementatie van de nieuwe richtlijnen heeft als gevolg dat meer patiënten met diabetische retinopathie worden gescreend en gediagnosticeerd: de oogheelkundige capaciteit dient te worden uitgebreid. Taakherschikking is daarbij een belangrijk element en hiermee is in deze richtlijn dan ook rekening gehouden.



# Screening, diagnostiek en behandeling van diabetische retinopathie





# Samenvatting en stroomdiagrammen

## Definities

### Biomicroscopie

Binoculair onderzoek van het netvlies met behulp van een spleetlamp en een funduscontactglas of een andere lens.

### Blindheid

Visus (Snellen) < 0,05 of gezichtsveld kleiner dan 10 graden (WHO-ICD-10).

### Diabetes mellitus (DM)

Nuchtere veneuze bloedglucosespiegel 7,0 mmol/liter en/of veneuze bloedglucosespiegel 2 uur na glucosebelasting 11,1 mmol/liter, of hoger (criteria *World Health Organization*, 1999).

#### *Diabetes mellitus type 1*

Vorm van diabetes die het gevolg is van destructie van de insulineproducerende bèta-cellen van de pancreas, meestal ten gevolge van een auto-immuunproces. De ziekte treedt doorgaans voor het 30e levensjaar op. De symptomen zijn meestal snel progressief.

#### *Diabetes mellitus type 2*

Vorm van diabetes waarbij ongevoeligheid voor insuline (insulineresistentie) en verminderde insulinesecretie een belangrijke rol spelen. De ziekte treedt meestal na het 40<sup>e</sup> levensjaar op. De aandoening kan jaren onontdekt blijven.

### Diabetische retinopathie (DR)

Microvasculaire netvliesbeschadiging ten gevolge van diabetes mellitus.

#### *Ernstige niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR, zie ook tabel)*

Microvasculaire netvliesschade ten gevolge van diabetes mellitus in de vorm van vele microaneurysmata, bloedingen en intraretinale afwijkingen.

#### *Klinisch significant macula-oedeem (CSME, zie ook tabel)*

Microvasculaire netvliesschade ten gevolge van diabetes mellitus in de vorm van vocht-lekkage in of vlakbij (binnen 500  $\mu$ ) de fovea.

*Geringe niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR, zie ook tabel)*

Enkele microaneurysmata en/of bloedinkjes, overeenkomend met niveau 20 van de ETDRS-classificatie.

*Matige niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR, zie ook tabel)*

Microvasculaire netvliesschade ten gevolge van diabetes mellitus in de vorm van meer dan enkele microaneurysmata en/of bloedinkjes.

*Proliferatieve diabetische retinopathie (PDR, zie ook tabel):*

Microvasculaire netvliesschade ten gevolge van diabetes mellitus in de vorm van vaatnieuwvormingen in het netvlies en/of op de papil.

*Visusbedreigende retinopathie (STDR)*

Diabetische retinopathie met symptomen van klinisch significant macula-oedeem en/of proliferatieve diabetische retinopathie.

## Diagnostiek

Bepalen van de ernst van de diabetische retinopathie; diagnostiek wordt door oogartsen verricht.

## Directe funduscopie

Monoculair onderzoek van het netvlies zonder spleetlamp, met een oogspiegel.

## Fluorescentie-angiografie

Aanvullend, invasief onderzoek bij de diagnostiek en/of behandeling van diabetische retinopathie.

## Graders

Medewerkers werkend onder verantwoordelijkheid van de oogarts, met accreditatie en nascholing, en artsen en optometristen, die kunnen screenen op fundusfoto's.

## Indirecte funduscopie

Monoculair (soms binoculair) onderzoek van het netvlies zonder spleetlamp, met een oogspiegel, met behulp van een 20 dioptrielen.

## Maatschappelijke blindheid

Visus van beide ogen tezamen, met optimale correctie bepaald, 0,03 of lager, en/of gezichtsveld kleiner dan 10 graden (definitie gezondheidsplein-website).

## Screening

Opsporen van diabetische retinopathie; screening wordt verricht door een oogarts, een optometrist of een *grader*.

## Slechtziendheid

Visus (Snellen) < 0,3 of gezichtsveld kleiner dan 30 graden (WHO-ICD-10).

### Indeling diabetische retinopathie (DR)

Indeling	Afwijkingen
Niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR)	
Geringe NPDR	alleen MA en/of bloedinkjes
Matige NPDR	enkele MA en/of kleine retinabloedinkjes plus HE of CWS, of meer dan enkele MA en/of kleine bloedinkjes
Ernstige NPDR	MA plus licht tot matige IRMA of grotere retinabloedingen, of VB in 1kwadrant
Zeer ernstige NPDR	Ernstige retinabloedingen in 4 kwadranten, of VB in 2 of meer kwadranten, of matig tot ernstige IRMA in 1 of meer kwadranten
Proliferatieve diabetische retinopathie (PDR)	
Niet high-risk PDR	NVE kleiner dan een halve papil-grootte, of NVP ter grootte van minder dan 1/4 van de papil
High-risk PDR	NVP ter grootte van meer dan 1/3 tot 1/4 van de papil, of NVE en GVB of preretinale bloeding
Ernstige PDR	Retina gedeeltelijk onbeoordeelbaar door GVB, of ablatio retinae ter plaatse van de fovea
Klinisch significant macula-oedeem (CSME)	
	Verdikking van de retina binnen 500 $\mu$ van het centrum van de macula HE binnen 500 $\mu$ van het centrum van de macula met verdikking van de aangrenzende retina Verdikking $\geq 1$ papilgrootte waarvan een deel binnen 1 papildiameter van het centrum van de macula ligt

CWS, cotton wool spots; DR, diabetische retinopathie; GVB, glasvochtbloeding; HE, harde exsudaten; IRMA, intraretinale microvasculaire afwijkingen; MA, microaneurysmata; NVE, neovascularisaties elders; NVP, neovascularisaties op de papil; VB, venous beading.

## Afkortingen

AAO	American Academy of Ophthalmology
AR	Alle vormen van retinopathie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO
CSME	Clinically Significant Macular Edema; klinisch significant macula-oedeem
DCC	Dutch Cochrane Centre (appendix 2)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DME	Diabetisch macula-oedeem
DR	Diabetische retinopathie
DRS	Diabetes Retinopathy Study
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluorescentie-angiografie
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobine A <sub>1c</sub>
LPO	Landelijk Platform Oogzorg
NDF	Nederlandse Diabetes Federatie
NICE	National Institute for Clinical Excellence (appendix 1)
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (appendix 1)
NPDR	Niet-Proliferatieve Diabetische Retinopathie (appendix 1)
NZGG	New Zealand Guideline Group (appendix 1)
OCT	Optical Coherence Tomografie
OR	Odds Ratio
PDR	Proliferatieve Diabetische Retinopathie
RCT	Randomized Controlled Trial
RTA	Retinal Thickness Analyzing
SIGN	Scottish International Guideline Network (appendix 1)
STDR	Sight-Threatening Diabetic Retinopathy; visusbedreigende retinopathie (CSME en/of PDR)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
WHO	World Health Organization

## Aanbevelingen

### Risicofactoren en preventie

- 3.1 Houd bij mensen met diabetes mellitus type 1 rekening met een verhoogde kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie (DR) bij ongunstige glykemische instelling, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), hypertensie en microalbuminurie of proteïnurie.
- 3.2 Houd bij mensen met diabetes mellitus type 2 rekening met een verhoogde kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie bij ongunstige glykemische instelling, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), hypertensie, insulinothérapie, abdominale obesitas, negroïde en Hindoestaanse afkomst, en microalbuminurie of proteïnurie.
- 3.3 De patiënt met diabetes mellitus en de hoofdbehandelaar (huisarts, internist, kinderarts) zijn gezamenlijk ervoor verantwoordelijk dat screening op diabetische retinopathie plaatsvindt.
- 3.4 Uitwisseling van informatie tussen hoofdbehandelaar en degene die de fundus beoordeelt in het kader van screening of diagnostiek is gewenst. De hoofdbehandelaar van de patiënt met diabetes mellitus kan aandacht besteden aan bestaande, te corrigeren risicofactoren, met name bij detectie (van progressie) van diabetische retinopathie.
- 3.5 Houd bij een snelle verbetering van de glykemische instelling van een patiënt die langdurig een slechte instelling heeft gehad en met name bij de overgang op een insulinepomp, rekening met initiële verergering van de retinopathie.
- 3.6 Houd tijdens de puberteit, bij zwangerschap en bij ernstige comorbiditeit rekening met een vergrote kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie.

### Screening

- 4.1 Voor screening is 45° fundusfotografie van twee velden per oog een goede methode, bij voorkeur zwart-witfoto's, gemaakt met een roodvrij filter. Een tweede goede methode is biomicroscopie in mydriasis, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.

- 4.2 Indien bij gebruik van niet-mydriatische camera's geen foto's van voldoende kwaliteit kunnen worden gemaakt, dienen nieuwe foto's in mydriasis te worden gemaakt. Gebruik tropicamide oogdruppels voor mydriasis. Met name bij patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit het onderste traanpuntje gedurende enkele minuten na indruppelen laten dichtdrukken. Adequate opvang dient in geval van calamiteiten beschikbaar te zijn.
- 4.3 Routinematige visusbepaling met als doel opsporing van diabetische retinopathie wordt niet aanbevolen. Uit kwalitatieve overwegingen kan worden overwogen visusbepaling toe te voegen aan screening op diabetische retinopathie ter opsporing van bepaalde frequent voorkomende oogheelkundige comorbiditeit.
- 4.4 Bij mensen met diabetes mellitus type 1 dient vijf jaar na de diagnose voor de eerste maal screening plaats te vinden, of maximaal twee jaar na het begin van de puberteit indien niet reeds voor de puberteit verricht.
- 4.5 Bij mensen met diabetes mellitus type 2 dient zo spoedig mogelijk, in ieder geval binnen drie maanden na het stellen van de diagnose, de eerste screening plaats te vinden.
- 4.6 Zolang er geen retinopathie is aangetoond en er geen risicofactoren zijn, moet de screening na maximaal twee jaar worden herhaald. Risicofactoren zijn ongunstige glykemische instelling, hypertensie, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), abdominale obesitas, negroïde of Hindoestaanse afkomst, puberteit, dislipidemie, microalbuminurie of proteïnurie; bij tussentijds ontstaan van een risicofactor is het aan de hoofdbehandelaar (huisarts, c.q. internist) om het screeningsinterval aan te passen.
- 4.7 Bij snelle verbetering van de bloedglucosespiegels (bij patiënten met pas ontdekte diabetes mellitus type 2 met hoge bloedglucosespiegels of overschakeling op een insulinepomp) zo mogelijk tevoren of zo spoedig mogelijk daarna fundusonderzoek uitvoeren.
- 4.8 Bij zwangerschap onderzoek in het eerste trimester, daarna om de drie maanden of frequenter, afhankelijk van de bevindingen, en enkele maanden na de bevalling. Bij kinderwens en een visusbedreigende diabetische retinopathie kan het raadzaam zijn eerst oogheelkundig te behandelen en een zwangerschap uit te stellen.
- 4.9 Bij overgang van de controle door de kinderarts naar de internist dient door de hoofdbehandelaar op screening te worden gelet.

## Verwijzing naar oogarts

- 4.I0 Verwijs naar een oogarts bij enige vorm van diabetische retinopathie, wanneer screening niet goed uitvoerbaar is, en bij niet verklaarbare visusklachten. Spoedverwijzing bij plotselinge visusdaling of gezichtsveldbeperking.
- 4.II Kinderen, zwangeren en patiënten met diabetes mellitus met bekende oogheelkundige comorbiditeiten dienen naar de oogarts te worden verwezen, waarbij in acht dient te worden genomen dat zwangeren elke drie maanden dienen te worden gezien.

## Diagnostiek

- 5.1 Bij bepaling van de ernst van diabetische retinopathie dient door de oogarts biomicroscopie in mydriasis te worden uitgevoerd, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.
- 5.2 Fluorografisch (FAG) onderzoek kan aanvullende informatie geven bij onbegrepen visusdaling, macula-oedeem, ischemie, vermoedelijke neovascularisaties en bij de behandeling van diabetisch macula-oedeem met lasercoagulatie. Echografie kan aanvullende informatie geven bij storende mediatroebelingen.

## Behandeling

- 6.1 Patiënten met klinisch significant macula-oedeem dienen te worden behandeld met focale en/of rasterlasercoagulatie op geleide van het klinisch beeld, bij voorkeur aangevuld met FAG.
- 6.2 Bij diffuus macula-oedeem met cystoïde lekkage bij FAG-onderzoek dient een *modified-grid*-lasercoagulatie te worden overwogen als de visus is gedaald tot 0,5 of lager.
- 6.3 Bij visusdaling ten gevolge van op de FAG gedetecteerde ischemische maculopathie is lasercoagulatie meestal niet zinvol.
- 6.4 Bij *high-risk*-PDR dient zo mogelijk op korte termijn panretinale lasercoagulatie te worden verricht.
- 6.5 Bij zeer ernstige niet-proliferatieve en proliferatieve diabetische retinopathie zonder *high-risk*-kenmerken dient panretinale lasercoagulatie te worden uitgevoerd, met name bij diabetes mellitus type 2, graviditeit, slechte therapietrouw en wanneer cataractextractie zal worden uitgevoerd.



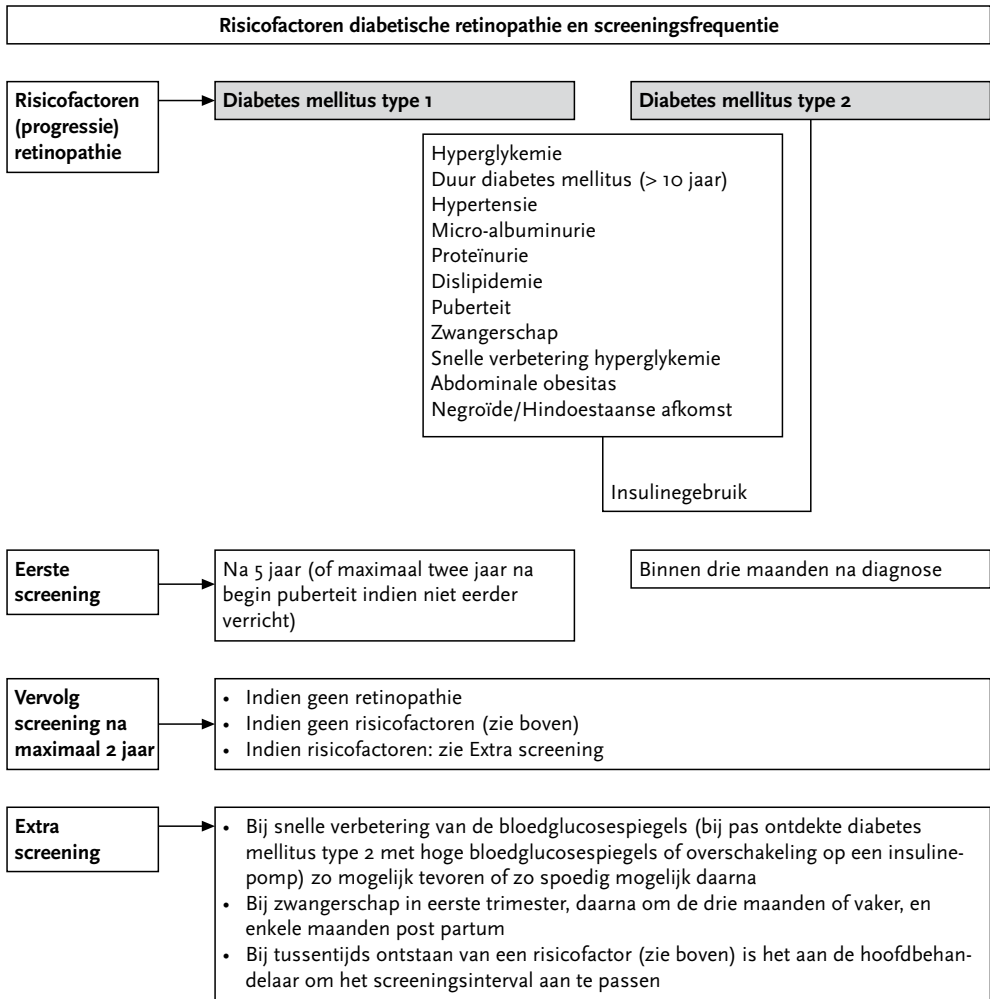
- 6.6 Bij neovascularisaties van de kamerhoek of van de iris dient altijd en op korte termijn uitgebreide panretinale lasercoagulatie te worden verricht.
- 6.7 Bij patiënten met proliferatieve diabetische retinopathie en een ernstige glasvochtbloeding of ernstige fibrovasculaire proliferatie is een vroege vitrectomie geïndiceerd, met name bij diabetes mellitus type 1. Bij dergelijke patiënten dient, indien uitvoerbaar, ook op korte termijn panretinale lasercoagulatie te worden uitgevoerd.

### Cataractextractie

- 7.1 Diabetes mellitus zonder retinopathie of met niet-proliferatieve diabetische retinopathie vormt geen contra-indicatie voor cataractextractie.
- 7.2 Diabetische retinopathie pre-operatief zoveel mogelijk behandelen met lasercoagulatie. Indien lasercoagulatie niet goed uitvoerbaar is, kan cryocoagulatie van de perifere retina worden overwogen.
- 7.3 Bij preoperatieve retinopathie in combinatie met een slechte metabole instelling en/of een slechte nierfunctie dient postoperatief frequent te worden gecontroleerd of lasercoagulatie alsnog geïndiceerd is.
- 7.4 Wijs diabetespatiënten, met en zonder retinopathie, op een toegenomen risico op macula-oedeem of progressie daarvan vanaf drie maanden postoperatief, en controleer hen tot een half jaar postoperatief.

### Verwijzing van slechtzienden en blinden met diabetische retinopathie voor visuele revalidatie

- 8.1 Verwijs naar een gespecialiseerde optometrist of een regionaal revalidatiecentrum voor blinden en slechtzienden bij enerzijds een hulpvraag en anderzijds een visus van 0,3 of minder, een leesvisus van 0,25 of minder, of een gezichtsveld diameter van 30° of minder.
- 8.2 Indien bij een duidelijke hulpvraag onvoldoende mogelijkheden bestaan in de reguliere oogheelkundige praktijk, kan verwijzing ook gerechtvaardigd zijn bij een visus tussen de 0,3 en 0,5, bij onvoldoende leesvermogen met een leesadditie van +4, bij een gezichtsveldbeperking anders dan concentrisch van 30° of minder, en bij ernstige hinder van licht.



## Methoden van onderzoek

### Screening op diabetische retinopathie

- Voor screening is 45 graden fundusfotografie van twee velden per oog een goede methode, bij voorkeur zwart-witfoto's gemaakt met een rood-vrij filter. Een tweede goede methode is biomicroscopie in mydriasis, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.
- Indien bij gebruik van een niet-mydriatische camera geen foto's van goede kwaliteit kunnen worden gemaakt, dienen nieuwe foto's in mydriasis te worden gemaakt. Gebruik tropicamide oogdruppels voor mydriasis. Met name bij patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit het onderste traanpuntje gedurende enkele minuten na indruppelen laten dichtdrukken. Adequate opvang dient in geval van calamiteiten beschikbaar te zijn.
- Routinematige visusbepaling met als doel opsporing van diabetische retinopathie wordt niet aanbevolen. Uit kwalitatieve overwegingen kan worden overwogen visusbepaling toe te voegen aan screening op diabetische retinopathie ter opsporing van bepaalde frequent voorkomende oogheelkundige comorbiditeit.
- Uitwisseling van informatie tussen hoofdbehandelaar van de patiënt met diabetes mellitus en degene die de fundus beoordeelt, is gewenst.

### Verwijzing naar oogarts

- Verwijs naar een oogarts bij enige vorm van diabetische retinopathie, wanneer screening niet goed uitvoerbaar is, en bij niet verklaarbare visusklachten.  
NB. Spoedverwijzing bij plotselinge visusdaling of gezichtsveldbeperking!
- Kinderen, zwangeren en diabetespatiënten met bekende oogheelkundige comorbiditeiten dienen naar de oogarts te worden verwezen, waarbij in acht dient te worden genomen dat zwangeren elke drie maanden dienen te worden gezien.

### Onderzoek oogarts

- Bij bepaling van de ernst van diabetische retinopathie dient door de oogarts biomicroscopie in mydriasis te worden uitgevoerd, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.
- FAG kan aanvullende informatie geven bij onbegrepen visusdaling, macula-oedeem, ischemie, vermoedelijke neovascularisaties en bij de behandeling van diabetisch macula-oedeem met lasercoagulatie.
- Echografie kan aanvullende informatie geven bij storende mediatroebelingen.

## Behandeling van diabetische retinopathie

### Diabetisch macula-oedeem

Klinisch significant macula-oedeem → Focale en/of rasterlasercoagulatie op basis van klinisch beeld, bij voorkeur aangevuld met FAG

Diffuus macula-oedeem → *Modified-grid*-lasercoagulatie (als visus lager is dan 0,5), op basis van klinisch beeld en FAG

Visusdaling op basis van uitgebreide maculaire ischemie → Lasercoagulatie, op basis van klinisch beeld en FAG, meestal niet zinvol

### Proliferatieve en niet-proliferatieve diabetische retinopathie

*High-risk*-proliferatieve diabetische retinopathie → Panretinale lasercoagulatie op korte termijn

Zeer ernstige niet-proliferatieve en proliferatieve diabetische retinopathie zonder *high-risk*-kenmerken → Panretinale lasercoagulatie bij met name graviditeit, diabetes mellitus type 2, slechte therapietrouw en wanneer cataract-chirurgie zal worden uitgevoerd

Glasvochtbloedingen of ernstige fibro-vasculaire proliferatie → Pars plana-vitrectomie, indien mogelijk voorafgegaan door panretinale lasercoagulatie

Neovascularisatie van de iris of kamerhoek → Op korte termijn uitgebreide panretinale lasercoagulatie



# Hoofdstuk 1

## Algemene inleiding

### 1.1 Doel van de richtlijn

#### Aanleiding

Deze richtlijn is een herziening van de bestaande richtlijn uit 1998 van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) (ISBN 90-6910-217-X) en de samengevatte versie daarvan uit 2000 van de Nederlandse Diabetes Federatie (ISBN 90-804493-3-4).

Zowel qua werkwijze als qua inhoud was de richtlijn om verschillende redenen aan herziening toe.

Allereerst vanwege de demografische en epidemiologische ontwikkelingen. Het aantal personen met diabetes mellitus, en daardoor het aantal diabetespatiënten met retinopathie, neemt gestaag toe; in 1993 waren er in Nederland 250.000 diabetespatiënten, thans zijn er 475.000 door de huisartsen geregistreerd. Bovendien is er sprake van 30% onderdiagnose waardoor het totaal aantal mensen met diabetes momenteel circa 800.000 bedraagt. Tussen 2000 en 2020 wordt een stijging van het aantal patiënten met ruim 35% verwacht. Het aantal patiënten met diabetes mellitus type 2 neemt niet alleen toe door vergrijzing en verlengde levensduur, diabetes mellitus type 2 komt ook vaker voor op jongere leeftijd. Ook de incidentie van diabetes mellitus type 1 neemt toe en de diagnose wordt op jongere leeftijd gesteld dan voorheen.<sup>1</sup>

Daarnaast vindt taakdifferentiatie plaats: paramedici nemen in toenemende mate taken van artsen over. In de diabetische oogzorg nemen optometristen, technisch oogheelkundig assistenten en *graders* taken van oogartsen over; *nurse practitioners*, diabetesverpleegkundigen en fotografen taken van huisartsen.

*Screening*, dat wil zeggen detectie van diabetische retinopathie (DR), wordt in toenemende mate door niet-oogartsen uitgevoerd, maar kan ook onderdeel zijn van een oogheelkundig consult.

*Diagnostiek*, dat wil zeggen het bepalen van de ernst van diabetische retinopathie, wordt door de oogarts verricht.

Uit kwaliteitsonderzoek blijkt dat er behoefte bestaat aan heldere en praktische, goed gefundeerde *evidence-based* aanbevelingen voor de diabetische oogzorg. Ondanks de bestaande richtlijnen voor optimale diabeteszorg krijgt hooguit een derde van alle diabetespatiënten de juiste behandeling, de overige tweederde wordt matig of zelfs onvoldoende behandeld.<sup>2</sup> De ernst en de kosten van diabetes mellitus kunnen worden verminderd met goede preventie, screening en behandeling.<sup>3,4</sup>

Tot slot krijgen kwaliteitsindicatoren en benchmarking op basis van deze indicatoren in toenemende mate aandacht in de zorg. Het aantal diabetespatiënten dat minstens tweemaal jaarlijks oogscreening ondergaat, is reeds een veel gebruikte indicator voor de kwaliteit van diabeteszorg in Nederland.

## Doelstelling

Deze richtlijn heeft tot doel om aanbevelingen en handelingsinstructies te geven ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk. De aanbevelingen berusten op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aan wat de *state of the art* is voor de dagelijkse praktijk van preventie, diagnostiek en behandeling van diabetische retinopathie. De aanbevelingen zijn vaak zodanig geformuleerd dat optimale kwaliteit wordt beoogd, het streefniveau is dus relatief hoog. Bij vertaling van deze richtlijn in regionale protocollen kunnen er gezien lokale omstandigheden redenen zijn om andere, niet altijd kwalitatief minder hoge eisen te stellen aan de te leveren zorg.

## Uitgangsvragen

Op basis van een analyse van controversen en knelpunten uit de praktijk heeft de werkgroep de volgende uitgangsvragen geformuleerd; deze worden in deze richtlijn aan de hand van wetenschappelijke literatuur beantwoord.

1. Welke risicofactoren van diabetische retinopathie kunnen worden onderscheiden?
2. Welke methoden zijn geschikt voor het opsporen van diabetische retinopathie (screening)?
3. Dient bij screening op diabetische retinopathie tevens visusbepaling te worden aanbevolen?
4. Wanneer en hoe frequent dient screening op diabetische retinopathie te worden uitgevoerd?
5. Wanneer is verwijzing noodzakelijk?
6. Welke methode heeft de voorkeur bij de diagnostiek, dat wil zeggen bij bepalen van de ernst van diabetische retinopathie?
7. Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen?
8. Bij welke manifestaties van diabetische retinopathie moet chirurgische behandeling (lasercoagulatie of vitrectomie) plaatsvinden?
9. Versnelt een cataractextractie bij diabetespatiënten het ontstaan en de progressie van retinopathie en cystoïd macula-oedeem?
10. Wanneer is verwijzing voor visuele revalidatie van patiënten met diabetische retinopathie zinvol?

Deze richtlijn beoogt *evidence-based* aanbevelingen te geven met betrekking tot bovengenoemde uitgangsvragen. Er worden géén uitspraken gedaan over andere onderwerpen die niet in de beschikbare periode op basis van de beschikbare *best evidence* konden

worden onderzocht, zoals bijvoorbeeld over screening en diagnostiek door middel van retinale diktemetingen, over patroonherkenning, over de medicamenteuze behandeling van diabetische retinopathie zoals met proteïne-kinase-C-remmers, over de handelwijze bij patiënten met secundair glaucoom etc.

## Doelgroepen

Deze richtlijn is van toepassing bij de zorg voor alle personen met diabetes mellitus type 1 en type 2, al dan niet met de complicatie diabetische retinopathie. De richtlijn is bedoeld voor alle professionals die bij de oogzorg van personen met diabetes mellitus zijn betrokken, zoals oogartsen, huisartsen, internisten, diabetesverpleegkundigen, optometristen en fotografen. Ook personen met diabetes mellitus kunnen de richtlijn gebruiken.

### 1.2 Samenstelling en werkwijze van de richtlijnwerkgroep

De richtlijnwerkgroep is multidisciplinair opgebouwd, representatief voor het hele veld van de diabetische oogzorg. Naast de medisch specialisten zoals oogartsen, een internist en een huisarts, hadden ook een diabetesverpleegkundige, een optometrist en een epidemioloog zitting in de werkgroep. Ook met de patiënten is rekening gehouden door vertegenwoordiging vanuit de Diabetesvereniging Nederland. Uit praktische overwegingen is gekozen voor werkgroepsleden die werkzaam of woonachtig waren in de Randstad. De werkgroep bestond uit de volgende personen, voor zover van toepassing afgevaardigd door hun beroepsvereniging:

#### Kernwerkgroepsleden

- Prof. dr. B.C.P. Polak, oogarts, VU medisch centrum, Amsterdam; NOG (voorzitter)
- Drs. W.W. Hartstra, arts-onderzoeker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (secretaris)
- Prof. dr. P.J. Ringens, oogarts, VU medisch centrum, Amsterdam; NOG

#### Overige werkgroepsleden

- Dr. drs. ing. A. Baumgarten RA, Voorburg; Diabetesvereniging Nederland
- M.C.G. Dekker, diabetesverpleegkundige, VU medisch centrum, Amsterdam; EADV
- Dr. Y. Groeneveld, huisarts, Leiden; NHG
- Prof. dr. J.B.L. Hoekstra, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; NIV
- C.P. Hogerhuis-Klein, optometrist, Amstelveen; OVN
- Dr. R.O. Schlingemann, oogarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; NOG
- Dr. M. S. A. Sutorp-Schulten, oogarts, VU medisch centrum en OLVG, Amsterdam; NOG
- J. Verwer, student Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmusuniversiteit Rotterdam; op persoonlijke titel



## Begeleiding en advisering

- Dr. R.J.P.M. Scholten, arts-epidemioloog, directeur Dutch Cochrane Centre, Amsterdam

Gedurende twee jaar werd 11 maal plenair vergaderd; daarnaast werkten subgroepen afzonderlijk aan het beoordelen van literatuur en voorbereiden van conceptteksten. Hoewel de afzonderlijke tekstgedeelten door individuele werkgroepleden of subwerkgroepen zijn voorbereid, is dit document geschreven uit naam van de gehele werkgroep.

De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Hierin werd de werkgroep ondersteund door de cursus Evidence-Based Richtlijn-Ontwikkeling van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, en door participatie, sturing en advies van het *Dutch Cochrane Centre*. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken.

Dr. M.S.A. Suttorp-Schulten is betrokken bij de BV Eyecheck, een organisatie die zich heeft toegelegd op digitale fundusfotografie in de eerste lijn. De overige werkgroepleden hebben bij navraag geen melding gedaan van eventuele persoonlijke belangen bij aanbevelingen uit deze richtlijn. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren – voor zover van toepassing – gemandateerd door hun respectievelijke beroepsverenigingen.

### 1.3 Wetenschappelijke onderbouwing

Deze herziening van de CBO/NDF-richtlijn is *evidence-based* verricht. Dit houdt in dat de wetenschappelijke onderbouwing met betrekking tot de uitgangsvragen volgens een gedegen en transparant systeem is opgezet. Hierbij worden de uitgangsvragen omgezet in zoekvragen voor literatuuronderzoek in de verschillende databases. Vervolgens worden de gevonden titels en zo nodig de abstracts gescreend op relevantie voor de uitgangsvragen. De hieruit geselecteerde artikelen worden dan op kwaliteit beoordeeld en de relevante onderzoeksresultaten worden vertaald in conclusies. Deze leiden in combinatie met andere overwegingen ten slotte tot de uiteindelijke aanbevelingen.

#### Zoeken van de literatuur

In juli 2003 werd op diverse internetsites gezocht naar reeds bestaande, relevante richtlijnen (zie appendix 1). In *Medline*, *Embase* en de *Cochrane Library* werd vervolgens van september 2003 tot en met september 2004 aan de hand van de zoekvragen naar systematische *reviews* en oorspronkelijk onderzoek gezocht. De aldus gevonden artikelen werden onafhankelijk van elkaar door twee of drie werkgroepleden geselecteerd aan de hand van tevoren bepaalde in- en exclusiecriteria. De gebruikte zoektermen en de in- en exclusiecriteria voor de verschillende zoekacties voor de verschillende zoekvragen kunnen bij de werkgroep worden opgevraagd. Er werden verder artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van de opgevraagde literatuur. Enkele relevante artikelen die na de

zoekacties werden opgemerkt, werden ook meegenomen in dit proces. Verschillen in keuze van artikelen werden door onderling overleg opgelost.

### Beoordelen van de literatuur en data-extractie

De aldus geïdentificeerde richtlijnen, systematische *reviews* en oorspronkelijke artikelen werden onafhankelijk van elkaar door twee werkgroepleden op kwaliteit beoordeeld met behulp van bestaande beoordelingsformulieren (zie appendix 2). De selectie, beoordeling en het gebruik van de bestaande richtlijnen is gedetailleerd weergegeven in appendix 1. Geselecteerde relevante literatuur werd vervolgens per onderwerp/zoekvraag kort samengevat in bewijsklassetabellen. De onderstaande indeling naar de mate van bewijskracht is gebruikt bij het beoordelen van deze literatuur.

#### Mate van bewijskracht van de literatuur

##### Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

- |    |  |
|----|--|
| A1 | Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.  |
| A2 | Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie.                                |
| B  | Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek). |
| C  | Niet-vergelijkend onderzoek.   |
| D  | Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.  |

##### Voor artikelen betreffende diagnostiek

- |    |   |
|----|---|
| A1 | Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests. |
|----|---|

A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiële, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau 1 staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

#### Voor artikelen betreffende etiologie en prognose

B1	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek) van goede kwaliteit.
B2	Vergelijkend observationeel onderzoek (cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek) van matige kwaliteit.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

### Formuleren van conclusies uit de literatuur

Aan de hand van het beschikbare bewijs werden vervolgens conclusies geformuleerd met een aanduiding van niveau van bewijs, volgens onderstaande indeling:

#### Mate van bewijskracht van de conclusies

Niveau 1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A1 of A2.
Niveau 2	Gebaseerd op ten minste twee, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau B.
Niveau 3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C.
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

De belangrijkste literatuurgegevens waarop de conclusie is gebaseerd, staan bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs. Een aantal onderwerpen is niet met uitputtend literatuuronderzoek onderbouwd maar door middel van een beperkte hoeveelheid literatuur die na een korte zoekactie is geselecteerd. Dit blijkt uit het ontbreken van een letter van mate van bewijskracht bij de conclusie.

### Formuleren van aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld de voorkeur van patiënten en artsen, kosten, organisatorische aspecten, of beschikbaarheid van materieel of expertise. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje ‘overige overwegingen’. De ‘aanbeveling’ ten slotte is de resultante van het beschikbare bewijs (de conclusies met de daaraan gekoppelde mate van bewijskracht) in combinatie met deze overwegingen.

## 1.4 Validiteit

### Beoordeling door externe experts

De richtlijn werd in concept voor commentaar voorgelegd aan de werkgroep Diabetische oogziekten van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), later eveneens aan andere medisch specialisten die in de praktijk met deze richtlijn gaan werken (kinderarts, gynaecoloog, verpleeghuisarts, geriater), door middel van schriftelijke commentaar-rondes. Bovendien verzamelden verschillende werkgroepleden uit hun beroepsgroep commentaar op de concepten. Het correcte gebruik van de Nederlandse taal werd gecontroleerd door Drs. F. Roeper, Neerlandicus. De hieruit verkregen op- en aanmerkingen werden meegenomen in de afronding van de conceptringrichtlijn voor de hoorzitting voor de leden van het NOG in september 2005, de ledenvergadering van het NOG in november 2005 en in maart 2006.

### Test onder beoogde gebruikers

De externe experts, geraadpleegd zoals boven genoemd, werden uitgenodigd de richtlijnen in de praktijk toe te passen en commentaar bij de praktische toepassing ervan te vermelden.

### Implementatietraject en toetsingscriteria (= indicatoren)

Het is belangrijk aan de implementatie van een richtlijn veel aandacht te besteden, aangezien een richtlijn pas effect heeft als deze ook daadwerkelijk in de praktijk wordt gebruikt. Daarom werd veel aandacht besteed aan het bij de ontwikkeling betrekken van relevante beroepsgroepen, en aan toegankelijkheid door bekendheid (aankondi-

gingen, symposia, publicaties) en door brede verspreiding (onder beroepsgroepen en op internet).

Als mogelijk toetsingscriterium voor de implementatie van deze richtlijn stelt de werkgroep de volgende procesindicatoren voor: het percentage diabetespatiënten dat binnen een bepaalde (huisartsen-, internisten-, etc) populatie op diabetische retinopathie is gescreend; het percentage diabetespatiënten binnen een populatie dat de laatste twee jaar oogscreening heeft gehad.

### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op *evidence* gebaseerde inzichten en aanbevelingen aan zorgverleners om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de ‘gemiddelde patiënt’, mogen (en moeten) zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn.

Afwijken van richtlijnen kan en is zelfs noodzakelijk als de situatie van de patiënt of de zorgverlener dat vereist. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.<sup>5</sup>

Ten overvloede zij vermeld dat deze richtlijnen uitsluitend betrekking hebben op diabetische retinopathie (inclusief macula-oedeem). Fotografisch onderzoek vervangt geen oogheelkundig consult. Screening op glaucoom, cataract, maculadegeneratie en andere aandoeningen die het gezichtvermogen bedreigen, wordt niet verricht. Voor fotografisch fundusonderzoek dat bij screening op diabetische retinopathie kan worden uitgevoerd, kan worden gebruikgemaakt van een patiëntenfolder.

### Herziening van de richtlijn

Uiterlijk na vijf jaar, dus in 2011, bepaalt het NOG of de richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt deze herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

### Literatuur

1. Wouwe JP van, Mattiazzo GF, Mokadem NEL, Reeser HM, Hirasing RA. De incidentie en de eerste symptomen van diabetes mellitus type 1 bij 0-14 jarigen in Nederland, 1996-1999. *Ned T Geneesk* 2004;148:1824-9.
2. Kerst AJFA. Kan diabeteszorg in de huisartsenpraktijk beter? *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:71-2.
3. De kosteneffectiviteit van preventie. RIVM rapport 2003; uitgave 260601001.
4. Screening for type 2 diabetes mellitus. WHO rapport 2003; WHO/NMH/MNC/03.1.
5. Reijssen PPM van. Medisch-professionele autonomie en gezondheidsrecht. Reeks Gezondheidsrecht 10, 1999; Koninklijke Vermande, Lelystad.

## Hoofdstuk 2

# Achtergrond

### 2.1 Pathofysiologie

Diabetische retinopathie (DR) is een ziekte van de kleine bloedvaten in het netvlies waarbij vaatwandlekkage en nieuwvorming van vaten de functie van het oog en daarmee het gezichtsvermogen bedreigen.

Het is opvallend dat het 5-20 jaar kan duren voordat iemand met diabetes klinische diabetische retinopathie ontwikkelt. In deze preklinische jaren ontstaan subtiele functionele en histopathologische veranderingen in het netvlies, zoals een veranderde bloeddorstrooming en een verhoogde doorlaatbaarheid van de retinacapillairen, die normaal een ondoorgankelijke bloed-retina-barrière bezitten. Histopathologisch zijn verdikking van de basaalmembraan van deze capillairen en verlies van de vaatwandcellen, de endotheelcellen en pericyten, aantoonbaar. Deze veranderingen worden veroorzaakt door het hoge nachtelijke zuurstofgebruik van de retina wat leidt tot hypoxie, en de metabole effecten van hoge glucosespiegels in het retinaweefsel. De inwerking van permanent geglycosyleerde eiwitten, de *Advanced Glycation End products* (AGE's) die bij hyperglykemie ontstaan, speelt hierbij ook een rol. Naast vaatwandcellen gaan hierdoor in de preklinische fase waarschijnlijk ook andere celtypen, zoals gliacellen en neuronen, te gronde. De bepalende rol van hyperglykemie bij het ontstaan van diabetische retinopathie wordt bevestigd door grote klinische onderzoeken als de DCCT en UKPDS, waarin werd aangetoond dat verlaging van de bloedglucosespiegels een enorm effect heeft op de incidentie van diabetische retinopathie en de noodzaak van behandeling bij bestaande diabetische retinopathie (zie hoofdstuk 3).

Er wordt aangenomen dat in de eerste jaren van diabetes mellitus het verlies van endotheelcellen kan worden gecompenseerd door celdeling. Deze cellen bereiken op een gegeven moment echter hun zogenaamde *replicative senescence*, en kunnen dan niet meer delen. Vanaf dat moment begint het retinale vaatbed te decompenseren en ontstaat de ziekte diabetische retinopathie. Hierbij worden in de retina aanvankelijk kleine vaatuitstulpingen gezien (microaneurysmata), meestal in associatie met kleine gebieden waar de capillairen zijn afgesloten of verloren zijn gegaan. In deze gebiedjes waarin ook intraretinale bloedingen zichtbaar zijn, bestaat hypoxie en dit leidt tot activering van groeifactoren als *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Deze stof veroorzaakt vaatwandlekkage en in hoge spiegels ook vaatnieuwvorming. VEGF werkt hierbij niet alleen; er zijn aanwijzingen dat veranderingen in het complexe groeihormoonstelsel ook een bijdrage leveren aan het ontstaan van diabetische retinopathie.

De afwijkingen in de retina kunnen zich in maanden tot jaren uitbreiden, en het is opvallend dat naast een slechte glykemische instelling, factoren zoals hoge bloeddruk en een afwijkend lipidspectrum hierbij een ongunstige rol spelen. De behandeling van diabetische retinopathie begint dus bij de huisarts of internist!

De afwijkende gebieden bij niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR) zijn vaak verdikt door vochtophoping (oedeem) en bevatten gele neerslagen van uit het plasma geëxtraherde lipoproteïnen, de harde exsudaten. Oedeem ontstaat door vaatwandlekkage als gevolg van veranderingen in de transporteigenschappen en intracellulaire verbindingen van de retinale endotheelcellen, waarschijnlijk onder invloed van VEGF. Reikt een dergelijk gebied van macula-oedeem tot in de fovea, dan zal de visus dalen en is een focale lasercoagulatie noodzakelijk. Hierbij wordt een deel van het netvlies vernietigd, en daarmee wordt vermoedelijk lokaal de balans hersteld van vraag en aanbod van zuurstof. Een andere niet te behandelen oorzaak van visusdaling bij NPDR is uitval van capillairen in en rond de fovea.

In het perifere netvlies kunnen vrijwel alle capillairen afgesloten raken en een dergelijke uitgebreide capillaire non-perfusie en ischemie gaan meestal gepaard met hoge spiegels VEGF in het glasvocht en de vorming van nieuwe vaten op de papil of elders in de retina. Deze neovascularisaties groeien niet in maar op het netvlies en gebruiken hierbij het glasvocht als matrix. Met de neovascularisaties, die gemakkelijk bloeden, groeien bindweefselcellen mee die in een later stadium verlittekening en contractie van de fibrovasculaire strengen veroorzaken. Tractie van deze strengen veroorzaakt netvliesloslating (tractieablato). Bij proliferatieve diabetische retinopathie is in een vroeg stadium vernietiging van grote delen van het netvlies door panretinale lasercoagulatie effectief, waarschijnlijk door vermindering van het zuurstofgebruik van het perifere netvlies. Bij massale bloedingen in het glasvocht of bij tractieablato kan alleen glasvochtchirurgie (vitrectomie) het gezichtsvermogen soms nog verbeteren.

## Literatuur

1. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001;44:791-804.
2. Hammes H-P. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes & Complic* 2003;17:16-9.
3. Witmer AN, Vrensen GFJM, Noorden CJF van, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Progress in Retinal & Eye Research* 2003;22:1-29.
4. Frank RN. Diabetic retinopathy. *New Engl J Med* 2004;350:48-58.

## 2.2 Epidemiologie

### Diabetes mellitus

Op basis van verschillende huisartsenregistratieprojecten wordt de jaarlijkse incidentie van diabetes mellitus in Nederland geschat op ruim 3,5 per 1000 personen, hetgeen neerkomt op circa 60.000 nieuwe patiënten per jaar.<sup>1</sup> De prevalentie van diabetes mellitus wordt geschat op 29,8 per 1000 personen (absoluut is dit 475.000), waarbij de prevalentie op oudere leeftijd hoger is onder vrouwen dan onder mannen. Van alle bekende patiënten met diabetes heeft 85% type 2. Uit de huisartsenregistraties en uit onderzoek onder kinderen<sup>2</sup> komt verder naar voren dat ongeveer 4.200 kinderen en jongeren van 0-19 jaar diabetes

mellitus type 1 hebben. In Nederland zijn derhalve circa 500.000 personen met diabetes mellitus. Uit bevolkingsonderzoeken in begin jaren '90 van de vorige eeuw bleek bovendien dat circa 50% van alle personen met diabetes niet bij de huisarts bekend was; dit percentage van onderdiagnose wordt momenteel door verbeterde case-finding op 30% geschat.

### Diabetische retinopathie

De incidentie van retinopathie werd op basis van dezelfde huisartsenregistraties in 2000 geschat op 3.400 mannen en 3.300 vrouwen.<sup>3</sup> Volgens het Nijmeegs Monitoring Project (NMP) bedroeg de prevalentie van retinopathie onder personen met diabetes mellitus type 2 13,6%, en zijn er naar schatting 52.800 diabetespatiënten met retinopathie.<sup>4</sup> De prevalentie blijkt sterk samen te hangen met de duur van de diabetes. Is er minder dan vijf jaar sprake van diabetes mellitus type 1 dan is de prevalentie van diabetische retinopathie 4,1%. Is de duur 5-9 jaar dan is de prevalentie 13,2% en is de duur 10 jaar of langer dan is de prevalentie 35,3%.

De prevalentie en incidentie per leeftijdscategorie, geabstraheerd uit de gegevens van vier huisartsenregistratieprojecten, zijn te zien in onderstaande tabel.

**Jaarprevalentie (per 1.000) van diabetische retinopathie en incidentie (per 1.000 per jaar) van retinopathie**

Leeftijd	Jaarprevalentie		Incidentie	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0-4	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,00
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00
15-19	0,00	0,00	0,00	0,00
20-24	0,00	0,00	0,04	0,15
25-29	0,00	0,00	0,13	0,03
30-34	0,00	0,00	0,14	0,03
35-39	0,00	0,00	0,33	0,14
40-44	0,00	0,00	0,30	0,17
45-49	2,24	1,88	0,33	0,21
50-54	3,57	3,33	0,55	0,23
55-59	5,83	4,80	1,00	0,64
60-64	7,21	7,87	1,04	1,06
65-69	12,34	10,59	1,74	1,59
70-74	16,19	13,22	1,75	2,08
75-79	24,81	20,08	1,43	2,01
80-84	24,62	19,97	1,06	0,98
85+	23,45	20,05	1,79	0,95

Hieruit blijkt dat diabetische retinopathie bij kinderen niet of nauwelijks voorkomt.



In de UKPDS, een grootschalige Engelse onderzoek waaraan bijna 4.000 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 52 jaar deelnamen bij wie recent diabetes mellitus type 2 was ontdekt, had 37% bij aanvang van het onderzoek reeds diabetische retinopathie.<sup>5</sup> Bij 22% van de patiënten die bij het stellen van de diagnose diabetes geen diabetische retinopathie hadden, was na zes jaar diabetische retinopathie ontstaan.

Waarschijnlijk is er in de Nederlandse registratieprojecten dus sprake van onderdiagnostiek.

## Literatuur

1. Gijsen R, Baan CA, Feskens EJM. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Endocriene-, voedings- en stofwisselingsziekten en immuniteitsstoornissen\Diabetes mellitus, 5 december 2003.
2. Reeser HM, Hirasing RA, Buuren S van, Ruwaard D, Wit JM. Cumulative incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus in the Netherlands. Leiden, Proefschrift: Rijksuniversiteit Leiden, 1998; hoofdstuk 8.
3. Hendrikse F (AZM), Webers CAB (AZM), La Heij EC (AZM). Hoe vaak komen gezichtsstoornissen voor? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Ziekten van het zenuwstelsel en de zintuigen\Gezichtsstoornissen, 16 mei 2003.
4. Nijmegens Monitoring Project (NMP). In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Bronbeschrijvingen, 23 september 2002.
5. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:155-63.

## Hoofdstuk 3

# Risicofactoren en preventie

### Inleiding

Een aantal factoren beïnvloedt het ontstaan en de progressie van retinopathie bij mensen met diabetes mellitus. In vele publicaties zijn verbanden gelegd tussen kenmerken van mensen met diabetes en hun kans op diabetische retinopathie. Indien een bepaald kenmerk gepaard gaat met een verhoogde kans op diabetische retinopathie spreken we van een risicofactor. De omvang van de invloed van zo'n risicofactor verschilt aanzienlijk per onderzoek.

In dit hoofdstuk is niet getracht om van elke risicofactor nauwkeurig aan te geven hoe sterk deze invloed is; de heterogeniteit van het merendeel van de onderzoeken hierover laat dergelijke uitspraken niet toe. Er is met name vastgesteld óf een bepaalde factor, op grond van de wetenschappelijke literatuur, verband houdt met diabetische retinopathie. Er kunnen beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare factoren worden onderscheiden. Beide bepalen de screeningsfrequentie, zoals in *hoofdstuk 4* wordt beschreven. De multifactoriële aanpak van beïnvloedbare factoren vormt bovendien de kern van de algemene behandeling van diabetes mellitus, die uiteindelijk is gericht op vermindering van vasculaire – zoals oogheelkundige – complicaties.

### Uitgangsvraag

- Welke risicofactoren van diabetische retinopathie kunnen worden onderscheiden?

### 3.1 Welke risicofactoren voor diabetische retinopathie kunnen worden onderscheiden?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

#### Niet-beïnvloedbare factoren

##### A. Leeftijd

Enkele onderzoeken vinden een onafhankelijke associatie tussen (hoge) leeftijd en diabetische retinopathie; in de meeste onderzoeken verdwijnt dit verband echter na correctie voor diabetesduur.<sup>1-3</sup>

## B. Diabetesduur

De duur van de diabetes is een belangrijke risicofactor, hoewel over de exacte invloed uiteenlopende gegevens worden beschreven. Voor diabetes type 1 werd in de *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) een *odds ratio* (OR) van 1,09 (95%-BI 1,06-1,11) per jaar gevonden, voor diabetes type 2 was de OR 1,03 (95%-BI 1,02-1,05) per jaar.<sup>4,5</sup> (bewijskracht A1)

Na vijf jaar had 25% van de mensen met diabetes type 1 een diabetische retinopathie, na 10 jaar 60% en na 15 jaar 80%. Bij diabetes type 2 met insulinegebruik had 40% diabetische retinopathie binnen vijf jaar na het stellen van de diagnose diabetes, terwijl dit percentage bij patiënten met diabetes type 2 zonder insulinetherapie 24% bedroeg.<sup>6,7</sup> Dit verschil moet vermoedelijk worden toegeschreven aan de neiging van behandelaars om patiënten met slechte diabetesregulatie en dus hoge kans op complicaties, sneller te behandelen met insuline.

In de UKPDS, een grootschalig Engels onderzoek waaraan bijna 4.000 patiënten deelnamen bij wie recent diabetes type 2 was ontdekt, had 37% bij aanvang van het onderzoek enige mate van diabetische retinopathie. Na zes jaar was de diabetische retinopathie bij 29% van hen in belangrijke mate toegenomen. Bij 22% van de patiënten die bij het stellen van de diagnose diabetes geen diabetische retinopathie hadden, was na zes jaar diabetische retinopathie ontstaan.<sup>8</sup>

## C. Afkomst

Bij Hindoestanen komt diabetes type 2 relatief vaak voor.<sup>9</sup> Hindoestanen met diabetes type 2 hebben een relatief hoge kans op nefropathie.<sup>10</sup> Tussen retinopathie en nefropathie blijkt een sterke correlatie te bestaan.<sup>11</sup> Hoewel geen epidemiologische gegevens over de incidentie van diabetische retinopathie onder Hindoestanen voorhanden zijn, is het waarschijnlijk dat Hindoestanen, evenals veel andere Aziatische volken, een verhoogde kans op diabetische retinopathie hebben.<sup>12</sup> Ook negroïde mensen hebben een verhoogde kans op diabetische retinopathie.<sup>13,14</sup>

Hierbij dient te worden overwogen dat afkomst gekoppeld kan zijn aan sociaal economische status – en daarmee aan leefstijlfactoren.

## D. Aanwezigheid van diabetische retinopathie/microaneurysmata

Het aantal microaneurysmata bleek in de UKPDS de snelheid van progressie van de diabetische retinopathie in de loop van de volgende jaren te voorspellen.<sup>15</sup>

Elders is gevonden dat de aanwezigheid van achtergrondretinopathie geen relatie heeft met de snelheid waarmee proliferatieve diabetische retinopathie zich ontwikkelt.<sup>16,17</sup>

## E. Zwangerschap

Zwangerschap bij patiënten met diabetes type 1 is geassocieerd met progressie van diabetische retinopathie, ook na correctie voor andere risicofactoren zoals het HbA<sub>1c</sub> (OR 2,3).<sup>18</sup> Progressie hangt daarnaast ook samen met de mate van diabetische retinopathie vóór de zwangerschap en met de glykemische instelling tijdens de zwangerschap. Bij een groep van 180 vrouwen die 270 zwangerschappen doormaakten, varieerde tijdens de

zwangerschap de OR voor diabetische retinopathie van 1,63 tot 4,26 ten opzichte van de niet-zwangere vrouwen met diabetes type 1 ( $p < 0,05$ ). Correctie voor HbA1c had geen invloed. De versnelde progressie van diabetische retinopathie bleef bestaan tot een jaar *post partum* (OR 2,87;  $p = 0,005$ ). Daarna verminderde de progressiesnelheid echter en op de lange termijn werd er geen verschil in retinopathie meer geconstateerd.<sup>19</sup>

## Beïnvloedbare factoren

### A. Glykemische instelling

Het verband tussen de glucoseregulatie en het optreden van diabetische retinopathie werd al in 1977 beschreven.<sup>20</sup> In de DCCT, een groot onderzoek onder mensen met diabetes type 1, bleek een goede metabole controle sterk gecorreleerd met een lagere kans op diabetische retinopathie.<sup>21</sup> Als het HbA1c met 1% daalde, nam de kans op diabetische retinopathie met 39% af.<sup>22</sup> De vermindering van diabetische retinopathie bij intensieve bloedglucoseverlagende behandeling bleef nog jaren aanwezig na beëindiging van de DCCT.<sup>23</sup>

In de UKPDS werd ook een sterk verband aangetoond tussen de incidentie en progressie van diabetische retinopathie enerzijds en de glykemische status bij aanvang van het onderzoek en de glykemische belasting gedurende zes jaar anderzijds.<sup>8</sup>

De uitkomsten van de *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* geven een indruk van de grootte van het verband. Bij mensen met diabetes type 1 in het hoogste HbA1c-kwartiel ( $> 11\%$ ) was het risico van progressie van diabetische retinopathie 2,9 maal (95% BI 2,3-3,5) zo groot als bij mensen in het laagste HbA1c-kwartiel ( $< 8\%$ ). Het risico van proliferatieve diabetische retinopathie was 7,1 maal zo groot (95%; BI 4,6-11,1).<sup>4</sup> Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die orale bloedglucoseverlagende medicatie gebruikten, was het risico van progressie van diabetische retinopathie in het hoogste HbA1c-kwartiel 4,3 maal (95% BI 3,0-6,2) zo groot als in het laagste HbA1c-kwartiel. Het risico van proliferatieve diabetische retinopathie was 13,8 maal (95%; BI 4,8-39,5) zo groot.<sup>4</sup>

#### *Bijzondere situaties met betrekking tot de glykemische controle*

De in het DCCT-onderzoek intensief behandelde groep had een tweemaal zo grote kans op snelle progressie van diabetische retinopathie als de conventioneel behandelde groep.<sup>24</sup> Dit fenomeen wordt *early worsening* genoemd. Het ontstaat bij circa 10% van de mensen die in korte tijd een sterke daling van hun gemiddelde bloedglucosegehalte ondergaan zoals bij het starten met intensieve bloedglucoseverlagende therapie en dan vooral bij de snelle sterke daling zoals die wordt gezien bij overgang op een insulinepomp. De meeste kans hierop hadden diabetespatiënten met een langbestaande initiële slechte glykemische instelling, en patiënten die al een matige retinopathie of erger hadden ontwikkeld.<sup>24,25</sup> Ook bij diabetes type 2 komt dit fenomeen voor.<sup>26</sup>

Men kan zich afvragen of de voordelen van intensieve bloedglucoseverlagende therapie wel opwegen tegen het risico van deze *early worsening*. Het antwoord is bevestigend.

Blijkens gegevens uit de DCCT trad immers bij meer dan de helft van de patiënten bij wie snelle progressie van de diabetische retinopathie was gezien, na enige tijd een relatief herstel van de diabetische retinopathie op. Op langere termijn was het resultaat bij de patiënten met *early worsening* niet slechter of zelfs beter dan bij conventionele therapie.<sup>24</sup> Hierbij moet worden aangetekend dat tijdige lasercoagulatie in sommige gevallen is geïndiceerd.

### *Puberteit en zwangerschap*

In bepaalde levensfasen – zoals puberteit en zwangerschap – wordt een versneld optreden van diabetische retinopathie gezien bij een slechtere glykemische controle. Mede onder invloed van hormonale veranderingen is de glykemische controle tijdens de puberteit sterk wisselend.<sup>27</sup> Tijdens de zwangerschap wordt een sterke daling van het gemiddelde bloedglucosegehalte nagestreefd. Beide factoren leiden tot een tijdelijk verhoogde kans op diabetische retinopathie.<sup>28</sup>

Zwangerschapsdiabetes, dat wil zeggen diabetes mellitus ontstaan tijdens de zwangerschap, geeft voor zover bekend geen aanleiding tot (snelle) ontwikkeling van diabetische retinopathie.

## B. Bloeddruk

Verhoogde bloeddruk heeft een ongunstige invloed op het ontstaan en het verergeren van diabetische retinopathie. Bloeddrukverlagende therapie blijkt de kans op diabetische retinopathie te verminderen. In de UKPDS reduceerde intensieve bloeddrukregulatie, resulterend in een gemiddelde systolische bloeddrukdaling van 10 mmHg en een diastolische bloeddrukdaling van 5 mmHg, de kans op ernstige toename van diabetische retinopathie met 34%.<sup>29</sup> Uit een overzichtsartikel waarin de resultaten van 42 cross-sectionele en 19 longitudinale onderzoeken zijn samengevat, blijkt dat bij diabetes type 2 vooral systolische hypertensie een verhoogde kans op ernstiger vormen en een snellere progressie van diabetische retinopathie geeft.<sup>30</sup>

## C. Microalbuminurie en proteïnurie

Microalbuminurie, dat wil zeggen 30-300 mg eiwitverlies per 24 uur, is bij mensen met diabetes type 1 geassocieerd met diabetische retinopathie, terwijl proteïnurie (meer dan 300 mg eiwitverlies per 24 uur) bij mensen met diabetes type 2 is geassocieerd met diabetische retinopathie.<sup>30,31</sup> Er is geen bewijs voor een gunstig effect van ACE-remming op diabetische retinopathie, onafhankelijk van de bloeddrukverlaging.<sup>31</sup>

## D. Dislipidemie

Over de invloed van het cholesterol- en het triglyceridengehalte op het ontstaan en de progressie van diabetische retinopathie worden uiteenlopende gegevens gevonden. De correlatie varieert van niet significant<sup>32</sup> tot maximaal tweemaal het standaardrisico.<sup>33-35</sup>

## E. Abdominale obesitas

Tussen de *body mass index* (BMI) en diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2 werden zowel negatieve als positieve relaties gevonden.<sup>35-37</sup> Bij diabetes mellitus type 1 wordt geen significante relatie gevonden. Abdominale obesitas verhoogt de kans op diabetische retinopathie bij mensen met diabetes type 2.<sup>36</sup>

## F. Acetylsalicylzuur (Aspirine®)

Dagelijks gebruik van 650 mg acetylsalicylzuur heeft geen effect op de progressie van diabetische retinopathie. Diabetische retinopathie blijkt geen contra-indicatie te zijn voor Aspirine-gebruik, zoals wordt toegepast in het kader van de preventie van hart-en vaatziekten.<sup>38</sup>

## Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Bewezen risicofactoren voor het ontstaan en de progressie van diabetische retinopathie zijn lange duur van de diabetes,<sup>5,6</sup> een verhoogd HbA1c-gehalte,<sup>4,8,21</sup> hypertensie<sup>29,30</sup> en zwangerschap<sup>18</sup>.</p> <p><i>Klein<sup>5</sup>, Klein<sup>6</sup></i>  <i>Klein<sup>4</sup>, Stratton<sup>8</sup>, Zhang<sup>21</sup></i>  <i>UKPDS<sup>29</sup>, Aiello<sup>30</sup></i>  <i>Klein<sup>18</sup></i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat Hindoestanen<sup>12</sup> en mensen van negroïde afkomst<sup>14</sup>, een hoog cholesterolgehalte,<sup>13,28,35</sup> abdominale obesitas,<sup>36</sup> microalbuminurie of proteinurie<sup>30,31</sup> en insulinetherapie bij mensen met diabetes type 2,<sup>7</sup> risicofactoren zijn voor diabetische retinopathie.</p> <p><i>Pardhan<sup>12</sup></i>  <i>Harris<sup>14</sup></i>  <i>Klein<sup>13</sup>, Chew<sup>28</sup>, Van Leiden<sup>35</sup></i>  <i>Van Leiden<sup>36</sup></i>  <i>Aiello<sup>30</sup>, Fong<sup>31</sup></i>  <i>Klein<sup>7</sup></i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Aspirinegebruik<sup>38</sup> brengt geen verhoogd risico van diabetische retinopathie met zich mee.</p> <p><i>Bergerhoff<sup>38</sup></i></p>

Niveau 2	<p>Een snelle en sterke daling van het bloedglucosegehalte – zoals bij overgang op de insulinepomp – gaat in 10% van de gevallen gepaard met een voorbijgaande maar soms behandelingbehoevende paradoxale verergering van de retinopathie.<sup>24-26</sup></p> <p><i>DCCT Research Group<sup>24</sup>, DeWitt<sup>25</sup>, Henricsson<sup>26</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Tijdens zwangerschap en puberteit is de kans op diabetische retinopathie verhoogd.<sup>27,28</sup></p> <p><i>Acerini<sup>27</sup>, Chew<sup>28</sup></i></p>

### Overige overwegingen

De bovengenoemde risicofactoren hebben invloed op ontstaan en verergering van diabetische retinopathie.

Voor zover beperking van risicofactoren mogelijk is, vergt dit een gezamenlijke inspanning van patiënt en diabetesbehandelteam, inclusief de oogarts. Het team zal proberen het HbA<sub>1c</sub>, de bloeddruk en het lipidespectrum te optimaliseren. Goede zorg houdt in dat tussen de hoofdbehandelaar van de patiënt met diabetes mellitus en de oogarts uitwisseling plaatsvindt van informatie over de patiënt.

Hoewel de reductie van risicofactoren leidt tot een vermindering van het optreden van diabetische retinopathie, roept het volgende – echter weinig valide – onderzoek twijfels op bij de vraag of de ernstige vormen van diabetische retinopathie daarmee worden voorkomen. Brown *et al* onderzochten de incidentie van achtergrondretinopathie en proliferatieve retinopathie in twee cohorten die ruim 20 jaar na elkaar werden onderzocht.<sup>17</sup> In het jongste cohort waren de gemiddelde bloeddruk en de gemiddelde glucosespiegels veel lager dan in het oudste cohort. In het jongste cohort kwam weliswaar veel minder achtergrondretinopathie voor, maar de prevalentie van proliferatieve retinopathie was niet verschillend. Mogelijk zijn de risicofactoren voor achtergrondretinopathie en proliferatieve retinopathie verschillend. Hiernaar is echter nog geen onderzoek verricht.

Over preventie van diabetische retinopathie valt het volgende op te merken. Primaire preventie, dat wil zeggen het voorkómen van diabetische retinopathie, kan worden gerealiseerd door het optimaliseren van de genoemde beïnvloedbare risicofactoren en moet worden beschouwd als de gezamenlijke verantwoordelijkheid van diabetespatiënt en hoofdbehandelaar (internist, huisarts of kinderarts). Aan secundaire preventie, dat wil zeggen het voorkomen van progressie van diabetische retinopathie, kan een belangrijke bijdrage worden geleverd door degene die oogscreening verricht en door de oogarts. Deze bijdrage bestaat uit het informeren van de hoofdbehandelaar en de patiënt over zijn bevindingen en uit adequate oogheelkundige therapie. De hoofdbehandelaar kan vervolgens extra aandacht besteden aan te corrigeren bestaande risicofactoren.

## Aanbevelingen

- 3.1 Houd bij mensen met diabetes type 1 rekening met een verhoogde kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie bij ongunstige glykemische instelling, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), hypertensie en microalbuminurie of proteïnurie.
- 3.2 Houd bij mensen met diabetes type 2 rekening met een verhoogde kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie bij ongunstige glykemische instelling, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), hypertensie, insulinetherapie, abdominale obesitas, negroïde en Hindoestaanse afkomst, en microalbuminurie of proteïnurie.
- 3.3 De diabetespatiënt en de hoofdbehandelaar (huisarts, internist, kinderarts) zijn gezamenlijk ervoor verantwoordelijk dat screening op diabetische retinopathie plaatsvindt.
- 3.4 Uitwisseling van informatie tussen hoofdbehandelaar en degene die de fundus beoordeelt, is gewenst. De hoofdbehandelaar van de patiënt met diabetes mellitus kan aandacht besteden aan bestaande, te corrigeren risicofactoren, met name bij detectie (van progressie) van diabetische retinopathie.
- 3.5 Houd bij een snelle verbetering van de glykemische instelling van een patiënt die langdurig een slechte instelling heeft gehad en met name bij de overgang op een insulinepomp, rekening met initiële verergering van de retinopathie.
- 3.6 Houd tijdens de puberteit, bij zwangerschap en ernstige comorbiditeit rekening met een vergrote kans op ontstaan en progressie van diabetische retinopathie.

## Literatuur

1. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
2. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, Courten MP de, Balkau B, McCarty DJ, et al. Austr Diab Study Group. The prevalence of factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003;26:1731-7.
3. Porta M, Sjolie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. for EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001;44(12):2203-9.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994;154:2169-78.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.



6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;02:527-32.
8. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:155-63.
9. Middelkoop BJ, Kesarlal-Sadhoeram SM, Ramsaransing GN, Struben HW. Diabetes mellitus among South Asian inhabitants of The Hague: high prevalence and an age-specific socioeconomic gradient. *Int J Epidemiol* 1999;28:1119-23.
10. Chandie Shaw PK, Vandenbroucke JP, Tjandra YI, Rosendaal FR, Rosman JB, Geerlings W, et al. Increased end-stage diabetic nephropathy in Indo-Asian immigrants living in the Netherlands. *Diabetologia* 2002;45:337-41.
11. Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA. Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am* 2004;88:1001-36.
12. Pardhan S, Gilchrist J, Mahomed I. Impact of age and duration on sight-threatening retinopathy in South Asians and Caucasians attending a diabetic clinic. *Eye* 2004;18:233-40.
13. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:84-90.
14. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:779-83.
15. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Turner RC, Matthews DR. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1999;42:1107-12.
16. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, Hiner C, Rourke L, Sackett C, et al. Interval between onset of mild nonproliferative and proliferative retinopathy in type I diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:194-8.
17. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003;26:2637-42.
18. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34-40.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
20. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab* 1977;3:97-107.
21. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001;24:1275-9.
22. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-98.
23. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV for Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-12.
24. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1998;116:1469.
25. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus; Scientific Review. *JAMA* 2003;289:2254-64.

26. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997;14:123-31.
27. Acerini CL, Patton CM, Savage MO, Kernell A, Westphal O, Dunger DB. Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:1199-204.
28. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 1995;18:631-7.
29. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998;317:703-13. Erratum in: *Brit Med J* 1999;318:29.
30. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):760-76. Review.
31. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
32. Yoshida Y, Hagura R, Hara Y, Sugawara G, Akanuma Y. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:195-203.
33. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al for ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109:1225-34.
34. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
35. Leiden HA van, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2002;25:1320-5.
36. Leiden HA van, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245-51.
37. Janghorbani M, Jones RB, Murray KJ, Allison SP. Incidence of and risk factors for diabetic retinopathy in diabetic clinic attenders. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:309-25.
38. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:779-93.



## Hoofdstuk 4

# Screening

### Inleiding

In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gedaan voor screening op diabetische retinopathie. Onder *screening* wordt verstaan het opsporen van diabetische retinopathie (AR), terwijl onder *diagnostiek* het bepalen van de ernst van de diabetische retinopathie wordt verstaan. *Screening* wordt in toenemende mate door niet-oogartsen verricht, maar kan ook onderdeel zijn van een oogheelkundig consult. *Diagnostiek* vindt altijd in de oogheelkundige praktijk plaats.

Voor de detectie van diabetische retinopathie gelden zevenvelden-stereofotografie, fluorescentieangiografie (FAG) en biomicroscopie als gouden standaarden. Zevenvelden-stereofotografie wordt vrijwel alleen toegepast in wetenschappelijk onderzoek, terwijl FAG als invasief aanvullend onderzoek bij de diagnostiek en behandeling wordt gebruikt. Biomicroscopie, dat wil zeggen onderzoek van het netvlies met behulp van een spleetlamp en een funduscontactglas of een andere lens, wordt vooral toegepast voor diagnostiek van diabetische retinopathie.

Gouden standaardmethoden zoals zevenvelden-stereografie, FAG en biomicroscopie brengen een belasting in tijd, geld en/of praktische uitvoerbaarheid met zich mee en zijn daarom niet geschikt voor massale screening. Methoden die hiervoor wel worden gebruikt, zijn:

- Directe funduscopie: onderzoek van het netvlies met een oogspiegel, zonder spleetlamp.
- Indirecte funduscopie: onderzoek van het netvlies met een oogspiegel met behulp van een 20-dioptrielen.
- Fundusfotografie: onderzoek van één of enkele velden van het netvlies door middel van fotografie (zonder stereobeeld).

In dit hoofdstuk wordt de literatuur die de kwaliteit van deze methoden onderzocht, uiteengezet. Ook het nut van visusbepaling en farmacologische mydriasis bij screening komt aan bod. Verder wordt de rationale voor de screeningsfrequentie behandeld, en de indicaties voor aanvullend onderzoek worden besproken.

In het kader van taakdifferentiatie wordt *screening*, dat wil zeggen opsporen van diabetische retinopathie, binnen de oogheelkundige praktijk in toenemende mate uitgevoerd door optometristen, fotografen en technisch oogheelkundig assistenten. Buiten de oogheelkundige praktijk worden mensen met diabetes mellitus gescreend door optometristen, diabetesverpleegkundigen en andere medewerkers binnen de gezondheidszorg door middel van fundusfotografie, waarbij de beoordeling meestal wordt verricht door een

oogarts, en soms door optometristen of andere getrainde, niet-medische *graders*. Daarom zullen in dit hoofdstuk de indicaties voor verwijzing naar de oogarts worden genoemd. *Diagnostiek*, dat wil zeggen het bepalen van de ernst van retinopathie, gebeurt binnen de oogheelkundige praktijk.

### Uitgangsvragen

- Welke methoden zijn geschikt voor het opsporen van diabetische retinopathie (screening)?
- Dient bij screening op diabetische retinopathie tevens visusbepaling te worden aanbevolen?
- Wanneer en hoe frequent dient screening op diabetische retinopathie te worden uitgevoerd?
- Wanneer is verwijzing noodzakelijk?

#### 4.1 Welke methoden zijn geschikt voor het opsporen van diabetische retinopathie (screening)?

##### Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden vier goede richtlijnen (zie appendix 1) geïdentificeerd,<sup>1-4,9</sup> die de kwaliteit van een of meer detectiemethoden bespraken. Daarnaast werd één goede systematische *review* gevonden<sup>3</sup> die in de bestaande richtlijnen reeds veelvuldig als bron van bewijs bleek te zijn gebruikt. Aansluitend werden nog 21 oorspronkelijke onderzoeken gevonden die alle één of meer detectiemethoden tegen een gouden standaard afzetten.

Een bemoeilijkende factor bij het trekken van conclusies uit het totaal aan onderzoeken is dat er tussen de onderzoeken verschillen waren in het te detecteren niveau van retinopathie waarvoor de sensitiviteit en specificiteit werden onderzocht. In de tekst is het niveau waarvoor deze waarden gelden, niet weergegeven; de niveaus worden wel vermeld in de bewijsklassetabellen. Dit verlaagt wellicht de accuratesse van de kwaliteitsbeoordeling maar het verhoogt de werkbaarheid.

Hoewel er geen formele standaard is voor acceptabele sensitiviteit- en specificiteitwaarden van methoden voor detectie van en screening op diabetische retinopathie, heeft de *British Diabetes Association* hiervoor op basis van onder andere kosten-effectiviteitsanalyses de minimumwaarden van 80% sensitiviteit en 95% specificiteit gesteld.<sup>1</sup> Deze standaard is door verschillende andere richtlijnen overgenomen.<sup>2,3</sup>

##### Directe funduscopie

In de bestaande goede richtlijnen wordt directe funduscopie met mydriasis op basis van de systematische *review* (met inclusie van 13 onderzoeken) niet geschikt geacht voor screening omdat deze methode zelden een voldoende sensitiviteit bereikt, ook niet als deze wordt uitgevoerd door oogartsen. Er werd nog één goed opgezet onderzoek

gevonden dat directe funduscopie, uitgevoerd door huisartsen, vergeleek met tweevelden-fotografie beoordeeld door *graders*.<sup>6</sup> Ook hierin waren de sensitiviteit en specificiteit onvoldoende, gemiddeld respectievelijk 64% en 85%.

In de systematische *review* werd echter geconcludeerd dat directe funduscopie in mydriasis bij screening wel degelijk een plaats heeft; additioneel verhoogt het de sensitiviteit significant bij onbeoordeelbare fundusfoto's, bijvoorbeeld ten gevolge van cataract.

### Indirecte funduscopie

In de Nieuw-Zeelandse richtlijn wordt funduscopie in mydriasis als goede methode genoemd voor de detectie van diabetische retinopathie, op basis van een oorspronkelijk wetenschappelijk onderzoek en een *review*.<sup>10,11</sup> De Amerikaanse richtlijn concludeert op basis van het eerste rapport van de ETDRS dat indirecte funduscopie in combinatie met biomicroscopie is aangewezen voor het eerste onderzoek (ETDRS 1985). De Engelse richtlijn noemt indirecte funduscopie na fotografie een goede tweede keuze voor screening, weer op basis van de *review* van Hutchinson *et al*.

Wanneer deze *review* gedetailleerd wordt bekeken, blijkt dat drie geïnccludeerde onderzoeken die de kwaliteit van indirecte funduscopie met mydriasis door oogartsen vergeleken met zevenvelden-stereofotografie, een variabele sensitiviteit (32 tot 82%) vonden bij een goede specificiteit (95 tot 100%).<sup>3</sup>

Een recent onderzoek hierover vond eveneens een lage sensitiviteit (34%) bij een goede specificiteit (100%).<sup>7</sup> (bewijskracht A2)

### Fundusfotografie

Het is in de (fotografische) praktijk prettiger om met kleurenfoto's te werken dan met zwart-witfoto's, gemaakt met groen filter: roodvrije zwart-witopnames laten echter meer details zien dan kleurenopnames.<sup>8</sup> (bewijskracht A2)

In drie richtlijnen wordt gesteld dat fundusfotografie in mydriasis de meest geschikte methode is voor screening op diabetische retinopathie. Alleen de Amerikaanse richtlijn concludeert op basis van zes onderzoeken dat de kwaliteit van fotografie in vergelijking met gouden standaarden nog variabel is.<sup>7,12-16</sup> Het aantal velden, de lenshoekgrootte en de keuze tussen digitale of analoge foto's worden in de richtlijnen in het midden gelaten.

Uit de systematische *review* komt naar voren dat met fotografie in mydriasis gemiddeld een voldoende tot goede sensitiviteit en specificiteit worden bereikt.<sup>3</sup> Hierbij zijn de eerdergenoemde parameters eveneens buiten beschouwing gelaten.

Aanvullend werden nog 14 relevante oorspronkelijke onderzoeken geïdentificeerd. Hierin werden vrijwel steeds een lenshoekgrootte van 45° en mydriasis toegepast; het aantal velden varieerde. Voor fundusfotografie van twee velden per oog werden in een Nederlands onderzoek een sensitiviteit van 95% en specificiteit van 99% gevonden voor het detecteren van visusbedreigende retinopathie, in vergelijking met biomicroscopie. Na integrale opslag (TIFF-file) en compressie (JPEG-file) kan STDR met redelijke tot goede sensitiviteit en specificiteit worden gedetecteerd.<sup>17</sup> (bewijskracht A2)

Een ander onderzoek van eigen bodem naar deze methode vond bij eenzelfde onderzoeksmethode uitstekende specificiteit en lage sensitiviteit, maar dit gold voor de detectie van elke vorm van retinopathie.<sup>8</sup> Vier andere onderzoeken vonden eveneens een hoge sensitiviteit en vrijwel acceptabele specificiteit van gemiddeld respectievelijk 85% en 90%: bewijskracht A2;<sup>18</sup>: bewijskracht B;<sup>19</sup>: bewijskracht A2;<sup>20</sup>: bewijskracht A2). De resultaten van éénveld-fotografie waren logischerwijze iets minder goed; in het ene onderzoek zonder mydriasis was de sensitiviteit zeer laag (38%),<sup>21</sup> in het andere voldeed de specificiteit niet (77%),<sup>22</sup> terwijl in de twee onderzoeken waarbij geen farmacologische mydriasis maar wel pupilverwijding door donkeradaptatie werd toegepast, de specificiteit eveneens aan de lage kant was.<sup>7,23</sup> Het onderzoek naar éénveld-fotografie dat wel mydriasis toepaste, vond een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 75 en 96%.<sup>24</sup> Er werd ook gekeken naar de kwaliteit van digitale fotografie, weer in vergelijking met een gouden standaard. Volgens één onderzoek waren hiermee een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 85% en 90% haalbaar,<sup>18</sup> (bewijskracht B), volgens een ander onderzoek zelfs respectievelijk 93% en 92%,<sup>25</sup> terwijl andere onderzoeken lagere waarden vonden.<sup>20,24</sup> De Amerikaanse en de Engelse richtlijnen stellen dat de retina in mydriasis moet worden beoordeeld. De laatste concludeert op basis van een systematische *review* dat tropicamide het beste mydriaticum is, een zwakwerkend parasymphaticolyticum.<sup>26</sup> In geval van een vernauwde kamerbocht kan een mydriaticum een aanval van acuut glaucoom uitlokken. Dit zou voorkomen bij één op de 3.000 tot 10.000 mensen die gedruppeld zijn.<sup>27</sup> Volgens bovengenoemde systematische *reviews* is het risico op acuut glaucoom bij gebruik van alleen tropicamide echter verwaarloosbaar klein, met nul gevallen onder ruim 4.000 mensen.<sup>20</sup> Allergische en systemische reacties komen wel voor, maar zijn zeldzaam.<sup>28</sup>

## Conclusies

### Funduscopie

Niveau I	Directe funduscopie verhoogt de sensitiviteit bij onbeoordeelbare fundusfoto's. A2 <i>Hutchinson</i> <sup>5</sup> <i>Owens</i> <sup>6</sup>
Niveau I	Met indirecte funduscopie kan een voor screening acceptabele sensitiviteit en specificiteit worden bereikt, maar de kwaliteit van deze methode is zeer afhankelijk van de onderzoeker. A1 <i>Hutchinson</i> <sup>5</sup> A2 <i>Owens</i> <sup>6</sup>

## Fundusfotografie

Niveau I	Met fundusfotografie in mydriasis worden gemiddeld een voor screening voldoende tot goede sensitiviteit en specificiteit bereikt.  <i>A1 Hutchinson<sup>5</sup></i>
Niveau I	De kwaliteit van fundusfotografie in mydriasis van twee velden per oog ligt voldoende hoog met gemiddeld een sensitiviteit van 84% en specificiteit van 94%.  <i>A2 Owens<sup>6</sup>, Van Leiden<sup>8</sup>, Stellingwerf<sup>7</sup>, Olsen<sup>19</sup>, Scanlon<sup>20</sup></i> <i>B Liesenfeld<sup>8</sup></i>
Niveau I	Eénveld-fotografie met mydriasis – farmacologisch of door donkeradaptatie – voldoet net niet; zonder mydriasis zeker niet.  <i>Lin<sup>7</sup>, Scanlon<sup>20</sup>, Herbert<sup>21</sup>, Maberley<sup>23</sup>, Taylor<sup>24</sup></i>
Niveau I	Digitale fundusfotografie heeft een hoge sensitiviteit bij marginale specificiteit.  <i>B Liesenfeld<sup>8</sup></i> <i>Olsen<sup>19</sup>, Scanlon<sup>20</sup>, Taylor<sup>24</sup>, Fransen<sup>25</sup></i>
Niveau I	Tropicamide is een veilig mydriaticum.  <i>Pandit<sup>26</sup></i>

## Overige overwegingen

- Fundusfotografie kan gemakkelijker worden geleerd dan funduscopie en heeft als bijkomend voordeel dat objectieve documentatie mogelijk is.
- Hoewel mydriasis een betere beoordeling mogelijk maakt, kan de *patient compliance*, door het achterwege laten van de hinderlijke mydriasis, verbeteren waardoor het totaalresultaat van een screeningsprogramma weer hoger ligt.
- Mydriasis is niet altijd nodig bij gebruik van een niet-mydriatische camera.
- De huidige digitale camera's zijn onder andere qua contrastlevering van betere kwaliteit dan de inmiddels verouderde camera's die in bovengenoemde onderzoeken zijn gebruikt. Bovendien kan aansluitend aan het onderzoek in het bijzijn van de patiënt worden nagegaan of de digitale opnames van zodanig goede kwaliteit zijn dat beoordeling mogelijk is; zo nodig kan opnieuw fotografie worden uitgevoerd na toediening van oogdruppels of als er technische problemen zijn opgetreden. Digitale fotografie is minder bewerkelijk, kan gemakkelijk worden opgeslagen, is goedkoper en



maakt (beveiligde) verzending, eventueel per e-mail mogelijk, waardoor beoordeling op afstand – in tegenstelling tot die van analoge fotografie – sneller kan worden uitgevoerd.

- Meestal wordt voldoende mydriasis gezien na druppelen van tropicamide; bij sommige, met name oudere mensen met diabetes mellitus wordt de pupil echter moeilijk wijd door neuropathie van de iris. In dergelijke gevallen is toevoeging van fenylefrinedruppels nodig om adequate mydriasis te krijgen. Het risico van systemische bijwerkingen kan worden verkleind door alleen tropicamide te gebruiken, en indien voor een goede beoordeling onvoldoende mydriasis wordt bereikt, aangevuld met fenylefrine in lage concentratie (2,5%), en voorts door het onderste traanpuntje gedurende enkele minuten na het indruppelen te laten dichtdrukken. Dit is met name van belang bij patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit. De werkgroep is van mening dat bij gebruik van een mydriaticum de mogelijkheid aanwezig moet zijn om in geval van calamiteiten adequate opvang te kunnen bieden.
- Het is niet altijd gemakkelijk om bij kinderen fundusfotografie te verrichten.
- Ook bij mediatroebelingen is niet altijd optimale fotografie mogelijk. De werkgroep is van mening dat in deze situaties biomicroscopie, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie, door een oogarts moet worden uitgevoerd.
- Bij storend cataract wordt met indirecte funduscopie soms meer gezien dan met biomicroscopie.
- Zwangeren met diabetes hebben vaak comorbiditeit (hypertensie!). De werkgroep is daarom van mening dat zwangeren naar een oogarts moeten worden verwezen.

## Aanbevelingen

4.1 Voor screening is 45° fundusfotografie van twee velden per oog een goede methode, bij voorkeur zwart-witfoto's gemaakt met een roodvrij filter. Een tweede goede methode is biomicroscopie in mydriasis, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.

4.2 Indien bij gebruik van een niet-mydriatische camera geen foto's van voldoende kwaliteit kunnen worden gemaakt, dienen nieuwe foto's in mydriasis te worden gemaakt. Gebruik tropicamide oogdruppels voor mydriasis. Met name bij patiënten met ernstige cardiovasculaire comorbiditeit het onderste traanpuntje gedurende enkele minuten na indruppelen laten dichtdrukken. Adequate opvang dient in geval van calamiteiten beschikbaar te zijn.

### 4.2 Dient bij screening op diabetes retinopathie tevens visusbepaling te worden aanbevolen?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De Engelse richtlijn stelt *consensus-based* dat bij screening de visus moet worden bepaald. Verder wordt visusbepaling alleen in de Amerikaanse richtlijn genoemd; deze concludeert

op basis van een onderzoek over baseline-kenmerken als risicofactoren voor ernstig visusverlies dat bij elk onderzoek de visus moet worden gemeten.<sup>29</sup> Uit de eerdergenoemde systematische *review* is gebleken dat (diffuus of ischemisch) macula-oedeem (zonder exsudaten) kan worden gemist bij funduscopie en fundusfotografie.<sup>5</sup> (bewijskracht A1) In een Nederlands onderzoek werd aangetoond dat visusbepaling geen toegevoegde waarde heeft bij de detectie van macula-oedeem.<sup>17</sup> (bewijskracht A2)

## Conclusies

Niveau 1	Macula-oedeem kan worden gemist bij funduscopie en bij fundusfotografie. <i>A1 Hutchinson<sup>5</sup></i>
Niveau 4	Visusdaling kan het gevolg zijn van macula-oedeem, maar visusbepaling is geen sensitieve methode voor de detectie van macula-oedeem.

## Overige overwegingen

- Soms gaat macula-oedeem gepaard met een visusdaling; visusbedreigende diabetische retinopathie gaat echter niet altijd gepaard met een subnormale visus.
- Bij consultatie van de Nederlandse oogartsen bleek dat men van mening was dat visusbepaling bij screening uit kwalitatieve overwegingen wenselijk is vanwege frequent voorkomende oogheelkundige comorbiditeit bij patiënten met diabetes mellitus.

## Aanbevelingen

- 4.3 Routinematige visusbepaling met als doel opsporing van diabetische retinopathie wordt niet aanbevolen. Uit kwalitatieve overwegingen kan worden overwogen visusbepaling toe te voegen aan screening op diabetische retinopathie ter opsporing van bepaalde frequent voorkomende oogheelkundige comorbiditeit.

### 4.3 Wanneer en hoe frequent dient screening op diabetische retinopathie te worden uitgevoerd?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

De risicofactoren voor het ontstaan en de progressie van diabetische retinopathie zijn in *hoofdstuk 3* besproken en worden hier nogmaals genoemd: ongunstige glykemische instelling, lange diabetesduur, hypertensie, abdominale obesitas, negroïde en Hindoestaanse afkomst, microalbuminurie of proteïnurie, een snelle verbetering van de glykemische instelling – met name bij overgang op een insulinepomp, puberteit en zwangerschap. Verder is uiteraard geringe retinopathie (enkele microaneurysmata en/of puntbloedinkjes) een risicoverhogende factor voor het sneller ontwikkelen van visusbedreigende retinopathie.

Bij diabetes type 1 is in de eerste vijf jaar na diagnose vrijwel nooit noemenswaardige diabetische retinopathie aanwezig.<sup>30</sup> Bij kinderen met diabetes type 1 en een diabetesduur van vijf jaar of langer, treedt pas vanaf het ingaan van de puberteit diabetische retinopathie op.<sup>31,32</sup> Bij personen met diabetes type 2 gaat onopgemerkte hyperglykemie vaak vele jaren aan de diagnose vooraf; bij circa 30% is op het moment van diagnose al enige vorm van retinopathie aanwezig, en bij 2 à 3% al visusbedreigende retinopathie.<sup>33-35</sup> De bestaande richtlijnen concluderen dat screening bij patiënten met diabetes type 2 bij diagnose, en bij type 1 patiënten met diabetes type 1 vijf jaar na diagnose moet starten. Twee bestaande richtlijnen adviseren *consensus-based* jaarlijkse screening voor alle diabetespatiënten (AAO, NICE), terwijl de andere twee richtlijnen tweejaarlijkse screening toestaan bij diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie, onafhankelijk van aanwezigheid van risicofactoren.

Uit een recent cohortonderzoek onder patiënten met diabetes type 2, waarin overigens alleen rekening werd gehouden met de mate van aanwezige retinopathie, de diabetesduur en insulinegebruik, kwamen sterke aanwijzingen naar voren dat diabetespatiënten zonder risicofactoren slechts eens per drie tot vijf jaar hoeven te worden gescreend.<sup>36</sup> Bij diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie met een diabetesduur van minder dan tien jaar bijvoorbeeld was de driejaarsincidentie van visusbedreigende retinopathie 0,7%, terwijl deze bij een diabetesduur van meer dan 20 jaar 13,5% was. De resultaten van twee andere onderzoeken pleiten ook voor verantwoorde verlaging van de screeningsfrequentie voor diabetespatiënten met een laag risicoprofiel.<sup>36-38</sup>

## Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de screeningsfrequentie bij patiënten met diabetes maar zonder risicofactoren, kan worden verlaagd. <i>Younis<sup>36</sup>, Vijan<sup>37</sup>, Kohner<sup>38</sup></i>
Niveau 4	Bewijs voor gekwantificeerde verlaging van de screeningsfrequentie, op basis van de onafhankelijke invloed per risicofactor, ontbreekt.

## Overige overwegingen

- Zoals ook uit *hoofdstuk 3* blijkt, zijn goede onderzoeken die de onafhankelijke bijdrage aan het ontstaan en de progressie van diabetische retinopathie van alle mogelijke risicofactoren onderzoeken, niet verricht; de onderzoeken die wel zijn verricht, zijn te heterogeen van opzet om berekening van het risico per stijging van een factor per tijdseenheid toe te laten.
- De werkgroep is van mening dat bij afwezigheid van retinopathie en van risicofactoren screening na maximaal twee jaar een veilige maat is; bij tussentijds ontstaan van een risicofactor is het aan de hoofdbehandelaar om de screeningsfrequentie aan te passen.
- Bij kindervens is onderzoek voor de conceptie niet altijd mogelijk, maar fundusonderzoek dient dan in ieder geval in het eerste trimester plaats te vinden en daarna om

de drie maanden, afhankelijk van de bevindingen. Indien symptomen van STDR voor de conceptie bestaan, kan het raadzaam zijn in geval van kinderwens zwangerschap uit te stellen en het effect van behandeling af te wachten; het is raadzaam enkele maanden na de bevalling nogmaals fundusonderzoek uit te voeren, aangezien na de bevalling nog steeds progressie van diabetische retinopathie kan voorkomen (zie *hoofdstuk 3*). Vanwege het frequent voorkomen van comorbiditeit bij zwangere patiënten met diabetes mellitus dienen deze patiënten naar de oogarts te worden verwezen.

- Indien een snelle daling van de bloedglucosespiegels noodzakelijk is, zoals kan voorkomen bij pas ontdekte diabetes mellitus type 2 of bij overschakeling op een insulinepomp, zal het eveneens niet altijd mogelijk zijn met intensieve behandeling te wachten tot na het fundusonderzoek. Ook bij dergelijke patiënten is het raadzaam zo spoedig mogelijk na het begin van de therapie screening op diabetische retinopathie te verrichten.
- Tijdens of na de puberteit gaat de zorg door de kinderarts over op de internist. Met name in deze fase is het verstandig te controleren of regelmatige screening op diabetische retinopathie plaatsvindt, omdat de metabole controle tijdens de puberteit niet altijd optimaal is en jongeren zich in deze levensfase soms aan controle onttrekken. Dit bevordert de *non compliance*. Vanwege een vergrote kans op ontstaan of progressie van diabetische retinopathie heeft het de voorkeur de eerste screening op diabetische retinopathie maximaal twee jaar na het begin van de puberteit uit te voeren – indien niet reeds voor de puberteit verricht.

## Aanbevelingen

- 4.4 Bij mensen met diabetes type 1 dient vijf jaar na de diagnose voor de eerste maal screening plaats te vinden, of maximaal twee jaar na het begin van de puberteit, indien niet reeds voor de puberteit verricht.
- 4.5 Bij mensen met diabetes type 2 dient zo spoedig mogelijk, in ieder geval binnen drie maanden na het stellen van de diagnose, de eerste screening plaats te vinden.
- 4.6 Zolang er geen retinopathie is aangetoond en er geen risicofactoren zijn, moet de screening na maximaal twee jaar worden herhaald. Risicofactoren zijn ongunstige glykemische instelling, hypertensie, lange diabetesduur (meer dan 10 jaar), abdominale obesitas, negroïde of Hindoestaanse afkomst, puberteit, dislipidemie, microalbuminurie of proteïnurie); bij tussentijds ontstaan van een risicofactor is het aan de hoofdbehandelaar (huisarts, c.q. internist) om het screeningsinterval aan te passen.

- 4.7 Bij snelle verbetering van de bloedglucosespiegels (bij pas ontdekte diabetes mellitus type 2 met hoge bloedglucosespiegels of overschakeling op een insulinepomp) zo mogelijk tevoren of zo spoedig mogelijk daarna fundus-onderzoek uitvoeren.
- 4.8 Bij zwangerschap onderzoek in het eerste trimester, daarna om de drie maanden of frequenter, afhankelijk van de bevindingen, en enkele maanden na de bevalling. Bij kinderwens en een visusbedreigende diabetische retinopathie kan het raadzaam zijn eerst oogheelkundig te behandelen en een zwangerschap uit te stellen.
- 4.9 Bij overgang van de controle door de kinderarts naar de internist dient door de hoofdbehandelaar op screening te worden gelet.

#### 4.4 Wanneer is verwijzing noodzakelijk?

##### Wetenschappelijke onderbouwing

De Engelse richtlijn concludeert expliciet dat er geen literatuur voorhanden is die besluitvorming met betrekking tot de verwijzing ondersteunt. Vervolgens worden de volgende *experience-* en *consensus-based* aanbevelingen gegeven, die ook in de Schotse richtlijn worden genoemd:

- Mensen zonder diabetische retinopathie of met slechts beginnende retinopathie (alleen microaneurysmata of puntbloedinkjes, zie *hoofdstuk 2*) worden niet verwezen.
- Patiënten met harde exsudaten buiten één papildiameter van de fovea, patiënten met een snelle sterke verbetering van de metabole controle of bij optreden van nierproblematiek moeten binnen drie tot zes maanden naar de oogarts.
- Patiënten met ernstiger retinopathie en met onverklaarbare visusdaling of onverklaarbare bevindingen binnen een maand verwijzen.
- Patiënten met vaatnieuwvormingen, preretinale bloedingen of glasvochtbloedingen en patiënten met rubeosis iridis binnen een week verwijzen.
- Patiënten met plotselinge visusdaling of met symptomen van netvliesloslating binnen een dag verwijzen.

Verder wordt aanwezigheid van cataract als indicatie voor fundusbeoordeling door een oogarts genoemd.<sup>1,2</sup>

##### Conclusies

Niveau 4

Verwijzing naar oogarts binnen drie tot zes maanden bij harde exsudaten buiten één papildiameter van de fovea, bij snelle sterke verbetering van de metabole controle en bij nierproblematiek.

Niveau 4	Verwijzing naar oogarts binnen een maand bij proliferatieve retinopathie, bij macula-oedeem of harde exsudaten binnen één papildiameter van de fovea en bij onverklaarbare visusdaling of onverklaarbare bevindingen.
Niveau 4	Verwijzing naar oogarts binnen een week bij vaatnieuwvormingen, preretinale of glasvochtbloeding en bij rubeosis iridis.
Niveau 4	Verwijzing naar oogarts binnen een dag bij plotselinge visusdaling of bij gezichtsveldbeperking.
Niveau 4	Verwijzing naar oogarts ook geïndiceerd in geval van cataract.

### Overige overwegingen

- In *hoofdstuk 3* wordt de literatuur met betrekking tot de aanwezigheid van retinopathie als risicofactor voor het optreden van visusbedreigende retinopathie besproken; op basis daarvan kan worden gesteld dat er aanwijzingen zijn voor progressie, mogelijk bij meer dan enkele microaneurysmata. Bij enkele microaneurysmata is nog geen oogheelkundige behandeling nodig, maar dienen de risicofactoren voor retinopathie zoveel mogelijk te worden behandeld. Patiënten met afwijkingen – gevonden bij fundusfotografie of funduscopie dienen naar de oogarts te worden verwezen (afspraken LPO).
- \* Visusklachten, bijvoorbeeld floaters, komen voor bij patiënten met een goede visus, ondanks een preretinale bloeding; in dergelijke gevallen en bij door de huisarts niet verklaarbare afwijkingen of visusklachten, is verwijzing raadzaam.
- De werkgroep is van mening dat niet alleen bij cataract maar ook bij andere storende mediatroebelingen beoordeling van de fundus door de oogarts dient te geschieden.
- Oogonderzoek bij kinderen (en pubers) en bij zwangeren bij voorkeur door de oogarts.
- Ook bij een moeilijk of niet te beoordelen screening en bij bekende oogheelkundige comorbiditeiten gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar onderzoek door de oogarts.

### Aanbevelingen

- 4.10 Verwijs naar een oogarts bij enige vorm van diabetische retinopathie, wanneer screening niet goed uitvoerbaar is en bij niet verklaarbare visusklachten. Spoedverwijzing bij plotselinge visusdaling of gezichtsveldbeperking.
- 4.11 Kinderen, zwangeren en patiënten met diabetes mellitus met bekende oogheelkundige comorbiditeiten dienen naar de oogarts te worden verwezen, waarbij in acht dient te worden genomen dat zwangeren elke drie maanden dienen te worden gezien.

## Literatuur

1. British Diabetic Association. Retinal photography screening for diabetic eye disease. A British Diabetic Association Report 1997. London: BDA.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes. A national clinical guideline 2001. Edinburgh: SIGN.
3. Hutchinson A, et al. Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: Diabetic retinopathy: early management and screening. 2001; Sheffield: ScHARR, University of Sheffield.
4. New Zealand Guidelines Group. Primary care guidelines for the management of core aspects of diabetes care. 2000; Wellington: NZGG.
5. Hutchinson A, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabet Med* 2000;17:495-506.
6. Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabet Med* 1998;15:170-5.
7. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):204-13.
8. Leiden HA van, Moll AC, Dekker JM, Abramoff MD, Polak BCP. Two-field digital fundus photography for detection of diabetic retinopathy – A comparison with ophthalmoscopy. *Diab Care* 2003;26(4):1318-9.
9. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy, preferred practice pattern. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2003.
10. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmol* 1985;92:62-7.
11. Bachmann MO, Nelson SJ. Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model. *J Epidemiol Comm Health* 1998;52:45-52.
12. Leese GP, Ellis JD, Morris AD, Ellingford A. Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? *Diabet Med* 2002;19:867-9.
13. Diamond JP, McKinnon M, Barry C, et al. Non-mydriatic fundus photography: a viable alternative to funduscopy for identification of diabetic retinopathy in an Aboriginal population in rural Western Australia? *Aust New Z J Ophthalmol* 1998;26:109-15.
14. Harding SP, et al. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Brit Med J* 1995;311:1131-5.
15. Klein R, Klein BE. Screening for diabetic retinopathy, revisited. *Am J Ophthalmol* 2002;134:261-3.
16. Kraft SK, Marrero DG, Lazaridis EN, Fineberg N, Qiu C, Clark CM Jr. Primary care physicians' practice patterns and diabetic retinopathy. Current levels of care. *Arch Fam Med* 1997;6(1):29-37.
17. Stellingwerf C, Hardus PL, Hooymans JM. Two-field Photography Can Identify Patients With Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *Diab Care* 2001;24:2086-90.
18. Liesenfeld B, et al. A Telemedical Approach to the Screening of Diabetic Retinopathy: Digital Fundus Photography. *Diabetes Care* 2000;23:345-8.
19. Olson JA, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003;20:528-34.
20. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, Flatman M, et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1258-63.

21. Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye* 2003;17:497-500.
  22. Scanlon PH, et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med* 2003;20:467-74.
  23. Maberley D, Cruess AF, Barile G, Slakter J. Digital photographic screening for diabetic retinopathy in the James Bay Cree. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(3):169-78.
  24. Taylor DJ, Fisher J, Jacob J, Tooke JE. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabet Med* 1999;16:680-6.
  25. Fransen SR, Leonard-Martin TC, Feuer WJ, Hildebrand PL, and The Inoveon Health Research Group. Clinical Evaluation of Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol* 2002;109:595-601.
  26. Pandit R, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. *Diabet Med* 2000;17:693-9.
  27. Stilma JS. Oogheekunde, Praktische Huisartsgeneeskunde. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Mechelen, 2002.
  28. Polak BCP, Bijl D. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheekunde. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36(6): 63-9.
  29. Davis MD, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(2):233-52.
  30. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
  31. Bonney M, Hing SJ, Fung AT, Stephens MM, Fairchild JM, Donaghue KC, et al. Development and progression of diabetic retinopathy: adolescents at risk. *Diabet Med* 1995;12(11):967-73.
  32. Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ, Joondeph HC, Lewis RA, Margherio RR, et al. Retinopathy in juvenile-onset diabetes of short duration. *Ophthalmol* 1980;87(1):1-9.
  33. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):527-32.
  34. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15(12):1875-91.
  35. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiaman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15(7):815-9.
  36. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361(9353):195-200.
  37. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000 Feb 16;283(7):889-96.
  38. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Matthews DR. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001 Mar;18(3):178-84.
- Stellingwerf C, Hardus PLLJ, Hooymans JMM. Assessing diabetic retinopathy using two-field digital photography and the influence of JPEG-compression. *Doc Ophthalmol* 2004;108:203-9.
  - Crijns H. Diabetic retinopathy. Proefschrift. Erasmus Universiteit, Rotterdam; 1993.
  - Polak BCP, Crijns H, Casparie AF, Niessen LW. Cost-effectiveness of glycemic control and ophthalmological care in diabetic retinopathy. *Health Policy* 2003;64: 89-97.
  - Polak BCP. Ophthalmological complications of hemodialysis and kidney transplantation. Proefschrift. Rijksuniversiteit Leiden; 1980.



- Hooymans JJM. The course of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Proefschrift. Rijksuniversiteit Groningen, 1986.
- Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F 3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmol* 1989;96:746-50.
- Prasad S, Kamath GG, Jones K, Clearkin LG, Phillips RP. Effectiveness of optometrist screening for diabetic retinopathy using slit-lamp biomicroscopy. *Eye* 2001;15: 595-601.
- Fritsche PL, Flipsen E. Evaluating new retinal imaging techniques. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):846-7.
- Newsom R, Moate B, Casswell T. Screening for diabetic retinopathy using digital colour photography and oral fluorescein angiography. *Eye* 2000;14:579-82.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.

## Hoofdstuk 5

# Diagnostiek

### Inleiding

In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gedaan voor de diagnostiek van diabetische retinopathie. Onder diagnostiek wordt verstaan de bepaling van de ernst van de diabetische retinopathie; diagnostiek wordt door oogartsen verricht.

### Uitgangsvragen

- Welke methode heeft de voorkeur bij de diagnostiek, dat wil zeggen het bepalen van de ernst van de diabetische retinopathie?
- Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen?

### 5.1 Welke methode heeft de voorkeur bij de diagnostiek, dat wil zeggen het bepalen van de ernst van diabetische retinopathie?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de diagnostische beoordeling van de retina op diabetische retinopathie voldoen uiteraard de gouden standaarden. *Zevenvelden-stereofotografie* is echter zeer bewerkelijk en leent zich alleen voor researchdoeleinden. *Fluorescentieangiografie* is eveneens bewerkelijk en bovendien invasief, het laat niet zien waar de retina verdikt is en is vooral geïndiceerd als leidraad bij de behandeling. *Biomicroscopie* in mydriasis is van de drie gouden standaarden de meest geschikte methode. *Indirecte funduscopie* is wel als screeningsmethode, maar niet als diagnostische methode onderzocht. *Directe funduscopie* bleek niet te voldoen als screeningsmethode en is daarmee ook niet geschikt voor de diagnostiek. Met *fundusfotografie*, dat wil zeggen fotografie van één of enkele velden en zonder stereobeeld, werd een marginale specificiteit bereikt die niet hoog genoeg is voor gedetailleerde diagnostiek; indien digitale 45°-fundusfotografie, van twee velden per oog, wordt uitgevoerd, worden een hogere specificiteit en sensibiteit bereikt (zie 4.1).

#### Conclusies

Niveau 4

Van de drie gouden standaarden is biomicroscopie in mydriasis de meest geschikte methode voor diagnostiek bij diabetische retinopathie.

## Overige overwegingen

Biomicroscopie in mydriasis is vanwege de mogelijkheid van stereoscopische beoordeling van de macula van de drie gouden standaarden de meest geschikte methode van diagnostiek voor de dagelijkse oogheelkundige praktijk, waarbij indirecte funduscopie een aanvullende rol kan spelen.

Aangezien met indirecte funduscopie geen adequate beoordeling van macula-oedeem mogelijk is, voldoet deze methode niet op zichzelf voor diagnostiek.

In de oogheelkundige praktijk kan in bepaalde gevallen fundusfotografie in het kader van taakherschikking worden toegepast bij het volgen van patiënten. Hiermee kan retina-verdikking echter niet worden opgespoord.

## Aanbeveling

- 5.1 Bij bepaling van de ernst van diabetische retinopathie (diagnostiek) dient door de oogarts biomicroscopie in mydriasis te worden uitgevoerd, eventueel in combinatie met indirecte funduscopie.

### 5.2 Wanneer is aanvullend onderzoek aangewezen?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Fluorescentieangiografie, echografie en retinale diktemetingen worden beschouwd als aanvullende onderzoeken bij de diagnostiek van diabetische retinopathie. FAG-onderzoek, gouden standaard voor de detectie van diabetische retinopathie, kan beginnende diabetische retinopathie, macula-oedeem, vaatwandlekkage, retinale ischemie en neovascularisaties zichtbaar maken, die kunnen worden gemist bij funduscopie, biomicroscopie en fundusfotografie.<sup>1,2,3</sup>

*Retinal thickness analyzing* (RTA) en *optical coherence tomography* (OCT) zijn recent ontwikkelde onderzoeksmethoden om met name objectief macula-oedeem aan te tonen,<sup>5</sup> (bewijskracht B) maar van deze methoden is de diagnostische kwaliteit ten tijde van het schrijven van deze richtlijn nog niet goed onderzocht.

## Conclusie

Niveau 2

Fluorescentieangiografie geeft aanvullende informatie en kan zinvol zijn bij de diagnostiek en behandeling, onder meer om klinisch niet-zichtbare neovascularisaties aan te tonen en om bij een onbegrepen visusdaling maculaire ischemie aan te tonen.

*Hutchinson*<sup>1</sup>

## Overige overwegingen

Fluorescentieangiografie is invasief en heeft risico's, met name bij oudere personen met diabetes mellitus en patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit; fatale complicaties zijn erg zeldzaam, maar komen voor.<sup>4</sup> Echografie is in de meeste gevallen niet nodig bij de detectie, maar kan bij storende mediatroebelingen (glasvochtbloedingen) of een ablatio retinae aanvullende informatie geven, als andere onderzoeksmethoden niet toegepast kunnen worden (oordeel werkgroep). FAG-onderzoek, echografie en retinale diktemetingen zijn niet overal en niet bij iedere patiënt uitvoerbaar.<sup>5</sup>

## Aanbevelingen

- 5.2 Fluorografisch (FAG-) onderzoek kan aanvullende informatie geven bij onbegrepen visusdaling, macula-oedeem, ischemie, vermoedelijke neovascularisaties en bij de behandeling van diabetisch macula-oedeem met lasercoagulatie. Echografie kan aanvullende informatie geven bij storende mediatroebelingen.

## Literatuur

1. Hutchinson A, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabet Med* 2000;17:495-506.
2. Owens DR, Gibbins RL, Lewis PA, Wall S, Allen JC, Morton R. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35 mm colour transparencies? *Diabet Med* 1998;15:170-5.
3. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy, preferred practice pattern. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2003.
4. Polak BCP, Bijl D. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36(6):63-9.
5. Fritsche PL, Flipsen E. Evaluating new retinal imaging techniques. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):846-7.

**Screening en diagnostiek bij diabetesche retinopathie (DR)**

Moment van onderzoek	- Eerste onderzoek bij patiënten met diabetes type 2 dient te gebeuren ten tijde van diagnose.	AAO	Klein '84, Klein '92
	- Eerste onderzoek bij patiënten met diabetes type 1 dient vijf jaar na diagnose te gebeuren.	AAO	Klein '84
	- Tot de puberteit ontwikkelt zich vrijwel geen visusbedreigende DR.	AAO	Klein '85, Krolewski '86
	- Diabetespatiënten zonder DR moeten jaarlijks worden gezien, patiënten met lichte tot matige achtergrondretinopathie elke 6-12 maanden, en patiënten met CSME en/of ernstige achtergrondretinopathie of PDR elke 2-4 maanden.	AAO	-
	- DR is zeldzaam bij kinderen < 10 jr en bij patiënten met diabetes type 1 binnen vijf jaar na diagnose	NZGG	Klein '84, Henricsson '96, Kristinsson '94
	- DR is reeds aanwezig bij een aanzienlijk deel van patiënten met diabetes type 2 bij diagnose, daarom dient met een screening plaats te vinden.	NZGG	Henricsson '96, Klein '84
	- Indien patiënten geen DR hebben, kan worden volstaan met tweejaarlijkse screening.	NZGG	Kristinsson '95
	- Patiënten met diabetes mellitus type 2 moeten vanaf diagnose jaarlijks worden gezien.	NICE	-
	- Vervolgonderzoek jaarlijks bij minimale of lichte achtergrondDR.	NICE	Royal College of Ophthalmologists '97
	- Minder dan 1% van diabetespatiënten zonder DR ontwikkelt binnen twee jaar visusbedreigende DR.	SIGN	Younis '01, UKPDS-'01
Verwijs-indicaties	- Bij patiënten met diabetes type 1 > 18 jaar is beginnende PDR voor het eerst 3,5 jaar na diagnose gezien; bij pubers al na twee maanden.	SIGN	Bonney '95
	- Bij 39% van de patiënten met diabetes type 2 wordt bij diagnose al DR geconstateerd, bij ca. 6% al visusbedreigende DR.	SIGN	UKPDS-'01, UKPDS-'98, UKPDS-'93, '98
	- Verwijs binnen één maand naar de oogarts bij pre-PDR/harde exsudaten binnen één papildiameter van fovea/macula-oedeem/onverklaard visusverlies.	SIGN en NICE	Royal College of Ophthalmologists '97
	- Verwijs binnen één week naar de oogarts bij vaat nieuwvorming/pre-retinale of glasvochtbloeding/rubeosis iridis.	SIGN en NICE	Royal College of Ophthalmologists '97
	- Verwijs binnen één dag naar de oogarts bij plotseling visusverlies of tekenen van netvliesloslating.	SIGN en NICE	Royal College of Ophthalmologists '97
	- Bij harde exsudaten één papildiameter van de fovea en/of bij scherpe glucose-instelling en/of nierproblematiek beoordeling door een oogarts binnen drie tot zes maanden.	NICE	-
	- Patiënten met cataract moeten voor fundusbeoordeling naar de oogarts worden verwezen.	NICE	-

## Screening en diagnostiek bij diabetische retinopathie (DR)

Algemeen	- Screenen op DR is effectief voor het opsporen van onbemerkte visusbedreigende DR.	SIGN	Taylor '96, Hutchinson '00
	- Bij vervolgonderzoek dient de iris met de spleetlamp op neovascularisaties te worden onderzocht.	AAO	Jacobson '79
	- Tests voor de detectie van DR moeten een sensitiviteit van 80% of hoger en een specificiteit van 95% of hoger hebben.	NICE	-
	- Voor een screeningsprogramma geldt: alle patiënten met diabetes type 2 moeten jaarlijks een geschikte en acceptabele screeningstest ondergaan; opportunistische screening volstaat alleen als dit niet mogelijk is.	NICE	-
	- Tests voor de detectie van DR zouden een sensitiviteit van 80% of hoger, een specificiteit van 95% of hoger, en een technische misluktingsgraad van minder dan 5% moeten hebben.	SIGN	British Diabetic Association '97

## Systematische review en oorspronkelijk onderzoek

### Indextest: directe funduscopie

Auteurs, jaar (ref)	Onderzoeks-type	Mate van bewijs	N (patiënten/ogen/onderzoeken)	Uitvoerders	Retinopathieniveau	Referentietest	Mydriasis	Sensitiviteit	Specificiteit
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	5 onderzoeken	Huisartsen	AR, NPDR, PDR	Idem door oogarts (1 onderzoek: graders kl-dia)	+	33-66%	75-100%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	2 onderzoeken	Opticiens	Referable DR, STDR	Idem door oogarts	+	75 resp 48%	93 resp 94
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	3 onderzoeken	Optometristen	AR, NPDR, PDR	Graders dia/7velds stereo	+	70-82%	68%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	7 onderzoeken	Oogartsen	AR, NPDR, PDR	Biomicr retinaspec/7velds-stereo/3velds-stereo	+	32-82%	75-100%
Owens 1998	Prosp-lijkelijk observ	A2	462 patiënten	Huisartsen	Any DR STDR (> moderate/ macular involv)	Beoordeling 2 anagoge foto's door graders	+	62,6% 65,7%	75% 93,8%

## Indextest: indirecte funduscopie

Auteurs, jaar (ref)	Onderzoeks-type	Mate v bewijs	N (patiënten/ ogen/onderzoeken)	Uitvoerders	Retinopathie-niveau	Referentietest	Mydriasis	Sensitiviteit	Specificiteit
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	1 onderzoek	Optometristen	AR	7velds-stereo	+	74%	84%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	3 onderzoeken	Oogartsen	AR, NPDR, PDR	7velds-stereo	+	43-82%	95-100%
Lin 2002	Prosp observ vergelijk	A2	197 patiënten	Oogartsen	Level 35 (referable)	7velds-stereo-fundusfotografie	+	34%	100%

## Indextest: fundusfotografie

Auteurs, jaar (ref)	Onderzoeks-type	Mate v bewijs	N (patiënten/ogen/onderzoeken)	Uitvoerders	Retinopathie-niveau	Referentietest	Mydriasis	Aantal velden	Aantal graden	Digitaal/analoog	Sensitiviteit	Specificiteit
Fransen 2002	Observ. vergelijk. prosp	A2	290 patiënten	Graders	- level 53 - CSME	7-velds-stereo-fotografie	+	7	30	digitaal	92% 87,8%	90,2% 93,8%
Herbert 2003	Observ. vergelijk. prosp	A2	288 ogen	Oogarts	AR	biomicroscopie	-	1	45		38 %	95 %
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	3 onderzoeken	Huisarts	AR tot PDR	Beoordeeld door oogarts/ graders	+				79-100%	47-60%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	1 onderzoek	Opticiens	STDR	Funduscopie door oogarts	-				47%	95%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	2 onderzoeken	Optometristen	AR of STDR	Beoordeeld door graders	+				88-97%	68-89%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	1 onderzoek	Oogartsen	AR	Funduscopie door oogarts	+				96%	98%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	2 onderzoeken	Graders	AR	3velds-stereo/ 7velds-stereo	+				72-98%	96-100%
Hutchinson 2000	Systematische review	A1	3 onderzoeken	Graders	AR	3velds-stereo/ 7velds-stereo/ indir fundusc	-				64-100%	83-97%
van Leiden 2003	Prosp, observ. vergelijk.	A2	453 patiënten	Oogartsen	AR	Indir fundusc + biomicroscopie	+	2	45	digitaal	44%	99%
Liesenfeld 2000	Prosp, observ. vergelijk.	B	129 patiënten	Graders	Matige NPDR of CSME	Biomicroscopie	+	2	50	digitaal	85%	90%
Lin	Prosp observ. vergelijk.	A2	197 patiënten	Graders	Level 35 (referable)	7velda-stereo fundusfotografie	- (met donker-adaptatie)	1	45		78%	86%
Maberley 2002	Prosp observ. vergelijk.	A2	100 patiënten	Oogartsen	NPDR (> MA), CSME	Biomicroscopie	- (met donker-adaptatie)	1	45		91%	90%



Auteurs, jaar (ref)	Onderzoeks-type	Mate v bewijs	N (patiënten/ogen/onderzoeken)	Uitvoerders	Retinopathie-niveau	Referentietest	Mydriasis	Aantal velden	Aantal graden	Digitaal/analoog	Sensitiviteit	Specificiteit
Newsom 2000	Prosp observ vergelijk	A2	67 foto's	Oogartsen	DRP ME	7velds-stereo	+	3	45		87% 48%	83% 95%
Olson 2003	Prosp vergelijk observ	A2	485 patiënten	Graders	Any DR ME referable	Biomicroscopie	+	2	45	analoog	89% 83% 96%	89% 84% 89%
Olson 2003	Prosp vergelijk observ	A2	485 patiënten	Graders	Any DR ME referable	Biomicroscopie	+	2	50	digitaal	83% 93%	79% 83% 87%
Owens 1998	Prosp vergelijk observ	A2	462	Huisartsen	Any DR STDR (> matig, of ME)	Beoordeling zelfde foto's door graders	+	2	45		79,2% 87,3%	73,5% 84,8%
Scanlon 2003 'comparison'	Prosp vergelijk observ	A2	239	Oogartsen	AR tot PDR	7velds-stereo	+	2	45	digitaal	82,8%	92,9%
Scanlon 2003 'the'	Prosp vergelijk observ	A2	1.542	Nurse Technician	Referable (> mild NPDR)	Biomicroscopie	-	1	45		86,0%	76,7%
Scanlon 2003 'the'	Prosp vergelijk observ	A2	1549	Nurse Technician	Referable (> mild NPDR)	Biomicroscopie	+	2	45		87,8%	86,1%
Stellingwerf	Prospectief vergelijkend	A2	469 pt	Retina-specialisten	STDR	Biomicroscopie	+	2	45		95,2%	99,1%
Taylor 1999	Cross-sectie oneel	B2	179	Optometristen	AR tot PDR	7velds-stereo	+	1	45	Digitaal	75%	96%

**Indextest: Biomicroscopie door optometristen**

Auteurs, jaar	Onderzoekstype	Mate van bewijs	n (pt)	Niveau	Referentietest	Sensitiviteit	Specificiteit
Prasad 2001	Prosp observ vergelijk	A2	4.904	STDR	Idem door oogarts	76%	95%

Prosp = prospectief; vergelijk = vergelijkend; observ = observationeel; kl-dia = kleurendia;

## Hoofdstuk 6

# Behandeling

### Inleiding

Zoals uit vorige hoofdstukken blijkt, kan het risico op verlies van het gezichtsvermogen door diabetische retinopathie worden beperkt door behandeling van systemische risicofactoren zoals hyperglykemie, hypertensie en een verhoogd cholesterolgehalte door huisarts en/of internist, en daarnaast door tijdige detectie op basis van regelmatige screening opdat visusbedreigende diabetische retinopathie door de oogarts kan worden behandeld. In dit hoofdstuk wordt deze oogheelkundige behandeling besproken.

De medische behandeling met bestaande medicijnen die specifiek zijn gericht op diabetische retinopathie wordt niet besproken, aangezien voor geen van deze medicijnen bewijs van voldoende kwaliteit beschikbaar is om het gebruik ervan te rechtvaardigen.<sup>1</sup> Er zijn op dit moment wel klinische onderzoeken van goede kwaliteit gaande naar het nut van systemisch gebruik van onder andere candesartan, octreotide en PKC- $\beta$ -remmers, en van intraoculair gebruik van triamcinolon en VEGF-remmers. Resultaten van deze onderzoeken zullen vermoedelijk in de komende jaren beschikbaar komen.

Op dit moment zijn er bij diabetische retinopathie in grote lijnen drie behandelingsmogelijkheden. Ten eerste de focale en grid-lasercoagulatie bij diabetisch macula-oedeem (DME), ten tweede de panretinale (scatter) lasercoagulatie bij proliferatieve diabetische retinopathie (PDR) en bij neovascularisatie van de iris, en ten derde de pars plana vitrectomie met chirurgische verwijdering van glasvocht en preretinale membranen bij ernstige PDR en persisterende glasvochtbloeding.

De wetenschappelijke onderbouwing van deze behandelingen berust vrijwel geheel op een klein aantal, zeer grote gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken van zeer goede kwaliteit. Het eerste van deze onderzoeken, de *Diabetic Retinopathy Study* (DRS), is al in 1971 opgezet, en de andere, de *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) en de *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS), werden in de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw uitgevoerd (onderzoeksopzet en resultaten zijn samengevat in *hoofdstuk 3*). De DRS had tot doel na te gaan of panretinale behandeling met de Argonlaser of Xenon lichtboog het verlies van visus bij PDR kon voorkomen.

De ETDRS had drie vraagstellingen: 1) of een vroege panretinale lasercoagulatie bij personen met een hoog risico van ernstige PDR beter is dan een behandeling die pas wordt uitgevoerd als ernstige PDR zich al heeft ontwikkeld; 2) of lasercoagulatie van de macula bij DME visusverlies kan voorkomen, en 3) of acetylsalicylzuur (Aspirine<sup>®</sup>, 650 mg per dag) het beloop van diabetische retinopathie ten gunste kan beïnvloeden.

De DRVS ten slotte had als doel na te gaan of onmiddellijke vitrectomie bij een glasvochtbloeding bij PDR beter is dan een vitrectomie na één jaar.

De resultaten van deze onderzoeken zijn uitgebreid in de literatuur beschreven. Zij hebben geleid tot duidelijke aanbevelingen voor de behandeling van diabetesche retinopathie, die in verschillende bestaande richtlijnen zijn opgenomen. Recente literatuur heeft geen noemenswaardige veranderingen aangebracht in deze aanbevelingen.<sup>1</sup> Wel zijn kleine veranderingen ontstaan in de techniek van de panretinale en focale lasercoagulatie op basis van praktische ervaringen, en zijn er al in de jaren '80 ongecontroleerde onderzoeken gedaan naar het effect van de zogenaamde *modified-grid*-lasercoagulatie bij diffuus macula-oedeem bij DME.<sup>2</sup>

Voor het samenstellen van de huidige richtlijn werd gebruikgemaakt van de bestaande goede richtlijnen en *Section X: Diabetic retinopathy*, uit het boek *Evidence-based ophthalmology*; editors R. Wormald, L. Smeeth en K. Henshaw.<sup>1</sup>

### Uitgangsvragen

- Is lasercoagulatie effectief bij diabetesch macula-oedeem (DME)?
  - Bij welke manifestaties van DME is lasercoagulatie zinvol?
  - Welke methode van lasercoagulatie is het beste bij DME?
  - Is een fluorescentieangiogram noodzakelijk bij lasercoagulatie van DME?
- Is lasercoagulatie effectief bij proliferatieve diabetesche retinopathie (PDR)?
  - Bij welke manifestaties van PDR is lasercoagulatie zinvol?
  - Welke methode van lasercoagulatie is het beste bij PDR?
- Is vitrectomie effectief bij ernstige diabetesche retinopathie?
  - Bij welke manifestaties van PDR is vitrectomie zinvol?
  - Wat is de beste timing voor vitrectomie bij een glasvochtbloeding bij PDR?
  - Is vitrectomie zinvol bij DME?

## 6.1 Is lasercoagulatie effectief bij diabetesch macula-oedeem (DME)?

### Wetenschappelijke onderbouwing

In de ETDRS is met betrekking tot DME het volgende aangetoond:<sup>3</sup>

- Bij *clinically significant macular edema* (CSME) vermindert lasercoagulatie de kans op visusverlies met meer dan 50%.
- Bij CSME is lasercoagulatie zinvol in gebieden met focale of diffuse lekkage op het fluorescentieangiogram (FAG), maar niet bij uitgebreide ischemische maculopathie.

CSME is in de ETDRS gedefinieerd als 1) biomicroscopisch waarneembare verdikking van de retina binnen 500  $\mu\text{m}$  van het centrum van de macula, of 2) harde exsudaten binnen 500  $\mu\text{m}$  van het centrum indien geassocieerd met verdikking van de aangrenzende retina, of 3) verdikking van een gebied van minimaal één papilgrootte, op maximaal één papildiameter-afstand van het centrum.

Lasercoagulatie van DME in de ETDRS werd uitgevoerd aan de hand van het biomicroscopisch beeld én een FAG. Focale lasercoagulatie bestond uit kleine lichte coagulaten op lekkende aneurysmata en grid-fotocoagulatie bestond uit een raster van coagulaten op gebiedjes van lekkage of capillaire non-perfusie. Lasercoagulatie werd uitgevoerd tot minimaal 500 µm van het centrum.

Mogelijke bijwerkingen van focale en rasterlasercoagulatie zijn paracentrale scotomen, initiële verslechtering van de visus, waarna stabilisatie, en zelden submaculaire fibrose met ernstig visusverlies. Ook kan accidenteel de fovea worden geraakt.

## Conclusies

Niveau 2

Bij *clinically significant macular edema* (CSME) vermindert lasercoagulatie de kans op visusverlies met meer dan 50% (ETDRS, A2).

A2 Flynn<sup>3</sup>

## Overige overwegingen

- De ETDRS geeft een duidelijk houvast voor de behandeling van patiënten met DME, met name in situaties met focale retinaverdikking en lekkage. De behandeling vindt plaats aan de hand van het klinisch beeld en een FAG. De werkgroep is zich ervan bewust dat FAG een invasief onderzoek is, dat niet altijd uitvoerbaar is vanwege een verhoogd risico bij cardiovasculaire comorbiditeit of vanwege mediatroebelingen. Bij consultatie van de Nederlandse oogartsen is gebleken, dat men bij patiënten met niet-klinisch significant macula-oedeem en in bepaalde gevallen van klinisch significant macula-oedeem met alleen harde exsudaten, lasercoagulatie zonder voorafgaande FAG kan uitvoeren. Patiënten met diffuus macula-oedeem met cystoïde lekkage op de FAG vormen een aparte categorie, waarop in de ETDRS-publicaties onvoldoende wordt ingegaan. Deze categorie patiënten lijkt enerzijds een slechte prognose te hebben, anderzijds kan deze vorm van DME reversibel zijn, met name als zij optreedt als complicatie, onder meer van panretinale lasercoagulatie. Deze patiënten werden in ongecontroleerde onderzoeken door Olk behandeld met een *modified-grid*-behandeling,<sup>2</sup> die in Nederland bekend staat als een grid-behandeling en die op grote schaal wordt toegepast. Deze *modified-grid*-lasercoagulatie bestaat uit een rasterpatroon van circa 110 coagulaten rond de fovea, tot minimaal 300 µm van het centrum van fixatie.
- Er is geen bewijskracht dat bij diffuse maculopathie uitstel van lasercoagulatie tot nadat de visus is gedaald, een betere uitkomst geeft, maar de meeste behandelaars zullen vanwege de bijwerkingen een *modified-grid*-behandeling pas uitvoeren bij een visus van 0,5 of lager.
- Er zijn geen aanwijzingen dat lasercoagulatiebehandeling bij ischemisch macula-oedeem zinvol is.

## Aanbevelingen

- 6.1 Patiënten met klinisch significant macula-oedeem dienen te worden behandeld met focale en/of rasterlasercoagulatie op geleide van het klinisch beeld, bij voorkeur aangevuld met FAG.
- 6.2 Bij diffuus macula-oedeem met cystoïde lekkage bij FAG-onderzoek dient te worden overwogen een *modified-grid*-lasercoagulatie uit te voeren als de visus is gedaald tot 0,5 of lager.
- 6.3 Bij visusdaling ten gevolge van op de FAG gedetecteerde ischemische maculopathie is lasercoagulatie meestal niet zinvol.

## 6.2 Is lasercoagulatie effectief bij proliferatieve DR (PDR)?

### Wetenschappelijke onderbouwing

In de DRS is aangetoond dat panretinale lasercoagulatie bij *high-risk*-PDR en bij neovascularisatie van de kamerhoek de kans op ernstig visusverlies aanzienlijk vermindert.<sup>A2</sup> In de ETDRS is bovendien aangetoond dat met panretinale lasercoagulatie bij ‘ernstige’ NPDR en bij PDR zonder *high-risk*-kenmerken minder vaak visusdaling voorkomt dan wanneer wordt gewacht tot zich wel *high-risk*-kenmerken hebben ontwikkeld.<sup>2</sup> Dit gold met name bij diabetes type 2, graviditeit, slechte therapietrouw en wanneer cataractchirurgie waarschijnlijk noodzakelijk was. *High-risk*-PDR werd door de DRS gedefinieerd als 1) neovascularisaties op de papil die meer dan 1/4 van het papiloppervlak beslaan, of 2) een glasvochtbloeding of preretinale bloeding bij kleinere neovascularisaties op de papil, of bij neovascularisaties kleiner dan een halve papil diameter elders op het netvlies. ‘Zeer ernstige’ NPDR heeft een complexe definitie. Samengevat betreft het ogen zonder neovascularisaties maar met een combinatie van veel microaneurysmata en wijdverspreide intraretinale bloedingen, en/of meerdere IRMA’s en/of duidelijke *venous beading*. Patiënten met ‘zeer ernstige’ NPDR en PDR zonder *high-risk*-kenmerken hadden in de ETDRS een kans van 50% om binnen een jaar *high-risk*-kenmerken te ontwikkelen. Panretinale lasercoagulatie in de DRS en ETDRS bestond uit 1.200-1.600 coagulaten van 500 µm diameter, minimaal 3 mm van het centrum van de macula, met circa 250 µm tussenruimte.

Bijwerkingen van panretinale lasercoagulatie kunnen zijn gezichtsvelduitval, ontstaan of toename van DME, verminderde donkeradaptatie en glasvochtbloedingen.

### Conclusies

Niveau 2

Panretinale lasercoagulatie vermindert de kans op ernstig visusverlies bij *high-risk*-PDR aanzienlijk (DRS).

A2 Wormald<sup>1</sup>, Flynn<sup>3</sup>

## Niveau 2

Panretinale lasercoagulatie vermindert de kans op ernstig visusverlies bij zeer 'ernstige' NPDR en bij PDR zonder *high-risk*-kenmerken meer dan wanneer wordt gewacht tot zich wel *high-risk*-kenmerken hebben ontwikkeld.<sup>1,2</sup> Dit geldt met name bij diabetes type 2, graviditeit, slechte therapietrouw en wanneer cataractchirurgie waarschijnlijk noodzakelijk is (ETDRS)

A2 Wormald<sup>1</sup>, Flynn<sup>3</sup>

### Overige overwegingen

Om de nadelen van gezichtsvelduitval te beperken wordt panretinale lasercoagulatie over het algemeen perifeer van de temporale vaatbogen uitgevoerd. Bij onvoldoende reactie op de behandeling, zoals kan blijken uit persisterende groei van de neovascularisaties of recidiverende glasvochtbloedingen, wordt de behandeling uitgebreid, soms wel tot vele duizenden coagulaten. Deze meer uitgebreide behandeling is met name nodig bij patiënten met diabetes mellitus type 1, bij uitgebreide neovascularisaties van de retina of in het voorsegment, bij glasvochtbloedingen en bij een snel progressief beloop in het andere oog. De DRS en klinische ervaring hebben geleerd dat bij neovascularisaties van de kamerhoek of neovascularisaties van de iris altijd en op korte termijn uitgebreide panretinale lasercoagulatie dient te worden verricht.

### Aanbevelingen

- 6.4 Bij *high-risk*-PDR dient zo mogelijk op korte termijn panretinale lasercoagulatie te worden verricht.
- 6.5 Bij zeer ernstige niet-proliferatieve en proliferatieve diabetische retinopathie zonder *high-risk*- kenmerken dient panretinale lasercoagulatie te worden uitgevoerd, met name bij diabetes mellitus type 2, graviditeit, slechte therapietrouw en wanneer cataractextractie zal worden uitgevoerd.
- 6.6 Bij neovascularisaties van de kamerhoek of van de iris dient altijd en op korte termijn uitgebreide panretinale lasercoagulatie te worden verricht.

### 6.3 Is vitrectomie effectief bij ernstige diabetische retinopathie?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

In de DRVS is aangetoond dat een in een vroeg stadium uitgevoerde vitrectomie tot minder verlies van visus leidt dan uitstel voor een jaar van vitrectomie bij patiënten met PDR met ernstige glasvochtbloeding met visus lager dan 5/200, en bij patiënten met PDR met ernstige fibrovasculaire proliferatie met of zonder macula-bedreigende netvliesloslating.<sup>1,3</sup> (bewijskracht A2) Dit geldt met name bij patiënten met diabetes type 1.

#### Conclusies

Niveau 2

Bij PDR met ernstige glasvochtbloeding met visus lager dan 5/200 en bij ernstige fibrovasculaire proliferatie met of zonder maculabedreigende netvliesloslating leidt een snel uitgevoerde vitrectomie tot minder verlies van visus dan uitstel van vitrectomie voor een jaar, met name bij patiënten met diabetes mellitus type 1.

A2 *Wormald<sup>1</sup>, Flynn<sup>3</sup>*

#### Overige overwegingen

Sinds de DRVS zijn de chirurgische methoden en het beschikbare instrumentarium aanzienlijk verbeterd. In de praktijk wordt dan ook vaker gekozen voor een sneller chirurgisch ingrijpen. Wel is uit de praktijk gebleken dat pre-operatieve panretinale lasercoagulatie, indien uitvoerbaar, de prognose verbetert. In het DRVS-protocol werd dit niet toegepast.

#### Aanbevelingen

6.7 Bij patiënten met proliferatieve diabetische retinopathie en een ernstige glasvochtbloeding of ernstige fibrovasculaire proliferatie is een vroege vitrectomie geïndiceerd, met name bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Bij dergelijke patiënten dient, indien uitvoerbaar, ook op korte termijn panretinale lasercoagulatie te worden uitgevoerd.

#### Literatuur

1. Wormald R, Smeeth L, Henshaw K (editors). Evidence-based ophthalmology. BMJ Publishing Group 2004. London.
2. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmol* 1991;98:1594-602.
3. Flynn HW, Smiddy WE (editors). Diabetes and ocular disease. Past, present and future therapies. *Ophthalmology Monographs*. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology 2000. San Francisco.

## Hoofdstuk 7

# Cataractextractie bij patiënten met diabetes

### Inleiding

De ogen van patiënten met diabetes kennen meer complicaties na een cataractoperatie dan ogen van mensen die geen diabetes hebben. Ook is het diabetisch oog gevoeliger voor chirurgisch trauma dan een niet-diabetisch oog.

In de vorige richtlijn werd uitgegaan van intracapsulaire lensextracties of van extracapsulaire lensextracties met kunstlensimplantatie. In deze richtlijn wordt voor de beoordeling van het effect van een cataractextractie op een mogelijk ontstaan of versnelde verergering van de diabetische retinopathie uitgegaan van de phaco-emulsificatietechniek, aangezien cataractextracties in Nederland anno 2006 vrijwel uitsluitend nog met behulp van deze operatietechniek worden uitgevoerd.

### Uitgangsvragen

- Versnelt een cataractextractie bij patiënten met diabetes mellitus het ontstaan en de progressie van retinopathie?
- Komt na een cataractextractie bij patiënten met diabetes mellitus meer cystoïd macula-oedeem voor?

### 7.1 Versnelt een cataractextractie bij patiënten met diabetes mellitus het ontstaan en de progressie van retinopathie?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Mitra *et al.* verrichtten een retrospectief onderzoek in 150 ogen.<sup>1</sup> (bewijskracht C) Daaruit bleek dat er postoperatief sprake was van visusverbetering, ondanks progressie van de retinopathie in 25% van de geopereerde ogen, namelijk die waarin niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR) of proliferatieve retinopathie (PDR) aanwezig was. Eveneens bleek ervaring van de operateur, uitgedrukt in operatieduur, een rol te spelen bij progressie van de retinopathie. Die progressie trad op binnen 6-10 maanden na de operatie.

Zaczek *et al.* kwamen tot een soortgelijke conclusie bij prospectief onderzoek. Zij vonden progressie bij 21% van de geopereerde ogen en wel binnen 3-12 maanden postoperatief.<sup>2</sup> (bewijskracht B) Ook zij zagen progressie in ogen met NPDR en PDR, maar niet in de ogen zonder retinopathie. In dit onderzoek bleek de mate van activiteit van de retinopathie ten tijde van de operatie bovendien de bepalende factor voor het al dan niet optreden van progressie. Dit laatste werd ook door anderen waargenomen.<sup>3</sup> (bewijskracht B)



Squirrell *et al.* vergeleken bij patiënten met diabetes type 2 de incidentie van diabetische retinopathie in geopereerde ogen met de incidentie in het contralaterale oog.<sup>4</sup> (bewijskracht B) Zij concludeerden dat er geen sprake was van versnelde progressie van de retinopathie als gevolg van de cataractoperatie; als progressie werd waargenomen dan was dat de natuurlijke progressie van de ziekte en kon dit niet worden toegeschreven aan het chirurgisch trauma.

Kato *et al.* vonden echter een relatief risico van 2 voor versnelde progressie in geopereerde ogen in vergelijking met niet-geopereerde ogen.<sup>3</sup> (bewijskracht B)

Krepler *et al.*<sup>5</sup> (bewijskracht B) zagen geen versnelde progressie binnen een jaar bij patiënten met een geringe tot matige retinopathie en ook Flesner *et al.*<sup>6</sup> (bewijskracht B) concludeerden dat NPDR geen contra-indicatie mag zijn voor een cataractoperatie in die zin dat er geen toegenomen risico op progressie bestaat.

Ten slotte rapporteerden Chung *et al.*<sup>7</sup> (bewijskracht B) en recentelijk Hauser *et al.*<sup>8</sup> (bewijskracht B) dat er een relatie bestaat tussen progressie van de retinopathie enerzijds en een slechte preoperatieve nierfunctie dan wel een slechte systemische controle van de diabetes mellitus anderzijds.

**Conclusies**

Niveau 2	<p>Diabetes mellitus vormt geen contra-indicatie voor cataractextractie; de postoperatieve incidentie van diabetische retinopathie bij diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie is niet verhoogd (Mittra, Zaczek, Chung). Ook bij diabetespatiënten met NPDR treedt progressie waarschijnlijk niet vaker op.</p> <p>B Zaczek<sup>2</sup>, Kato<sup>3</sup>, Krepler<sup>5</sup>, Flesner<sup>6</sup>                  C Mittra<sup>1</sup></p>
Niveau 2	<p>Diabetische retinopathie geeft een verhoogd risico van postoperatieve progressie.</p> <p>B Zaczek<sup>2</sup>, Kato<sup>3</sup></p>
Niveau 3	<p>Een slechte instelling of slechte nierfunctie zijn geassocieerd met postoperatieve progressie van diabetische retinopathie.</p> <p>B Chung<sup>7</sup>, Hauser<sup>8</sup></p>
Niveau 3	<p>De mate van het chirurgisch trauma is waarschijnlijk geassocieerd met het optreden van progressie van diabetische retinopathie.</p> <p>C Mittra<sup>1</sup></p>

## Overige overwegingen

- De indicatie voor een cataractoperatie wordt niet zelden gesteld om goed zicht te blijven houden op de fundus, hetgeen weer noodzakelijk is voor een goede controle en eventuele behandeling van de diabetische retinopathie. Indien vanwege de storende mediatroebelingen een lasercoagulatie niet mogelijk is, kan in geval van een ernstige PDR voorafgaand aan de cataractextractie soms nog wel een cryocoagulatie van de perifere retina worden verricht. (bewijskracht D)
- De werkgroep is van mening dat retinopathie eerst dient te worden behandeld alvorens cataractextractie uit te voeren. Ook is de werkgroep van mening dat het raadzaam is te wachten totdat er een stabiele visus is bereikt na de eerste operatie, voordat het tweede oog wordt geopereerd. (bewijskracht D)
- Wanneer cataractextractie noodzakelijk is voor de controle van retinopathie bij diabetespatiënten met een verhoogde kans op postoperatieve progressie, moet het chirurgisch trauma zoveel mogelijk worden beperkt.
- De werkgroep is verder van mening dat bij patiënten die een hoog risico hebben ooit een vitrectomie met siliconenolie-tamponade te moeten ondergaan, dient te worden overwogen bij voorkeur geen kunstlens van siliconenmateriaal te implanteren, aangezien dit materiaal verwijdering van siliconenolie in de toekomst buitengewoon moeilijk kan maken. (bewijskracht D)
- Frequente postoperatieve controle op progressie van diabetische retinopathie bij een slechte metabole instelling en/of een slechte nierfunctie wordt aanbevolen, zodat een eventuele aanvullende behandeling tijdig plaats kan vinden.

## Aanbevelingen

- 7.1 Diabetes mellitus zonder diabetische retinopathie of met niet-proliferatieve diabetische retinopathie vormen geen contra-indicatie voor cataractextractie.
- 7.2 Diabetische retinopathie preoperatief zoveel mogelijk behandelen met lasercoagulatie. Indien lasercoagulatie niet goed uitvoerbaar is, kan cryocoagulatie van de perifere retina worden overwogen.
- 7.3 Bij preoperatieve retinopathie in combinatie met een slechte metabole instelling en/of een slechte nierfunctie dient postoperatief frequent te worden gecontroleerd of lasercoagulatie alsnog is geïndiceerd.

## 7.2 Komt na een cataractextractie bij diabetes meer cystoïd macula-oedeem voor?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Squirell *et al.* kwamen op basis van hun onderzoek onder patiënten met diabetes mellitus type 2 tot de conclusie dat macula-oedeem na een cataractextractie vaker voorkomt.<sup>4</sup> (bewijskracht B) Dit had echter een betrekkelijk benigne verloop en zij meenden dat het optreden van CSME postoperatief waarschijnlijk eerder te wijten viel aan de natuurlijke ontwikkeling van de ziekte dan aan het chirurgisch trauma.

Chung *et al.* kwamen tot de conclusie dat preoperatief CSME na een cataractextractie grote kans heeft toe te nemen en adviseren dan ook een zeer zorgvuldige indicatiestelling van de patiënten en een frequente postoperatieve controle.<sup>7,B</sup>

Ook Zaczek *et al.* rapporteerden dat de visusresultaten minder goed zijn bij preoperatief macula-oedeem ten gevolge van een toename van dit oedeem.<sup>2,B</sup> Flesner vindt een toegenomen risico op het postoperatief ontwikkelen van macula-oedeem bij met name patiënten met diabetes mellitus type 2; aangezien het macula-oedeem pas vanaf drie maanden postoperatief ontstaat, raden de auteurs aan om tot zes maanden postoperatief te controleren.<sup>6,B</sup>

#### Bewijsklassetabel optreden en progressie van diabetische retinopathie na phaco-emulsificatie.

Auteurs, jaar	Design	Niveau	Aantal	Vergelijking	Uitkomstmaat	Duur follow-up	Resultaat
Chung 2002	Prospectief	B	75 patiënten	Contra-laterale oog	Progressie DR 1-6 stappen	1 jaar	Preop geen DR: 0% DR. Preop DR : 85% progressie van 15% contralateraal
Flesner 2002	Prospectief	B	39 patiënten	Contra-laterale oog	Progressie DR/optreden macula-oedeem	6 maanden	Relatieve risico geopereerde vs controle-oog = 3,3
Hauser 2004	Retro-spectief	C	52 ogen	-	Optreden DR/progressie tot laser	Minstens 6 maanden	Preop geen DR: 19% DR. Preop DR: 57% progressie
Kato 1999	Prospectief	B	66 patiënten	Contra-laterale oog	Progressie DR/optreden macula-oedeem	Minstens 1 jaar	Progressie geopereerde vs niet-geopereerde oog: 67% vs 33%
Krepler 2002	Prospectief	B	42 patiënten	Contra-laterale oog	Visus, progressie DR, macula-oedeem	1 jaar	Geen significant verschil in progr/ ME tussen OK-oog en contralaterale oog
Mittra 2000	Retro-spectief	C	150 ogen	-	Progressie DR	Minstens 6 maanden	Preop DR en OK-duur significant gecorreleerd met progressie
Squirrel 2002	Prospectief	B	50 patiënten	Contra-laterale oog	Visus, progressie DR, macula-oedeem	6-12 maanden	Geen significant verschil in progressie/ ME tussen OK-oog en contralateraal
Zaczek 1999	Prospectief	C	52 patiënten	-	Visus en optreden/ progressie DR	1 jaar	Visus verbeterde in alle groepen, minst bij actieve DR. Preop geen DR: 0% DR. Preop DR: 26% progr.

Preop = preoperatief; DR = diabetische retinopathie; progr = progressie

## Conclusies

Niveau 2

Macula-oedeem komt na een cataractextractie vaker voor bij mensen met diabetes mellitus type 2, en pre-operatief CSME kan toenemen.

*B Zaczek<sup>2</sup>, Squirrel<sup>4</sup>, Chung<sup>7</sup>*

## Aanbeveling

7.4 Wijs patiënten met diabetes mellitus, met en zonder retinopathie, op een toegenomen risico van macula-oedeem of progressie daarvan vanaf drie maanden postoperatief, en controleer hen tot een half jaar postoperatief.

## Literatuur

1. Mitra RA, Borillo JL, Dev S, Mieler WF, Koenig SB. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):912-7.
2. Zaczek A, Olivestedt G, Zetterstrom C. Visual outcome after phacoemulsification and IOL implantation in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1999;83(9):1036-41.
3. Kato S, Fukada Y, Hori S, Tanaka Y, Oshika T. Influence of phacoemulsification and intraocular lens implantation on the course of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25(6):788-93.
4. Squirrel D, Bholra R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002;86(5):565-71.
5. Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(9):735-8.
6. Flesner P, Sander B, Henning V, Parving HH, Dornonville de la Cour M, Lund-Andersen H. Cataract surgery on diabetic patients. A prospective evaluation of risk factors and complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(1):19-24.
7. Chung J, Kim MY, Kim HS, Yoo JS, Lee YC. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(4):626-30.
8. Hauser D, Katz H, Pokroy R, Bukelman A, Shechtman E, Pollack A. Occurrence and progression of diabetic retinopathy after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(2):428-32.



## Hoofdstuk 8

# Verwijzing van slechtzienden en blinden met diabetische retinopathie voor visuele revalidatie

### Inleiding

Onder ouderen in de geïndustrialiseerde landen is diabetische retinopathie een belangrijke oorzaak van slechtziendheid en blindheid, en onder werkende volwassenen is het zelfs de belangrijkste oorzaak.

Wanneer de beperkingen kunnen worden verminderd met visuele hulpmiddelen alleen, variërend van een simpel vergrootglas tot geavanceerde computerprogrammatuur, is een verwijzing naar een optometrist op zijn plaats. Wanneer een patiënt is gebaat bij training of begeleiding bij activiteiten, kan, in geval van enkelvoudige tot complexe hulpvragen, voor dagrevalidatie of ambulante begeleiding worden verwezen naar een regionaal revalidatiecentrum voor mensen met een visuele beperking. In geval van complexe tot zeer complexe hulpvragen kan worden verwezen naar het landelijke centrum voor intramurale revalidatie.

### Uitgangsvraag

- Wanneer is verwijzing voor visuele revalidatie van patiënten met diabetische retinopathie zinvol?

### 8.1 Wanneer is verwijzing voor revalidatie van patiënten met diabetische retinopathie zinvol?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Naast de recente verschenen *evidence-based* NOG-richtlijn, bestaat er nog een tweede richtlijn die revalidatie bij visuele beperkingen tot onderwerp heeft.<sup>1,2</sup> De Nederlandse richtlijn vermeldt dat de tweede inhoudelijk niet bruikbaar is voor de Nederlandse oogzorg aangezien de Nederlandse situatie wezenlijk anders is dan die in de Verenigde Staten. De literatuurlijst van de laatste is in de eerste wel meegenomen. Verder is aan revalidatie kort aandacht besteed in de Schotse richtlijn,<sup>3</sup> en in de AAO-DR-richtlijn.<sup>4</sup> Er vanuitgaande dat de informatie uit deze drie richtlijnen de beste en meest recente *evidence* is die beschikbaar is, is niet verder gezocht naar oorspronkelijk onderzoek over dit onderwerp.

In geen van de richtlijnen wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende oorzaken van blindheid of slechtziendheid voor wat betreft de zin en de uitkomst van revalidatie. De NOG-richtlijn bespreekt bij de vraag naar het gebruik van hulpmiddelen zes onderzoeken van niveau C en concludeert dat circa 80% van de slechtziendenden de hulpmiddelen blijvend en naar tevredenheid gebruikt.<sup>5-11</sup> Het blijkt daarnaast dat over het algemeen de (visus-specifieke) kwaliteit van leven verbetert na hulpmiddelenverstrekking of verwijzing naar een vorm van revalidatie.<sup>6,7,9,12-15</sup> (bewijskracht C) Bij het gebruik van hulpmiddelen lijkt training bovendien een gunstig effect te hebben.<sup>16,E,B;17,C</sup> Wanneer wordt gekeken of patiëntgebonden factoren het succes van hulpmiddelenverstrekking en revalidatie kunnen voorspellen, spreken de onderzoeken elkaar tegen.<sup>10,11,13</sup> (bewijskracht C)

Ook de Schotse richtlijn verwijst naar drie onderzoeken van niveau C als onderbouwing voor de stelling dat de kwaliteit van leven en het dagelijks functioneren van patiënten met een visuele handicap verbetert door verstrekking van *low-vision*-hulpmiddelen en verwijzing naar revalidatiecentra.<sup>13,18,19</sup> De AAO-DR-richtlijn concludeert, op basis van de AAO-*vision-rehabilitation*-richtlijn, eveneens dat het zinvol is om te verwijzen naar een zorgverlener die ervaring heeft in de revalidatie van blinden en slechtzienden.<sup>2</sup>

Naar de vraag bij welke visuele beperking een verwijzing voor visuele revalidatie de meest gunstige resultaten heeft, is blijkbaar geen wetenschappelijk onderzoek verricht. In de buitenlandse richtlijnen komt dit onderwerp in het geheel niet aan bod; in de NOG-richtlijn worden hierover wel gedetailleerde aanbevelingen gedaan, die echter gebaseerd zijn op consensus binnen de werkgroep.

## Conclusies

Niveau 3	<p>Hulpmiddelenverstrekking en begeleiding bij visuele revalidatie hebben een gunstig effect op het functioneren en de kwaliteit van leven van slechtzienden en blinden.<sup>5-19</sup></p> <p><i>Van Rens<sup>5</sup>, Harper<sup>6</sup>, Rinnert<sup>7</sup>, Neve<sup>8</sup>, Hinds<sup>9</sup>, Watson<sup>10</sup>, Watson<sup>11</sup>, Scott<sup>12</sup>, Leat<sup>13</sup>, Wolffsohn<sup>14</sup>, McCabe<sup>15</sup>, Nillson<sup>16</sup>, Szlyk<sup>17</sup>, Kalafat<sup>18</sup>, VanZandt<sup>19</sup></i></p>
Niveau 4	<p>Er is geen wetenschappelijk bewijs gevonden met betrekking tot de vraag bij welke visus, welke gezichtsveldiameter of andere visuele beperkingen verwijzing voor visuele revalidatie geïndiceerd is.</p>

## Overige overwegingen

- Uit ervaring blijkt dat met name na een panretinale lasercoagulatie klachten kunnen ontstaan ten gevolge van een verminderde donkeradaptatie, gezichtsveldbeperkingen en fotofobie. Ook na een focale of *grid*-lasercoagulatie kunnen hinderlijke scotomen ontstaan.
- De NOG-richtlijn stelt op basis van consensus binnen de werkgroep dat verwijzing naar een gespecialiseerde optometrist of een regionaal revalidatiecentrum voor

**Bewijskassetabel voor verwijzing voor revalidatie.**

Onderwerp	Conclusie	Organisatie	Op basis van de onderzoek(eren)
Rendement van verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oogzorgverleners moeten letten op de gevolgen van slechtziendheid.</li> </ul>	AAO	AAO '01 (RL)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het is zinvol om te verwijzen naar een zorgverlener die ervaring heeft in de revalidatie van blinden en slechtzienden.</li> </ul>	AAO	AAO '01 (RL)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>De kwaliteit van leven en het dagelijks functioneren van patiënten met een visuele handicap verbeteren door verstreking van <i>low-vision</i>-hulpmiddelen en verwijzing naar revalidatiecentra.</li> </ul>	SIGN	Leat 1994, Kalafat 1993, VanZandt 1994, LYSCG1999
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Circa 80% van de patiënten gebruikt hulpmiddelen blijvend en naar tevredenheid.</li> </ul>	NOG	Van Rens, Harper, Rinnert, Neve, Hinds, Watson 1997, Watson 2001
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Over het algemeen verbetert de (visus-specifieke) kwaliteit van leven na hulpmiddelenverstreking of verwijzing.</li> </ul>	NOG	Scott, Harper, Rinnert, Leat, Hinds, Wolffsohn, McCabe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Training in het gebruik van hulpmiddelen lijkt een gunstig effect te hebben.</li> </ul>	NOG	Nilsson, Szyk
	<ul style="list-style-type: none"> <li>De resultaten van onderzoeken naar voorspellers van succes van hulpmiddelenverstreking/revalidatie spreken elkaar tegen.</li> </ul>	NOG	Watson 1997, Watson 2001, Leat
Moment van verwijzing	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verwijs voor revalidatie (gespecialiseerde optometrist/regionaal revalidatiecentrum) bij een hulpvraag en bij <math>\text{visus} \leq 0,3 / \text{leesvisus} \leq 0,25 / \text{diameter gezichtsveld} \leq 30^\circ</math>.</li> <li>Ook bij een restvisus tussen 0,3 en 0,5 kan, indien sprake is van een duidelijke hulpvraag en hiervoor onvoldoende therapeutische mogelijkheden bestaan in de reguliere oogheelkundige praktijk, een verwijzing naar een vorm van revalidatie gerechtvaardigd zijn.</li> </ul>	NOG	Mening van de werkgroep (aanbeveling)
		NOG	Mening van de werkgroep (aanbeveling)



blinden of slechtzienden zinvol is bij enerzijds een hulpvraag en anderzijds een visus van 0,3 of minder, een leesvisus van 0,25 of minder, of een gezichtsveld diameter van 30° of minder. Deze waarden zijn conform de WHO-criteria voor slechtziendheid.

- Indien sprake is van een duidelijke hulpvraag en hiervoor onvoldoende mogelijkheden bestaan in de reguliere oogheelkundige praktijk, stelt de NOG-richtlijnwerkgroep dat verwijzing ook gerechtvaardigd kan zijn bij een visus tussen de 0,3 en 0,5, bij onvoldoende leesvermogen met een leesadditie van +4, bij een gezichtsveldbeperking anders dan concentrisch van 30° of minder, en bij ernstige hinder van licht. Deze consensus vormt het best beschikbare bewijs en wordt daarom door de huidige werkgroep overgenomen.

## Aanbevelingen

8.1 Verwijs naar een gespecialiseerde optometrist of een regionaal revalidatiecentrum voor blinden en slechtzienden bij enerzijds een hulpvraag en anderzijds een visus van 0,3 of minder, een leesvisus van 0,25 of minder, of een gezichtsveld diameter van 30° of minder.

8.2 Indien bij een duidelijke hulpvraag onvoldoende mogelijkheden bestaan in de reguliere oogheelkundige praktijk, kan verwijzing ook gerechtvaardigd zijn bij een visus tussen de 0,3 en 0,5, bij onvoldoende leesvermogen met een leesadditie van +4, bij een gezichtsveldbeperking anders dan concentrisch van 30° of minder, en bij ernstige hinder van licht.

## Literatuur

1. Boer MR de, Langelaan M, Jansonius NM, Rens GHMB van. Verwijzing naar revalidatie bij blijvende visuele beperkingen; richtlijn NOG. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149(27):1502-4.
2. American Academy of Ophthalmology. Vision rehabilitation for adults. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2001.
3. Richtlijn SIGN 2002 (zie appendix 1).
4. Richtlijn AAO 2003 (zie appendix 1).
5. Rens GHMB van, Chmielowski RJ, Lemmens WA. Results obtained with low vision aids. A retrospective study. Doc Ophthalmol 1991;78(3-4):205-10.
6. Harper R, Doorduyn K, Reeves B, Slater L. Evaluating the outcomes of low vision rehabilitation. Ophthalmic Physiol Opt 1999;19(1):3-11.
7. Rinnert T, Lindner H, Behrens-Baumann W. At home utilization of low-vision aids by the visually impaired. Klin Monatsbl Augenheilkd 1999;215(5):305-10.
8. Neve JJ, Kortten WE, Jorritsma FF, Kinds GF, Leguin CP. The Visual Advice Centre, Eindhoven, The Netherlands. An interventional evaluation. Doc Ophthalmol 1992;82(1-2):15-23.
9. Hinds A, Sinclair A, Park J, Suttie A, Paterson H, Macdonald M. Impact of an interdisciplinary low vision service on the quality of life of low vision patients. Br J Ophthalmol 2003;87(11):1391-6.

10. Watson GR, De l'Aune W, Long S, Maino J, Stelmack J. Veterans' use of low vision devices for reading. *Optom Vis Sci* 1997;74(5):260-5.
11. Watson GR. Low vision in the geriatric population: rehabilitation and management. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(3):317-30.
12. Scott IU, Skmiddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *Am J Ophthalmol* 1999;128(1):54-62.
13. Leat SJ, Fryer A, Rumney NJ. Outcome of low vision aid provision: the effectiveness of a low vision clinic. *Optom Vis Sci* 1994;71(3):199-206.
14. Wolffsohn JS, Cochrane AL. Design of the low vision quality-of-life questionnaire (LVQOL) and measuring the outcome of low-vision rehabilitation. *Am J Ophthalmol* 2000;130(6):793-802.
15. McCabe P, Nason F, Demers Turco P, Friedman D, Seddon JM. Evaluating the effectiveness of a vision rehabilitation intervention using an objective and subjective measure of functional performance. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7(4):259-70.
16. Nilsson UL. Visual rehabilitation with and without educational training in the use of optical aids and residual vision. A prospective study of patients with advanced age-related macular degeneration. *Clin Vis Sci* 1990;6:3-10.
17. Szlyk JP, Seiple W, Laderman DJ, Kelsch R, Stelmack J, McMahan T. Measuring the effectiveness of bioptic telescopes for persons with central vision loss. *J Rehabil Res Dev* 2000;37(1):101-8.
18. Kalafat J, Dehmer J. A survey of statewide self-help groups for older persons who are visually impaired. *J Vis Impair Blind* 1993; 87:112-4.
19. VanZandt PL, VanZandt SL, Wang A. The role of support groups in adjusting to visual impairment in old age. *J Vis Impair Blindness* 1994;88:224-52.



## Hoofdstuk 9

# Appendices

### Appendix 1. Gebruikte bestaande richtlijnen

#### Selectie en beoordeling van bestaande richtlijnen

Voor het vinden van reeds bestaande, relevante richtlijnen werd op [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov), [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (etc) gezocht naar richtlijnen over diabetes mellitus en/of diabetische retinopathie. Er werden 34 richtlijnen geïdentificeerd, waarvan er tien de voor de zorg voor diabetische retinopathie relevante gebieden behandelden. Deze werden met behulp van het verkorte AGREE-instrument (zie appendix 2) door twee personen onafhankelijk van elkaar op hun kwaliteit beoordeeld. De gemiddelde totaalscores zijn in *tabel 1* weergegeven.

**Tabel 1. Verkorte AGREE-score van de relevante gevonden bestaande richtlijnen**

Organisatie	Titel	Jaar	Score (0-100%)
CBO/NDF (1)	Diabetische Retinopathie	1998	27%
SIGN (2)	Management of Diabetes – prevention of visual impairment	2001	65%
AAO (3)	Diabetic Retinopathy	2003	54%
NHMRC (4)	Management of Diabetic Retinopathy	1997	55%
EDPG (5)	A Desk top Guide to type 2 Diabetes Mellitus	1999	50%
NZGG (6)	Primary care guidelines for the management of core aspects of...	2000	75%
NICE (7)	Diabetic retinopathy: early management and screening	2002	88%
AoptA (8)	Care of the patient with Diabetes Mellitus	1998	65%
Canadian (9)	Clinical practice guidelines for the management of diabetes	1998	40%
NOG (10)	Richtlijn verwijzing van slechzienden en blinden	2004	75%

De richtlijnen met een score van 50% of meer die bovendien in 2000 of later waren verschenen, werden geschikt geacht om als betrouwbare bronnen van bewijs te dienen. Deze vijf richtlijnen werden volledig beoordeeld met het AGREE-instrument; de scores per kwaliteitsdimensie zijn in *tabel 1* weergegeven.

Tabel 2. Gedetailleerde AGREE-score van de beste recente richtlijnen

Organisatie	Onderwerp en doel %	Betrokkenheid belanghebbenden %	Methodologie %	Helderheid en presentatie %	Toepassing %	Onafhankelijkheid opstellers %	Algemeen oordeel twee personen
SIGN	67	50	64	75	0	58	+ / ++
AAO	88	8	30	75	22	83	+ / -
NZGG	88	100	52	92	0	33	+ / +
NICE	100	75	86	83	78	0	++ / ++
NOG	89	67	86	92	44	17	++ / ++

## Beknopte beschrijving van de gebruikte bestaande richtlijnen

### SIGN

Dit is één deel van zeven van een Schotse richtlijnsgroep, die samen alle aspecten van diabetes behandelen. In vijf bladzijden worden de conclusies van alle *evidence* bondig opgesomd, en worden op basis van deze conclusies korte aanbevelingen gegeven met betrekking tot risicofactoren en hun behandeling, screeningspopulatie en –methode, follow-up en behandeling (lasercoagulatie, vitrectomie, verwijzing, cataractextractie, diagnose), en revalidatie.

### AAO

Een methodologisch niet transparante maar wel wetenschappelijk overtuigende behandeling van alle aspecten van diabetische retinopathie van de *American Academy of Ophthalmology*. In 23 bladzijden met uitgebreide maar heldere tekst worden na een informatief achtergrond-hoofdstuk de preventie en vroege opsporing, diagnose en follow-up, behandeling per retinopathiestadium, complicaties en taakverdeling behandeld. In appendices worden de aanbevelingen en bovendien de resultaten van belangrijke grote onderzoeken beknopt samengevat.

### NZGG

Een deel van een zeer korte vierdelige verzameling over diabetes van de Nieuw-Zeelandse richtlijnsgroep. Op één bladzijde wordt een korte opsomming gegeven van acht conclusies met betrekking tot de screeningspopulatie, -methode en -interval, en preventie door controle van de risicofactoren. Dit wordt ook samengevat in een stroomdiagram.

## NICE

In een omslachtige beschrijving van 103 bladzijden van de Engelse richtlijn groep worden alleen aanbevelingen gedaan over screeningsmethode en –interval en over preventie en verwijzing. De literatuur wordt uitputtend beschreven. De belangrijkste aanbevelingen zijn overzichtelijk samengevat.

## NOG

De richtlijn van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap behandelt in 63 bladzijden de achtergrond en structuur van de zorg voor blinden en slechtzienden, het contact van de oogarts met de patiënt, en het effect en gebruik van verschillende vormen van visuele revalidatie bij verschillende populaties. De aanbevelingen worden op drie bladzijden samengevat.

### Data-extractie uit de bestaande richtlijnen

De bestaande richtlijnen zijn in de huidige richtlijn als bronnen van bewijskracht gebruikt. De aanbevelingen zijn niet overgenomen; alleen de in de richtlijnen getrokken conclusies werden tezamen met overige overwegingen van de werkgroep tot eigen aanbevelingen verwerkt; vergelijk de werkwijze bij systematische *reviews* en oorspronkelijk onderzoek zoals beschreven in *hoofdstuk 1*. Alle conclusies uit de richtlijnen met betrekking tot de relevante onderwerpen met hun referenties en bewijskracht, werden in tabellen samengevat en zoveel mogelijk aan het eind van ieder hoofdstuk samen met de bewijsklassetabellen van oorspronkelijk onderzoek, weergegeven.

### Literatuur en websites

1. Richtlijnen NDF/CBO. Heerenveen, Banda Heerenveen N.V. ISBN 90-6910-217-X, 1998.
2. Scottish Intercollegial Guidelines Network. Management of Diabetes. A national critical guideline. Edinburgh, 2001. [www.sign.oc.uk](http://www.sign.oc.uk).
3. Diabetic Retinopathy, preferred practice pattern. American Academy of Ophthalmology. San Francisco (CA), 2003. [www.aao.org](http://www.aao.org).
4. National Health and Medical Research Council. Australië, 1997. [www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au).
5. European desktop guide to type 2 diabetes mellitus. Copenhagen, 1999. [www.idf.org](http://www.idf.org).
6. New Zealand Guidelines Group. Primary care guidelines for the management of core aspects of diabetes care. Wellington, 2000. [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz).
7. Clinical guidelines for type 2 Diabetes. Diabetic retinopathie: early management and screening. The Royal College of General Practitioners. National Institute for Clinical Excellence. Sheffield 2002. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
8. Care of the patient with diabetes mellitus. AoptA, 1998.
9. Clinical practice guidelines for the management of diabetes. Canada, 1998.
10. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Richtlijn Verwijzing van slechtzienden en blinden. Amsterdam, ISBN 90-8523-041-1, 2004. [www.oogheelkunde.org.nl](http://www.oogheelkunde.org.nl)

## Appendix 2. Gebruikte beoordelingsformulieren

Van de site van het *Dutch Cochrane Centre* ([www.cochrane.nl](http://www.cochrane.nl)) werden de volgende beoordelingsformulieren gebruikt voor de beoordeling van de kwaliteit van de gevonden richtlijnen, systematische *reviews* en het oorspronkelijk onderzoek:

- AGREE-instrument.
- Formulier voor het beoordelen van systematische *reviews* en meta-analyses van *randomized controlled trials*.
- Formulier I voor het beoordelen van systematische *reviews* en meta-analyses van diagnostisch onderzoek.
- Formulier II voor het beoordelen van *randomized controlled trials*.
- Formulier III voor het beoordelen van cohortonderzoek.
- Formulier IV voor het beoordelen van patiëntcontroleonderzoek.
- Formulier V voor het beoordelen van *designs* betreffende diagnostiek.







## EBRO-richtlijn Diabetische retinopathie Screening, diagnostiek en behandeling

Diabetische retinopathie, de belangrijkste oorzaak van slechtziendheid en blindheid bij volwassenen, is de meest gevreesde, meest voorkomende complicatie van diabetes mellitus. Door taakherschikking nemen paramedici in toenemende mate taken van artsen over bij de detectie van diabetische retinopathie (screening); diagnostiek en behandeling vinden plaats binnen de oogheelkundige praktijk. Implementatie van deze nieuwe evidence-based richtlijnen en een tijdige, adequate behandeling dragen bij aan een verbeterde kwaliteit van leven van vele patiënten met diabetes, die langer aan het arbeidsproces kunnen deelnemen en zelfstandig kunnen blijven.

Deze EBRO-richtlijn is ontwikkeld op initiatief van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), in samenwerking met het Dutch Cochrane Centre, en mogelijk gemaakt door de Orde van Medische Specialisten.

EBRO-richtlijnen zijn leidraden voor het preventief, diagnostisch, therapeutisch en organisatorisch handelen van zorgprofessionals. Ze zijn bedoeld voor (1) het verbeteren van de kwaliteit van zorgverlening, (2) het ondersteunen van de klinische besluitvorming, (3) het bevorderen van afstemming in het handelen van zorgprofessionals en (4) het geven van inzicht in de achtergronden van hulpverlening. De term EBRO staat voor Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling. EBRO-richtlijnen zijn gebaseerd op het beste beschikbare wetenschappelijke bewijs. De kracht van de bewijzen wordt gewaardeerd volgens de principes van 'evidence-based medicine'.

ISBN 90-8523-125-6



9 789085 231257

