

## Standpunt profylactische behandeling van patiënten met een hoog risico op een netvliesloslating

**Namens:** de Nederlandse Werkgroep voor Vitreoretinale Chirurgie

**Datum autorisatie:** 16 december 2024

**Herbeoordeling na:** 16 december 2029

**Auteurs:** Monica Ravenstijn, Emine Kilic, Redmer van Leeuwen

**Disclosures:** Geen

### Introductie

De belangrijkste risicofactoren voor een netvliesloslating zijn myopie, oudere leeftijd en netvliesloslating in de voorgeschiedenis. Zo'n 3 tot 7% van alle netvliesloslatingen betreft een kind, waarbij vooral trauma, hoge myopie en premature retinopathie risicofactoren zijn.<sup>1</sup> In sommige syndromen hebben patiënten een verhoogd risico op het krijgen van een netvliesloslating, zoals het Stickler syndroom. Tot 73% van de Stickler patiënten ontwikkelt een netvliesloslating, vaak tussen het 10<sup>e</sup> en 30<sup>e</sup> levensjaar, en tot 48% krijgt een bilaterale loslating.<sup>2</sup> Het profylactisch behandelen van het (contralaterale) oog is erop gericht om het risico op een netvliesloslating in deze hoog risicopatiënten te verlagen. Dit standpunt geeft een aanbeveling over het gebruik van profylactische therapie op basis van de huidige beschikbare literatuur.

### Methodologie

- Raadpleging literatuur
  - De gebruikte informatie is verzameld tot april 2023 door de auteurs middels een systematische literatuur search naar profylactische behandeling voor netvliesloslatingen.
- Wie zijn geconsulteerd? Zijn patiënten betrokken geweest?
  - Het standpunt is opgesteld door praktiserende VR-chirurgen die ervaring hebben met de behandeling van Stickler patiënten en een promovendus die bezig is met een onderzoek naar hoge myopie. De patiëntenvereniging Schisis Nederland, waaronder ook personen met M. Stickler vallen, is gevraagd om commentaar.
  - Het concept is ter commentaar voorgelegd aan alle leden van de werkgroep Vitreoretinale chirurgie en is twee maal besproken in de vergadering.

### Conclusies o.b.v. de literatuur

- Het uitvoeren van een 360° retinopexie van de perifere retina is een veilige en effectieve manier om het risico op een netvliesloslating te verkleinen bij patiënten met type 1 Stickler syndroom en bij patiënten met een doorgemaakte netvliesloslating op basis van reuzenscheur zonder Stickler syndroom.

- Er is geen uitgesproken voorkeur voor retinopexie middels cryocoagulatie of lasercoagulatie. Echter, op dit moment zijn er nog geen lange termijn resultaten (> 6 jaar) bekend van profylactische 360° lasercoagulatie.
- Er is op dit moment geen bewijs beschikbaar dat het profylactisch aanbrengen van enkel een cerclage-band leidt tot een lager risico op een netvliesloslating.
- Profylactische behandeling is te overwegen bij patiënten met 1) secundaire syndromale myopie met een hoog risico op een netvliesloslating, zoals Donnai-Barrow syndroom, Marfan syndroom, Knobloch syndroom, andere subtypen van Stickler syndroom, en 2) een aslengte boven de p98 op de groeicurve.<sup>3</sup> Hier is echter geen bewijs voor.

### **Aanbevelingen**

- Bied iedere patiënt met type 1 Stickler syndroom en een doorgemaakte unilaterale netvliesloslating aan om een profylactische behandeling van het contralaterale oog te ondergaan middels laser- of cryotherapie
- Bied iedere patiënt met type 1 Stickler syndroom zonder doorgemaakte netvliesloslating aan om een profylactische behandeling van beide ogen te ondergaan middels laser of cryotherapie
- Bied iedere patiënt met een doorgemaakte unilaterale netvliesloslating op basis van een reuzenscheur aan om een profylactische behandeling te ondergaan middels laser of cryotherapie
- Overweeg bij patiënten met 1) secundaire syndromale myopie met een hoog risico op een netvliesloslating, zoals Donnai-Barrow syndroom, Marfan syndroom, Knobloch syndroom, andere subtypen van Stickler syndroom, en 2) een aslengte boven de p98 op de groeicurve,<sup>3</sup> een profylactische behandeling te adviseren. De gemiddelde leeftijd waarop een eerste netvliesloslating optreedt ligt tussen de 10 en 20 jaar bij patiënten met Stickler type 1. Vanaf welke leeftijd de profylactische behandeling moet worden aangeboden is moeilijk te bepalen op basis van de literatuur en moet per patiënt worden beoordeeld. Vanzelfsprekend moet dit bij minderjarige patiënten worden besproken met de ouder/voogd/verzorger.
- M. Stickler is een zeldzame aandoening. Hoeveel patiënten in aanmerking komen voor profylaxe is onbekend, omdat de prevalentie van M. Stickler niet bekend is. Geadviseerd wordt om deze patiënten te verwijzen naar een VR-centrum met ruime ervaring.

### **Onderbouwing o.b.v. beschikbare literatuur (april 2023)**

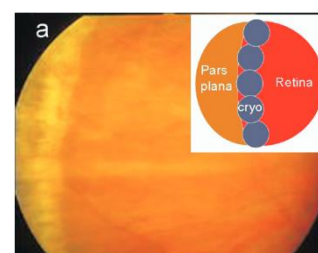
#### **Stickler syndroom**

##### **360 graden retinopexie middels cryotherapie**

*Resultaten:* In Cambridge wordt al meer dan 45 jaar gewerkt volgens het Cambridge Profylactisch Cryotherapie Protocol. Een recente retrospectieve studie vergeleek patiënten met type 1 Stickler syndroom die bilaterale (n=435) of unilaterale profylactische retinopexie (n=94) met 360° cryotherapie

hadden ondergaan met patiënten zonder bilaterale of unilaterale profylaxe (n=131 en n=118, respectievelijk).<sup>4,5</sup> Het risico op een netvliesloslating in de groep met bilaterale profylaxe was 6.9%, vergeleken met 47.4% in de bilaterale controle groep. Stickler patiënten met een eerdere netvliesloslating die unilateraal profylaxe hadden gekregen van het contralaterale oog hadden een kans van 9.6% op een netvliesloslating in het tweede oog, vergeleken met 78% in de unilaterale controle groep. In een eerder retrospectief onderzoek werd ook al aangetoond dat het percentage ogen dat een netvliesloslating krijgt significant lager is in ogen die profylactisch behandeld zijn met 360 graden cryotherapie (6.5%) dan in ogen zonder behandeling (73%) bij type 1 Stickler patiënten.<sup>2</sup>

*Uitvoering:* Onder algehele anesthesie werd onder zorgvuldige visuele monitoring een 360° transconjunctivaal profylactische cryotherapie toegepast in een aaneengesloten rij op overgang van de postorale retina naar de pars plana.<sup>2,4</sup> In de Cambridge studie werd bilaterale profylaxe verricht bij een gemiddelde leeftijd van 14.5 jaar.<sup>5</sup> Unilaterale profylaxe werd toegepast na een eerste netvliesloslating bij een gemiddelde leeftijd van 22.9 jaar.<sup>5</sup> In de studie van Ang et al. was de gemiddelde leeftijd waarop profylaxe werd toegepast 10 jaar met een forse spreiding (2 tot 50 jaar).<sup>2</sup>



*Fig. 1 uit Ang et al. 2008*

*Bijwerkingen en complicaties:* Er werden geen visusbedreigende complicaties, zoals choroidale bloeding, maculaire pucker, of onverklaarbaar visus, verlies gezien na een profylactische ingreep gedurende de 44 jaar follow-up.<sup>4</sup> Bijwerkingen na de cryotherapie zijn van voorbijgaande aard en bestaan uit milde (25%) tot matige (14%) inflammatie van het ooglid en de conjunctiva, tijdelijke accommodatie stoornis (10%) en in mindere mate (<2.5%) ongemak, anisocorie, fotofobie, jeukende ogen en nieuwe floaters. Failure van de profylaxe werd gezien bij 7.4% van de casussen en betrof meestal een hoofijzer defect buiten het gebied van de cryotherapie, zowel anterior als posterior van het behandelde gebied.

### **360 graden laser profylaxe**

*Resultaten:* Een retrospectief case-control onderzoek uit Chicago vergeleek 360° lasertherapie met geen profylaxe in 115 patiënten (230 ogen) met Stickler syndroom.<sup>6</sup> Profylactisch behandelde ogen ontwikkelden significant minder netvliesloslatingen (3%) dan ogen zonder profylaxe (73%) tijdens ± 6 jaar follow-up. Ook hadden profylactisch behandelde ogen minder vaak een reuzenscheur (5% versus 22%) of twee of meer vitreoretinale operaties (1% versus 44%). Een ander retrospectief onderzoek uit Manchester vergeleek 360° lasertherapie met geen profylaxe in 63 patiënten (113 ogen) met Stickler syndroom.<sup>7</sup> Profylactische behandeling leidde tot minder netvliesloslatingen (9% versus 23%) gedurende 6 jaar follow-up.

*Uitvoering:* Khanna et al. behandelde de perifere retina van de ora serrata tot de equator met 360° laser coagulaten met een onderlinge afstand van ½ tot 1 coagulaat. De gemiddelde leeftijd tijdens de behandeling was 10 jaar, variërend van 6 tot 32 jaar.<sup>6</sup> Linton et al. laserde tegen en posterieur van de ora serrata de pre-equatoriale retina met 360° laser coagulaten tegen elkaar aan geplaatst in drie tot

vier rijen. De profylactische laser werd niet uitgebreid, tenzij tot aan de equator, tenzij retinale pathologie zoals circumferentiële lattice netvliesdegeneratie werd waargenomen. De postequator retina en radiale lattice werden over het algemeen niet behandeld.<sup>7</sup> Het aantal coagulaten wordt in beide studies niet vermeld.

*Bijwerkingen en complicaties:* Bijwerkingen of complicaties, anders dan een netvliesloslating, werden niet benoemd in deze publicaties/onderzoeken.

### **Cerclage als profylaxe**

Er zijn geen studies die de effectiviteit van enkel cerclage in het voorkomen van een netvliesloslating onderzoeken. Een Italiaanse studie vergeleek 52 Stickler patiënten die profylactisch behandeld zijn met enkel cerclage ten opzichte van cerclage inclusief aanvullende cryotherapie.<sup>8</sup> Geen enkele patiënt met cerclage én cryotherapie ontwikkelde een netvliesloslating vergeleken met 38% van de patiënten met enkel cerclage gedurende 15 jaar follow-up. De belangrijkste bijwerking van cerclage was een toename van de myope refractie van gemiddeld 1.9 dioptrie.

### **Unilaterale reuzenscheur zonder Stickler**

Verschillende retrospectieve onderzoeken laten zien dat profylactische 360° laser van de perifere retina het risico verlaagt op het krijgen van een reuzenscheur of netvliesloslating in het tweede oog.<sup>9-11</sup> Patiënten (N=129) behandeld met profylactische laser ontwikkelden in 13% van de gevallen een netvliesloslating, waarbij in 1% de macula ook aangedaan was. In patiënten zonder profylaxe ontstond significant vaker een netvliesloslating (43%), waarbij in 18% de macula aangedaan was.<sup>10</sup> Dit resultaat werd ook gevonden in een andere retrospectieve studie (62 onbehandelde ogen; 98 profylactisch behandelde ogen), waarbij geen enkele profylactisch behandelde patiënt (0%) een met macula af ablatio retinae kreeg versus 15% in de onbehandelde groep tijdens een follow-up van 3 tot 4 jaar.<sup>11</sup>

### **Patiëntengroep met secundaire syndromale myopie anders dan Stickler syndroom.**

Myopie kan ook gepaard gaan met systemische of oculaire afwijkingen en heeft dan vaak een monogenetische oorzaak.<sup>12</sup> Literatuur over de kans op een netvliesloslating bij deze syndromen geassocieerd met myopie is minimaal beschikbaar. Echter, in ieder geval bij het Marfan syndroom, Knobloch syndroom, Donnai-Barrow syndroom en Ehlers-Danlos syndroom is een netvliesloslating een belangrijke, veelvoorkomende complicatie. In enkele publicaties wordt de toepassing van profylactische laserbehandeling in patiënten met Donnai-Barrow syndroom beschreven, maar dit betreft casuïstiek.<sup>13,14</sup> Door een mutatie in het *LRP2* gen hebben deze patiënten diverse systemische afwijkingen en oogheelkundig met name zeer hoge myopie en netvliesloslatingen. Er werden geen bijwerkingen of complicaties op korte termijn beschreven, maar de resultaten op lange termijn zijn niet bekend.

Er is geen literatuur over profylactische behandelingen bij andere syndromen geassocieerd met myopie met een hoog risico op netvliesloslating.

## Leeftijd op moment van netvliesloslating

In een systematische review wordt gerapporteerd dat bij patiënten met Stickler type 1 de gemiddelde leeftijd waarop een eerste netvliesloslating optreedt tussen 10 en 20 jaar bedraagt, variërend van vroege kinderleeftijd tot 50 jaar.<sup>15</sup> Voor patiënten met Stickler type 2 is de gemiddelde leeftijd 34 jaar, variërend van 9 tot 55 jaar. Dit heeft consequenties voor de leeftijd waarop profylaxe aangeboden moet worden. Een exacte leeftijdsgrens is echter niet te bepalen op basis van de literatuur. Deze leeftijd zal per patiënt moeten worden bepaald, in overleg met de ouders. Hierbij speelt mee dat jonge kinderen onder narcose gebracht moeten worden.

## Disclaimer

- Dit advies is opgesteld op basis van de bij de auteur beschikbare informatie en kan worden aangepast n.a.v. nieuwe inzichten.

- Dit advies kan worden gebruikt om beleid op te baseren, maar is geen richtlijn.

- Er is de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit advies. Desondanks accepteert het NOG geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit advies.

## Referenties

1. Meier P. [Retinal detachment in children: differential diagnosis and current therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225(9):779-790. doi:10.1055/s-2008-1027515
2. Ang A, Poulson A V, Goodburn SF, Richards AJ, Scott JD, Snead MP. Retinal detachment and prophylaxis in type 1 Stickler syndrome. *Ophthalmology*. 2008;115(1):164-168. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.059
3. Tideman JWL, Polling JR, Vingerling JR, et al. Axial length growth and the risk of developing myopia in European children. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(3):301-309. doi:10.1111/aos.13603
4. Alexander P, Fincham GS, Brown S, et al. Cambridge Prophylactic Protocol, Retinal Detachment, and Stickler Syndrome. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1337-1339. doi:10.1056/NEJMc2211320
5. Fincham GS, Pasea L, Carroll C, et al. Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: the Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1588-1597. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.022
6. Khanna S, Rodriguez SH, Blair MA, Wroblewski K, Shapiro MJ, Blair MP. Laser Prophylaxis in Patients with Stickler Syndrome. *Ophthalmol Retin*. 2022;6(4):263-267. doi:10.1016/j.oret.2021.11.001
7. Linton E, Jalil A, Sergouniotis P, et al. LASER PROPHYLAXIS IN STICKLER SYNDROME. *Retina*. 2023;43(1):88-93. doi:10.1097/IAE.0000000000003634
8. Ripandelli G, Rossi T, Pesci FR, Cecere M, Stirpe M. THE PROPHYLAXIS OF FELLOW-EYE RETINAL DETACHMENT IN STICKLER SYNDROME: A RETROSPECTIVE SERIES. *Retina*. 2022;42(2):250-255. doi:10.1097/IAE.0000000000003304
9. Wolfensberger TJ, Aylward GW, Leaver PK. Prophylactic 360 degrees cryotherapy in fellow eyes of patients with spontaneous giant retinal tears. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1175-1177. doi:10.1016/S0161-6420(03)00256-2
10. Verhoekx JSN, van Etten PG, Wubbels RJ, van Meurs JC, van Overdam KA. PROPHYLACTIC LASER TREATMENT TO DECREASE THE INCIDENCE OF RETINAL DETACHMENT IN FELLOW EYES OF IDIOPATHIC GIANT RETINAL TEARS. *Retina*. 2020;40(6):1094-1097. doi:10.1097/IAE.0000000000002494
11. Ripandelli G, Rossi T, Cacciamani A, Scarinci F, Piaggi P, Stirpe M. LASER PROPHYLACTIC TREATMENT OF THE FELLOW EYE IN

12. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M89-M105. doi:10.1167/IOVS.18-25965
13. Higham A, Hildebrand GD, Graham-Evans KAJ, et al. Ectopic vortex veins and varices in Donnai Barrow syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(2):248-252. doi:10.1080/13816810.2021.1992787
14. Patel N, Hejkal T, Katz A, Margalit E. Ocular Manifestations of Donnai-Barrow Syndrome. *J Child Neurol*. 2007;22(4):462-464. doi:10.1177/0883073807301933
15. Boysen, K. B., La Cour, M., & Kessel, L. (2020). Ocular complications and prophylactic strategies in Stickler syndrome: a systematic literature review. *Ophthalmic Genetics*, 41(3), 223–234. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1747092>