De behandeling van een pterygium met mitomycine C



Bron: http://www.mivision.com.au/pterygium-surgery-yesterday-today-and-tomorrow/

Bax. E. en Bont, K.E.J. de
esther.bax@student.hu.nl
kim.debont@student.hu.nl
6 juni 2013
Hogeschool Utrecht, Optometrie, Uitvoeren Van Onderzoek

De behandeling van een pterygium met mitomycine C

Samenvatting

Probleemstelling: Een pterygium is een veelvoorkomende degeneratie van de bulbaire conjunctiva. Het kan verwijderd worden met een chirurgische ingreep, maar een groot nadeel is dat het pterygium in veel gevallen weer teruggroeit. Steeds vaker wordt er daarom, bij deze ingreep, mitomycine C toegepast.

Vraagstelling: Is het gebruik van mitomcyine C een efficiënte en veilige methode bij het verwijderen van een primair of recidiverend pterygium in vergelijking met andere behandelvormen?

Materiaal en methode: Dit onderzoek is een literatuurstudie waarbij gebruik is gemaakt van boeken en artikelen. Voor de artikelen is er gebruik gemaakt van de databank Pubmed met de MeSH-termen *pterygium* en *mitomycin C*. Gebruikte artikelen zijn over het algemeen niet ouder dan 10 jaar, enkele uitzonderingen daar gelaten.

Resultaten: Het aantal recidiverende pterygia wat gevonden is na de behandelingen met mitomycine C is lager dan het aantal recidiverende pterygia na de behandeling zonder mitomycine C. Het aantal recidiverende pterygia na de behandeling met mitomycine C varieert van geen tot 21%. De meest voorkomende complicaties zijn: fotofobie, superficiële keratitis punctata, avasculaire zones, sclerale necrose, verdunning van de sclera en verlies van cornea endotheelcellen.

Conclusie: Het gebruik van mitomycine C vermindert het aantal recidiverende pterygia en heeft een korte operatieprocedure, maar het nadeel is het grote aantal complicaties welke soms pas jaren later ontwikkelen. Sommige van deze complicaties kunnen de visus bedreigen. Mitomycine C en een (limbaal) conjunctivaal autoloog transplantaat hebben eenzelfde efficiëntie, maar het conjunctivaal transplantaat is bekend met betere lange termijn resultaten. Mitomycine C moet daarom pas toegepast worden bij recidiverende pterygia die na een behandeling met een (limbaal) conjunctivaal autoloog transplantaat niet wegblijven.

Abstract

Problem:	A pterygium is a common degeneration of the bulbar conjunctiva. It can be removed by a surgical procedure, but a major disadvantage is that the pterygium regrows in many cases. It is therefore that mitomycin C application is used more often during an operation.
Question:	Is the use of mitomycin C an efficient and safe procedure for the removal of a primary or recurrent pterygium comparison with other methods?
Material en method:	This research is a literature review with the use of books and articles. The database Pubmed has been used for finding articles, the MeSH-terms *pterygium* and *mitomycin C* were used. In general the articles used are not older than 10 years, with some exceptions.
Results:	The number of recurrences found after treatment with mitomycin C is lower than the recurrences after treatment without mitomycin C. The number of recurrences after a mitomycin C treatment varies between none and 21%. The most commonly seen complications are: photophobia, superficial keratitis punctate, avascular areas, scleral necrosis, scleral thinning and loss of corneal endothelial cells.
Conclusion:	The use of mitomycin C reduces the number of recurrences and has a short procedure time, but a disadvantage are the complications which can develop years later. Some of these complications are vision threatening. Mitomycin C and (limbal) conjunctival autograft have the same efficiency, but the conjunctival autograft has better long-term results. Mitomycin C should therefore be used only when a recurrent pterygium doesn't respond to a treatment with a (limbal) conjunctival autograft.

Inleiding

Een pterygium is een veelvoorkomende degeneratie en proliferatieve afwijking van de bulbaire conjunctiva. Het woord pterygium is afgeleid van het Griekse woord pterygos wat vleugel betekent. Een pterygium wordt dan ook gekenmerkt door een vleugelvormig weefsel wat groeit over de limbus en cornea. Het pterygium kan doorgroeien tot over de visuele as (zie figuur 1), waardoor men feitelijk blind wordt. Vaak wordt daarom het pterygium verwijderd door middel van een chirurgische ingreep. Meestal gebeurt dit volgens de bare sclera methode, maar een groot nadeel van deze techniek is dat het pterygium in veel gevallen weer teruggroeit, tot wel 88% in bepaalde populaties (Kaufman *et al.*, 2013). Om het aantal recidiverende pterygia te verminderen zijn er in de loop der jaren verschillende technieken ontwikkeld en gecombineerd.

Er zijn methodes ontwikkeld waarbij er gebruik wordt gemaakt van farmacologische middelen, zoals thiotepa, doxorubicine, 5-fluorouracil en mitomycine C. Ook is er gebruik gemaakt van radiotherapie met bètastraling. En er zijn verschillende chirurgische technieken, onder andere de bare sclera methode, conjunctivale transplantie, limbale transplantatie, amniotisch membraan transplantatie en lamellaire keratoplastiek. Bij een operatieve ingreep kan het weefsel op twee manieren vast gezet worden, door middel van hechtingen of chirurgisch lijm. Maar tot op heden is er nog geen doorslaggevende procedure die veilig is en het gewenste resultaat biedt.



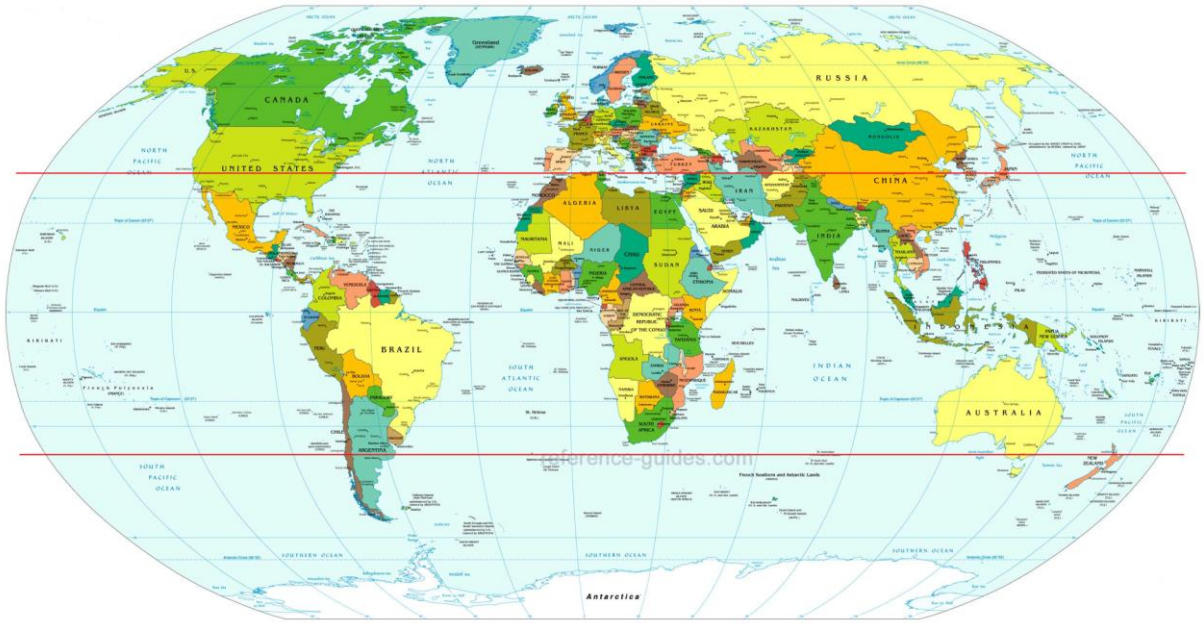
Figuur 1 Nasaal pterygium.
Bron: http://www.vryghem.eu/nl/keratoconus-en-cornea/pterygium.

De optometrist ziet veel pterygia, maar behandelt deze niet zelf. Wel spelen zij een rol bij het monitoren van pterygia en kunnen zij cliënten informeren over een mogelijke behandeling van een pterygium. In dit onderzoek is daarom gekeken naar de verschillende behandelvormen en specifiek naar de behandelmethode met mitomycine C, omdat deze optie nagenoeg onbekend is voor de optometrist. Deze stof is een cystostaticum en remt de DNA-synthese, waar met name sneldelende cellen gevoelig voor zijn (Avisar *et al.*, 2009). Mitomycine C in combinatie met een excisie vertoont een verminderd aantal pterygia dat teruggroeit in vergelijking met een klassieke excisie bij primaire en recidiverende pterygia (Kaufman *et al.*, 2013). Dit aantal varieert tussen de 0% en 38%, terwijl dit bij een klassieke excisie tussen de 30% en 90% ligt (Mohammed, 2011). Maar doordat mitomycine C sneldelende cellen aantast, is er de bezorgdheid ontstaan dat het cornea endotheel

aangetast zou kunnen raken en daarnaast ontstaat er twijfel door meldingen over visusbedreigende complicaties (Mohammed, 2011).

Etiologie

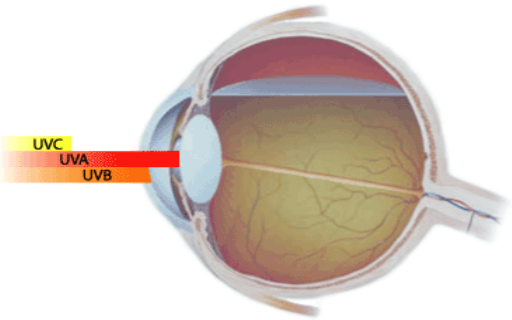
Al 1000 jaar v.Chr. werd het pterygium voor het allereerst beschreven door Sushruta, de eerste oogheelkundig chirurg (Kaufman *et al.*, 2013). Een pterygium is een degeneratie van de conjunctiva, waarbij het collageen van het gevasculariseerde subepitheliale stroma verandert. Het fibrovasculaire subepitheliale weefsel groeit over de limbus in de vorm van een driehoek naar de cornea (Kanski, 2007), waarbij de nasale kant van het oog het vaakst is aangedaan (Gerstenblith en Rabinowitz, 2012). Het membraan van Bowman wordt door een pterygium verwoest en een eerste teken hiervan is het ontstaan van ijzerafzetting in het epitheel van de cornea (Friedman en Kaiser, 2009).
Een pterygium is niet alleen een degeneratie, maar lijkt ook een proliferatieve afwijking te zijn. Het gen p53, ook wel tumor suppressor gene genoemd, blijkt afwijkend te zijn bij mensen met een pterygium. Dit gen regelt normaal de groei en de remming van de groei van weefsels, maar doordat de werking verstoord is, ontstaat er een abnormale groei van het epitheelweefsel. (Saw en Tan, 1999)



Figuur 2 Wereldkaart met de pterygium belt op 37 graden ten noorden en zuiden van de evenaar. Bron: http://www.surinamewebquest.nl/images/wereldkaart.jpg

Pterygia ontstaan vaker bij personen die rond de evenaar leven (Kanski, 2007). Cameron (1965) beschrijft dit gebied rondom de evenaar als de pterygium belt, dit is het gebied 37 graden ten noorden en zuiden van de evenaar (zie figuur 2). De landen die binnen de pterygium belt liggen zijn veelal stoffige, droge en warme gebieden waar de UV-straling het

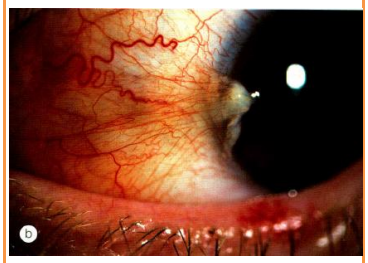
sterkst is (in: Saw en Tan, 1999). Hierbij gaat het vooral om UV-B licht (zie figuur 3), deze golflengte zorgt ook voor het verbranden van de huid en het kan huidkanker veroorzaken. (Saw en Tan, 1999). In Nederland zijn geen exacte gegevens over de prevalentie en incidentie van het pterygium bekend (Reenalda en Mulder, 1989).



Figuur 3 UV-straling op het oog. Bron: http://www.crowneyeglass.co.uk/glasses/lens-treatments

De meest voorkomende symptomen van een pterygium zijn: een rood oog, het gevoel dat er een vreemd voorwerp in het oog zit, een verminderde visus wat meestal ontstaat door astigmatisme veroorzaakt door het pterygium, een merkbaar knobbeltje en contactlensintolerantie, maar een pterygium kan ook asymptomatisch zijn (Friedman and Kaiser 2009).

De gradatie volgens Kanski (2007)

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Vergroeiing over de cornea	<2mm	>2mm – 4mm	>4mm
Symptomen	De stocker-lijn is zichtbaar als een ijzerafzetting. Het is meestal asymptomatisch, maar kan soms een branderig gevoel geven.	De traanfilm kan verstoord zijn en het cornea-astigmatisme kan beïnvloed zijn.	De visuele as wordt gepasseerd. Een grote laesie, mogelijk geassocieerd met subconjunctivale fibrose tot aan de fornix, kan een beperking in de oogmotiliteit veroorzaken.
Behandeling	Kunsttranen voor comfort	Chirurgische ingreep	Chirurgische ingreep
			

Tabel 1 De drie stadia van een pterygium. Bron: Kanski, 2007.

Behandelmethodes

Kunsttranen

Voor comfortklachten kunnen er kunsttranen geadviseerd worden om de symptomen te verzachten, het wordt voornamelijk toegepast in stadium 1 (zie tabel 1).

Farmacologische behandeling

5-fluorouracil

5-fluorouracil is een cytostaticum wat de DNA-synthese remt (Akarsu e*t al.,* 2003). Samen met mitomycine C, behoort 5-fluorouracil tot de meest gebruikte adjuvante therapieën voor de behandeling van een pterygium (Mohammed, 2011). Het kan intraoperatief of postoperatief door middel van een injectie toegepast worden (Akarsu e*t al.,* 2003).

Doxorubicine

Doxorubicine remt de RNA-synthese, DNA-synthese en de fibroblast synthese. Ook voorkomt het proliferatie van het gevasculariseerde granulair weefsel en heeft het effect op de celdeling. Doxorubicine wordt meestal gebruikt in combinatie met de bare sclera methode. Door middel van een doordrenkt wattenstaafje wordt de doxorubicine intraoperatief toegepast. (Sodhi *et al.,* 2004)

Thiotepa

Thiotepa wordt postoperatief door middel van oogdruppels toegediend. Het wordt alleen in combinatie met de bare sclera methode gebruikt met een dosis van 0.005% 6 weken lang elke 3 uur druppelen. (Hirst, 2003) Thiotepa was één van de eerste farmacologische behandelingen voor een pterygium. Op dit moment wordt thiotepa niet meer toegepast, omdat het depigmentatie van de huid veroorzaakt en er kan poliosis van de wimpers ontstaan (Cassady, 1966 geciteerd door Mohammed, 2011).

Mitomycine C

Mitomycine C is een antineoplastisch antibiotica middel met een radio-mimetisch effect (Mohammed, 2011). Het gebruik van mitomycine C wordt afgeraden bij patiënten met een traanfilmdeficiëntie, icthiosis, rosacea, aandoeningen aan het voorste oogsegment en systemische ziekten die geassocieerd zijn met scleritis of episcleritis (Mohammed, 2011). Mitomycine C kan preoperatief worden toegediend door middel van een injectie, doorgaans één maand voor de operatie, waarbij er 0.1ml mitomycine C oplossing in het pterygium bij de limbus geïnjecteerd wordt (Mandour *et al.*, 2011; Khakshoor *et al.*, 2010). Met behulp van een doordrenkt stuk chirurgische spons kan de mitomycine C intraoperatief toegepast worden. De spons met een concentratie tussen de 0.01% en 0.04% wordt enkele minuten op de plaats van de excisie gehouden (Ang *et al.*, 2007). Bij postoperatieve methode wordt de mitomycine C toegediend door middel van oogdruppels. De concentratie van de mitomycine C varieert van 0.005% tot 0.04% met een tijdsduur van 5 tot 14 dagen, met een gemiddelde van 10 dagen (Ang *et al.*, 2007). Intraoperatief en postoperatief zijn de meest gebruikte methodes om mitomycine C toe te dienen. (Mohammed, 2011; Ang *et al.*, 2007; Hirst, 2003).

Radiotherapie

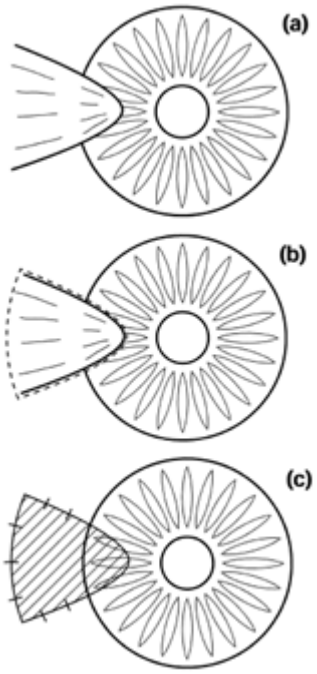
Bètastraling

Bètastraling wordt postoperatief op de blootliggende sclera toegepast. Hoe hoger de dosis des te groter is de kans op complicaties. Onder chirurgen is deze behandeling niet populair, omdat het mogelijk lange termijn complicaties kan geven en de kosten zijn relatief hoog. (Mohammed, 2011)

Chirurgische ingreep

Bare sclera methode

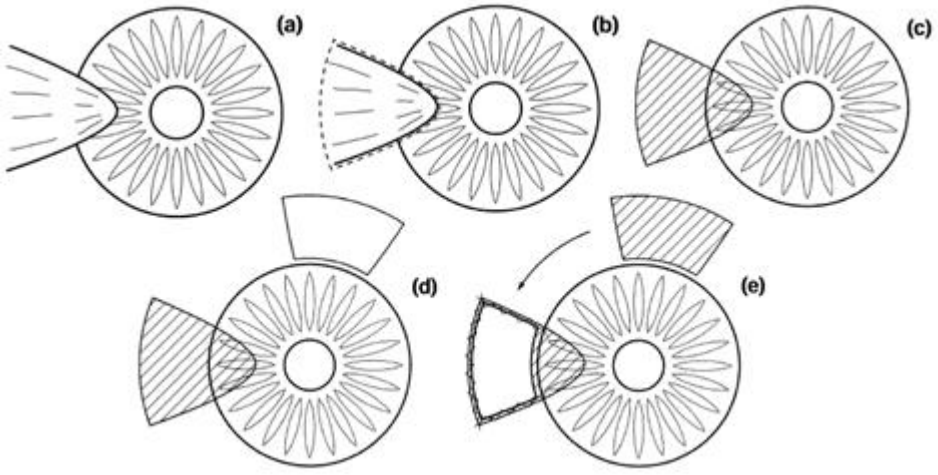
Tijdens de bare sclera methode (zie figuur 5) wordt het pterygium verwijderd met een excisie van een gedeelte van de bulbaire conjunctiva, waarbij het defect herstelt door de omliggende conjunctiva (zie figuur 4). De conjunctiva wordt soms aan de sclera gehecht, waarbij er een gedeelte van de conjunctiva blijft blootliggen. De bare sclera methode is op dit moment de meest gebruikte manier om een pterygium te verwijderen, vaak in combinatie met een farmacologische behandeling. Het voordeel van de bare sclera methode is dat het op dit moment de snelste methode is. (Hirst, 2003)



Figuur 4 Bare sclera methode. Bron: Hirst, 2003.

Conjunctivale transplantatie

Een autoloog conjunctivaaltransplantaat is een veiligere en effectievere techniek dan radiotherapie of chemotherapie. De blootliggende sclera wordt na de operatie met autoloog conjunctivaweefsel bedekt. Er kan gekozen worden voor drie verschillende opties: het opzij schuiven van de conjunctivale flap, een losse conjunctivale flap (zie figuur 5) of 180 graden rotatie van de conjunctivale flap. De losse conjunctiva transplantatie is meestal afkomstig van de superiore bulbaire conjunctiva en wordt aan de blootliggende sclera gehecht. (Mohammed, 2011)



Figuur 5 Conjunctivale transplantatie d.m.v. een superiore losse flap. Bron: Hirst, 2003.

Limbale transplantatie

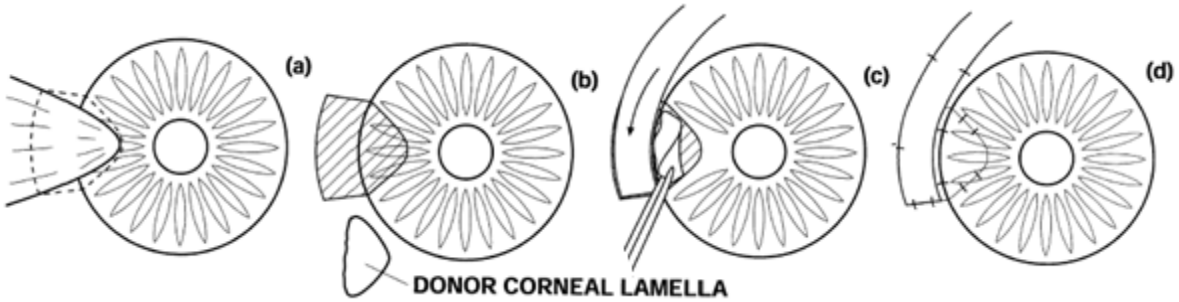
Mogelijk veroorzaakt het verwijderen van de limbale stamcellen tijdens de conjunctivale transplantatie een barrière voor recidiverende pterygia. De excisie vindt plaats inclusief ± 0.5 mm van de limbus en de buitenrand van de cornea. De kant van de cornea wordt door middel van nylon gehecht en de conjunctivale kant wordt gehecht met oplosbare hechtingen. (Ang *et al.,* 2007)

Amniotisch membraan transplantatie

Een menselijk amniotisch membraan transplantatie is ter voorkomen van ontstekingen en groei van het fibrovasculaire weefsel. Het is een goed alternatief wanneer een conjunctivale autologe transplantatie niet toegepast kan worden, bijvoorbeeld wanneer er een gebrek is aan gezond conjunctivaalweefsel om de gehele blootliggende sclera te bedekken. Dit komt voor wanneer meerdere recidiverende pterygia zijn verwijderd. (Mohammed, 2011)

Lamellaire keratoplastiek

Deze methode (zie figuur 6) wordt voornamelijk gebruikt bij recidiverende pterygia waarvan het corneaweefsel verdund en/of beschadigd is. De methode met donorweefsel vergroot de kans op infecties en het weefsel kan afgestoten worden (Mohammed, 2011). Voor extreem diepe laesies kan lamellaire keratoplastiek noodzakelijk zijn (Kanski, 2007).



Figuur 6 Lamellaire keratoplastiek. Bron: Hirst, 2003.

Recidiverende pterygia

Er bestaat een risico dat er na de operatie opnieuw een pterygium ontstaat, doordat een pterygium agressiever is dan de wond na de operatie (Kanski, 2007). Er bestaat geen standaard voor het beoordelen van een mogelijk recidief, vaak wordt het een recidief genoemd wanneer de limbus gepasseerd is door fibrovasculair weefsel (Mohammed, 2011). Volgens Hirst *et al.* (1994) ontstaat 97% van de recidiverende pterygia binnen 1 jaar na de operatie (in: Mohammed, 2011). Er is een groter risico voor het ontstaan van een recidief na het verwijderen van een bestaand recidief, dan na het verwijderen van een primair pterygium (Mohammed, 2011).

Doordat een pterygium veelal weer teruggroeit, zijn er in de loop der tijd vele technieken ontstaan om een zo goed mogelijk resultaat te behouden na de operatie. Het toepassen van mitomycine C is één van die behandelvormen en wordt nog volop onderzocht. De meningen zijn verdeeld over het gebruik van mitomycine C (Mohammed, 2011).

Daarom luidt de onderzoeksvraag als volgt:

Is het gebruik van mitomycine C een efficiënte en veilige methode bij het verwijderen van een primair of recidiverend pterygium in vergelijking met andere behandelvormen?

Materiaal en methode

Beschrijving van de onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een literatuurstudie naar het gebruik van mitomycine C bij de behandeling van een pterygium. Voor dit onderwerp is gekozen, omdat het pterygium een veelvoorkomende degeneratie van de conjunctiva is en vaak weer teruggroeit na een operatie. Het is belangrijk voor de optometrist om te kunnen informeren over verschillende behandelingen, maar de behandeling met mitomycine C is nog vrij onbekend en wordt nog volop onderzocht. Het doel van dit onderzoek is dan ook om hierover te informeren.

Materiaalverzameling

De gebruikte literatuur komt uit wetenschappelijke artikelen en boeken. De artikelen zijn gevonden via de online databank Pubmed en Google Scholar, en de boeken zijn afkomstig uit de mediatheek van de Hogeschool Utrecht. De artikelen zijn gevonden volgens de zoekstrategie zoals weergegeven in tabel 2, met de MeSH-termen: *Mitomycin C* en *pterygium*. De wetenschappelijke artikelen die gebruikt zijn voor dit onderzoek bleven over nadat de volgende inclusie- en exclusiecriteria waren toegepast op de zoekresultaten.

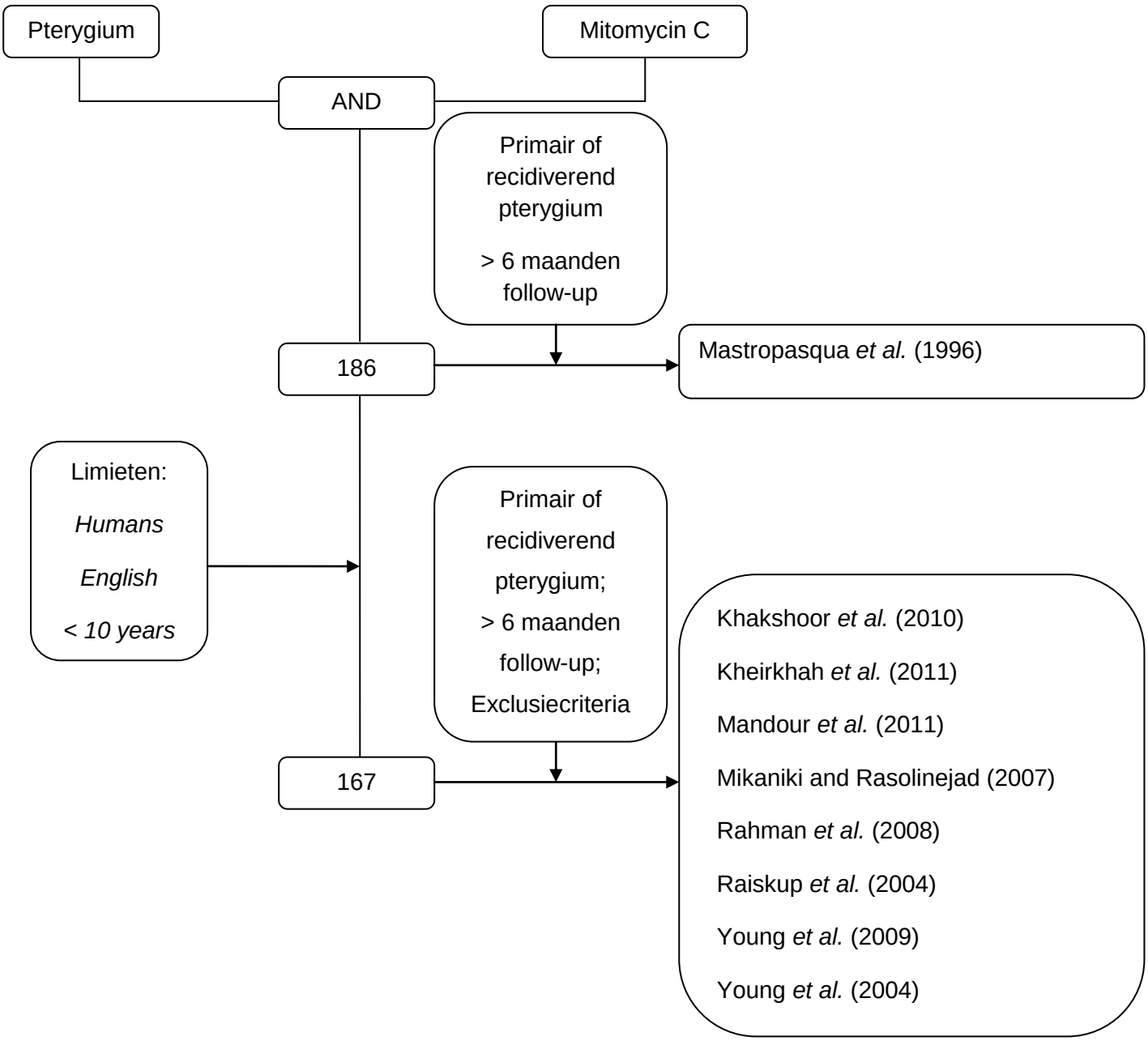
Inclusiecriteria

De zoekresultaten zijn gescreend op de titel en het abstract. Artikelen die betrekking hadden op de behandeling met mitomycine C bij mensen met een primair of recidiverend pterygium werden geïncludeerd. Alleen artikelen welke in het Engels geschreven waren, werden meegenomen voor het onderzoek.

Exclusiecriteria

Artikelen die ouder waren dan 10 jaar werden geëxcludeerd. Eén artikel was wel ouder (1996), maar vanwege relevante informatie is deze toch meegenomen in het onderzoek. Onderzoeken met een follow-up periode van minder dan 6 maanden zijn geëxcludeerd,

zodat het aantal recidiverende pterygia na de behandeling niet onderschat wordt. Reviews werden uitgesloten van het onderzoek en zijn alleen gebruikt als naslagwerk.



Tabel 2. Zoekstrategie PubMed

Resultaten

In tabel 3 wordt een samenvatting weergegeven van de behandelmethodes met mitomycine C. Hierbij is uitgewerkt wanneer de toediening van mitomycine C plaatsvond: voor, tijdens of na de operatie, welke concentratie gebruikt is, de tijdsduur/periode van toedienen, de gebruikte operatiemethode en in de laatste kolom de behandelmethode die in het onderzoek wordt vergeleken met de mitomycine C behandeling.

	Moment van toediening			Concen-tratie	Tijdsduur / periode	Operatiemethode	Vergelijkende behandelmethode in het onderzoek
	Preoperatief	Intraoperatief	Postoperatief				
Khakshoor *et al.* (2010)	X			0.1ml 0.02%	n.v.t.	BS	MMC intraoperatief + CAT superior conjunctiva
Mandour *et al.* (2011)	X			0.1ml 0.015%	n.v.t.	BS	LCAT
Khakshoor *et al.* (2010)		X		0.02%	2 min.	CAT superior conjunctiva	MMC preoperatief + BS
Kheirkhah *et al.* (2011)		X		0.02%	1 min. 3 min. 5 min.	AMT	n.v.t.
Mastropasqua *et al.* (1996)		X		0.02%	3 min.	BS	BS
Rahman *et al.* (2008)		X		0.02%	3 min.	BS	BS + MMC postoperatief
Raiskup *et al.* (2004)		X		0.02%	5 min.	BS	BS + MMC postoperatief
Young *et al.* (2009)		X		0.02%	5 min.	CAT 180° geroteerd	n.v.t.
Young *et al.* (2004)		X		0.02%	5 min.	BS	LCAT
Mikaniki en Rasolinejad (2007)			X	0.02%	4dd 4 dagen	BS	BS
Rahman *et al.* (2008)			X	0.02%	2dd 2 weken	BS	BS + MMC intraoperatief
Raiskup *et al.* (2004)			X	0.01% 0.02%	4dd 2 weken	BS	BS + MMC intraoperatief

Tabel 3. Samenvatting van de behandelvormen die gebruikt zijn tijdens de onderzoeken. AMT = amniotisch membraan transplantaat, BS = bare sclera methode, CAT = conjunctivaal autoloog transplantaat, dd = het aantal druppels per dag, LCAT = limbaal conjunctivaal autoloog transplantaat, MMC = mitomycine C.

In tabel 3 wordt per onderzoek aangegeven wanneer en hoe lang mitomycine C werd toegediend, met welke concentratie en in combinatie met welke excisie methode, hieruit blijkt dat de intraoperatieve toepassing van mitomycine C in combinatie met de bare sclera methode de meest gebruikelijke techniek is. Hierbij wordt overwegend een concentratie van 0.02% toegepast met een applicatieduur van 3 of 5 minuten.

<u>Recidiverende pterygia</u>

Een groot probleem na een excisie van een pterygium, is dat het pterygium vaak weer teruggroeit na de behandeling. Het aantal recidiverende pterygia dat ontstond na de behandeling is weergegeven in tabel 4. Hierbij wordt aangegeven hoelang de uiteindelijke follow-up periode duurde. Daarbij is van het aantal recidiverende pterygia het moment van

ontstaan aangegeven binnen die follow-up periode. Ook zijn in de meeste studies twee methodes vergeleken, in de laatste kolom wordt aangegeven of er een significant verschil is tussen de uitgevoerde behandelingen met betrekking tot het aantal teruggroeiende pterygia..

	Behandelmethode	Aantal ogen	Follow-up periode	Aantal recidiverende pterygia	Moment van ontstaan van recidief	p-waarde
Khakshoor *et al.* (2010)	MMC preoperatief + BS	n=36	12 maanden (12-18 maanden)	0 (0%)	3 maanden	**p=0.312**
	MMC intraoperatief + CAT superior conjunctiva	n=46	12 maanden (12-18 maanden)	2 (4%)	3 maanden 6 maanden	
Kheirkhah *et al.* (2011)	MMC + AMT	n=58	6 maanden	-	-	n.v.t.
Mandour *et al.* (2011)	MMC preoperatief + BS	n=48	29.5±4.3 maanden (24-38 maanden)	2 (4%)	5 maanden 6 maanden	**p=0.536**
	LCAT	n=43	30.3±4.1 maanden (24-42 maanden)	4 (9%)	4.5±1.6 maanden	
Mastropasqua *et al.* (1996)	BS	n=45	29.64±14.42 maanden (7-50 maanden)	16 (36%)	6 na 0-6 maanden 6 na 7-12 maanden 2 na 13-18 maanden 1 na 19-24 maanden 1 na 31-36 maanden	**p=0.027**
	BS + MMC intraoperatief	n=45	34.55±13.70 maanden (6-54 maanden)	6 (13%)	2 na 0-6 maanden 3 na 7-10 maanden 1 na 40 maanden	
Mikaniki en Rasolinejad (2007)	BS	n=100	60 maanden	31 (31%)	21 na ≤ 12 maanden 10 na 12-60 maanden	**p=0.0001**
	BS + MMC postoperatief	n=300	60 maanden	3 (1%)	≤ 12 maanden	
Rahman *et al.* (2008)	BS + MMC intraoperatief	n=42	12 maanden	4 (10%)	≤ 12 maanden	**p=0.38**
	BS + MMC postoperatief	n=42	12 maanden	8 (21%)	≤ 12 maanden	
Raiskup *et al.* (2004)	BS + MMC intraoperatief	n=27	125 maanden (84-125 maanden)	3 (7%)	≤ 12 maanden	-
	BS + MMC postoperatief	n=16	125 maanden (84-125 maanden)			
Young *et al.* (2009)	MMC intraoperatief + CAT 180° geroteerd	n=67	12 maanden	2 (3%)	3 maanden 9 maanden	n.v.t.
Young *et al.* (2004)	BS + MMC intraoperatief	n=63	12 maanden	10 (16%)	1 na 3 maanden 4 na 6 maanden 2 na 9 maanden 3 na 12 maanden	**p=0.04**
	LCAT	n=52	12 maanden	1 (2%)	3 maanden	

Tabel 4. Samenvatting van het aantal recidiverende pterygia en het moment van ontstaan van het recidief tijdens de follow-up periode. AMT = amniotisch membraan transplantaat, BS = bare sclera methode, CAT = conjunctivaal autoloog transplantaat, LCAT = limbaal conjunctivaal autoloog transplantaat, MMC = mitomycine C, n = het aantal onderzochte ogen per onderzoek.

Het aantal pterygia dat teruggroeit na een behandeling met mitomycine C ligt tussen de 0% en 21%. Deze recidiverende pterygia komen vrijwel altijd terug binnen een periode van 12 maanden, wat wordt beaamd in studies met een follow-up periode van langer dan een jaar (Mandour *et al.,* 2011; Mikaniki en Rasolinejad, 2007; Raiskup *et al.*, 2004; Mastropasqua *et al.*, 1996). Alleen Mastropasqua *et al.* (1996) vonden een recidief dat pas na 40 maanden ontstond.

De pterygia die teruggroeien na een behandeling met de bare sclera methode, ontstaan veel later in vergelijking tot de recidiverende pterygia die ontstaan na een mitomycine C behandeling (zie tabel 4). In het onderzoek van Mikianiki en Rasolinejad (2007) groeien tien pterygia pas terug na 12 tot 60 maanden na de operatie. Ook bij Mastropasqua *et al.* (1996) ontstaan vier van de zestien recidiverende pterygia in een periode van 12 tot 36 maanden na de behandeling met de bare sclera methode.

Uit de onderzoeken van Mastropasqua *et al.* (1996) en Mikaniki en Rasolinejad (2007) wordt ook duidelijk dat er een significant verschil is tussen de bare sclera methode en de bare sclera methode in combinatie met mitomycine C, betreffende het aantal pterygia dat teruggroeit. Door het gebruik van mitomycine C wordt het aantal recidiverende pterygia sterk verminderd (zie tabel 4).

Na een (limbaal) conjunctivaal autologe transplantatie groeien de pterygia overwegend terug binnen 6 maanden, ook bij studies met een langere follow-up periode dan een half jaar (Mandour *et al.,* 2011; Khakshoor *et al.,* 2010; Young *et al.,* 2009; Young *et al.,* 2004). Alleen Young *et al.* (2009) vonden een recidief dat ontstond na 9 maanden.

Wanneer de (limbaal) conjunctivaal autologe transplantaties vergeleken worden met de mitomycine C behandeling, dan blijkt er geen significant verschil te zijn tussen deze methodes in de onderzoeken van Mandour *et al.* (2011) en Khakshoor *et al.* (2010). Young *et al.* (2004) vinden echter wel een significant verschil van p=0.04, zoals weergegeven in tabel 4. Hieruit blijkt dat na de autologe transplantatie minder recidiverende pterygia ontstaan.

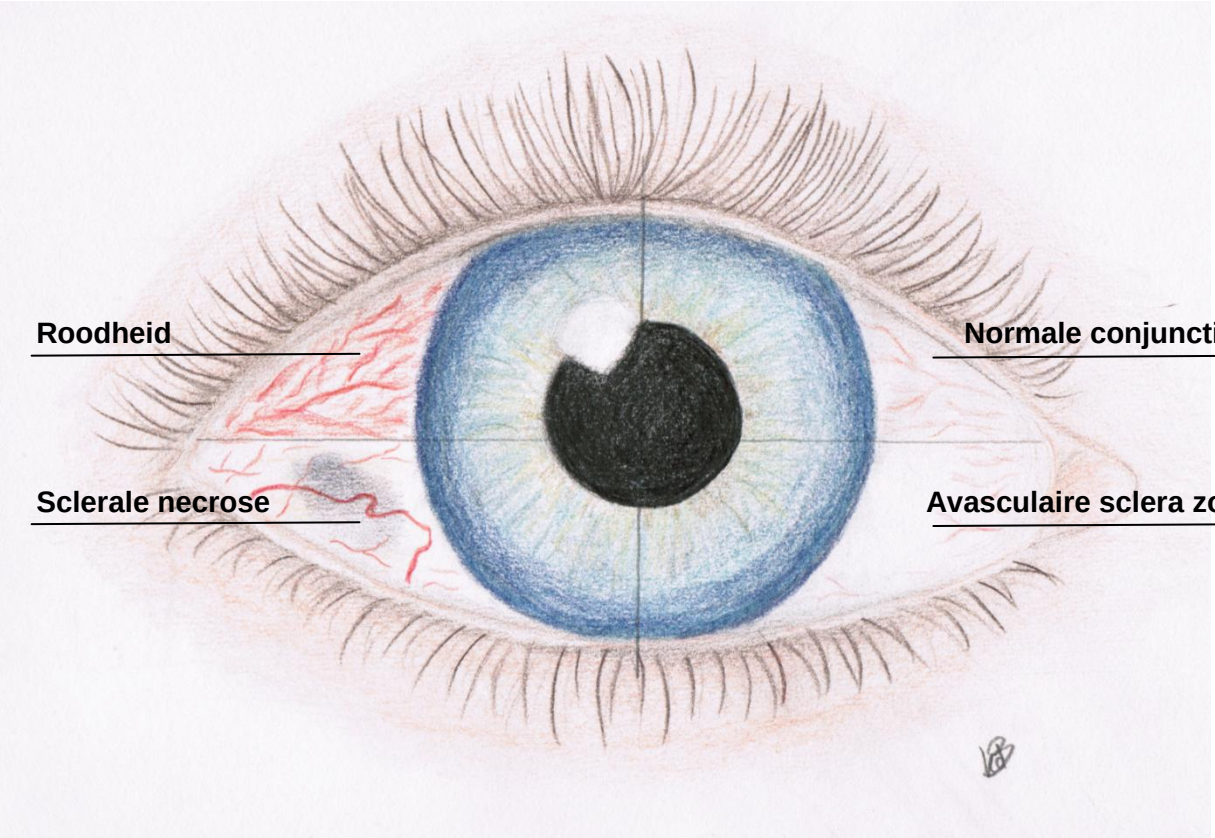
<u>Complicaties</u>

Complicaties worden veel gezien na een pterygium operatie met mitomycine C, waaronder ook vrij ernstige complicaties zoals dellen, sclerale verdunning en necrose. Mandour *et al*. (2011) zag bij 17% van de patiënten complicaties ontstaan nadat zij waren behandeld met een mitomycine C injectie in combinatie met de bare sclera methode. In hetzelfde onderzoek vertoonde 12% van de patiënten die een limbaal conjunctivaal transplantatie ondergingen complicaties. In de studie van Rahman *et al.* (2008) werd een hoger percentage aan complicaties gevonden, bij de groep die behandeld werd met mitomycine C tijdens de operatie kreeg 36% van de patiënten complicaties, bij de groep die behandeld werd met mitomycine C druppels was dit 33%.

De complicaties die zijn voorgekomen tijdens de onderzoeken, staan samengevat in tabel 5. In de tweede kolom staat aangegeven welke behandelvorm is uitgevoerd. In de daarop volgende kolommen staat het aantal ogen dat complicaties vertoonde en het daarbij horende percentage van de onderzochte groep. De volgorde van de complicaties is oplopend van ernst.

	Behandelmethode	**Rood oog**	**CA-gevoel**	**Fotofobie**	**Avasculaire sclera zone**	**Cyste**	**Granuloom**	**Superficiële keratitis punctata**	**Dellen**	**Symble-pharon**	**Sclerale verdunning**	**Sclerale necrose**
Khakshoor *et al.* (2010)	MMC preoperatief + BS	n=4 11%	n=17 47%		n=2 6%	n=1 3%						
	MMC intraoperatief + CAT superior conjunctiva	n=7 15%	n=23 50%		n=0 0%							
Mandour *et al.* (2011)	MMC preoperatief + BS						n=0 0%					
	LCAT						n=2 5%					
Mastropasqua *et al.* (1996)	BS			n=14 31%				n=7 16%				
	BS + MMC intraoperatief			n=17 38%				n=0 0%				
Mikaniki en Rasolinejad (2007)	BS			n=100 100%								n=0 0%
	BS + MMC postoperatief			n=300 100%								n=2 1%
Rahman *et al.* (2008)	BS + MMC intraoperatief				n=8 19%	n=0 0%		n=4 10%			n=1 2%	
	BS + MMC postoperatief				n=0 0%	n=1 2%		n=13 31%			n=1 2%	
Raiskup *et al.* (2004)	BS + MMC intraoperatief				n=3 7%							
	BS + MMC postoperatief				n=10 23%							
Young *et al.* (2009)	MMC intraoperatief + CAT + 180° geroteerd	n=47 61%				n=1 1%	n=1 1%					
Young *et al.* (2004)	BS + MMC intraoperatief					n=2 3%	n=1 2%		n=1 2%	n=2 3%		
	LCAT					n=1 2%	n=0 0%		n=0 0%	n=1 2%		

Tabel 5. Samenvatting van het soort en het aantal complicaties na de behandelingen. BS = bare sclera methode, CAT = conjunctivaal autoloog transplantaat, LCAT = limbaal conjunctivaal autoloog transplantaat, MMC = mitomycine C, n = het aantal ogen met complicaties.



Figuur 7 Het oog met de normale conjunctiva, roodheid, sclerale necrose en een avasculaire sclera zone.

Roodheid

Roodheid (zie figuur 7) wordt veel gezien, maar deze roodheid wordt niet altijd als dusdanig ervaren door de patiënt. Young *et al.* (2009) vond dat 61% van de behandelde patiënten een rood oog vertoonde, terwijl 39% van de patiënten dit zelf ook daadwerkelijk als roodheid ervoer. In een ander onderzoek zag men bij 15% roodheid bij patiënten die intraoperatief behandeld waren (Khakshoor *et al.*, 2010). Maar ook na een injectie kan er roodheid ontstaan, in het onderzoek van Khakshoor *et al.* (2010) had 11% van de patiënten een rood oog. De roodheid die ontstaan is na de operatie neemt langzaam af. (Young *et al.*, 2009).

Corpus alienum gevoel

Bij het onderzoek van Khakshoor *et al.* (2010) gaf de helft van de patiënten die behandeld waren met intraoperatieve mitomycine C aan een corpus alienum gevoel te hebben. Van de patiënten die behandeld werden met een preoperatieve injectie, was dit 47% (zie tabel 5).

Fotofobie

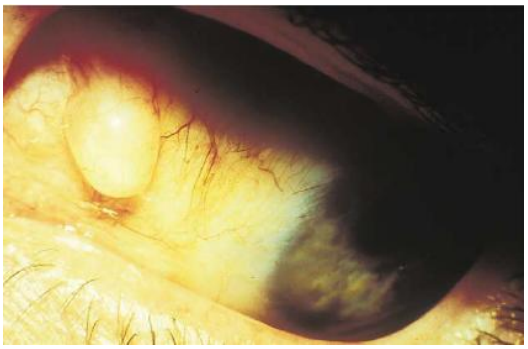
Fotofobie is een veel voorkomende klacht na de verwijdering van een pterygium. Alle patiënten in het onderzoek van Mastropasqua *et al.* (1996) gaven aan fotofobie te ervaren, ook de patiënten die alleen een operatie ondergingen zonder mitomycine C (zie tabel 5).

Avasculaire sclera zone

Avasculaire zones (zie figuur 7) komen alleen voor na een behandeling met mitomycine C. Een avasculaire zone wordt gekenmerkt door een witte, bleke sclera, welke ontstaat aan de kant van de excisie binnen de eerste maanden na de operatie (Rahman *et al.*, 2008; Raiskup *et al.*, 2004; Mastropasqua *et al.*, 1996).

Cystes

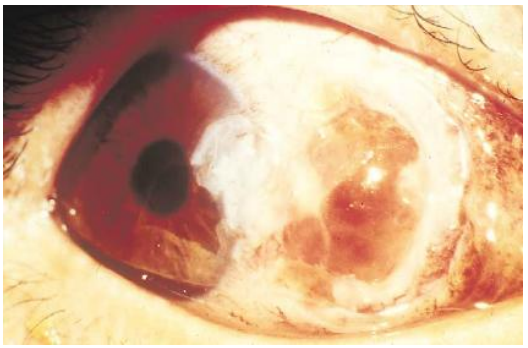
Cystes worden bij alle toedieningsvormen van mitomycine C gezien (zie figuur 8). Zo vonden Khakshoor *et al.* (2010) één conjunctivale cyste nabij de caruncula bij een patiënt die behandeld was met een mitomycine C injectie. Young *et al.* (2004) vonden na een intraoperatieve behandeling met mitomycine C twee conjunctivale cystes. In het onderzoek van 2009 vonden Young *et al.* (2009) één conjunctivale cyste. Rahman *et al.* (2008) vonden een cyste bij het kapsel van Tenon bij een patiënt nadat er gedruppeld was met mitomycine C, deze verdween uiteindelijk vanzelf na 7 weken.



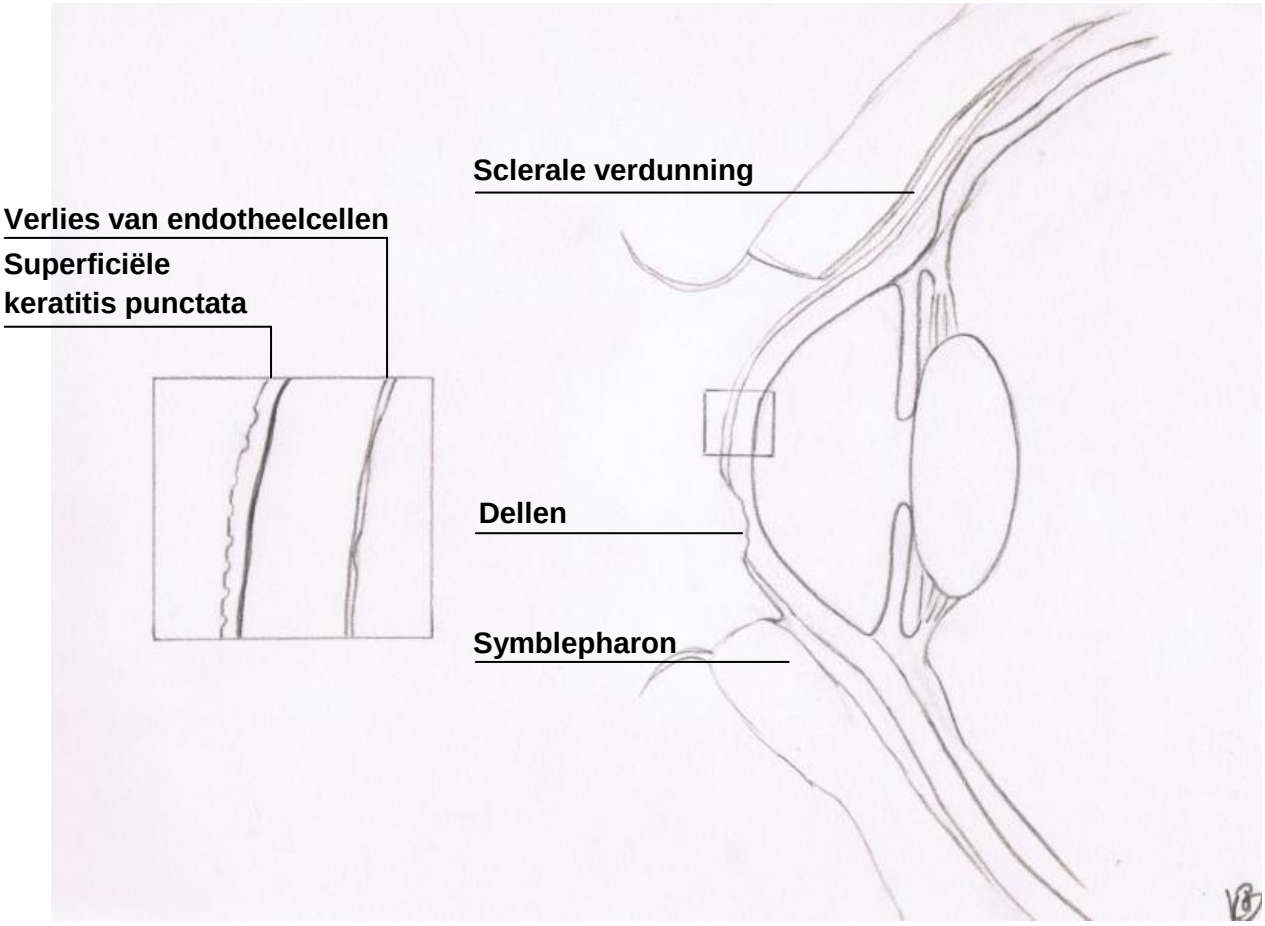
Figuur 8 Cyste. Bron: Hirst, 2003.

G*ranuloom* (zie figuur 9)

In de studie van Young *et al.* (2004) ontstond na de intraoperatieve behandeling met mitomycine C één granuloom, in datzelfde onderzoek onstond bij de limbaal conjunctivaal autologe transplantatie geen enkel granuloom. Ook in een volgend onderzoek van Young *et al.* (2009) werd één granuloom gevonden na een behandeling met mitomycine C in combinatie met een conjunctivaal autologe transplantatie. Mandour *et al.* (2011) vonden echter na een limbaal conjunctivaal autologe transplantatie twee granulomen en geen enkel granuloom bij de preoperatieve behandeling met mitomycine C (zie tabel 5).



Figuur 9 Granuloom. Bron: Hirst, 2003.



Figuur 10 Doorsnede van het oog met daarin de volgende complicaties weergegeven: superficiële keratitis punctata, het verlies van endotheelcellen, dellen, symblepharon en verdunning van de sclera.

Superficiële keratitis punctata (zie figuur 10)
Superficiële keratitis punctata worden niet gevonden bij een behandeling met de bare sclera methode, maar wel wanneer deze techniek gecombineerd wordt met mitomycine C applicatie (Mastropasqua *et al.*, 1996). In het onderzoek van Rahman *et al.* (2008) wordt intraoperatieve mitomycine C vergeleken met postoperatieve mitomycine C druppels. In de groep patiënten die oogdruppels toegediend kreeg, bleek een hoger percentage patiënten last te hebben van superficiële keratitis punctata (zie tabel 5).

Dellen (zie figuur 10)
Bij één patiënt in het onderzoek van Young *et al.* (2004) zijn dellen geconstateerd na de intraoperatieve behandeling met mitomycine C.

Symblepharon (zie figuur 10)
Young *et al.* (2004) vonden bij 2 patiënten na de intraoperatieve behandeling met mitomycine C symblepharon.

Sclerale verdunning (zie figuur 10)
In de studie van Rahman *et al.* (2008) ontstond sclerale verdunning bij twee patiënten, van wie de één postoperatieve druppels gebruikt had en de ander behandeld was met intraoperatief mitomycine C. Beide sclera's reageerden goed op topicale antibiotica en oogzalf.

Sclerale necrose (zie figuur 7)
Mikaniki en Rasolinejad (2007) zagen bij twee patiënten sclerale necrose na een behandeling met postoperatieve druppels, dit kon uiteindelijk goed behandeld worden.

Cornea endotheelcellen (zie figuur 10)
Verlies van cornea endotheelcellen is een ernstige complicatie, omdat endotheelcellen niet meer aangroeien wanneer deze eenmaal verdwenen zijn (Kanski, 2007). Kheirkhah *et al*. (2011) vonden een significant verlies aan cellen, waarbij na een langere applicatie duur een groter verlies van endotheelcellen zichtbaar was. De vermindering van cellen was zichtbaar tussen de eerste week en de derde maand na de operatie. Na een half jaar trad er geen verandering meer op in het aantal endotheelcellen.

Discussie

Bare sclera methode versus mitomycine C
Uit dit onderzoek blijkt de bare sclera methode in combinatie met mitomycine C een significante vermindering te geven in teruggroeiende pterygia ten opzichte van de bare sclera methode (Mikaniki en Rasolinejad, 2007; Mastropasqua *et al.*, 1996). Kaufman *et al.* (2013) en Ang *et al.* (2007) vinden in hun onderzoek eenzelfde resultaat met betrekking tot de bare sclera techniek. De bare sclera methode was altijd de meest gebruikte techniek, maar kijkend naar het aantal recidiverende pterygia blijkt deze methode achterhaalt te zijn.

Mitomycine C toepassingen
De meest gebruikte toepassingen van mitomycine C zijn intraoperatieve applicatie en postoperatieve druppels (Ang e*t al.* 2007). Het toepassen van mitomycine C tijdens de operatie duurt langer dan een operatie met een preoperatieve injectie of postoperatieve oogdruppels (Kaufman *et al.,* 2013).

(Limbaal) conjunctivaal autoloog transplantaat versus mitomycine C
Intraoperatieve mitomycine C in combinatie met een autoloog conjunctivaal transplantaat geeft een nog beter resultaat (Young *et al.*, 2009), maar met deze methode duurt de operatie weer langer (Kaufman *et al.,* 2013). Het positieve van postoperatieve druppels is een kortere

operatietijd, maar ze hebben als nadeel dat het gebruik ervan afhankelijk is van de patiënt. Bij intraoperatief gebruik van mitomycine C heeft de chirurg controle over het medicijn, wat de behandeling veiliger maakt (Mohammed, 2011). In studies waarin mitomycine C werd vergeleken met een autoloog (limbaal) conjunctivaal transplantaat, werden gelijke resultaten voor de methodes gevonden (Kaufman *et al.*, 2013; Mandour *et al.*, 2011; Mohammed *et al.,* 2011). Het gebruik van een (limbaal)conjunctivaal transplantaat tijdens de operatie is alleen ingewikkelder en kost meer tijd dan een operatie met mitomycine C applicatie (Kaufman *et al.*, 2013; Ang *et al.*, 2007). Maar het voordeel van de techniek met een transplantaat is, dat er geen ernstige complicaties gevonden zijn op lange termijn (Ang *et al.*, 2007).

Complicaties

Mitomycine C is wel geassocieerd met ernstige complicaties die zelfs visus bedreigend kunnen zijn, met betrekking tot de sclera en cornea. Deze defecten dienen onmiddellijk behandeld te worden met oogzalf, topicale antibiotica en topicale steroïden, maar de mogelijkheid bestaat dat deze behandelvorm niet werkt (Safianik *et al.*, 2002). Een mogelijke oplossing is het plaatsen van een autoloog conjunctivaaltransplantaat over het aangetaste sclerale gebied. Safianik *et al.* (2002) zagen ernstige sclerale necrose en verdunning, en een perforatie van de cornea bij drie patiënten in de 10 jaar tijd dat zij opereerden met mitomycine C. Alle drie de patiënten ondergingen een conjunctiva transplantatie. De transplantaten adapteerden goed en het epitheel was herstellende, maar hun visus bleef lager dan de preoperatieve visus. Een nog groter probleem is dat de ernstige complicaties niet altijd direct ontstaan, Wan Norliza *et al.* (2006) beschreven een patiënt die 16 jaar na de operatie een sclerale verdunning vertoonde.

Verlies van endotheelcellen

De preoperatieve behandeling met mitomycine C wordt minder gebruikt ten opzichte van intraoperatief en postoperatief gebruik van mitomycine C, maar het heeft als voordeel dat de stof preciezer wordt getitreerd en hierdoor niet met de cornea in contact komt (Mandour *et al.*, 2011). Bij de andere toepassingsvormen is een verlies van cornea endotheelcellen vermeld (Mohammed, 2011). Uit het onderzoek van Kheirkhah *et al.* (2011) bleek dat het verlies van cellen niet afhankelijk is van het scleragebied waar de mitomycine C toegepast wordt. Het verlies aan endotheelcellen kan niet hersteld worden (Kanski, 2007), waardoor dit een belangrijk tegenargument vormt voor het gebruik van mitomycine C. Een injectie is wat dat betreft een veiligere procedure voor de cornea, maar een nadeel van deze methode is dat mensen twee behandelingen krijgen en daarom vaker naar het ziekenhuis of behandelcentrum moeten. Ook is deze methode nog niet veelvoudig gebruikt over een lange periode, waardoor de veiligheid van de behandeling op lange termijn nog niet bepaald is.

Richtlijnen

In de onderzoeken worden verschillende toepassingstechnieken van mitomycine C gebruikt en gecombineerd met verschillende chirurgische ingrepen, waardoor het vergelijken van de studies bemoeilijkt werd. Ook het feit dat er geen duidelijke richtlijnen zijn voor het beoordelen van recidiverende pterygia en complicaties, maakt dat de studies soms tegenstrijdige resultaten geven. Doordat in sommige onderzoeken een groei van > 1.5mm fibrovasculair weefsel pas gezien werd als een recidief, kan het recidiefpercentage onderschat zijn. Dit geldt ook voor de gebruikte concentraties en applicatieduur van mitomycine C. In deze studie is gekozen voor het gebruik van studies met een follow-up periode van langer dan 6 maanden, maar doordat complicaties ook vele jaren later kunnen ontstaan, zou deze periode veel langer moeten zijn.

Conclusie

Gekeken naar de onderzoeksvraag:
Is het gebruik van mitomycine C een efficiënte en veilige methode bij het verwijderen van een primair of recidiverend pterygium in vergelijking met andere behandelvormen?

Kan uit dit onderzoek geconcludeerd worden dat het gebruik van mitomycine C goede resultaten geeft met betrekking tot het aantal recidiverende pterygia en de operatieprocedure is kort. Maar een groot nadeel van de behandeling met mitomycine C is dat er veel complicaties gevonden worden, deze kunnen visus bedreigend zijn en ontwikkelen soms pas jaren later. In vergelijking met een (limbaal) conjunctivaal autoloog transplantaat is de behandeling met mitomycine C even efficiënt, maar op lange termijn minder veilig. Daarom zou mitomycine C pas gebruikt moeten worden bij recidiverende pterygia, die na een behandeling met een (limbaal) conjunctivaal autoloog transplantaat niet wegblijven.

Aanbevelingen

In onderzoeken naar de behandeling van pterygia met mitomycine C zou de follow-up periode langer moeten zijn om de veiligheid te kunnen bepalen, omdat complicaties jaren later nog kunnen ontstaan. Ook moeten er richtlijnen komen voor de concentratie, de applicatieduur, gecombineerde operatietechnieken, de definitie van een recidief en het graderen van complicaties.

Literatuurlijst

Wetenschappelijke artikelen

Akarsu, C., Taner, P., Ergin, A. (2003) 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea,* 22(6), 522-526.

Ang, L.P., Chua, J.L., Tan, D.T. (2007) Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Current opinion in Ophthalmology,* 18(4), 308-313.

Avisar, R., Apel, I., Avisar, I. and Weinberger, D. (2009) Endothelial cell loss during pterygium surgery: Importance of timing of mitomycin C application. *Cornea*, 28(8), 879-881.

Cameron, M.E. (1965) Pterygium throughout the world. In: Saw, S.M., and Tan, D. (1999) Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiology,* 6(3), 219-228.

Cassady, J.R. (1966) The inhibition of pterygium recurrence bij thiotepa. In: Mohammed, I. (2011) Treatment of pterygium. *Annals of African medicine*, 10(3), 197-203.

Chapman-Smith, J.S., (1992) Pterygium treatment with triethylene thiophosphoramide. In Mohammed, I. (2011) Treatment of pterygium. *Annals of African medicine*, 10(3), 197-203.

Hirst, L.W. (2003) the treatment of pterygium. *Survey of ophthalmology,* 48(2), 145-180.

Hirst, L.W., Sebban, A., Chant, D. (1994) Pterygium recurrence time. In: Mohammed, I. (2011) Treatment of pterygium. *Annals of African medicine*, 10(3), 197-203.

Kaufman, S.C., Jacobs, D.S., Lee, W.B., Deng, S.X., Rosenblatt, M.I., Shtein, R.M. (2013) Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 120 (1), 201-208.

Khakshoor, H., Razavi, M.E., Daneshvar, R., Shakeri, M.T., Ghate, M.F. and Ghooshikhanehi, H. (2010) Preoperative subpterygeal injection vs intraoperative mitomycin C for pterygium removal: Comparison of results and complications. *American journal of ophthalmology*, 150(2), 193-198.

Kheirkhah, A., Izadi, A., Kiarudi, M.Y., Nazari, R., Hashemian, H. and Behrouz, M.J. (2011) Effects of mitomycin C on corneal endothelial cell counts in pterygium surgery: role of application Location. *American Journal of Ophthalmology,* 151(3), 488-493.

Mandour, S.S., Farahat, H.G. and Mohamed, H.M. (2011) Preoperative subpterygial mitomycin C injection versus limbal conjunctival autograft transplantation for prevention of pterygium recurrence. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 27(5), 481-485.

Mastropasqua, L., Carpineto, P., Ciancaglini, M. and Gallenga, P.E. (1996) Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *British Journal of Ophthalmology*, 80(4), 288-291.

Mikaniki, E. en Rasolinejad, S.A. (2007) Simple excision alone versus simple excision plus mitomycin C in the treatment of pterygium. *Annals of Saudi medicine,* 27(3), 158-160.

Mohammed, I. (2011) Treatment of pterygium. *Annals of African medicine*, 10(3), 197-203.

Rahman, A., Yahya, K., Ui Hassan, K.S. (2008) Recurrence rate of pterygium following surgical excision with intraoperative versus postoperative mitomycin-C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan,* 18 (8), 489-492.

Raiskup, F., Solomon, A., Landau, D., Ilsar, M. and Frucht-Pery, J. (2004) Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *British Journal of Ophthalmology,* 88(11), 1425-1428.

Reenalda, H. en Mulder, J.D. (1989) Kleine kwalen in de huisartsengeneeskunde: het ptergyium van de conjunctiva. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 133, 1683-1685.

Safianik, B., Ben-Zion, I., Garzozi, H.J. (2002) Serious corneoscleral complications after pterygium excision with mitomycin C. *British Journal of Ophthalmology,* 86(30), 357-358.

Saw, S.M. en Tan, D. (1999) Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiology,* 6(3), 219-228.

Sodhi, P.K., Verma, L., Pandey, R.M., Ratan, S.K. (2004) Role of intraoperative doxorubicin in preventing the recurrence of a primary pterygium – First clinical trail. *New technology in Medicine,* 1(1), 106-107.

Wan Norliza, W.M., Raihan, I.S., Azlyn Azwa, J.A. and Ibrahim, M. (2006) Scleral melting 16 years after pterygium exicision with topical Mitomycin C adjuvant therapy. *Contact lens and anterior eye.* 29(4), 165-167.

Young, A.L., Tam, P.M.K., Leung, G.Y.S., Cheng, L.L., Lam, P.T.H. and Lam, D.S.C. (2009) Prospective study on the safety and efficacy of combined conjunctival rotational autograft with intraoperative 0.02% mitomycin C in primary pterygium excision. *Cornea*, 28(2), 166-169.

Young, A.L. Leung, G.Y.S., Wong, A.K.K., Cheng, L.L. and Lam, D.S.C. (2004) A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *British Journal of Ophthalmology,* 88(8), 995-997.

Boeken

Friedman, N.J., Kaiser, P.K. (2009) *The Massachusetts eye and ear infirmary illustrated manual of ophthalmology.* 3rd edition. Philadelphia, Saunders Elsevier. p 154-155.

Gerstenblith, A.T., Rabinowitz, M.P. (2012) *The wills eye manual.* 6th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. p 66.

Kanski, J.J., (2007) *Clinical Ophthalmology.* 6th edition. Edinburgh, Butterworth Heinemann Elsevier.p 242-243, 250.

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 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”.