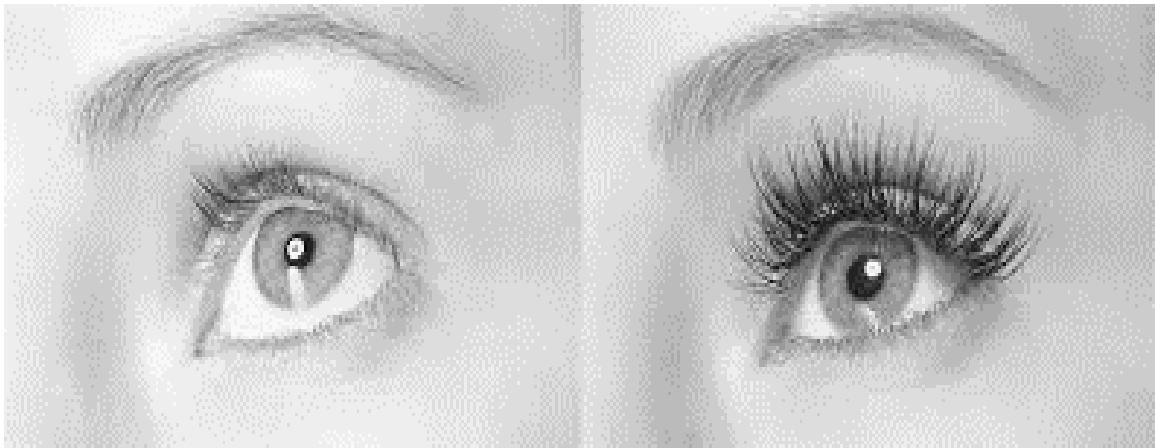


Uitvoeren Van Onderzoek

Opleiding Optometrie

Hypotrichose verleden tijd!

Wimpergroei door gebruik van bimatoprost 0.03% bij hypotrichose



Willeke van der Bijl
Willeke.vanderbijl@student.hu.nl
Studentnummer: 1137346

Lynn Quach
Lynn.Quach@student.hu.nl
Studentnummer: 1535618

Samenvatting

Nederlands

Achtergrond: Bimatoprost 0.03% is een stofdeel in glaucoommedicatie die topicaal wordt gebruikt om de oogdruk te verlagen en als bijwerking wimpergroei heeft.

Doel: Het evalueren van wimpergroei bij mensen met idiopathische wimper hypotrichose door het aanbrengen van bimatoprost 0.03% op de bovenste wimpers. De uitkomst van de bimatoprost groep wordt vergeleken met een controlegroep waarbij een vergelijkbare oplossing op de wimpers wordt aangebracht maar die de actieve stof bimatoprost niet bevat.

Methode: In dit beschrijvende literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van vijf artikelen. Alle artikelen voldoen aan de criteria voor een gerandomiseerde onderzoek met een controlegroep. Tevens zijn de onderzoeken dubbelblind uitgevoerd. Er is gebruik gemaakt van de elektronische databanken Pubmed, Science Direct en Web of Science. De belangrijke inclusiecriteria zijn hierbij dat er voor de relevante artikelen geen literatuur is gebruikt die ouder is dan vijf jaar, Engelstalig zijn en de geïncludeerde proefpersonen tenminste 18 jaar zijn. Bij de exclusie werd er met name op gelet dat de proefpersonen niet aan systemische aandoeningen lijden en geen achtergrond hebben van glaucoom of oculaire hypertensie.

Resultaten: In alle vijf onderzoeken komt naar voren dat er wimpergroei is met bimatoprost 0.03% met een statistische significantie van $P \leq 0.001$.

Conclusie: Het iedere avond aanbrengen van een oplossing met bimatoprost 0.03% op de bovenste wimpers resulteert in een statistisch significante wimpergroei bij mensen met idiopathische wimper hypotrichose boven de 18 jaar.

Zoektermen: bimatoprost, hypotrichose, wimpergroei

Abstract

English

Background: Bimatoprost 0.03% applied topically is known to enhance longer and more prominent eyelashes as a side effect.

Objective: To evaluate the efficacy for longer prominent lashes in idiopathic hypotrichosis by applying Bimatoprost 0.03% to natural eyelashes. The outcome will be compared to a control group whereby a suspension with an inactive ingredient is used.

Methods: This comparative review of literature included five double-masked randomized controlled trials, all with the inclusion criteria of a randomized controlled trial. Electronic databases included Pubmed, Science Direct and Web of Science. The most important inclusion criteria was a minimal age of 5 years for the relevant literature. Also all literature must be of the English language. Study patients are adults of 18 years or older. Exclusion criteria included no patients suffering any systemic diseases, did have no history of glaucoma or ocular hypertension.

Results: In all five trials there has been an increase in eyelash growth in the bimatoprost 0.03% subjects, with a statistical significance of $P \leq 0.001$.

Conclusion: Treatment with Bimatoprost 0.03% every evening on a daily basis for a certain period results in a statistically significant increase in growth of natural eyelashes in patients of age 18 years and older with idiopathic hypotrichosis.

Keywords: bimatoprost, hypotrichosis, eyelash growth

Inleiding

Lange wimpers worden in bijna alle culturen verbonden met vrouwelijkheid en schoonheid (Shaikh *et al.*, 2006). Hierdoor ontstaat bij personen met weinig of geen wimpers vaak een negatief zelfbeeld (Hunt en McHale 2005). Het geheel ontbreken van de wimpers of minder wimpers dan gemiddeld met daarbij kortere wimpers wordt wimper hypotrichose genoemd (Law, 2010). In dit artikel wordt met hypotrichose, wimper hypotrichose bedoeld.

Veranderingen van wimpergroei kunnen worden veroorzaakt door erfelijke factoren, veroudering, chemotherapie, andere medische behandelingen, trauma's in het gelaat, oogchirurgie en idiopathische oorzaken (Harri *et al.*, 2014). Vaak proberen mensen met hypotrichose donkere, dikkere en langere wimpers te krijgen door middel van mascara, maar het gewenste effect blijft uit (Harri *et al.*, 2014). Door de toenemende vraag naar langere wimpers bij mensen met hypotrichose zijn verschillende farmaceutische en cosmetische concerns gaan samenwerken om een wimpergroeiend product op de markt te krijgen. Dit heeft ertoe geleid dat het Amerikaanse concern Allergan Inc. een mascara heeft ontwikkeld met bimatoprost met de concentratie van 0.03%. Bimatoprost is de werkzame stof van glaucoommedicatie Lumigan®, waarvan bekend is dat Lumigan® vollere, donkerder en met name langere wimpers al bijwerking heeft (Farmacotherapeutische Kompas, 2015). Per december 2008 heeft Allergan Inc. toestemming gekregen van Food and Drug Administration (FDA) om de mascara te lanceren onder de naam Latisse®. Tot voor kort was dit farmaceutische, cosmetische product alleen verkrijgbaar in de Verenigde Staten en Engeland op recept. Sinds dit jaar zijn wimpergroeiende producten met bimatoprost ook zonder recept verkrijgbaar via internet. In Nederland is dit product alleen verkrijgbaar via schoonheidsklinieken, echter via internet is het product makkelijk te bestellen vanuit de Verenigde Staten of Engeland.

Relevantie optometrie

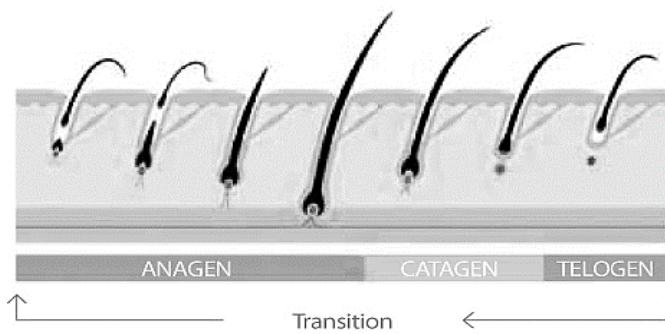
Voor een beter zelfbeeld zullen mensen met hypotrichose veel doen om langere wimpers te krijgen (Harri *et al.*, 2014). Voor de optometrie is het belangrijk om inzicht te krijgen welke gevolgen wimpervergroeiende producten met bimatoprost kunnen hebben op het gezichtsvermogen en/of frequent gebruik schadelijk kan zijn voor het oog.

Wimpers

Wimpers zorgen voor een beschermende barrière van de ogen tegen de zon, de wind, vreemde voorwerpen van buitenaf en tegen transpiratie (Law, 2010). Bij gevoeligheden zullen de wimpers een reflex vertonen om de ogen te beschermen. Naast het anatomisch en beschermende doel van de wimpers kan het gemis van wimpers invloed hebben op de psychosociale gedrag van de mensen. Dit wordt bevestigd door het onderzoek van Hunt en McHale (2005) waaruit blijkt dat het zelfbeeld van mensen met weinig wimpers negatief is.

De hoeveelheid, breedte en lengte van wimpers is verschillend per persoon en bevolkingsgroep (Na *et al.* 2006). Het bovenste ooglid van de mens heeft 90-160 wimpers en in het onderste ooglid 75-80 wimpers. Wimpers groeien uit de tarsale plaat van een ooglid (Law, 2010). Bij een blanke bevolking zijn in het bovenste ooglid rijen van twee tot drie wimpers, in het onderste ooglid is de rij minder dan bij het bovenste ooglid. Per individu kan de lengte van wimpers variëren van 8-12mm in het bovenste ooglid en in het onderste ooglid 6-8mm (Thibaut *et al.*, 2010). De groei van een wimper is variabel met een gemiddelde van 0.12mm-0.14mm per dag (Law, 2010).

De levensduur van wimpers is gemiddeld drie tot zes maanden. Dit wordt bepaald door verschillende factoren, waaronder natuurlijke verlies van wimpers, leeftijd, leefstijl en hormonale veranderingen in het lichaam (Law, 2010). De haargroei van wimpers bestaat uit een cyclus van drie periodes. De eerste fase is de anagene fase. Dit is een actieve groeifase waarbij de wimperhaar ontstaat in de follikel en langzaam groeit tot wimperhaar. Deze periode duurt ongeveer dertig dagen. Aan het einde van deze groeifase is er een overgangsperiode, catagene fase. In deze vertragingfase zal de haarfollikel in ongeveer drie weken krimpen. Vervolgens gaat het wimperhaar over in de telogene fase, een rustperiode van circa 100 dagen waarin de wimper zich losmaakt van de oogleden. De wimpers worden niet gelijktijdig verloren. Na het verlies van de wimperhaar zal de groeicyclus weer beginnen met de anagene fase (Thibaut *et al.*, 2010). Afbeelding 1 geeft de cyclus van de wimpergroei weer.



Afbeelding 1. Haarcyclus

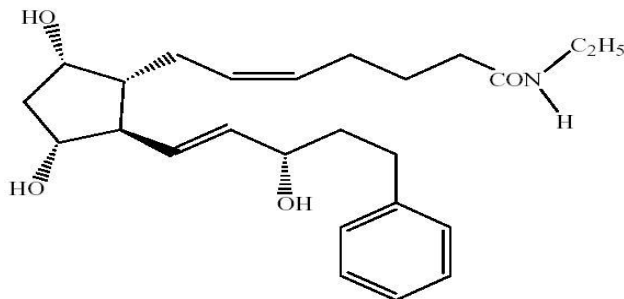
Anagen is de groeifase, Catageen is de rustfase en Telogen is de overgangsfase

Bron: www.haarproblemen.nl

Bimatoprost 0.03%

Oogartsen schrijven oogdruppels met bimatoprost voor om de oogdruk te verlagen bij mensen met een chronische openkamerhoek of oculaire hypertensie. Glaucoom is een oogaandoening waarbij de vezels van de oogzenuw door een hoge oogboldruk verloren kunnen gaan. Als de aandoening niet of onvoldoende behandeld wordt kunnen defecten in het gezichtsveld groter worden en het scherpe zien worden aangetast (Pfeiffer *et al.*, 2015). Bij oculaire hypertensie is de oogdruk verhoogd zonder beschadiging in het oog. Deze aandoening is geen glaucoom, maar kan zonder behandeling leiden tot glaucoom (Kanski *et al.*, 2011).

De behandeling van glaucoom kan worden gegeven als monotherapie, maar wordt meestal voorgeschreven in aanvulling met bètablokkers. Het preparaat met bimatoprost is bekend onder de naam Lumigan®. In 2013 werd volgens het Farmacotherapeutisch Kompas Lumigan® aan 19120 glaucoompatiënten voorgeschreven. Ten opzichte van 2009 is dit een stijging van 25% (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015).



Afbeelding 2. Chemische verbinding Bimatoprost

H=waterstofmolecuul, O=zuurstofmolecuul, C=koolwaterstofmolecuul

Bron: www.farmamozaiek.be

Afbeelding 2 laat de chemische formule zien van bimatoprost. De chemische verbinding bestaat uit 0.03% bimatoprost, gezuiverd water, citroenzuur, natriumfosfaat, natriumchloride, benzalkoniumchloride. De pH graad zit tussen 6.8 - 7.8. Bimatoprost heeft in vergelijking met andere antiglaucoommedicatie een krachtige hypotensieve werking, met wel 30% drukverlaging (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). De exacte opname van bimatoprost in het lichaam waardoor de intraoculaire druk daalt is nog onduidelijk, verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat bimatoprost zich gedraagt als het lichaamseigen hormoon prostamide F2 α (PGF2 α). Zodra bimatoprost zich aan de PGF2 α gevoelige receptoren bindt, wordt de uitstroom van kamerwater bevorderd in het trabeculaire netwerk en het uveosclerale weefsel (Krauss *et al.*, 2004).

De intraoculaire druk zal ongeveer 4 uur na de eerste toediening van het antiglaucoompreparaat verlagen en is maximaal bereikt binnen 8 tot 12 uur. De duur van oogdrukverlaging zal ongeveer 24 uur in stand houden (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). Op basis hiervan wordt aanbevolen om van het antiglaucoompreparaat eenmaal daags 's avonds één druppel in het aangetaste oog of ogen toe te dienen. Bij overschrijding van eenmaal daags toedienen van de medicatie kan het oogdrukverlagend effect verminderen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015).

Naast de oogdrukverlaging kan het gebruik van bimatoprost leiden tot langere, donkere en vollere wimpers (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). De precieze oorzaak is niet duidelijk. In de studie van Woodward *et al.* (2013) wordt aangetoond, dat er verlengde wimpergroei ontstaat door de interactie van bimatoprost 0.03% met prostamide gevoelige receptoren in de haarfollikels. Volgens Khildir *et al.* (2013) ontstaat de vermoedelijk verlengde wimpergroei doordat bimatoprost de bloedtoevoer naar de wimpers stimuleert.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat bij het gebruik van bimatoprost 0.03% meer wimpergroei tot gevolg heeft dan latanoprost, het geneesmiddel wat het meest wordt voorgeschreven om de oogdruk te verlagen (Noecker *et al.*, 2013). Het onderzoek van Gandolfi *et al.* (2001) bevestigt dat bimatoprost met een oplossing van 0.03% een grotere kans heeft op extra wimpergroei dan bimatoprost 0.01% wanneer het geneesmiddel op het bovenste wimperharen wordt toegediend.

Wimpermeetmethode

Om een goede en reproduceerbare vergelijking te kunnen maken tussen de lengte van de wimpers worden alleen de bovenste wimperharen opgemeten. Zowel bij de bimatoprostgroep als bij de controlegroep wordt alleen op de bovenste wimperharen het geneesmiddel toegediend.

Het resultaat van de wimpergroei wordt uitgewerkt in verschillende meetmethodes. De eerste methode die gehanteerd wordt is de “Global Eyelash Assessment” (GEA). Hierin staat beschreven onder welke gradatie verschillende soorten wimpertypes en – lengtes vallen. Dit is een subjectieve methode. GEA graad 1 staat voor minimale lengte en minder aanwezigheid van de wimpers. GEA graad 2 staat voor een matige aanwezigheid, GEA graad 3 voor een duidelijke lengte en aanwezigheid en GEA graad 4 staat voor een overduidelijke lengte en zeer aanwezige wimpers (Smith *et al.*, (2012). In afbeelding 3 worden de verschillende gradaties beschreven.



Afbeelding 3. Graderingen volgens de Global Eyelash Assessment (GEA)
Bron: <http://professional.latisse.com/About-Latisse/Efficacy/Overall-Prominence>

Een andere manier is de objectieve methode. Hierbij wordt om de lengte van de wimpers te kunnen vergelijken de langste wimper opgemeten vanaf de wortel tot aan de punt. Dit wordt gedaan met een liniaal of digitale beeld analyses. Bij digitale beeld analyses worden de wimpers met een speciaal apparaat van bovenaf gefotografeerd om vervolgens de lengte van de langste wimper na te meten vanaf de foto (Woodward *et al.*, 2010).

Onderzoeksvraag

In het Farmaceutisch Kompas wordt beschreven dat het gebruik van bimatoprost 0.03% kan leiden tot extra wimpergroei als er geen wimperafwijking aanwezig is. Het is discutabel of bimatoprost 0.03% in de vorm van een oogdruppel of ooggel bij aanbrengen op de wimpers extra wimpergroei geeft bij mensen met hypotrichose.

Het doel van dit literatuuronderzoek is om inzicht te krijgen of bij het gebruik van bimatoprost 0.03% wimpergroei gaat plaatsvinden als iemand wimper hypotrichose heeft. De hoofdvraag luidt: *“Leidt het gebruik van een suspensie met bimatoprost 0.03% op de bovenste wimpers bij mensen van 18 jaar en ouder die bekend zijn met wimper hypotrichose tot wimpergroei?”*

Materiaal en methode

Beschrijving onderzoekopzet

Dit is een beschrijvend literatuuronderzoek. Om een antwoord te vinden op de hoofdvraag of wimpergroei ontwikkelt door een oplossing van bimatoprost 0.03% aan te brengen op de bovenste wimpers bij mensen met een hypotrichose is er gezocht naar studies met gerandomiseerde onderzoeken met controlegroepen waarbij mensen van tenminste 18 jaar worden getest. Om betrouwbare gerandomiseerde onderzoeken met een controlegroep te vinden is gebruik gemaakt van artikelen uit wetenschappelijke tijdschriften.

Materiaalverzameling

Gepubliceerde artikelen met betrekking tot de vraagstelling zijn gevonden op 10 en 11 maart 2015 via vakspecifieke, elektronische databanken Pubmed, Science Direct en Web of Science. Bij het zoeken van de literatuur is gebruik gemaakt van de volgende Engelstalige zoektermen: "Hypotrichosis", "Eyelash growth" en "Bimatoprost".

Artikelen waarbij de proefpersonen tenminste 18 jaar en ouder waren en gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep zijn geïnccludeerd. Artikelen die ouder waren dan vijf jaar zijn gelijk geëxcludeerd.

Tabel 1. Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
- Artikelen zijn niet ouder dan 5 jaar - Randomized controlled trials, gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep - Engelstalige artikelen - Mannen en vrouwen tenminste 18 jaar oud - Best gecorrigeerde gezichtsscherpte met de visuskaart > 0.8 - Oogdruk lager dan 20mmHg in elk oog - Bimatoprost 0.03% wordt tijdens de literatuuronderzoeken op het bovenste ooglid aangebracht	- Proefpersonen met een systematische ziekte - Proefpersonen met een asymmetrische wimpergroei of verschillende screening volgens de GEA score - Proefpersonen met afwijkingen van de oogleden, oogbol en traanfilmhuishouding - Proefpersonen met instabiele oogdruk - Actieve oogziektes bij proefpersonen die van invloed kunnen zijn op de oogdruk, bijvoorbeeld glaucoom, uveitis (actieve)ooginfecties, chronische blefaritis, droge ogen, staar en scheelzien - Proefpersonen met oogchirurgisch verleden - Personen met psychische aandoeningen waarbij neiging is tot uittrekken van de haren op verschillende delen van het lichaam. - Proefpersonen met permanent eyeliner of mascara - Zwangere vrouwen - Dierlijke proeven

GEA= Global Eyelash Assessment, maat voor het subjectief evalueren van wimpers

Tabel 2 beschrijft de zoekstrategie de zoektermen, het aantal hits bij de zoektermen en de artikelen die zijn gebruikt voor de resultaten. Afzonderlijk gaven de zoektermen teveel hits om te screenen. Door de zoektermen te koppelen met AND werden 14 artikelen gevonden in Pubmed, 15 artikelen in Science Direct en 12 artikelen in Web of Science.

Samen kwamen 24 afzonderlijke, bruikbare artikelen naar voren. Om het onderzoek te kunnen afbakenen werden deze artikelen geselecteerd op titel, samenvatting en geselecteerd aan de hand van de inclusie- en exclusiecriteria, zie tabel 1 Inclusie- en exclusiecriteria. De artikelen werden voornamelijk geëxcludeerd omdat de onderzochte personen onvoldoende gezichtsscherpte hadden, een instabiele oogdruk, oogklachten, systematische ziektes of niet aangeven was of bimatoprost alleen op de wimpers van de bovenste oogleden is aangebracht.

Tabel 2 . Zoekstrategie bij literatuuronderzoek oculaire bijwerkingen van Bimatoprost bij Hypotrichose

Zoekbron	Zoekterm	Hits	Gebruikte artikelen 1 ^e auteur + jaartal
Pubmed			
	Hypotrichosis	11747	
	Eyelash growth	250	
	Bimatoprost	587	
	(hypotrichosis) AND (eyelash growth) AND (bimatoprost)	14	
	Na exclusie criteria	3	Harii <i>et al.</i> (2014) Woodward <i>et al.</i> (2010) Wester <i>et al.</i> (2010)
Science Direct			
	Hypotrichosis	1039	
	Eyelash growth	3880	
	Bimatoprost	1123	
	“eyelash growth” AND “bimatoprost”	15	
	Na exclusie criteria	3	Glaser <i>et al.</i> (2014) Smith <i>et al.</i> (2014) Wester <i>et al.</i> (2010)
Web of science			
	Hypotrichosis	1007	
	Eyelash growth	298	
	Bimatoprost	839	
	TOPIC: (hypotrichosis) AND (eyelash growth) AND TOPIC: (bimatoprost)	12	
	Na exclusie criteria	4	Harii <i>et al.</i> (2014) Smith Woodward <i>et al.</i> (2010) Wester <i>et al.</i> (2010)

De geselecteerde onderzoeken zijn Glaser *et al.* (2014), Harrii *et al.* (2014), Smith *et al.* (2014), Wester *et al.* (2010) en Woodward *et al.* (2010). De gegevens van deze onderzoeken zijn verwerkt in tabellen en grafieken met Office Excel om na analyse hiervan een beeld te krijgen van wimpergroei bij de bimatoprostgroep en de controlegroep.

Resultaten

Er zijn vijf recente studies met elkaar vergeleken in dit beschrijvend literatuuronderzoek: Glaser *et al.* (2014), Harrii *et al.* (2014), Smith *et al.* (2012), Wester *et al.* (2010) en Woodward *et al.* (2010). De onderzoeken bestuderen of verlengde wimpergroei zich ontwikkelt bij mensen met hypotrichose na het dagelijks aanbrengen van bimatoprost op de bovenste wimpers.

De geanalyseerde onderzoeken zijn dubbelblind, prospectief, gerandomiseerd met een controlegroep uitgevoerd. Bij elke studie zijn de deelnemers aselectief verdeeld in twee groepen, de bimatoprostgroep en de controlegroep. De bimatoprostgroep krijgt een suspensie met bimatoprost 0.03% en de controlegroep een inactieve stof op basis van hydroxypropyl methylcellulose of poloxamer. Hydroxypropyl methylcellulose is de generieke naam voor de hypromellose, een kunsttraanbestanddeel dat in Artelac® gevonden wordt (Farmacotherapeutisch Kompas, 2015). Poloxamer is een gel die in medische studies wordt gebruikt om actieve medicatie te mengen (Dumortier *et al.*, 2006).

Aan de geselecteerde onderzoeken hebben in totaal 760 personen deelgenomen. Bij het onderzoek van Glaser *et al.* (2014) namen 238 personen deel met een gemiddelde leeftijd van 49.3 jaar, waarvan 179 personen in de bimatoprost groep en 59 personen in de controlegroep. De geselecteerde personen hadden hypotrichose waarvan de Global Eyelash Assessment met minder of gelijk aan twee. Voor het onderzoek Harrii *et al.* (2014) werden 173 personen met onbekende oorzaak van hypotrichose vanaf twintig jaar en ouder geselecteerd met een goede gezichtsscherpte, geen oogdrukproblemen en de Global Eyelash Assessment een score van twee. De groep werd dubbelblind verdeeld in 88 personen voor de bimatoprostgroep en 85 personen bij de controlegroep. Smith *et al.* (2012) bestond uit 278 proefpersonen met een gemiddelde leeftijd van 49.8 onderzocht, 137 mensen in de bimatoprostgroep en 141

in de controlegroep. 52 mensen hadden zich aangemeld bij het onderzoek van Woodward *et al.* (2010) met een verdeling 36 mensen in de bimatoprostgroep en 16 mensen in de controlegroep. Het onderzoek van Wester *et al.* (2010) bestond uit 19 mensen met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar. In dit onderzoek kreeg elk proefpersoon een gelsuspensie mee met bimatoprost voor het ene oog en een placebo voor het andere oog.

In onderstaande tabel 3 worden de kenmerken van de geselecteerde onderzoeken toegelicht. In het onderzoeksartikel Glaser *et al.* (2014) wordt de gemiddelde leeftijd van de proefpersonen genoemd maar als enige niet de minimale en maximale leeftijden.

Tabel 3. Overzicht literatuur Wimpergroei door Bimatoprost 0.03% bij wimper hypotrichose

Auteur	Soort onderzoek	Aantal (n)	Geslacht (M/V)	Gemiddelde leeftijd en bereik (jaar)
Glaser <i>et al.</i> (2014)	Dubbelblind, prospectief, RCT	238	235 V, 3 M	49.3
Hariri <i>et al.</i> (2014)	Dubbelblind, prospectief, RCT	173	155 V, 18 M	40.8 (20-68)
Smith <i>et al.</i> (2012)	Dubbelblind, prospectief, RCT	278	270 V, 8 M	49.8 (22-78)
Woodward <i>et al.</i> (2010)	Dubbelblind, prospectief, RCT	52	50 V, 2 M	49.2 (27-69)
Wester <i>et al.</i> (2010)	Dubbelblind, prospectief, RCT	19	19 V, 0 M	46 (23-69)

RCT= Randomized Controlled Trial / gerandomiseerd onderzoek met controlegroep

Om een reproduceerbare vergelijking te maken worden de bovenste wimperharen opgemeten. In tabel 4 wordt beschreven hoe elk onderzoeksartikel is opgebouwd en welke meetmethodes zijn gebruikt om de wimpergroei te meten. De subjectieve methode is de “Global Eyelash Assessment”. Hierbij bepaalt de onderzoeker in welke gradatie de lengtegroei de wimperharen zijn ingedeeld. Bij de objectieve benadering wordt de langste wimper van de bovenste ooglid opgemeten door middel van een “Digital Image Analysis”. Alle geselecteerde onderzoeken hebben gebruik gemaakt om de statistische significantie te berekenen door paired t-test.

De duur van de onderzoeken varieert van zes weken tot zes maanden. In deze periode worden de suspensie elke avond op de bovenste wimper van beide ogen aangebracht. Per onderzoek zijn er verschillende vervolgmomenten om de wimperlengte op te meten, bekend als follow-up momenten. Tijdens de meetmomenten weten de onderzoekers niet welke persoon bij welke groep behoort.

Bij de studie van Harii *et al.* (2014), Smith *et al.* (2012) en Wester *et al.* (2010) is na het stoppen van het onderzoek nog een meting gedaan om naar de ontwikkelingen van de wimpers te kijken zonder dagelijks gebruik van bimatoprost op de bovenste wimper. Bij Glaser *et al.* (2014) en Woodward *et al.* (2010) vindt geen extra meetmoment plaats na het stoppen van de medicatie. In de overige drie artikelen wordt dit wel uitgevoerd.

Tabel 4. Overzicht literatuur Wimpergroei door Bimatoprost 0.03% bij wimper hypotrichose

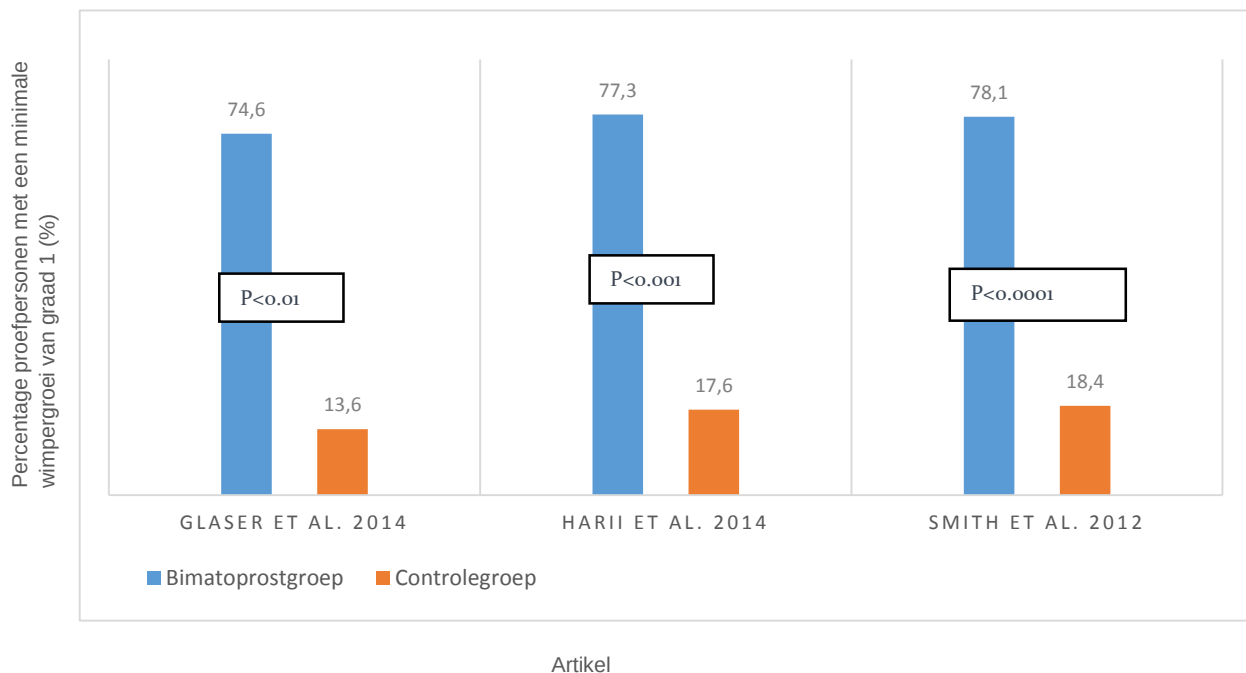
Auteur	Duur onderzoek	Meetmethode	Follow-up momenten	Meet momenten na stoppen medicatie
Glaser <i>et al.</i> (2014)	6 mnd	GEA / DIA	Mnd 1, 2, 4 en 6	Geen
Harii <i>et al.</i> (2014)	4 mnd	GEA / DIA	Wk 1, mnd 1, mnd 2, mnd 4	1 mnd
Smith <i>et al.</i> (2012)	4 mnd	GEA / DIA	Wk 1, mnd 1, mnd 2, mnd 3, mnd 4	1 mnd
Woodward <i>et al.</i> (2010)	6 mnd	DIA	Na 3 wk, 3 mnd en 6 mnd	Geen
Wester <i>et al.</i> (2010)	6 wk	DIA	Elke wk tot aan de 6 wk	1 mnd, 3 mnd

GEA=Global Eyelash Assessment, DIA= Digital Image Analysis/Digitaal beeld analyse, Mnd= maand, Wk= we

Global Eyelash Assessment

De onderzoeken van Glaser *et al.* (2014), Harii *et al.* (2014), Smith *et al.* (2012) is de wimpergroei vervolgd door de subjectieve methode. In figuur 2 wordt weergegeven hoeveel procent van de bimatoprostgroep en hoeveel procent van de controlegroep na vier maanden tenminste 1 graad hoger is ingedeeld volgens “Global Eyelash Assessment” in vergelijking voor de start van het experiment.

Uit de studie van Glaser *et al.* (2014) komt naar voren dat van de bimatoprostgroep in maand vier 74,6% van deze groep tenminste 1 gradatie hoger is ingedeeld dan bij aanvang van het onderzoek. Van de controlegroep is 13,6% van de proefpersonen tenminste 1 gradatie hoger geclassificeerd vier maanden na aanvang van het onderzoek. De wimpergroei in de bimatoprostgroep heeft bij de studie van Glaser *et al.* (2014) volgens de Global Eyelash Assessment ten opzichte van de wimpergroei in de controlegroep een statistische significantie van $P < 0.01$.



Figuur 2. Percentage van de proefpersonen waar wimpergroei na vier maanden tenminste 1 graad hoger in de Global Eyelash Assessment is getoetst.

Bij het onderzoek van Harii *et al.*, (2014) is het percentage van de proefpersonen uit de bimatoprostgroep waarbij tenminste 1 gradatie verbetering van de Global Eyelash Assesment vanaf de beginperiode tot maand vier plaatsvond significant groter dan bij de dan de controlegroep. Respectievelijk 77,3% om 17,6% met een statistische significantie van $P < 0,001$.

Bij Smith *et al.* (2012) wordt in week 16 78,1% van de proefpersonen in de bimatoprostgroep tenminste een gradatie hoger ingedeeld dan bij aanvang van het onderzoek en in de controlegroep geldt dit voor 18,4% van de proefpersonen. De statistische significantie tussen de groepen is $P < 0,0001$.

Bij alle drie de onderzoeken hebben meer dan 74% van de deelnemers uit bimatoprostgroep een verlengde wimpergroei van tenminste 1 graad hoger na vier maanden van het gebruik, terwijl bij de mensen uit de controlegroep onder de 19% tenminste een graad hoger zijn beoordeeld.

In afbeelding 4 is een voorbeeld weergegeven hoe een studiepatiënt uit Harii *et al.* (2014) subjectief werd beoordeeld naar de wimpergroei volgens de GEA normering.

Score 2 bij aanvang



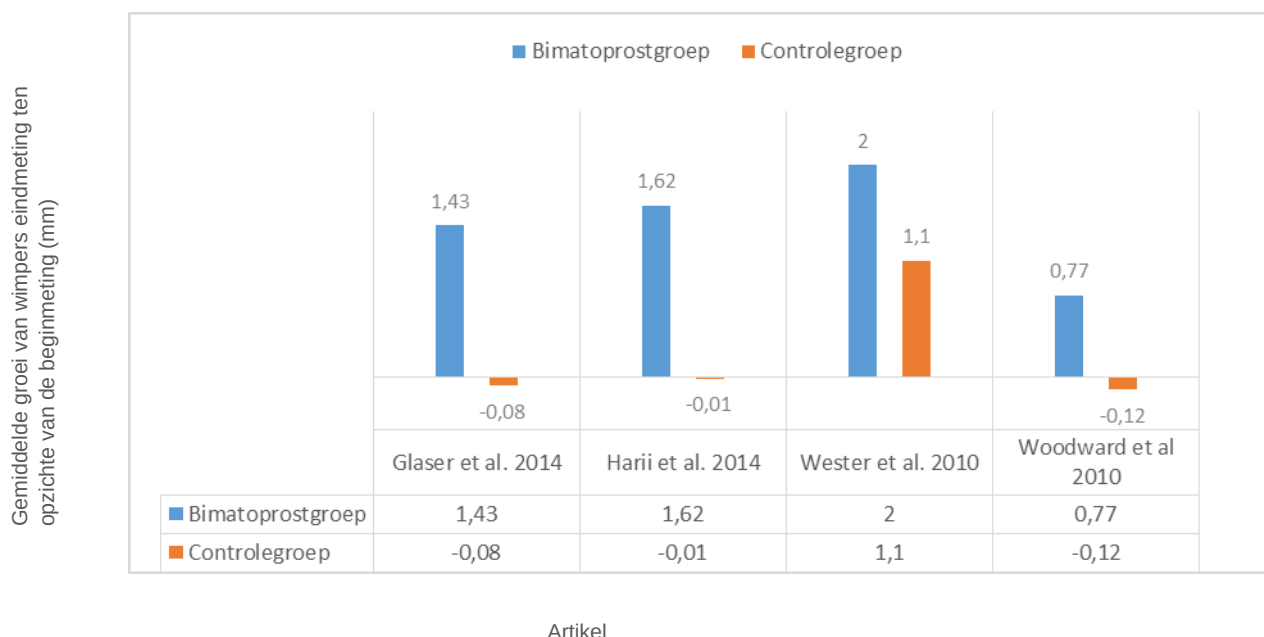
Score 4 bij maand 4



Afbeelding 4 is een voorbeeld weergegeven hoe een studiepatiënt uit Harii *et al.* (2014) subjectief werd beoordeeld naar de wimpergroei volgens de GEA normering

Digital Image Analysis

Bij de studies Glaser *et al.* (2014), Harii *et al.* (2014), Smith *et al.*, (2012), Wester *et al.* (2010) en Woodward *et al.* (2010) is bij de onderzoeken gebruik gemaakt van de objectieve methode. Deze geselecteerde onderzoeken hebben de gemiddelde wimpergroei opgemeten en genoteerd. In figuur 3 geeft een weergave van de resultaten van deze studies. De resultaten van deze studies worden aansluitend besproken.



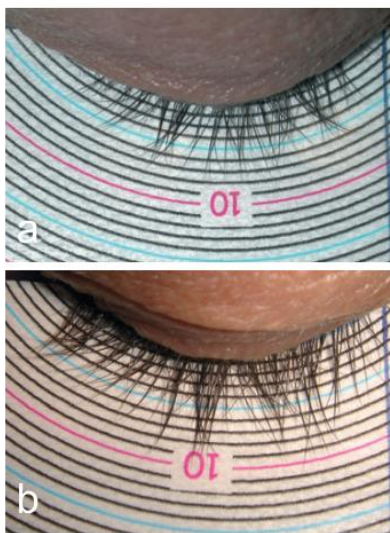
Figuur 3. Objectieve methode. De laatste meting van de geselecteerde onderzoeken met de gemiddelde wimpergroei in millimeters (mm)

De gemiddelde wimperlengte in het onderzoek Glaser *et al.* (2014) is in de bimatoprostgroep 5,69mm en in de controlegroep 5,83mm. De gemiddelde lengte van de wimpergroei is na zes maanden bij de bimatoprostgroep 7,12 mm en bij de controlegroep op 5.75 mm. Dit betekent bij de bimatoprostgroep een groei van 1.43mm van de wimpers terwijl de wimpers in de controlegroep 0.08mm korter zijn dan voor het experiment. De statistische significantie bij beide groepen is $P < 0.01$. Bij de studie van Harii *et al.* (2014) zijn na vier maanden bij de bimatoprostgroep de bovenste wimpers gemiddeld 1,62 mm gegroeid, terwijl bij de controlegroep de wimpers gemiddeld 0,01 mm minder lang waren dan voor de aanvang van het onderzoek. Gedurende het onderzoek heeft de bimatoprostgroep ten opzichte van de controlegroep een statistische significante groei van $P < 0.001$. Bij het experiment van Wester *et al.* (2010) is de gemiddelde wimperlengte langer geworden bij beide groepen. De negentien deelnemers startten allemaal met een wimperlengte van 6,6mm. De gemiddelde wimpergroei bij de bimatoprostgroep is na zes weken met 2.0 mm gegroeid en bij de controlegroep met 1,1 mm langer geworden. Respectievelijk is de statistische significantie met $p < 0.001$ en $P = 0.001$. Na zes maanden is de gemiddelde wimpergroei van de prospectieve studie van Woodward *et al.* (2010) bij bimatoprostgroep 0.77mm langer en de controlegroep 0,12 mm korter. De groei in de bimatoprostgroep heeft een statisch significantie van

$P=0.0001$ en in de controlegroep is de verandering niet statistisch significant met $P=0.596$.

Alle studies laten zien dat bij de bimatoprostgroep sprake is van wimpergroei, gemiddeld van 0,7mm tot 2 mm. Opvallend is dat in het onderzoek van Wester *et al.*, (2010) sprake is van een stijging van gemiddeld 1,1mm van de wimpers in de controlegroep, terwijl in de andere onderzoeken sprake is van een afname van 0,01 tot en met 0,12mm van de gemiddelde wimpergroei is. Later in het artikel is vermeld dat één proefpersoon in de controlegroep de tubes heeft verwisseld en daardoor de oplossing met bimatoprost 0.03% op de wimpers heeft aangebracht. Dit heeft mogelijk geleid tot een kleiner verschil in wimpergroei tussen de controlegroep en de bimatoprostgroep.

In afbeelding 5 wordt een voorbeeld weergegeven van een digitale beeld analyse bij een studiepatiënt in Woodward *et al.*, (2010).



Afbeelding 5. Voorbeeld van digitaal beeld analyse in Woodward *et al.*, (2010)

Discussie

Voor dit literatuuronderzoek zijn vijf gerandomiseerde gecontroleerde literatuurstudies geanalyseerd: Glaser *et al.* (2014), Harri *et al.* (2014), Smith *et al.* (2012), Wester *et al.* (2010) en Woodward *et al.* (2010). Deze klinische studies tonen aan dat het gebruik van bimatoprost 0.03% op de bovenste wimpers bij volwassenen boven de 18 jaar leidt tot gemiddeld meer wimpergroei in vergelijking met het aanbrengen van een oplossing zonder bimatoprost 0.03% op de wimpers. In dit onderzoek wordt niet gekeken of de wimpers dikker, voller en donkerder worden.

Onderzoeksgroep

Uit de overzichtstabel 3 en 4 blijkt dat de omvang van de populatiegroep per studie niet gelijk is. Het onderzoek van Glaser *et al.* (2010) en het onderzoek Smith *et al.* (2010) hebben beide een onderzoeksgroep van meer dan tweehonderd proefpersonen. Aan de onderzoeken van Harri *et al.* (2014), Wester *et al.* (2010) en Woodward *et al.* (2010) hebben minder dan 200 proefpersonen deelgenomen. De studie van Woodward *et al.* (2010) bevat slechts negentien proefpersonen.

Naast de totale hoeveelheid personen die hebben deelgenomen aan een onderzoek, valt ook het verschil in groepsgrootte tussen de bimatoprostgroep en de controlegroep op. Deze scheve verhoudingen kunnen de uitkomsten het onderzoek beïnvloeden. Ook de verdeling van de samenstelling van man en vrouw is niet evenredig. Vrouwen zijn in alle onderzoeken zowel in de bimatoprostgroep als in de controlegroep in de meerderheid. Door de onevenredige verdeling van man en vrouw is er geen mogelijkheid om uit te sluiten of vrouwelijke hormonen een positieve relatie hebben tot meer of minder haargroei van wimpers. Volgens Hoffmann (2003) speelt het gehalte van het testosteron hormoon in het lichaam een rol bij kaalheid bij mannen. Het is niet uit te sluiten dat de mogelijkheid ook bestaat dat het testosteron hormoon ook invloed heeft op de wimpergroei bij gebruik van bimatoprost 0.03% met gevolg dat de groei van wimperharen bij mannen minder snel gaat.

Tussen de verschillende bevolkingsgroepen is er een verschil in morfologie van wimperharen. Bij de Aziatische bevolkingsgroepen en Kaukasiër is het structuurverschil van de wimpers het grootst (Na *et al.* 2006). Niet alle geselecteerde onderzoeken besteden aandacht aan deze etnische verschillen. Het onderzoek van Harri *et al.* (2014) bestudeert alleen de wimpergroei bij de Japanse bevolking. In het onderzoek van Glaser *et al.* (2014) en Smith *et al.* (2012) wordt de etnische afkomst

van de proefpersonen benoemd. In deze studies zijn de meerderheid van de proefpersonen van Kaukasische afkomst. In Glaser *et al.* (2014) zijn geen proefpersonen aanwezig van Afrikaanse afkomst. Hierdoor zijn de resultaten overwegend gebaseerd op een blanke bevolking met hypotrichose.

Drop out

Voor alle geanalyseerde vijf studies geldt dat niet alle deelnemers het einde van de onderzoeksperiode hebben behaald. De redenen voor het stoppen aan deelname van het onderzoek in zowel de bimatoprostgroep als de controle groep zijn voornamelijk het gevolg van oculaire klachten zoals conjunctivale hyperaemie, contact dermatitis en klachten van een eenzijdige droog oog. In de studie Glaser *et al.* (2014) zijn tien patiënten uit de bimatoprostgroep gestopt met de medicatie in verband met conjunctivale hyperaemie, één proefpersoon door een verlaging van de oogdruk, één deelnemer door contact dermatitis en één persoon in verband met enophthalmus. In de studie Harii *et al.* (2014) zijn drie deelnemers uit de studiegroep gestopt met de medicatie door klachten van een droog oog en faciale pijn. Bij de studie Smith *et al.* (2012) zijn acht personen uit zowel de bimatoprostgroep als de controle groep gestopt met de medicatie door oculaire klachten en dan met name door een droog oog, conjunctivale hyperaemie en contact dermatitis.

Bij de studie Woodward *et al.* (2010) zijn vier deelnemers uit de bimatoprostgroep gestopt met de medicatie door oculaire klachten van conjunctivale hyperaemie, waarvan één studiepatiënt een uveïtis opliep.

In de studie Wester *et al.* (2010) zijn er vier patiënten gestopt met de medicatie vanwege oculaire irritatie. Het spleetlamponderzoek heeft hierbij geen aanwijsbare oorzaak kunnen aantonen waardoor het niet duidelijk is of het door bimatoprost komt of de placebo gelsuspensie.

Wimpermeetmethode

De lengte van de wimpers wordt niet bij elk onderzoek op dezelfde manier opgemeten.. Het onderzoek van Glaser *et al.*, (2014), Harii *et al.*, (2014) en Smith *et al.*, (2012) heeft de groei van de wimperhaar beoordeeld met de Global Eyelash Assessment. Bij het onderzoek van Glaser *et al.*, (2014) Harii *et al.*, (2014) en Wester *et al.*, (2010) is de wimperhaar opgemeten door middel van digitaal beeld analyse. De Global Eyelash Assessment is een gedeeltelijke subjectieve benadering waarbij de onderzoeker bepaalt welke score passend is bij een proefpersoon. Dit kan leiden tot

verschillende inzichten tussen de onderzoekers waardoor de score anders genoteerd kan worden. Als de resultaten van het onderzoek worden vergeleken met andere onderzoeken kan dit een scheef beeld vertonen.

Tijdens de digitale beeld analyse werden de haren niet overal vanaf de wortelpunt gemeten waardoor er een foutief millimeterverschil geregistreerd kan worden bij groeiontwikkeling van de wimperhaar.

Daarnaast zijn ook de follow-up momenten zijn per onderzoek verschillend. Doordat verschillende meetmomenten worden aangehouden kunnen de wimpers zich in andere groeifases van de haarcyclus bevinden. Hierdoor is het lastig om een nauwkeurige vergelijking te maken tussen de onderzoeken. Bij Harii *et al.* (2014) wordt na de eerste week de groei gemeten om vervolgens elke maand de wimpergroei te noteren, terwijl bij Woodward *et al.* (2010) pas na drie weken na de start de eerste groei wordt gemeten. Hierdoor kan het zijn dat de wimpergroei veel kleiner is met de eerste follow up in Harii *et al.* (2014) dan met de eerste follow up in Woodward *et al.* (2010).

Ook de onderzoeksduur van de vergeleken literatuurstudies zijn niet gelijk. De duur van Wester *et al.* (2010) telde 6 weken terwijl Glaser *et al.* (2014) en Woodward *et al.* (2010) 6 maanden heeft geduurd. In een langer durend onderzoek spelen factoren als natuurlijke uitval van de wimpers een rol terwijl hier bij een kortdurend onderzoek geen sprake van is. Met een gemiddelde levensduur van drie tot zes maanden voor menselijke wimpers (Thibaut *et al.*, 2010) kan het zijn dat in de studie Glaser *et al.* (2014) en Woodward *et al.*, (2010) mogelijk minder groei wimpers is aangetoond door de natuurlijke wimperuitval. Hierdoor kan tussen de verschillende onderzoeken een vertekend beeld ontstaan over de uitkomst van de wimpergroei door het gebruik van bimatoprost 0.03%.

Bij de uitkomsten is het opvallend dat bij het onderzoek van Wester *et al.* (2010) een statistische significante groei van de wimpers bij de controlegroep plaatsvindt, terwijl deze data niet bevestigd worden in de andere onderzoeken. Dit is het enige onderzoek waar de deelnemers elke avond op de bovenste wimpers van één oog bimatoprost doen en een placebo suspensie op het andere oog. Volgens de onderzoeker van dit onderzoek is het mogelijk dat de deelnemers de suspensies door elkaar hebben gebruikt waardoor er een groei heeft plaatsgevonden bij de controle groep.

Ondersteuning onderzoek

Drie literatuurstudies Glaser *et al.* (2014), Harii *et al.* (2014) en Smith *et al.* (2012) zijn ondersteund en gefinancierd door Allergan Inc. Allergan Inc. is het concern dat de mascara met de werkzame stof bimatoprost 0,03% heeft ontwikkeld onder de merknaam Latisse®. Door de commerciële doeleinden van het concern zou het wellicht mogelijk kunnen zijn dat de uitkomsten van deze onderzoeken hierop zijn aangepast en daardoor wellicht een minder betrouwbaar beeld vormen.

Klinische relevantie

De studies tonen aan dat er een positieve relatie is tussen wimpergroei en het gebruik van bimatoprost op de bovenste wimpers. De wimpers groeien gemiddeld 0,77 mm tot 2 mm langer. Een millimeter extra wimper kan volgens het onderzoek van Hunt en McHale (2005) een beter zelfbeeld geven. In dit beschrijvend onderzoek is niet gekeken naar de klinische relevantie van de proefpersonen op de gemeten groei van de wimpers.

Reflectie op eigen handelen

Bij het zoeken naar wetenschappelijke artikelen is in de zoekmachines gebruik gemaakt van een aantal filters. De artikelen van vijf jaar en ouder zijn gelijk geëxcludeerd. Hierdoor is er geen gebruik gemaakt van de artikelen die geschreven zijn in de periode dat cosmetische producten met bimatoprost nog geen toestemming hebben gekregen om op de markt te komen. Doordat er een taalselectie is toegepast is het mogelijk dat we niet alle actuele en recente literatuur is gevonden.

In het onderzoek van Smith *et al.*, (2012) is de wimpergroei ook onderzocht met de objectieve meetmethode van "Digital Image Analysis" maar zijn de exacte meetgegevens niet vermeld. In de conclusie van dit onderzoek is wel genoteerd dat er meer wimpergroei is opgetreden bij de bimatoprostgroep dan bij van de controlegroep., maar vanwege het ontbreken van de exacte meetgegevens is het resultaat van Smith *et al.*, (2012) niet geïnccludeerd in figuur 3.

Tijdens het uitwerken van de resultaten werd duidelijk dat drie literatuurstudies, Glaser *et al.* (2014), Harii *et al.* (2014) en Smith *et al.* (2012), ondersteund zijn en gefinancierd door Allergan Inc. Doordat de uitkomsten hierdoor wellicht een minder betrouwbaar beeld vormen, had dit in de exclusiecriteria opgenomen moeten worden.

Door de verdieping in het onderwerp en de opgedane kennis bij het samenstellen van dit literatuuronderzoek zouden er op dit moment andere zoektermen gebruikt zijn bij het zoeken naar literatuur. Efficiënte zoektermen zouden zijn “prostaglandin analogue” (groep van latanoprost, bimatoprost, travoprost, safluprost), “prostamides”, “hypertrichosis”, “hair growth”.

Conclusie

“Leidt het gebruik van bimatoprost 0.03% bij mensen van 18 jaar en ouder met wimper hypotrichose tot wimpergroei?” Uit de resultaten wordt zowel bij de “Global Eyelash Assessment” als bij de digitale beeld analyse bevestigd dat wanneer bimatoprost 0.03%, topicaal één daags in de avond op de wimpers van de bovenste oogleden wordt toegediend dit een positief effect heeft op verlenging van de wimpergroei bij mensen boven de 18 jaar met wimper hypotrichose op een onderzoek duur van maximaal 6 maanden. Zowel bij de “Global Eyelash Assessment” als bij digitaal beeld analyse is er sprake van wimpergroei met een statistische significantie van minimaal $P \leq 0.01$.

Aanbeveling

Sinds december 2008 heeft de Food en Drug Administration Allergan Inc. toestemming gegeven om bimatoprost te verwerken in mascara's. Bimatoprost is een geneesmiddelenstof die ervoor zorgt dat de oogdruk kan verlagen. Via internet is bimatoprost makkelijk te bestellen. Hierdoor is het mogelijk dat mensen frequent bimatoprost op de bovenste wimpers doen zonder de gevaren te kennen van het veelvuldig gebruik van deze medicatie. Daarom is het essentieel om vervolgonderzoek te doen naar de gevolgen van regelmatig en langdurig gebruik van mascara's of producten waarin bimatoprost 0.03% is verwerkt en die worden gebruikt voor extra wimpergroei door personen met gezond oog en lichaam of door chemotherapie hun wimpers verliezen, zodat optometristen, huisartsen, dermatologen en oogartsen in de gevolgen kunnen voorzien.

Literatuur

Artikelen

Dumortier, G., Grossiord, J. L., Agnely, F., & Chaumeil, J. C. (2006). A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharmaceutical research*, 23(12), 2709-2728.

Gandolfi, S., Simmons, S. T., Sturm, R., Chen, K., & VanDenburgh, A. M. (2001). Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Advances in therapy*, 18(3), 110-121.

Glaser, D. A., Hossai, P., Perkins, W., Griffiths, T., Ahluwalia, G., Weng, E., Beddingfield, F. C. (2014) Long-Term Safety and Efficacy of Bimatoprost Solution 0.03% Application to the Eyelid Margin for the Treatment of Idiopathic and Chemotherapy-Induced Eyelash Hypotrichosis: A Randomised Controlled Trial. *The British journal of dermatology*, 172, 1384-1394.

Harii, K., Arase, S., Tsuboi, R., Weng, E., Daniels, S., & VanDenburgh, a. (2014). Bimatoprost for Eyelash Growth in Japanese Subjects: Two Multicenter Controlled Studies. *Aesthetic Plastic Surgery*, 38, 451-460

Hunt, N., & Mchale, S. (2005) The psychological impact of alopecia Clinical review The psychological impact of alopecia. *October*

Khidhir, K. G., Woodward, D. F., Farjo, N. P., Farjo, B. K., Tang, E. S., Wang, J. W., & Randall, V. A. (2013). The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *The FASEB Journal*, 27, 557-567.

Krauss, A. H. P., & Woodward, D. F. (2004). Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Survey of ophthalmology*, 49, S5-S11.

Law, S. K. (2010). Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clinical Ophthalmology* 4, 349-358.

Na, J. I., Kwon, O. S., Kim, B. J., Park, W. S., Oh, J. K., Kim, K. H., Cho, K. H. & Eun, H. C. (2006). Ethnic characteristics of eyelashes: a comparative analysis in Asian and Caucasian females. *British Journal of Dermatology*, 155(6), 1170-1176.

Noecker, R. S., Dirks, M. S., Choplin, N. T., Bernstein, P., Batoosingh, A. L., Whitcup, S. M., & Bimatoprost/Latanoprost Study Group. (2013). A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *American journal of ophthalmology*, 135(1), 55-63.

Pfeiffer, N., Garcia-Feijoo, J., Martinez-de-la-Casa, J. M., Larrosa, J. M., Fea, A., Lemij, H. & Samuelson, T. W. (2015). A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*.

Shaikh, M. Y., & Bodla, A. A. (2006). Hypertrichosis of the Eyelashes from Prostaglandin Analog Use: A Blessing or a Bother to the Patient? *Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics*, 22(1), 76-77.

Smith, S., Fagien, S., Whitcup, S. M., Ledon, F., Somogyi, C., Weng, E., & Beddingfield, F. C. (2012). Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(5), 801-806.

Thibaut, S., De Becker, E., Caisey, L., Baras, D., Karatas, S., Jammayrac, O. & Bernard, B. A. (2010). Human eyelash characterization. *British Journal of Dermatology*, 162(2), 304-310.

Williams, R. D., Cohen, J. S., Gross, R. L., Liu, C. C., Safyan, E., & Batoosingh, A. L. (2008). Long-term efficacy and safety of bimatoprost for intraocular pressure lowering in glaucoma and ocular hypertension: year 4. *British Journal of Ophthalmology*, 92(10), 1387-1392.

Wester, S. T., Lee, W. W., & Shi, W. (2010). Eyelash growth from application of bimatoprost in gel suspension to the base of the eyelashes. *Ophthalmology*, 117, 1024-1031.

Woodward, D. F., Liang, Y., & Krauss, A. P. (2008). Prostanamides (prostaglandin-ethanolamides) and their pharmacology. *British journal of pharmacology*, 153(3), 410-419.

Woodward, J. A., Haggerty, C. J., Stinnett, S. S., & Williams, Z. Y. (2010). Bimatoprost 0.03% gel for cosmetic eyelash growth and enhancement. *Journal of cosmetic dermatology*, 9(2), 96-102.

Internetbronnen

FK / Farmaceutisch Kompas (2015) *Middelen bij Glaucoom en oculaire hypertensie*. Bimatoprost. Beschikbaar via: www.farmacotherapeutischkompas.nl/Preparaatteksten/B/bimatoprost.asp. Geraadpleegd op 11 maart 2015, 20 mei 2015 en 1 juni 2015

Voorpagina/ Famous Eyes (2014) Beschikbaar via: <http://luxstyle.nl/beauty-accessories> Geraadpleegd op 21 maart 2015

Afbeelding 1 / Haarproblemen (2015) *Haarcyclus* Beschikbaar via: www.haarproblemen.nl Geraadpleegd op 2 april 2015

Afbeelding 2 / Farmamozaiek (2015) *Chemische verbinding Bimatoprost* Beschikbaar via: www.farmamozaiek.be. Geraadpleegd op 18 maart 2015

Afbeelding 3 / Latisse (2015) *Global Eyelash Assessment (GEA)*. Beschikbaar via: <http://professional.latisse.com/About-Latisse/Efficacy/Overall-Prominence>
Geraadpleegd op: 17 maart 2015.

Boeken

Kanski, J.J., Bowling, B., Nischal, K., Pearson, A. (2011) *Clinical Ophthalmology: A systematic approach* (7^e druk) Edinburgh: Elsevier Saunders

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.