

H.J.Dubbink, student optometrie 3^e jaar, HU; B,Nijkamp student optometrie 3^e jaar,HU.



Voorwoord

Dit afstudeer project is een product van René Dubbink, 3^e jaar optometrie deeltijd student HU en Bram Nijenkamp, 3^e jaar optometrie deeltijd student HU. Dit artikel is geschreven naar aanleiding van: Competentie gericht curriculum jaar 3 & 4, Uitvoeren van een Onderzoek (UVO).

Om tot een goed en interessant onderwerp te komen voor deze UVO literatuurstudie hebben wij niet lang over na hoeven denken. Over het onderwerp zelf waren wij het in de aanloop naar dit project al snel eens. Traan is een fascinerende druppel vloeistof daar waar je achter komt als je ze niet of verminderd hebt. Het onderwerp droge ogen sluit hier dan ook mooi op aan. Dit is een erg breed onderwerp dat nog wel wat verfijnd moest worden. Dit heeft op zijn beurt weer de nodige tijd gekost om de juiste artikelen bij elkaar te verzamelen. Uiteindelijk hebben wij dan toch een interessante onderzoeksvraag kunnen formuleren.

Wij vonden het leuk, leerzaam en interessant om aan dit onderzoek te werken. Al was het begin wel wat lastig in de zin van waar je moet beginnen om van niets iets te maken. Hierbij hebben wij goede hulp en feedback mogen ontvangen van dhr. M.F.L.B. Luiten.

Graag willen wij dan ook van deze gelegenheid gebruik maken om onze artikelbegeleider dhr M.L.F.B. Luiten te danken voor de geboden feedback. Door middel van de contacturen op de Hogeschool Utrecht en via de tutorsite, een handige en efficiënte manier van corresponderen.

Wij wensen u veel lees plezier.

H.J. Dubbink & B. Nijenkamp

“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 onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”

Inhoudsopgave

Voorwoord	- 2 -
Samenvatting.....	- 4 -
Inleiding	- 5 -
Materiaal en Methode	- 9 -
Onderzoeken	- 10 -
Hyaluron	- 13 -
Resultaten	- 15 -
Discussie	- 20 -
Literatuurlijst	- 23 -
Bijlage 1	- 25 -

Samenvatting

DOEL: Het doel van dit onderzoek is te evalueren hoe effectief hyaluronzuur is in de behandeling van droge oog symptomen (dry eye syndrome DES). Hyaluronzuur (HA) is een lichaamseigen stof, dit wordt vergeleken met andere traanvervangmiddelen die geen lichaamseigen stoffen zijn.

METHODE: literatuurstudie van diverse traan vervangmiddelen, met zowel aandacht voor het objectieve (cytologie, staining etc.) als het subjectieve (droge oog ervaring) aspect.

RESULTATEN: Er zijn geen eenduidige resultaten aan te geven over de artikelen die onderzocht zijn. In een aantal onderzoeken neemt de staining graad bij hyaluronaat (HA) af en neemt de visus toe bij het indruppelen van het traan vervangmiddel. Ook bij het cytologische onderzoek heeft HA een positieve uitwerking. Subjectief zijn er geen statisch significante verschillen gemeten tussen HA en de onderzochte groepen.

CONCLUSIE: HA is een effectief middel in de behandeling van droge ogen, echter is het onvoldoende vastgesteld dat het een betere behandeling is dan de huidig gebruikte traanvervangmiddelen.

Abstract

Purpose: The primary purpose of this paper is to evaluate the effectiveness of Hyaluronic Acid (HA) in treatment of dry eye symptoms (Dry Eye Syndrome, DES). HA is a naturally occurring, biocompatible polysaccharide. This is compared with other ocular lubricants with non biocompatible fluids.

Methods: Literature study from a diverse number of ocular lubricants, with interest for cytological and staining (objective) and the sensation of dry eyes (subjective)

Results: There were no clear results to make from the studies we have examined. In a few studies the number of staining decreased with HA and the visual scale increased, after installation of the biocompatible lubricant. During the cytological study HA shows to have a positive effect on the cornea. Subjective there are no statistic significations to measure between HA and the other investigated ocular lubricants.

Conclusion: HA is shown to be an effective lubricant in the treatment of dry eyes, although it is not enough evidence-based that treatment with HA is better than the ocular lubricants used nowadays.

Inleiding

Traan

Traan is een veelzijdig vloeistof waar het voorste oogsegment niet zonder kan. Deze kunnen ontstaan uit blijdschap, pijn, verdriet of door externe factoren. Tranen zijn een ingewikkelde mengeling van proteïne, antilichamen en andere stoffen. Ze hebben antibacteriële en antivirale eigenschappen. Een fascinerende druppel waar men niet altijd bewust van is. Dit wordt pas opgemerkt wanneer traan verminderd of zelfs helemaal niet meer aanwezig is.

Droge oogsyndroom

Het droge oogsyndroom (dry eye syndroom, DES) is een groeiend probleem voor de volksgezondheid en één van de meest voorkomende redenen voor het zoeken van oogzorg. Prevalentie van deze aandoening is volgens Amerikaans onderzoek in de Verenigde Staten (Bijlage 1), 7,8% (3,2 miljoen) vrouwen en 4,7% (1,6 miljoen) mannen, (Miljanovic, B et al, (2007). Vooral de minder ernstige gevallen zijn de reden van deze hoge percentages. DES kenmerkt zich door een tekort aan de hoeveelheid of de kwaliteit van tranen. Een instabiele traanfilm, oppervlakkige cornea schade en hinderlijke symptomen zoals oog irritaties, droogheid, vermoeide en wisselend zicht. Een vermoedelijk gevolg van het moderne leven en de hoge eisen die hier aan kleven. Deze kunnen een oorzaak zijn van DES. Enkele voorbeelden hiervan zijn weinig knipperen bij staren naar een beeldscherm, en klimaatbeheersing met een extreem droge lucht in de winter. Ouder worden is een luxe probleem van het moderne leven, dit kan gezien worden als een risicofactor. Bij refractie chirurgie, met of zonder cosmetische indicatie, wordt de cornea soms gedeeltelijk gedenerveerd waardoor de traanfilm kan decompenseren.

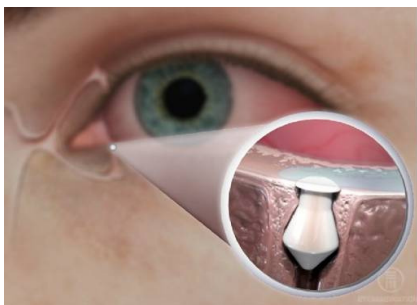
Degeneratie

In Nederland is de belangrijkste vorm van DES de degeneratie van de traanklier. Deze ontstaat door ouderdomsinvolutie of is geassocieerd met collageenziekten. Sjögren is hier een voorbeeld van. De oorzaak van Sjögren is een auto-immune aanval op vochtafscheidende klieren (o.a. traanklier), waarvan de directe oorzaak niet bekend is. Het gevolg van traanklierdegeneratie is een tekort aan traanvocht, traanproteïnen en daling van de traanfilm-stabiliteit. Hierdoor wordt het gevoelige hoornvlies onvoldoende beschermd. Eveneens wordt de cornea onvoldoende gevoed en verminderd van zuurstof voorzien. Het hoornvliesoppervlak kan uitdrogen. Het wordt ruw en neigt naar keratinisatie (verhoorning) van het hoornvlies met als gevolg dat oppervlakkige cellen worden afgestoten. Dit alles leidt tot klachten zoals branden en zelfs pijn van de ogen en ook wazig zien. Deze klachten worden gedurende de dag ernstiger.

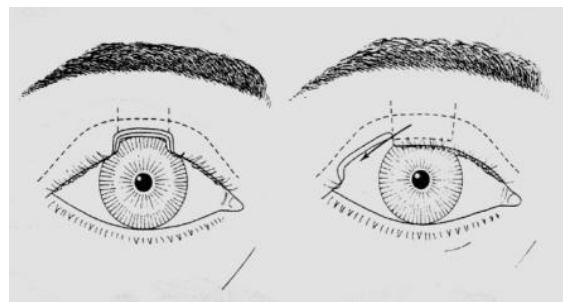
Praktijk

In de praktijk komen we regelmatig mensen tegen met droge oog gerelateerde problemen. In het kader van de UVO leek het ons dan ook erg leerzaam om meer over dit onderwerp te weten te komen.

De vraag is of deze mensen überhaupt te helpen zijn om van hun droge oog symptomen af te komen. Voor de behandeling of het verlichten van de symptomen van DES kunnen de volgende acties ondernomen worden. Belemmering van de afvoer van de tranen door punctum occlusie (tijdelijk/permanent). Een andere manier is het reduceren van de verdamping van de traanlaag door bijvoorbeeld een beschermbril te dragen. De laatste optie is het verkleinen van de ooglidspleet (tarsorrhaphie). Deze operatie wordt echter alleen uitgevoerd bij ernstige klachten van droge ogen.



Figuur 1 Punctum Plug (bron: www.liesenborghs.be)



Figuur 2 Tarsorrhaphie rechts horizontaal, links verticaal (Bron: mediaplan.ovh.net)

Externe Factoren

Wanneer er wordt gekeken naar de externe factoren die invloed hebben op het uitdrogen van de traanlaag kan men denken aan de volgende dingen:

- Airco\Ventilator
- Rokerige ruimtes
- Het dragen van contactlenzen
- Niet volledig of infrequent knipperen

Als droge ogen het gevolg zijn van lichamelijke (oog)ziekten, behoort de behandeling ook hierop gericht te zijn. Bij bijvoorbeeld een blepharitis (ooglidrand infectie) moet deze eerst worden behandeld, eventueel ondersteund door kunsttranen.

Traanvervangmiddelen

Een niet te vergeten groep in de behandeling van DES zijn de traan vervangmiddelen. Samen met de effectieve punctum plugs zijn traan vervangmiddelen een prima alternatief om droge oog symptomen te behandelen.

Volgens onderzoek gebruikt 43% van de vrouwelijke DES patiënten een oogdruppel die één of meerdere malen per dag ingedruppeld wordt (n=135), bij de mannelijke groep gebruikt 38,2% deze oogdruppels (n=55) (*Miljanovic B.et al,2007*). Dit is dus een grote groep mensen die deze druppels structureel gebruiken.

Aan het aanbod in diverse traan vervangmiddelen is dan ook duidelijk te zien dat hier een grote vraag naar is vanuit de markt. In het jaar 2009 is er in Nederland een totaal omzet verkregen uit kunsttranen van €19.731.500 (Bron: GIP-databank).



Figuur 3 Overzicht van enkele oogdruppels (Bron: homepage.mac.com/omca/somca)

De werkbare stoffen die het meest voor komen in traanvervangmiddelen in Nederland. Met daarbij het merk kunsttraan die het meest omgezet wordt volgens het farmacotherapeutisch kompas. (Bron: www.fk.cvz.nl)

- Carbomeer(gel), Vidisic®, Siccafluid Unidose®
- Carboxymethylcellulose, Celluvisc®
- Hypromelose, Duratears®
- Hypromellose, Hypromellose Monofree®, Hypromelose oogdruppel®.
- Methylcellulose, Methylcellulose oogdruppel®.
- Polyvidon, Duratears® (free), Protagens®
- Hyaluronzuurderivaten, deze wordt niet genoemd in het farmacotherapeutisch kompas.

Wat opvalt is dat er in het college voor zorgverzekeringen geen hyaluronzuurderivaten opgenomen zijn. Een reden hiervoor kan zijn dat het registreren van een geneesmiddel in Nederland een klein fortuin kost. Om een nieuw geneesmiddel te laten registreren moet het meer effectief zijn, met als einddoel minder kosten. Daarom lijkt het ons extra interessant om juist deze groep te bekijken op effectiviteit. Hieruit komt onze onderzoek vraag:

Hoe effectief is hyaluronzuur voor de behandeling in droge oog symptomen?



(Bron: <http://allwallpapersfree.blogspot.com/>)

Materiaal en Methode

Om er achter te komen hoe effectief hyaluronzuur is voor de behandeling van het droge oog wordt er in deze literatuurstudie gebruik gemaakt van reeds gepubliceerde artikelen. Deze zijn in PUBMED met verschillende zoektermen gezocht (sodium hyaluronate and effective and dry eye, sodium hyaluronate and dry eye, dry eye and treatment, zie ook tabel 1).

Om inzicht te krijgen in de effectiviteit wordt hyaluronzuur vergeleken met diverse traanvervangmiddelen onder een menselijke populatie.

Inclusie criteria

Artikelen die gebruikt zijn voor het eigenlijke onderzoek zijn vanaf 2002 gepubliceerd. Alleen full tekst artikelen zijn geselecteerd. Zoek criteria zie tabel 1.

Exclusie criteria

Patiënten met oog pathologie die niet op het gebied van het droge oog problemen liggen en personen die topische en/of systemische medicatie gebruikten voor andere oog pathologie werden uitgesloten voor deze studie. Dit vanwege een eventueel negatief effect op het eigenlijke onderzoek, het droge oog. Personen die reeds bevochtigings- en/of traanvervangmiddelen gebruikten moesten hier mee stoppen gedurende de onderzoeken met een wash-out periode van tien dagen.

Zoekterm	Limits	Resultaten
contact lens AND lubricants	Humans, English	1
Contact lens AND sodium hyaluronate	Humans, English	24
dry eye and treatment	Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Twin Study, English	126

Tabel 1: Zoektermen, Limits en aantal Resultaten gevonden via Pubmed

Lubricant and contact lens	Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Journal Article, Multicenter Study, English	72
lubricants and dry eye	Humans, English	99
sodium hyaluronate and dry eye	Humans, English	57
sodium hyaluronate and effective and dry eye	Humans, English	9
sodium hyaluronate dry eye	Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Twin Study, English	33
sodium hyaluronate dry eye	Humans, Comparative Study	7 (HU)
Vergelijkbaar aan :/bjo.bmj.com/content/83/10/1121.abstract		74

Onderzoeken

McDonald et al.(2002)

Een gerandomiseerde, cross-over studie uitgevoerd bij acht centra in het Verenigd Koninkrijk. Twee groepen gerandomiseerd in de volgorde waarin zij de twee studie producten ontvingen. Elke behandeling duurde vier weken, hierna volgde een cross-over naar het volgende product. Patiënten gebruikten gedurende vier weken FARMAVISC®(0.1% (w/v) Sodium Hyaluronaat), en Refresh® (1.4% (w/v) Polyvinyl alcohol, 6% povidon. Deze werden als druppel drie of vier keer per dag toegediend. De subjectieve VAS (Visual Analogue Scale is een psychometrisch meetinstrument bestaand uit een rechte lijn met aan beide uitersten twee tegenovergestelde beweringen. De schaal wordt regelmatig gebruikt bij het bepalen van pijnniveaus onder patiënten) metingen werden na twee weken vanaf de start herhaald(bezoek 2). Deze meting werd herhaald op week vier(bezoek 3). Hierna volgde cross-over. Na twee weken(bezoek 4) werden er weer metingen verricht. Na vier weken met het tweede studie product volgde wederom een bezoek(bezoek 5). Er was geen wash-out periode tussen de twee behandelingen, er is namelijk geen nawerking geassocieerd met het gebruik van deze producten.

Aragona et al.(2002)

Gerandomiseerd, dubbel blinde studie in zes centra's in Duitsland. Patiënten werden gerandomiseerd behandeld gedurende drie maanden met 0,15% Sodium hyaluronaat(n=41) of fysiologische zoutoplossing 0,9% sodium chloride(n=45). 86 patiënten totaal met milde tot ernstige droge ogen ten minste voor drie maanden. Patiënten werden behandeld met natriumhyaluronaat zonder conserveermiddelen en zoutoplossing met een dosering van vier tot acht druppels per dag. Spleetlamponderzoek en subjectieve symptomen werden geëvalueerd na één, twee en drie maanden. De impressie van de cytologie werd beschouwd als de primaire parameter van de studie. Symptomen werden geëvalueerd volgens VAS.

Benelli et al. (2010)

Deze studie was een gerandomiseerde, onderzoekergemaskerde studie met drie soorten traanvervangmiddelen. Deze telde 60 patiënten, verdeeld in drie gelijke groepen. 20 patiënten kregen een Carboxymethylcellulose natrium druppel (CMC), 0,5% Cellufresh®, Allergan Inc.(groep 1), 20 patiënten kregen een druppel met polyethyleenglycol 400, 0,25% en natriumhyaluronaat(Blink® Intensive Tears, Abbott Medical Optics Inc.(groep 2). En 20 patiënten gebruikten HP Guar 0,18%(Systane®, Alcon Laboratories Inc.(groep 3)

Het Ocular Surface Disease Index2 (OSDI-2 is een droge ogen vragenlijst welke ingevuld werd door de deelnemers van een onderzoek) werd gebruikt om patiënten te selecteren voor dit onderzoek (OSDI-2 waarde tussen 30 en 60 en een schirmer test <7mm na 5 minuten)

De metingen waren op de start van het onderzoek en na 30 dagen, patiënten gebruikten de druppels vier keer per dag. Metingen werden verricht voor het indruppelen en vijf minuten na het indruppelen. Deze metingen werden in een specifieke volgorde uitgevoerd zodat het oogoppervlak voldoende tijd had om te herstellen van het voorgaande onderzoek.

Traanosmolariteit, TBUT, fluoresceïne kleuring van het hoornvlies en van het bindweefsel werd gemeten, als laatste werd de gezichtsscherpte opgenomen. De tijdsinterval tussen installatie van fluoresceïne en beoordeling van het hoornvlies, bindvlies en de gezichtsscherpte werden gemeten. Aansluitend het toedienen van de traanvervangmiddelen.

Johson et al. (2008)

65 mensen met matige droge ogen zijn geselecteerd uit studenten en patiënten uit eerstelijns gezondheidszorg kliniek in Cardiff University. TBUT ≤ 10 seconden en kleuring van de cornea met fluoresceïne en bulbair conjunctiva met lissamine groen tussen graad 1 en 3 met de logaritmische Oxford schema. Alle actuele oogdruppels werden verboden tijdens het onderzoek, alleen 0.9% fysiologische zoutoplossing was in de aanloop naar het onderzoek toegestaan. Beide groepen, 0,3% Carbomeer 934 en 0,18% SH werden opnieuw gelabeld om zo een gelijk uiterlijk te krijgen. Twee tot maximaal acht druppels per dag, elke dag gedurende 28 ± 3 dagen lang. Na deze periode komen patiënten terug voor het laatste onderzoek. Symptomen werden uitgevraagd en objectieve testen werden herhaald. Vier uur voor onderzoek mochten er geen traanvervangmiddelen gebruikt worden. Alle metingen werden in een willekeurig geselecteerd oog gemeten, het zelfde oog werd gebruikt bij aanvang van het onderzoek en bij de laatste metingen. De onderzoeken verliepen volgens het Oculair Comfor-Index(OCI).

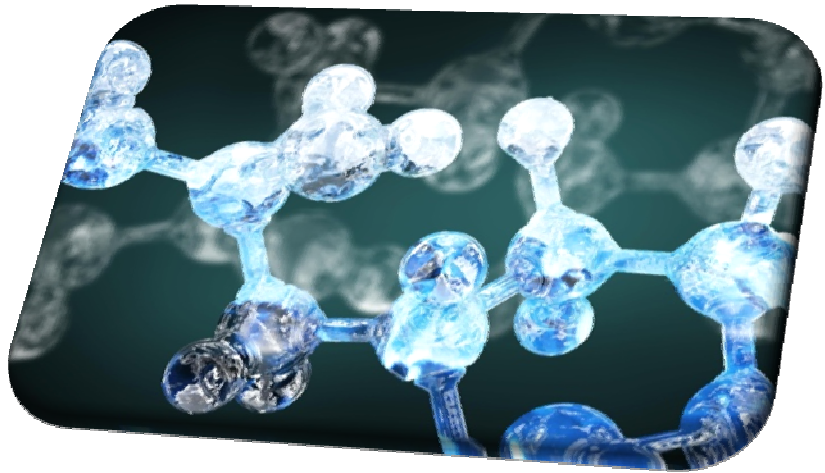
Troiano et al. (2008)

Een cross-over, gerandomiseerde single blind studie met 28 personen (17 vrouwen en 11 mannen). Deze zijn geselecteerd op nieuw gediagnosticeerde patiënten met droge oog klachten, via Eye Clinic of Fondazione IRCCS(Spanje). Alleen onderzoekers en statistische medewerkers hadden inzicht tot de gegevens.

Patiënten zijn verder geselecteerd op, schirmer test score <5.5mm/5min, BUT <7sec, CA-gevoel, cornea- en conjunctivale staining, oog droogheid. Testen zijn afgenomen door de auteurs van dit artikel. Patiënten werden verdeeld in twee groepen van elk 14 personen.

Groep A- niet geconserveerd hyaluron 0.4% oogdruppels 300mOsm/L (Dropstar®, Farmigea S.P.A) en groep B- niet geconserveerd hyaluron 0.4% oogdruppel 150mOsm/L (lalurex®, B&L). De behandelingen werden vier maal daags gedurende een week toegediend. Cross-over na een wash-out periode van 1 dag zonder druppels. Na deze dag word groep A gewisseld naar groep B en vice versa.

Hyaluron



Basis van Hyaluron

Figuur 4 Impressie molecuulstructuur (Bron: www.skincoach.be)

Hyaluronzuur (Hyaluronic Acid, HA) is een natuurlijk voorkomend polysaccharide, deze is familie van een groep vergelijkbare polysacchariden, bekend als bindweefsel polysacchariden, mucopolysacchariden en glycosaminoglycanen, dit komt men tegen in onder andere het epitheel, bindweefsel en zenuwweefsel. In het oog wordt hyaluronzuur met name aangetroffen in het corpus vitreum, traanklier, cornea epitheel en de traanlaag.

HA is belangrijk in het oog omdat gedacht wordt dat het anti-inflammatoire eigenschappen bevat en dat deze eigenschappen een rol spelen in celfuncties, zoals cel proliferatie, differentiatie en migratie. Deze speelt een rol spelen om cellen te migreren naar de plaats waar zich een wond gevormd heeft. Het is ook een barrière tegen de oxidatieve beschadiging door vrije radicalen.

De hypothese die bestaat is dat HA de corneale bevochtiging verbetert door de versterkte water retentie op de cornea, wat het nuttig maakt in de behandeling van droge ogen.

Toepassingen van Hyaluron

HA is ontwikkeld om het glasvocht te vervangen. De unieke visco-elastische en hygroscopische eigenschappen van dit materiaal maakt het uitermate geschikt voor medische toepassingen. HA wordt onder andere gebruikt ter bescherming van de cornea endotheel laag tijdens cataract extracties, en wordt over het oppervlak van ooglenzen en iris verspreid voordat er gehecht wordt na keratoplastiek, wat zorgt voor betere helderheid. Het kan gebruikt worden bij het ontvouwen en repositioneren van de retina nadat deze heeft losgelaten en als mechanisch voorwerp om verklevingen van weefsel los te krijgen. Er zijn al contactlenzen geproduceerd waar HA aan toegevoegd is om het comfort te verhogen, Rah, M.J. (2011).

Ten slotte de toepassing waar wij ons op richten, het gebruik van HA in traan vervangmiddelen in de strijd tegen droge ogen.



(Bron: <http://allwallpapersfree.blogspot.com/>)

Resultaten

Subjectieve uitslagen

Zoals in Tabel 2 word weergegeven, lijkt het erop dat hyaluronzuur(HA) in veel gevallen niet leidt tot statistisch significante verbetering op het oculaire en/of conjunctivale oppervlak ten opzichte van andere oogbevochtigingsdruppels. Wel zijn er een aantal verschillen in de subjectieve sensatie van de proefpersonen in diverse onderzoeken.

Wat mensen na of tijdens de onderzoeken hebben aangegeven is dat HA een prettig gevoel aan de ogen geeft. Oftewel HA verhoogd het comfort dit komt in het onderzoek van McDonald et al,(2002) naar voren hier is namelijk statistisch significant aangetoond dat het branderige gevoel verminderd in de behandeling met HA. Daarentegen is bij het zandkorrel gevoel (corpus alienum) geen statistisch significant verschil gemeten. Zo ook bij de best gecorrigeerde visus is er geen statistisch significant verschil, maar wel een voorkeur voor de groep met HA (Benelli et al, 2010). In het onderzoek van Johnson et al. (2008) bemerkt HA minder visuele stoornissen na het indruppelen. Het verschil van de visuele stoornissen ten opzichte van de Carbomeer groep is van korte duur.

Vermindering van staining

Wat genoemd wordt in het onderzoek van McDonald et al,(2002) is dat het corneaepitheel een statistisch significante vermindering van de staining graad geeft met Rose bengaal in het voordeel van HA.

In verschillende onderzoeken wordt genoemd dat HA een beschermend effect heeft op het cornea epitheel, ten opzichte van andere traan vervangmiddelen. Zoals in het onderzoek van Johnson et al, (2008) wordt benoemd. Dit onderzoek laat zien dat een oogdruppel die HA bevat superieur is tegenover een oogdruppel met als werkzame stof carbomeer. Met als gevolg een verbetering van de cornea- en conjunctiva integriteit.

Beiden reduceren de symptomen en een vermindering van de corneale staining, alleen HA doet dit net iets beter. Over het algemeen kan gezegd worden dat alle traan vervangmiddelen die in dit onderzoek gebruikt zijn een verbetering geven. De TBUT, BUT, schirmer en staining graad ten opzichte van geen traan vervangmiddelen worden allen minder ernstig. Tijdens de onderzoeken zijn geen statistisch significante gemeten, met als

uitzondering het onderzoek van McDonald et al,(2002) en Johnson et al. (2008) zoals hierboven al is opgemerkt.

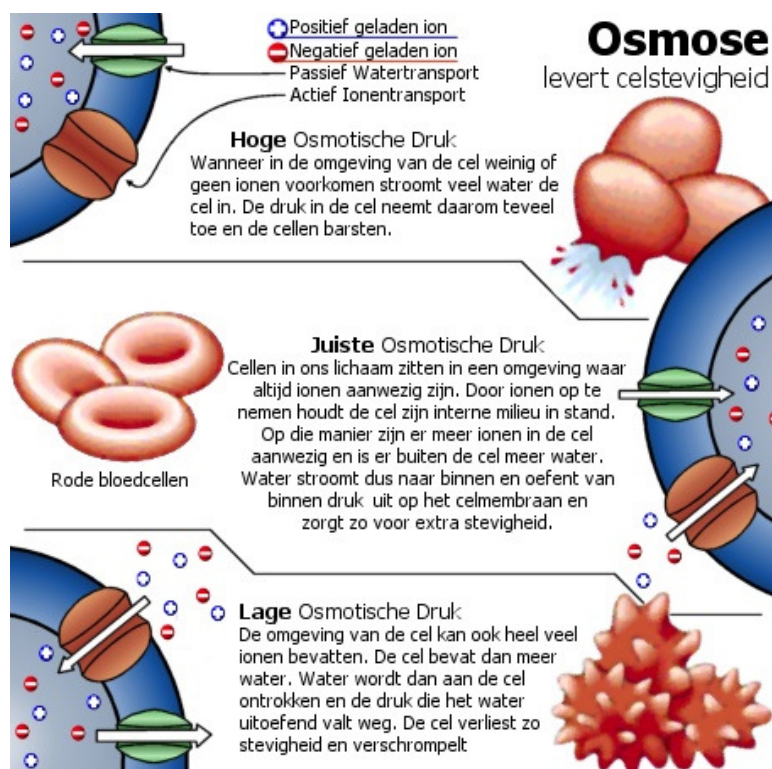
Isotoon of hypotoon?

Allereerst een korte inleiding over isotoon en hypotoon.

Een isotone oplossing is een oplossing die geen netto waterverplaatsing de cel in of uit veroorzaakt. Met andere woorden, er bestaat een evenwicht, en terwijl het ene watermolecuul de cel uitgaat, gaat een ander naar binnen, waardoor de verhouding gelijk blijft. Als een cel in een hypotone oplossing wordt gelegd, dan gaat er water de cel in, deze neemt dan dus vocht op.

Na de korte inleiding is de uitkomst van de studie door Troiano et al,(2008) hieronder verder beschreven.

Zowel de isotone als de hypotone oplossing met hyaluronzuur hebben statistisch significant effect op het verminderen van droge oog symptomen, vanaf aanvang van de studie. Hierbij is zowel het zandkorrel gevoel als conjunctivale hypereamie (roodheid) verminderd. Aan het einde van de studie werd aan de proefpersonen gevraagd welke druppel de voorkeur genoot. Hierbij geeft 60,7 % van de proefpersonen de voorkeur aan hypotone hyaluronzuur ten opzichte van 10,7% van de isotone hyaluronzuur groep. De overige groep (28,6%) heeft geen voorkeur voor hypotone of isotone hualuronzuur.



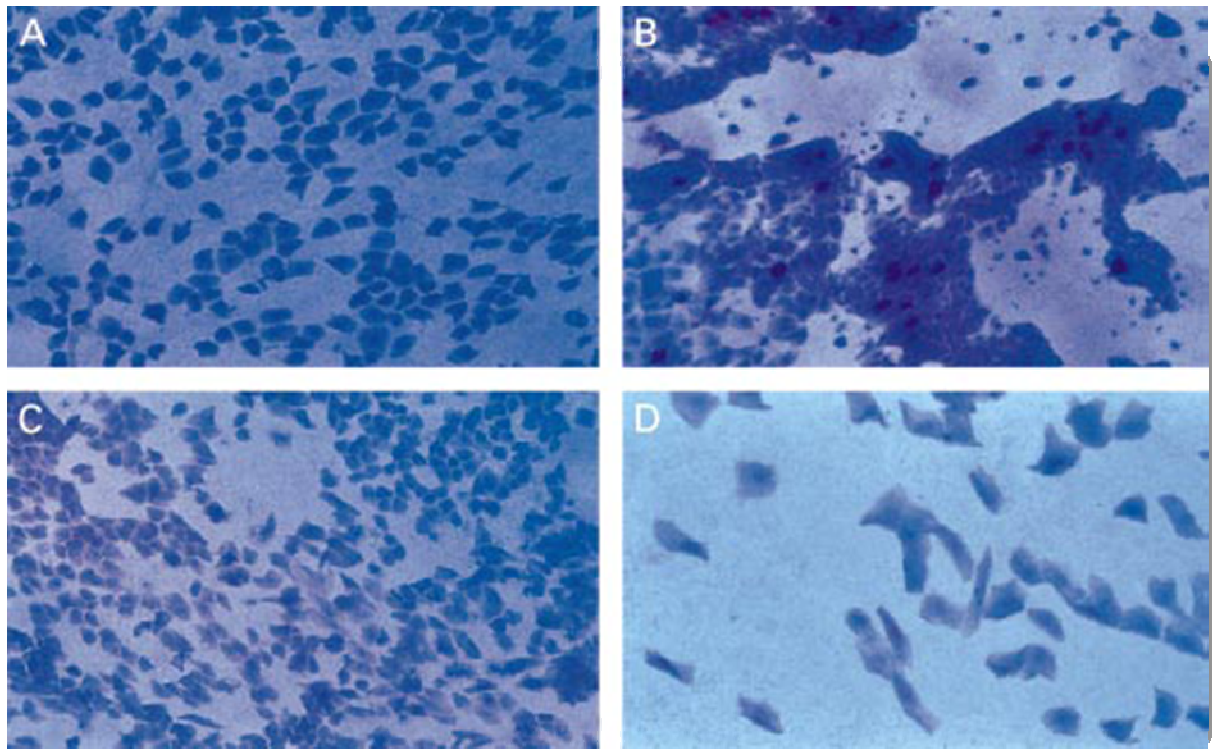
Figuur 5 Omoze levert celstevigheid (Bron: www.natuurinformatie.nl/nnm.dossiers/natuurdatabase.nl)

Cytologie

Bij het cytologische onderzoek, Aragona et al, (2002), is er na 3 maanden van behandelen een aanmerkelijk verminderd cytoplasma ratio (maat in de cel biologie, deze staat voor de verhouding van de grootte van de nucleus ten opzichte van het cytoplasma van die cel. Deze staat op zijn beurt voor de ouderdom van de cel, naarmate een cel ouder wordt zal de celkern kleiner worden). Er is een vermindering van de slijmbekercellen en verhoorde basofiele cytoplasma bij fysiologische zoutoplossing (figuur 1).

Bij hyaluronzuur groep zijn de cytologische kenmerken verbeterd. Namelijk; kleinere cellen met zowel veelhoekige en ronde vorm, evenals de aanwezigheid van slijmbekercellen.

Figuur 6 Cellen voor en na behandeling met natrium hyaluroonaat of fysiologisch zoutoplossing. (Bron: onderzoek



Aragona et al. 2002)

(A) Cytologische kenmerken voor behandeling; aanwezigheid van epitheelcellen, met polygoonvormen en een variabele kleuring van het cytoplasma en een nucleus/cytoplasmaraio van 1:3 -1:4, Gobletcellen zijn afwezig; (B) Natrium hyaluroonaat groep na 3 maanden van behandelen: aanwezigheid van kleine cellen met polygone en ronde vormen, en gobletcellen; (Cen D) Fysiologische zoutoplossing na 3 maanden van behandelen, aanwezigheid van polygone cellen met verhoorde, basofiele cytoplasma met sterk verminderd nucleus/cytoplasma ratio, Gobletcellen zijn afwezig.

Wanneer er wordt gekeken naar de TBUT (Tear Break Up Time, via een spleetlamp wordt gekeken naar de traanfilm om te bepalen wanneer de traanfilm zijn oppervlaktenspanning verliest), Rose Bengaal staining, Fluoresceïne staining en de Schirmer test komt naar voren dat fysiologische zoutoplossing en hyaluronzuur een vermindering van de symptomen geeft. Beiden vanaf aanvang van het onderzoek. Na dertig dagen is er geen statistisch significant verschil tussen de groep met de behandeling van natrium hyaluronaat en de groep die de behandeling heeft gekregen met fysiologische zoutoplossing. Over het geheel scoort de groep met de behandeling van natrium hyaluronaat beter, maar dit is niet statistisch significant. Natrium hyaluronaat geeft volgens onderzoek van Aragona et al. (2002) een positieve uitwerking op de cornea-epitheelcellen ten opzichte van fysiologische zoutoplossing. De effectiviteit-score na negentig dagen lag hoger bij de hyaluronaat groep, dit is echter niet statistisch significant. Tenslotte zijn bij de overige testen geen significante verschillen waargenomen. Echter is er wel een verbetering op te merken, vergeleken met de aanvang van het onderzoek.

Osmose

In het onderzoek van Benelli et al, (2010) is het hoofdonderwerp de osmotische waarde van de traanlaag. Na dertig dagen van gebruik is te zien dat de osmotische waarde van de traanlaag van een lage waarde naar een meer normaal waarde gaat. Wat aangeeft dat oogdruppels een gunstige uitwerking hebben op de traanlaag. Op het gebied van osmose meet polyethylene glycol 400 2,5% met hyaluronzuur in vergelijking met HP Guar 0,18% en carboxymethylcellulose 0,5% een statistisch significant verschil in het voordeel van de stof met hyaluronzuur. Wanneer er wordt gekeken naar de Schirmertest, dan blijkt deze voor alle drie gunstig uit te pakken. Bij de visus via de LogMAR visuskaart is er alleen bij de groep met de stof hyaluron als toevoeging een statistisch significant verschil op te merken. Als laatste is er bij de TBUT geen statisch verschil meetbaar.

Een samenvatting van de belangrijkste punten uit onderzoeken die bekeken zijn, zijn in Tabel 2 weergegeven, vergelijkingen van hyaluronzuur ten opzichte van andere traan vervangmiddelen

Studie	Behandeling	Methodes	Resultaat
McDonald et al. 2002	1. 0,1 % Hyaluronzuur, 2. 1,4 % Polyvinylalcohol	Crossover Begonnen met 39 personen, 32 personen uiteindelijk overgehouden 3 a 4 keer per dag druppelen over een periode van 8 weken Follow up elke 28 dagen Wisselen van produkt na 4 weken	Geen significant meetbare verschillen (BUT, Schirmer, TFI) Bengaal rose significant verschil in staining. Hyaluronzuur geeft minder staining dan polyvinylalcohol (alleen voor het rechteroog) Hyaluronaat heeft een hogere comfortwaarde (VAS score) bij 3-4 maal per dag druppelen (minder branderig gevoel).
Aragona et al. 2002	Ongeconserveerd Hyaluronzuur, fysiologisch zout	Dubbel blind 44 personen uiteindelijk beoordeelt, begonnen met 86 personen 4-8 druppels per dag over een periode van 3 maanden Cytologie via filterstrips vervolgens gekleurd volgens PAS-Papanicolaou methode, gradatie volgens Nelson Schirmer met verdoving	Geen statistisch significante verschillen met BUT, Schirmer, Fluoresceïne staining, Rose Bengaal Na drie maand werkt natrium-hyaluronaat positief op het oculaire oppervlak op basis van cytologie Aanmerkelijk vermindert kern / cytoplasma ratio, en de afwezigheid van slijmbekercellen bij fysiologisch zout
Benelli et al. 2010	1. Carboxymethylcellulose 0,5% 2. Polyethylene glycol 400 2,5% met Hyaluronzuur, 3. HP Guar 0,18%	Randomized Onderzoeker blind 3 groepen van 20 pers 4 druppels per dag over een periode van 30 dagen 2 meetmomenten, dag 1 en dag 30 Alleen rechteroog is beoordeeld op dag 1 en dag 30, meting voor druppelmoment en 5 min na indruppelen van de oogdruppel om de traanosmolariteit met Tearlab uit te voeren	Statistisch significant verschil tussen groep 1 en 2 in osmolariteit Statistisch significant verschil tussen groep 2 en 3 in osmolariteit Geen statistisch significant verschil tussen groep 1 en 3 in osmolariteit Geen statistisch verschil in TBUT voor alle 3 de groepen Schirmer test pakte positief uit voor alle 3 de groepen Visus hoger alleen in groep 2 maar dit is niet statistisch significant
Johson et al. 2008	0,3% Carbomer 934, 0,18% Sodium Hyaluronaat	65 personen Blind voor gebruiker en behandelaar Instructie gebruik 2-8 druppels per dag over een periode van 28(+/- 3) dagen TBUT, NIBUT, corneale en conjunctivale stainig met fluoresceïne, Lissamine groen Vragenlijst hoe vaak gedruppeld per dag en het wazig zien na indruppelen Alvorens follow up 4 uur voor bezoek niet druppelen	Geen statistisch significant verschil meetbaar in beide groepen voor de TBUT en NIBUT Hyaluron geeft minder visuele stoornissen bij en na het toedienen van de druppel Beiden reduceren de symptomen en een vermindering van de corneale staining. Hyaluronaat is superieur tegenover Carbomeer in het verbeteren van de cornea- en conjunctiva integriteit
Troiano P., Monaco G. 2008	0,4% Hyaluronzuur Isotoon, 0,4% Hyaluronzuur Hypotoon	Crossover Blind voor gebruiker 28 personen nieuw gediagnosticeerd met droge ogen 4 maal per dag 1 druppel over een periode van 7 dagen	Statistisch significante verschillen meetbaar tussen isotone en hypotone hyaluronaat voor alle symptomen 60,7 % geeft voorkeur aan hypotoon, 28,6 % geen voorkeur, 10,7 % geeft voorkeur aan isotoon

Tabel 2: overzicht van onderzoeken

Discussie

Lange termijn?

De meeste onderzoeken die uitgevoerd worden zijn relatief korte termijnonderzoeken.

Wat ons belangrijk lijkt zijn de effecten na gebruik van een jaar of langer.

De effecten van jarenlang fysiologisch zout zijn bekend, dit kan op langere termijn schadelijke gevolgen hebben voor de cornea integriteit. In de studie over de traanosmolariteit, Benelli et al.(2010), is alleen gekeken naar de effecten over een termijn van dertig dagen, zij geven aan benieuwd te zijn naar de effecten van de druppels na zestig en negentig dagen. De studie van cytologie, Aragona et al.(2002), laat zien dat na drie maanden een verbetering optreedt in de cytologie bij hyaluronaat. De vraag die hier uit voortkomt is dan; Hoe snel gaat het cornea-epitheel terug in zijn oude modus nadat de behandeling is gestaakt?

Persoonlijke factor

Er zijn geen onderzoeken waar er wordt gekeken naar de werk- en leefomstandigheden van de te onderzoeken personen, hierbij kan gedacht worden aan veelvuldig computergebruik, werken in een klimaat beheerste omgeving, een slecht verlichte woning, enz.

Ook de persoonlijke factoren zoals lichte hypermetropen, lichte myopen en licht astigmatisme zijn niet genoemd in de onderzoeken.

Deze personen hebben doordat zij geen correctie hiervoor dragen de neiging om meer te gaan knippen met de ogen, wat er voor zorgt dat de traanfilm negatief beïnvloed word, men knippert vermoedelijk minder, wat een negatief gevolg heeft op de bevochtiging van het cornea-epitheel.

Conclusie

Uit de meeste onderzoeken blijkt dat hyaluronaat minstens zo goed werkt als de vergeleken druppels. In veel gevallen geeft hyaluronzuur een comfortabeler resultaat, de ervaring is een prettiger gevoel ten opzichte van het vergeleken materiaal. Er is hiermee een verbetering in de kwaliteit van leven.

Objectief / Subjectief

Wanneer er gekeken wordt naar de effectiviteit van behandelen van droge ogen met hyaluronaat kan er gezegd worden dat dit lichaamseigen materiaal over het algemeen objectief geen statistisch significante verschillen meet in vergelijking met andere traanvervangmiddelen. Uitzondering is het cytologisch onderzoek, Aragona et al. (2002), hier is een verbetering op te merken in celweefsel. Eveneens is de osmolariteit, Benelli et al. (2010), verbeterd dit zorgt voor verminderde staining op de cornea.

Wanneer er wordt gekeken naar de subjectieve verschillen geven de meeste mensen de voorkeur aan hyaluronaat. Dit vanwege een prettiger gevoel, aanwijzingen waar dit door komt zijn niet genoemd.

Antwoord?

Het antwoord op onze onderzoeksvraag, hoe effectief is hyaluronzuur voor de behandeling van droge oog symptomen, kan dan zijn; hyaluronzuur is een effectief middel in de behandeling van droge ogen, echter is het niet voldoende wetenschappelijk vastgesteld dat het een betere behandeling is dan de huidige gebruikte traanvervangmiddelen.

Mag gezegd worden

Wat wel gezegd kan worden is dat de voorkeur van de proefpersonen veelal uitgaat naar hyaluronzuur, niet altijd vanwege een betere werking. Het geeft veel mensen een comfortabeler gevoel en minder visuele stoornissen, zoals wazig zicht, bij het indruppelen. Deze ongemakken willen bij de huidige gebruikte oogdruppels nog wel eens voorkomen. Naar ons idee is een verhoogd comfort zeer belangrijk voor mensen die lijden aan het droge oog syndroom.

Liever tranen van vreugde, dan traanvervang middelen vanwege pijn en slecht zicht.



Literatuurlijst

- 1) Aragona, P. et al. (2002) *Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye*; British Journal of Ophthalmology 86:181–184
- 2) Benelli, U. et al (2010) *Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness*; Contact Lens & Anterior Eye 33 (2010) 61–67
- 3) Condon, P.I. et al. (1999) *Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye Syndrome*; British Journal of Ophthalmology 83:1121–1124
- 4) Johnson, M.E., Murphy, P.J., Boulton, M. (2008) *Carbomer and Sodium Hyaluronate Eyedrops for Moderate Dry Eye Treatment*; Optometry and Vision Science, Vol. 85, No. 8, 750–757
- 5) McDonald. C.C. et al (2002) *A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome*; Eye (2002) 16, 601–607
- 6) MILJANOVIC, B. et al (2007) *Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life*; American Journal of Ophthalmology 2007;143:409–415
- 7) Rah, M.J. (2011) *A review of hyaluronan and its ophthalmic applications*; Optometry (2011) 82, 38-43
- 8) Sanchez, M.A. et al (2010) *Comparative Analysis of Carmellose 0.5% Versus Hyaluronate 0.15% in Dry Eye: A Flow Cytometric Study*; Cornea 2010;29:167–171
- 9) Shimmura. S. et al (1995) *Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes*; British Journal of Ophthalmology 1995; 79: 1007-1011

- 10) Troiano, P., Monaco, G. (2008) *Effect of Hypotonic 0.4% Hyaluronic Acid Drops in Dry Eye Patients: A Cross-Over Study*; *Cornea* 2008;27:1126–1130

TABLE. Baseline Characteristics of Study Participants, According to Presence of Severe Symptoms or a Clinical Diagnosis of Dry Eye Syndrome

Baseline Characteristics	Females* (n = 385)		Males† (n = 204)	
	DES (n = 135)	No DES (n = 250)	DES (n = 55)	No DES (n = 149)
Age in years, mean (SD)	57.4 (6.9)	57.8 (7.2)	71.1 (8.1)	70.7 (8.4)
Race, %				
White	97.7	97.2	96.4	99.3
Other	2.3	2.8	3.6	0.7
Highest educational level, %				
Licensed practical nurse; licensed visiting nurse	11.9	11.4		
Two year associate registered nurse	10.4	9.8		
Three year registered nurse degree	26.9	30.6		
Bachelors degree	20.9	24.9		
Masters degree	24.6	17.1		
Doctoral degree	5.2	6.1	100	100
Household income, %‡				
<\$10,000	0.8	0.9		
\$10,000 to 19,999	3.1	2.2		
\$20,000 to 29,999	10.9	7.0		
\$30,000 to 39,999	12.5	12.2		
\$40,000 to 49,999	11.7	17.0		
\$50,000 to 99,999	47.7	46.7		
≥\$100,000	13.3	14.0		
Eye exam in the past two years, %‡	88.0	84.8		
Postmenopausal hormone therapy, %§				
Current	45.9	48.0		
Past	9.6	4.0		
Never	44.4	48.0		
Hypertension, %	28.1	30.0	64.1	52.8
Diabetes mellitus, %	2.2	3.6	5.4	9.4
Benign prostate hypertrophy, %§			40.0	30.9
Sjogren syndrome, %	4.4	1.2	0.5	0.0
Other connective tissue disease, %‡	4.4	2.0		
Use of artificial tears, %				
Once per day	16.3	4.0	5.5	2.0
Twice per day	15.6	4.0	12.7	0.7
≥Three times per day	11.1	1.2	20.0	1.3

DES = dry eye syndrome; SD = standard deviation.

*Female participants are a selected subgroup of the Women's Health Study.

†Male participants are a selected subgroup of the Physicians' Health Study.

‡Data on income, having an eye exam in the past two years, and history of connective tissue disease were not available for the male participants.

§Applies to only one gender.

Bijlage 1, Demografische gegevens van participanten gediagnosticeerd met DES. Doughty, M.J et al (2009)