Modules uveitis

INITIATIEF
Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

IN SAMENWERKING MET
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
Oogvereniging

MET ONDERSTEUNING VAN
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

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

Colofon

MODULES UVEITIS

© 2025

Naam:	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)
Adres:	Domus Medica Mercatorlaan 1200 3528 BL Utrecht
Tel:	085 401 94 88
Mail:	nog@oogheelkunde.org
Website:	https://www.oogheelkunde.org/

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.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep **5**

Startpagina – Uveitis **6**

Verantwoording **8**

Module 1 Symptomen en klachten bij diagnose uveitis (NIET HERZIEN) **19**

Module 2 Classificatie van uveitis (NIET HERZIEN) **20**

Module 3 Vaststellen oorzaak uveitis (NIET HERZIEN) **21**

Module 4 Aanvullende onderzoeken diagnostiek en monitoring uveitis (NIET HERZIEN) **22**

Module 5 Topicale behandeling uveitis (NIET HERZIEN) **23**

Module 6 Corticosteroïdimplantaten bij uveitis **24**

Module 7 Behandeling van infectieuze uveitis **52**

Module 7.1 Behandeling van acute retinale necrose (ARN) **53**

Module 8 Behandeling van niet-infectieuze uveitis **78**

Module 8.1 Behandeling met systemische steroïden **79**

Module 8.2 Behandeling met conventionele synthetische (cs) DMARD's (NIET HERZIEN) **80**

Module 8.3 Behandeling met biological (b) en targeted synthetic (ts) DMARD's (GEDEELTELIJK HERZIEN) **81**

Module 8.3.1 TNF-a remmers (NIET HERZIEN) **82**

Module 8.3.2 Interleukine remmers (NIET HERZIEN) **83**

Module 8.3.3 Overige bDMARD's (NIET HERZIEN) **84**

Module 8.3.4 tsDMARD's (JAK remmers) **85**

Module 8.4 Plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's **99**

Module 8.5 Medicamenteuze behandeling van scleritis (NIET HERZIEN) **113**

Module 9 Chirurgische ingrepen bij uveitis (NIET HERZIEN) **114**

Module 10 Uveitis bij kinderen **115**

Module 10.1 Screening bij kinderen met JIA bij uveitis (NIET HERZIEN) **116**

Module 10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen **117**

Module 11 Organisatie van zorg **143**

Module 11.1 Multidisciplinaire zorg **144**

Module 11.2 Verwijzing naar de derde lijn (GEDEELTELIJK HERZIEN) 152

Bijlage 1 Kennislacunes 162

Bijlage 2 Need-for-update cluster Oog richtlijn Uveitis 166

Samenstelling van de werkgroep en klankbordgroep

Werkgroep

- Prof. Dr. J. (Joke) de Boer (voorzitter), oogarts, UMC Utrecht (NOG)
- Dr. J.C.E.M. (Josianne) ten Berge, oogarts, Erasmus MC Rotterdam (NOG)
- Dr. M.E.J. (Mirjam) van Velthoven, oogarts, Oogziekenhuis Rotterdam (NOG)
- Dr. F. (Fahriye) Hakan-Groen, oogarts-in-opleiding, Erasmus MC Rotterdam (NOG)
- Dr. A.J.W. (Anne-Mieke) Haasnoot, oogarts, Deventer Ziekenhuis (NOG)
- Prof. Dr. I.E. (Irene) van der Horst-Bruinsma, reumatoloog, Radboud UMC Nijmegen (NVR)
- Dr. S.M. (Saskia) Rombach, internist-allergoloog/immunoloog, Erasmus MC Rotterdam (NIV)
- Drs. J.F. (Joost) Swart, kinderreumatoloog en -immunoloog, WKZ/UMC Utrecht (NVK)
- Dr. J.D.F. (Jolanda) de Groot-Mijnes, klinisch microbioloog, UMC Utrecht (NVMM)
- J. (Jessica) Rijnboutt, patiëntvertegenwoordiger, Oogvereniging

Klankbordgroep

- Dr. J.J. (Jan-Jelrik) Oosterheert, internist-infectioloog, UMC Utrecht (NIV)
- Drs. W. (Wineke) Armbrust, kinderarts-kinderreumatoloog-immunoloog, UMC Groningen (NVK)

<u>Met ondersteuning van</u>

- D.M.J. (Debby) Tennekes, directiesecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- E. (Esther) van der Bijl, informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. A. (Astrid) Balemans, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. W. (Willemijn) de Ridder, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot september 2023)
- Dr. A.C. (Anniek) van ‘t Veld, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf november 2023)

Startpagina – Uveitis

Waar gaat deze richtlijn over?
Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met uveitis. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Het herkennen, classificeren en vaststellen van de oorzaak van uveitis.
- De aanvullende onderzoeken die nuttig zijn bij het vaststellen van de ernst, oorzaak, diagnose en behandeling van uveitis.
- De behandeling van patiënten met uveitis door middel van lokale druppeltherapie.
- De behandeling door middel van lokale corticosteroïdinjecties (corticosteroïdimplantaten).
- De behandelinge van infectieuze uveitis, in het bijzonder acute retinale necrose.
- Behandeling van niet-infectieuze uveitis met steroid sparende medicatie, waaronder conventionele synthetische (cs) DMARD's, biological (b) en targeted synthetic (ts) DMARD's.
- De operatieve behandelingen van (complicaties van) uveitis.
- De behandeling van uveitis bij kinderen.
- Multidisciplinaire zorg en aanbevelingen voor verwijzing naar de derde lijn (oogarts in een tertiair centrum) of een andere specialist.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?
Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met uveitis.

Voor patiënten
Uveitis is een inwendige oogontsteking van de uveale structuren (iris, corpus cilaire en choroid) en de aanliggende weefsels zoals het netvlies en het glasvocht. De term uveitis is een samenvoeging van de medische termen uvea (middelste laag van het oog, bestaande uit iris, straallichaam en vaatvlies) en itis (ontsteking). Uveitis kan veroorzaakt worden door een infectie of het kan onderdeel zijn van een andere onderliggende inflammatoire aandoening. Naar schatting wordt ongeveer 10% van alle blindheid en slechtziendheid veroorzaakt door uveitis. Bij kinderen kan de presentatie afwijken. Zo hebben sommige kinderen met jeugdreuma uveitis zonder verschijnselen.
Meer informatie over uveitis is te vinden op de website van Patiëntenfederatie Nederland:
http://www.patienteninformatietool.nl/index.php?option=com_medguidelines&view=set2&guidelineid=26&Itemid=160

Meer informatie over niet infectieuze oogontsteking / Uveïtis:
https://www.thuisarts.nl/uveïtis

Bij deze richtlijn zijn twee keuzekaarten ontwikkeld. Een keuzekaart kan helpen bij het maken van keuzes over screening, diagnose en behandeling in het kader van samen beslissen.

- Meer informatie over opties bij niet-infectieuze uveïtis (Prednison slikken, of een injectie bij of implantaat in het oog) kunt u vinden op de keuzekaart behandeling bij uveitis (zie ook keuzekaart met grote letters en audioversie).
- Meer informatie over opties bij niet-infectieuze uveitis (medicijnen die je afweer minder maken) kunt u vinden op de keuzekaart Uveitis: medicijnen die je afweer minder maken (zie ook de keuzekaart met grote letters).

Over de impact van voedingssupplementen op het ontstaan en het beloop van uveitis is tot dusver nog weinig bekend. Over het algemeen wordt een gezonde leefstijl aangeraden bij iedere patiënt.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?
Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de oogartsen, reumatologen, internisten, kinderartsen en medisch microbiologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de Oogvereniging. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd aan de Oogvereniging.

Over de herziene richtlijn is voor oogartsen een e-learning ontwikkeld.

Verantwoording

Leeswijzer

De verantwoording wordt op de Richtlijnendatabase bij elke module opgenomen. Aangezien deze richtlijn gedeeltelijk een herziening betreft, zal het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' per module verschillen. Voor de leesbaarheid is gekozen om dit onderdeel per module uit te schrijven. Het overige gedeelte van de verantwoording is gelijk voor alle herziende of nieuwe modules, en wordt slechts éénmaal bijgevoegd. De verantwoording van de herbevestigde module blijft, op het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' na, op de Richtlijnendatabase ongewijzigd.

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum:	[datum]
Eerstvolgende beoordeling actualiteit	01-11-2027
Geautoriseerd door:	• Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, initiatiefnemer • Nederlandse Vereniging van Reumatologie • Nederlandse Internisten Vereniging • Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde • Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie • De Oogvereniging
Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie:	Module 6 Corticosteroïdimplantaten bij uveitis: • Toevoeging in aanbeveling: situaties waarbij geen implantaat moet worden gegeven Module 7.1 Behandeling van acute retinale necrose (ARN): • Toevoeging in aanbeveling: er wordt nu onderscheid gemaakt tussen patiënten mét en zonder risicofactoren Module 8.3.4 tsDMARD's (JAK remmers) • Nieuwe module, waarin wordt aanbevolen in welke situaties tsDMARD's moeten worden overwegen bij refractaire niet-infecteuze uveitis. Module 8.4 Plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's: • Nieuwe module, waarin wordt aanbevolen in welke gevallen bDMARD's worden overwogen om mee te starten als primaire behandeling. Module 10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen: • Toevoeging in aanbeveling: besteed aandacht aan eventuele psychosociale ondersteuning. Module 11 Organisatie van Zorg • Overkoepelende module, waaronder de nieuwe module Multidisciplinaire zorg en de al bestaande module Verwijzing naar de derde lijn vallen

	• 11.1 Multidisciplinaire zorg: nieuwe module waarin wordt aanbevolen patienten met uveitis door een multidisciplinaire team te laten behandelen.
Herbevestiging:	01-11-2027
Regiehouder(s):	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

Algemene gegevens
De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep
Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met uveitis.

Belangenverklaringen
De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.
Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Hoofdfunctie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
Joke de Boer (voorzitter richtlijn)	Oogarts UMCU	Voorzitter commissie kwaliteit NOG	Geen	1) Uveitis bij kinderen, financiers: Fischerstichting, ODAS stichting, ANVVB, LSBS. (Ik begeleid als PI een promovendus die onderzoek doet naar uveitis bij kinderen. De promovendus wordt gefinancierd vanuit ODAS, Fischer, LSBS en de ANVVB. Ik ontvang geen persoonlijke vergoeding. Het betreft een fundamenteel onderzoek naar uveitis bij kinderen waarbij er geen raakvlak is met de onderwerpen uit de richtlijn.) 2) Ontsteking bij retinitis pigmentosa, financier: ZonMw via Bartimeus. Ik begeleid als PI een promovendus die onderzoek doet naar retinitis pigmentosa vanuit Bartimeus. De promovendus wordt vanuit Zonmw gefinancierd. Ik ontvang geen persoonlijke vergoeding. 3) De effectiviteit van tocilizumab, financier: Rol: Lokaal PI: inclusie van 3-5 patiënten gaan includeren waar het UMC een vergoeding voor krijgt. UMC	Geen	Geen	Geen restricties

Werkgroeplid	Hoofdfunctie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
				krijgt onkostenvergoeding voor gemaakte kosten in het UMCU, apotheek, lab, functie onderzoeken en personeel. 4) Copromotor bij onderzoek 'Ocular surface disease in atopic dermatitis and the effect of dupilumab treatment'. Dit proefschrift is deels gebaseerd op data uit de Registratie Bioday, gefinancierd door Sanofi Genzyme. Sanofi genzyme heeft geen producten die in de richtlijn aan bod komen.			
Anne-Mieke Haasnoot	Oogarts Deventer Ziekenhuis	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Fahriye Hakan-Groen	AIOS Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Irene van der Horst-Bruinsma	Afdelingshoofd reumatologie, Radboud UMC	Geen	Betaalde adviseurschappen/disclosures > 2 jaar geleden gestopt: Consultant for Abbvie, UCB, MSD, Novartis, Lilly until 2021. Fees received for Lectures from BMS, AbbVie, Pfizer, MSD, UCB.	Financier 1: Reuma Nederland Financier 2: EuroSpa Inhoud onderzoek 1: Sexe and gender differences in AxSpa Inhoud onderzoek 2: Seks differences in efficacy of biologicals in AxSpA Projectleidersrol 1: ja Projectleidersrol 2: ja	Geen	Geen	Geen restricties (gefinancierde onderzoeken gaan over axiale spondyloartritis) en betaalde adviseurschappen zijn > 2 jaar geleden beeindigd.
Jolanda de Groot-Mijnes	Klinisch microbioloog/MMM UMC Utrecht	Geen	Geen	Geen	Unieke expertise op het gebied van laboratorium	Geen	Geen restricties

Werkgroeplid	Hoofdfunctie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
					diagnostiek van uveitis, met name detectie van lokale antistofproductie (GWC).		
Mirjam van Velthoven	Oogarts – Oogziekenhuis, Rotterdam, betaald (via CMOR)	Geen	Sprekersvergoeding van Roche (2024), Bayer (2025), onderwerpen anders dan uveitis; in 2023 presentatie voor Canon over OCT beeldvorming (niet vergoed).	1) PI in Meerkat studie (Roche, intravitreaal IL-6 remmer bij uveitis maculaoedeem); inclusie 3 patienten; vergoeding voor inzet personeel en onkosten onderzoeksinstituut (ROI) en apotheek ; 2) per 2024/2025 financiering wetenschappelijk onderzoek over scleritis en multifocale choroiditis; financierders: SWOO, Henkes, RSB, Oogfonds, Fischer, LSBS en Dedert Legaat (OZR). Begeleiding als co-promotor is in-kind.	Nee	Geen	Geen restricties, presentatie houdt geen verband met de richtlijn
Josianne ten Berge	Oogarts – Erasmus MC	Geen	Presentatie (retinaquiz) verzorgd op 27-11-2023, persoonlijke vergoeding ontvangen van ABBVIE. Onderwerpen van de presentatie waren 1. dexamethasonimplantaat bij diabetisch macula oedeem, zoals vermeld in de richtlijn en 2) diagnosestelling en beloop van uveitis bij oculaire tuberculose	per 2024/2025 financiering wetenschappelijk onderzoek over scleritis; financierders: SWOO, Henkes, RSB. Begeleiding als co-promotor is in-kind.	Geen	Geen	Geen restricties, deel in presentatie dat over uveitis ging, komt niet in de richtlijn aan bod

Werkgroeplid	Hoofdfunctie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Extern gefinancierd onderzoek	Intellectuele belangen en reputatie	Overige belangen	Actie
Saskia Rombach	Internist-allergoloog/immunoloog, Erasmus MC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Joost Swart	Kinderreumatoloog-immunoloog WKZ/UMC Utrecht	Geen	Betaald adviseursschap Amgen (€1400 in 2021) Betaald adviseurschap Pfizer (€3192 in 2023).	Sponsored by Pfizer (€43.000)	Geen	Geen	Geen restricties
Jessica Rijnboutt	Hogeschool Utrecht - docent en afstudeerbegeleider bij opleiding Farmakunde - betaald	Oogvereniging - lid Kernteam Uveïtis - onbetaald	Geen	Geen	Rol bij Oogvereniging als lid kernteam Uveïtis	Geen	Geen restricties
Jan-Jelrik Oosterheert	Infectioloog UMCU	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties
Wineke Armbrust	Kinderarts-kinderreumatoloog-immunoloog, UMCG	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen restricties

Inbreng patiëntenperspectief
Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afvaardiging van de Oogvereniging in de werkgroep. Ze zijn uitgenodigd voor het inbrengen van knelpunten en de afgevaardigde heeft in de werkgroep plaatsgenomen. De ingebrachte knelpunten zijn besproken in de werkgroep. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen (zie kop 'waarden en voorkeuren van patiënten en naasten'). De conceptmodules zijn tevens voor commentaar voorgelegd aan de Oogvereniging en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz
Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema op de Richtlijnendatabase).

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Corticosteroïdimplantaten bij uveitis	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Behandeling van acute retinale necrose (ARN)	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Behandeling met systemische steroïden	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
tsDMARD's (JAK remmers)	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Behandeling van uveitis bij kinderen	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 1

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Multidisciplinaire zorg	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 2

Module	**Uitkomst raming**	**Toelichting**
Verwijzing naar de derde lijn	Geen financiële gevolgen	Uitkomst 2

Werkwijze
AGREE
Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen
Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met uveitis. De werkgroep beoordeelde de aanbeveling(en) uit de eerdere richtlijnmodules (NOG, 2016 en vervolgens gedeeltelijk herzien in 2020) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NOG, NIV, NVR, Oogvereniging, OVN, NVMM, NVK en VIG via de need-for-update van het cluster Oog. Een terugkoppeling van de need-for-update van het cluster Oog richtlijn Uveitis is opgenomen onder aanverwante producten.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten
Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting
Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder ‘Zoeken en selecteren’ onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor ‘Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation’ (zie http://www.gradeworkinggroup.org/). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).
GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

GRADE	Definitie
Hoog	• er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	• er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;

	• het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	• er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	• er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	Sterke aanbeveling	*Zwakke (conditionele) aanbeveling*
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. BMJ Open. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.

Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps

Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.

Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwalitieit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Module 1 Symptomen en klachten bij diagnose uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/symptomen_en_klachten_bij_diagnose_uveitis.html

Module 2 Classificatie van uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/classificatie_van_uveitis.html

Module 3 Vaststellen oorzaak uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/vaststellen_oorzaak_uveitis.html

Module 4 Aanvullende onderzoeken diagnostiek en monitoring uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/vaststellen_oorzaak_uveitis.html

Module 5 Topicale behandeling uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/topicale_behandeling_uveitis.html

Module 6 Corticosteroïdimplantaten bij uveitis

Uitgangsvraag
Is onderhoudsbehandeling met intravitreale slow release implantaten met corticosteroïden (intravitreal dexamethasone, fluocinolone acetonide) effectiever dan die met orale of regionale corticosteroïden in de vorm van triamcinolon parabulbair (subconjunctivaal) of intravitreaal per injectie en wat is de plaats van nieuwe implantaten?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Wat is de effectiviteit van intravitreale slow release implantaten vergeleken met standaard implantaten in patiënten met niet-infectieuze uveitis?
2. Wat is de effectiviteit van intravitreale slow release implantaten vergeleken met parabulbaire en/of systemische therapie in patiënten met niet-infectieuze uveitis?

Introduction
Non-infectious uveitis can be treated with systemic medication, and with local corticosteroids (topical, subconjunctival, intravitreal or by using intravitreal implants). Using intravitreal injections or implants, the steroid is directly injected into the posterior segment of the eye. The treatment duration of intravitreal injections triamcinolon 4 mg/0,1ml is limited to 4 weeks. Corticosteroid implants have a longer treatment duration of 4 months till 2 or 3 years. We questioned the efficacy and safety of corticosteroid implants as compared to other treatments (systemic therapy/periocular) and as compared to each other.

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

<u>PICO1: corticosteroid implants</u>
What is the effectiveness of slower-release implants as compared to standard implants in patients with non-infectious uveitis?

P: patients	Patients with non-infectious uveitis
I: intervention	Slower-release new corticosteroid implants (intravitreal fluocinolone acetonide, FAi)
C: control	Slow-release standard corticosteroid implants (intravitreal dexamethasone implant, IDI)
O: outcome	Inflammation (SUN grading): increase in anterior chamber cells and increase in vitreous haze, chorioretinal lesions, cystoid macular edema (CME), ocular adverse events from medication (cataract, glaucoma), vasculitis, tapering of systemic therapy to control inflammation

<u>PICO2: corticosteroid implants vs. systemic therapy/parabulbair</u>
What is the effectiveness of slow-release implants as compared to parabulbair and/or systemic therapy in patients with non-infectious uveitis?

P: patients	Patients with non-infectious uveitis
I: intervention	Slow-release corticosteroid implants (FAi or IDI)
C: control	Parabulbair and/or systemic therapy
O: outcome	Inflammation (SUN grading): increase in anterior chamber cells and increase in vitreous haze, chorioretinal lesions, cystoid macular edema (CME), ocular adverse events from medication (cataract,

glaucoma), vasculitis, tapering of systemic therapy to control inflammation

Relevant outcome measures
The guideline development group considered (reduction of) inflammation, chorioretinal lesions, vasculitis, and CME as critical outcome measures for decision making; and ocular adverse events from medication and tapering of systemic therapy as important outcome measures for decision making.

A priori, the guideline development group defined the outcome inflammation as 'increase/reduction in anterior chamber cells' or 'increase/reduction in vitreous haze'. The guideline development group did not define the outcomes chorioretinal lesions, vasculitis, CME, and ocular adverse events (cataract, glaucoma), but used the definitions in the studies.

The guideline development group defined a mean difference (MD) of 10% for continuous outcomes, a relative risk (RR) of <0.80 and >1.25 for dichotomous outcomes, and a risk difference (RD) of 25% for dichotomous outcomes with very few events, as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 16-01-2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 153 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials about corticosteroid implants for patients with non-infectious uveitis. Twenty studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 18 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included.

Results
Two studies were included in the analysis of the literature (no studies for PICO 1 [corticosteroid implants vs each other]; two studies for PICO 2 [corticosteroid implants vs systemic therapy]). Of the two studies in PICO 2, one study was an RCT and the other study was a post-hoc analysis of an RCT (classified as a cohort study). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature
Description of studies
PICO1: CORTICOSTEROID IMPLANTS
No studies were included in the summary of literature.

PICO2: CORTICOSTEROID IMPLANTS VS. SYSTEMIC THERAPY/PARABULBAIR
Description of studies
The randomized controlled trial (the POINT Trial) by **Thorne (2019)** investigated the efficacy of three different types of implants for the treatment of uveitic macular edema: intravitreal triamcinolone acetonide (ITA), intravitreal dexamethasone implant (IDI) and periocular triamcinolone acetonide (PTA). In total, 192 patients (235 eyes) aged ≥ 18 years and with non-infectious anterior, intermediate, posterior, or panuveitis and macular edema were enrolled in the trial between June 2015 and July 2017. Patients were followed for 24 weeks. If patients had bilateral macular edema, they received the same treatment in both eyes.

Patients were randomized to either receive 4 mg of ITA, 0.7 mg IDI or 40 mg of PTA. Outcome measures relevant for the literature analysis included central subfield thickness (CST) assessed with optical coherence tomography (OCT), at least 20% improvement of macular edema and need for glaucoma or cataract surgery.

Pavesio (2022) performed a post-hoc analysis using data of a randomized controlled trial. In this study, the effect of treatment with an intravitreal implant of 0.2 μg/day fluocinolone acetonide (FA, ILUVIEN) versus standard-of-care (which included systemic corticosteroids amongst others) in patients with non-infectious uveitis of the posterior segment (NIU-PS) was investigated. Selection criteria included ≥18 years of age, diagnosis of NIU-PS in at least one eye for at least one year and ≥2 recurrences of uveitis requiring systemic corticosteroid or immunosuppressive treatment, or intraocular corticosteroids. Patients with infectious etiology or evidence of glaucoma/ocular hypertension were excluded. This post-hoc analysis focused only on 59 patients with bilateral NIU-PS in the 0.2 μg/day FAi treatment arm of a previous RCT. In this study, the more severely affected eye received 0.2 μg/day FAi treatment and the fellow eye received standard-of-care. Patients were followed for 36 months. Outcomes relevant for the literature analysis included number of recurrences (defined as ≥15-letter decrease in visual acuity or ≥2-step increase in anterior chamber cells or vitreous haze) and cataract surgery.

Results

PICO1: CORTICOSTEROID IMPLANTS

None of the included studies reported one of the outcome measures; inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior]); chorioretinal lesions, CME, Ocular adverse events from medication, vasculitis or clinical indication to add or increase dose of systemic therapy for slower-release new corticosteroid implants compared to slow-release standard corticosteroid implants in patients with non-infectious uveitis.

PICO2: CORTICOSTEROID IMPLANTS VS. SYSTEMIC THERAPY/PARABULBAIR

The selected studies describe the comparisons ITA vs. IDI vs. PTA (Thorne, 2019) and FAi vs. standard-of-care (Pavesio, 2022). Therefore, the outcomes in the studies are described, per comparison, below.

Comparison 1: IDI (n=79 eyes) vs. PTA (n=74 eyes) (Thorne, 2019)

Inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior])

None of the included studies reported the outcome inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior]) for IDI compared to PTA in patients with non-infectious uveitis.

Chorioretinal lesions

None of the included studies reported the outcome chorioretinal lesions for IDI compared to PTA in patients with non-infectious uveitis.

Cystoid Macular Edema (CME)

CST

One study reported the outcome CST, which was measured at 4 weeks, 8 weeks (maximum benefit for both treatment arms), 12 weeks and 24 weeks (Thorne, 2019). CST is a measure of CME.

CST at 4 weeks

After 4 weeks, IDI was superior to PTA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.71 (99.87% CI: 0.59, 0.86), in favor of IDI, and clinically relevant.

CST at 8 weeks

After 8 weeks, IDI was superior to PTA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.69 (99.87% CI: 0.56, 0.86), in favor of IDI, and clinically relevant.

CST at 12 weeks

After 12 weeks, IDI was non-inferior to PTA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.84 (99.87% CI: 0.67, 1.06), and not clinically relevant.

CST at 24 weeks

After 24 weeks, IDI was non-inferior to PTA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.89 (99.87% CI: 0.72, 1.10), and not clinically relevant.

Ocular adverse events from medication

Cataract

No tabular data were reported. However, Thorne (2019) did describe that “no cataract surgeries were needed during the study”. The GRADE approach could not be applied, due to lack of data.

Glaucoma

One study described only marginal information related to this outcome (Thorne, 2019). No specific data were reported for the group that received IDI. In the PTA group, authors reported that “one eye received a new diagnosis of glaucoma” and “there were no eyes that required glaucoma surgery” (Thorne, 2019). The GRADE approach could not be applied, due to lack of data.

Vasculitis

None of the included studies reported the outcome vasculitis for IDI compared to PTA in patients with non-infectious uveitis.

Clinical indication to add or increase dose of systemic therapy

None of the included studies reported the outcome clinical indication to add or increase dose of systemic therapy for IDI compared to PTA in patients with non-infectious uveitis.

<u>Comparison 2: IDI (n=79 eyes) vs.ITA (n=82 eyes) (Thorne, 2019)</u>

Inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior])

None of the included studies reported the outcome inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior]) for IDI compared to ITA in patients with non-infectious uveitis.

Chorioretinal lesions

None of the included studies reported the outcome chorioretinal lesions for IDI compared to ITA in patients with non-infectious uveitis.

Cystoid Macular Edema (CME)

CST

One study reported the outcome CST, which was measured at 4 weeks, 8 weeks (maximum benefit for both treatment arms), 12 weeks and 24 weeks (Thorne, 2019). CST is a measure of CME.

CST at 4 weeks

After 4 weeks, IDI was non-inferior to ITA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.97 (99.87% CI: 0.80, 1.18), and not clinically relevant.

CST at 8 weeks

After 8 weeks, IDI was non-inferior to ITA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.88 (99.87% CI: 0.71, 1.08), and not clinically relevant.

CST at 12 weeks

After 12 weeks, IDI was non-inferior to ITA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 1.03 (99.87% CI: 0.84, 1.27), and not clinically relevant.

CST at 24 weeks

After 24 weeks, IDI was non-inferior to ITA. The ratio of the proportion of baseline between treatment arms was 0.89 (99.87% CI: 0.72, 1.10), and not clinically relevant.

Ocular adverse events from medication

Cataract

No tabular data were reported. However, Thorne (2019) did describe that "no cataract surgeries were needed during the study". The GRADE approach could not be applied, due to lack of data.

Glaucoma

One study described only marginal information related to this outcome (Thorne, 2019). No specific data were reported for the group that received IDI or ITA. Authors reported that "there were no eyes that required glaucoma surgery" (Thorne, 2019). The GRADE approach could not be applied, due to lack of data.

Vasculitis

None of the included studies reported the outcome vasculitis for IDI compared to ITA in patients with non-infectious uveitis.

Clinical indication to add or increase dose of systemic therapy

None of the included studies reported the outcome clinical indication to add or increase dose of systemic therapy for IDI compared to ITA in patients with non-infectious uveitis.

<u>Comparison 3: fluocinolone acetonide implant (FAi) vs. standard-of-care (Pavesio, 2022)</u>

Inflammation (anterior chamber cells [uveitis anterior], vitreous haze [uveitis posterior])

One study addressed the outcome recurrence of uveitis after 36 months, which was defined as ≥15-letter decrease in visual acuity or ≥2-step increase in anterior chamber cells or vitreous haze (Pavesio, 2022). In the study of Pavesio (2022), 71.2% of the FAi treated eyes experienced recurrences, and this was 94.9% in the standard-of-care treated eyes. This corresponds to a difference in proportion of 23.7% (95% CI, 10.9% to 36.6%), in favour of the FAi treated eyes.

Chorioretinal lesions

None of the included studies reported the outcome chorioretinal lesions for FAi compared to standard-of-care (systemic therapy) in patients with non-infectious uveitis.

Cystoid Macular Edema (CME)

Central retinal thickness (CRT)

One study reported the outcome central retinal thickness (Pavesio, 2022). However, no tabular data were reported. Authors described the following: "reduction in central foveal thickness occurred rapidly in the FAi-treated eyes and was maintained consistently through

to month 36; in the fellow eyes, there was poorer control generally and particularly between months 18 and 30." The GRADE approach could not be applied, due to lack of data.

Ocular adverse events from medication

Cataract

One study reported the outcome cataract surgery after 36 months follow-up (Pavesio, 2022). Pavesio (2022) reported that 18/25 (72.0%) of the FAi treated phakic eyes required cataract surgery, and this was 10/27 (37.0%) in the fellow treated phakic eyes. This corresponds to a RR of 1.94 (95% CI; 1.12 to 3.37), in favour of the fellow treated eyes and clinically relevant.

Glaucoma

One study reported the outcome use of intraocular pressure (IOP)-lowering medication as a surrogate outcome for glaucoma (Pavesio, 2022). Pavesio (2022) reported that 26/59 (44.1%) of the FAi treated eyes required IOP-lowering medication, and this was the case for 29/59 (49.2%) of the fellow treated eyes. This corresponds to a RR of 0.90 (95 CI; 0.61 to 1.32).

Vasculitis

None of the included studies reported the outcome vasculitis for slow-release corticosteroid implants compared to systemic therapy in patients with non-infectious uveitis.

Clinical indication to add or increase dose of systemic therapy

None of the included studies reported the outcome clinical indication to add or increase dose of systemic therapy for slow-release corticosteroid implants compared to systemic therapy in patients with non-infectious uveitis.

Level of evidence of the literature

PICO1: CORTICOSTEROID IMPLANTS

The GRADE approach could not be applied, because there were no studies included in the summary of literature.

Conclusions

no GRADE	No evidence was found regarding the effect of slower-release new corticosteroid implants on **inflammation**, **chorioretinal lesions**, **central macular edema (CME)**, **cataract**, **glaucoma**, **vasculitis**, and **clinical indication to add or increase dose of systemic therapy** when compared with slow-release standard corticosteroid implants in patients with non-infectious uveitis.

PICO2: CORTICOSTEROID IMPLANTS VS. SYSTEMIC THERAPY/PARABULBAIR

Comparison 1: intravitreal dexamethasone implant (IDI) vs. periocular triamcinolone acetonide (PTA)

The level of evidence regarding the outcomes **inflammation, chorioretinal lesions, vasculitis and clinical indication to add or increase dose of systemic therapy** was not graded as it was not reported in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **CST at 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks** was retrieved from an RCT and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including the fact that the trial was stopped prematurely (-1 risk of bias) and the CI crossed the right boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **CST at 24 weeks** was retrieved from an RCT and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including the fact that the trial was stopped prematurely (-1 risk of bias) and the CI crossed the left boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **cataract and glaucoma** was not graded, due to lack of data in the included studies.

Conclusions

no GRADE	No evidence was found regarding the effect of intravitreal dexamethasone implant (IDI) on **inflammation**, **chorioretinal lesions, vasculitis, clinical indication to add or increase dose of systemic therapy, cataract and glaucoma** when compared with periocular triamcinolone acetonide (PTA) in patients with non-infectious uveitis.

Low GRADE	Intravitreal dexamethasone implant (IDI) may give more reduction of **CST at 4 weeks and 8 weeks** when compared with periocular triamcinolone acetonide (PTA) in patients with non-infectious uveitis. *Source: Thorne, 2019*

Low GRADE	Intravitreal dexamethasone implant (IDI) may result in little to no difference in **CST at 12 weeks and 24 weeks** when compared with periocular triamcinolone acetonide (PTA) in patients with non-infectious uveitis. *Source: Thorne, 2019*

<u>Comparison 2: intravitreal dexamethasone implant (IDI) vs. intravitreal triamcinolone acetonide (ITA)</u>

The level of evidence regarding the outcomes **inflammation, chorioretinal lesions, vasculitis and clinical indication to add or increase dose of systemic therapy** was not graded as it was not reported in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measures **CST at 4 weeks**, **8 weeks, and 24 weeks** was retrieved from an RCT, and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including the fact that the trial was stopped prematurely (-1 risk of bias) and the 95% CI is crossing the left boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measures **CST at 12 weeks** was retrieved from an RCT and therefore started high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including the fact that the trial was stopped prematurely (-1 risk

of bias) and the 95% CI is crossing the right boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **cataract and glaucoma** was not graded, due to lack of data in the included studies.

Conclusions

no GRADE	No evidence was found regarding the effect of intravitreal dexamethasone implant (IDI) on **inflammation**, **chorioretinal lesions, vasculitis, clinical indication to add or increase dose of systemic therapy, cataract and glaucoma** when compared with ITA in patients with non-infectious uveitis.

Low GRADE	Intravitreal dexamethasone implant (IDI) may result in little to no difference in **CST at 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 24 weeks** when compared with intravitreal triamcinolone acetonide (ITA) in patients with non-infectious uveitis. *Source: Thorne, 2019*

Comparison 3: fluocinolone acetonide implant (FAi) vs. standard-of-care

The level of evidence regarding the outcomes **chorioretinal lesions, vasculitis and clinical indication to add or increase dose of systemic therapy** was not graded as it was not reported in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome **CRT** was not graded, due to lack of data in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **inflammation** was retrieved from a post-hoc analysis of an RCT (classified as a cohort study) and therefore started low. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including skewed distribution of imputed data of recurrences (-1 risk of bias) and the 95% CI crossed the right boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **cataract and glaucoma** was retrieved from a post-hoc analysis of a randomized controlled trial (classified as a cohort study) and therefore started low. The level of evidence was downgraded by one level because the 95% CI crossed the right boundary of clinical relevance (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

Conclusions

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of fluocinolone acetonide implant on **chorioretinal lesions, vasculitis, clinical indication to add or increase dose of systemic therapy and CRT** when compared with standard-of-care in patients with non-infectious uveitis.

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of fluocinolone acetonide implant on **inflammation, cataract and glaucoma** when compared with standard-of-care in patients with non-infectious uveitis.

	Source: Pavesio, 2022

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van verschillende corticosteroïdimplantaten bij patiënten met niet-infectieuze uveitis. Hierbij is gezocht naar studies die corticosteroïdimplantaten vergelijken met elkaar (PICO 1) en met parabulbaire en/of systemische behandelingen (PICO 2). Voor PICO 1 werden geen relevante studies gevonden. Voor PICO 2 werden twee relevante studies gevonden (Thorne, 2019; Pavesio, 2022), die ieder verschillende vergelijkingen onderzochten.

De RCT van **Thorne (2019)** onderzocht de vergelijking perioculair triamcinolone acetonide (PTA) vs. intravitreaal triamcinolone acetonide (ITA) vs. intravitreaal dexamethason implantaat (IDI), dat vervolgens uit elkaar is getrokken in twee vergelijkingen van ieder twee armen: IDI vs. PTA en IDI vs. ITA. Het bewijs suggereert dat IDI effectiever is dan PTA na 4 en 8 weken betreffende de cruciale uitkomst central subfield thickness (CST); na 12 en 24 weken was er geen (klinisch relevant) effect op CST meer. Er was geen verschil in effectiviteit tussen IDI en ITA op de uitkomst CST, en de betrouwbaarheidsintervallen rondom de gevonden effecten overschreed een onder- of bovengrens van klinische relevantie. Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat de trial vroegtijdig gestopt is en dit tot een overschatting van het effect op CST kan hebben geleid. Voor de uitkomsten inflammatie, chorioretinale lesies en vasculitis (allen cruciale uitkomsten) werd geen bewijs gevonden. Voor de uitkomsten cataract en glaucoom (beide belangrijke uitkomsten) was de data beperkt gerapporteerd, waardoor GRADE niet mogelijk was. Samenvattend is er op basis van dit bewijs niet te zeggen welke behandeling effectiever en veiliger is in patiënten met niet-infectieuze uveitis.

Pavesio (2022) was een post-hoc studie van een gerandomiseerde trial en werd in deze richtlijn geclassificeerd als een cohort studie. Deze studie onderzocht de vergelijking fluocinolone acetonide (FAi) vs. standaard zorg (systemische corticosteroïden) in patiënten met bilaterale niet-infectieuze uveitis. Het bewijs suggereert dat FAi effectiever was dan de standaard zorg met betrekking tot de uitkomst inflammatie (cruciale uitkomst). Echter, deze resultaten moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat data voor inflammatie gedeeltelijk is geïmputeerd en de verdeling van deze imputaties scheef was. Een scheve verdeling van imputaties zou kunnen hebben geleid tot vertekende resultaten voor de uitkomst inflammatie. Daarnaast overschreed ook het betrouwbaarheidsinterval de rechtergrens van klinische relevantie. Voor de uitkomsten chorioretinale lesies en vasculitis (beide cruciale uitkomsten) werd geen bewijs gevonden. Voor de uitkomst cataract (belangrijke uitkomstmaat) werd een klinisch relevant effect voorzichtig in het voordeel van standaard zorg gevonden. Het bewijs voor de uitkomstmaat glaucoom (belangrijke uitkomstmaat) suggereerde geen verschil in veiligheid tussen FAi en standaard zorg, maar ook hier overschreed het betrouwbaarheidsinterval beide grenzen van klinische relevantie en moet het resultaat voorzichtig geïnterpreteerd worden. Voor de uitkomst central retina thickness (CRT) was de data beperkt gerapporteerd, waardoor GRADE niet mogelijk was. Samenvattend is er op basis van dit bewijs niet te zeggen welke behandeling effectiever en veiliger is in patiënten met niet-infectieuze uveitis.

Bijwerkingen die kunnen optreden bij zowel het gebruik van corticosteroïdimplantaten als parabulbaire danwel systemische steroïden is het (versneld) ontwikkelen van cataract en/of oculaire hypertensie (Daniel, 2017). Het risico op deze complicaties is afhankelijk van onder

andere de duur en de dosering van de steroïden. Een ruime minderheid van de patiënten met oculaire hypertensie ten gevolge van steroïdengebruik ontwikkelt daadwerkelijk glaucoom.

De vraag is voor welke patiënt een implantaat geschikt is. In ieder geval moet van tevoren een infectieuze oorzaak van de uveitis zo goed mogelijk uitgesloten worden. Hierbij valt met name te denken aan unilaterale of asymmetrische uveitis of macula-oedeem (Adan, 2013) en aan uveitisbeelden die slecht op systeemtherapie reageren (Bajwa, 2014). Patiënten die niet geschikt zijn voor een implantaat zijn de bekende 'steroid responders', de patiënten die met een hoge oogdruk reageren op lokale steroiden.
Corticosteroïdimplantaten worden ook toegepast in onder andere de behandeling van diabetisch macula oedeem (DME). Echter kent DME een andere pathofysiologie dan macula oedeem in het kader van uveitis, waardoor de uitkomsten van studies omtrent DME en steroïdimplantaten niet gebruikt kunnen worden voor de PICOs in deze richtlijn.

Er is geen onderzoek gedaan naar de vergelijking tussen corticosteroïdimplantaten met elkaar of met systemische behandelingen in patiënten met specifieke oorzaken van niet-infectieuze uveitis.
Omdat de literatuur in de literatuursamenvatting beperkt was, is er ook gekeken naar aanpalende literatuur. De RCTs van Biswas (2024), Jaffe (2019), Jaffe (2020), Lowder (2011), Shin en Yu (2015), vergelijken een implantaat met sham en dit matcht niet met de PICOs. De genoemde studies worden hieronder besproken.

0.20 μg/dag FA vs. sham
De RCT van **Biswas (2024)** onderzocht de effectiviteit en veiligheid van het medicament 0.20 μg/dag Fluocinolone Acetonide (FA) (Iluvien) in patiënten met niet-infectieuze uveitis van het posterior segment in India. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd: 101 patiënten kregen gedurende 36 maanden 0.20 μg/dag FA en 52 patiënten kregen de sham injectie (controle arm). Na de sham injectie kregen patiënten in de controle arm de standaard therapie. Het is niet duidelijk wat de standaard therapie inhield. Over het algemeen lijkt behandeling met FA voordeliger dan behandeling met sham (gevolgd door de standaard therapie). Zo bleken na 36 maanden 47/101 (46.5%) patiënten in de FA groep opnieuw uveitis te hebben gekregen, vergeleken met 39/52 (75.0%) patiënten in de sham groep. Dit komt neer op een odds ratio van 3.45 (95% CI: 1.65, 7.22), wat je kan interpreteren als een 3.45 keer zo laag risico op ontwikkeling van uveitis in de FA groep vs sham groep. Macula oedeem was aanwezig in 33 ogen in de FA groep en in 13 ogen in de sham groep op baseline. Na 36 maanden bleken 8/33 (24.2%) ogen in de FA groep nog steeds macula oedeem te hebben vs 6/13 (46.2%) ogen in de sham groep. Verder was de gemiddelde dikte van het netvlies ('central retinal thickness') na 36 maanden 207.9 μm in de FA groep vs 226.1 μm in de sham groep. Na 36 maanden hadden 86/90 (95.6%) ogen geen 'vitreous haze' in de FA groep vs 37/44 (84.1%) ogen in de sham groep. Voor de uitkomst cataract was behandeling met FA juist nadeliger: na 36 maanden bleek een cataractoperatie vaker te zijn voorgekomen in de FA groep dan in de sham groep: 43/101 (70.5%) patiënten vs 9/52 (26.5%) patiënten.

0.18 mg FA vs. sham
De RCT van **Jaffe (2019)** onderzocht de effectiviteit en veiligheid van het medicament 0.18 mg FA in patiënten met niet-infectieuze uveitis van het posterior segment. In totaal werden 87 patiënten gerandomiseerd in de FA groep en 42 patiënten kregen de sham injectie gevolgd door de standaard therapie. Het is niet duidelijk wat de standaard therapie inhield. Over het algemeen lijkt behandeling met FA voordeliger dan behandeling met sham. In patiënten met bilaterale uveitis kreeg het ernstiger aangedane oog de FA behandeling. Na 6

maanden hadden 24/87 (27.6%) patiënten in de FA groep opnieuw uveitis vs 38/42 (90.5%) patiënten in de sham groep. Dit komt neer op een odds ratio van 24.94 (95% CI: 8.04, 77.39), wat je kan interpreteren als een 25 keer zo laag risico op ontwikkeling van uveitis in de FA groep vs sham groep. Macula oedeem was aanwezig in 49 ogen in de FA groep en in 27 ogen in de sham groep op baseline. Na 12 maanden bleken 14/49 (29.0%) ogen in de FA groep nog steeds macula oedeem te hebben vs 14/27 (51.8%) ogen in de sham groep. Na 12 maanden was de gemiddelde ($\pm$ SD) dikte van het netvlies 285.5 $\pm$ 75.6 μm in de FA groep vs 303 $\pm$ 113.1 μm in de sham groep. Vitreous haze verbeterde sterker in de FA groep gedurende de eerste 12 maanden dan in de sham groep. Hetzelfde gold voor aantal cellen in de voorste oogkamer. Er was een significant verhoogd risico op cataract ontwikkeling in de FA groep vs sham groep (33% vs 12% resp.).

De RCT van **Jaffe (2020)** onderzocht dezelfde vraag, maar keek specifiek naar de eerdergenoemde uitkomsten na 36 maanden (zie beschrijving Jaffe 2019). Over het algemeen lijkt behandeling met FA voordeliger dan behandeling met sham (gevolgd door de standaard therapie). In patiënten met bilateraal uveitis kreeg het ernstigere aangedane oog de behandeling met FA. Na 36 maanden hadden 57/87 (65.5.6%) patiënten in de FA groep opnieuw uveitis vs 41/42 (97.6%) patiënten in de sham groep. Dit komt neer op een odds ratio van 21.58 (95% CI: 2.83, 164.70), wat je kan interpreteren als een 22 keer zo laag risico op ontwikkeling van uveitis in de FA groep vs sham groep. Macula oedeem was aanwezig in 49 ogen in de FA groep en in 27 ogen in de sham groep op baseline. Na 36 maanden bleken minder ogen in de FA groep macula oedeem te hebben dan in de sham groep: 13.0% vs 27.3% respectievelijk. Na 36 maanden was de gemiddelde dikte van het netvlies in de FA groep lager dan in de sham groep. Vitreous haze verbeterde sneller in de FA groep gedurende de eerste 36 maanden dan in de sham groep. Hetzelfde gold voor aantal cellen in de voorste oogkamer. Er was een significant verhoogd risico op cataract ontwikkeling in de FA groep vs sham groep (73.8% vs 23.8% resp.).

Dexamethason vs. sham
De RCT van **Lowder (2011)** vergelijkt behandeling met 0.7 mg DEX (n=77 patiënten) vs 0.35 DEX (n=76 patiënten) vs sham (n=76 patiënten) in patiënten met niet-infectieuze intermediaire of posterior uveitis. De primaire uitkomstmaat was de proportie ogen met een vitreous haze score van 0 (=geen inflammatie) na 8 weken. Na 8 weken had 36/77 (47%) patiënten in de 0.7 mg DEX groep een vitreous haze score van 0 vs 27/76 (36%) patiënten in de 0.35 mg DEX groep vs 9/76 (12%) patiënten in de sham groep. Na 6 maanden was de incidentie van cataract in de phake ogen 9/62 (15%) in de 0.7 mg DEX groep vs 6/51 (12%) in de 0.35 mg DEX groep vs 4/55 (7%) in de sham groep. Het percentage ogen dat aanvullende therapie nodig had (in verband met een toename van de vitreale haze score tussen de 3 en 8 weken) was 38% in de 0.7 mg DEX groep vs 25% in de 0.35 mg DEX groep vs 22% in de sham groep. Na 8 weken was de gemiddelde afname in dikte van de retina ('central macular thickness') t.o.v. baseline groter in de 0.7 mg en 0.35 mg DEX groepen vs. sham groepen (-99.4 μm en -91 μm vs -12.4 μm). Deze afname was echter na 6 maanden niet meer significant verschillend.

Systemisch + Intravitreaal triamcinolon acetonide (TA) vs systemisch + sham
De studie van **Shin en Yu (2015)** voerde een RCT uit waarin de toegevoegde waarde van intravitreaal TA voor macula oedeem t.o.v. systemische behandeling werd onderzocht in patiënten met niet-infectieuze uveitis en macula oedeem. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd. In totaal werden 50 patiënten toegelaten tot de studie, waarbij 25 patiënten de intravitreale TA injectie (4 mg/0.1 ml) kregen en 25 patiënten de sham injectie. Daarbovenop kregen beide groepen systemische medicatie of immunosuppressiva. De

primaire uitkomst was de verandering in dikte van de retina tot 6 maanden follow-up. Eén maand na de TA injectie, daalde de dikte van de centrale fovea significant, terwijl dit pas na 3 maanden was in de sham groep. Er waren geen significante verschillen tussen de 2 groepen gedurende 6 maanden. Het aantal patiënten bij wie systemische prednisolone verlaagd kon worden tot <10 mg was significant groter in de TA groep vs sham groep (22/25 [88%] patiënten vs 14/25 [56%] respectievelijk). Bij 4/16 (25%) patiënten met phake ogen in de TA groep werd cataract progressie waargenomen en dit was bij 2/13 (15%) patiënten in de sham groep het geval. Geen van de patiënten had een cataractoperatie nodig gedurende de studie.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het idee om lokaal te kunnen behandelen in plaats van systemisch kan zowel vanuit de patiënt als de behandelaar een aantrekkelijke optie zijn. Voordelen voor de patiënt zijn dat de systemische bijwerkingen gering zijn en de medicatie dicht bij het te behandelen weefsel gebracht wordt. Ook hoeft de patiënt er niet aan te denken om zijn medicatie in te nemen en er zijn geen laboratoriumcontroles nodig: bij systemische behandeling door middel van csDMARDS en/of bDMARDs is er met regelmaat bloedonderzoek nodig om de systemische bijwerkingen te monitoren.

De behandeling met sustained-release implantaten kent verschillende nadelen voor een patiënt. Niet iedere patiënt durft een lokale behandeling aan. Het implantaat moet ingebracht worden middels een injectie, dit kan ondanks lokale verdoving door patiënten als pijnlijk worden ervaren. Daarnaast hebben de implantaten een beperkte levensduur. Ook kunnen er serieuze complicaties voor het oog optreden, zoals cataract en glaucoom. Daarnaast kan er sprake zijn van lekkende wond na het plaatsen van een implantaat. Vanwege het risico op glaucoom, moet de oogboldruk gemonitord worden. Naast een sterk verhoogd risico op cataract en glaucoom is de prevalentie van andere risicofactoren ook relatief hoog (bijvoorbeeld endophthalmitis 1% (Callanan, 2008; Goldstein, 2007; Jaffe, 2006), ablatio retinae 2% (Adan, 2013; Callanan, 2008; Goldstein, 2007) en glasvochtbloeding 16% (Burkholder, 2013). Oncontroleerbaar glaucoom (Goldstein, 2007), endophthalmitis, implant migratie (Itty, 2015; Tomkins, 2014) en een niet-werkend implantaat (Hebson, 2011), kunnen indicaties zijn om het implantaat te verwijderen.

Een belangrijk verschil tussen de FAi en de IDI is dat FAi niet-oplosbaar is en dus in het oog blijft zitten, in tegenstelling tot IDI, dat wel oplosbaar is.

Kosten (middelenbeslag) en duurzaamheid

De kostprijs van intravitreale slow release implantaten met corticosteroïden (ozurdex, iluvien) is significant hoger dan die van orale of regionale corticosteroïden in de vorm van triamcinolon parabulbair (subconjunctivaal) of intravitreaal per injectie. Aangezien er geen bewijs is dat intravitreale slow release implantaten effectiever of veiliger zijn dan parabulbaire behandeling in de behandeling van niet-infectieuze uveitis, dient dit meegenomen te worden in de keuze van behandeling.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Vanwege het risico op oogdrukstijging, is het aan te raden ná het plaatsen van het implantaat een extra oogdrukcontrole te verrichten. Daarnaast zal de patient frequent moeten worden gecontroleerd om het effect van de behandeling te monitoren.

Duurzaamheid

Het is te overwegen om in overleg met de oogarts de controle van de oogdruk te laten doen door een opticien of optometrist in de regio (non-contact danwel applanatoir), om reisbewegingen en dus een hogere CO_2 uitstoot te beperken.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is weinig evidence dat een implantaat superieur is aan systemische behandeling of lokale (niet-implantaat) steroïden. Daarbij komt dat de kosten van een implantaat significant hoger zijn dan van parabulbaire of intravitreale steroïden. Ook geven implantaten een serieus risico op bijwerkingen zoals cataract en glaucoom. Wel kunnen implantaten een goed alternatief bieden, wanneer systemische behandeling of andere lokale behandelingen geen goede optie zijn voor patiënt.

Overweeg een corticosteroïdimplantaat (dexamethasone implantaat 700 ug of fluocinolonacetonide implantaat 0.19mg) als er sprake is van niet-infectieuze uveitis indien parabulbaire corticosteroidinjecties onvoldoende werkzaam zijn óf niet mogelijk zijn (bijvoorbeeld door uitgebreide verklevingen).

Overweeg een corticosteroïdimplantaat onder één of meer van de volgende voorwaarden, indien aan bovenstaande wordt voldaan:

- Indien patiënt geen systemische medicatie wenst;
- Bij intolerantie voor immunosuppressiva;
- Bij unilaterale of asymmetrische uveitis;
- Bij therapieresistente uveitis en/of therapieresistent cystoïd macula oedeem;
- Als andere topicale behandelingen onvoldoende werken (of er contraindicaties voor zijn);
- De verwachting dat langdurige lokale behandeling benodigd is;
- Bij hypotonie;
- Als adjuvant bij immunosuppressiva.

Maak een afweging tussen het verwachte voordeel en de risico's op o.a. cataract, glaucoom en endophthalmitis indien het plaatsen van een corticosteroïdimplantaat overwogen wordt.

Sluit infectieuze oorzaken van uveitis zo goed mogelijk uit voordat er met een corticosteroïdimplantaat behandeld wordt.

In verband met het risico op migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer:

- Geef geen implantaat bij afakie en een chirurgische periferie iridectomie.
- Wees terughoudend met het plaatsen van een implantaat bij pseudofakie waarbij de lens niet in de kapselzak zit.

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

Literatuur

In literature analysis

Pavesio C, Heinz C. Non-infectious uveitis affecting the posterior segment treated with fluocinolone acetonide intravitreal implant: 3-year fellow eye analysis. Eye (Lond). 2022 Jun;36(6):1231-1237. doi: 10.1038/s41433-021-01608-9. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34117380; PMCID: PMC9151815.

Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, Burke AE, Altaweel MM, Vitale AT, Acharya NR, Kempen JH, Jabs DA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial. Ophthalmology. 2019 Feb;126(2):283-295. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.021. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30269924; PMCID: PMC6348060.

In evidence-to-decision framework

Adán A, Pelegrín L, Rey A, Llorenç V, Mesquida M, Molins B, Ríos J, Keller J. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. Retina. 2013 Jul-Aug;33(7):1435-40. doi: 10.1097/IAE.0b013e31827e247b. PMID: 23514796.

Bajwa A, Aziz K, Foster CS. Safety and efficacy of fluocinolone acetonide intravitreal implant (0.59 mg) in birdshot retinochoroidopathy. Retina. 2014 Nov;34(11):2259-68. doi: 10.1097/IAE.0000000000000239. PMID: 24999722.

Biswas J, Tyagi M, Agarwal M; PSV-FAI-005 Investigation Group. The 0.2-µg/day Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant in Chronic Noninfectious Posterior Uveitis: A 3-year Randomized Trial in India. Ophthalmol Sci. 2023 Sep 16;4(1):100403. doi: 10.1016/j.xops.2023.100403. PMID: 38027419; PMCID: PMC10630780.

Burkholder BM, Wang J, Dunn JP, Nguyen QD, Thorne JE. Postoperative outcomes after fluocinolone acetonide implant surgery in patients with birdshot chorioretinitis and other types of posterior and panuveitis. Retina. 2013 Sep;33(8):1684-93. doi: 10.1097/IAE.0b013e31828396cf. PMID: 23549097; PMCID: PMC3828657.

Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. Arch Ophthalmol. 2008 Sep;126(9):1191-201. doi: 10.1001/archopht.126.9.1191. PMID: 18779477.

Daniel E, Pistilli M, Kothari S, Khachatryan N, Kaçmaz RO, Gangaputra SS, Sen HN, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Levy-Clarke GA, Bhatt NP, Kempen JH; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Research Group. Risk of Ocular Hypertension in Adults with Noninfectious Uveitis. Ophthalmology. 2017 Aug;124(8):1196-1208. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.041. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433444; PMCID: PMC5522760.

Goldstein DA, Godfrey DG, Hall A, Callanan DG, Jaffe GJ, Pearson PA, Usner DW, Comstock TL. Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants. Arch Ophthalmol. 2007 Nov;125(11):1478-85. doi: 10.1001/archopht.125.11.ecs70063. Epub 2007 Oct 8. PMID: 17923537.

Hebson CB, Srivastava SK. A functional, nonfunctioning Retisert implant. Ocul Immunol Inflamm. 2011 Jun;19(3):210-1. doi: 10.3109/09273948.2011.568661. PMID: 21595538.

Itty S, Callanan D, Jones R, Pecen P, Martel J, Jaffe GJ. Spontaneous dislocation of fluocinolone acetonide implant pellets from their suture struts. Am J Ophthalmol. 2015 May;159(5):868-76.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.01.031. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25640410.

Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T; Fluocinolone Acetonide Uveitis Study Group. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6):1020-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.02.021. Epub 2006 May 9. PMID: 16690128.

Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, Paggiarino DA, Riedel GE. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: Twelve-Month Results. Ophthalmology. 2019 Apr;126(4):601-610. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.033. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30367884.

Jaffe GJ, Pavesio CE; Study Investigators. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Three-Year Results. Ophthalmology. 2020 Oct;127(10):1395-1404. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.001. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32624244.

Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol. 2011 May;129(5):545-53. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.339. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220619.

Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(6):430-6. doi: 10.3109/09273948.2015.1025982. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26308286.

Tomkins-Netzer O, Taylor SR, Bar A, Lula A, Yaganti S, Talat L, Lightman S. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. Ophthalmology. 2014 Aug;121(8):1649-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.003. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24650556.

Bijlagen bij module UV6 Corticosteroïdimplantaten

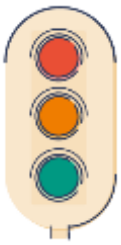
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 (module 6): Overweeg een corticosteroïdimplantaat (dexamethasone implantaat 700 ug of fluocinolonacetonide implantaat 0.19mg) als er sprake is van niet-infectieuze uveitis indien parabulbaire corticosteroidinjecties onvoldoende werkzaam zijn óf niet mogelijk zijn (door uitgebreide verklevingen). Overweeg een corticosteroïdimplantaat onder één of meer van de volgende voorwaarden, indien aan bovenstaande wordt voldaan: • Indien patiënt geen systemische medicatie wenst; • Bij intolerantie voor immunosuppressiva; • Bij unilaterale of asymmetrische uveitis;	□ Sterk (doe/ gebruik) / x Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** **x VL** □ **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** **x L** □ **VL** **x NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in x **ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

• Bij therapieresistente uveitis en/of therapieresistent cystoïd macula oedeem; • Als andere topicale behandelingen onvoldoende werken (of er contraindicaties voor zijn); • De verwachting dat langdurige lokale behandeling benodigd is; • Bij hypotonie; • Als adjuvant bij immunosuppressiva. Maak een afweging tussen het verwachte voordeel en de risico's op cataract, glaucoom en endophthalmitis indien het plaatsen van een corticosteroïdimplantaat overwogen wordt.			
Aanbeveling 2 (module 6) Sluit infectieuze oorzaken van uveitis zo goed mogelijk uit voordat er met een corticosteroïdimplantaat behandeld wordt. In verband met het risico op migratie van het implantaat naar de voorste oogkamer: • Geef geen implantaat bij afakie en een chirurgische perifere iridectomie. • Wees terughoudend met het plaatsen van een implantaat bij pseudofakie waarbij de lens niet in de kapselzak zit. Monitor de patiënt met een corticosteroïdimplantaat met name op glaucoom en cataract.	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **OF** **x voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in X **LICHT ROOD:** vul tabel A in → Ondanks dat het sterke aanbevelingen zijn, hebben we ervoor gekozen niet de tabel in te vullen, omdat het basiskennis is en niet meer onderzocht hoeft te worden. Het hoeft ook niet gede-implementeerd te worden. Het is meer tbv de awareness, dus behoeft geen deimplementatie impuls. □ **ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Thorne (2019)	Type of study: RCT Setting and country: multicenter (26 centers), USA, Australia, Canada, UK Funding and conflicts of interest: • Jennifer E. Thorne: Allergan, Inc., Consultant for AbbVie, Inc., Gilead, Santen; Janet T. • Holbrook: Data Safety Monitoring Board member for Gilead • Albert T. Vitale, Consultant for AbbVie, Inc., ACIONT • Nisha R. Acharya: AbbVie Inc., Santen • John H. Kempen: Consultant for Gilead, Santen	Inclusion criteria: • Age ≥18 years • with non-infectious anterior, intermediate, posterior or panuveitis • with macular edema Exclusion criteria: not described N total at baseline: 192 Arm 1 (PTA): 65 Arm 2 (ITA): 63 Arm 3 (IDI): 64 Important prognostic factors[2]: *Median age (range):* *Arm 1: 55 (22, 87) yrs* *Arm 2: 56 (18, 86) yrs* *Arm 3:55 (19, 85) yrs* *Sex:* *Arm 1: 40% M* *Arm 2: 37% M* *Arm 3: 38% M* Groups comparable at	**Arm 1**: 40 mg periocular triamcinolone acetonide (PTA) Periocular injections were given using either a periorbital floor or posterior sub Tenon's approach, based on the preference of the injecting ophthalmologist. Retreatment was allowed at the 8-weeks visit* **Arm 2**: 4 mg intravitreal triamcinolone acetonide (ITA) Injections were given using standardized techniques. Retreatment was allowed at the 8-week visit*. Criteria for re-treatment: • Failure to meet the definition of macular edema improvement (≥20% decrease in CST on OCT) • Worsening of macular edema after initial improvement • Presence of cystoid spaces in the 1 mm central subfield in an eye with a normal central subfield thickness	**Arm 3**: 0.7 mg intravitreal dexamethasone implant (IDI) Injections were given using standardized techniques. Retreatment was allowed at the 12-week visit*.	Length of follow-up: 24 weeks Loss-to-follow-up: *After 24 weeks* Arm 1: 0 (0%) Arm 2: 1 (1.6%) Arm 3: 1 (1.6%) Reasons: not reported Incomplete outcome data: Arm 1: 2 (3.1%) Arm 2: 0 (0%) Arm 3: 2 (3.1%) Reasons: not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Central subfield thickness (CST) relative to baseline, ratio of the proportion of baseline between treatment groups, estimate (99.87% CI) **8 weeks** *IDI vs PTA* 0.69 (0.56, 0.86) *IDI vs ITA* 0.88 (0.71, 1.08) 20% improvement of macular edema, difference in proportion (95% CI) **8 weeks** *IDI vs PTA* 0.44 (0.29, 0.59) *IDI vs ITA* 0.05 (-0.09, 0.19) Resolution of macular edema, difference in proportion (95% CI) **8 weeks** *IDI vs PTA* 0.40 (0.25, 0.56) *IDI vs ITA* 0.13 (-0.04, 0.30) Glaucoma "One eye from a patient in the periocular treatment group received a new diagnosis of glaucoma"	Author's conclusion: "Both intravitreal triamcinolone acetonide and the dexamethasone implant were superior to periocular triamcinolone acetonide for the treatment of uveitic macular edema with modestly greater rates of mild IOP elevation. These data suggest that intravitreal therapy may be the preferred initial therapy for uveitic macular edema. Intravitreal dexamethasone implant was judged non-inferior to intravitreal triamcinolone at the 8-week visit, with the potential to be better, although it did not have a lower risk of IOP elevation than intravitreal triamcinolone as was originally expected" Strengths • Broad generalization of results • Primary outcome was objective and measured in a masked fashion • Very few losses to follow-up or missing data Limitations • The study was stopped early, which could have overestimated the results and which limits the power

	• Elizabeth A. Sugar, Alyce Burke, Michael M. Altaweel, and Douglas A. Jabs: none.	baseline? Yes, but patients in the ITA group were more likely to have active uveitis than the IDI group or the PTA group				Cataract "There were no cataract surgeries during the study"	to address secondary hypotheses • Interpretation of results beyond the 8-week visit becomes more difficult, because 41% of eyes assigned to periocular treatment received intravitreal treatment and 7% of eyes assigned to intravitreal triamcinolone received the dexamethasone implant • Short study period, limiting the ability to detect adverse events requiring time to develop and to evaluate the rates of recurrence of uveitic macular edema in each treatment group
Pavesio (2022)	Type of study: cohort study Setting and country: multicenter study, country not specified Funding and conflicts of interest: This study was supported by Alimera Sciences • CP is a consultant for Alimera Sciences (Aldershot,	Inclusion criteria: • provide written informed consent • ≥18 years of age • had a diagnosis of NIU-PS in at least 1 eye for at least 1 year • >1-year recurrent NIU-PS history • either ≥2 separate recurrences requiring treatment or corticosteroid therapy (systemic or ocular) in the 12 months preceding study entry	FAi: 0.2 μg/day The more severely affected eye/eye having received more therapy in the previous year/the eye having the worse visual acuity/the eye clinically judged to be the more severely affected eye	Current standard of care, including systemic corticosteroids the better-seeing (fellow) eye	Length of follow-up: 36 months Loss-to-follow-up: Not reported Incomplete outcome data: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Recurrence of uveitis, difference in proportion (95% CI) *Defined as ≥15-letter decrease in visual acuity or ≥2-step increase in anterior chamber cells or vitreous haze* **36 months, any recurrence** *FAi treated eyes vs standard of care treated eyes (within the same patient)* FAi treated eye: 71.2% Standard of care treated eye: 94.9% 0.237 (0.109, 0.366) **36 months, ≥2 recurrences**	Author's conclusion: "In these subjects with bilateral NIU-PS, the collective outcomes presented here indicate that the continuous release of low-dose corticosteroid provided by the FAi gives greater protection against ocular inflammation and greater preservation of vision than a reactive approach using conventional strategies." Limitations • Types of uveitis were not collected and how results specifically apply to each of these is unclear • Smaller sample size than original study, because it is a

	Hampshire, UK), EYEVENSYS (Paris, France), Santen Pharmaceutical Co., Ltd. (Japan), and AbbVie, Inc. (North Chicago, IL, USA). • CH is a consultant for Alimera Sciences (Aldershot, Hampshire, UK) and has received honoraria from AbbVie, Inc. (North Chicago, IL, USA) and Novartis (Basel, Switzerland).	<u>Exclusion criteria</u> • any patient with infectious etiology • evidence of glaucoma/ocular hypertension <u>N total at baseline</u>: 59 patients (118 eyes) FAi: 59 eyes Standard of care: 59 eyes <u>Important prognostic factors</u>[2]: *Age± SD total population:* *48.5 ±13.97 yrs* *Sex:* *39% M total population* <u>Groups comparable at baseline?</u> No, differences in vitreous haze grade				*FAi treated eyes vs standard of care treated eyes (within the same patient)* FAi treated eye: 35.6% Standard of care treated eye: 78.0% 0.424 (0.262, 0.585) <u>Macular edema</u> "Reduction in central foveal thickness occurred rapidly in the FAi-treated eyes and was maintained consistently through to month 36; in the fellow eyes, there was poorer control generally and particularly between months 18 and 30." <u>Cataract surgery, difference in proportion (95% CI)</u> *FAi treated eyes vs standard of care treated eyes (within the same patient)* **36 months** FAi treated eye: 72.0% Standard of care treated eye: 37.0% 0.35 (0.096, 0.603)	post-hoc analysis of a previous study • because it's a post-hoc analysis, patients were not randomized, and so baseline characteristics were not completely balanced, leading to confounding which may have affected study findings

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Study reference (first author, publication year)	**Was the allocation sequence adequately generated?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the allocation adequately concealed?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?** **Were patients blinded?** **Were healthcare providers blinded?** **Were data collectors blinded?** **Were outcome assessors blinded?** **Were data analysts blinded?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Are reports of the study free of selective outcome reporting?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?** Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	**Overall risk of bias** **If applicable/necessary, per outcome measure** **LOW** **Some concerns** **HIGH**
Thorne, 2019	Definitely yes Reason: randomization was undertaken using permuted blocks of varying lengths	No information Reason: randomization tables were prepared by the coordinating center and assignments were revealed via a web portal after patients were enrolled in the trial and all baseline data were collected.	Probably yes; Reason: visual acuity examiners and members of the Reading Center that graded the OCT images were masked to study treatment. Participants, treating clinicians, and coordinators were not masked.	Definitely yes; Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely no; Reason: the trial was stopped early, which could induce the risk of overestimation of the effect	**Some concerns (CME)** **HIGH (cataract, glaucoma)** Reason: trial was stopped prematurely and not sufficient time to monitor long-term outcomes such as cataract and glaucoma.

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Pavesio, 2022	Definitely yes Reason: patients were selected from de FAi study arm of a previous RCT performed by Jaffe 2020	Definitely yes Reason: exposure is FAi, which is administered by the same investigator in previous RCT by Jaffe 2020	Definitely yes Reason: FAi was administered at study day 1 and outcomes were assessed at 6 months, 12 months and 36 months	No information	Definitely no Reason: baseline variables which were different, were not taken into account during analyses	Definitely yes Reason: outcomes were assessed by the same investigator who was blind to the study treatment	Definitely no Reason: The outcome Recurrence was partly imputed. Number of imputations differed per group, same for the reasons of imputation	Definitely no Reason: over 36 months, adjunctive treatment (systemic steroid or immunosuppressive treatment, local injection or topical ophthalmic treatments) was not balanced per group (based on Fig. 3 Jaffe 2020)	**Some concerns (inflammation)** **Low (CME, cataract, glaucoma)** Reason: recurrence is partly imputed, skewed distribution of imputations over the groups could have led to bias

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Albini T, Callaway NF, Jaffe GJ, Feuer W, Davis J, Goldstein D, Lowder C, Lin P, Nguyen Q, Srivastava S, Callanan D, Galor A, Goldhardt R, Flynn H Jr. MUST Beg to Differ. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2019 May 1;50(5):266-268. doi: 10.3928/23258160-20190503-01. Erratum in: Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2021 Nov;52(11):623. doi: 10.3928/23258160-20211031-01. PMID: 31100155.	Full-text not available
Biswas J, Tyagi M, Agarwal M; PSV-FAI-005 Investigation Group. The 0.2-µg/day Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant in Chronic Noninfectious Posterior Uveitis: A 3-year Randomized Trial in India. Ophthalmol Sci. 2023 Sep 16;4(1):100403. doi: 10.1016/j.xops.2023.100403. PMID: 38027419; PMCID: PMC10630780.	Intervention not available on the Dutch market
Gupta G, Ram J, Gupta V, Singh R, Bansal R, Gupta PC, Gupta A. Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients of Uveitis Undergoing Cataract Surgery. Ocul Immunol Inflamm. 2019;27(8):1330-1338. doi: 10.1080/09273948.2018.1524498. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30239239.	Population type is unclear and wrong comparison
Heo JW, Cho BJ, Goldstein DA, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. FLUOCINOLONE ACETONIDE IMPLANT FOR VOGT-KOYANAGI-HARADA DISEASE: Three-Year Outcomes of Efficacy and Safety. Retina. 2016 Nov;36(11):2124-2131. doi: 10.1097/IAE.0000000000001094. PMID: 27333235.	Intervention not available on the Dutch market
Holbrook JT, Sugar EA, Burke AE, Vitale AT, Thorne JE, Davis JL, Jabs DA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Dissociations of the Fluocinolone Acetonide Implant: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. Am J Ophthalmol. 2016 Apr;164:29-36. doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.028. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26748056; PMCID: PMC4811688.	No comparative study
Hsieh YH, Jhou HJ, Chen PH, Hwang YS. Intravitreal injection versus systematic treatment in patients with uveitis undergoing cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Mar;261(3):809-820. doi: 10.1007/s00417-022-05852-x. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36271933.	Wrong population, population also includes infectious uveitis patients
Jaffe GJ, Foster CS, Pavesio CE, Paggiarino DA, Riedel GE. Effect of an Injectable Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Chronic Noninfectious Uveitis Affecting the Posterior Segment: Twelve-Month Results. Ophthalmology. 2019 Apr;126(4):601-610. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.033. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30367884.	Included in Cochrane review of Reddy (2023)
Jaffe GJ, Pavesio CE; Study Investigators. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis: Three-Year Results. Ophthalmology. 2020 Oct;127(10):1395-1404. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.001. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32624244.	Included in Cochrane review of Reddy (2023)
Kempen JH, Van Natta ML, Friedman DS, Altaweel MM, Ansari H, Dunn JP, Elner SG, Holbrook JT, Lim LL, Sugar EA, Jabs DA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group. Incidence and Outcome of Uveitic Glaucoma in Eyes With Intermediate, Posterior, or Panuveitis Followed up to 10 Years After Randomization to Fluocinolone Acetonide Implant or Systemic Therapy. Am J Ophthalmol. 2020 Nov;219:303-316. doi: 10.1016/j.ajo.2020.06.038. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628922; PMCID: PMC7606748.	Intervention not available on the Dutch market
Liao W, Zhong Z, Su G, Feng X, Yang P. Comparative Efficacy and Safety of Advanced Intravitreal Therapeutic Agents for Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Network Meta-	Network meta-analysis which included studies that investigated interventions

Analysis. Front Pharmacol. 2022 Apr 5;13:749312. doi: 10.3389/fphar.2022.749312. PMID: 35450045; PMCID: PMC9017745.	not available on the Dutch market, or wrong comparator
Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group; Kempen JH, Altaweel MM, Drye LT, Holbrook JT, Jabs DA, Sugar EA, Thorne JE. Benefits of Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis: Fifty-four-Month Results of the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study. Ophthalmology. 2015 Oct;122(10):1967-75. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.042. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26298715; PMCID: PMC4581989.	Intervention not available on the Dutch market
Reddy A, Liu SH, Brady CJ, Sieving PC, Palestine AG. Corticosteroid implants for chronic non-infectious uveitis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 29;8(8):CD010469. doi: 10.1002/14651858.CD010469.pub4. PMID: 37642198; PMCID: PMC10464657.	Intervention not available on the Dutch market
Squires H, Poku E, Bermejo I, Cooper K, Stevens J, Hamilton J, Wong R, Denniston A, Pearce I, Quhill F. A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults. Health Technol Assess. 2017 Nov;21(68):1-170. doi: 10.3310/hta21680. PMID: 29183563; PMCID: PMC5723932.	More recent review is available
Squires H, Bermejo I, Poku EN, Cooper K, Stevens J, Hamilton J, Wong R, Denniston AK, Pearce I, Quhill FM. Dexamethasone implant for non-infectious uveitis: is it cost-effective? Br J Ophthalmol. 2019 Nov;103(11):1639-1644. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312765. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30745307.	Wrong outcomes
Tomkins-Netzer O, Lightman S, Drye L, Kempen J, Holland GN, Rao NA, Stawell RJ, Vitale A, Jabs DA; Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. Outcome of Treatment of Uveitic Macular Edema: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial 2-Year Results. Ophthalmology. 2015 Nov;122(11):2351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.036. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26359188; PMCID: PMC4624003.	Intervention not available on the Dutch market
José-Vieira R, Ferreira A, Menéres P, Sousa-Pinto B, Figueira L. Efficacy and safety of intravitreal and periocular injection of corticosteroids in noninfectious uveitis: a systematic review. Surv Ophthalmol. 2022 Jul-Aug;67(4):991-1013. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.12.002. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896190.	Included studies compare wrong medications (don't match the PICO) and also some studies investigate an intervention which is not available on the Dutch market
Vieira R, Sousa-Pinto B, Figueira L. Efficacy and Safety of Corticosteroid Implants in Non-infectious Uveitis: A Systematic Review with Network Meta-analysis. Ocul Immunol Inflamm. 2022 Jan 2;30(1):215-222. doi: 10.1080/09273948.2020.1787463. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32809890.	Wrong study design
Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group; Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Sugar EA, Thorne JE, Jabs DA. Association Between Long-Lasting Intravitreous Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. JAMA. 2017 May 16;317(19):1993-2005. doi: 10.1001/jama.2017.5103. PMID: 28477440; PMCID: PMC5540027.	Intervention not available on the Dutch market

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Uveitis - Corticosteroid implants	
Uitgangsvraag/modules: Is onderhoudsbehandeling met intravitreale slow release implants met corticosteroïden (ozurdex, iluvien) effectiever dan die met orale of regionale corticosteroïden in de vorm van triamcinolon parabulbair (subconjunctivaal) of intravitreaal per injectie en wat is de plaats van nieuwe implantaten?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 16-1-2024
Periode: vanaf 2014	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/900493
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - uveitis - slow release corticosteroid implants → De sleutelartikelen PMID 32809890 en PMID 30269924 worden gevonden met deze search. De sleutelartikelen PMID 21840602 en PMID 20079922 vallen uit op datum.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 16 januari 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs over intravitreale slow release implants met corticosteroïden. De literatuurzoekactie leverde 153 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SR	64	33	66
RCT	68	55	87
Observationeel			
Totaal	132	88	**153***

****in Rayyan***

Zoekstrategie Embase.com 16-1-2024

No.	Query	Results
#1	'uveitis'/exp OR 'panuveitis':ti,ab,kw OR 'uveiti*':ti,ab,kw OR chorioretinitis:ti,ab,kw OR retinitis:ti,ab,kw OR scleritis:ti,ab,kw OR vitritis:ti,ab,kw OR iritis:ti,ab,kw OR iridocyclitis:ti,ab,kw OR 'pars planitis':ti,ab,kw OR chorioiditis:ti,ab,kw	97242
#2	'intravitreal implant'/exp OR (('corticosteroid'/exp OR 'fluocinolone acetonide'/exp OR 'corticosteroid therapy'/exp OR 'dexamethasone'/exp) AND ('controlled release formulation'/exp OR 'implant'/exp)) OR ((('intravitr*' OR 'intraocular' OR 'steroid*' OR 'corticoid*' OR 'corticosteroid*' OR 'flucinolon*' OR 'fluocinolon*' OR 'fluocinonid*' OR 'dexamethason*' OR 'cortex hormon*' OR 'adren* cortic* hormon*' OR 'adrenocortic* hormon*' OR 'adrenocorticosteroid*' OR 'dermocorticosteroid*' OR 'corticotherap*') NEAR/3 ('implant*' OR 'slow releas*' OR 'controll* releas*' OR 'delayed action*' OR 'prolonged action*' OR 'time* releas*' OR 'sustained releas*')):ti,ab,kw) OR 'iluvien':ti,ab,kw OR retisert:ti,ab,kw OR ozurdex:ti,ab,kw	33231
#3	#1 AND #2	2830

#4	#3 AND [2014-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1238
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	994512
#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2147760
#7	#4 AND #5 **– SR's**	64
#8	#4 AND #6 NOT #7 **– RCT's**	68
#9	#7 OR #8	132

Zoekstrategie Ovid/Medline 16-1-2024

#	Searches	Results
1	exp Uveitis/ or exp Panuveitis/ or uveiti*.ti,ab,kf. or chorioretinitis.ti,ab,kf. or retinitis.ti,ab,kf. or scleritis.ti,ab,kf. or vitritis.ti,ab,kf. or iritis.ti,ab,kf. or iridocyclitis.ti,ab,kf. or pars planitis.ti,ab,kf. or chorioiditis.ti,ab,kf.	60638
2	((exp Drug Implants/ or (exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp Fluocinolone Acetonide/ or exp Dexamethasone/)) and exp Delayed-Action Preparations/) or ((intravitr* or intraocular or steroid* or corticoid* or corticosteroid* or flucinolon* or fluocinolon* or fluocinonid* or dexamethason* or cortex hormon* or adren* cortic* hormon* or adrenocortic* hormon* or adrenocorticosteroid* or dermocorticosteroid* or corticotherap*) adj3 (implant* or slow releas* or controll* releas* or delayed action* or prolonged action* or time* releas* or sustained releas*)).ti,ab,kf. or iluvien.ti,ab,kf. or retisert.ti,ab,kf. or ozurdex.ti,ab,kf.	21166
3	1 and 2	1317
4	limit 3 to yr="2014 -Current"	599
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	559
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*)	719087

	adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1679086
8	5 and 6 **– SR's**	33
9	(5 and 7) not 8 **– RCT's**	55
10	8 or 9	88

Module 7 Behandeling van infectieuze uveitis

Behandeling van infectieuze uveitis bestaat uit de volgende onderdelen:

- 7.1 Behandeling van acute retinale necrose (ARN)

5

Module 7.1 Behandeling van acute retinale necrose (ARN)

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

Introduction
Acute Retinal Necrosis (ARN) and Progressive Outer Retinal Necrosis (PORN) are one of the most vision threatening types of infectious uveitis. Most often ARN affects healthy immunocompetent adults, but also immunocompromised patients may be affected by ARN. Clinically PORN shows less ocular inflammation compared to ARN, affecting immunocompromised individuals. Most cases of ARN and PORN are caused by Varicella Zoster Virus (VZV), followed by Herpes Simplex Virus type-1 (HSV-1). In untreated cases, the ARN progresses to the other eye with the risk of bilateral blindness.
Traditionally, intravenous acyclovir is the preferred treatment of choice. Oral valacyclovir, a pro-drug of acyclovir, was introduced to the Dutch market in 1995. The main advantage of valacyclovir is the greater biological availability compared to oral acyclovir (up to 5 times higher). Whether the therapeutic effect differs between oral valacyclovir and intravenous acyclovir is unknown. In visually threatening cases, intravitreal administration of antiviral drugs (foscarnet/ ganciclovir) may be considered. However, the difference in effectiveness of traditionally used adjunctive or primary therapy by intravitreal administration (i.e. the available options: foscarnet/ ganciclovir) is unknown.

Search and select
A systematic review of the literature was performed to address the following questions:

<u>PICO1: oral vs. intravenous treatment</u>
What is the effectiveness of oral vs. intravenous treatment among immunocompetent or immunocompromised patients with (bilateral) acute retinal necrosis (ARN) or progressive outer retinal necrosis (PORN)?

P: patients	immunocompetent or immunocompromised patients with ARN or PORN
I: intervention	oral treatment with valacyclovir
C: control	intravenous treatment with acyclovir
O: outcomes	progression of retinal necrotic lesions, second eye involvement, retinal detachment, best corrected visual acuity (BCVA), adverse effects of treatment.

<u>PICO2: intravitreal treatment</u>
What is the effectiveness of intravitreal foscarnet vs. intravitreal ganciclovir among immunocompetent or immunocompromised patients with (bilateral) ARN or PORN?

P: patients	immunocompetent or immunocompromised patients with ARN or PORN
I: intervention	intravitreal treatment with foscarnet
C: control	intravitreal treatment with ganciclovir
O: outcomes	progression of retinal necrotic lesions, second eye involvement, retinal detachment, best corrected visual acuity (BCVA), adverse effects of treatment.

<u>Relevant outcome measures</u>
The guideline development group considered progression of retinal necrotic lesions and second eye involvement as critical outcome measures for decision making; and retinal

detachment, BCVA, and adverse effects of treatment as important outcome measures for decision making.

A priori, the guideline development group did not define the outcome measures listed above but used the definitions in the studies.

The guideline development group defined a relative risk (RR) of <0.80 or >1.25 for dichotomous outcomes and a risk difference (RD) of 25% for dichotomous outcomes with very few events, as a minimal clinically (patient) important difference. This applies to the outcomes second eye involvement, retinal detachment and adverse effects of treatment. For the continuous outcomes progression of retinal necrotic lesions and BCVA, a mean difference (MD) of 10% was used as minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 11-01-2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 106 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials, and observational studies comparing A) oral vs. intravenous treatment or B) different types of intravitreal treatment for patients with ARN or PORN. Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results
The following number of studies were included in the analysis of literature: one study for PICO 1, and no studies for PICO 2. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature
Description of studies

PICO 1: ORAL VS. INTRAVENOUS TREATMENT

Baltinas (2018) performed a retrospective, comparative, interventional case series study. In this study, visual outcomes in patients with acute retinal necrosis (ARN) who were treated at Moorfields Eye Hospital (United Kingdom) between 1992 and 2016 with intravenous acyclovir or oral valacyclovir were compared. In total, 62 patients (68 eyes) with ARN (confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in aqueous humor), with adequate details about presentation and treatment, and at least 150 days of follow-up duration, were identified through the hospital's electronic database. Thirty-three patients (39 eyes) received intravenous acyclovir for 10 (IQR, 7-12) days (dose of 10 mg/kg, administered every eight hours, for all but one patient). Thirteen eyes additionally received intravitreal foscarnet or ganciclovir (nine eyes one injection, four eyes more than one injection). Twenty-nine patients (29 eyes) were treated with oral valacyclovir for 132 (IQR 92-196) days (dose of 2 grams every eight hours, except for two patients who were prescribed a lower dose). Nineteen eyes additionally received intravitreal antiviral injections (10 received one injection, nine received more than one injection). Total follow-up time was five years. The mean age (± standard error of the mean [SEM]) at diagnosis of the group that was treated with intravenous acyclovir was 46 ± 3.56 years and 45% was male. For the oral valacyclovir

group, the mean age ± SEM was 51 ± 3.64 years and 66% was male. In the intravenous therapy group, 21% of the patients was immunocompromised vs. 14% of the patients in the group that received oral valacyclovir (P = 0.45). Reported outcomes relevant for this literature analysis included retinal detachment and best-corrected visual acuity (BCVA). An important limitation of the study is the possibility of selection bias by the higher proportion of immunocompromised patients in the intravenous acyclovir group.

PICO 2: TYPES OF INTRAVITREAL TREATMENT

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results

PICO 1: ORAL VS. INTRAVENOUS TREATMENT

Progression of necrotic lesions

No study reported the outcome progression of necrotic lesions after treatment with oral valacyclovir or intravenous acyclovir.

Second eye involvement

Baltinal (2018) reported the outcome relapse, which could be interpreted as second eye involvement. In this study, 14% (4/29) of eyes that received oral valacyclovir experienced a relapse with either reactivation in the same eye or involvement of the fellow eye compared to 15% (6/39) of eyes that received intravenous acyclovir. The reported relative risk (RR) was 1.12 (95% CI, 0.35 to 3.59). Information about timing of the relapse was not provided in this study.

Retinal detachment

Baltinas (2018) reported the outcome retinal detachment. This study reported that there was no difference in the rate of retinal detachment between the two treatment groups. Retinal detachment occurred in 66% (19/29) of eyes that received oral valacyclovir vs. 62% (24/39) of eyes that received intravenous acyclovir. The reported RR was 0.94 (95% CI, 0.65 to 1.35). After controlling for adjunctive intravitreal injection, there was no difference in the rate of retinal detachment between the two treatment groups (P value 0.67).

BCVA

Baltinal (2018) reported the outcome BCVA. In this study, BCVA was measured at several visits. At diagnosis, BCVA was 0.83 logMAR in the oral valacyclovir group compared to 1.01 logMAR in the intravenous acyclovir group (P value 0.37). After five years of follow-up, the BCVA was 1.26 logMAR in the oral valacyclovir group compared to 1.14 logMAR in the intravenous acyclovir group (P value 0.19). After controlling for BCVA at diagnosis, no significant difference was observed between oral valacyclovir compared to intravenous acyclovir after five years of follow-up (P value 0.23). Standard deviations were not reported, and a mean difference could therefore not be calculated.

Adverse effects of treatment

No study reported the outcome adverse effects after treatment with oral valacyclovir or intravenous acylovir.

PICO 2: INTRAVITREAL TREATMENT

Due to the absence of studies meeting the selection criteria for this PICO, no studies were included that reported information regarding the outcomes progression of retinal necrotic

lesions, second eye involvement, retinal detachment, BCVA and adverse effects of treatment among immunocompetent or immunocompromised patients with (bilateral) ARN or PORN undergoing intravitreal treatment.

Level of evidence of the literature

PICO 1: ORAL VS. INTRAVENOUS TREATMENT

The level of evidence regarding the outcome measure **progression of retinal necrotic lesions and adverse effects of treatment** could not be graded since no studies were found that reported this outcome.

The level of evidence regarding the outcome measures **second eye involvement** and **retinal detachment** was derived from observational studies and therefore started low. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations including problems with patient selection and a disbalance in use of adjunctive intravitreal antiviral drugs in the two treatment groups (-1 risk of bias), and the 95% CI around the RR crossing both boundaries of clinical decision making (-1 imprecision). The final level of evidence was graded 'very low'.

The level of evidence regarding the outcome measure **BCVA** was derived from observational studies and therefore started low. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations including problems with patient selection (-1 risk of bias). The final level of evidence was graded 'very low'.

PICO 2: INTRAVITREAL TREATMENT

Due to lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes among immunocompetent or immunocompromised patients with (bilateral) ARN or PORN undergoing intravitreal treatment.

Conclusions
PICO 1: ORAL VS. INTRAVENOUS TREATMENT

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of oral valacyclovir on **progression of retinal necrotic lesions** and **adverse effects** when compared with intravenous acyclovir in patients with acute retinal necrosis (ARN). *Source: -*

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of oral valacyclovir on **retinal detachment, best corrected visual acuity (BCVA)**, and **second eye involvement** when compared with intravenous acyclovir in patients with ARN. *Source: Baltinas, 2018*

PICO 2: INTRAVITREAL TREATMENT

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of intravitreal foscarnet on **retinal detachment, BCVA, progression of retinal necrotic lesions, adverse**

	effects of treatment, and second eye involvement when compared with intravitreal ganciclovir in patients with ARN. *Source: -*

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Traditioneel gezien wordt acute retinale necrose (ARN) intraveneus behandeld met een behandelduur van minimaal 10-21 dagen (Putera, 2024). Er is literatuuronderzoek gedaan naar de vraag of orale behandeling een vergelijkbare effectiviteit en minder bijwerkingen heeft dan intraveneuze behandeling. Hierbij is gezocht naar studies die oraal valaciclovir vergeleken met intraveneus aciclovir (PICO 1) en naar studies die intravitreale injecties met foscarnet vergeleken met intravitreale injecties met ganciclovir (PICO 2). Voor PICO 1 werden geen RCTs gevonden, maar wel één relevante retrospectieve cohortstudie (Baltinas, 2018). Baltinas (2018) kent mogelijk een risico op selectie bias, gezien het feit dat het percentage patiënten dat naast intraveneus aciclovir/oraal valaciclovir ook intravitreale injecties krijgt, significant verschilt tussen beide groepen. Daarnaast verschilt ook het percentage immuun gecompromitteerde patiënten in de intraveneuze groep van de orale groep, hoewel dit verschil niet significant was. Dit verschil kan effect hebben gehad op de resultaten van de uitkomsten gemeten in de studie. Voor de uitkomsten *netvliesloslating* en *betrokkenheid van het 2^{e} oog* was het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) rond de gevonden effecten breed en overschreed het de onder- en bovengrens van klinische relevantie. Op basis van dit bewijs bestaat er dan ook veel onzekerheid over het daadwerkelijke verschil in effect van oraal valaciclovir t.o.v. intraveneus aciclovir op de uitkomsten *netvliesloslating, visus* en *betrokkenheid van het 2^{e} oog.* Voor de uitkomsten *uitbreiding van de laesie* en *bijwerkingen van de behandeling* werd geen bewijs gevonden. Ondanks dat immuun gecompromitteerde patiënten intensiever behandeld lijken te worden, is er geen evident verschil in risico op netvliesloslating, visus en betrokkenheid van het 2^{e} oog vergeleken met immuun competente patiënten die oraal behandeld zijn. Samenvattend is er op basis van dit bewijs niet te zeggen welke manier van behandelen leidt tot betere uitkomsten in immuun gecompromitteerde dan wel immuun competente patiënten.

Voor de vergelijking van intravitreaal foscarnet met intravitreaal ganciclovir werden geen studies gevonden.

Op basis van de geïncludeerde literatuur kunnen geen harde conclusies worden getrokken over de vraag of orale behandeling een vergelijkbare effectiviteit en minder bijwerkingen kent t.o.v. intraveneuze behandeling. Voor risicopatiënten zoals immuungecompromiteerden, monoculi en patiënten met bilaterale ARN zou intraveneuze behandeling met aciclovir wellicht de voorkeur hebben gezien de hogere farmacologische beschikbaarheid in het oog. De duur van de behandeling met intraveneus aciclovir is maximaal 21 dagen en is afhankelijk van het tot stilstand komen van de progressie van de retinale necrose, zie tabel 7.2.1. Na intraveneuze behandeling wordt in de regel overgegaan op oraal valaciclovir, dat wordt afgebouwd gedurende 3 maanden waarbij de dosering geleidelijk verlaagd wordt. Ook bij initiële start met orale behandeling met valaciclovir wordt gedurende 3 maanden gecontinueerd en afgebouwd. Er kan ook geen harde conclusie worden getrokken over de effectiviteit en veiligheid van intravitreaal foscarnet vs. intravitreaal ganciclovir. Daarom is ook gekeken naar aanpalende literatuur over de behandeling van ARN.

Aanpalende literatuur

De systematische review van Putera (2024) is niet meegenomen in de literatuuranalyse, omdat dit review geen direct vergelijkende studies heeft geïncludeerd maar case series. De studie van Damodaran (2023) is niet meegenomen in de literatuuranalyse omdat deze studie een combinatie van PICO 1 en 2 vergelijkt, namelijk oraal valaciclovir (groep 1) vs. oraal valaciclovir, intravitreaal ganciclovir en intraveneus acyclovir (groep 2). De studie van Schoenberger (2017) is niet meegenomen in de literatuuranalyse, omdat deze studie een beschrijvende review is.

De systematische review en meta-analyse van **Putera (2024)** heeft de effecten van verschillende antivirale behandelingen op uitkomsten in patiënten met ARN bestudeerd. Er is gekeken naar drie behandelstrategieën, te weten: (1) alleen orale antivirale behandeling, (2) alleen intraveneuze antivirale behandeling, en (3) een combinatie van systemische (oraal en intraveneus) en intravitreale antivirale behandelingen. In totaal zijn 34 retrospectieve niet-vergelijkende cohortstudies met daarin 963 ARN patiënten geïncludeerd. Wanneer studies met oraal behandelde ARN patiënten vergeleken worden met studies met intraveneus behandelde ARN patiënten, is de grootste verbetering in *visus* te zien bij ARN patiënten die intraveneus behandeld werden (27% [95% BI: 17% tot 39%], n=32 events/135 patiënten, o.b.v. n=8 studies vs. 22% [95% BI: 5% tot 59%], n=9 events/55 patiënten, o.b.v. n=4 studies). Voor wat betreft de uitkomst *recidief* lijkt ook de intraveneuze behandeling effectiever te zijn dan de orale behandeling, gezien de laagste proportie recidieven bij intraveneus behandelde patiënten (11% [95% BI: 6% tot 20%], n=8 events/98 patiënten o.b.v. n=4 studies) vergeleken met oraal behandelde patiënten (13% [95% BI: 3% tot 45%], n=1 event/11 patiënten o.b.v. n=2 studies). Deze resultaten moeten uiterst voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat het niet bekend is of de behandelduur even lang was tussen de groepen en de geïncludeerde patiënten in de verschillende studies anders kunnen zijn (bron van selectiebias). Eén van de studies die werd meegenomen in de review (Butler, 2017) rapporteerde de volgende bijwerkingen als gevolg van het gebruik van systemische antivirale behandeling: acuut nierfalen, disbalans in elektrolyten en mineralen, aanvallen, maag-darm verstoringen, vermoeidheid, en hypertensie. Deze studie rapporteerde echter niet of deze bijwerkingen in meer of mindere mate optraden bij intraveneuze of orale behandeling. Voorzichtigheid is geboden met interpreteren van deze resultaten, want met name bij de uitkomst *recidieven* was het aantal studies beperkt. Ook de follow-up tijd varieerde veel in de studies, waardoor dit niet is meegenomen in de meta-analyse.

Kamalakannan Damodaran (2023) voerde een prospectieve vergelijkende studie uit waarin werd gekeken naar het effect van orale antivirale behandeling vs. een gecombineerde antivirale behandeling op uitkomsten en lange-termijn complicaties in ARN patiënten. In totaal kregen 15 ogen de orale antivirale behandeling voor ARN (groep 1; valaciclovir 1000mg 3 keer per dag gedurende 8 tot 12 weken) en zes ogen kregen een gecombineerde antivirale behandeling (groep 2; combinatie van oraal antiviraal, intravitreaal antiviraal [ganciclovir 2000µg in 0,1ml] en intraveneus antiviraal [Inj. aciclovir 5-10mg/kg 3 keer per dag gedurende 55 dagen]). Alle patiënten werden ook behandeld met cycloplegic en prednisolon 1mg/kg per dag. De follow-up duur was zes maanden. In de orale groep werd netvliesloslating geconstateerd in 4/15 ogen (26,7%) en dit was het geval in 3/6 ogen (50,0%) in de gecombineerde groep. Het relatief risico (RR) is 0,53 (95% BI: 0,7 tot 1,70), voorzichtig in het voordeel van orale antivirale behandeling. Na orale behandeling was de visus bij de start van het onderzoek 0,40 ± 0,33 logMar en dit werd significant beter na 6 maanden follow-up (0,28 ± 0,27 logMar). Voor de groep die een gecombineerde behandeling kreeg, was de visus bij de start van het onderzoek 1,43 ± 1,14 logMar en dit was 1,10 ± 1,03 logMar na 6 maanden follow-up. Het gemiddelde verschil in visus tussen de twee groepen na 6 maanden follow-up was -0,82 (95% BI: -1,66 tot 0,02) logMar, in het voordeel

van de orale antivirale behandeling. Eén van de beperkingen van deze studie is het risico op selectiebias: de patiënten met ernstigere ARN kregen de gecombineerde behandeling, terwijl de minder ernstige ARN patiënten alleen de orale behandeling kregen. Dit heeft met name effect hebben gehad op de visus uitkomsten.

Het narratieve review van **Schoenberger (2017)** includeerde goed-uitgevoerde level II en III studies die keken naar effecten van intraveneuze antivirale behandeling (3 studies), orale antivirale behandeling (4 studies) en intravitreale antivirale behandeling (2 studies) op verschillende uitkomsten.

Intraveneuze antivirale behandeling

Er werden twee level III studies beschreven die voordelige effecten lieten zien van intraveneus aciclovir op betrokkenheid van het 2e oog (Blumenkranz, 1986; Crapotta, 2006). Eén andere studie is een level II studie met een controle groep (geen behandeling) en deze studie beschreef ook voordelige effecten van intraveneus aciclovir op betrokkenheid van het 2e oog (Palay, 1991).

Orale antivirale behandeling

Voor orale antivirale behandeling werden twee level III studies beschreven die voordelige effecten lieten zien van oraal valaciclovir (dosis verschilde per studie) op betrokkenheid van het 2e oog (Emerson, 2006; Taylor, 2012). In beide studies ontwikkelde geen enkele patiënt ARN in het andere oog (follow-up minimaal 7 weken tot 104 weken). Ook werd in de studie van Emerson (2006) verbetering in symptomen en visus gezien in 75% van de patiënten binnen 2 tot 4 weken na behandeling. In de level II studie van Aizman (2007) kregen 4 patiënten oraal valaciclovir 1000 mg 3 keer per dag en 4 patiënten kregen famciclovir 500 mg 3 keer per dag. Ook hier kreeg geen één patiënt ARN in het andere oog na een gemiddelde follow-up van 7 tot 72 weken. Deze drie studies includeerden 24 patiënten in totaal en waren niet allemaal in de review van Putera (2024) geïncludeerd.

Intravitreale antivirale behandeling

Voor intravitreale antivirale behandeling werden twee vergelijkende studies (level III en level II) beschreven die de rol van intravitreaal foscarnet hebben onderzocht (Wong, 2010; Flaxel, 2013). De voordelige effecten bij het gebruik van een combinatie van systemisch en intravitreaal foscarnet therapie waren groter dan bij alleen intravitraal foscarnet. Zo was het aantal patiënten met netvliesloslating en het risico op ernstig visus verlies lager in de groep die een combinatie behandeling ontving vergeleken met de groep die alleen intravitreaal foscarnet ontving.

Bijwerkingen van de interventies

Over bijwerkingen en complicaties van de orale en intraveneuze behandeling bij ARN zijn geen uitkomsten gevonden. In acht moet worden genomen dat aciclovir (zowel oraal als intraveneus) gedoseerd moet worden op basis van het zogenaamde ‘lean body weight’ (LBW; de niet vette massa in het lichaam) omdat bij obese patiënten verhoogde plasmaconcentraties gemeten kunnen worden met mogelijk nadelige gevolgen zoals nefrotoxiciteit. Verder moet leeftijd en gewicht worden meegenomen in de dosering van aciclovir (Sallevelt, 2020).

Risicofactoren voor een slecht verloop van de ziekte

Vanuit het vergelijkend onderzoek is niet te concluderen of orale behandeling even effectief is als intraveneuze behandeling. Uit de retrospectieve cohorten valt mogelijk op te maken dat patiënten met risicofactoren vaker intraveneus werden behandeld terwijl patiënten zonder risicofactoren vaker een orale behandeling ondergingen (Baltinas, 2018).

De risicofactoren die hierbij geëxtraheerd zouden kunnen worden bij een patiënt zijn:

- Bilaterale betrokkenheid
- Immuungecompromitteerde patiënten (bekend HIV+ patiënt, transplantatie patiënt, immunosuppressieve medicatie of systemische aandoening)
- Progressie van het beeld onder orale therapie
- ARN in het oog met de beste visuele potentie
- Therapie-belemmerende omstandigheden

Biologische en fysiologische argumenten voor het kiezen van een bepaalde interventie
Als intravitreale injectie worden zowel foscarnet als ganciclovir gebruikt. Het is een overweging om foscarnet te gebruiken omdat het op andere punten aangrijpt dan ganciclovir, waardoor het virus op verschillende vlakken aangegrepen wordt. (Val)aciclovir daarentegen, kent een vergelijkend aangrijpingspunt als dat van ganciclovir. (farmacotherapeutisch kompas-aciclovir, farmacotherapeutisch kompas-ganciclovir, farmacotherapeutisch kompas-foscarnet; 24-10-2024)

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
ARN is zeldzaam en mede daardoor zijn behandeladviezen tot nog toe op retrospectieve onderzoeken gebaseerd; er is een gebrek aan vergelijkende studies (RCT's) naar de effectiviteit van verschillende behandelinterventies. Het belangrijkste doel van de behandeling is het voorkomen van blindheid van het aangedane oog en het voorkomen van betrokkenheid van het 2de oog (in 30% van de gevallen raakt het 2e oog ook betrokken) wat tot bilaterale blindheid kan leiden (Palay, 1991). Het is cruciaal om de patiënt over dit beloop en verwachtingen in te lichten. De intraveneuze behandeling lijkt de voorkeur te hebben op rationele gronden, echter geeft de huidige literatuur geen sluitend bewijs voor oraal of intraveneus behandelen en kunnen logistieke zaken voor een patiënt (zoals reisafstand in het kader van controles de eerste periode en persoonlijke omstandigheden) een rol spelen bij het maken van een keuze voor de soort behandeling. Voor intraveneuze behandeling is opname in het ziekenhuis nodig. Eventueel kan dit wel in de thuissituatie gegeven worden indien de thuiszorg 3 keer per dag langs kan komen. Gezien de ernst van de aandoening is er vaak doorgaans weinig invloed van de patiënt op de soort behandeling die wordt gekozen (oraal dan wel intraveneus).

Kosten (middelenbeslag)
De intraveneuze behandeling met aciclovir vraagt in de regel om hospitalisatie van de patiënt gedurende minimaal 10 dagen wat hogere kosten met zich meebrengt vergeleken met orale behandeling. De intraveneuze behandeling met aciclovir kan ook in de thuissituatie plaatsvinden als de thuiszorg 3 keer per dag kan langskomen voor de toediening. De capaciteit van de thuiszorg is hiervoor niet altijd toereikend. De kosten voor hospitalisatie moeten worden afgewogen tegen het risico op blijvende slechtziendheid wat naast kwaliteit van leven ook hoge kosten met zich meebrengt. Voor risicopatiënten zoals immuungecompromitteerden, monoculi en patiënten met bilaterale ARN kunnen de kosten voor intraveneuze behandeling goedkoper uitvallen dan een eventueel gecompliceerd verloop van orale behandeling met valaciclovir.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Er is geen onderzoek gedaan naar de haalbaarheid van de interventies. De kosten en overweging van de haalbaarheid van een intraveneuze behandeling bij ARN liggen vooral in de opname van een patiënt. Gezien in het verleden ook bij patiënten zonder risicofactoren een intraveneuze behandeling is aanbevolen, zal het aantal opnames voor deze indicatie kunnen dalen in de toekomst bij overgang naar orale behandeling of intraveneuze behandeling thuis.

Duurzaamheid

In het kader van duurzaamheid op het vlak van milieu zijn de volgende aspecten van belang:

- Intraveneuze medicatie gaat gepaard met intensieve behandeling tijdens een ziekenhuisopname of in een thuissituatie. Hierbij wordt veel meer materiaal, veelal disposable, verbruikt en er is een hogere CO_2 uitstoot (door ligdagen i.p.v. policonsult) dan bij therapie met orale medicatie. Om deze reden geniet behandeling met orale medicatie de voorkeur (Elferink, 2023).
- Het is niet bekend of er verschil is in milieu-impact tussen de diverse geneesmiddelen. Op dit moment wordt nog geen informatie verstrekt over de milieubelasting van de productieketen van geneesmiddelen.

Aanbeveling(en)

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Acute retinale necrose (ARN) is een visusbedreigende aandoening die onbehandeld in 30% van de patiënten bilateraal wordt. Middels systemische behandeling met intraveneus aciclovir kan dit voorkomen worden. Er is geen hard bewijs dat behandeling met intraveneus aciclovir tot betere resultaten leidt dan oraal valaciclovir. De biologische beschikbaarheid van intraveneus aciclovir is beter dan van oraal valaciclovir, derhalve lijkt behandeling met intraveneus aciclovir de voorkeur te hebben voor risicopatiënten.

Er is geen bewijs dat er verschil is in intravitreale behandeling met foscarnet of ganciclovir als aanvullende behandeling bij ARN naast de systemische antivirale behandeling. Het aangrijpingspunt bij foscarnet is anders dan bij (val)aciclovir in tegenstelling tot bij ganciclovir. Dit zou een overweging kunnen zijn om te kiezen voor foscarnet.

BEHANDELING ACUUT STADIUM ACUTE RETINALE NECROSE (ARN)

Behandel ARN patiënten met systemisch antivirale medicatie
Zie tabel 7.2.1 voor de doseringsaanbevelingen.

- Kies in aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren* voor de intraveneuze behandeloptie met aciclovir.
- Overweeg bij de patiënt zonder risicofactoren de orale behandeloptie met valaciclovir te kiezen. Neem hierbij de therapietrouw en voorkeur van patiënt in overweging.

Geef intravitreale injecties in aanvulling op systemische therapie, afhankelijk van de uitgebreidheid en ernst van de laesies (foscarnet 2,4mg/0,1mL dan wel ganciclovir 2 tot 4 mg/0,1mL).

***Risicofactoren**

- Bilaterale betrokkenheid;
- Immuungecompromitteerde patiënten (bekend HIV+ patiënt, transplantatie patiënt, immunosuppressieve medicatie of systemische aandoening);
- Progressie van het beeld onder orale therapie;
- ARN in het oog met de beste visuele potentie;
- Therapie-belemmerende omstandigheden

Stem de dosering van (val) aciclovir af op de nierfunctie van de patiënt en het ideaal lichaamsgewicht (lean body mass) bij patiënten met obesitas. Zie hiervoor het farmacotherapeutisch kompas en overleg eventueel met de apotheker.

Bepaal de nierfunctie vóór de start van de systemische antivirale therapie.

Herhaal de nierfunctie na 1 maand, 3 maanden en bij chronisch gebruik vervolgens met een interval van 1 jaar en op indicatie vaker.

Overweeg een patiënt met ARN zonder immuungecompromitteerde aandoening te verwijzen naar een internist-immunoloog voor verdere analyse.

Tabel 7.2.1 Systemische behandeling bij acute retinale necrose (ARN)

Antivirale behandeling bij ARN[1,2] **Dosering dient aangepast te worden bij verminderde nierfunctie en obesitas**		
	Oraal valaciclovir	Intraveneus aciclovir (voorkeur bij risicopatiënten)
Eerste 2 à 3 weken	Valaciclovir 1000-2000 milligram 3 maal daags 14-21[3] dagen afhankelijk van het tot rust komen van de retinale laesies	Aciclovir 10 mg/kg iedere 8 uur 14-21[3] dagen afhankelijk van het tot rust komen van de retinale laesies
Week 2 à 3 t/m week 12	Valaciclovir 3 maal daags 1000 milligram	
Week 13 t/m 1 jaar na begin van het ziektebeeld[4]	Valaciclovir 1 maal daags 1000 milligram	

[1] Farmacotherapeutisch kompas-aciclovir, farmacotherapeutisch kompas-valaciclovir

[2] Putera (2024)

[3] Schrijf medicatie voor 14 dagen voor. Indien bij controle blijkt dat langer nodig is, maak een aanvullend recept tot aan de volgende controle.

[4] Optimale duur is niet vastgesteld maar 1 jaar wordt aanbevolen en minimaal gedurende de periode dat de patient nog systemisch steroiden gebruikt.

Literatuur

In literature analysis

Baltinas J, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Comparing Treatment of Acute Retinal Necrosis With Either Oral Valacyclovir or Intravenous Acyclovir. Am J Ophthalmol. 2018 Apr;188:173-180. doi: 10.1016/j.ajo.2018.02.001. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29447915.

In evidence-to-decision framework

Elferink, S, Kremer, J., Steemers, R. Uitstootcijfers geven grip op verduurzaming; passende zorg bespaart CO_2. *Medisch contact*. 2023 Feb.

Kamalakannan Damodaran, A. T., & Chopra, V. (2023). A COMPARATIVE STUDY BETWEEN ORAL VS COMBINED ANTIVIRAL IN ACUTE RETINAL NECROSIS (ARN). *Int J Acad Med Pharm*, *5*(4), 789-793.

Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, Jabs DA, Drews C. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. Am J Ophthalmol. 1991 Sep 15;112(3):250-5. doi: 10.1016/s0002-9394(14)76725-x. PMID: 1882936.

Putera I, Ridwan AS, Dewi M, Cifuentes-González C, Rojas-Carabali W, Sitompul R, Edwar L, Susiyanti M, Aziza Y, Pavesio C, Chee SP, Mahendradas P, Biswas J, Kempen JH, Gupta V, de-la-Torre A, La Distia Nora R, Agrawal R. Antiviral treatment for acute retinal necrosis: A systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. 2024 Jan-Feb;69(1):67-84. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.09.004. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37774799.

Sallevelt, B. T., Smeijsters, E. H., Egberts, T. C., van der Elst, K. C., & Mudrikova, T. (2020). Acute renal and neurotoxicity due to weight-based dosing of intravenous acyclovir: How to dose in obese patients?. *Clinical Infection in Practice*, *7*, 100046.

Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Yeh S, Bakri SJ, Ehlers JP. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2017 Mar;124(3):382-392. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.007. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28094044.

Bijlagen bij module UV7.2 Behandeling van acute retinale necrose (ARN)

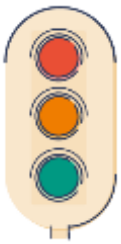
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 (module 7.2) Behandel ARN patiënten met systemische antivirale medicatie. Zie tabel 7.2.1 voor de doseringsaanbevelingen. • Kies in aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren* voor de intraveneuze behandeloptie met aciclovir. • Overweeg bij de patiënt zonder risicofactoren de orale behandeloptie met valaciclovir te kiezen. Neem hierbij de therapietrouw en voorkeur van patiënt in overweging.	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** **X VL** □ **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** **X VL** **x NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in □ **ORANJE:** gebruik tabel B X **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Geef intravitreale injecties in aanvulling op systemische therapie, afhankelijk van de uitgebreidheid en ernst van de laesies (foscarnet 2,4mg/0,1mL dan wel ganciclovir 4 mg/0,1mL). ***Risicofactoren** • Bilaterale betrokkenheid; • Immuungecompromitteerde patiënten (bekend HIV+ patiënt, transplantatie patiënt, immunosuppressieve medicatie of systemische aandoening); • Progressie van het beeld onder orale therapie; • ARN in het oog met de beste visuele potentie; • Therapie-belemmerende omstandigheden. Stem de dosering van (val) aciclovir af op de nierfunctie van de patiënt en het ideaal lichaamsgewicht (lean body mass) bij patiënten met obesitas. Zie hiervoor het farmacotherapeutisch kompas en overleg eventueel met de apotheker. Herhaal de nierfunctie na 1 maand, 3 maanden en bij chronisch gebruik vervolgens met een interval van 1 jaar en op indicatie vaker.			
Aanbeveling 2 **(module 7.2)** Overweeg een patiënt met ARN zonder immuungecompromitteerde aandoening te verwijzen naar een internist-immunoloog voor verdere analyse.	□ Sterk (doe/ gebruik) / X Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** X **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** X **NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in X **ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	□ **Ongewenste praktijkvariatie** □ **Nieuwe evidentie** **X Anders** **Toelichting:** Traditioneel gezien wordt acute retinale necrose (ARN) intraveneus behandeld met een behandelduur van minimaal 10-21 dagen. Sinds 1995 is ook een oraal medicament op de markt gebracht. Het was onbekend of de effectiviteit en bijwerkingen van beide middelen vergelijkbaar zijn. Hetzelfde was ook onbekend voor intravitreaal foscarnet en ganciclovir.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	**X < 1000** □ **< 5000** □ **5000-40.000** □ **> 40.000**		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	□ **Ja**: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? **X Nee:** de aanbevelingen zijn in deze tabel als 1 set geïnterpreteerd. Implementatie-barrière kansen en -acties worden z'n geheel geïnterpreteerd.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	***Voorbeelden***	**Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?**	**Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?**
a) **Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)**	*Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid*	Indien er twijfel is over therapietrouw zou een behandeling in thuissituatie juist minder wenselijk zijn.	Heldere informatie van de oogarts aan de patient.
b) **Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)**	*Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines*	Omschakeling van een lang gebruikte manier van behandeling, kan tijd kosten bij zorgverleners (gedrag/gewoontes).	Men beschikt over de juiste kennis en kunde om de richtlijn in de praktijk toe te passen.

c) **Patiënt/ cliënt (naasten)**	*Kennis, vaardigheden, houding, compliance*	Mensen zouden kunnen denken dat een behandeling met oraal valaciclovir minder effectief is dan intraveneus aciclovir & patient moet fysiek in staat zijn om thuis te zijn.	Patienten kunnen orale therapie als prettiger ervaren omdat ze niet naar het ziekenhuis hoeven voor intraveneuze therapie.
d) **Sociale context**	*Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap*	Omschakeling van een lang gebruikte manier van behandeling, kan tijd kosten bij zorgverleners.	Professional werkt in een omgeving waarin werken volgens richtlijnen aangemoedigd wordt.
e) **Organisatorische context**	*Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren*	Geen.	Makkelijker te regelen door minder ziekenhuisopnames.
f) **Economische en politieke context**	*Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)*	Geen.	Kostenbesparend door minder ziekenhuisopnames.
g) **Duurzaamheid**		Vaker naar het ziekenhuis (mogelijk meer CO_2 uitstoot).	Minder verbruik van materiaal en minder CO_2 uitstoot door vaker behandeling met orale medicatie.

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	**X** Patiënt/ cliënt (naaste) **X** Professional **X** Beroepsvereniging □ Ziekenhuis(bestuurder) □ Zorgverzekeraars/ NZa □ Zorginstituut [duiding nodig] □ ……. *(graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)*
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	De beroepsgroep moet geïnformeerd worden door Nederlandse uveitiswerkgroep van het NOG. De professional moet het gaan toepassen en de patient moet de informatie tot zich gaan nemen.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	**X** < 1 jaar □ < 2 jaar □ < 3 jaar De richtlijn wordt nu ook standaard toegepast bij patiënten zonder risicofactoren. Aangezien de aanbeveling luidt dat intraveneuze behandeling alleen bij patiënten met risicofactoren moet worden toegepast, is de verwachting dat de aanbeveling in de praktijk brengen <1 jaar zal duren.
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	□ **Ja* X Nee** **Toelichting:** De beroepsgroep moet geïnformeerd worden.

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 2	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Baltinas, 2018	Type of study: retrospective, comparative, interventional case series Setting and country: 1992 – 2016, Moorfield's Eye Hospital, United Kingdom (UK) Funding and conflicts of interest: Sue Lightman has received consultancy fees from Allergan, GlaxoSmithKline, 4Sight, Bayer, AbbVie, and Parexcel and has been on advisory boards of Allergan, Bayer, AbbVie, Santen, and GlaxoSmithKline. Oren Tomkins-Netzer has received	Inclusion criteria: • diagnosis of ARN made clinically with PCR confirmation where possible • adequate details about presentation and treatment • minimum follow-up duration of 150 days Exclusion criteria: • insufficient detail or follow-up (<150 days) • the diagnosis of ARN was revised • the patient was not treated with either intravenous acyclovir or oral valacyclovir N total at baseline: n=62 (68 eyes) Intravenous acyclovir: 33 (39 eyes) Oral valacyclovir: 29 (29 eyes)	**Intravenous acyclovir** The dose of intravenous acyclovir was 10 mg/kg, administered every 8 hours, for all but 1 patient. This patient was initially given 5 mg/kg of acyclovir every 8 hours for the first 6 days, before the dose was increased to 10 mg/kg for the subsequent 7 days. Patients received intravenous acyclovir for a median of 10 (IQR 7-12) days.	**Oral valacyclovir** All patients were treated initially with 2 grams of valacyclovir taken orally every 8 hours, except for 2 patients who were prescribed 1 gram at the same dosing interval owing to renal impairment in 1 case and clinician preference in the other.	Length of follow-up: Total population: 4.1 (IQR, 2.0–9.4) years Intravenous acyclovir: 7.1 (IQR, 2.6 – 13.1) years Oral valacyclovir: 3.3 (IRQ, 1.4 – 4.4) years Loss-to-follow-up: Retrospective study design, thus not applicable Incomplete outcome data: Retrospective study design, thus not applicable	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Retinal detachment, n (=eyes) (%) Intravenous acyclovir: 24/39 (62) Oral valacyclovir: 19/29 (66) BCVA, logMAR *At diagnosis* Intravenous acyclovir: 1.01 Oral valacyclovir: 0.83 P value 0.37 **SDs not reported* *Five years* Intravenous acyclovir: 1.14 Oral valacyclovir: 1.26 P value 0.19 **SDs not reported*	Author's conclusion: *"In conclusion, the findings of this study suggest that visual outcomes for ARN patients treated with oral valacyclovir are not different from those of patients receiving intravenous acyclovir. Overall outcomes for ARN were generally poor, and both treatment groups were found to have similar rates of severe vision loss, retinal detachment, and other ophthalmic complications."* Limitations: • Retrospective design • Eyes treated initially with intravenous acyclovir dated from 1992 to 2015, while more recent cases from 2007 to 2016 were treated with oral valacyclovir with no intravenous therapy • Sample size was limited by lack of adequate follow-up data

	consultancy fees from AbbVie and Bayer and has been on the advisory boards of AbbVie and Allergan. Julijana Baltinas has no financial disclosures.	<u>Important prognostic factors</u>[2]: *age ± SEM:* *Intravenous acyclovir: 46 ± 3.56 y* *Oral valacyclovir: 51 ± 3.64 y* *Sex*: Intravenous acyclovir: 45% M Oral valacyclovir: 66% M *Immunosuppressed patients, n (%):* Intravenous acyclovir: 7/33 (21) Oral valacyclovir: 4/29 (14) <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes, but not for 'clinical diagnosis only', 'median follow-up time', and 'adjunctive intravitreal antiviral drugs'					• Retinal imaging was not extensive enough to provide detailed information about the size of retinal involvement • Lack of PCR-confirmed diagnosis

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High
Baltinas, 2018	*Definitely no* Reason: exposed and non-exposed patients were retrospectively selected. The timeframe differed between patients treated with intravenous acyclovir (1992 to 2015) and patients treated	*Probably yes* Reason: no information, but treatments were well assessed	*Definitely yes* Reason: all relevant outcomes were present after treatment.	*Probably yes* Reason: no information, but the assessment of intravitreal treatment (the only confounding factor that was taken into account) was probably correct	*Probably yes* Reason: for the outcome retinal detachment, the Kaplan Meier analysis was adjusted for intravitreal treatment. Other outcomes were not adjusted for confounding	*No information*	*Definitely yes* Reason: outcome data were complete	*Definitely no* Reason: adjunctive intravitreal antiviral drug use differed between groups (IV acyclovir 33%, oral valacylovir 66%)	High for all outcomes

	with oral valacyclovir (2007 to 2016)								

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Damodaran K, Anuradha TR, Chopra V. A comparative study between oral vs combined antiviral in acute retinal necrosis (ARN). Int J Acad Med Pharm. 2023; 5 (4); 789-793. Doi: 10.47009/jamp.2023.5.4.157	Wrong comparison
Hedayatfar A, Ebrahimiadib N, Zarei M, Ashraf Khorasani M, Mahbod M, Asgari S, Sedaghat A. Acute retinal necrosis: Clinical manifestation and long-term visual outcomes in a series of polymerase chain reaction-positive patients. Eur J Ophthalmol. 2021 Jul;31(4):1961-1969. doi: 10.1177/1120672120936181. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32567354.	No comparative study
Hojjatie SL, Shantha JG, O'Keefe GD, Kraft CS, Voloschin A, Grossniklaus H, Yeh S. Cytopathology of Vitreous Specimens in Acute Retinal Necrosis. Ocul Immunol Inflamm. 2022 Oct-Nov;30(7-8):1609-1616. doi: 10.1080/09273948.2021.1922926. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34242097; PMCID: PMC8742848.	No comparative study
Putera I, Ridwan AS, Dewi M, Cifuentes-González C, Rojas-Carabali W, Sitompul R, Edwar L, Susiyanti M, Aziza Y, Pavesio C, Chee SP, Mahendradas P, Biswas J, Kempen JH, Gupta V, de-la-Torre A, La Distia Nora R, Agrawal R. Antiviral treatment for acute retinal necrosis: A systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. 2024 Jan-Feb;69(1):67-84. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.09.004. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37774799.	Wrong intervention and comparison (analysed all types of treatment together, thus nothing to compare)
Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Yeh S, Bakri SJ, Ehlers JP. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2017 Mar;124(3):382-392. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.007. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28094044.	No comparative study
Sidiqi AM, Bhalla M, Khan HM, Chan F, Lowe C, Navajas EV. Treatment outcomes of PCR-positive acute retinal necrosis. Ir J Med Sci. 2024 Feb;193(1):509-516. doi: 10.1007/s11845-023-03426-2. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37365446.	No comparative study
Xu HY, Li MD, Ye JJ, Zhao C, Hu YT, Di Y. Varicella-zoster virus as a causative agent of acute retinal necrosis in younger patients. Chin Med J (Engl). 2019 Mar 20;132(6):659-663. doi: 10.1097/CM9.0000000000000124. PMID: 30855346; PMCID: PMC6416020.	No comparative study
Zhao XY, Meng LH, Zhang WF, Wang DY, Chen YX. RETINAL DETACHMENT AFTER ACUTE RETINAL NECROSIS AND THE EFFICACIES OF DIFFERENT INTERVENTIONS: A Systematic Review and Metaanalysis. Retina. 2021 May 1;41(5):965-978. doi: 10.1097/IAE.0000000000002971. PMID: 32932382.	No comparative study and intervention and comparison do not match both PICOs

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Uveitis - meest effectieve medicamenteuze behandeling van acute retinale necrose (ARN)	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de meest effectieve medicamenteuze behandeling van acute retinale necrose (ARN)?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 11-1-2024
Periode: vanaf 2015	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/895446
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - Acute retinale necrose (ARN) - Medicamenteuze behandeling (intraveneus, oraal of intravitreaal) → De sleutelartikelen PMID 29447915, PMID 36109794 en PMID 37774799 worden gevonden met deze search.
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 11 januari systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over de meest effectieve medicamenteuze behandeling van acute retinale necrose. De literatuurzoekactie leverde 106 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SR	8	5	10
RCT	5	3	7
Observationeel	71	51	89
Totaal	84	59	**106***

in Rayyan

5 ***Zoekstrategie Embase.com 11-1-2024***

No.	Query	Results
#1	'retina necrosis'/exp OR 'kirisawa uveitis'/exp OR ((('retina*' OR 'retinit*') NEAR/3 'necro*'):ti,ab,kw) OR 'kirisawa':ti,ab,kw	2341
#2	'valaciclovir'/exp OR '256u87':ti,ab,kw OR 'valaciclovir':ti,ab,kw OR 'valacyclovir':ti,ab,kw OR 'valciclovir':ti,ab,kw OR 'valcyclovir':ti,ab,kw OR 'valtrex':ti,ab,kw OR 'zelitrex':ti,ab,kw	10197
#3	'foscarnet'/exp OR 'foscarnet':ti,ab,kw OR 'phosphonoformic acid':ti,ab,kw OR phosphonoformate:ti,ab,kw	9054
#4	'aciclovir'/exp OR 'aciclovir':ti,ab,kw OR 'acyclovir':ti,ab,kw OR 'cyclovir':ti,ab,kw OR 'herpex':ti,ab,kw OR 'lovir':ti,ab,kw OR 'zovir*':ti,ab,kw	47597
#5	'ganciclovir'/exp OR '759u77':ti,ab,kw OR 'b?759?u':ti,ab,kw OR 'biolf?62':ti,ab,kw OR 'bw?759*':ti,ab,kw OR 'bwb?759?u':ti,ab,kw OR 'cameven':ti,ab,kw OR 'citovirax':ti,ab,kw OR 'cymevan':ti,ab,kw OR 'cymeven*':ti,ab,kw OR 'cytovene':ti,ab,kw OR 'denocin':ti,ab,kw OR 'denosine':ti,ab,kw OR 'ganciclovir':ti,ab,kw OR 'gancyclovir':ti,ab,kw OR 'rs?21592':ti,ab,kw OR 'virgan':ti,ab,kw OR 'vitrasert':ti,ab,kw OR 'zirgan':ti,ab,kw	29323
#6	'oral drug administration'/exp OR 'intravitreal drug administration'/exp OR 'intravenous drug administration'/exp OR ((('oral*' OR 'per os' OR 'intravitr*' OR 'intra-vitr*' OR 'iv' OR 'intravenous' OR 'vein*') NEAR/3 ('administrat*' OR 'deliver*' OR 'inject*' OR 'therap*' OR 'medicat*' OR 'dose' OR 'drip' OR 'infus*' OR 'transfus*' OR 'treat*')):ti,ab,kw)	1222407
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1286617
#8	#1 AND #7	1088
#9	#8 AND [2015-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	267
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR	993237

	((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#11	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3950912
#12	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8023060
#13	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	14736426
#14	#9 AND #10 **– SR's**	8
#15	#9 AND #11 NOT #14 **– RCT's**	5
#16	#9 AND (#12 OR #13) NOT (#14 OR #15) **– Observationele studies**	71
#17	#14 OR #15 OR #16	84

Zoekstrategie Ovid/Medline 11-1-2024

#	Searches	Results
1	exp Retinal Necrosis Syndrome, Acute/ or ((retina* or retinit*) adj3 necro*).ti,ab,kf. or kirisawa.ti,ab,kf.	1727
2	exp Valacyclovir/ or 256u87.ti,ab,kf. or valaciclovir.ti,ab,kf. or valacyclovir.ti,ab,kf. or valciclovir.ti,ab,kf. or valcyclovir.ti,ab,kf. or valtrex.ti,ab,kf. or zelitrex.ti,ab,kf.	2010
3	exp Foscarnet/ or foscarnet.ti,ab,kf. or phosphonoformic acid.ti,ab,kf.	2683
4	exp Acyclovir/ or ac?clovir.ti,ab,kf. or cyclovir.ti,ab,kf. or herpex.ti,ab,kf. or lovir.ti,ab,kf. or zovir*.ti,ab,kf.	19375
5	exp Ganciclovir/ or 759u77.ti,ab,kf. or b?759?u.ti,ab,kf. or biolf?62.ti,ab,kf. or bw?759*.ti,ab,kf. or bwb?759?u.ti,ab,kf. or cameven.ti,ab,kf. or citovirax.ti,ab,kf. or cymevan.ti,ab,kf. or cymeven*.ti,ab,kf. or cytovene.ti,ab,kf. or denocin.ti,ab,kf. or denosine.ti,ab,kf. or ganciclovir.ti,ab,kf. or gancyclovir.ti,ab,kf. or rs?21592.ti,ab,kf. or virgan.ti,ab,kf. or vitrasert.ti,ab,kf. or zirgan.ti,ab,kf.	9822
6	exp Administration, Oral/ or exp Administration, Intravenous/ or exp Intravitreal Injections/ or ((oral* or per os or intravitr* or intra-vitr* or iv or intravenous or vein*) adj3 (administrat* or deliver* or inject* or therap* or medicat* or dose or drip or infus* or transfus* or treat*)).ti,ab,kf.	641348
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	660861
8	1 and 7	626
9	limit 8 to yr="2015 -Current"	219
10	9 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	200
11	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	718225
12	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2676147
13	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4622732
14	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or	5594555

	(compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
15	10 and 11 **– SR's**	5
16	(10 and 12) not 15 **– RCT's**	3
17	(10 and (13 or 14)) not (15 or 16) **– Observationele studies**	51
18	15 or 16 or 17	59

Module 8 Behandeling van niet-infectieuze uveitis

Deze module richt is op de systemische behandeling van niet-infectieuze uveitis, bij volwassenen. Als topicale of parabulbaire steroïden onvoldoende blijken, of oculaire bijwerkingen geven, zal overgegaan worden op systemische immuunsuppressieve therapie. Van oudsher is de eerste keuze orale corticosteroïden, mede vanwege de beschikbaarheid en het snelle therapeutische effect. In ernstige gevallen kan ook gekozen worden voor intraveneuze behandeling. Echter, de behandeling van niet-infectieuze uveitis is veelal langdurig, en systemische bijwerkingen van corticosteroïden zijn onwenselijk. Daarom wordt er vaak gelijktijdig of binnen enkele maanden steroïdsparende medicatie opgestart. De effectiviteit van de conventionele synthetische (cs) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's) wordt veelal pas na 3-6 maanden zichtbaar. In de afgelopen decennia zijn er andere DMARD's op de markt gekomen, de biologicals, en meer recent de targeted synthetics (o.a JAK remmers), die snellere effectiviteit opleveren en een gunstiger bijwerkingen profiel lijken te hebben.
In andere vakgebieden is al langer een trend zichtbaar om deze moderne medicatie eerder in te zetten in de behandeling van inflammatoire aandoeningen, of soms de stap van csDMARD's volledig over te slaan, zoals bij axiale spondyloartritis (axSpA). Daarom rees de vraag binnen de werkgroep wat de stand van zaken op dit gebied is bij de behandeling van niet-infectieuze uveitis.

De module Behandeling van niet-infectieuze uveitis bestaat uit de volgende onderdelen:

- 8.1 Behandeling met systemische steroïden
- 8.2 Behandeling met conventionele synthetische (cs) DMARD's
- 8.3 Behandeling met biological (b) en targeted synthetic (ts) DMARD's
    - 8.3.1 TNF-a remmers
    - 8.3.2 Interleukine remmers
    - 8.3.3 Overige bDMARD's
    - 8.3.4 tsDMARD's (JAK remmers)
- 8.4 Plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's
- 8.5 Medicamenteuze behandeling van scleritis

Module 8.1 Behandeling met systemische steroïden

Uitgangsvraag
Wat is de plaats van systemische steroïden bij de behandeling van uveitis?

Inleiding
-

Samenvatting literatuur
Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat de werkgroep het antwoord op de vraag niet kan halen uit al bekende literatuur. De aanbevelingen en overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek en internationale richtlijnen.

Overwegingen
-

Aanbevelingen

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

Indien systemische behandeling gestart wordt, zijn corticosteroïden een van de mogelijkheden (zie module 'Plaatsbepaling van b/tsDMARDS tov csDMARDs').

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

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

Tijdens zwangerschap(swens) en lactatie kunnen corticosteroïden in principe gegeven worden, bij voorkeur in zo laag mogelijke dosering. Voor het gebruik van deze middelen tijdens of rond de zwangerschap wordt verwezen naar de richtlijn Gebruik van anti-inflammatoire en immunosuppressieve medicatie rondom de zwangerschap.

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

Module 8.2 Behandeling met conventionele synthetische (cs) DMARD's (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/systemische_behandeling_uveitis/behandeling_van_niet-infectieuze_uveitis.html

Uitgangsvraag
Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende non-biological behandeling van niet-infectieuze uveitis?

Aanbevelingen

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

Als de inschatting is dat de uveitis langdurige therapie behoeft, kan overwogen worden direct te starten met aanvullende corticosteroïd-sparende medicatie (zie ook module 'Plaatsbepaling van b/tsDMARDS tov csDMARDs').

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

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

Indien een corticosteroïd-sparend csDMARD noodzakelijk is tijdens zwangerschap(swens) en lactatie, is azathioprine of ciclosporine een optie. De overige middelen zijn gecontra-indiceerd. Voor het gebruik van deze middelen tijdens of rond de zwangerschap wordt verwezen naar de richtlijn Gebruik van anti-inflammatoire en immunosuppressieve medicatie rondom de zwangerschap.

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

Module 8.3 Behandeling met biological (b) en targeted synthetic (ts) DMARD's (GEDEELTELIJK HERZIEN)

Deze overkoepelende module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/biologicals_bij_uveitis.html

Module 8.3.1 TNF-a remmers (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/biologicals_bij_uveitis/tnf-_remmers_bij_uveitis.html

Module 8.3.2 Interleukine remmers (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/biologicals_bij_uveitis/interleukine_remmers_bij_uveitis.html

Module 8.3.3 Overige bDMARD’s (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/biologicals_bij_uveitis/overige_biologicals_bij_uveitis.html

Module 8.3.4 tsDMARD's (JAK remmers)

Uitgangsvraag
Wat is de effectiviteit van targeted synthetic (ts) DMARD's (JAK-remmers) bij de systemische behandeling van niet-infectieuze uveitis?

Introduction
In the past, corticosteroids were the first choice for treatment of non-infectious uveitis, but due to systemic and ophthalmic side effects, long-term treatment with corticosteroids is not desirable. Various conventional synthetic (cs) and biological (b) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) have proven effective in the treatment of uveitis. Early use of corticosteroid-sparing medication appears to improve the prognosis of uveitis with fewer ophthalmic and systemic side effects.
A new generation of small molecule anti-inflammatory drugs, referred to as targeted synthetic (ts) DMARDs, have been developed and have shown good efficacy in major inflammatory diseases, like rheumatoid arthritis and spondylarthritis. These drugs block or suppress the transmembrane proteins, Janus Kinase (JAK) and transducer and activator of transcription (STAT), leading to inhibition of phosphorylation of intracellular transcription and subsequently the release and activation of cytokines and inflammatory mediators. In this section we evaluate the value of these tsDMARDs for treatment of non-infections uveitis.

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of targeted synthetic (ts) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) vs. conventional synthetic (cs) DMARDs in patients with non-infectious uveitis?

P: patients	Patients with non-infectious uveitis
I: intervention	tsDMARDs (JAK-inhibitors)
C: control	Other types of primary treatments (such as csDMARDs)
O: outcomes	Inflammation (anterior chamber cells/vitreous haze), recurrence rate, relapse rate, visual acuity, cystoid macular edema (CME), retinal vasculitis, retinal lesions, choroidal lesions, adverse effects of medication (cataract, glaucoma)

<u>Relevant outcome measures</u>
The guideline development group considered **reduction of inflammation** as a critical outcome measure for decision making; and **visual acuity**, **cystoid macular edema (CME), retinal vasculitis, retinal lesions, choroidal lesions, recurrence rate, relapse rate, and adverse effects from medication (cataract, glaucoma)** as important outcome measures for decision making.

For the outcome reduction of inflammation, the guideline development group used the definition in the studies, if at least one of the variables below was mentioned:

- Anterior chamber cells grading
- Vitreous haze, graded as follows:
    - Number of cells: 0 (no cells); 0.5+ (trace); 1+; 2+; 3+; 4+; or
    - Haze, using:

        - Standardization of Uveitis Nomenclature scale (SUN) (Hornbeak, 2014): 0, clear view of fundus, 1+, faint, 2+, moderate, 3+ marked (hazy optic nerve details), intense (minimal/no optic nerve details);
        - Miami 9-step Scale (Davis, 2010): 0 (no haze) – 8 (maximum haze)
- CME assessed using optical coherence tomography (OCT) and/or fluorescence angiography (FA)
- Retinal vasculitis or capillary leakage, assessed with a FA (grading system by Tugal-Tutkun, 2010)

Reduction of inflammation was considered if at least a 2-step improvement from baseline was achieved at the study's primary endpoint. For the remainder of the module the overall term 'disease activity' will be used.

For the outcomes visual acuity, recurrence rate, relapse rate, retinal lesions, choroidal lesions, and adverse effects from medication (cataract, glaucoma), the guideline development group used the definitions in the studies.

The guideline development group defined a mean difference (MD) of 10% for continuous outcomes, a relative risk (RR) of <0.80 or >1.25 for dichotomous outcomes, and a risk difference (RD) of 25% for dichotomous outcomes with a few events, as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 467 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) comparing tsDMARDs with other types of primary treatments (such as csDMARDs) for non-infectious uveitis. No studies were selected after title and abstract screening; thus, no studies were included.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature
Description of studies
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding disease activity outcomes in patients with non-infectious uveitis undergoing treatment with targeted synthetic (ts) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) compared with other primary treatments such as conventional synthetic (cs) DMARDs.

Level of evidence of the literature
Due to lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in patients with non-infectious uveitis undergoing treatment with tsDMARDs compared with other primary treatments such as csDMARDs.

Conclusions

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of targeted synthetic (ts) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) on reduction in disease activity when compared with conventional synthetic (cs) DMARDs in patients with non-infectious uveitis.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is voor de module literatuuronderzoek verricht naar het effect van behandeling met targeted synthetic (ts) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's; JAK-remmers) versus csDMARD's of bDMARD's bij patiënten met niet-infectieuze uveitis. Als cruciale uitkomstmaat voor besluitvorming werd reductie in inflammatie gedefinieerd. De overige uitkomstmaten: best-gecorrigeerde visus, aantal recidieven, cystoïd macula oedeem (CME), retinale vasculitis, retinale laesies, choroidale laesies en bijwerkingen werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende prospectieve studies naar voren die rapporteerden over JAK-remmers vergeleken met cs/bDMARD's bij patiënten met niet-infectieuze uveitis. Hierdoor kon ook geen literatuuranalyse worden uitgevoerd en geen GRADE-conclusies worden geformuleerd voor deze vergelijking.

Aanpalende literatuur

Na de uitgevoerde search (op 22-1-2024) is er 1 gerandomiseerde studie verschenen die naar de effectiviteit en veiligheid van filgotinib (JAK1-remmer) bij niet-infectieuze uveitis heeft gekeken. De HUMBOLDT-trial (**Srivastava, 2024**) werd echter voortijdig afgebroken op 30% van de beoogde inclusie vanwege zakelijke redenen niet gerelateerd aan de effectiviteit van de medicatie. De patiënten die meededen in deze trial hadden allemaal actieve niet-infectieuze uveitis, ondanks behandeling met oraal prednison (10-60 mg/dag) gedurende twee weken, met of zonder aanvullende immunosuppressieve therapie. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met éénmaal daags 200 mg filgotinib (n=38) of placebo (n=36), gedurende 52 weken. Resultaten op het primaire eindpunt op 24 weken toonden in de filgotinib groep minder vaak therapiefalen dan in de placebogroep (37,5% vs. 67,6%; verschil in behandeling tussen de groepen: -30,1% [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -56.2% tot -4.1%]). Deelnemers in de filgotinib groep hadden een significant lagere kans op therapiefalen vanaf week 6 vergeleken met deelnemers in de placebogroep (gestratificeerde hazard ratio [HR] 0,31; 95% BI 0,14 tot 0,66; *P* = 0,003). Ten aanzien van veiligheid werd er een adverse event gemeld in 81,1% in de filgotinib groep (slechtere visus, slapeloosheid, urineweginfectie, misselijkheid en buikpijn) vergeleken met 68,6% in de placebogroep (hoofdpijn, slapeloosheid, urineweginfectie en droge ogen). Een adverse event gerelateerd aan de studiemedicatie werd gerapporteerd in 40,5% in de filgotinib-groep vergeleken met 17,5% in de placebogroep. Op basis van de beschikbare data werd geconcludeerd dat filgotinib mogelijk effectief kan zijn in de behandeling van niet-infectieuze uveitis en dat het over het algemeen goed verdragen werd, maar dat verder onderzoek nodig is.

Er is verder gekeken naar data uit case-series en naar de effectiviteit van tsDMARD's op uveitis in studies in aanverwante inflammatoire aandoeningen waarbij uveitis een onderdeel van het ziektebeeld is.

Vitale (2024) beschrijft een serie van 12 patiënten, verzameld binnen het Europese AIDA netwerk, die gewisseld waren naar tofacitinib, baracitinib of upadacitinib. Alle patiënten kwamen in remissie onder deze therapie. En zij stelden dat JAK remmers een waardevolle

optie kunnen zijn in de behandeling van (refractaire) niet-infectieuze inflammatoire oogaandoeningen.
Garweg en Straessle (2024) daarentegen, concludeerden in hun verhalende review, dat bij gebrek aan bewijs uit gecontroleerde klinische onderzoeken behandeling met JAK-remmers nog steeds als experimenteel beschouwd moet worden en momenteel alleen overwogen zouden kunnen worden voor gezichtsbedreigende uveïtis met onvoldoende respons of secundair verlies van respons op cs- of bDMARD's.
Bechman (2024) voerden een meta-analyse uit naar de incidentie van uveitis anterior in patiënten met axiale spondyloartritis (SpA) behandeld met bDMARD's en tsDMARD's. Er werden 44 studies geïncludeerd, waarvan 6 met een tsDMARD. Er werden 331 patiënt-blootstellings-jaren meegenomen in de analyse. De incidentie ratio voor uveitis anterior in deze groep was 1,5 (95% BI 0,0 tot 3,0), ten opzichte van 10,8 (95% BI 7,4 tot 14,1) in de placebogroep. Op basis van een cumulatieve ranking benadering werden JAK-remmers gezien als de op een na gunstige risico-verlagende medicatie (na anti-TNF monoklonale antilichamen).
In het artikel van **Wen (2021)** zijn na een uitgebreide literatuur search 7 publicaties met 1 of meerdere casus bij elkaar gebracht en samengevat. Het betrof 12 casus, waarvan 5 juveniele idiopathische artritis (JIA) patiënten. In alle gevallen hadden patiënten nog actieve inflammatie ondanks behandeling met meerdere csDMARD's en bDMARD's en topicale steroïden. Van deze 12 patiënten kwamen 11 patiënten in remissie onder JAK-remmers behandeling.

Complicaties bij gebruik van tsDMARD's
Sepriano (2023) is een uitgebreide systemische review vanuit de EULAR, die gekeken heeft naar de veiligheid van onder andere tsDMARD's. Er is zorg omtrent het voorkomen van thromboebolische events (VTE) en cardiovasculaire aandoeningen (CVD) bij het gebruik van JAK-remmers, gebaseerd op de ORAL surveillance studie (Ytterberg, 2022) in patiënten met reumatoïde artritis. Uit meerdere studies is echter gebleken dat bij andere inflammatoire aandoeningen geen verhoogd risico is op CVD/VTE (Ingrassia, 2023; Misra, 2023). Er blijkt tevens t.o.v. bDMARD's (TNF-remmers) een verhoogde kans op (ernstige) infecties, in het bijzonder herpes zoster, en een verhoogd risico op maligniteiten met name in patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis.
Hieruit is de volgende aanbeveling voortgekomen: "De volgende risicofactoren voor cardiovasculaire events en maligniteiten moeten in acht genomen worden wanneer overwogen wordt om een JAK-remmer voor te schrijven: leeftijd > 65 jaar, roken (actief of in het verleden), andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals diabetes, zwaarlijvigheid en hypertensie), andere risicofactoren voor kanker (maligniteiten, nog aanwezig of in de voorgeschiedenis, met uitzondering van succesvol behandelde niet-melanoom huidkanker), risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (voorgeschiedenis van hartinfarct of hartfalen, kanker, erfelijke bloedstollingsstoornis, voorgeschiedenis van bloedstolsels, hormonale anticonceptie en hormoonsubstitutietherapie, het moeten ondergaan van een grote operatieve ingreep, of immobiliteit)."
Een uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing is terug te lezen in de richtlijn biological DMARD's en targeted synthetic DMARD's, module Complicaties als gevolg van behandeling met tsDMARD's.

Zwangerschap

De richtlijn Medicatiegebruik bij inflammatoire reumatische aandoeningen rondom de zwangerschap kan als leidraad dienen voor keuze van behandeling van uveitis patiënten met een kinderwens. Ook de internationale EULAR richtlijn voor het gebruik van DMARD's bij zwangerschaps(wens) en lactatie (Götestam Skorpen, 2016), kan geraadpleegd worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor de patiënt is het van belang dat de behandeling zo snel mogelijk aanslaat om blijvende schade aan het zicht te voorkomen, evenals het verminderen van bijkomende klachten en het verbeteren van (arbeids)participatie. Daarnaast is het van belang dat de bijwerkingen van de medicatie geminimaliseerd blijven.
Omdat in de literatuur nog geen bewezen effectiviteit van tsDMARD's is aangetoond voor de behandeling van niet-infectieuze uveitis in volwassen, is het moeilijk om de plaats van deze medicatie in het behandelplan aan te geven. Het is daardoor ook nog niet wenselijk om een keuze tussen csDMARD, bDMARD of een tsDMARD bij de patiënt te laten.
De voor- en nadelen voor de patiënt bestaan vooral uit de frequentie van toediening van medicatie (tsDMARD's: dagelijks; bDMARD's: wisselend van 1x per week tot 1x per 8 weken), de manier van toedienen (tsDMARD's: oraal; bDMARD's: subcutaan of via infuus) en de (subjectieve) bijwerkingen. Prikangst kan een rol spelen om niet te kiezen voor subcutane of intraveneuze toediening. Indien de uveitis onderdeel is van een systeemziekte, is het belangrijk dat de behandeling ook hiervoor effectief is of in ieder geval niet schadelijk. In deze gevallen moet de keuze van behandeling door het multidisciplinaire team gemaakt worden, in afstemming met de patiënt.

Kosten (middelenbeslag)

De kosten van tsDMARD's liggen hoger dan de kosten van een csDMARD (meer dan 150 keer hoger t.o.v. bijvoorbeeld methotrexaat). De vraag is dus of de voordelen (minder bijwerkingen en een waarschijnlijk hogere effectiviteit op basis van een snellere respons) opwegen tegen de hogere kosten. Bij intolerantie voor bijvoorbeeld methotrexaat, wat vaak gepaard gaat met verminderde compliance, met toename van ziekte-activiteit tot gevolg, zijn de hogere kosten voor tsDMARD het zeker waard.
Als de tsDMARD gebruikt wordt ter vervanging van subcutane bDMARD's (zoals adalimumab) zijn de kosten vergelijkbaar. In vergelijking met intraveneuze bDMARD's die via dagbehandeling gegeven worden, zullen de kosten van tsDMARD's lager zijn, aangezien deze in tabletvorm beschikbaar zijn en in de thuissituatie worden ingenomen. In veel gevallen wordt een csDMARD gegeven naast een bDMARD, wat bij intolerantie nog steeds voor verminderde compliance kan zorgen en dientengevolge mogelijk ook verminderde werkzaamheid van een bDMARD, als gevolg van anti-stofvorming en toename van ziekte-activiteit. Ook dan kunnen de kosten van een tsDMARD positief opwegen tegen die van bDMARD's. Het gaat om tientallen patiënten per jaar die in aanmerking komen voor tsDMARD's in plaats van een csDMARD of bDMARD. Daar staat tegenover dat er minder maatschappelijke kosten zijn doordat patiënten sneller terug kunnen keren in arbeidsparticipatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Zorgvuldige begeleiding vanuit een multidisciplinair 2e of 3e lijns team is essentieel bij het voorschrijven van tsDMARD's, zeker gezien de risico's en mogelijke bijwerkingen. Bij de behandeling wordt daarom een (kinder-) reumatoloog of (internist)-immunoloog in medebehandeling gevraagd in verband met de specifieke expertise van deze specialisten, zie ook module Multidisciplinaire zorg.

Omdat er nog weinig kennis is op het gebied van werkzaamheid en voorschrijven van tsDMARD's, zal de implementatie hiervan liggen bij uveitis specialisten in de universitaire centra en het Oogziekenhuis.

Duurzaamheid

In het kader van duurzaamheid op het vlak van milieu zijn de volgende aspecten van belang:

- Schrijf medicijnen gepast voor om medicijnverspilling te beperken;
- Het is niet bekend of er verschil is in milieu-impact tussen tsDMARD's, bDMARD's en csDMARD's;
- Over de medicijnen uit deze richtlijn is de totale CO_2 uitstoot niet bekend;
- Zowel csDMARD's als tsDMARD's kunnen in tabletvorm worden ingenomen in de thuissituatie. Er is dus geen verschil in ziekenhuisbezoeken. Er is mogelijk wel een verschil in de hoeveelheid afval, afhankelijk van of er een verschil is in de frequentie van inname tussen csDMARD's en tsDMARD's.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er ontbreekt nog bewijs dat de behandeling met targeted synthetic (ts) DMARD's effectiever is dan cs- of bDMARD's voor de behandeling van niet-infectieuze uveitis bij volwassenen. Voor patiënten die ondanks behandeling met bDMARD's ziekte-activiteit blijven houden, al dan niet als gevolg van verminderde effectiviteit van deze middelen, lijken deze tsDMARD's een potentiële alternatieve behandeling te kunnen zijn, met een gunstig effect en goede verdraagzaamheid. Als patiënten echter voldoen aan criteria, die een verhoogd risico op ernstige complicaties met zich meebrengen, dan is het verstandig het voorschrijven van een tsDMARD te heroverwegen.

Overweeg systemische behandeling met een tsDMARD bij refractaire niet-infectieuze uveitis indien:

- De behandeling met csDMARD's en/of bDMARD's niet effectief zijn gebleken of in geval van bijwerkingen voor deze middelen (zie module TNF-alfa remmers bij uveitis)
- Subcutane of intraveneuze behandeling geen reële optie (meer) is voor de patiënt
- (aanvullende) lokale therapie geen optie (meer) is (zie module Corticosteroïdimplantaten bij uveitis)

Behandel conform de richtlijn biological DMARD's en targeted synthetic DMARD's, module Complicaties als gevolg van behandeling met tsDMARD's

Literatuur

In evidence-to-decision framework

Bechman K, Yang Z, Adas M, Nagra D, S Uğuzlar A, Russell MD, Wilson N, Steer S, Norton S, Galloway J. Incidence of Uveitis in Patients With Axial Spondylarthritis Treated With Biologics or Targeted Synthetics: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol. 2024 May;76(5):704-714. doi: 10.1002/art.42788. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38116697.

Garweg JG, Straessle KA. Janus Kinase Inhibitors as a Third-Line Therapy for Refractory Endogenous Noninfectious Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2024 May 6:1-8. doi: 10.1080/09273948.2024.2348125. Epub ahead of print. PMID: 38709218.

Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F,

Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26888948.

Ingrassia JP, Maqsood MH, Gelfand JM, Weber BN, Bangalore S, Lo Sicco KI, Garshick MS. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With JAK Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Dermatol. 2024 Jan 1;160(1):28-36. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4090. PMID: 37910098; PMCID: PMC10620674.

Misra DP, Pande G, Agarwal V. Cardiovascular risks associated with Janus kinase inhibitors: peering outside the black box. Clin Rheumatol. 2023 Feb;42(2):621-632. doi: 10.1007/s10067-022-06415-5. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36264400.

Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, Van Der Heijde D, Caporali R, Edwards CJ, Verschueren P, De Souza S, Pope J, Takeuchi T. Safety of synthetic and biological DMARD's: a systematic literature review Informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2023 Jan 1;82(1):107-18. doi: 10.1136/ard-2022-223357. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376026.

Srivastava SK, Watkins TR, Nguyen QD, Sharma S, Scales DK, Dacey MS, Shah RE, Chu DS, Grewal DS, Faia LJ, Suhler EB, Genovese MC, Guo Y, Barchuk WT, Besuyen R, Dick AD, Rosenbaum JT. Filgotinib in Active Noninfectious Uveitis: The HUMBOLDT Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2024 Sep 1;142(9):789-797. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2439. PMID: 39023880; PMCID: PMC11258638.

Vitale A, Palacios-Olid J, Caggiano V, Ragab G, Hernández-Rodríguez J, Pelegrín L, Mejía-Salgado G, Zarate-Pinzón L, Gentileschi S, Sota J, Fonollosa A, Carreño E, Gaggiano C, Amin RH, Balistreri A, Narváez J, Tosi GM, Frediani B, Cantarini L, de-la-Torre A, Fabiani C. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in non-infectious inflammatory ocular diseases: a prospective cohort study from the international AIDA network registries. Front Med (Lausanne). 2024 Aug 23;11:1439338. doi: 10.3389/fmed.2024.1439338. Erratum in: Front Med (Lausanne). 2024 Sep 13;11:1489092. doi: 10.3389/fmed.2024.1489092. PMID: 39247640; PMCID: PMC11377336.

Wen J, Hu H, Chen M, Yang H, Zhao Y, Liu Y. Role of Janus Kinase (JAK) Inhibitor in Autoimmune Ocular Inflammation: A Systematic Review. J Immunol Res. 2021 Dec 20;2021:2324400. doi: 10.1155/2021/2324400. PMID: 34966823; PMCID: PMC8712175.

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

Bijlagen bij module UV8.3.4 tsDMARDs (JAK-remmers)

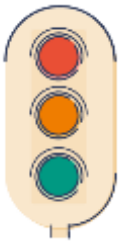
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 (module 9.3.4) Overweeg systemische behandeling met een tsDMARD bij refractaire niet-infectieuze uveitis indien: • De behandeling met csDMARDs en/of bDMARDs niet effectief zijn gebleken of in geval van bijwerkingen voor deze middelen (zie module TNF-alfa remmers bij uveitis) • Subcutane of intraveneuze behandeling geen reële optie meer is voor de patiënt • (aanvullende) lokale therapie geen optie (meer) is (zie module Corticosteroïdimplantaten bij uveitis) Behandel conform de richtlijn biological DMARD's en targeted synthetic DMARD's, module	□ Sterk (doe/ gebruik) / **X** Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **X NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **X NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in **X ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Complicaties als gevolg van behandeling met tsDMARD's			

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

Evidence tables

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no evidence tables and risk of bias tables could be drafted.

Table of excluded studies

Full-texts were not consulted and were thus also not excluded, because no articles were selected during title-abstract selection.

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Uveitis - UV4 Types of primary treatments	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van niet-infectieuze uveitis?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 22-1-2024
Periode: vanaf 2019	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/906233
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - uveitis - corticosteroïd-sparende behandeling De sleutelartikelen PMID 31503307, PMID 33065425, PMID 36315029 en PMID 35027247 worden gevonden met deze search.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 22 januari 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs over de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van niet-infectieuze uveitis. De literatuurzoekactie leverde 467 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst 22-1-2024

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SR	325	110	322
RCT	138	67	145
Totaal	463	177	**467***

****in Rayyan***

Zoekstrategie Embase.com 22-1-2024

No.	Query	Results
#1	'uveitis'/exp OR 'panuveitis':ti,ab,kw OR 'uveiti*':ti,ab,kw OR chorioretinitis:ti,ab,kw OR retinitis:ti,ab,kw OR scleritis:ti,ab,kw OR vitritis:ti,ab,kw OR iritis:ti,ab,kw OR iridocyclitis:ti,ab,kw OR 'pars planitis':ti,ab,kw OR chorioiditis:ti,ab,kw	97280
#2	'abatacept'/exp OR 'rituximab'/exp OR 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp OR 'certolizumab'/exp OR 'certolizumab pegol'/exp OR 't lymphocyte'/exp OR 'vedolizumab'/exp OR 'cd20 antigen'/exp OR 'cd52 antigen'/exp OR 'alemtuzumab'/exp OR 'interleukin antibody'/exp OR 'anakinra'/exp OR 'canakinumab'/exp OR 'ixekizumab'/exp OR 'sarilumab'/exp OR 'secukinumab'/exp OR 'tocilizumab'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'bimekizumab'/exp OR 'janus kinase inhibitor'/exp OR 'upadacitinib'/exp OR 'baricitinib'/exp OR 'targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug'/exp OR 'biological disease modifying antirheumatic	1375418

	drug'/exp OR 'tofacitinib'/exp OR 'gevokizumab'/exp OR 'interleukin 6 inhibitor'/exp OR (('interleukin 1' NEAR/3 (antagonist* OR block*)):ti,ab,kw) OR ((tnf NEAR/3 (inhibitor* OR agent*)):ti,ab,kw) OR (((tumor* OR tumour*) NEAR/3 'necros* factor*'):ti,ab,kw) OR ((thym* NEAR/3 ('lymphocyt*' OR cell*)):ti,ab,kw) OR (((cd20 OR 'cd 20') NEAR/1 antigen*):ti,ab,kw) OR (((cd52 OR 'cd 52') NEAR/1 antigen*):ti,ab,kw) OR ((('jak' OR 'janus kinase' OR 'janus tyrosine kinase') NEAR/3 'inhibitor*'):ti,ab,kw) OR ((('targeted synthetic' OR ts OR 'biologic*') NEAR/3 ('disease modif* antirheumatic drug*' OR 'disease modif* antirheumatic agent*' OR dmards)):ti,ab,kw) OR ((('corticosteroid*' OR 'steroid*') NEAR/3 'spar*'):ti,ab,kw) OR 'abatacept':ti,ab,kw OR 'orencia':ti,ab,kw OR 'acellbia':ti,ab,kw OR 'blitzima':ti,ab,kw OR 'cimabior':ti,ab,kw OR 'halpryza':ti,ab,kw OR 'kikuzubam':ti,ab,kw OR 'mabthera':ti,ab,kw OR 'redditux':ti,ab,kw OR 'reditux':ti,ab,kw OR 'retuxira':ti,ab,kw OR 'riabni':ti,ab,kw OR 'ristova':ti,ab,kw OR 'ritemvia':ti,ab,kw OR 'ritucad':ti,ab,kw OR 'ritumax':ti,ab,kw OR 'rituxan':ti,ab,kw OR 'rituximab':ti,ab,kw OR 'rituxin':ti,ab,kw OR 'rituzena':ti,ab,kw OR 'rixathon':ti,ab,kw OR 'riximyo':ti,ab,kw OR 'ruxience':ti,ab,kw OR 'tidecron':ti,ab,kw OR 'truxima':ti,ab,kw OR 'tuxella':ti,ab,kw OR 'zytux':ti,ab,kw OR 'campath':ti,ab,kw OR 'mabcampath':ti,ab,kw OR 'mabkampat':ti,ab,kw OR 'amtril':ti,ab,kw OR 'avakine':ti,ab,kw OR 'avsola':ti,ab,kw OR 'flixabi':ti,ab,kw OR 'inflectra':ti,ab,kw OR 'infliximab':ti,ab,kw OR 'ixifi':ti,ab,kw OR 'remicade':ti,ab,kw OR 'remsima':ti,ab,kw OR 'renflexis':ti,ab,kw OR 'revellex':ti,ab,kw OR 'zessly':ti,ab,kw OR 'abrilada':ti,ab,kw OR 'adalimumab':ti,ab,kw OR 'adaly':ti,ab,kw OR 'amgevita':ti,ab,kw OR 'amjevita':ti,ab,kw OR 'amsparity':ti,ab,kw OR 'cinnora':ti,ab,kw OR 'exemptia':ti,ab,kw OR 'fyzoclad':ti,ab,kw OR 'hadlima':ti,ab,kw OR 'halimatoz':ti,ab,kw OR 'hefiya':ti,ab,kw OR 'hukyndra':ti,ab,kw OR 'hulio':ti,ab,kw OR 'humira':ti,ab,kw OR 'hyrimoz':ti,ab,kw OR 'idacio':ti,ab,kw OR 'imraldi':ti,ab,kw OR 'kromeya':ti,ab,kw OR 'libmyris':ti,ab,kw OR 'mabura':ti,ab,kw OR 'qletli':ti,ab,kw OR 'raheara':ti,ab,kw OR 'solymbic':ti,ab,kw OR 'sulinno':ti,ab,kw OR 'trudexa':ti,ab,kw OR 'yuflyma':ti,ab,kw OR 'yusimry':ti,ab,kw OR 'golimumab':ti,ab,kw OR 'shinponi':ti,ab,kw OR 'simponi':ti,ab,kw OR 'certolizumab':ti,ab,kw OR 'cimzia':ti,ab,kw OR 'simziya':ti,ab,kw OR 'xcimzane':ti,ab,kw OR 't cell*':ti,ab,kw OR 't lymphocyte':ti,ab,kw OR 'entyvio':ti,ab,kw OR 'kynteles':ti,ab,kw OR 'vedolizumab':ti,ab,kw OR 'alemtuzumab':ti,ab,kw OR 'campat*':ti,ab,kw OR 'lemtrada':ti,ab,kw OR 'mabcampat*':ti,ab,kw OR 'mabkampat*':ti,ab,kw OR 'remniq':ti,ab,kw OR 'anti interleukin':ti,ab,kw OR 'anakinra':ti,ab,kw OR 'antril':ti,ab,kw OR 'kineret':ti,ab,kw OR 'raleukin':ti,ab,kw OR 'canakinumab':ti,ab,kw OR 'ilaris':ti,ab,kw OR 'ixekizumab':ti,ab,kw OR 'taltz':ti,ab,kw OR 'kevzara':ti,ab,kw OR 'sarilumab':ti,ab,kw OR 'cosentyx':ti,ab,kw OR 'scapho':ti,ab,kw OR 'secukinumab':ti,ab,kw OR 'actemra':ti,ab,kw OR 'atlizumab':ti,ab,kw OR 'lusinex':ti,ab,kw OR 'roactemra':ti,ab,kw OR 'tocilizumab':ti,ab,kw OR 'stelara':ti,ab,kw OR 'stellara':ti,ab,kw OR 'ustekinumab':ti,ab,kw OR 'bimekizumab':ti,ab,kw OR 'bimzelx':ti,ab,kw OR 'rinvoq':ti,ab,kw OR 'upadacitinib':ti,ab,kw OR 'baricitinib':ti,ab,kw OR 'olumiant':ti,ab,kw OR 'jaquinus':ti,ab,kw OR 'tasocitinib':ti,ab,kw OR 'tofacitinib':ti,ab,kw OR 'xeljanz':ti,ab,kw OR 'interleukin 6 inhibitor*':ti,ab,kw OR tsdmards:ti,ab,kw OR bdmards:ti,ab,kw OR vedoluzimab:ti,ab,kw OR 'gevokizumab':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	14802
#4	#3 AND [2019-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3260
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR	996070

	('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2150058
#7	#4 AND #5 **– SR's**	325
#8	#4 AND #6 NOT #7 **– RCT's**	138
#9	#7 OR #8	463

Zoekstrategie Ovid/Medline 22-1-2024

#	Searches	Results
1	exp Uveitis/ or exp Panuveitis/ or uveiti*.ti,ab,kf. or chorioretinitis.ti,ab,kf. or retinitis.ti,ab,kf. or scleritis.ti,ab,kf. or vitritis.ti,ab,kf. or iritis.ti,ab,kf. or iridocyclitis.ti,ab,kf. or pars planitis.ti,ab,kf. or chorioiditis.ti,ab,kf.	60661
2	exp Abatacept/ or exp Rituximab/ or exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ or exp Tumor Necrosis Factor Inhibitors/ or exp Infliximab/ or exp Adalimumab/ or exp Certolizumab Pegol/ or exp T-Lymphocytes/ or exp Antigens, CD20/ or exp Alemtuzumab/ or exp CD52 Antigen/ or exp Ustekinumab/ or exp Janus Kinase Inhibitors/ or (interleukin 1 adj3 (antagonist* or block*)).ti,ab,kf. or (tnf adj3 (inhibitor* or agent*)).ti,ab,kf. or ((tumor* or tumour*) adj3 necros* factor*).ti,ab,kf. or (thym* adj3 (lymphocyt* or cell*)).ti,ab,kf. or ((cd20 or cd 20) adj1 antigen*).ti,ab,kf. or ((cd52 or cd 52) adj1 antigen*).ti,ab,kf. or ((jak or janus kinase or janus tyrosine kinase) adj3 inhibitor*).ti,ab,kf. or ((targeted synthetic or ts or biologic*) adj3 (disease modif* antirheumatic drug* or disease modif* antirheumatic agent* or dmards)).ti,ab,kf. or ((corticosteroid* or steroid*) adj3 spar*).ti,ab,kf. or abatacept.ti,ab,kf. or orencia.ti,ab,kf. or acellbia.ti,ab,kf. or blitzima.ti,ab,kf. or cimabior.ti,ab,kf. or halpryza.ti,ab,kf. or kikuzubam.ti,ab,kf. or mabthera.ti,ab,kf. or redditux.ti,ab,kf. or reditux.ti,ab,kf. or retuxira.ti,ab,kf. or riabni.ti,ab,kf. or ristova.ti,ab,kf. or ritemvia.ti,ab,kf. or ritucad.ti,ab,kf. or ritumax.ti,ab,kf. or rituxan.ti,ab,kf. or rituximab.ti,ab,kf. or rituxin.ti,ab,kf. or rituzena.ti,ab,kf. or rixathon.ti,ab,kf. or riximyo.ti,ab,kf. or ruxience.ti,ab,kf. or tidecron.ti,ab,kf. or truxima.ti,ab,kf. or tuxella.ti,ab,kf. or zytux.ti,ab,kf. or campath.ti,ab,kf. or mabcampath.ti,ab,kf. or mabkampat.ti,ab,kf. or amtril.ti,ab,kf. or avakine.ti,ab,kf. or avsola.ti,ab,kf. or flixabi.ti,ab,kf. or inflectra.ti,ab,kf. or infliximab.ti,ab,kf. or ixifi.ti,ab,kf. or remicade.ti,ab,kf. or remsima.ti,ab,kf. or renflexis.ti,ab,kf. or revellex.ti,ab,kf. or zessly.ti,ab,kf. or abrilada.ti,ab,kf. or adalimumab.ti,ab,kf. or adaly.ti,ab,kf. or amgevita.ti,ab,kf. or amjevita.ti,ab,kf. or amsparity.ti,ab,kf. or cinnora.ti,ab,kf. or exemptia.ti,ab,kf. or fyzoclad.ti,ab,kf. or hadlima.ti,ab,kf. or halimatoz.ti,ab,kf. or hefiya.ti,ab,kf. or hukyndra.ti,ab,kf. or hulio.ti,ab,kf. or humira.ti,ab,kf. or hyrimoz.ti,ab,kf. or idacio.ti,ab,kf. or imraldi.ti,ab,kf. or kromeya.ti,ab,kf. or libmyris.ti,ab,kf. or mabura.ti,ab,kf. or qletli.ti,ab,kf. or raheara.ti,ab,kf. or solymbic.ti,ab,kf. or sulinno.ti,ab,kf. or trudexa.ti,ab,kf. or yuflyma.ti,ab,kf. or yusimry.ti,ab,kf. or golimumab.ti,ab,kf. or shinponi.ti,ab,kf. or simponi.ti,ab,kf. or certolizumab.ti,ab,kf. or cimzia.ti,ab,kf. or simziya.ti,ab,kf. or xcimzane.ti,ab,kf. or t cell*.ti,ab,kf. or t lymphocyte.ti,ab,kf. or entyvio.ti,ab,kf. or kynteles.ti,ab,kf. or vedolizumab.ti,ab,kf. or alemtuzumab.ti,ab,kf. or campat*.ti,ab,kf. or lemtrada.ti,ab,kf. or mabcampat*.ti,ab,kf. or mabkampat*.ti,ab,kf. or remniq.ti,ab,kf. or anti interleukin.ti,ab,kf. or anakinra.ti,ab,kf. or antril.ti,ab,kf. or kineret.ti,ab,kf. or raleukin.ti,ab,kf. or canakinumab.ti,ab,kf. or ilaris.ti,ab,kf. or ixekizumab.ti,ab,kf. or taltz.ti,ab,kf. or kevzara.ti,ab,kf. or sarilumab.ti,ab,kf. or cosentyx.ti,ab,kf. or scapho.ti,ab,kf. or secukinumab.ti,ab,kf. or actemra.ti,ab,kf. or atlizumab.ti,ab,kf. or lusinex.ti,ab,kf. or roactemra.ti,ab,kf. or tocilizumab.ti,ab,kf. or stelara.ti,ab,kf. or stellara.ti,ab,kf. or ustekinumab.ti,ab,kf. or bimekizumab.ti,ab,kf. or bimzelx.ti,ab,kf. or rinvoq.ti,ab,kf. or upadacitinib.ti,ab,kf. or baricitinib.ti,ab,kf. or	830124

	olumiant.ti,ab,kf. or jaquinus.ti,ab,kf. or tasocitinib.ti,ab,kf. or tofacitinib.ti,ab,kf. or xeljanz.ti,ab,kf. or interleukin 6 inhibitor*.ti,ab,kf. or tsdmards.ti,ab,kf. or bdmards.ti,ab,kf. or vedoluzimab.ti,ab,kf. or gevokizumab.ti,ab,kf.	
3	1 and 2	5818
4	limit 3 to yr="2019 -Current"	1577
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1384
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	720239
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1680611
8	5 and 6 **– SR's**	110
9	(5 and 7) not 8 **– RCT's**	67
10	8 or 9	177

Module 8.4 Plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's

Uitgangsvraag
Wat is de plaats van biological (b) DMARD's (en tsDMARD's) in de primaire behandeling van niet-infectieuze uveitis?

Introduction
Uveitis is a chronic inflammation that, if left untreated, leads to eye damage and impaired vision. It primarily affects adult patients in the active phase of their life but can also occur in children. In the past, treatment with corticosteroids was the first choice, but due to systemic and ophthalmic side effects, long-term treatment with corticosteroids is not desirable. Various conventional synthetic (cs) and biological (b) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) have proven effective in the treatment of uveitis. Over the past decade targeted synthetic small molecule drugs (tsDMARDS) have been introduced with good results in inflammatory diseases like rheumatoid arthritis and spondylarthritis.
Early use of corticosteroid-sparing medication appears to improve the prognosis of uveitis with fewer ophthalmic and systemic side effects. Effectiveness of csDMARDs can only be evaluated as early as three months after initiation but often takes much longer. Considering the higher effectiveness and a more beneficial side-effect profile of bDMARDs and possibly also of tsDMARDs, the question arises whether these types of immunosuppressive agents can be used earlier in the treatment process of patients with non-infectious uveitis.

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effectiveness of biological (b) Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) vs. conventional synthetic (cs) DMARDs in patients with non-infectious uveitis?

P: patients	Patients with non-infectious uveitis
I: intervention	bDMARDs
C: control	Other types of primary treatments (such as csDMARDs)
O: outcomes	Inflammation (anterior chamber cells/vitreous haze), recurrence rate, relapse rate, cystoid macular edema (CME), retinal vasculitis, retinal lesions, choroidal lesions, adverse effects of medication (cataract, glaucoma)

<u>Relevant outcome measures</u>
The guideline development group considered **reduction of inflammation** as a critical outcome measure for decision making; and **visual acuity, cystoid macular edema (CME), retinal vasculitis, retinal lesions, choroidal lesions, recurrence rate, relapse rate, and adverse effects from medication (cataract, glaucoma, systemic)** as important outcome measures for decision making.

For the outcome reduction of inflammation, the guideline development group used the definition in the studies, if at least one of the variables below was mentioned:
- Anterior chamber cells grading
- Vitreous haze, graded as follows:
    - Number of cells: 0 (no cells); 0.5+ (trace); 1+; 2+; 3+; 4+; or
    - Haze, using:

    - Standardization of Uveitis Nomenclature scale (SUN) (Hornbeak, 2014): 0, clear view of fundus, 1+, faint, 2+, moderate, 3+ marked (hazy optic nerve details), intense (minimal/no optic nerve details);
    - Miami 9-step Scale (Davis, 2010): 0 (no haze) – 8 (maximum haze)
- CME assessed using optical coherence tomography (OCT) and/or fluorescence angiography (FA)
- Retinal vasculitis or capillary leakage, assessed with a FA (grading system by Tugal-Tutkun, 2010)

Reduction of inflammation was considered if at least a 2-step improvement from baseline was achieved at the study's primary endpoint. For the remainder of the module the overall term 'disease activity' will be used.

For the outcomes visual acuity, recurrence rate, relapse rate, retinal lesions, choroidal lesions, and adverse effects from medication (cataract, glaucoma), the guideline development group used the definitions in the studies.

The guideline development group defined a mean difference (MD) of 10% for continuous outcomes, a relative risk (RR) of <0.80 or >1.25 for dichotomous outcomes, and a risk difference (RD) of 25% for dichotomous outcomes with a few events, as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 467 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomize controlled trials (RCTs) comparing bDMARDs with other types of primary treatments (such as csDMARDs) for non-infectious uveitis. Twenty-one studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature
Description of studies
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding disease activity outcomes in patients with non-infectious uveitis undergoing treatment with biological (b) Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) compared with other primary treatments such as conventional synthetic (cs) DMARDs.

Level of evidence of the literature
Due to lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in patients with non-infectious uveitis undergoing treatment with bDMARDs compared with other primary treatments such as csDMARDs.

Conclusions

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of biological (b) Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) on reduction in disease activity when compared with conventional synthetic (cs) DMARDs in patients with non-infectious uveitis as primary treatment.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is voor de module literatuuronderzoek verricht naar het effect van primaire behandeling met biological (b)/targeted synthetic (ts) Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's) versus conventional synthetic (cs) DMARD's bij patiënten met niet-infectieuze uveitis. De vraag werd gesteld of b/tsDMARD's als de primaire behandeling kunnen worden voorgeschreven in plaats van csDMARD's die vaker bijwerkingen geven bij patiënten. Als cruciale uitkomstmaat voor besluitvorming werd reductie in inflammatie gedefinieerd. De overige uitkomstmaten: best-gecorrigeerde visus, aantal recidieven, retinale laesies, choroidale laesies en bijwerkingen werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen gerandomiseerde vergelijkende prospectieve studies naar voren die rapporteerden over het effect van b/tsDMARD's vergeleken met csDMARD's bij patiënten met niet-infectieuze uveitis als primaire behandeling. Hierdoor kon ook geen literatuuranalyse worden uitgevoerd en geen GRADE-conclusies worden geformuleerd voor deze vergelijking.

bDMARD's vs. csDMARD's bij de primaire behandeling van niet-infectieuze uveitis

De vraag of bDMARD's even effectief of wellicht zelfs effectiever zijn voor de primaire behandeling van uveitis in plaats van csDMARD's is van belang voor de patiënt vanwege de bijwerkingen van csDMARD's, maar ook vanwege de effectiviteit. Bij het gebruik van csDMARD's kunnen bijwerkingen optreden, zoals maagdarmklachten, beenmergsuppressie (vooral bij overdosering), verhoogde leverenzymen of andere bijwerkingen, zoals vermoeidheid, hoofdpijn, of haaruitval (zie ook module **csDMARDs**). Een andere keerzijde van de behandeling met een csDMARD is dat pas na drie maanden een optimale spiegel wordt bereikt, waarna afname van ziekteactiviteit wordt waargenomen. Vaak laat het effect zelfs nog langer op zich wachten. Tot die tijd blijft een combinatie van de csDMARD's met steroïden, die ook bijwerkingen kunnen geven, van belang om de uveitis te behandelen. De bDMARD's werken over het algemeen sneller wat betekent dat de steroïden sneller afgebouwd kunnen worden of wellicht niet hoeven worden opgestart in de beginfase. De bijwerkingen van bDMARD's betreft vooral het risico op ernstige infecties, zoals tuberculose en virale reactivaties (HSV, VZV, hepatitis B en C). Voor screening voor de start met csDMARD's en bDMARD's, zie de richtlijn Toxiciteitsmonitoring bij immuunsuppressiva.

Aanpalende literatuur

Er is slechts in beperkte mate onderzoek gedaan naar bDMARD's versus csDMARD's, en veelal in cohort studies, of meer gericht op specifieke ziektebeelden. Daarnaast zijn in deze studies vaak patiënten geïncludeerd die gefaald hebben op een of meerdere csDMARD's. Er is daardoor vooral indirect bewijs dat het eerder starten van bDMARD's een gunstig effect op het beloop van niet-infectieuze uveitis kan hebben.

Zo verrichtten **Urruticoechea-Arana (2019)** een systematische review naar het effect van bDMARD's versus csDMARD's (Ciclosporine-A [CsA] en Azathioprine) in uveitis-patiënten met Behcet. Zij vonden slechts een marginale superioriteit in effectiviteit voor infliximab en adalimumab in actieve uveitis patiënten, maar niet voor betere visuele uitkomst. Echter het effect van rituximab leek gelijk aan klassieke combinatie therapie met cytotoxische

middelen. Ook **Zhou (2022)** vond weliswaar een afname in recidieven in Behcet-uveitis onder anti-TNF behandeling in vergelijking met csDMARD's, maar geen verschil in visusuitkomst. Zhou (2022) verklaart dit doordat in veel studies patiënten worden geïncludeerd in een laat (refractair) stadium, met a priori een verminderde kans op visuswinst.
Bitossi (2023) schreef een review over non-anti-TNF bDMARD's. Zij concludeerden dat er weinig gerandomiseerde studies zijn gedaan, maar dat er genoeg bewijs is dat tocilizumab een goed alternatief is voor anti-TNF middelen, in het bijzonder bij uveitis patiënten met bijkomend cystoïd maculaoedeem. Ook rituximab kan een valide alternatief zijn voor patiënten met onderliggend JIA of reuma. Zij stellen bovendien als expert opinie, dat anti-TNF behandeling momenteel de optimale keuze is voor patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met steroïden.
Zhong (2023) beschrijft de resultaten van hun gerandomiseerde trial naar het effect van CsA versus adalimumab in de behandelingen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Het non-inferiority eindpunt (-7 ETDRS letters verschil) op 26 weken werd niet gehaald, en zij concludeerde dat het klassieke regime met CsA even goed werkt als behandeling met adalimumab. Hierbij moet wel gezegd worden dat 75% van de deelnemers in de late fase van de ziekte zaten, en dat er een alternatief prednison schema gehanteerd werd, waarbij de deelnemers op 26 weken veelal nog op een dosering van 20mg per dag stonden. Als er alleen naar de patiënten met vroege ziekte gekeken wordt leek er wel sprake van een voordeel van de adalimumab-groep, alleen werd het non-inferiorty eindpunt niet gehaald.
Zowel **LeClerq (2020)** als **Touhami (2021)** delen in hun review de mening dat anti-TNF middelen als eerste lijn therapie kunnen worden in gezet bij ernstige niet-infectieuze uveitis, in het bijzonder visusbedreigende uveitis, al dan niet met bijkomende cystoïd maculaoedeem of vasculitis. Maar ook als steroïden gecontra-indiceerd zijn. Andere bDMARD's, zoals tocilizumab, worden veelal pas ingezet bij therapiefalen van deze middelen.

tsDMARD's vs. bDMARD's of csDMARD's bij de primaire behandeling van niet-infectieuze uveitis
Er is op het moment van schrijven van deze module nog geen wetenschappelijk bewijs dat tsDMARD's in een eerder stadium van de behandeling van niet-infectieuze uveitis kunnen worden ingezet. **Touhami (2021)** stelt in hun review dat deze nieuwe generatie medicijnen kan worden ingezet bij uveitis patiënten die niet reageren op bDMARD's. Dit bevestigt de aanbeveling van de werkgroep omtrent deze middelen (zie module tsDMARD's (JAK remmers), ook voor het bijwerkingenprofiel).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Voor de patiënt is het van belang dat de behandeling zo snel mogelijk aanslaat om persisterende schade op het zicht te voorkomen, net zoals het verminderen van bijkomende klachten. Daarnaast is het van belang dat de bijwerkingen van de medicatie geminimaliseerd blijven. Met de patiënt zullen deze afwegingen goed moeten worden besproken in het geval dat de oogarts inschat dat de patiënt voor beide behandelopties: 1) starten met csDMARD's of 2) starten met bDMARD's in aanmerking komt. Voor deze keuze-optie is een keuzekaart ontwikkeld op basis waarvan het gesprek gevoerd kan worden: Keuzekaart uveitis medicijnen die je afweer minder maken. Hierin staat ook uitleg over bijwerkingen en de frequentie van toediening. Voor patiënten is het fijn om te weten hoe snel resultaat verwacht mag worden, indien zij in aanmerking komen voor behandeling met een bDMARD (of tsDMARD's); vaak wordt het effect pas na 3 maanden of langer gezien, vergelijkbaar met

csDMARD's. Ook is het voor de patiënt fijn om te weten hoelang een b(/ts)DMARD genomen moet worden. Zie hiervoor de module Organisatie van zorg.

Kosten (middelenbeslag)
De kosten van bDMARD's en tsDMARD's liggen hoger dan de kosten van een csDMARD. De vraag is dus of de voordelen (minder bijwerkingen en een waarschijnlijk hogere effectiviteit op basis van een snellere respons) opwegen tegen de hogere kosten. De kostenbesparing ligt misschien meer op de lange termijn, zowel op medisch als op maatschappelijk vlak. Als er minder gewisseld hoeft te worden van medicatie alvorens inactieve ziekte (remissie) wordt bereikt, zijn patiënten minder vaak en minder lang uit hun arbeidsparticipatie onttrokken. Mogelijk dat in een deel van de patiënten ook langdurige remissie zonder therapie bereikt kan worden in een korter tijdsbestek.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
Zorgvuldige begeleiding vanuit een multidisciplinair 2e of 3e lijns team is essentieel bij het voorschrijven van bDMARD's, zeker gezien de risico's en mogelijke bijwerkingen. Bij de behandeling wordt daarom geadviseerd een (kinder-)reumatoloog of internist-immunoloog in medebehandeling te vragen in verband met de specifieke expertise van deze specialisten, zie ook module Multidisciplinaire zorg. Ook verpleegkundig specialisten hebben vaak een rol, bijvoorbeeld in algemene zin bij het vervolgen van de patiënten op de poli of op specifieke momenten zoals het geven van toedieningsinstructies van de medicatie. Daarnaast wordt er aangeraden om bij de brief aan de huisarts tot slot aanvullende informatie te geven met betrekking tot de mogelijke bijwerkingen en bijzonderheden waarmee rekening moet worden gehouden tijdens bDMARD gebruik. Voor de keuze welke bDMARD, zie modules over bDMARDs bij uveitis. De vraag of je steroïdenbesparende immunosuppressiva moet staken als je bDMARD's start, wordt beantwoord in de module TNF-a remmers en interleukine remmers.

Duurzaamheid
In het kader van duurzaamheid op het vlak van milieu zijn de volgende aspecten van belang:

- Schrijf medicijnen gepast voor om medicijnverspilling te beperken.
- Het is niet bekend of er verschil is in milieu-impact tussen bDMARD's en csDMARD's.
- Over de medicijnen uit deze richtlijn is de totale CO_2 uitstoot niet bekend.
- De patiënt kan zelf een bDMARD subcutaan toedienen vanuit huis of er kan worden gekozen om de bDMARD via een infuus toegediend te krijgen. In dat geval moet een patiënt worden opgenomen in het ziekenhuis. csDMARD's kunnen altijd in de thuissituatie worden toegediend (tabletvorm, drankje of subcutaan). Mogelijk leidt de keuze voor een bDMARD dus tot meer reisbewegingen (dus hogere CO_2 uitstoot) naar het ziekenhuis.

Aanbevelingen
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Tot op heden worden patiënten met niet-infectieuze uveitis initieel behandeld met steroïden en een csDMARD. In theorie zouden alle patiënten met niet-infectieuze uveitis in aanmerking kunnen komen voor primaire behandeling met biological DMARD's in plaats van een csDMARD of steroïden. Er is momenteel nog te weinig wetenschappelijk bewijs om targeted synthetic DMARD's vroeg in de behandeling in te zetten. Er zijn helaas geen goede (meet)instrumenten om in te schatten welke patiënt a priori meer baat heeft bij het primair starten van intensievere therapie met bDMARD's en de keuze voor medicijn zal ook afhangen van het bestaan van bijkomende systeemziekten.

Overwegingen die kunnen meewegen in het besluit om primair met een bDMARD te starten is wanneer er bijvoorbeeld o.b.v. het onderliggende ziektebeeld verwacht wordt dat potentiële bijwerkingen en (in)effectiviteit van csDMARD's te verwachten zijn. Ook in geval van een ernstige (visusbedreigende) uveitis zou er de mogelijkheid moeten zijn om gelijk te starten met een bDMARD om verdere schade aan het oog te minimaliseren. Tot slot is het bij alle patiënten, en in het bijzonder bij patiënten met comorbiditeit, te overwegen om gelijk met een bDMARD te behandelen vanwege de bijwerkingen van langdurig steroïdengebruik naast eventuele bijwerkingen van csDMARD's. De behandelopties kunnen worden besproken aan de hand van de Keuzekaart indien de patiënt voor meerdere opties in aanmerking komt.

Overweeg te starten met een bDMARD als primaire behandeling bij patiënten met niet-infectieuze uveitis in geval van:

- Een te verwachten langdurige behandeling (> 3 maanden) met steroïd afhankelijkheid;
- Ernstige visusbedreigende uveitis (waarbij geen tijd is voor het monitoren van de effectiviteit van een csDMARD);
- Heftige HLA-B27 geassocieerde uveitis met een frequent recidief zonder of met bijkomende spondyloartritis.

Literatuur

In evidence-to-decision framework

Bitossi A, Mattioli I, Bettiol A, Palermo A, Malandrino D, Bacherini D, Virgili G, Giansanti F, Vannozzi L, Silvestri E. Non-anti TNFα biologic agents for noninfectious uveitis associated with systemic inflammatory diseases: a systematic review. Expert Rev Clin Immunol. 2023 May;19(5):549-560. doi: 10.1080/1744666X.2023.2193687. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36939549.

Leclercq M, Desbois AC, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Biotherapies in Uveitis. J Clin Med. 2020 Nov 8;9(11):3599. doi: 10.3390/jcm9113599. PMID: 33171664; PMCID: PMC7695328.

Touhami S, Gueudry J, Leclercq M, Touitou V, Ghembaza A, Errera MH, Saadoun D, Bodaghi B. Perspectives for immunotherapy in noninfectious immune mediated uveitis. Expert Rev Clin Immunol. 2021 Sep;17(9):977-989. doi: 10.1080/1744666X.2021.1956313. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34264142.

Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, Santos Gómez M, Loza E, Vargas-Osorio K, Fariñas Padrón L, Diaz-Gonzalez F, Calvo-Río V, Blanco R. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. Rheumatol Int. 2019 Jan;39(1):47-58. doi: 10.1007/s00296-018-4193-z. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421105.

Zhong Z, Dai L, Wu Q, Gao Y, Pu Y, Su G, Lu X, Zhang F, Tang C, Wang Y, Zhou C, Yang P. A randomized non-inferiority trial of therapeutic strategy with immunosuppressants versus biologics for Vogt-Koyanagi-Harada disease. Nat Commun. 2023 Jun 24;14(1):3768. doi: 10.1038/s41467-023-39483-5. PMID: 37355662; PMCID: PMC10290648.

Zhou X, Shi X, Ren Y, Yan T, Ye Q. Anti-tumour necrosis factor-alpha agent therapy, compared with conventional therapy, reduces the relapse of uveitis in patients with behçet's disease: A systematic review of controlled trials. Front Pharmacol. 2022 Aug 19;13:912906. doi: 10.3389/fphar.2022.912906. PMID: 36060006; PMCID: PMC9438790.

Bijlagen bij module UV8.4 Plaatsbepaling van tsDMARD's en bDMARD's t.o.v. csDMARD's

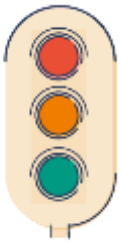
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 (module 8.4) Overweeg te starten met een bDMARD als primaire behandeling bij patiënten met niet-infectieuze uveitis in geval van: - Een te verwachten langdurige behandeling (> 3 maanden) met steroïden afhankelijkheid - Ernstige visusbedreigende uveitis (waarbij geen tijd is voor het monitoren van de effectiviteit van een csDMARD) - Heftige HLA-B27 geassocieerde uveitis met een frequent recidief zonder of met bijkomende spondyloartritis	□ Sterk (doe/ gebruik) / **X** Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **X NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **X NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in X **ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

Evidence tables

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no evidence tables and risk of bias tables could be drafted.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Abolhasani S, Khabbazi A, Hosseini F, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Alipour S. Effects of anti-TNF biologic drugs on uveitis severity in Behçet patients: systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2022 May 18;15(5):813-819. doi: 10.18240/ijo.2022.05.19. PMID: 35601158; PMCID: PMC9091884.	Unclear comparison
Bitossi A, Mattioli I, Bettiol A, Palermo A, Malandrino D, Bacherini D, Virgili G, Giansanti F, Vannozzi L, Silvestri E. Non-anti TNFα biologic agents for noninfectious uveitis associated with systemic inflammatory diseases: a systematic review. Expert Rev Clin Immunol. 2023 May;19(5):549-560. doi: 10.1080/1744666X.2023.2193687. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36939549.	Wrong study design: narrative review/no comparative studies
Gómez-Gómez A, Loza E, Rosario MP, Espinosa G, de Morales JMGR, Herrera JM, Muñoz-Fernández S, Rodríguez-Rodríguez L, Cordero-Coma M; Spanish Society of Ocular Inflammation (SEIOC). Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with non-infectious intermediate and posterior uveitis, panuveitis and macular edema: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Dec;50(6):1299-1306. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.010. Epub 2020 Aug 28. PMID: 33065425.	Wrong comparisons
Hassan M, Sadiq MA, Ormaechea MS, Uludağ G, Halim MS, Afridi R, Do DV, Sepah YJ, Nguyen QD. Utilisation of composite endpoint outcome to assess efficacy of tocilizumab for non-infectious uveitis in the STOP-Uveitis Study. Br J Ophthalmol. 2023 Aug;107(8):1197-1201. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-320604. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35379598; PMCID: PMC10863991.	Wrong comparison: two different dosages of 1 type of medication
van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misterska-Skora M, Hoepken B, Irvin-Sellers O, VanLunen B, Bauer L, Rudwaleit M. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. RMD Open. 2020 Apr;6(1):e001161. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001161. PMID: 32371433; PMCID: PMC7299504.	No comparative study
Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Agents Treatment in Behcets' Disease-Associated Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2020 Jun 24;11:941. doi: 10.3389/fphar.2020.00941. PMID: 32670062; PMCID: PMC7327708.	Wrong pooling of included studies: all included studies that were used for meta-analysis used different type of anti-TNF-alpha treatment
Li B, Li H, Zhang L, Zheng Y. Efficacy and Safety of Adalimumab in Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2021 Apr 26;12:673984. doi: 10.3389/fphar.2021.673984. PMID: 33981245; PMCID: PMC8109175.	Wrong comparison: placebo
Leal I, Rodrigues FB, Sousa DC, Duarte GS, Romão VC, Marques-Neves C, Costa J, Fonseca JE. Anti-TNF Drugs for Chronic Uveitis in Adults-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Med (Lausanne). 2019 May 24;6:104. doi: 10.3389/fmed.2019.00104. PMID: 31179280; PMCID: PMC6543521.	Wrong comparison: placebo
Mase O, Qasem M, Beare N. Systematic review of studies comparing infliximab and adalimumab in autoimmune uveitis. BMJ Open Ophthalmol. 2023 Jun;8(1):e001303. doi:	Wrong comparison: biological

10.1136/bmjophth-2023-001303. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37493653; PMCID: PMC10277136.	
Ogbue OD, Malhotra P, Akku R, Jayaprakash TP, Khan S. Biologic Therapies in Sarcoidosis and Uveitis: A Review. Cureus. 2020 Jul 7;12(7):e9057. doi: 10.7759/cureus.9057. PMID: 32782876; PMCID: PMC7413313.	Wrong study design: narrative review
Rahman N, Artiaga JCM, Bouras K, Luis J, Rees A, Westcott M. Immunosuppressive therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease: a retrospective study and review of literature. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2023 May 19;13(1):27. doi: 10.1186/s12348-023-00333-6. PMID: 37204477; PMCID: PMC10199158.	Wrong study design: retrospective case series and narrative review
Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, Kanakath A, Murugan SB, Vedhanayaki R, Lim LL, Suhler EB, Al-Dhibi HA, Doan T, Keenan JD, Rao MM, Ebert CD, Nguyen HH, Kim E, Porco TC, Acharya NR; FAST Research Group. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Sep 10;322(10):936-945. doi: 10.1001/jama.2019.12618. PMID: 31503307; PMCID: PMC6737523.	Wrong intervention: corticosteroid
Sadiq MA, Hassan M, Afridi R, Halim MS, Do DV, Sepah YJ, Nguyen QD; STOP-UVEITIS Investigators. Posterior segment inflammatory outcomes assessed using fluorescein angiography in the STOP-UVEITIS study. Int J Retina Vitreous. 2020 Oct 6;6:47. doi: 10.1186/s40942-020-00245-w. PMID: 33042579; PMCID: PMC7539516.	Wrong comparison: two different dosages of 1 type of medication
Tai F, Mehraban Far P, Pechlivanoglou P, Ramsay LC, Georgakopoulos JR, Sander B, Derzko-Dzulynsky LA, Felfeli T. Efficacy and Safety of Adalimumab and Infliximab for Noninfectious Uveitis. Ophthalmology. 2022 Mar;129(3):357-359. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.09.025. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34634363.	Wrong comparison: two biologicals against each other
Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behçet's uveitis: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2020 Aug;104(8):1045-1051. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314154. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31676596.	Wrong comparison: placebo
Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, Santos Gómez M, Loza E, Vargas-Osorio K, Fariñas Padrón L, Diaz-Gonzalez F, Calvo-Río V, Blanco R. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. Rheumatol Int. 2019 Jan;39(1):47-58. doi: 10.1007/s00296-018-4193-z. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421105.	Wrong comparison: cyclosporine A and placebo
Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewé RBM, Ramiro S, van der Heijde D, Nikiphorou E. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):130-141. doi: 10.1136/ard-2022-223298. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36270657.	Wrong population: patients with axial spondyloarthritis (not specifically uveitis)
Xiong A, Liu D, Chen H, Yang G, Xiong C, Shuai Y, He L, Guo Z, Zhang L, Yang Y, Cui B, Shuai S. The Efficacy and Safety of Infliximab in Refractory Noninfectious Uveitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. Front Pharmacol. 2021 Sep 16;12:620340. doi: 10.3389/fphar.2021.620340. PMID: 34603013; PMCID: PMC8481770.	Comparison not clear
Zhong Z, Dai L, Wu Q, Gao Y, Pu Y, Su G, Lu X, Zhang F, Tang C, Wang Y, Zhou C, Yang P. A randomized non-inferiority trial of therapeutic strategy with immunosuppressants versus biologics for Vogt-Koyanagi-Harada disease. Nat Commun. 2023 Jun 24;14(1):3768. doi: 10.1038/s41467-023-39483-5. PMID: 37355662; PMCID: PMC10290648.	Cyclosporine is toxic and is not being used anymore in Dutch clinical practice

Zhou X, Shi X, Ren Y, Yan T, Ye Q. Anti-tumour necrosis factor-alpha agent therapy, compared with conventional therapy, reduces the relapse of uveitis in patients with behçet's disease: A systematic review of controlled trials. Front Pharmacol. 2022 Aug 19;13:912906. doi: 10.3389/fphar.2022.912906. PMID: 36060006; PMCID: PMC9438790.	Wrong comparison (placebo), comparator not used anymore in Dutch clinical practice (interferon alpha-2-alpha)
Zuo H, Zhang W, Yan Y. Efficacy and Safety of Immunosuppressant Therapy for Noninfectious Uveitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Comput Math Methods Med. 2021 Sep 4;2021:1933604. doi: 10.1155/2021/1933604. PMID: 34527074; PMCID: PMC8437623.	A systematic review which included the wrong studies: studies that compared biologicals with placebo

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Uveitis - UV4 Types of primary treatments	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van niet-infectieuze uveitis?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 22-1-2024
Periode: vanaf 2019	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/906233
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: - uveitis - corticosteroïd-sparende behandeling De sleutelartikelen PMID 31503307, PMID 33065425, PMID 36315029 en PMID 35027247 worden gevonden met deze search.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 22 januari 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs over de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van niet-infectieuze uveitis. De literatuurzoekactie leverde 467 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst 22-1-2024

	EMBASE	**OVID/MEDLINE**	**Ontdubbeld**
SR	325	110	322
RCT	138	67	145
Totaal	463	177	**467***

****in Rayyan***

Zoekstrategie Embase.com 22-1-2024

No.	Query	Results
#1	'uveitis'/exp OR 'panuveitis':ti,ab,kw OR 'uveiti*':ti,ab,kw OR chorioretinitis:ti,ab,kw OR retinitis:ti,ab,kw OR scleritis:ti,ab,kw OR vitritis:ti,ab,kw OR iritis:ti,ab,kw OR iridocyclitis:ti,ab,kw OR 'pars planitis':ti,ab,kw OR chorioiditis:ti,ab,kw	97280
#2	'abatacept'/exp OR 'rituximab'/exp OR 'interleukin 1 receptor blocking agent'/exp OR 'tumor necrosis factor inhibitor'/exp OR 'infliximab'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'golimumab'/exp OR 'certolizumab'/exp OR 'certolizumab pegol'/exp OR 't lymphocyte'/exp OR 'vedolizumab'/exp OR 'cd20 antigen'/exp OR 'cd52 antigen'/exp OR 'alemtuzumab'/exp OR 'interleukin antibody'/exp OR 'anakinra'/exp OR 'canakinumab'/exp OR 'ixekizumab'/exp OR 'sarilumab'/exp OR 'secukinumab'/exp OR 'tocilizumab'/exp OR 'ustekinumab'/exp OR 'bimekizumab'/exp OR 'janus kinase inhibitor'/exp OR	1375418

	'upadacitinib'/exp OR 'baricitinib'/exp OR 'targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug'/exp OR 'biological disease modifying antirheumatic drug'/exp OR 'tofacitinib'/exp OR 'gevokizumab'/exp OR 'interleukin 6 inhibitor'/exp OR (('interleukin 1' NEAR/3 (antagonist* OR block*)):ti,ab,kw) OR ((tnf NEAR/3 (inhibitor* OR agent*)):ti,ab,kw) OR (((tumor* OR tumour*) NEAR/3 'necros* factor*'):ti,ab,kw) OR ((thym* NEAR/3 ('lymphocyt*' OR cell*)):ti,ab,kw) OR (((cd20 OR 'cd 20') NEAR/1 antigen*):ti,ab,kw) OR (((cd52 OR 'cd 52') NEAR/1 antigen*):ti,ab,kw) OR ((('jak' OR 'janus kinase' OR 'janus tyrosine kinase') NEAR/3 'inhibitor*'):ti,ab,kw) OR ((('targeted synthetic' OR ts OR 'biologic*') NEAR/3 ('disease modif* antirheumatic drug*' OR 'disease modif* antirheumatic agent*' OR dmards)):ti,ab,kw) OR ((('corticosteroid*' OR 'steroid*') NEAR/3 'spar*'):ti,ab,kw) OR 'abatacept':ti,ab,kw OR 'orencia':ti,ab,kw OR 'acellbia':ti,ab,kw OR 'blitzima':ti,ab,kw OR 'cimabior':ti,ab,kw OR 'halpryza':ti,ab,kw OR 'kikuzubam':ti,ab,kw OR 'mabthera':ti,ab,kw OR 'redditux':ti,ab,kw OR 'reditux':ti,ab,kw OR 'retuxira':ti,ab,kw OR 'riabni':ti,ab,kw OR 'ristova':ti,ab,kw OR 'ritemvia':ti,ab,kw OR 'ritucad':ti,ab,kw OR 'ritumax':ti,ab,kw OR 'rituxan':ti,ab,kw OR 'rituximab':ti,ab,kw OR 'rituxin':ti,ab,kw OR 'rituzena':ti,ab,kw OR 'rixathon':ti,ab,kw OR 'riximyo':ti,ab,kw OR 'ruxience':ti,ab,kw OR 'tidecron':ti,ab,kw OR 'truxima':ti,ab,kw OR 'tuxella':ti,ab,kw OR 'zytux':ti,ab,kw OR 'campath':ti,ab,kw OR 'mabcampath':ti,ab,kw OR 'mabkampat':ti,ab,kw OR 'amtril':ti,ab,kw OR 'avakine':ti,ab,kw OR 'avsola':ti,ab,kw OR 'flixabi':ti,ab,kw OR 'inflectra':ti,ab,kw OR 'infliximab':ti,ab,kw OR 'ixifi':ti,ab,kw OR 'remicade':ti,ab,kw OR 'remsima':ti,ab,kw OR 'renflexis':ti,ab,kw OR 'revellex':ti,ab,kw OR 'zessly':ti,ab,kw OR 'abrilada':ti,ab,kw OR 'adalimumab':ti,ab,kw OR 'adaly':ti,ab,kw OR 'amgevita':ti,ab,kw OR 'amjevita':ti,ab,kw OR 'amsparity':ti,ab,kw OR 'cinnora':ti,ab,kw OR 'exemptia':ti,ab,kw OR 'fyzoclad':ti,ab,kw OR 'hadlima':ti,ab,kw OR 'halimatoz':ti,ab,kw OR 'hefiya':ti,ab,kw OR 'hukyndra':ti,ab,kw OR 'hulio':ti,ab,kw OR 'humira':ti,ab,kw OR 'hyrimoz':ti,ab,kw OR 'idacio':ti,ab,kw OR 'imraldi':ti,ab,kw OR 'kromeya':ti,ab,kw OR 'libmyris':ti,ab,kw OR 'mabura':ti,ab,kw OR 'qletli':ti,ab,kw OR 'raheara':ti,ab,kw OR 'solymbic':ti,ab,kw OR 'sulinno':ti,ab,kw OR 'trudexa':ti,ab,kw OR 'yuflyma':ti,ab,kw OR 'yusimry':ti,ab,kw OR 'golimumab':ti,ab,kw OR 'shinponi':ti,ab,kw OR 'simponi':ti,ab,kw OR 'certolizumab':ti,ab,kw OR 'cimzia':ti,ab,kw OR 'simziya':ti,ab,kw OR 'xcimzane':ti,ab,kw OR 't cell*':ti,ab,kw OR 't lymphocyte':ti,ab,kw OR 'entyvio':ti,ab,kw OR 'kynteles':ti,ab,kw OR 'vedolizumab':ti,ab,kw OR 'alemtuzumab':ti,ab,kw OR 'campat*':ti,ab,kw OR 'lemtrada':ti,ab,kw OR 'mabcampat*':ti,ab,kw OR 'mabkampat*':ti,ab,kw OR 'remniq':ti,ab,kw OR 'anti interleukin':ti,ab,kw OR 'anakinra':ti,ab,kw OR 'antril':ti,ab,kw OR 'kineret':ti,ab,kw OR 'raleukin':ti,ab,kw OR 'canakinumab':ti,ab,kw OR 'ilaris':ti,ab,kw OR 'ixekizumab':ti,ab,kw OR 'taltz':ti,ab,kw OR 'kevzara':ti,ab,kw OR 'sarilumab':ti,ab,kw OR 'cosentyx':ti,ab,kw OR 'scapho':ti,ab,kw OR 'secukinumab':ti,ab,kw OR 'actemra':ti,ab,kw OR 'atlizumab':ti,ab,kw OR 'lusinex':ti,ab,kw OR 'roactemra':ti,ab,kw OR 'tocilizumab':ti,ab,kw OR 'stelara':ti,ab,kw OR 'stellara':ti,ab,kw OR 'ustekinumab':ti,ab,kw OR 'bimekizumab':ti,ab,kw OR 'bimzelx':ti,ab,kw OR 'rinvoq':ti,ab,kw OR 'upadacitinib':ti,ab,kw OR 'baricitinib':ti,ab,kw OR 'olumiant':ti,ab,kw OR 'jaquinus':ti,ab,kw OR 'tasocitinib':ti,ab,kw OR 'tofacitinib':ti,ab,kw OR 'xeljanz':ti,ab,kw OR 'interleukin 6 inhibitor*':ti,ab,kw OR tsdmards:ti,ab,kw OR bdmards:ti,ab,kw OR vedoluzimab:ti,ab,kw OR 'gevokizumab':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	14802
#4	#3 AND [2019-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3260
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR	996070

	database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR ((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2150058
#7	#4 AND #5 **– SR's**	325
#8	#4 AND #6 NOT #7 **– RCT's**	138
#9	#7 OR #8	463

Zoekstrategie Ovid/Medline 22-1-2024

#	Searches	Results
1	exp Uveitis/ or exp Panuveitis/ or uveiti*.ti,ab,kf. or chorioretinitis.ti,ab,kf. or retinitis.ti,ab,kf. or scleritis.ti,ab,kf. or vitritis.ti,ab,kf. or iritis.ti,ab,kf. or iridocyclitis.ti,ab,kf. or pars planitis.ti,ab,kf. or chorioiditis.ti,ab,kf.	60661
2	exp Abatacept/ or exp Rituximab/ or exp Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/ or exp Tumor Necrosis Factor Inhibitors/ or exp Infliximab/ or exp Adalimumab/ or exp Certolizumab Pegol/ or exp T-Lymphocytes/ or exp Antigens, CD20/ or exp Alemtuzumab/ or exp CD52 Antigen/ or exp Ustekinumab/ or exp Janus Kinase Inhibitors/ or (interleukin 1 adj3 (antagonist* or block*)).ti,ab,kf. or (tnf adj3 (inhibitor* or agent*)).ti,ab,kf. or ((tumor* or tumour*) adj3 necros* factor*).ti,ab,kf. or (thym* adj3 (lymphocyt* or cell*)).ti,ab,kf. or ((cd20 or cd 20) adj1 antigen*).ti,ab,kf. or ((cd52 or cd 52) adj1 antigen*).ti,ab,kf. or ((jak or janus kinase or janus tyrosine kinase) adj3 inhibitor*).ti,ab,kf. or ((targeted synthetic or ts or biologic*) adj3 (disease modif* antirheumatic drug* or disease modif* antirheumatic agent* or dmards)).ti,ab,kf. or ((corticosteroid* or steroid*) adj3 spar*).ti,ab,kf. or abatacept.ti,ab,kf. or orencia.ti,ab,kf. or acellbia.ti,ab,kf. or blitzima.ti,ab,kf. or cimabior.ti,ab,kf. or halpryza.ti,ab,kf. or kikuzubam.ti,ab,kf. or mabthera.ti,ab,kf. or redditux.ti,ab,kf. or reditux.ti,ab,kf. or retuxira.ti,ab,kf. or riabni.ti,ab,kf. or ristova.ti,ab,kf. or ritemvia.ti,ab,kf. or ritucad.ti,ab,kf. or ritumax.ti,ab,kf. or rituxan.ti,ab,kf. or rituximab.ti,ab,kf. or rituxin.ti,ab,kf. or rituzena.ti,ab,kf. or rixathon.ti,ab,kf. or riximyo.ti,ab,kf. or ruxience.ti,ab,kf. or tidecron.ti,ab,kf. or truxima.ti,ab,kf. or tuxella.ti,ab,kf. or zytux.ti,ab,kf. or campath.ti,ab,kf. or mabcampath.ti,ab,kf. or mabkampat.ti,ab,kf. or amtril.ti,ab,kf. or avakine.ti,ab,kf. or avsola.ti,ab,kf. or flixabi.ti,ab,kf. or inflectra.ti,ab,kf. or infliximab.ti,ab,kf. or ixifi.ti,ab,kf. or remicade.ti,ab,kf. or remsima.ti,ab,kf. or renflexis.ti,ab,kf. or revellex.ti,ab,kf. or zessly.ti,ab,kf. or abrilada.ti,ab,kf. or adalimumab.ti,ab,kf. or adaly.ti,ab,kf. or amgevita.ti,ab,kf. or amjevita.ti,ab,kf. or amsparity.ti,ab,kf. or cinnora.ti,ab,kf. or exemptia.ti,ab,kf. or fyzoclad.ti,ab,kf. or hadlima.ti,ab,kf. or halimatoz.ti,ab,kf. or hefiya.ti,ab,kf. or hukyndra.ti,ab,kf. or hulio.ti,ab,kf. or humira.ti,ab,kf. or hyrimoz.ti,ab,kf. or idacio.ti,ab,kf. or imraldi.ti,ab,kf. or kromeya.ti,ab,kf. or libmyris.ti,ab,kf. or mabura.ti,ab,kf. or qletli.ti,ab,kf. or raheara.ti,ab,kf. or solymbic.ti,ab,kf. or sulinno.ti,ab,kf. or trudexa.ti,ab,kf. or yuflyma.ti,ab,kf. or yusimry.ti,ab,kf. or golimumab.ti,ab,kf. or shinponi.ti,ab,kf. or simponi.ti,ab,kf. or certolizumab.ti,ab,kf. or cimzia.ti,ab,kf. or simziya.ti,ab,kf. or xcimzane.ti,ab,kf. or t cell*.ti,ab,kf. or t lymphocyte.ti,ab,kf. or entyvio.ti,ab,kf. or kynteles.ti,ab,kf. or vedolizumab.ti,ab,kf. or alemtuzumab.ti,ab,kf. or campat*.ti,ab,kf. or lemtrada.ti,ab,kf. or mabcampat*.ti,ab,kf. or mabkampat*.ti,ab,kf. or remniq.ti,ab,kf. or anti interleukin.ti,ab,kf. or anakinra.ti,ab,kf. or antril.ti,ab,kf. or kineret.ti,ab,kf. or raleukin.ti,ab,kf. or canakinumab.ti,ab,kf. or ilaris.ti,ab,kf. or ixekizumab.ti,ab,kf. or taltz.ti,ab,kf. or kevzara.ti,ab,kf. or sarilumab.ti,ab,kf. or cosentyx.ti,ab,kf. or scapho.ti,ab,kf. or secukinumab.ti,ab,kf. or actemra.ti,ab,kf. or atlizumab.ti,ab,kf. or lusinex.ti,ab,kf. or roactemra.ti,ab,kf. or tocilizumab.ti,ab,kf. or	830124

	stelara.ti,ab,kf. or stellara.ti,ab,kf. or ustekinumab.ti,ab,kf. or bimekizumab.ti,ab,kf. or bimzelx.ti,ab,kf. or rinvoq.ti,ab,kf. or upadacitinib.ti,ab,kf. or baricitinib.ti,ab,kf. or olumiant.ti,ab,kf. or jaquinus.ti,ab,kf. or tasocitinib.ti,ab,kf. or tofacitinib.ti,ab,kf. or xeljanz.ti,ab,kf. or interleukin 6 inhibitor*.ti,ab,kf. or tsdmards.ti,ab,kf. or bdmards.ti,ab,kf. or vedoluzimab.ti,ab,kf. or gevokizumab.ti,ab,kf.	
3	1 and 2	5818
4	limit 3 to yr="2019 -Current"	1577
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1384
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	720239
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1680611
8	5 and 6 **– SR's**	110
9	(5 and 7) not 8 **– RCT's**	67
10	8 or 9	177

Module 8.5 Medicamenteuze behandeling van scleritis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/systemische_behandeling_uveitis/medicamenteuze_behandeling_van_scleritis.html

Module 9 Chirurgische ingrepen bij uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/chirurgische_ingrepen_bij_uveitis.html

Module 10 Uveitis bij kinderen

Uveitis bij kinderen bestaat uit de volgende onderdelen:

- 10.1 Screening bij kinderen met JIA bij uveitis
- 10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen

Module 10.1 Screening bij kinderen met JIA bij uveitis (NIET HERZIEN)

Deze module is niet aangepast. Voor de inhoud wordt verwezen naar: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/uveitis/screening_bij_kinderen_met_jia_bij_uveitis.html

Module 10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen

Uitgangsvraag
Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van uveitis bij kinderen?

Introduction
Uveitis in children differs in several aspects from adult uveitis. Firstly, the association with systemic diseases in children varies, with juvenile idiopathic arthritis (JIA) being the most common underlying condition, followed by tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU). But not always a systemic underlying disease is found. For diagnostic and therapeutic reasons, it is important to distinguish between anterior and non-anterior uveitis. For example, uveitis in JIA is anterior located whereas TINU syndrome can be anterior/intermediate uveitis or panuveitis. The pediatric eye is more susceptible to structural damage from both inflammation and medication (topical corticosteroids), which leads to an earlier onset of cataracts and glaucoma in young patients (Thorne, 2020; Wennink, 2022). Multiple studies have shown that early treatment with systemic immunosuppressive medication improves prognosis (Gregory, 2013). For systemic treatment, it is important to take the growth and development of the child into account. This necessitates a specific approach to pediatric uveitis, with caution advised regarding prolonged use of topical, periocular, and systemic corticosteroids. Therefore, a better understanding of both effectiveness and safety of topical and oral systemic conventional treatment (disease modifying antirheumatic drugs [DMARDs], biological [b]DMARDs) and novel therapy involving targeted synthetic (ts)DMARDs is required.

Search and select
A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

<u>PICO 1: topical vs. systemic treatment</u>
What is the effectiveness and safety of topical treatment as compared to systemic therapy in children with non-infectious uveitis?

P: patients	Children with non-infectious uveitis
I: intervention	Topical treatment (prednisolone, dexamethasone)
C: control	Systemic treatment (steroids, conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs [cs]DMARDs, biological [b]DMARDs, targeted synthetic [ts]DMARDs)
O: outcomes	Change in inflammation, cystoid macular edema (CME), papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment, amblyopy

<u>PICO 2: tsDMARDs vs. conventional therapy</u>
What is the effectiveness and safety of tsDMARDs (JAK inhibitors) as compared to conventional therapy in children with non-infectious uveitis?

P: patients	Children with non-infectious uveitis
I: intervention	tsDMARDs (JAK inhibitors, e.g. tofacitinib, baricitinib)
C: control	Conventional treatment (csDMARDs: methothrexate [MTX], mycophenolate mofetil [MMF]/cellcept, azathioprine [AZA])
O: outcomes	Change in inflammation, cystoid macular edema, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment, amblyopy

Relevant outcome measures
For both PICOs, the guideline development group considered **change in inflammation** as a critical outcome measure for decision making; and **CME, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment and amblyopia** as important outcome measures for decision making.

The guideline development group defined change in inflammation as change in anterior chamber cells according to Standardization of Uveitis Nomenclature scale (SUN) (Hornbeak, 2014) or vitreous haze according to Miami 9-step scale (Davis, 2010).

For the outcomes CME, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment, and amblyopy, the guideline development group used the definitions in the studies.

The guideline development group defined a mean difference (MD) of 10% for continuous outcomes, a relative risk (RR) of <0.80 or >1.25 for dichotomous outcomes, and a risk difference (RD) of 25% for dichotomous outcomes with a few events, as a minimal clinically (patient) important difference.

Search and select (Methods)
The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 18-7-2024. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 535 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, RCTs and other observational studies comparing topical treatment with systemic treatment (PICO 1) and comparing tsDMARDs with conventional treatment (PICO 2) in children with non-infectious uveitis. No studies were selected after title-abstract screening; thus, no studies were included in the literature analysis.

Results
No studies were included in the analysis of the literature.

Summary of literature
Description of studies

PICO 1: TOPICAL VS. SYSTEMIC TREATMENT
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

PICO 2: TARGETED SYNTHETIC (TS) DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARDs) VS. CONVENTIONAL TREATMENT
Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included in the literature analysis.

Results

PICO 1: TOPICAL VS. SYSTEMIC TREATMENT

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding the outcomes change in inflammation, macular edema, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment and amblyopy in children with uveitis undergoing topical treatment compared with systemic treatment such as prednisolone.

PICO 2: TARGETED SYNTHETIC (TS) DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARDs) VS. CONVENTIONAL TREATMENT

Due to the absence of studies meeting the selection criteria, no studies were included that reported information regarding the outcomes change in inflammation, macular edema, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment and amblyopy in children with uveitis undergoing treatment with tsDMARDs compared with conventional treatment such as methotrexate.

Level of evidence of the literature

PICO 1: TOPICAL VS. SYSTEMIC TREATMENT

Due to a lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in children with uveitis undergoing topical treatment compared with systemic treatment.

PICO 2: TARGETED SYNTHETIC (TS) DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARDs) VS. CONVENTIONAL TREATMENT

Due to a lack of data, it was not possible to grade the literature for the predefined outcomes in children with uveitis undergoing treatment with tsDMARDs compared with conventional treatment.

Conclusions
PICO 1: TOPICAL VS. SYSTEMIC TREATMENT

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of topical treatment on the outcomes change in inflammation, macular edema, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment and amblyopy when compared with systemic treatment in children with non-infectious uveitis.

PICO 2: TARGETED SYNTHETIC (TS) DISEASE MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARDs) VS. CONVENTIONAL TREATMENT

No GRADE	No evidence was found regarding the effect of tsDMARDs on the outcomes change in inflammation, macular edema, papilledema, ocular complications (cataract, glaucoma), adverse events of treatment and amblyopy when compared with conventional treatment in children with non-infectious uveitis.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling
Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is voor de module literatuuronderzoek verricht naar het effect van topicale behandeling versus systemische behandeling en naar het effect van targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs (tsDMARD's) versus conventionele behandeling. De verandering in inflammatie werd gedefinieerd als cruciale uitkomstmaat voor besluitvorming. Het risico op macula oedeem, papiloedeem, oculaire complicaties zoals cataract en glaucoom, bijwerkingen van medicatie en amblyopie werden gedefinieerd als belangrijke uitkomstmaten. Uit het literatuuronderzoek kwamen geen vergelijkende studies naar voren die rapporteerden over topicale behandeling bij kinderen met uveitis in vergelijking met systemische behandeling. Er kwamen ook geen vergelijkende studies naar voren over tsDMARD's bij kinderen met uveitis in vergelijking met conventionele behandeling. Er kon zodoende geen literatuuranalyse worden uitgevoerd en geen GRADE-conclusies worden opgesteld voor deze vergelijkingen. Wel is er gekeken naar aanpalende literatuur.

PICO 1: topicale behandeling
Topicale behandeling met corticosteroïden bij kinderen heeft een dusdanig hoog risico op cataract en glaucoom ontwikkeling dat de primaire keuze voor de lange termijn behandeling van kinderen met niet-infectieuze uveitis momenteel systemische immuunsuppressieve therapie is. Ondanks het gebrek aan gedegen gerandomiseerd onderzoek geeft de overige literatuur aan dat topicale therapie niet zo effectief is op ontstekingsactiviteit als systemische therapie (Gregory, 2013; Ramanam, 2014; zie module biologicals bij uveitis) en dat de bijwerkingen (cataract en glaucoom) niet opwegen tegen de nadelen van systemische therapie. Volgens internationale consensus en expertopinies worden de nadelige effecten van topische behandeling breed erkend. Het ontwikkelen van glaucoom moet ten aller tijden voorkomen worden aangezien dit de meest voorkomende oorzaak van blindheid is bij kinderen met uveitis anterior (Skarin, 2022; van Meerwijk, 2023). De vraag is dus of gerandomiseerd onderzoek in de toekomst nog uitgevoerd zal worden.

Behalve de nadelige effecten van topicale corticosteroïden, laat een prospectieve cohortstudie van 50 kinderen en jongvolwassenen (0-18 jaar) met niet-infectieuze uveitis zien dat therapietrouw van het gebruik van oogdruppels slecht is (Green, 2024). Een van de redenen voor therapieontrouw kan zijn dat mensen hun motivatie verliezen om oogdruppels volgens voorschrift te gebruiken, als de uveitis of behandeling lang duurt. Bij kinderen onder de 4 jaar lukt het vaak niet om de druppels toe te dienen vanwege weerstand van het kind.

Het risico op cataract werd onderzocht in een retrospectieve studie van 75 patiënten met juveniele idiopathische artritis geassocieerde uveitis (JIA-U) die behandeld werden met topicale corticosteroïden (Thorne, 2020). De studie beschrijft dat het gebruik van topicale corticosteroïden geassocieerd was met een verhoogd risico op cataract, onafhankelijk van actieve uveitis of aanwezigheid van posterieure synechiae. Echter bleek minder dan drie oogdruppels per dag geassocieerd met een lager risico op cataract, dan hogere doses oogdruppels. Er zijn geen studies bij kinderen die duidelijk aantonen dat topicale steroïden de oogdruk verhogen, bij volwassenen is dit wel aangetoond: Daniel (2017) beschreef dat de kans op oculaire hypertensie toenam bij 1 druppel of meer topicale steroïden per dag met toenemende kans bij hogere doseringen. Er is een associatie tussen het ontstaan van glaucoom en kinderen met uveitis, deels veroorzaakt door uveitis-activiteit, maar aannemelijk is dat het gebruik van topicale steroïden hierbij ook een rol speelt (van Meerwijk, 2023). Op een internationale consensus meeting van de *Multidisciplinary Working group of uveitis in children (MIWGUC)* is bepaald dat er geen plaats is voor topicale steroïden als onderhoudstherapie voor de behandeling van kinderen met uveitis (Fouldvari, 2023). De maximale dosis en duur van topicale corticosteroïden is controversieel, maar er is consensus dat de hoeveelheid van 3 keer per dag voor een maximum van 3 maanden niet mag worden

overschreden vanwege het risico op cataract en glaucoom. Persisterende uveitis activiteit na 3 maanden behandeling met topicale steroïden is een harde indicatie voor het starten van systemische immunosuppressieve therapie. Meerdere MIWGUC leden vonden dat de maximale dosering van topicale steroïden lager zou moeten zijn dan 2 druppels per dag gedurende 3 maanden.

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

PICO 2: Effectiviteit van tsDMARD's
In een case serie bestaande uit negen kinderen met uveitis uit India (gemiddelde leeftijd van negen jaar oud), is gekeken naar het effect van tofacitinib (een tsDMARD) gedurende een gemiddelde follow-up tijd van 277,5 (183-549) dagen (Dutta Majumder, 2024). Deze negen kinderen reageerden niet op de eerste keus behandeling (immunosuppressiva + oraal corticosteroïd) en kregen daarom één keer per dag 5 mg tofacitinib (voor kinderen onder de 40 kg) of twee keer per dag 5 mg tofacitinib (voor kinderen boven de 40 kg). Na behandeling met tofacitinib, waren 7/9 kinderen met uveitis in remissie. Twee kinderen ontwikkelden een recidief en werden behandeld met topicale corticosteroïden en cycloplegie. Eén kind ging over naar behandeling met adalimumab. Aan het einde van de follow-up, hadden zes kinderen geen topicale steroïden meer nodig en hadden twee kinderen nog één keer per dag topicale steroïden nodig. Er werden geen systemische bijwerkingen geregistreerd gedurende follow-up. Samenvattend werd geconcludeerd dat tofacitinib een waardevolle optie als tweedelijnsbehandeling kan zijn, vooral ook in het geval van financiële beperkingen. Vanuit perspectief van het kind is het ook een voordeel dat tofacitinib een tablet of drank is, terwijl de biologicals subcutaan of intraveneus moeten worden toegediend.

Ook een eerder gepubliceerde case serie bestaande uit vier volwassen patiënten met JIA-U liet gunstige resultaten zien als gevolg van behandeling met baricitinib (drie gevallen, 4 mg/dag) en tofacitinib (één geval, 10 mg/dag). Alle deelnemers lieten een verbetering in uveitis zien, gedefinieerd als vermindering van oculaire inflammatie. De deelnemers hadden ook geen bijwerkingen of allergische reacties (Miserocchi, 2020).

Een nieuwe gerandomiseerde studie naar de effectiviteit en veiligheid van baricitinib (een Janus Kinase [JAK]1 en 2 remmer) bij kinderen met JIA-U of chronische antinucleair antilichaam (ANA)-positieve uveitis, is op dit moment nog lopend (Ramanan, 2021). Ten minste 20 patiënten van 2 tot 18 jaar met JIA-U of chronische ANA-positieve uveitis die niet reageren op methotrexaat (MTX), maar wel op biological disease antirheumatic drugs (bDMARD's), zullen 1:1 worden gerandomiseerd in de groep die baricitinib krijgt of de groep die adalimumab krijgt. Nog eens 20 patiënten die niet reageren op MTX of bDMARD's, zullen sowieso met baricitinib behandeld worden. Totale follow-up duur is vijf jaar. De primaire uitkomst is het aandeel patiënten dat succesvol reageert na 24 weken behandeling.

Ondanks dat er vanuit de case-series positieve bevinden werden vastgesteld, is het nog onzeker of tsDMARD's als een effectieve en veilige 1^{e} keuze (in plaats van starten met conventionele therapie in de vorm van een conventionele synthetische (cs)DMARD en/of

bDMARD) ingezet kan worden. Ten tijde dat de RCT is gepubliceerd zal dit opnieuw moeten worden beoordeeld.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor- en nadelen topicale behandeling

De diagnose uveitis komt vaak hard aan bij een kind en ouders omdat het een chronische aandoening betreft die vaak jarenlang behandeld moet worden. Het gebruik van oogdruppels heeft in de beginfase van de aandoening veelal de voorkeur van ouders en kind, omdat het minder ingrijpend lijkt dan systemische behandeling en er vrijwel geen systemische bijwerkingen zijn in vergelijking met de behandeling met tabletten, injecties of een infuus. Het is heel belangrijk dat vroegtijdig in de behandeling de schadelijke effecten van langdurige topicale behandeling onder de aandacht gebracht worden door het multidisciplinaire team van de oogarts en de kinderreumatoloog. Dit om de ouders en het kind te overtuigen van de voordelen van systemische behandeling voor de lange termijn prognose. Indien een kind geopereerd moet worden aan cataract, wordt de bloed/kamerwater barrière van het oog verstoord waardoor het kind wat betreft uveitis in een prognostisch ongunstigere groep komt. Factoren die geassocieerd zijn met een slechte prognose zoals jonge leeftijd, forse uveitis activiteit (2+ cellen of meer in de voorste oogkamer [VOK]) of de aanwezigheid van complicaties bij het eerste consult, zijn redenen om direct na diagnose te starten met immunosuppressieve therapie. Secundair glaucoom, veelal deels geïnitieerd door topicaal corticosteroïdgebruik en langdurige inflammatie, is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij kinderen met uveitis. Hoge oogdruk is een directe reden om topicale corticosteroïden af te bouwen en te stoppen en parallel te starten met systemische immuunsuppressieve therapie.

Voor- en nadelen tsDMARD's

Op dit moment is de beste behandeling voor anterieure uveitis een combinatie van MTX en adalimumab, met infliximab als goed alternatief (zie ook module tnf-α remmers bij uveitis). Uit het literatuuronderzoek in deze module is geen vergelijkbaar alternatief naar voren gekomen voor de behandeling. De behandeling met tsDMARD's is mogelijk een alternatief, maar de trials om de exacte effectiviteit aan te tonen lopen nog. Daarom is het op dit moment nog niet wenselijk om de keuze van behandeling tussen tsDMARD's of csDMARD's en bDMARD's zoveel mogelijk bij de patiënten en hun verzorgers te laten. Het belangrijkste doel van behandeling is om inactiviteit van de uveitis te bereiken voor behoud van visus. Omdat de uveitis bij kinderen veelal geen klachten geeft en het zicht bij anterieure uveitis vaak lang goed blijft, is het doel van de behandeling voor de patiënt en hun verzorgers lastig vast te stellen. Zij zullen vooral moeten afgaan op het oordeel van de arts. De voor- en nadelen voor de patiënt bestaan vooral uit de frequentie van toediening van medicatie, de manier van toedienen en de (subjectieve bijwerkingen) en deze dienen daarom met kind en ouders te worden besproken. Prikangst bij kinderen kan een rol spelen om niet te kiezen voor subcutane toediening maar sommige kinderen zullen weer meer moeite hebben met het slikken van tabletten. Bij kinderen waar de uveitis deel uit maakt van een systeemziekte zoals JIA of TINU, is het belangrijk dat de behandeling voor uveitis ook effectief is voor de systemische aandoening of in ieder geval niet schadelijk is voor de systeemaandoening. Voorbeelden van dit laatste zijn het TINU-syndroom waarbij de medicatie niet nefrotoxisch moet zijn of uveitis geassocieerd met (mogelijk) multipele sclerose (MS) waarbij anti-TNF-α therapie gecontra-indiceerd is. In deze gevallen moet de keuze van behandeling door het multidisciplinaire team gemaakt worden, in afstemming met de patiënt en hun verzorgers.

Impact diagnose
Een ander belangrijk aandachtspunt is dat de diagnose uveitis voor patiënten, bij de kinderen en hun ouders/verzorgers, impactvol is en veel vragen en zorgen kan oproepen. Niet alleen in de beginfase, maar ook later in het traject kunnen vragen ontstaan over (de impact van) medicatie maar ook impact op psychisch, sociaal en maatschappelijk functioneren. Voor vragen over immuunsuppressieve medicatie kunnen patiënten terecht bij de medebehandelaar. Indien in huis aanwezig, kan een oogheelkundig verpleegkundig specialist uitgebreider de tijd nemen om vragen over het ziekte-beloop, maar ook aanpalende zaken te beantwoorden. Oogartsen kunnen patiënten verwijzen naar thuisarts.nl waar veel informatie te vinden is en dienen daarnaast aandacht te besteden aan eventuele psychosociale ondersteuning, zie de kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische aandoeningen.

Kosten (middelenbeslag)
Kosten topicale behandeling
De kosten van topicale steroïden liggen tussen de 3 en 5 euro per maand. De kosten van MTX zijn 0,18 cent per tablet van 2,5 mg. Daarmee zijn de kosten met topicale steroïden vergelijkbaar. De kosten voor bDMARD's zijn vele malen hoger en variëren per product tussen 600-1200 euro per maand. De lage kosten van topicale steroïden wegen niet op tegen de behandeling van de bijwerkingen van cataract en glaucoom waarvoor vaak meerdere operaties nodig zijn en langdurige behandeling met anti-glaucoom druppels. De lange termijn kosten van slechtziendheid voor de maatschappij door glaucoom zouden moeten worden meegewogen.

Kosten tsDMARD's
Op dit moment is niet vast te stellen of de hogere kosten voor een tsDMARD (meer dan 150 keer hoger) opwegen tegen de kosten voor MTX aangezien de effectiviteit van tsDMARD's nog onvoldoende bekend is. Bij intolerantie voor MTX, wat vaak gepaard gaat met verminderde compliance, met toename van ziekte-activiteit tot gevolg, zijn de hogere kosten voor tsDMARD's het mogelijk waard. De hogere kosten, vergoed door de zorgverzekeraar, komen ten laste van de maatschappij. Als de tsDMARD gebruikt wordt ter vervanging van subcutane bDMARD's (adalimumab) zijn de kosten vergelijkbaar. De kosten van tsDMARD's vergeleken met intraveneuze bDMARD's via dagbehandeling zullen lager zijn, aangezien de opname kosten niet betaald hoeven worden vanwege het feit dat tsDMARD's als tablet of drankje beschikbaar zijn. Het feit dat de patiënt niet opgenomen hoeft te worden is gunstig voor de bedbezetting in het ziekenhuis en ook voor het werk- en schoolverzuim van de verzorgers en van de patiënt. Indien er getwijfeld wordt aan de adherence van de behandeling door verzorgers, wordt bij minderjarige kinderen vaak gekozen voor intraveneuze behandeling in het ziekenhuis.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid
In de regel zijn de topicale corticosteroïden, MTX, bDMARD's en tsDMARD's voorradig. Bij het gebruik van topicale steroïden moet de patiënt vaker op controle komen vanwege het risico op oculaire hypertensie en secundair glaucoom wat problematisch kan zijn met de huidige lange wachtlijsten van oogartsen. Bij de systemische immunosuppressieve medicatie is er geen "extra" verhoogd risico op het ontwikkelen van oculaire hypertensie boven op het verhoogde risico van het hebben van uveitis (uitzondering systemische corticosteroïden). De systemische behandeling met immunosuppressiva met daarbij de toxiciteitsmonitoring wordt uitgevoerd door de kinderreumatoloog waar *op het moment van schrijven* geen capaciteitsprobleem is.

Duurzaamheid

In het kader van duurzaamheid op het vlak van milieu zijn de volgende aspecten van belang:

- Schrijf medicijnen gepast voor om medicijnverspilling te beperken.
- Het is niet bekend of er verschil is in milieu-impact tussen topicale en orale therapie. Van intraveneuze medicatie is wel bekend dat dit een grotere milieu-impact heeft, omdat deze behandeling veelal gebeurt in dagbehandeling. Hierbij wordt meer materiaal, veelal disposable, verbruikt dan bij orale systemische therapie.
- Het productieproces van oogdruppels en tabletten is heel verschillend met mogelijk een verschil in milieu-impact. Dit is nog niet goed onderzocht. Er is wel een studie waarin verschillen in milieu-impact tussen diverse orale geneesmiddelen zijn vergeleken. Hieruit blijkt een grote variatie per medicijn: 8,47 $kgCO_2eq$/doos (mediaan 1,46 $kgCO_2eq$, 95% BI 0,34 tot 73,98) (Piffoux, 2024). Over de medicijnen uit deze richtlijn is de totale CO_2 uitstoot niet bekend.
- Daarnaast zitten er tussen de diverse behandelingen verschillen in het aantal ziekenhuisbezoeken, meer reisbewegingen hebben een hogere milieu-impact.
- Overweeg eenvoudige controles, zoals van oogdruk of activiteit in de VOK, te laten verrichten bij een oogarts in de regio van de patiënt. Met daarbij goede communicatie tussen subspecialist en verwijzer. Dit scheelt reisbewegingen van patiëntje en ouders.

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

De behandeling met topicale corticosteroïden van uveitis bij kinderen heeft in de beginfase een snel en gunstig effect op het terugdringen van de ontstekingsactiviteit. Er zijn meerdere studies die (indirect) bewijs hebben geleverd voor de nadelige effecten van behandeling met topicale steroïden bij kinderen met uveitis. Het risico op cataract en glaucoom is groot. Hoe jonger het kind, hoe gevoeliger het oog is voor deze complicaties. Dit moet ten alle tijden voorkomen worden en daarom is het vroegtijdig starten met systemische immunosuppressiva, bij voorkeur direct na de diagnose, cruciaal voor de uiteindelijke prognose. Als de topicale corticosteroïden niet tot verminderen van de uveitisactiviteit leiden, of niet snel kunnen worden afgebouwd, is dat een reden om direct te starten met systemische immunosuppressieve therapie. Het bewijs voor de aanbeveling is gebaseerd op 2 studies naar de bijwerkingen van topicaal corticosteroïdgebruik en 1 studie naar de afname van cataract en glaucoom chirurgie na de introductie van biologicals in de behandeling van uveitis bij kinderen (Wennink, 2022; Daniel, 2017; Thorne, 2020). Tevens is de maximering van topicaal steroïdengebruik vastgesteld tijdens een internationale expertmeeting met behulp van de Delphi procedure (Foeldvari, 2023). Hierbij was een aanzienlijk deel van de experts van mening dat het topicaal steroïdengebruik nog verder beperkt zou worden dan maximaal 3 keer per dag, gedurende 3 maanden, met name bij kinderen onder de 8 jaar.

Er zijn verschillende studies die de schadelijke effecten van langdurige behandeling met topicale corticosteroïden hebben beschreven. Dit betreft met name de ontwikkeling van cataract en glaucoom, die beiden de visuele prognose op lange termijn negatief beïnvloeden. Daarentegen leidt vroegtijdig starten met systemische immunosuppressiva tot een betere visuele prognose bij kinderen met uveitis.

Verwijs alle kinderen met uveitis (zowel infectieus als niet-infectieus) voor analyse van onderliggende systeemziekte naar de kinderreumatoloog of kinderarts.

Laat alle kinderen met uveitis ten minste één keer beoordeeld worden door een oogarts met expertise in een tertiair centrum.

Behandeling niet-infectieuze uveitis
Behandel kinderen met niet-infectieuze uveitis alleen kortdurend (maximaal 3 maanden) direct na diagnose met topicale corticosteroïden en kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine 2,5%).

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

Overschrijd niet de dosering van 3 keer per dag en de duur van 3 maanden vanwege het risico op het ontwikkelen van cataract en glaucoom. Bij kinderen jonger dan 8 jaar liggen de maximale duur en dosering waarschijnlijk nog lager.

Verwijs alle kinderen met uveitis die vallen onder 1 of meer van onderstaande 4 criteria, direct bij presentatie naar een multidisciplinair team bestaande uit uveitisspecialist en kinderreumatoloog (in een academisch centrum of oogziekenhuis Rotterdam) voor diagnostiek van uveitis en het opstarten van systemische behandeling.

Start (door het multidisciplinaire team) bij niet-infectieuze uveitis bij voorkeur direct na diagnose met systemische immunosuppressieve therapie indien er sprake is van 1 of meer van de volgende 4 criteria:
- Zeer actieve uveitis ≥ 2+ cellen in de VOK
- Aanwezigheid van complicaties van de uveitis zoals cataract, glaucoom, synechiae posterior, cystoïd macula oedeem of papillitis.
- Geen inactiviteit van uveitis ondanks de maximale dosering en duur van behandeling met topicale steroïden. (zie bovenstaande)
- De topicale corticosteroïden na 3 maanden niet kunnen worden afgebouwd en gestopt

Hierbij is methotrexaat 10-15 mg/m^2 per week (oraal of subcutaan) het eerste middel van keuze bij JIA-uveitis en niet-infectieuze chronische anterieure uveitis. Bij overige vormen van uveitis hangt de keuze van medicatie af van de onderliggende systeemziekte.

Geadviseerd wordt om systemische medicatie pas af te bouwen of te stoppen als de uveitis 2 jaar inactief is.

Voeg een TNF-alfa-remmer toe, indien met systemische csDMARD's geen inactiviteit wordt bereikt, zie ook de module Biologicals bij uveitis.

Geef geen parabulbaire glucocorticoïd-injecties als onderhoudsbehandeling vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom. In een expertise centrum kan in uitzonderlijke gevallen hiertoe besloten worden.

Besteed aandacht aan eventuele psychosociale ondersteuning, zie hiervoor de kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische aandoeningen.

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Momenteel is er nog geen duidelijk bewijs dat de behandeling met tsDMARD's effectiever of even effectief is voor de behandeling van uveitis bij kinderen in vergelijking met de conventionele therapie zoals beschreven in de module biologicals bij uveitis voor de behandeling van uveitis bij kinderen. In kleine series van patiënten is een gunstig effect beschreven van de behandeling met tsDMARD's op de uveitis activiteit. In deze series werden geen negatieve effecten van de behandeling beschreven. Een trial naar de effectiviteit van tsDMARD's bij de behandeling van uveitis bij kinderen loopt nog. Daarom is er nog geen aanwijzing om te kiezen voor een tsDMARD boven de conventionele behandelopties. In geval van therapieresistentie tegen de conventionele behandelopties of een duidelijke voorkeur voor orale behandeling, kan gekozen worden voor een tsDMARD. Het bewijs voor deze onderbouwing is zeer laag en vooral gebaseerd op expert opinion en kleine case series.

Overweeg behandeling van niet-infectieuze uveitis bij kinderen met een targeted synthetic disease antirheumatic drug (tsDMARD) indien:

- de behandeling met conventionele synthetische (cs)DMARD's en/of biological DMARD's niet effectief zijn gebleken of in geval van bijwerkingen voor deze middelen (zie ook module biologicals bij uveitis)
- subcutane of intraveneuze behandeling geen reële optie (meer) is voor de patiënt

Literatuur

In evidence to decision framework

Daniel E, Pistilli M, Kothari S, Khachatryan N, Kaçmaz RO, Gangaputra SS, Sen HN, Suhler EB, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Levy-Clarke GA, Bhatt NP, Kempen JH; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Research Group. Risk of Ocular Hypertension in Adults with Noninfectious Uveitis. Ophthalmology. 2017 Aug;124(8):1196-1208. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.041. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28433444; PMCID: PMC5522760.

Dutta Majumder P, Abraham S, Sudharshan S, Janarthanan M, Ramanan AV. Tofacitinib for Refractory Uveitis and Scleritis in Children: A Case Series. Ocul Immunol Inflamm. 2024 Nov;32(9):2092-2095. doi: 10.1080/09273948.2024.2323671. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38441607.

Foeldvari I, Maccora I, Petrushkin H, Rahman N, Anton J, de Boer J, Calzada-Hernández J, Carreras E, Diaz J, Edelsten C, Angeles-Han ST, Heiligenhaus A, Miserocchi E, Nielsen S, Saurenmann RK, Stuebiger N, Baquet-Walscheid K, Furst D, Simonini G. New and Updated Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 May;75(5):975-982. doi: 10.1002/acr.24963. Epub 2023 Jan 10. PMID: 35638697.

Green EKY, McGrath O, Steeples L, Ashworth JL. Monitoring compliance to topical therapy in children and young people with uveitis. Eye (Lond). 2024 Feb;38(3):572-577. doi: 10.1038/s41433-023-02736-0. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37932371; PMCID: PMC10858091.

Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Research Group. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. Ophthalmology. 2013

Jan;120(1):186-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.052. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23062650; PMCID: PMC3536914.

van Meerwijk C, Kuiper J, van Straalen J, Ayuso VK, Wennink R, Haasnoot AM, Kouwenberg C, de Boer J. Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. Ocul Immunol Inflamm. 2023 Dec;31(10):1906-1914. doi: 10.1080/09273948.2023.2278060. Epub 2023 Dec 14. PMID: 37966463.

Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Rheumatol. 2020 Mar;39(3):847-851. doi: 10.1007/s10067-019-04875-w. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897953.

Piffoux M, Le Tellier M, Taillemite Z, Ducrot C, Taillemite S. Carbon footprint of oral medicines using hybrid life cycle assessment. Journal of Cleaner Production. 2024;10-475, id.143576.

Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A, Woo P, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Trial Management Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). Trials. 2014 Jan 9;15:14. doi: 10.1186/1745-6215-15-14. PMID: 24405833; PMCID: PMC3892031.

Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, Schlichting DE, de Bono S, Liao R, Quartier P. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). Trials. 2021 Oct 9;22(1):689. doi: 10.1186/s13063-021-05651-5. PMID: 34627340; PMCID: PMC8502273.

Skarin A, Berthold E, Rauer O, Bengtsson-Stigmar E. Uveitis associated with juvenile arthritis: a continued cohort study 40 years after uveitis onset. Pediatr Rheumatol Online J. 2022 Jul 8;20(1):47. doi: 10.1186/s12969-022-00704-8. PMID: 35804416; PMCID: PMC9264563.

Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of Cataract Development among Children with Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis Treated with Topical Corticosteroids. Ophthalmology. 2020 Apr;127(4S):S21-S26. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.036. PMID: 32200821.

Wennink RAW, Kalinina Ayuso V, Pameijer EM, Dekkers CC, Bozkir I, de Boer JH. Improved clinical outcomes in patients with juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the last decade. Acta Ophthalmol. 2022 Nov;100(7):781-787. doi: 10.1111/aos.15097. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076174; PMCID: PMC9786763.

Bijlagen bij module UV10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen

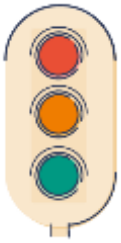
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1 (module 10.2): Verwijs alle kinderen met uveitis (zowel infectieus als niet-infectieus) voor analyse van onderliggende systeemziekte naar de kinderreumatoloog of kinderarts. Laat alle kinderen met uveitis ten minste één keer beoordeeld worden door een oogarts met expertise in een tertiair centrum. Overschrijd niet de dosering van 3 keer per dag en de duur van 3 maanden vanwege het risico op het ontwikkelen van cataract en glaucoom. Bij kinderen jonger dan 8 jaar liggen de maximale duur en dosering waarschijnlijk nog lager. Verwijs alle kinderen met uveitis die vallen onder 1 of meer van onderstaande 4 criteria, direct bij presentatie	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in □ **ORANJE:** gebruik tabel B x **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

naar een multidisciplinair team bestaande uit uveitisspecialist en kinderreumatoloog (in een academisch centrum of oogziekenhuis Rotterdam) voor diagnostiek van uveitis en het opstarten van systemische behandeling. Start (door het multidisciplinaire team) bij niet-infectieuze uveitis bij voorkeur direct na diagnose met systemische immunosuppressieve therapie indien er sprake is van 1 of meer van de volgende 4 criteria: • Zeer actieve uveitis ≥ 2+ cellen in de VOK • Aanwezigheid van complicaties van de uveitis zoals cataract, glaucoom, synechiae posterior, cystoïd macula oedeem of papillitis. • Geen inactiviteit van uveitis ondanks de maximale dosering en duur van behandeling met topicale steroïden. (zie bovenstaande) • De topicale corticosteroïden na 3 maanden niet kunnen worden afgebouwd en gestopt Besteed aandacht aan eventuele psychosociale ondersteuning, zie hiervoor de kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische aandoeningen.			
Aanbeveling 2 (module 10.2): **Behandeling niet-infectieuze uveitis** Behandel kinderen met niet-infectieuze uveitis alleen kortdurend direct na diagnose met topicale corticosteroïden en kortwerkende mydriatica (tropicamide en fenylefrine 2,5%). Streef hierbij naar gehele inactiviteit (dat wil zeggen geen cellen in voorste	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in □ **ORANJE:** gebruik tabel B x **LICHT GROEN:** vul tabel A in → Ondanks dat het sterke aanbevelingen zijn, hebben we ervoor gekozen niet de tabel in te vullen, omdat het basiskennis is en niet meer onderzocht hoeft te worden. Het hoeft ook niet gede-implementeerd te worden. Het is meer tbv de awareness, dus behoeft geen deimplementatie impuls.

oogkamer, echter, opalescentie [Tyndall] mag wel). Hierbij is methotrexaat 10-15 mg/m^2 per week (oraal of subcutaan) het eerste middel van keuze bij JIA-uveitis en niet-infectieuze chronische anterieure uveitis. Bij overige vormen van uveitis hangt de keuze van medicatie af van de onderliggende systeemziekte. Geadviseerd wordt om systemische medicatie pas af te bouwen of te stoppen als de uveitis 2 jaar in inactief is. Voeg een TNF-alfa-remmer toe, indien met systemische immunosuppressiva geen inactiviteit wordt bereikt, zie ook de module Biologicals bij uveitis. Geef geen parabulbaire glucocorticoïd-injecties als onderhoudsbehandeling vanwege het verhoogde risico op secundair cataract en glaucoom. In een expertisecentrum kan in uitzonderlijke gevallen hiertoe besloten worden.			□ **GROEN:** vul tabel A in
Aanbeveling 3 (module 10.2): Overweeg behandeling van niet-infectieuze uveitis bij kinderen met een targeted synthetic disease antirheumatic drug (tsDMARD) indien: • de behandeling met conventionele (cs) DMARD's en/of biologicals niet effectief zijn gebleken of in geval van bijwerkingen voor deze middelen (zie ook module biologicals bij uveitis) • Subcutane of intraveneuze behandeling geen reële optie (meer) is voor de patiënt	□ Sterk (doe/ gebruik) / x Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** **x NG** **OF** □ **voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in *x* **ORANJE:** gebruik tabel B □ **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	**x Ongewenste praktijkvariatie** **□ Nieuwe evidentie** **□ Anders** **Toelichting:** Kinderen met uveitis worden in de praktijk te lang met topicale steroïden behandeld en te laat doorverwezen naar een tertiair centrum en multidisciplinair behandelteam.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	**□ < 1000** **X < 5000** **□ 5000-40.000** **□ > 40.000**		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	□ **Ja**: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? **X Nee:** de aanbevelingen zijn in deze tabel als 1 set geïnterpreteerd. Implementatie-barrière kansen en -acties worden z'n geheel geïnterpreteerd.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	***Voorbeelden***	**Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?**	**Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?**
a) **Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)**	*Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid*	Er is meer afstemming nodig tussen zorgverleners	Multidisciplinaire samenwerking zorgt voor een adequate behandeling van de patiënt.
b) **Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)**	*Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines*	Het kan voor zorgverleners aantrekkelijker zijn om te continueren hoe zorg momenteel wordt geleverd.	Multidisciplinaire samenwerking zorgt voor een adequate behandeling van de patiënt.

c) **Patiënt/ cliënt (naasten)**	*Kennis, vaardigheden, houding, compliance*	De patiënt kan voor de behandeling mogelijk in contact komen met meerdere behandelaren, en eventueel meer ziekenhuisbezoeken. Er kan verwarring ontstaan bij wie de patiënt met welke vraag terecht kan.	De multidisciplinaire samenwerking kan ervaren worden als een adequatere behandeling zolang duidelijk is wie wat doet in de behandeling.
d) **Sociale context**	*Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap*	Geen	De meerwaarde van multidisciplinaire samenwerking wordt reeds al als positief ervaren
e) **Organisatorische context**	*Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren*	Te weinig tijd voor MDO's, afstemming, ingewikkelde systemen om gegevens te delen.	In sommige centra zijn de structuren al goed ingericht op deze samenwerking. Deze kunnen als voorbeeld dienen.
f) **Economische en politieke context**	*Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)*	Er kan onduidelijkheid bestaan over wie van de behandelaren de medicatie dient voor te schrijven voor wat betreft vergoeding.	Hier dienen intern duidelijke afspraken over te worden gemaakt.
g) **Duurzaamheid**		Verder reizen door patiënten voor een tertiair centrum, meer reisbewegingen hogere CO_2 uitstoot	Als patiënten adequater behandeld worden heeft dat op de lange termijn invloed op de algehele zorgvraag. Eventueel kunnen eenvoudige controles dichterbij huis worden georganiseerd.

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	**X** Patiënt/ cliënt (naaste) **X** Professional **X** Beroepsvereniging **X** Ziekenhuis(bestuurder) □ Zorgverzekeraars/ NZa □ Zorginstituut [duiding nodig] □ ……. *(graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)*
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn wie de hoofdbehandelaar is en zich laten informeren bij wie ze met welke vragen terecht kunnen. Professionals dienen ervan op de hoogte te zijn welke taken bij welke behandelaren thuishoren. De beroepsverenigingen dienen de leden te informeren over de aanbevelingen in de richtlijn. Ziekenhuisbestuurders dienen op de hoogte te zijn van deze samenwerking en dienen deze samenwerking te faciliteren door o.a. MDO's, mogelijkheid tot overdracht / inzien van noodzakelijke gegevens.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	**X** < 1 jaar □ < 2 jaar □ < 3 jaar Omdat de kinderen nu schade oplopen door de topicale steroïden.
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	**X Ja*** □ **Nee** **Toelichting:** De schade door te laat doorverwijzen kan voorkomen worden.

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 3	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.

Evidence tables

Due to absence of studies meeting the selection criteria, no evidence tables and risk of bias tables could be drafted.

Table of excluded studies

No articles were selected during title-abstract selection. Therefore, full-texts were not consulted and were thus also not excluded.

Literature search strategy

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Uveitis - UV6 Behandeling van uveitis bij kinderen	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de meest effectieve corticosteroïd-sparende behandeling van uveitis bij kinderen?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 18 juli 2024
Periode: vanaf 2014	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/1098523
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Deduplication: voor het ontdubbelen is gebruik gemaakt van http://dedupendnote.nl/	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen kinderen EN uveitis EN (JAK inhibitors OF topical treatment). De sleutelartikelen worden gevonden met deze search.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 18 juli 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over corticosteroïd-sparende behandeling van uveitis bij kinderen. De literatuurzoekactie leverde 535 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	63	9	62
RCT	82	25	97
Observationele studies	358	67	376
Totaal	503	101	**535***

in Rayyan

Zoekstrategie Embase.com 18-7-2024

No.	Query	Results
#1	'adolescent'/exp OR 'baby'/exp OR 'boy'/exp OR 'child'/exp OR 'minors'/exp/mj OR 'pediatric patient'/exp OR 'pediatrics'/exp OR 'schoolchild'/exp OR infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR minors*:ti,ab OR boy:ti,ab OR boys:ti,ab OR boyfriend:ti,ab OR boyhood:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab OR juvenil*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR pubescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR peadiatric*:ti,ab OR school:ti,ab OR school*:ti,ab OR prematur*:ti,ab OR preterm*:ti,ab	5995972
#2	'uveitis'/exp OR 'vogt koyanagi syndrome'/exp OR 'panuveitis':ti,ab,kw OR 'uveiti*':ti,ab,kw OR chorioretiniti*:ti,ab,kw OR retiniti*:ti,ab,kw OR scleriti*:ti,ab,kw OR vitriti*:ti,ab,kw OR iriti*:ti,ab,kw OR iridocycliti*:ti,ab,kw OR 'pars planiti*':ti,ab,kw OR chorioiditi*:ti,ab,kw OR 'uveo meningiti**':ti,ab,kw OR 'uveo meningo encephaliti*':ti,ab,kw OR uveomeningiti*:ti,ab,kw OR uveomeningoencephaliti*:ti,ab,kw	99512

#3	'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase'/exp OR (((jak OR janus) NEAR/3 inhibitor*):ti,ab,kw) OR 'janus kinase':ti,ab,kw OR 'tofacitinib'/exp OR 'cgb500':ti,ab,kw OR 'cp 690 550':ti,ab,kw OR 'cp 690550 10':ti,ab,kw OR 'cp690 550':ti,ab,kw OR 'cp690550':ti,ab,kw OR 'jaquinus':ti,ab,kw OR 'tasocitinib':ti,ab,kw OR 'tofacitinib':ti,ab,kw OR 'xeljanz':ti,ab,kw OR 'baricitinib'/exp OR 'baricitinib':ti,ab,kw OR 'incb028050':ti,ab,kw OR 'olumiant':ti,ab,kw	59034
#4	'topical treatment'/exp OR ((topical NEAR/3 (therap* OR treatment*)):ti,ab,kw) OR 'prednisolone'/exp OR 'adelcort':ti,ab,kw OR 'antisolon':ti,ab,kw OR 'antisolone':ti,ab,kw OR 'aprednislon':ti,ab,kw OR 'aprednislone':ti,ab,kw OR 'benisolon':ti,ab,kw OR 'benisolone':ti,ab,kw OR 'berisolon':ti,ab,kw OR 'berisolone':ti,ab,kw OR 'caberdelta':ti,ab,kw OR 'capsoid':ti,ab,kw OR 'co hydeltra':ti,ab,kw OR 'codelcortone':ti,ab,kw OR 'compresolon':ti,ab,kw OR 'cortadeltona':ti,ab,kw OR 'cortadeltone':ti,ab,kw OR 'cortalone':ti,ab,kw OR 'cortelinter':ti,ab,kw OR 'cortisolone':ti,ab,kw OR 'cotolone':ti,ab,kw OR 'dacortin':ti,ab,kw OR 'dacrotin':ti,ab,kw OR 'decaprednil':ti,ab,kw OR 'decortin h':ti,ab,kw OR 'decortril':ti,ab,kw OR 'dehydro cortex':ti,ab,kw OR 'dehydro hydrocortison':ti,ab,kw OR 'dehydro hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'dehydrocortex':ti,ab,kw OR 'dehydrocortisol':ti,ab,kw OR 'dehydrocortisole':ti,ab,kw OR 'dehydrohydrocortison':ti,ab,kw OR 'dehydrohydrocortisone':ti,ab,kw OR 'delcortol':ti,ab,kw OR 'delta cortef':ti,ab,kw OR 'delta cortril':ti,ab,kw OR 'delta ef cortelan':ti,ab,kw OR 'delta f':ti,ab,kw OR 'delta hycortol':ti,ab,kw OR 'delta hydrocortison':ti,ab,kw OR 'delta hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'delta ophticor':ti,ab,kw OR 'delta stab':ti,ab,kw OR 'delta1 dehydrocortisol':ti,ab,kw OR 'delta1 dehydrohydrocortisone':ti,ab,kw OR 'delta1 hydrocortisone':ti,ab,kw OR 'deltacortef':ti,ab,kw OR 'deltacortenolo':ti,ab,kw OR 'deltacortil':ti,ab,kw OR 'deltacortoil':ti,ab,kw OR 'deltacortril':ti,ab,kw OR 'deltaderm':ti,ab,kw OR 'deltaglycortril':ti,ab,kw OR 'deltahycortol':ti,ab,kw OR 'deltahydrocortison':ti,ab,kw OR 'deltahydrocortisone':ti,ab,kw OR 'deltaophticor':ti,ab,kw OR 'deltasolone':ti,ab,kw OR 'deltastab':ti,ab,kw OR 'deltidrosol':ti,ab,kw OR 'deltisilone':ti,ab,kw OR 'deltisolon':ti,ab,kw OR 'deltisolone':ti,ab,kw OR 'deltolasson':ti,ab,kw OR 'deltolassone':ti,ab,kw OR 'deltosona':ti,ab,kw OR 'deltosone':ti,ab,kw OR 'depo-predate':ti,ab,kw OR 'dermosolon':ti,ab,kw OR 'dhasolone':ti,ab,kw OR 'di adreson f':ti,ab,kw OR 'di adresone f':ti,ab,kw OR 'diadreson f':ti,ab,kw OR 'diadresone f':ti,ab,kw OR 'dicortol':ti,ab,kw OR 'domucortone':ti,ab,kw OR 'encortelon':ti,ab,kw OR 'encortelone':ti,ab,kw OR 'encortolon':ti,ab,kw OR 'equisolon':ti,ab,kw OR 'fernisolone-p':ti,ab,kw OR 'glistelone':ti,ab,kw OR 'hefasolon':ti,ab,kw OR 'hostacortin h':ti,ab,kw OR 'hydeltra':ti,ab,kw OR 'hydeltrone':ti,ab,kw OR 'hydrelta':ti,ab,kw OR 'hydrocortancyl':ti,ab,kw OR 'hydrocortidelt':ti,ab,kw OR 'hydrodeltalone':ti,ab,kw OR 'hydrodeltisone':ti,ab,kw OR 'hydroretrocortin':ti,ab,kw OR 'hydroretrocortine':ti,ab,kw OR 'inflanefran':ti,ab,kw OR 'insolone':ti,ab,kw OR 'keteocort h':ti,ab,kw OR 'key-pred':ti,ab,kw OR 'lenisolone':ti,ab,kw OR 'leocortol':ti,ab,kw OR 'liquipred':ti,ab,kw OR 'mediasolone':ti,ab,kw OR 'meprisolon':ti,ab,kw OR 'meprisolone':ti,ab,kw OR 'metacortalon':ti,ab,kw OR 'metacortalone':ti,ab,kw OR 'metacortandralon':ti,ab,kw OR 'metacortandralone':ti,ab,kw OR 'metacortelone':ti,ab,kw OR 'meti derm':ti,ab,kw OR 'meticortelone':ti,ab,kw OR 'metiderm':ti,ab,kw OR 'morlone':ti,ab,kw OR 'mydrapred':ti,ab,kw OR 'nanocort':ti,ab,kw OR 'neo delta':ti,ab,kw OR 'nisolon':ti,ab,kw OR 'nisolone':ti,ab,kw OR 'nsc 9120':ti,ab,kw OR 'nsc9120':ti,ab,kw OR 'opredsone':ti,ab,kw OR 'panafcortelone':ti,ab,kw OR 'panafcortolone':ti,ab,kw OR 'panafort':ti,ab,kw OR 'paracortol':ti,ab,kw OR 'phlogex':ti,ab,kw OR 'pre cortisyl':ti,ab,kw OR 'preconin':ti,ab,kw OR 'precortalon':ti,ab,kw OR 'precortancyl':ti,ab,kw OR 'precortisyl':ti,ab,kw OR 'pred-ject-50':ti,ab,kw OR 'predacort 50':ti,ab,kw OR 'predaject-50':ti,ab,kw OR 'predalone 50':ti,ab,kw OR 'predartrina':ti,ab,kw OR 'predartrine':ti,ab,kw OR 'predate-50':ti,ab,kw OR 'predeltilone':ti,ab,kw OR 'predisole':ti,ab,kw OR 'predisyr':ti,ab,kw OR 'predne dome':ti,ab,kw OR 'prednecort':ti,ab,kw OR 'prednedome':ti,ab,kw OR 'prednelan':ti,ab,kw OR 'predni coelin':ti,ab,kw OR 'predni h tablinen':ti,ab,kw OR 'predni-helvacort':ti,ab,kw OR 'prednicoelin':ti,ab,kw OR 'prednicort':ti,ab,kw OR 'prednicortelone':ti,ab,kw OR 'prednifor drops':ti,ab,kw OR 'predniment':ti,ab,kw OR 'predniretard':ti,ab,kw OR 'prednis':ti,ab,kw OR 'prednisil':ti,ab,kw OR 'prednisolon':ti,ab,kw OR 'prednisolona':ti,ab,kw OR 'prednisolone':ti,ab,kw OR 'prednisolone alcohol':ti,ab,kw OR 'prednivet':ti,ab,kw OR 'prednorsolon':ti,ab,kw OR 'prednorsolone':ti,ab,kw OR 'predonine':ti,ab,kw OR 'predorgasolona':ti,ab,kw OR 'predorgasolone':ti,ab,kw OR 'prelon':ti,ab,kw OR 'prelone':ti,ab,kw OR 'prenilone':ti,ab,kw OR 'prenin':ti,ab,kw OR 'prenolone':ti,ab,kw OR 'preventan':ti,ab,kw	421247

	OR 'prezolon':ti,ab,kw OR 'rubycort':ti,ab,kw OR 'scherisolon':ti,ab,kw OR 'scherisolona':ti,ab,kw OR 'serilone':ti,ab,kw OR 'solondo':ti,ab,kw OR 'solone':ti,ab,kw OR 'solupren':ti,ab,kw OR 'soluprene':ti,ab,kw OR 'spiricort':ti,ab,kw OR 'spolotane':ti,ab,kw OR 'sterane':ti,ab,kw OR 'sterolone':ti,ab,kw OR 'supercortisol':ti,ab,kw OR 'supercortizol':ti,ab,kw OR 'taracortelone':ti,ab,kw OR 'walesolone':ti,ab,kw OR 'wysolone':ti,ab,kw OR 'dexamethasone'/exp OR 'adrecort':ti,ab,kw OR 'adrenocot':ti,ab,kw OR 'aeroseb dex':ti,ab,kw OR 'aeroseb-d':ti,ab,kw OR 'aeroseb-dex':ti,ab,kw OR 'aflucoson':ti,ab,kw OR 'aflucosone':ti,ab,kw OR 'alfalyl':ti,ab,kw OR 'anaflogistico':ti,ab,kw OR 'aphtasolon':ti,ab,kw OR 'arcodexan':ti,ab,kw OR 'arcodexane':ti,ab,kw OR 'artrosone':ti,ab,kw OR 'auxiron':ti,ab,kw OR 'azium':ti,ab,kw OR 'baycadron':ti,ab,kw OR 'bidexol':ti,ab,kw OR 'bisu ds':ti,ab,kw OR 'calonat':ti,ab,kw OR 'cebedex':ti,ab,kw OR 'cetadexon':ti,ab,kw OR 'colofoam':ti,ab,kw OR 'corsona':ti,ab,kw OR 'corsone':ti,ab,kw OR 'cortastat':ti,ab,kw OR 'cortidex':ti,ab,kw OR 'cortidexason':ti,ab,kw OR 'cortidrona':ti,ab,kw OR 'cortidrone':ti,ab,kw OR 'cortisumman':ti,ab,kw OR 'dacortina fuerte':ti,ab,kw OR 'dacortine fuerte':ti,ab,kw OR 'dalalone':ti,ab,kw OR 'danasone':ti,ab,kw OR 'de-sone la':ti,ab,kw OR 'decacortin':ti,ab,kw OR 'decadeltosona':ti,ab,kw OR 'decadeltosone':ti,ab,kw OR 'decaderm':ti,ab,kw OR 'decadion':ti,ab,kw OR 'decadran':ti,ab,kw OR 'decadron':ti,ab,kw OR 'decadronal':ti,ab,kw OR 'decadrone':ti,ab,kw OR 'decaesadril':ti,ab,kw OR 'decagel':ti,ab,kw OR 'decaject':ti,ab,kw OR 'decalix':ti,ab,kw OR 'decamethasone':ti,ab,kw OR 'decasone':ti,ab,kw OR 'decaspray':ti,ab,kw OR 'decasterolone':ti,ab,kw OR 'decdan':ti,ab,kw OR 'decilone':ti,ab,kw OR 'decofluor':ti,ab,kw OR 'dectancyl':ti,ab,kw OR 'dekacort':ti,ab,kw OR 'delladec':ti,ab,kw OR 'deltafluoren':ti,ab,kw OR 'deltafluorene':ti,ab,kw OR 'dergramin':ti,ab,kw OR 'deronil':ti,ab,kw OR 'desacort':ti,ab,kw OR 'desacortone':ti,ab,kw OR 'desadrene':ti,ab,kw OR 'desalark':ti,ab,kw OR 'desameton':ti,ab,kw OR 'desametone':ti,ab,kw OR 'desigdron':ti,ab,kw OR 'dexa cortisyl':ti,ab,kw OR 'dexa dabrosan':ti,ab,kw OR 'dexa korti':ti,ab,kw OR 'dexa scherosan':ti,ab,kw OR 'dexa scherozon':ti,ab,kw OR 'dexa scherozone':ti,ab,kw OR 'dexa-p':ti,ab,kw OR 'dexacen 4':ti,ab,kw OR 'dexachel':ti,ab,kw OR 'dexacollyre':ti,ab,kw OR 'dexacort':ti,ab,kw OR 'dexacortal':ti,ab,kw OR 'dexacorten':ti,ab,kw OR 'dexacortin':ti,ab,kw OR 'dexacortisyl':ti,ab,kw OR 'dexadabroson':ti,ab,kw OR 'dexadecadrol':ti,ab,kw OR 'dexadrol':ti,ab,kw OR 'dexafarma':ti,ab,kw OR 'dexagel':ti,ab,kw OR 'dexagen':ti,ab,kw OR 'dexahelvacort':ti,ab,kw OR 'dexakorti':ti,ab,kw OR 'dexalien':ti,ab,kw OR 'dexaliquid geriasan':ti,ab,kw OR 'dexalocal':ti,ab,kw OR 'dexame':ti,ab,kw OR 'dexamecortin':ti,ab,kw OR 'dexameson':ti,ab,kw OR 'dexamesone':ti,ab,kw OR 'dexametason':ti,ab,kw OR 'dexametasone':ti,ab,kw OR 'dexameth':ti,ab,kw OR 'dexamethason':ti,ab,kw OR 'dexamethasone':ti,ab,kw OR 'dexamethazon':ti,ab,kw OR 'dexamethazone':ti,ab,kw OR 'dexamethonium':ti,ab,kw OR 'dexamonozon':ti,ab,kw OR 'dexan':ti,ab,kw OR 'dexane':ti,ab,kw OR 'dexano':ti,ab,kw OR 'dexapolcort':ti,ab,kw OR 'dexapot':ti,ab,kw OR 'dexascheroson':ti,ab,kw OR 'dexascherozon':ti,ab,kw OR 'dexascherozone':ti,ab,kw OR 'dexason':ti,ab,kw OR 'dexasone':ti,ab,kw OR 'dexinoral':ti,ab,kw OR 'dexionil':ti,ab,kw OR 'dexmethsone':ti,ab,kw OR 'dexona':ti,ab,kw OR 'dexone':ti,ab,kw OR 'dexpak taperpak':ti,ab,kw OR 'dextelan':ti,ab,kw OR 'dextenza':ti,ab,kw OR 'dextrasone':ti,ab,kw OR 'dexycu':ti,ab,kw OR 'dexycu kit':ti,ab,kw OR 'dezone':ti,ab,kw OR 'dibasona':ti,ab,kw OR 'doxamethasone':ti,ab,kw OR 'esacortene':ti,ab,kw OR 'ex s1':ti,ab,kw OR 'exadion':ti,ab,kw OR 'exadione':ti,ab,kw OR 'firmalone':ti,ab,kw OR 'fluormethyl prednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolon':ti,ab,kw OR 'fluormethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fluormone':ti,ab,kw OR 'fluorocort':ti,ab,kw OR 'fluorodelta':ti,ab,kw OR 'fluoromethylprednisolone':ti,ab,kw OR 'fortecortin':ti,ab,kw OR 'gammacorten':ti,ab,kw OR 'gammacortene':ti,ab,kw OR 'glensoludex':ti,ab,kw OR 'grosodexon':ti,ab,kw OR 'grosodexone':ti,ab,kw OR 'hemady':ti,ab,kw OR 'hexadecadiol':ti,ab,kw OR 'hexadecadrol':ti,ab,kw OR 'hexadiol':ti,ab,kw OR 'hexadrol':ti,ab,kw OR 'isicort':ti,ab,kw OR 'isnacort':ti,ab,kw OR 'isopto dex':ti,ab,kw OR 'isopto maxidex':ti,ab,kw OR 'isoptodex':ti,ab,kw OR 'isoptomaxidex':ti,ab,kw OR 'isv 305':ti,ab,kw OR 'isv305':ti,ab,kw OR 'lokalison f':ti,ab,kw OR 'loverine':ti,ab,kw OR 'luxazone':ti,ab,kw OR 'marvidione':ti,ab,kw OR 'maxidex':ti,ab,kw OR 'mediamethasone':ti,ab,kw OR 'megacortin':ti,ab,kw OR 'mephameson':ti,ab,kw OR 'mephamesone':ti,ab,kw OR 'metasolon':ti,ab,kw OR 'metasolone':ti,ab,kw OR 'methazon ion':ti,ab,kw OR 'methazone ion':ti,ab,kw OR 'methazonion':ti,ab,kw OR 'methazonione':ti,ab,kw OR 'metisone lafi':ti,ab,kw OR 'mexasone':ti,ab,kw OR	

	'millicorten':ti,ab,kw OR 'millicortenol':ti,ab,kw OR 'mk 125':ti,ab,kw OR 'mk125':ti,ab,kw OR 'mymethasone':ti,ab,kw OR 'neoforderx':ti,ab,kw OR 'neofordex':ti,ab,kw OR 'nisomethasona':ti,ab,kw OR 'nodexon':ti,ab,kw OR 'novocort':ti,ab,kw OR 'nsc 34521':ti,ab,kw OR 'nsc34521':ti,ab,kw OR 'oftan-dexa':ti,ab,kw OR 'opticorten':ti,ab,kw OR 'opticortinol':ti,ab,kw OR 'oradexan':ti,ab,kw OR 'oradexon':ti,ab,kw OR 'oradexone':ti,ab,kw OR 'orgadrone':ti,ab,kw OR 'oto 104':ti,ab,kw OR 'oto104':ti,ab,kw OR 'ozurdex':ti,ab,kw OR 'perazone':ti,ab,kw OR 'pidexon':ti,ab,kw OR 'policort':ti,ab,kw OR 'posurdex':ti,ab,kw OR 'predni f tablinen':ti,ab,kw OR 'predni-f':ti,ab,kw OR 'prednisolone f':ti,ab,kw OR 'prodexona':ti,ab,kw OR 'prodexone':ti,ab,kw OR 'sanamethasone':ti,ab,kw OR 'santenson':ti,ab,kw OR 'santeson':ti,ab,kw OR 'sawasone':ti,ab,kw OR 'sk 0503':ti,ab,kw OR 'sk0503':ti,ab,kw OR 'solurex':ti,ab,kw OR 'solurex la':ti,ab,kw OR 'spoloven':ti,ab,kw OR 'spt 2101':ti,ab,kw OR 'spt2101':ti,ab,kw OR 'sterasone':ti,ab,kw OR 'thilodexine':ti,ab,kw OR 'triamcimetil':ti,ab,kw OR 'vexamet':ti,ab,kw OR 'visumetazone':ti,ab,kw OR 'visumethazone':ti,ab,kw OR 'zeqmelit':ti,ab,kw OR 'prednisolone pivalate'/exp OR 'mecortolon':ti,ab,kw OR 'prednisolone 21 trimethylacetate':ti,ab,kw OR 'prednisolone pivalate':ti,ab,kw OR 'prednisolone trimethylacetate':ti,ab,kw OR 'ultracortenol':ti,ab,kw OR 'fluorometholone'/exp OR 'cortilet':ti,ab,kw OR 'delmeson':ti,ab,kw OR 'delmesone':ti,ab,kw OR 'efflumidex':ti,ab,kw OR 'eflone':ti,ab,kw OR 'flosef':ti,ab,kw OR 'fluaton':ti,ab,kw OR 'flucon':ti,ab,kw OR 'fluforte liquifilm':ti,ab,kw OR 'flulon':ti,ab,kw OR 'flumelon':ti,ab,kw OR 'flumetholon':ti,ab,kw OR 'flumetholone':ti,ab,kw OR 'flumex':ti,ab,kw OR 'flumexo':ti,ab,kw OR 'fluometholone':ti,ab,kw OR 'fluoph':ti,ab,kw OR 'fluor-op':ti,ab,kw OR 'fluorlon':ti,ab,kw OR 'fluorlon lavsan':ti,ab,kw OR 'fluormetholon':ti,ab,kw OR 'fluoromethalone':ti,ab,kw OR 'fluorometholone':ti,ab,kw OR 'fluoropos':ti,ab,kw OR 'fml damla':ti,ab,kw OR 'fml forte':ti,ab,kw OR 'fml liquifilm':ti,ab,kw OR 'fuluson':ti,ab,kw OR 'isopto flucon':ti,ab,kw OR 'loticort':ti,ab,kw OR 'methasite':ti,ab,kw OR 'oxylone':ti,ab,kw	
#5	#3 OR #4	476184
#6	#1 AND #2 AND #5	2051
#7	#6 AND [2014-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	877
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR ((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	1046265
#9	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4071154
#10	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8322470
#11	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR	15248854

	controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR ((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#12	#7 AND #8 – SR's	63
#13	#7 AND #9 NOT #12 – RCT's	82
#14	#7 AND (#10 OR #11) NOT (#12 OR #13) – Observationele studies	358
#15	#12 OR #13 OR #14	503

Zoekstrategie Ovid/Medline 18-7-2024

#	Searches	Results
1	exp Infant/ or exp Child/ or exp Pediatrics/ or exp Minors/ or exp Adolescent/ or (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw.	5056127
2	exp Uveomeningoencephalitic Syndrome/ or exp Uveitis/ or exp Panuveitis/ or panuveitis.ti,ab,kf. or uveiti*.ti,ab,kf. or chorioretiniti*.ti,ab,kf. or retiniti*.ti,ab,kf. or scleriti*.ti,ab,kf. or vitriti*.ti,ab,kf. or iriti*.ti,ab,kf. or iridocycliti*.ti,ab,kf. or pars planiti*.ti,ab,kf. or chorioiditi*.ti,ab,kf. or uveo meningiti**.ti,ab,kf. or uveo meningo encephaliti*.ti,ab,kf. or uveomeningiti*.ti,ab,kf. or uveomeningoencephaliti*.ti,ab,kf.	62054
3	exp Janus Kinase Inhibitors/ or exp Janus Kinases/ or ((jak or janus) adj3 inhibitor*).ti,ab,kf. or janus kinase.ti,ab,kf. or cgb500.ti,ab,kf. or cp 690 550.ti,ab,kf. or cp 690550 10.ti,ab,kf. or cp690 550.ti,ab,kf. or cp690550.ti,ab,kf. or jaquinus.ti,ab,kf. or tasocitinib.ti,ab,kf. or tofacitinib.ti,ab,kf. or xeljanz.ti,ab,kf. or baricitinib.ti,ab,kf. or incb028050.ti,ab,kf. or olumiant.ti,ab,kf.	26645
4	exp Prednisolone/ or exp Dexamethasone/ or exp Fluorometholone/ or adelcort.ti,ab,kf. or antisolon.ti,ab,kf. or antisolone.ti,ab,kf. or aprednislon.ti,ab,kf. or aprednislone.ti,ab,kf. or benisolon.ti,ab,kf. or benisolone.ti,ab,kf. or berisolon.ti,ab,kf. or berisolone.ti,ab,kf. or caberdelta.ti,ab,kf. or capsoid.ti,ab,kf. or co hydeltra.ti,ab,kf. or codelcortone.ti,ab,kf. or compresolon.ti,ab,kf. or cortadeltona.ti,ab,kf. or cortadeltone.ti,ab,kf. or cortalone.ti,ab,kf. or cortelinter.ti,ab,kf. or cortisolone.ti,ab,kf. or cotolone.ti,ab,kf. or dacortin.ti,ab,kf. or dacrotin.ti,ab,kf. or decaprednil.ti,ab,kf. or decortin h.ti,ab,kf. or decortril.ti,ab,kf. or dehydro cortex.ti,ab,kf. or dehydro hydrocortison.ti,ab,kf. or dehydro hydrocortisone.ti,ab,kf. or dehydrocortex.ti,ab,kf. or dehydrocortisol.ti,ab,kf. or dehydrocortisole.ti,ab,kf. or dehydrohydrocortison.ti,ab,kf. or dehydrohydrocortisone.ti,ab,kf. or delcortol.ti,ab,kf. or delta cortef.ti,ab,kf. or delta cortril.ti,ab,kf. or delta ef cortelan.ti,ab,kf. or delta f.ti,ab,kf. or delta hycortol.ti,ab,kf. or delta hydrocortison.ti,ab,kf. or delta hydrocortisone.ti,ab,kf. or delta ophticor.ti,ab,kf. or delta stab.ti,ab,kf. or delta1 dehydrocortisol.ti,ab,kf. or delta1 dehydrohydrocortisone.ti,ab,kf. or delta1 hydrocortisone.ti,ab,kf. or deltacortef.ti,ab,kf. or deltacortenolo.ti,ab,kf. or deltacortil.ti,ab,kf. or deltacortoil.ti,ab,kf. or deltacortril.ti,ab,kf. or deltaderm.ti,ab,kf. or deltaglycortril.ti,ab,kf. or deltahycortol.ti,ab,kf. or deltahydrocortison.ti,ab,kf. or deltahydrocortisone.ti,ab,kf. or deltaophticor.ti,ab,kf. or deltasolone.ti,ab,kf. or deltastab.ti,ab,kf. or deltidrosol.ti,ab,kf. or deltisilone.ti,ab,kf. or deltisolon.ti,ab,kf. or deltisolone.ti,ab,kf. or deltolasson.ti,ab,kf. or deltolassone.ti,ab,kf. or	151503

	deltosona.ti,ab,kf. or deltosone.ti,ab,kf. or depo-predate.ti,ab,kf. or dermosolon.ti,ab,kf. or dhasolone.ti,ab,kf. or di adreson f.ti,ab,kf. or di adresone f.ti,ab,kf. or diadreson f.ti,ab,kf. or diadresone f.ti,ab,kf. or dicortol.ti,ab,kf. or domucortone.ti,ab,kf. or encortelon.ti,ab,kf. or encortelone.ti,ab,kf. or encortolon.ti,ab,kf. or equisolon.ti,ab,kf. or fernisolone-p.ti,ab,kf. or glistelone.ti,ab,kf. or hefasolon.ti,ab,kf. or hostacortin h.ti,ab,kf. or hydeltra.ti,ab,kf. or hydeltrone.ti,ab,kf. or hydrelta.ti,ab,kf. or hydrocortancyl.ti,ab,kf. or hydrocortidelt.ti,ab,kf. or hydrodeltalone.ti,ab,kf. or hydrodeltisone.ti,ab,kf. or hydroretrocortin.ti,ab,kf. or hydroretrocortine.ti,ab,kf. or inflanefran.ti,ab,kf. or insolone.ti,ab,kf. or keteocort h.ti,ab,kf. or key-pred.ti,ab,kf. or lenisolone.ti,ab,kf. or leocortol.ti,ab,kf. or liquipred.ti,ab,kf. or mediasolone.ti,ab,kf. or meprisolon.ti,ab,kf. or meprisolone.ti,ab,kf. or metacortalon.ti,ab,kf. or metacortalone.ti,ab,kf. or metacortandralon.ti,ab,kf. or metacortandralone.ti,ab,kf. or metacortelone.ti,ab,kf. or meti derm.ti,ab,kf. or meticortelone.ti,ab,kf. or metiderm.ti,ab,kf. or morlone.ti,ab,kf. or mydrapred.ti,ab,kf. or nanocort.ti,ab,kf. or neo delta.ti,ab,kf. or nisolon.ti,ab,kf. or nisolone.ti,ab,kf. or nsc 9120.ti,ab,kf. or nsc9120.ti,ab,kf. or opredsone.ti,ab,kf. or panafcortelone.ti,ab,kf. or panafcortolone.ti,ab,kf. or panafort.ti,ab,kf. or paracortol.ti,ab,kf. or phlogex.ti,ab,kf. or pre cortisyl.ti,ab,kf. or preconin.ti,ab,kf. or precortalon.ti,ab,kf. or precortancyl.ti,ab,kf. or precortisyl.ti,ab,kf. or pred-ject-50.ti,ab,kf. or predacort 50.ti,ab,kf. or predaject-50.ti,ab,kf. or predalone 50.ti,ab,kf. or predartrina.ti,ab,kf. or predartrine.ti,ab,kf. or predate-50.ti,ab,kf. or predeltilone.ti,ab,kf. or predisole.ti,ab,kf. or predisyr.ti,ab,kf. or predne dome.ti,ab,kf. or prednecort.ti,ab,kf. or prednedome.ti,ab,kf. or prednelan.ti,ab,kf. or predni coelin.ti,ab,kf. or predni h tablinen.ti,ab,kf. or predni-helvacort.ti,ab,kf. or prednicoelin.ti,ab,kf. or prednicort.ti,ab,kf. or prednicortelone.ti,ab,kf. or prednifor drops.ti,ab,kf. or predniment.ti,ab,kf. or predniretard.ti,ab,kf. or prednis.ti,ab,kf. or prednisil.ti,ab,kf. or prednisolon.ti,ab,kf. or prednisolona.ti,ab,kf. or prednisolone.ti,ab,kf. or prednisolone alcohol.ti,ab,kf. or prednivet.ti,ab,kf. or prednorsolon.ti,ab,kf. or prednorsolone.ti,ab,kf. or predonine.ti,ab,kf. or predorgasolona.ti,ab,kf. or predorgasolone.ti,ab,kf. or prelon.ti,ab,kf. or prelone.ti,ab,kf. or prenilone.ti,ab,kf. or prenin.ti,ab,kf. or prenolone.ti,ab,kf. or preventan.ti,ab,kf. or prezolon.ti,ab,kf. or rubycort.ti,ab,kf. or scherisolon.ti,ab,kf. or scherisolona.ti,ab,kf. or serilone.ti,ab,kf. or solondo.ti,ab,kf. or solone.ti,ab,kf. or solupren.ti,ab,kf. or soluprene.ti,ab,kf. or spiricort.ti,ab,kf. or spolotane.ti,ab,kf. or sterane.ti,ab,kf. or sterolone.ti,ab,kf. or supercortisol.ti,ab,kf. or supercortizol.ti,ab,kf. or taracortelone.ti,ab,kf. or walesolone.ti,ab,kf. or wysolone.ti,ab,kf. or adrecort.ti,ab,kf. or adrenocot.ti,ab,kf. or aeroseb dex.ti,ab,kf. or aeroseb-d.ti,ab,kf. or aeroseb-dex.ti,ab,kf. or aflucoson.ti,ab,kf. or aflucosone.ti,ab,kf. or alfalyl.ti,ab,kf. or anaflogistico.ti,ab,kf. or aphtasolon.ti,ab,kf. or arcodexan.ti,ab,kf. or arcodexane.ti,ab,kf. or artrosone.ti,ab,kf. or auxiron.ti,ab,kf. or azium.ti,ab,kf. or baycadron.ti,ab,kf. or bidexol.ti,ab,kf. or bisu ds.ti,ab,kf. or calonat.ti,ab,kf. or cebedex.ti,ab,kf. or cetadexon.ti,ab,kf. or colofoam.ti,ab,kf. or corsona.ti,ab,kf. or corsone.ti,ab,kf. or cortastat.ti,ab,kf. or cortidex.ti,ab,kf. or cortidexason.ti,ab,kf. or cortidrona.ti,ab,kf. or cortidrone.ti,ab,kf. or cortisumman.ti,ab,kf. or dacortina fuerte.ti,ab,kf. or dacortine fuerte.ti,ab,kf. or dalalone.ti,ab,kf. or danasone.ti,ab,kf. or de-sone la.ti,ab,kf. or decacortin.ti,ab,kf. or decadeltosona.ti,ab,kf. or decadeltosone.ti,ab,kf. or decaderm.ti,ab,kf. or decadion.ti,ab,kf. or decadran.ti,ab,kf. or decadron.ti,ab,kf. or decadronal.ti,ab,kf. or decadrone.ti,ab,kf. or decaesadril.ti,ab,kf. or decagel.ti,ab,kf. or decaject.ti,ab,kf. or decalix.ti,ab,kf. or decamethasone.ti,ab,kf. or decasone.ti,ab,kf. or decaspray.ti,ab,kf. or decasterolone.ti,ab,kf. or decdan.ti,ab,kf. or decilone.ti,ab,kf. or decofluor.ti,ab,kf. or dectancyl.ti,ab,kf. or dekacort.ti,ab,kf. or delladec.ti,ab,kf. or deltafluoren.ti,ab,kf. or deltafluorene.ti,ab,kf. or dergramin.ti,ab,kf. or deronil.ti,ab,kf. or desacort.ti,ab,kf. or desacortone.ti,ab,kf. or desadrene.ti,ab,kf. or desalark.ti,ab,kf. or desameton.ti,ab,kf. or desametone.ti,ab,kf. or desigdron.ti,ab,kf. or dexa cortisyl.ti,ab,kf. or dexa dabrosan.ti,ab,kf. or dexa korti.ti,ab,kf. or dexa scherosan.ti,ab,kf. or dexa scherozon.ti,ab,kf. or dexa scherozone.ti,ab,kf. or dexa-p.ti,ab,kf. or dexacen 4.ti,ab,kf. or dexachel.ti,ab,kf. or dexacollyre.ti,ab,kf. or dexacort.ti,ab,kf. or dexacortal.ti,ab,kf. or dexacorten.ti,ab,kf. or dexacortin.ti,ab,kf. or dexacortisyl.ti,ab,kf. or dexadabroson.ti,ab,kf. or dexadecadrol.ti,ab,kf. or dexadrol.ti,ab,kf. or dexafarma.ti,ab,kf. or dexagel.ti,ab,kf. or dexagen.ti,ab,kf. or dexahelvacort.ti,ab,kf. or dexakorti.ti,ab,kf. or dexalien.ti,ab,kf. or dexaliquid geriasan.ti,ab,kf. or dexalocal.ti,ab,kf. or dexame.ti,ab,kf. or dexamecortin.ti,ab,kf. or dexameson.ti,ab,kf. or dexamesone.ti,ab,kf. or dexametason.ti,ab,kf. or dexametasone.ti,ab,kf. or dexameth.ti,ab,kf. or dexamethason.ti,ab,kf. or dexamethasone.ti,ab,kf. or dexamethazon.ti,ab,kf. or dexamethazone.ti,ab,kf. or dexamethonium.ti,ab,kf. or dexamonozon.ti,ab,kf. or dexan.ti,ab,kf. or dexane.ti,ab,kf. or dexano.ti,ab,kf. or dexapolcort.ti,ab,kf. or dexapot.ti,ab,kf. or dexascheroson.ti,ab,kf. or dexascherozon.ti,ab,kf. or dexascherozone.ti,ab,kf. or dexason.ti,ab,kf. or dexasone.ti,ab,kf. or dexinoral.ti,ab,kf. or dexionil.ti,ab,kf. or dexmethsone.ti,ab,kf. or dexona.ti,ab,kf. or	

	dexone.ti,ab,kf. or dexpak taperpak.ti,ab,kf. or dextelan.ti,ab,kf. or dextenza.ti,ab,kf. or dextrasone.ti,ab,kf. or dexycu.ti,ab,kf. or dexycu kit.ti,ab,kf. or dezone.ti,ab,kf. or dibasona.ti,ab,kf. or doxamethasone.ti,ab,kf. or esacortene.ti,ab,kf. or exp s1:ti,ab,kw/ or exadion.ti,ab,kf. or exadione.ti,ab,kf. or firmalone.ti,ab,kf. or fluormethyl prednisolone.ti,ab,kf. or fluormethylprednisolon.ti,ab,kf. or fluormethylprednisolone.ti,ab,kf. or fluormone.ti,ab,kf. or fluorocort.ti,ab,kf. or fluorodelta.ti,ab,kf. or fluoromethylprednisolone.ti,ab,kf. or fortecortin.ti,ab,kf. or gammacorten.ti,ab,kf. or gammacortene.ti,ab,kf. or glensoludex.ti,ab,kf. or grosodexon.ti,ab,kf. or grosodexone.ti,ab,kf. or hemady.ti,ab,kf. or hexadecadiol.ti,ab,kf. or hexadecadrol.ti,ab,kf. or hexadiol.ti,ab,kf. or hexadrol.ti,ab,kf. or isicort.ti,ab,kf. or isnacort.ti,ab,kf. or isopto dex.ti,ab,kf. or isopto maxidex.ti,ab,kf. or isoptodex.ti,ab,kf. or isoptomaxidex.ti,ab,kf. or isv 305.ti,ab,kf. or isv305.ti,ab,kf. or lokalison f.ti,ab,kf. or loverine.ti,ab,kf. or luxazone.ti,ab,kf. or marvidione.ti,ab,kf. or maxidex.ti,ab,kf. or mediamethasone.ti,ab,kf. or megacortin.ti,ab,kf. or mephameson.ti,ab,kf. or mephamesone.ti,ab,kf. or metasolon.ti,ab,kf. or metasolone.ti,ab,kf. or methazon ion.ti,ab,kf. or methazone ion.ti,ab,kf. or methazonion.ti,ab,kf. or methazonione.ti,ab,kf. or metisone lafi.ti,ab,kf. or mexasone.ti,ab,kf. or millicorten.ti,ab,kf. or millicortenol.ti,ab,kf. or mk 125.ti,ab,kf. or mk125.ti,ab,kf. or mymethasone.ti,ab,kf. or neoforderx.ti,ab,kf. or neofordex.ti,ab,kf. or nisomethasona.ti,ab,kf. or nodexon.ti,ab,kf. or novocort.ti,ab,kf. or nsc 34521.ti,ab,kf. or nsc34521.ti,ab,kf. or oftan-dexa.ti,ab,kf. or opticorten.ti,ab,kf. or opticortinol.ti,ab,kf. or oradexan.ti,ab,kf. or oradexon.ti,ab,kf. or oradexone.ti,ab,kf. or orgadrone.ti,ab,kf. or oto 104.ti,ab,kf. or oto104.ti,ab,kf. or ozurdex.ti,ab,kf. or perazone.ti,ab,kf. or pidexon.ti,ab,kf. or policort.ti,ab,kf. or posurdex.ti,ab,kf. or predni f tablinen.ti,ab,kf. or predni-f.ti,ab,kf. or prednisolone f.ti,ab,kf. or prodexona.ti,ab,kf. or prodexone.ti,ab,kf. or sanamethasone.ti,ab,kf. or santenson.ti,ab,kf. or santeson.ti,ab,kf. or sawasone.ti,ab,kf. or "sk 0503".ti,ab,kf. or sk0503.ti,ab,kf. or solurex.ti,ab,kf. or solurex la.ti,ab,kf. or spoloven.ti,ab,kf. or spt 2101.ti,ab,kf. or spt2101.ti,ab,kf. or sterasone.ti,ab,kf. or thilodexine.ti,ab,kf. or triamcimetil.ti,ab,kf. or vexamet.ti,ab,kf. or visumetazone.ti,ab,kf. or visumethazone.ti,ab,kf. or zeqmelit.ti,ab,kf. or mecortolon.ti,ab,kf. or prednisolone 21 trimethylacetate.ti,ab,kf. or prednisolone pivalate.ti,ab,kf. or prednisolone trimethylacetate.ti,ab,kf. or ultracortenol.ti,ab,kf. or cortilet.ti,ab,kf. or delmeson.ti,ab,kf. or delmesone.ti,ab,kf. or efflumidex.ti,ab,kf. or eflone.ti,ab,kf. or flosef.ti,ab,kf. or fluaton.ti,ab,kf. or flucon.ti,ab,kf. or fluforte liquifilm.ti,ab,kf. or flulon.ti,ab,kf. or flumelon.ti,ab,kf. or flumetholon.ti,ab,kf. or flumetholone.ti,ab,kf. or flumex.ti,ab,kf. or flumexo.ti,ab,kf. or fluorometholone.ti,ab,kf. or fluoph.ti,ab,kf. or fluor-op.ti,ab,kf. or fluorlon.ti,ab,kf. or fluorlon lavsan.ti,ab,kf. or fluormetholon.ti,ab,kf. or fluoromethalone.ti,ab,kf. or fluorometholone.ti,ab,kf. or fluoropos.ti,ab,kf. or fml damla.ti,ab,kf. or fml forte.ti,ab,kf. or fml liquifilm.ti,ab,kf. or fuluson.ti,ab,kf. or isopto flucon.ti,ab,kf. or loticort.ti,ab,kf. or methasite.ti,ab,kf. or oxylone.ti,ab,kf.	
5	3 or 4	177750
6	1 and 2 and 5	564
7	limit 6 to yr="2014 -Current"	203
8	7 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	194
9	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	760223
10	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind$3 or mask$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2751995

11	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4778162
12	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5738661
13	8 and 9 – SR's	9
14	(8 and 10) not 13 – RCT's	25
15	(8 and (11 or 12)) not (13 or 14) – Observationele studies	67
16	13 or 14 or 15	101

Module 11 Organisatie van zorg

Organisatie van zorg bevat de volgende onderdelen:

- 11.1: multidisciplinaire zorg
- 11.2: verwijzing naar de derde lijn

Module 11.1 Multidisciplinaire zorg

Uitgangsvraag
Hoe dient de multidisciplinaire zorg rond de patiënt met uveitis te worden vormgegeven?

Inleiding
Uveitis komt niet vaak voor (58 op de 100.000 Nederlanders) en een snel visus-bedreigende variant is nog zeldzamer. Uveitis kan een solitaire aandoening zijn maar ook onderdeel uitmaken van een systeemziekte. Adequate behandeling van uveitis, met name van de visus bedreigende varianten, is van groot belang. Aangezien uveitis in het merendeel van de gevallen een chronisch beloop kent, is langdurige behandeling over meerdere jaren nodig. De behandeling bestaat vaak uit een immuunsuppressieve therapie welke wordt verleend door een multidisciplinair team van oogartsen, reumatologen / immunologen of andere betrokken specialismen afhankelijk van de onderliggende aandoening. De langdurige en intensieve therapie heeft grote implicaties op het leven van de patiënt en zijn omgeving. Veelal zal de patiënt gebaat zijn bij zorg in de regio al dan niet in shared-care met een expertise centrum.

Samenvatting literatuur
Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat de werkgroep het antwoord op de vraag niet kan halen uit al bekende literatuur. De aanbevelingen en overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek en internationale richtlijnen.

Overwegingen
Bij alle varianten van uveitis, behoudens bij een eerste episode van (milde) uveitis anterior, wordt aanbevolen dat de oogarts een screening verricht naar een onderliggende systeemziekten zoals vermeld in de module vaststellen oorzaak uveitis. Daarnaast is een verwijzing naar de polikliniek reumatologie of interne geneeskunde/ immunologie van belang voor de diagnostiek indien er ook systemische klachten zijn. Bij ongeveer de helft van de patiënten kan er uiteindelijk géén onderliggende systeemziekte worden aangetoond.

Voor diagnostiek en behandeling van uveitis bij kinderen: zie module Behandeling van uveitis bij kinderen

Multidisciplinaire zorg
De zorg voor patiënten met uveitis zal veelal in een multidisciplinair team plaatsvinden, omdat uveitis vaak onderdeel is van een systeemziekte. Uveitis kan ook de eerste uiting zijn van een systeemziekte. In veel gevallen is verwijzing naar een medebehandelaar (reumatoloog/internist immunoloog) geindiceerd voor vaststellen en monitoren van eventuele bijkomende pathologie. Ook voor de behandeling met immunosuppressieve therapie is de oogarts aangewezen op de expertise van een medebehandelaar met expertise op het gebied van immunosuppressieve therapie (veelal de reumatoloog/internist-immunoloog). Goede afstemming van ziekte-activiteit (oog/systemisch) is dan noodzakelijk (van Bentum, 2021). Het is de verantwoordelijkheid van de oogarts om de medebehandelaar te informeren over de activiteit van de uveitis en de response op behandeling.

Taken en verantwoordelijkheden oogarts:

- stelt de indicatie voor de behandeling van de uveitis (immuunsuppressieve medicatie), zowel starten, continueren, afbouwen, als stoppen en stemt dit af met de medebehandelaar;
- monitort het effect van de immunosuppresieve medicatie op de uveitis-activiteit;
- verwijst naar de medebehandelaar voor (begeleiding van) immunosuppressieve medicatie bij de volgende indicaties:
    - Een te verwachten langdurige behandeling (> 3 maanden) met orale steroïden afhankelijkheid;
    - Ernstige visusbedreigende uveitis (waarbij geen tijd is voor het monitoren van de effectiviteit van een conventionele synthetische (cs) disease modyfing antireumatische drug [DMARD]);
    - Heftige HLA-B27 geassocieerde uveitis met een grote recidief kans zonder of met bijkomende spondyloartritis;
- het voorschrijven van de medicatie voor de behandeling van de uveitis, tenzij het lokaal anders is geregeld;
- de frequentie van terugkoppeling/verslaglegging door de oogarts naar de medebehandelaar is afhankelijk van de specifieke situatie maar is minimaal 2 keer per jaar, en altijd bij beleidswijzigingen van systemische medicatie.

Taken en verantwoordelijkheden reumatoloog/internist-immunoloog

Indicaties voor verwijzing naar reumatoloog/internist-immunoloog voor multidisciplinaire zorg met bijbehorende taken / verantwoordelijkheden voor de reumatoloog/internist-immunoloog:

- Bijkomende systemische pathologie;
- Diagnostiek naar een mogelijke systeemziekte;
- Informatieverstrekking aan oogarts en de patiënt over systemische immunosuppressieve therapie inclusief voor- en nadelen;
- Het opstarten en monitoren (toxiciteitsmonitoring) van systemische immunsuppressieve therapie;
- Op indicatie (bijv. bij intolerantie) koppelt de medebehandalaar dit terug aan de oogarts;

Zie ook modules Competenties voor behandelaar biologicals en Toxiciteits monitoring DMARDS

Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie

Wanneer systemisch immuunsupressieve behandeling nodig is, worden de relevante medisch specialisten zoals reumatoloog/ internist- immunoloog in medebehandeling gevraagd. De keuze van het middel dient plaats te vinden in nauw overleg tussen de oogarts en de betreffende medebehandelaar, aangezien niet alle immuunsupressieve medicatie in het kader van systeemziekten in dezelfde mate effectief zijn voor de ogen als voor de andere eventueel betrokken organen. De dosering en de monitoring op toxiciteit wordt verricht onder supervisie van een reumatoloog of internist-immunoloog of een andere specialist met ervaring van deze medicatie in de rol van medebehandelaar. Dit betreft ook patiënten waar geen systeemziekte is aangetoond. Voor monitoring van systemische immunosuppressie verwijzen we naar de richtlijnen Toxiciteitsmonitoring en Biologicals.

Afbouw medicatie

De systemische immunosuppressie wordt in de regel afgebouwd als de uveitis minimaal 2 jaar inactief is. De afbouw gebeurt geleidelijk en meestal met stappen van 6 maanden, omdat vaak het effect van verlagen van systemische immunosuppressie na 6 maanden zichtbaar wordt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Voor patiënten is het een prettig idee als er vanuit een team met verschillende expertisegebieden over de optimale behandeling nagedacht wordt. Het nadeel kan zijn dat betrokkenheid van meerdere medebehandelaren kan leiden tot extra ziekenhuisbezoeken voor de patiënt. De voorkeur is om in huis te regelen dat deze afspraken zoveel mogelijk op elkaar worden afgestemd. Daarnaast is het van belang dat voor de patiënt duidelijk is bij wie de patiënt terecht kan en een vast aanspreekpunt heeft.

Kosten
Een betere afstemming tussen de oogarts en medebehandelaren zal mogelijk tot minder complicaties van uveitis leiden, waardoor de zorgkosten ook lager zullen uitvallen. Indien een patiënt tijdig wordt besproken voor advies met medebehandelaren zal er wellicht tijdiger effectief behandeld worden. De kosten van behandeling zullen lager uitvallen en er zal wellicht minder toxiciteit van steroid-behandeling ontstaan, doordat langdurig corticosteroïdgebruik zoveel mogelijk wordt voorkomen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De voorwaarde van decentralisatie van zorg is dat de oogarts en de medebehandelaar optrekken als een multidisciplinair team in zorg voor patiënten met uveitis. De communicatie binnen het multidisciplinaire team is hierbij cruciaal, waarbij de oogarts de overige specialisten moet informeren over de ziekte-activiteit. Tijdige afstemming met een tertiair centrum is essentieel in geval van complexe uveitis.

Duurzaamheid
In het kader van duurzaamheid op het vlak van medicatie zijn de volgende aspecten van belang:

- Schrijf medicijnen gepast voor om medicijnverspilling te beperken.
- Het is niet bekend of er verschil is in milieu-impact tussen topicale en orale therapie. Van intraveneuze medicatie is wel bekend dat dit een grotere milieu-impact heeft, omdat deze behandeling veelal gebeurt in dagbehandeling. Hierbij wordt meer materiaal, veelal disposable, verbruikt dan bij orale systemische therapie.
- Het productieproces van oogdruppels en tabletten is heel verschillend met mogelijk een verschil in milieu-impact. Dit is nog niet goed onderzocht. Er is wel een studie waarin verschillen in milieu-impact tussen diverse orale geneesmiddelen zijn vergeleken. Hieruit blijkt een grote variatie per medicijn: 8,47 $kgCO_2eq$/doos (mediaan 1,46 $kgCO_2eq$, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,34 tot 73,98) (Piffoux, 2024).
- Mogelijk leidt betrokkenheid van meer behandelaren tot meer ziekenhuisbezoeken voor de patiënt (meer reisbewegingen, dus hogere CO_2 uitstoot).

Aanbevelingen
Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten
De behandeling van patiënten met uveitis door een multidisciplinair team zal tot verbetering van uitkomsten voor de patiënt en de kwaliteit van zorg leiden. De patiënten zullen eerder gediagnosticeerd worden met een systemische aandoening. De behandeling met systemische immunosuppressieve therapie in een multidisciplinair team zal effectiever zijn en tot minder toxiciteit van steroïden leiden.

Verwijs patiënten met uveitis voor multidisciplinaire zorg naar de reumatoloog/internist-immunoloog en/of ander specialisme bij het volgende:

- bijkomende systemische pathologie
- diagnostiek naar een mogelijke systeemziekte
- advies over systemische immunosuppressieve therapie
- toxiciteitsmonitoring systemische therapie (zie ook Toxiciteitsmonitoring bij immuunsuppressiva)

Indicaties voor verwijzing voor systemische immunosuppressiva zijn:

- een te verwachten langdurige behandeling (> 3 maanden) met orale steroïden afhankelijkheid
- ernstige visusbedreigende uveitis (waarbij geen tijd is voor het monitoren van de effectiviteit van een csDMARD)
- heftige HLA-B27 geassocieerde uveitis met een grote recidief kans zonder of met bijkomende spondyloartritis

De oogarts wordt aangeraden om samen met de mede-behandelaar een behandelplan te maken. Afhankelijk van de situatie is de frequentie van terugkoppeling/verslaglegging door de oogarts naar de medebehandelaar minimaal 2 keer per jaar, en altijd bij beleidswijzigingen van systemische medicatie.

De oogarts is verantwoordelijk voor het voorschrijven van medicatie voor oogheelkundige indicatie, tenzij het lokaal anders is geregeld.

Kennislacunes

-

Literatuur

Piffoux M, Le Tellier M, Taillemite Z, Ducrot C, Taillemite S. Carbon footprint of oral medicines using hybrid life cycle assessment. Journal of Cleaner Production. 2024;10-475, id.143576.

Van Bentum RE, Van den Berg JM, Wolf SE, Van der Bijl J, Tan HS, Verbraak FD, van der Horst-Bruinsma IE. Multidisciplinary management of auto-immune ocular diseases in adult patients by ophthalmologists and rheumatologists. Acta Ophthalmol. 2021 Mar;99(2):e164-e170. doi: 10.1111/aos.14548. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749781; PMCID: PMC7984222.

Bijlagen bij hoofdstuk UV11.1 Multidisciplinaire zorg

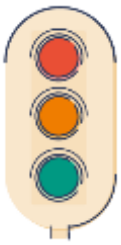
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling (module 11.1) Multidisciplinaire zorg	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **OF** **X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in □ **ORANJE:** gebruik tabel B *X* **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	**X Ongewenste praktijkvariatie** **□ Nieuwe evidentie** **□ Anders** **Toelichting:** Uveitis kan een solitaire aandoening zijn maar ook onderdeel uitmaken van een systeemziekte. De behandeling dient in een substantieel deel van de patiënten te bestaan uit een immuunsuppressieve therapie welke wordt verleend door een multidisciplinair team van oogartsen, reumatologen / immunologen of andere betrokken specialismen afhankelijk van de onderliggende aandoening. Niet altijd worden de betreffende specialisten tijdig betrokken en is onduidelijk wie welke taken heeft in de multidisciplinaire behandeling.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	**□ < 1000** **□ < 5000** **X 5000-40.000** **□ > 40.000**		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	□ **Ja**: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? **X Nee:** de aanbevelingen zijn in deze tabel als 1 set geinterpreteerd. Implementatie- barrieres – kansen en acties worden in zijn geheel geinterpreteerd.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	***Voorbeelden***	**Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?**	**Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?**
a) **Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)**	*Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid*	Er is meer afstemming nodig tussen zorgverleners.	Multidisciplinaire samenwerking zorgt voor een adequate en veiligere behandeling van de patiënt.

b) **Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)**	*Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines*	Het kan voor zorgverleners aantrekkelijker zijn om te continueren hoe zorg momenteel wordt geleverd.	Multidisciplinaire samenwerking zorgt voor een adequate behandeling van de patiënt.
c) **Patiënt/ cliënt (naasten)**	*Kennis, vaardigheden, houding, compliance*	De patiënt kan voor de behandeling mogelijk in contact komen met meerdere behandelaren, en eventueel meer ziekenhuisbezoeken. Er kan verwarring ontstaan bij wie de patiënt met welke vraag terecht kan.	De multidisciplinaire samenwerking kan ervaren worden als een adequatere behandeling zolang duidelijk is wie wat doet in de behandeling.
d) **Sociale context**	*Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap*	Geen	De meerwaarde van multidisciplinaire samenwerking wordt reeds al als positief ervaren
e) **Organisatorische context**	*Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren*	Te weinig tijd voor MDO's, afstemming, ingewikkelde systemen om gegevens te delen.	In sommige centra zijn de structuren al goed ingericht op deze samenwerking. Deze kunnen als voorbeeld dienen.
f) **Economische en politieke context**	*Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)*	Er kan onduidelijkheid bestaan over wie van de behandelaren de medicatie dient voor te schrijven voor wat betreft vergoeding.	Hier dienen intern duidelijke afspraken over te worden gemaakt.
g) **Duurzaamheid**		Betrokkenheid van meer behandelaren kan leiden tot meer ziekenhuisbezoeken voor de patiënt (meer reisbewegingen, dus hogere CO_2 uitstoot)	Geen

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	**x** Patiënt/ cliënt (naaste) **x** Professional **x** Beroepsvereniging: NOG; NIV; NVR **x** Ziekenhuis(bestuurder) □ Zorgverzekeraars/ NZa □ Zorginstituut [duiding nodig] □ *…… (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)*
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn wie de hoofdbehandelaar is en zich laten informeren bij wie ze met welke vragen ze terecht kunnen. Professionals dienen ervan op de hoogte te zijn welke taken bij welke behandelaren thuishoren De beroepsverenigingen dienen de leden te informeren over de aanbevelingen in de richtlijn. Ziekenhuisbestuurders dienen op de hoogte te zijn van deze samenwerking en dienen deze samenwerking te faciliteren door o.a. MDO's, mogelijkheid tot overdracht / inzien van noodzakelijke gegevens.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	□ < 1 jaar **X** < 2 jaar □ < 3 jaar Dit moet haalbaar zijn, want in veel centra werkt het al zo.
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	□ **Ja* x Nee** **Toelichting:** [toelichting]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst

Module 11.2 Verwijzing naar de derde lijn (GEDEELTELIJK HERZIEN)

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

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

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

Samenvatting literatuur
Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, omdat de werkgroep het antwoord op de vraag niet kan halen uit al bekende literatuur. De aanbevelingen en overwegingen zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk, onderbouwd door niet-systematisch literatuuronderzoek en internationale richtlijnen.

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

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

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

Uveitis bij een immuungecompromitteerde patiënt kan zich atypisch manifesteren. Bovendien treden opportunistische of zeldzame infecties vaker op bij immuungecompromitteerde patiënten, net als multipele infecties (Amaratunge, 2010; Babu,

2006; Butler, 2012; Fardeau, 2002; Hasselbach, 2008; Rose-Nussbaumer, 2014; Takakura, 2014; Tucker, 2011; Westeneng, 2007). Bij deze populatie patiënten is het van belang om snel de infectieuze oorzaken na te gaan, bijv. met intra-oculaire vloeistofanalyse (Harper, 2009; Rothova, 2008; Westeneng, 2009).

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

Verwijsindicaties naar de 3e lijn

Een deel van de uveitis populatie kan in een niet-academisch ziekenhuis worden behandeld. Bij een deel van de patiënten is verwijzing naar een tertiair centrum (academisch centrum/of Oogziekenhuis Rotterdam) noodzakelijk indien er sprake is van:

Spoedverwijzing (dezelfde dag telefonisch contact):

- Een potentieel visusbedreigende variant, zoals acute retinale necrose (ARN), maculaire haard, en exsudatieve ablatio;

Spoedverwijzing (binnen een week telefonisch contact):

- Bij verdenking maskerade syndroom;
- Complexe onderliggende pathologie waaronder immuungecompromitteerde patiënten;
- Verslechtering van uveitis onder behandeling;

Reguliere verwijzing:

- Verdere diagnostiek als screening niets heeft opgeleverd, maar aanvullend onderzoek noodzakelijk wordt geacht;
- Medebeoordeling van imaging;
- De wens voor shared care

Voor verwijzing van kinderen met uveitis

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

Starten systemische immunosupressie

Voor het starten van systemische immunosuppressieve medicatie zie module Multidisciplinaire zorg.

Shared care

In specifieke gevallen kan gekozen worden voor behandeling in shared care, waarbij de patiënt naast de bezoeken aan de algemene oogarts ook onder behandeling blijft in het tertiair centrum. Dit betreft vaak complexere pathologie waarbij patiënt, algemeen oogarts en academische oogarts nauwe betrokkenheid van het tertiair centrum noodzakelijk achten vanwege specifieke expertise of diagnostische mogelijkheden. De frequentie van de

bezoeken aan het tertiair centrum zijn afhankelijk van de specifieke situatie en pathologie. Een mogelijk nadeel van shared care kan zijn dat het moeilijk is om een DBC te openen. De beleidsregels medisch specialistische zorg voor het jaar 2025 zijn gepubliceerd door de NZa, en hierin staan de (on)mogelijkheden van 'onderlinge dienstverlening' helder toegelicht, zie https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_781447_22/1/ voor regeling medisch-specialistische zorg en https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_773554_22/1/ voor beleidsregel prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg.

Leidraad monitoring van patiënten met niet-infectieuze uveitis

Voor veel vormen van niet-infectieuze uveïtis is reguliere controle met regelmatige aanvullende diagnostiek geïndiceerd. Hieronder in tabelvorm een leidraad welke gebruikt kan worden om de frequentie van controles en aanvullende diagnostiek te bepalen. Voor alle verwijzigingen geldt: vermeld de differentiële diagnose gebaseerd op het klinisch beeld bij eerste presentatie, alle uitslagen van het screeningonderzoek en alle aanvullende beeldvorming en functie-onderzoeken. Zie ook de module Aanvullende onderzoeken diagnostiek en monitoring uveitis.

Tabel 11.2.1 Leidraad frequenties van oogcontroles

Ziekte duur en activiteit uveitis	**Visus, oogdruk, SLODS, FODS, en OCT macula* (maanden)**	**FAG** (maanden)**	**GVO*** (maanden)**
Eerste presentatie	Ja	Optioneel	Optioneel
Actieve uveitis	3	6-12	12** /optioneel
Inactieve uveitis 1e jaar	3-4	12	12** /optioneel
Inactieve uveitis 2e / 3e jaar	4-6	Optioneel	Optioneel
Inactieve uveitis met afbouw medicatie	3-4	6-12	Optioneel

Afkortingen: SLODS, spleetlamponderzoek; FODS, fundoscopie onderzoek; OCT, optical Coherence Tomography; FAG, fluorescentie angiografie; GVO, gezichtsveldonderzoek.

* maak ook een OCT papil indien er verdenking is op papillitis
**afhankelijk van het klinisch beeld
***met name bij verdenking/bevestigd glaucoom of papilitis

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor een patiënt kan het als prettig ervaren worden om in een ziekenhuis in de eigen omgeving dichterbij huis behandeld te worden. Patiënten zijn vaak afhankelijk van anderen voor vervoer aangezien de ogen gedruppeld worden bij een polikliniekbezoek en patiënten in dat geval niet zelf kunnen autorijden. Dit is dichtbij huis vaak makkelijker te regelen. De voorwaarde voor decentralisatie is dat de kwaliteit van zorg gewaarborgd blijft en dat multidisciplinaire samenwerking gewaarborgd kan worden waar nodig. Dit is een aandachtspunt van zorg wat naar voren is gebracht door patiënten die eerder in het zorgtraject het gevoel hebben gehad niet tijdig te zijn doorverwezen naar een tertiair centrum. In deze module zijn de indicaties voor doorverwijzing door de algemeen oogarts naar een tertiair centrum gedefinieerd. De tussenoplossing om patiënten deels bij de algemene oogarts en deels in een tertiair centrum te behandelen volgens de "shared care constructie" is een mogelijkheid voor meer complexe pathologie. Goede communicatie en afstemming tussen de algemene oogarts en het tertiair centrum is belangrijk voor decentralisatie van zorg.

Een ander belangrijk aandachtspunt is dat de diagnose uveitis voor patiënten, zowel bij volwassenen als kinderen en hun ouders/verzorgers, impactvol is en veel vragen en zorgen kan oproepen. Niet alleen in de beginfase, maar ook later in het traject kunnen vragen ontstaan over (de impact van) medicatie maar ook impact op psychisch, sociaal en maatschappelijk functioneren. Voor praktische vragen over immuunsuppresieve medicatie kunnen patiënten terecht bij de medebehandelaar. Indien in huis aanwezig, kan een oogheelkundig verpleegkundig specialist vragen over het ziekte-verloop, maar ook aanpalende zaken, beantwoorden. Over de impact van voedingssupplementen op het ontstaan en het beloop van uveitis is tot dusver nog weinig bekend. Over het algemeen wordt een gezonde leefstijl aangeraden bij iedere patiënt. Oogartsen kunnen patiënten verwijzen naar thuisarts.nl waar veel informatie te vinden is en dienen daarnaast aandacht te besteden aan eventuele psychosociale ondersteuning, zie de kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische aandoeningen.

Kosten
Een betere afstemming tussen de oogarts en tertiair centrum zal mogelijk tot minder complicaties van uveitis leiden, waardoor de zorgkosten ook lager zullen uitvallen. Indien een patiënt tijdig wordt doorverwezen voor advies zal er wellicht tijdiger effectief behandeld worden, waarna de zorg dichterbij huis in een deel van de gevallen weer kan worden overgenomen, al dan niet in “shared care constructie”. Door de zorg dichter bij huis te organiseren zullen de reiskosten voor de patiënt minder zijn. De kosten van behandeling zullen lager uitvallen en er zal wellicht minder toxiciteit van steroïd-behandeling ontstaan, doordat langdurig corticosteroïdgebruik zoveel mogelijk wordt voorkomen. Decentralisatie van zorg is in ieder geval kostenneutraal en wellicht goedkoper.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De voorwaarde van decentralisatie van zorg is dat de oogarts en de medebehandelaar optrekken als een multidisciplinair team in zorg voor patiënten met uveitis. De communicatie binnen het multidisciplinaire team is hierbij cruciaal, waarbij de oogarts de overige specialisten moet informeren over de ziekte-activiteit. Tijdige afstemming met een tertiair centrum is essentieel in geval van complexe uveitis.

Duurzaamheid
De grootste winst van shared care zal liggen in de reisbewegingen van de patiënt. De patiënt zal minder hoeven te reizen wat leidt tot een lagere CO_2 uitstoot voor de zorggerelateerde activiteiten.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten
De rationale van decentralisatie van zorg is dat de tertiaire centra capaciteit blijven houden voor complexe pathologie. De tertiaire centra blijven verantwoordelijk voor de regie van de complexe zorg voor uveitis in de regio. De zorg van minder complexe pathologie en het monitoren van patiënten kan plaatsvinden bij de algemene oogarts. Dit is conform het principe van “de juiste zorg op de juiste plek”.

Verricht als oogarts een screening naar een onderliggende systeemziekte zoals vermeld in de module vaststellen oorzaak uveitis bij alle varianten van uveitis, behoudens een eerste episode van (milde) uveitis anterior.

Voor verwijzing van kinderen naar een tertiair centrum zie de module behandeling van uveitis bij kinderen.

Verricht aanvullende diagnostiek zoals beschreven in de module aanvullende onderzoeken diagnostiek en monitoring uveitis.

Verwijs patiënt voor multidisciplinaire zorg zie module multidisciplinaire zorg.

Verwijs een patiënt met uveitis naar een tertiair centrum (na het verrichten van een screening: zie aanvullende onderzoeken diagnostiek en monitoring uveitis) indien er sprake is van:

Spoedverwijzing (dezelfde dag telefonisch contact):

- Een potentieel visusbedreigende variant, zoals acute retinale necrose, maculaire haard, exsudatieve ablatio;

Spoedverwijzing (binnen een week telefonisch contact):

- Bij verdenking maskerade syndroom;
- Complexe onderliggende pathologie waaronder immuungecompromitteerde patiënten;
- Verslechtering van uveitis onder behandeling;

Reguliere verwijzing:

- Verdere diagnostiek als screening niets heeft opgeleverd, maar aanvullend onderzoek noodzakelijk wordt geacht;
- Medebeoordeling van klinisch beeld;
- De wens voor shared care.

Besteed aandacht aan eventuele psychosociale ondersteuning, zie hiervoor de kwaliteitsstandaard psychosociale zorg bij somatische aandoeningen.

Informeer patiënten dat ze voor oogheelkundige vragen bij de oogarts terecht kunnen, en voor vragen over immuunsuppressieve therapie bij de medebehandelaar. Informeer de patiënt ook over de website thuisarts.nl.

Voor alle verwijzingen geldt: vermeld de differentiële diagnose gebaseerd op het klinisch beeld bij eerste presentatie, alle uitslagen van het screeningonderzoek en alle aanvullende beeldvorming en functieonderzoeken.

Kennislacunes

-

Literatuur

Abad S, Sève P, Dhote R, et al.Guidelines for the management of uveitis in internal medicine. RevMed Interne 2009;30:492-500.

Amaratunge BC, Camuglia JE, Hall AJ. Syphilitic uveitis: a review of clinical manifestations and treatment outcomes of syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-positive and negative patients. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38:68-74.

Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N, et al. Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 2006;142:413-8.

Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, et al. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. Orphanet J Rare Dis 2012;29:57.
Butler NJ, Thorne JE. Current status of HIV infection and ocular disease. CurrOpinOphthalmol 2012;23:517-22.
Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmicretinochoroiditis with atypical clinical features. Am J Ophthalmol 2002;134:196-203.
Hasselbach HC, Fickenscher H, Nölle B, et al. Atypical ocular toxoplasmosis with concomitant ocular reactivation of varicella-zoster virus and cytomegalovirus in an immunocompromised host. KlinMonblAugenheilkd 2008;225:236-9.
Harper TW, Miller D, Schiffman JC, et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. Am J Ophthalmol 2009;147:140-147.
Heiligenhaus A, Foeldvari I, Edelsten C, et al. Proposed outcome measures for prospective clinical trials in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a consensus effort from the multinational interdisciplinary working group for uveitis in childhood. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1365-72.
Maca SM, Amirian A, Prause C, et al. Understanding the impact of uveitis on health-related quality of life in adolescents. Acta Ophthalmol 2013;91:219-24.
Oahalou A, Schellekens PA, de Groot-Mijnes JD, et al. Diagnostic pars planavitrectomy and aqueous analyses in patients with uveitis of unknown cause. Retina 2014;34:108-14.
Peretz A, Guillaume MP, Casper-Velu L. Uveitis management: a multidisciplinaryapproach to assess systemic involvement and side effects of treatments. ActaClinBelg 2002;57:142-7.
Rose-Nussbaumer J, Goldstein DA, Thorne JE, et al. Uveitis in human immunodeficiency virus-infected persons with CD4+ T-lymphocyte count over 200 cells/mL.Clin Experiment Ophthalmol 2014;42:118-25.
Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. Ophthalmology 2008;115:306-11.
Talabani H, Asseraf M, Yera H, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmicretinochoroiditis. J ClinMicrobiol 2009;47:2131-5.
Takakura A, Tessler HH, Goldstein DA, et al. Viral retinitis following intraocular or periocular corticosteroid administration: a case series and comprehensive review of the literature. OculImmunolInflamm 2014;22:175-82.
Teoh SC, Dick AD. Diagnostic techniques for inflammatory eye disease: past, present and future: a review. BMC Ophthalmol 2013;8;13:41.
Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. SexTransm Infect 2011;87:4-8.
Van Laar JA, van Velthoven ME, Missotten T, et al. Diagnosis and treatment of uveitis; notrestrictedto the ophthalmologist. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157.
Vitale AT, Graham E, de Boer JH. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: clinical features and complications, risk factors for severe course, and visual outcome. Ocul Immunol Inflamm 2013;21:478-85.
Westeneng AC, Rothova A, de Boer JH, et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. Am J Ophthalmol 2007;144:781-5.

Bijlagen bij hoofdstuk UV11.2 Verwijzing naar de derde lijn

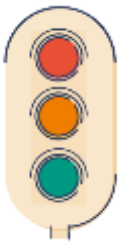
Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE *(modules waarin geen studies geïncludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)*

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling (module 11.2) **Verwijzing naar de derde lijn**	X Sterk (doe/ gebruik) / □ Zwak (overweeg)	**Overall bewijskracht** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **Range bewijskracht van alle uitkomstmaten** □ **H** □ **M** □ **L** □ **VL** □ **NG** **OF** **X voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd**	□ **ROOD:** vul tabel A in □ **LICHT ROOD:** vul tabel A in □ **ORANJE:** gebruik tabel B *X* **LICHT GROEN:** vul tabel A in □ **GROEN:** vul tabel A in

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	**X Ongewenste praktijkvariatie** **□ Nieuwe evidentie** **□ Anders** **Toelichting:** In specifieke gevallen kan gekozen worden voor behandeling in shared care, waarbij de patiënt naast de bezoeken aan de algemene oogarts ook onder behandeling blijft in het academische centrum. Dit betreft vaak complexere pathologie waarbij patiënt, algemeen en academische oogarts nauwe betrokkenheid van het academisch centrum noodzakelijk achten vanwege specifieke expertise of diagnostische mogelijkheden. De frequentie van de bezoeken aan het academische centrum zijn afhankelijk van de specifieke situatie en pathologie.		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	**□ < 1000** **□ < 5000** **X 5000-40.000** **□ > 40.000**		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	**□ Ja**: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? **X Nee:** de aanbevelingen zijn in deze tabel als 1 set geinterpreteerd. Implementatie- barrieres – kansen en acties worden in zijn geheel geinterpreteerd.		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	***Voorbeelden***	**Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?**	**Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?**
a) **Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)**	*Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid*	Er is meer afstemming nodig tussen zorgverleners.	Multidisciplinaire samenwerking – waar mogelijk dichtbij huis - zorgt voor een adequate en veiligere behandeling van de patiënt.

b) **Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)**	*Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines*	Het kan voor zorgverleners in de periferie aantrekkelijker zijn om te continueren hoe zorg momenteel wordt geleverd mogelijk ook vanwege onzekerheid over de behandeling	Multidisciplinaire samenwerking zorgt voor een adequate behandeling van de patiënt en de patiënt hoeft minder te reizen voor controles die dichtbij huis kunnen. Door een deel van de verplaatsing van zorg terug naar de 2e lijn zal er mogelijk minder druk komen op de tertiare zorg.
c) **Patiënt/ cliënt (naasten)**	*Kennis, vaardigheden, houding, compliance*	De patiënt kan voor de behandeling mogelijk in contact komen met meerdere behandelaren, en eventueel meer ziekenhuisbezoeken. Er kan verwarring ontstaan bij wie de patiënt met welke vraag terecht kan.	De patiënt hoeft voor zekere onderzoeken minder ver te reizen
d) **Sociale context**	*Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap*	Geen.	Geen.
e) **Organisatorische context**	*Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren*	Te weinig tijd voor MDO's, afstemming, ingewikkelde systemen om gegevens te delen.	In sommige regio's zijn de structuren al goed ingericht op deze samenwerking. Deze kunnen als voorbeeld dienen.
f) **Economische en politieke context**	*Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)*	Er kan onduidelijkheid bestaan over wie van de behandelaren welke DBC opent.	Dit past bij passende zorg – dichtbij waar het kan, ver weg waar het moet.
g) **Duurzaamheid**		Geen.	De patiënt zal minder hoeven te reizen wat leidt tot een lagere CO_2 uitstoot voor de zorggerelateerde activiteiten.

5. **Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?**	**x** Patiënt/ cliënt (naaste) **x** Professional **x** Beroepsvereniging **x** Ziekenhuis(bestuurder) □ Zorgverzekeraars/ NZa □ Zorginstituut [duiding nodig] □ *…… (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)*
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn wie de hoofdbehandelaar is en zich laten informeren bij wie ze met welke vragen terecht kunnen. Professionals dienen ervan op de hoogte te zijn welke taken bij welke behandelaren thuishoren. De beroepsverenigingen dienen de leden te informeren over de aanbevelingen in de richtlijn. Ziekenhuisbestuurders dienen op de hoogte te zijn van deze samenwerking en dienen deze samenwerking te faciliteren door o.a. MDO's, mogelijkheid tot overdracht / inzien van noodzakelijke gegevens.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	□ < 1 jaar **X** < 2 jaar □ < 3 jaar *[toelichting]*
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	□ **Ja* x Nee** **Toelichting:** [toelichting]

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Bijlage 1 Kennislacunes

Hieronder wordt per module die herzien is, beschreven of aanvullend onderzoek van belang is.

Module 6 Corticosteroïdimplantaten bij uveitis
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:
- Welk corticosteroïdimplantaat is het meest effectief en veilig bij de behandeling van patiënten met niet-infectieuze uveitis?
- Zijn niet-oplosbare implantaten op den duur schadelijk voor het oog van de patiënt?
- Is er verhoogde kans op permanente lekkage via de sclera bij herhaaldelijk plaatsen van implantaten?

Toelichting:
Er is nog geen antwoord op de vraag welk corticosteroïdimplantaat het meest effectief en veilig is. Daarnaast ontbreken lange-termijn studies over de mogelijk nadelige effecten van niet-oplosbare implantaten op het oog van patiënten en is onvoldoende duidelijk of er kans is op permanente lekkage via de sclera bij herhaaldelijk plaatsen van implantaten.

Module 7.1.1 Behandeling van actieve toxoplasmose chorioretinitis
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:
- Wat is de meest effectieve “monotherapie” in de Nederlandse populatie?
- Wat is de oorzaak van therapieresistentie of het effect van al bestaande therapieresistentie (bystander selectie) bij toxoplasmose chorioretinitis?
- Hoe groot is het risico op het ontstaan van antibiotica resistentie bij inzet van profylaxe bij recidiverende toxoplasmose chorioretinitis?
- In het geval van antibioticaresistentie, is er dan sprake van al bestaande resistentie van de parasiet?

Toelichting:
Voor het ziektebeeld toxoplasmose chorioretinitis kunnen veel verschillende typen antibiotica worden ingezet. Ondanks verschillende onderzoeken, blijft het nog onduidelijk welk type antibioticum of welke combinatie het meest effectief en veilig is. Gezien de relatieve schaarste en leveringsproblematiek is het belangrijk om goed onderbouwde alternatieve regimes te hebben. Omdat antibioticaresistentie steeds vaker voorkomt, is het ook noodzakelijk dat dit aspect in relatie tot het ziektebeeld toxoplasmose chorioretinitis nader wordt onderzocht.

Module 7.1.2 Profylactische behandeling van recidiverende toxoplasmose chorioretinitis
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:
- Wat is de effectiviteit van verschillende typen profylaxe behandelingen in patiënten met recidiverende toxoplasmose chorioretinitis?
- Is het risico op een recidief toxoplasmose chorioretinitis verhoogd in patiënten jonger dan 18 jaar?
- Hoe groot is het risico op het ontstaan van antibioticaresistentie bij inzet van profylaxe bij recidiverende toxoplasmose chorioretinitis?
- In het geval van antibioticaresistentie, is er dan sprake van al bestaande resistentie van de parasiet?

Toelichting:
Als profylaxe voor toxoplasmose chorioretinitis kunnen verschillende antiobiotica worden ingezet. Het is nog onbekend welke variant het meest effectief is. Het is ook niet bekend hoe lang profylactische behandeling moet doorgaan. Daarnaast is er weinig bekend over het effect van profylaxe behandelingen op recidiverende toxoplasmose chorioretinitis bij kinderen en adolescenten. Omdat antibioticaresistentie steeds vaker voorkomt, is het ook noodzakelijk dat dit aspect in relatie tot het ziektebeeld toxoplasmose chorioretinitis nader wordt onderzocht, in het bijzonder als langdurige profylaxe wordt overwogen.

Module 7.2 Behandeling van acute retinale necrose (ARN)
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvragen kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:
- Wat is het verschil in effectiviteit en veiligheid tussen intravitreale behandeling met foscarnet vs. ganciclovir bij patiënten met ARN?
- Wat is het verschil in risico op netvliesloslating en uitbreiding van de retinale laesie tussen intraveneuze behandeling met aciclovir vs. oraal valaciclovir bij patiënten met ARN?
- Wat is het effect van acetylsalicylzuur op het voorkomen van occlusieve complicaties bij patiënten met ARN, en wegen de voordelen op tegen de mogelijke risico's?
- Wat is de optimale timing voor het uitvoeren van een vitrectomie bij patiënten met ARN die een verhoogd risico hebben op netvliesloslating, om complicaties te minimaliseren en de uitkomsten te verbeteren?

Deze vragen hebben voor de klinische praktijk evidente consequenties t.a.v. het maken van de keuze tussen deze behandelopties en zijn in de toekomst nuttig om onderzoek naar te doen. Daarnaast ontwikkelt een groot aantal patiënten een netvliesloslating in het beloop van de ziekte. Een vitrectomie is een van de behandelopties, maar in het beginstadium van

de ziekte lastig om veilig uit te voeren. De timing van deze operatie in het ziektebeloop blijft een kennislacune.

Module 8.3.4 tsDMARD's (JAK remmers)
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:
- Wat zijn de effectiviteit en lange termijn effecten van targeted synthetic (ts) Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's)?
- Is er verschil in effectiviteit tussen verschillende varianten van tsDMARD's?

Toelichting:
tsDMARD's zijn een snelgroeiende nieuwe klassse van medicijnen voor de behandeling van inflammatoire aandoeningen, waaronder (refractaire) niet-infectieuze uveitis. Het is tot op heden nog onduidelijk hoe effectief en veilig tsDMARD's zijn in de behandeling van niet-infectieuze uveitis, omdat methodologisch sterke studies ontbreken. Ook is het onduidelijk of er verschil is in effectiviteit van verschillende varianten tsDMARD's.

Module 8.4 plaatsbepaling van b/tsDMARD's t.o.v. csDMARD's
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van bDMARD's versus csDMARD's in patiënten met niet-infectieuze uveitis?

Toelichting:
Hoewel vanuit andere inflammatoire aandoeningen en uit klinische ervaring het lijkt dat het primair inzetten van bDMARD's een gunstig effect kan hebben op het beloop van (ernstige) niet-infectieuze uveitis, zijn er geen goede vergelijkende studies om dit te staven. Het is nog onduidelijk in hoeverre bDMARD's effectiever zijn dan csDMARD's als ze standaard eerder ingezet worden als behandeling van niet-infectieuze uveitis.

Module 10.2 Behandeling van uveitis bij kinderen
Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van behandeling met JAK remmers (tofacitinib, baricitinib) vergeleken met conventionele behandeling (csDMARDs en bDMARDs) bij kinderen met niet-infectieuze uveitis?
- Hoe kunnen we medicatie bij uveitis bij kinderen afbouwen?

Toelichting:
Het is nog onvoldoende duidelijk of tsDMARD's effectiever en veiliger zijn dan cs/bDMARD's als behandeling bij kinderen met niet-infectieuze uveitis. Ook het afbouwen van medicatie bij kinderen met uveitis is onvoldoende bekend.

Module 11.1 Multidisciplinaire zorg
Geen kennislacunes

Module 11.2 Verwijzing naar de derde lijn
Geen kennislacunes

Bijlage 2 Need-for-update cluster Oog richtlijn Uveitis