**Samenvatting**

Uitvoeren van onderzoek: Autologe Serum bij DED

04-06-2018

**Esra Genç 1626566 optometrie esra.genc@student.hu.nl**

**Liza Hanina 1621619 optometrie liza.hanina@student.hu.nl**

**Aantal woorden: 3513**

*Doelstelling:*Onderzoeken of autologe serum (AS) oogdruppels een alternatief zouden kunnen zijn voor de huidige kunsttranen (KT) bij droge ogen.

*Methode:*Voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van de databank Pubmed. Er zijn drie artikelen gebruikt die geselecteerd zijn uit 45 artikelen op basis van titel, abstract en exclusiecriteria.

*Resultaten:*Voor het meten van de subjectieve klachten is de Ocular Surface Disease Index (OSDI) gebruikt. Het verschil in subjectieve klachten na het druppelen met KT en AS oogdruppels is in het onderzoek van Urzua et al. (2012) statistisch significant (p=0,002). Bij Celebi et al. (2014) en Semeraro et al. (2016) is dit verschil ook statistisch significant (p <0.001 en p=0.0027 respectievelijk). Voor het meten van de objectieve bevindingen is de schirmertest en Tear Break-Up Time (TBUT) gebruikt en is de staining beoordeeld. Het verschil in significantie tussen na het druppelen met KT en AS oogdruppels is in het onderzoek van Celebi et al. (2014) p=0.447, p<0.001 en p=0.055 respectievelijk voor de genoemde testen. Bij Semeraro et al. (2016) is dit respectievelijk p=0.8, p=0.025 en p=0.05. Bij Urzua et al. (2012) is p>0,05 voor zowel de TBUT als de staining. De significantie van de schirmertest is niet vermeld.

*Conclusie:*Uit dit onderzoek blijkt dat er een statistisch significant verschil is bij de subjectieve symptomen en geen statistisch significant verschil bij de objectieve bevindingen. Echter is hier meer onderzoek naar nodig.

*Kernwoorden:*droge ogen, dry eye disease, autologe serum oogdruppels, autologe serum, kunsttranen, OSDI, TBUT, schirmertest, staining.

**Inleiding**

Dry eye disease (DED) is één van de meest voorkomende oorzaken waarvoor de patiënten oogheelkundige praktijken bezoeken (Mcdonnell et al., 2017). Het komt voor bij 20 - 35% van de populatie en vooral bij patiënten ouder dan 50 jaar (TFOS DEWS II, 2017). In Nederland is de prevalentie van droge ogen 10% bij de 40 – 50 jarigen en 15% bij 65-plussers (OVN, 2018). Hiervoor is de meest voorgeschreven behandeling het druppelen van de ogen met kunsttranen (KT) om het oog vochtig te houden (Messmer, 2015).

Autologe serum (AS) oogdruppels zijn oogdruppels die gemaakt worden uit het bloedserum van de persoon zelf (Alio et al., 2017; Messmer, 2015). In 1970 zijn AS oogdruppels voor het eerst gebruikt voor behandeling van een verbrand oog door chemisch alkali (Ralph, Doane & Dohlman, 1975). In 1975 zijn deze druppels ook getest op droge ogen (Pan et al., 2013). Sindsdien worden AS oogdruppels gebruikt als behandeling voor onder andere droge ogen (Alio et al., 2017; Li et al., 2015).

*DED*

Droge ogen is een multifactoriële aandoening van het oculaire oppervlak en de traanfilm die verantwoordelijk is voor oculair discomfort, zoals een corpus alienum (CA) gevoel, droogheid of irritatie, een branderig gevoel, lichtgevoeligheid en/of roodheid (DEWS II, 2017). Verder geeft het visusklachten, secretie met korstjes op de oogleden en instabiliteit van de traanfilm met mogelijke oculaire oppervlakte beschadigingen (DEWS II, 2017).

Droge ogen kan onderverdeeld worden in aqueous deficient dry eye disease (ADED) en Evaporative dry eye disease (EDED) die verder worden onderverdeeld in subtypes (tabel 1) (DEWS II, 2017; Kaštelan, Tomic, Salopek-Rabatic & Novak, 2013).

|  |
| --- |
| DED |
| Aqueous deficient dry eye disease (ADDED) | **Evaporative dry eye disease (EDED)** |
| Sjögren’s syndroom | **Non-Sjögren’s syndroom** | **Interne factoren** | **Externe factoren** |
| Primair | Lacrimale ziekte/deficiëntie | Deficiëntie van de lipide laag (Meibomian Gland Dysfunctie (MGD)) | Topicale en systemische medicijnen |
| Secundair  | Lacrimale obstructie | Ooglid gerelateerd | Vitamine A-deficiëntie |
|  | Blokkade van de productie van reflextranen | Verlaagde knipperfrequentie | Contactlens gerelateerd |

 Tabel 2: Classificatie droge ogen (DED)

Er zijn verschillende testen voor de klinische meting van droge ogen. Om de traankwantiteit te meten kan de schirmertest uitgevoerd worden. Hiernaast kan de traanmeniscus beoordeeld worden. Wanneer een waarde van < 5 mm traanproductie wordt gemeten bij de schirmertest zonder verdoving of een hoogte van < 0.2 mm van de traanmeniscus is er sprake van ADED (Karampatakis, Karamitsos, Skriapa & Pastiadis, 2010). De kwaliteit van de traanfilm wordt met behulp van fluoresceïne beoordeeld om de Tear Break-Up Time (TBUT) te meten. Een TBUT minder dan 10 seconden is een klinisch kenmerk voor droge ogen (Messmer, 2015; Abelson, Ousler, Nally, Welch & Krenzer, 2002). Ten slotte wordt gekeken of staining aanwezig is en vervolgens beoordeeld (Messmer, 2015; Jackson, 2009).

Bij sommige patiënten zijn geen klinische afwijkingen meetbaar, maar wel subjectieve klachten aanwezig. Deze subjectieve klachten kunnen vastgelegd worden met behulp van verschillende vragenlijsten. Een gevalideerde en één van de meest gebruikte vragenlijsten in wetenschappelijk onderzoek is de Ocular Surface Disease Index (OSDI) (Kaštelan et al., 2013). De OSDI is ontwikkeld door Outcomes Research Group at Allergan INC en bestaat uit 12 vragen om de symptomen en oculaire irritatie bij droge ogen en de impact op het visueel functioneren te beoordelen van de afgelopen week (Schiffman, Christianson, Jacobsen, Hirsch & Reis, 2000).

*Behandelmethodes DED*

De meest gebruikte behandelingsmethode voor droge ogen is het druppelen met KT (Messmer, 2015). In de Nederlandse praktijk worden oogdruppels voorgeschreven met een voorkeur voor hypromellose als werkend middel. Wanneer deze oogdruppels conserveringsmiddelen bevatten, zoals benzalkonium, centrimide of benzododeciniumbromide, wordt er aangenomen dat de bloedvaten in de conjunctiva vernauwen (Dogru & Tsubota, 2011). Hierdoor kan het oog minder gaan reageren op de druppels, waardoor mogelijk steeds meer (bij)gedruppeld moet worden om de klachten van droge ogen te verlichten (Dogru & Tsubota, 2011). Herhaaldelijk gebruik van KT met conserveringsmiddelen kan dan leiden tot allergische of toxische reacties (Baudouin, Labbé, Liang, Pauly & Brignole-Baudouin, 2010).

Daarnaast kunnen KT, oogdruppels, gel en zalven zorgen voor wazig zicht, waardoor patiënten tijdelijk gehinderd worden in de dagelijkse activiteiten (Perry & Donnenfeld, 2003). Bij ernstige vormen van droge ogen door systeemziektes worden steroïde oogdruppels voorgeschreven (Stern, Schaumburg & Pflugfelder, 2013). Verder kunnen de droge ogen met punctum plugs behandeld worden. De traanbuis wordt hierbij tijdelijk of permanent geoccludeerd (Tai, Cosar, Cohen, Rapuano & Laibson, 2002). Deze behandeling is effectief bij ADDED (Tai et al., 2002).

*Autologe serum*

Een alternatieve behandeling voor droge ogen zijn oogdruppels die serum bevatten uit het bloed van de patiënt zelf (autoloog) (Alio et al., 2017; Messmer, 2015). In het serum zitten biochemische en epitheliotrope componenten die terug te vinden zijn in de traanfilm van een mens (Kojima, Higuchi, Goto, Matsumoto, Dogru & Tsubota, 2008). Het AS kan gebruikt worden bij patiënten met droge ogen of patiënten met andere epitheliale pathologie die niet reageren op de gebruikelijke kunsttranen (Schulze, Sekundo & Kroll, 2006).

Het AS bevat verschillende componenten, zoals epidermale groeifactor (EGF), vitamine A, groeifactor B (TGF-β), fibronectine, substantie P, insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1), zenuwgroeifactor (NGF) en andere cytokines (Schulze et al., 2006; Urzua et al., 2012; Celebi et al., 2014; Semeraro et al., 2016). Deze componenten zijn essentieel voor het herstellen van het oculair epitheel (Schulze et al., 2006). De hoeveelheid van deze componenten kunnen per persoon verschillen (Stenwall et al., 2015). Dit kan leiden tot infecties, wanneer het bloed van een donor wordt gebruikt voor het maken van de AS oogdruppels (Stenwall et al., 2015).

Om de AS oogdruppels voor te bereiden wordt er bloed van de desbetreffende patiënt afgenomen. Het afgenomen bloed zal gestold moeten worden op kamertemperatuur. Daarna moet het bloed gecentrifugeerd worden, omdat het serum dan gescheiden wordt van de witte en rode bloedcellen (Cho, Huang, Kim & Lim, 2013). Na dit scheidingsproces kan het serum verdund worden met saline, kunsttranen, antibiotica of onverdund worden gebruikt (Cho et al., 2013). Het serum voor AS oogdruppels wordt meestal verdund met saline tot een concentratie van 20% serum, omdat dit overeenkomt met de hoeveelheid concentratie van de biologische factoren in de traanfilm (Pan et al., 2013; Partal & Scott, 2011). De geopende flesjes met het serum zullen in de koelkast bewaard moeten worden en de niet geopende flesjes in de vriezer, omdat deze geen conserveringsmiddelen bevatten (Bradley, Bradley, McCartney & Mannis, 2008).

In een optometrische praktijk komen veel patiënten die klagen over droge ogen (Mcdonnell et al., 2009). Meestal geeft een optometrist het eerste advies om KT te gebruiken (Dogru & Tsubota, 2011). In de praktijk is er veel keus in verschillende soorten oogdruppels (Messmer, 2015). Wanneer de ene oogdruppel de klachten niet of nauwelijks verhelpt, kan een andere oogdruppel voorgeschreven worden. Uit de onderzoeken van Alio et al. (2017), Li et al. (2015) en Jirsova et al. (2014) blijkt dat AS oogdruppels effectief kunnen zijn voor het behandelen van droge ogen. Dit komt doordat het AS groeifactoren bevat, die de aangedane epitheelcellen helpen herstellen (Jirsova et al., 2014). Ook zouden AS oogdruppels biologische actieve componenten bevatten die ook voorkomen in de traanfilm, welke KT niet zou bevatten (Dogru & Tsubota, 2011).

Het doel van deze literatuurstudie is om te onderzoeken of AS oogdruppels een alternatief zouden kunnen zijn naast de huidige KT die gebruikt worden. Hiervoor wordt de hypothese over het behandelen van droge ogen met AS oogdruppels getoetst in vergelijking met KT om te beoordelen of er een verschil is in de subjectieve klachten en objectieve bevindingen bij beide behandelingsmethodes.

Hieruit volgt de volgende vraagstelling: Wat is het verschil in de subjectieve symptomen en de objectieve bevindingen van droge ogen bij het druppelen van autologe serum oogdruppels in vergelijking met kunsttranen bij volwassen patiënten met dry eye disease (DED)?

**Materiaal & Methode**

Voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van de databank Pubmed om de benodigde wetenschappelijke artikelen te kunnen vinden. De wetenschappelijke artikelen zijn gevonden in de periode van februari 2018 tot en met mei 2018 met behulp van de zoekopdracht in tabel 2. Deze artikelen zijn beoordeeld op basis van de titel en het abstract. Hierna zijn de artikelen beoordeeld op basis van de exclusiecriteria (tabel 3). Artikelen ouder dan 2008 werden niet beoordeeld en niet meegenomen.

|  |
| --- |
| **Zoekopdracht (syntax)**((((Dry[All Fields] AND ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields] OR "eyes"[All Fields])) AND autologous[All Fields]) AND ("serum"[MeSH Terms] OR "serum"[All Fields])) AND drops[All Fields]) AND (("dry eye syndromes"[MeSH Terms] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "dry eye syndromes"[All Fields] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields]) OR "dry eye"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields])) |

Tabel 2: Zoekopdracht in Pubmed & MeSH

Tabel 3: In- en exclusiecriteria

|  |  |
| --- | --- |
| Inclusiecriteria | Exclusiecriteria |
| Autologe serum oogdruppels | Alle talen behalve Engelse, Nederlandse of Duitstalige artikelen |
| Kunsttranen  | Case report |
| Subjectieve bevindingen m.b.v. OSDI-vragenlijst | Review  |
| Diagnostische testen: Schirmertest, BUT, staining met fluoresceïne | Graft-versus-host disease |
| Ocular surface disease |  |

*Risico op bias beoordelen*

De gevonden artikelen die gebruikt zijn in de resultaten zijn beoordeeld op risico van bias. Indien een risico aanwezig is op een soort bias, is dit gemarkeerd in het rood. Zo niet, dan is het in het groen gemarkeerd. Wanneer risico op bias onbekend is, wordt deze oranje gemarkeerd. In tabel 4 zijn de verschillende soorten bias van deze artikelen samengevat.

**Resultaten**

Onderstaand figuur laat een flowchart zien die gebruikt is om de zoekopdracht voor deze literatuurstudie te kunnen waarmaken. Na een zorgvuldige beoordeling op titel en abstract en na het excluderen van de artikelen op basis van de exclusiecriteria bleven uiteindelijk drie bruikbare artikelen over voor deze studie.

 ((((Dry[All Fields] AND ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields] OR "eyes"[All Fields])) AND autologous[All Fields]) AND ("serum"[MeSH Terms] OR "serum"[All Fields])) AND drops[All Fields]) AND (("dry eye syndromes"[MeSH Terms] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "dry eye syndromes"[All Fields] OR ("dry"[All Fields] AND "eye"[All Fields]) OR "dry eye"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]))

(n= 45)

Onderzoeken geëxcludeerd op titel en abstract

(n= 25)

Exclusiecriteria:

* Alle talen, behalve Engelse, Nederlandse of Duitstalige artikelen n= 2
* Case report n=0
* Review n= 2
* Geen of andere vragenlijst gebruikt dan OSDI n=3
* Graft-versus-host disease n=8
* AS niet vergeleken met KT n=2

 (n=17)

Onderzoeken gescreend op titel en abstract

(n= 20)

Artikelen a.d.h.v. exclusiecriteria

(n= 3)

Urzua *et al.,* 2012

Celebi *et al.,* 2014

Semeraro *et al.,* 2016

Figuur 1 : Flowchart

*Risico op bias*

Tabel 4 toont de critical appraisal van het risico op bias voor elk gebruikte artikel afzonderlijk.

Tabel 4: critical appraisal

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Artikelen** | **Selection bias** | **Transfer bias** | **Performance bias** |
| **Urzua et al. (2012)** |  |  |  |
| **Celebi et al. (2014)** |  |  |  |
| **Semeraro et al. (2016)** |  |  |  |

|  |
| --- |
|  |
|  |

Geen risico op bias

Risico op bias onbekend

?

*Selection bias*

Er is meer risico op selection bias als de resultaten van een onderzoek van tevoren bekend zijn voor de onderzoekers. Dit is het geval bij een retrospectief onderzoek. Ook is risico op bias aanwezig, wanneer de patiënten op een niet-gerandomiseerde manier verdeeld zijn. Alle onderzoeken die gebruikt zijn voor deze literatuurstudie, zijn een prospectieve gerandomiseerd controlled trial onderzoek. Hierdoor hebben zij geen risico op selection bias. Daarnaast is er geen kans op selection bias, omdat alle patiënten aan bepaalde voorwaarden moesten voldoen om de diagnose van droge ogen vast te kunnen stellen.

*Transfer bias*

Er is sprake van transfer bias wanneer een deel van de patiënten de follow-up momenten niet bezoeken en waarbij de baseline gegevens van deze patiënten niet uit de resultaten van het onderzoek worden gehaald. In het onderzoek van Celebi et al. (2014) is risico op bias onbekend. Zij geven wel aan dat er 20 patiënten onderzocht zijn, maar vermelden niks over de follow-ups. Ook is in het onderzoek van Semeraro et al. (2016) de risico op bias onbekend, omdat er niets wordt vermeld over de aanwezigheid van alle onderzochte patiënten bij de follow-ups. In het onderzoek van Urzua et al. (2012) is geen risico op bias, omdat vermeld is dat alle patiënten voor follow-up zijn geweest.

*Performance bias*

Performance bias ontstaat wanneer zowel de onderzoeker als de proefpersoon weten welke interventie voor die proefpersoon is gebruikt. In het onderzoek van Semeraro et al. (2016) is er risico op bias onbekend, omdat er niks vermeld staat over blindering. Urzua et al. (2012) en Celebi et al. (2014) hebben geen risico op bias, omdat deze double-blind onderzoeken zijn.

In de onderstaande tabel zijn de gegevens van de artikelen met KT en AS oogdruppels weergegeven. De artikelen zijn gerangschikt van minder recent naar recent. Per artikel is het type onderzoek, aantal patiënten, gemiddelde leeftijd en het aantal patiënten per behandelingsmethode vermeld.

Tabel 5: synthesetabel

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Artikelen | Type onderzoek | Aantal patiënten N(V/M) | LeeftijdM ± SD (range) | Patiënten per behandelings-methode N | Aantal druppels per dag (duur) | Concentratie AS oogdruppels |
| AS | KT |
| Urzua et al. (2012) | Randomized double-blind crossover trial | 12(11/1) | 52 ± 6.3(-) | 6 | 6 | 4(2 weken) | 20% |
| Celebi et al. (2014) | Randomized double-blind crossover trial | 20(18/2) | 56.05 ± 8.07(-) | 10 | 10 | 4(4 weken) | 20% |
| Semeraro et al. (2016) | Prospective randomized trial | 24(24/0) | 54.31 ± 11.49(-) | 12 | 12 | 5(1 jaar) | 50% |

N: totaal aantal patiënten, (V/M): vrouwen/mannen, M: gemiddelde, SD: standaard deviatie, AS: autoloog serum, KT: kunsttranen

In de onderzoeken van Urzua el al. (2012) en Celebi et al. (2014) zijn er randomised double-blind cross-over studies gedaan. Semeraro et al. (2016) hebben een prospectief gerandomiseerde onderzoek uitgevoerd. In alle onderzoeken zijn de onderzochte patiëntengroepen klein. Verder zijn er in alle onderzoeken meer vrouwen dan mannen die deel hebben genomen.

De gemiddelde leeftijd ligt bij alle onderzoeken dicht bij elkaar. De hoogste gemiddelde leeftijd was in het onderzoek van Celebi et al. (2014) (56.05 ± 8.07 jaar) en de laagste gemiddelde leeftijd bij Urzua et al. (2012) (52 ± 6.3 jaar).

Urzua et al. (2012), Celebi et al. (2014) en Semeraro et al. (2016) hebben de patiënten in twee gelijke groepen verdeeld waarbij de ene groep behandeld werd met KT en de andere groep met AS oogdruppels. De patiënten uit de onderzoeken van Urzua et al. (2012) moesten vier keer per dag gedurende twee weken druppelen met AS oogdruppels met een concentratie van 20% serum of met KT. Bij Celebi et al. (2014) moesten de patiënten vier keer per dag gedurende vier weken druppelen met AS oogdruppels met een concentratie van 20% serum of met KT. De patiënten uit het onderzoek van Semeraro et al. (2016) moesten vijf keer per dag gedurende één jaar druppelen met AS oogdruppels met een concentratie van 50% serum of met KT. In de drie artikelen is onbekend welke type KT zijn gebruikt.

*Uitkomsten kunsttranen en autologe serum oogdruppels*

In onderstaande tabel zijn de OSDI scores opgenomen vóór het gebruik van de KT en AS oogdruppels en na het gebruik hiervan. Ook is de p-waarde vermeld.

Tabel 6: OSDI score voor en na behandeling met KT en AS oogdruppels

|  |
| --- |
| OSDI score |
| Artikelen | Voor KT | Na KT | P-waarde | Voor AS | Na AS | P-waarde | ∆p-waarde |
| Urzua et al. (2012) | 51.00 ± 7.00 | 41.00 ± 8.00 | - | 59.00 ± 10.0 | 30.00 ± 8.00 | - | 0.002 |
| Celebi et al. (2014) | 55.25 ± 7.50 | 43.45 ± 7.48 | <0.001 | 55.45 ± 7.90 | 25.65 ± 5.78 | <0.001 | <0.001 |
| Semeraro et al. (2016) | - | 23.29 ± 5.14 | - | - | 15.00 ± 7.46 | - | 0.0027 |

 (-): niet aangegeven, p-waarde: van de OSDI-score voor en na behandeling, ∆p: verschil na behandeling met KT en na behandeling met AS oogdruppels

Urzua et al. (2012) en Celebi et al. (2014) hebben beiden de p-waardes vermeld van na de behandeling met KT en AS oogdruppels. Celebi et al. (2014) geven aan dat er een statistisch significant verschil is tussen voor en na het druppelen met KT (p <0.001). Ook is er een statistisch significant verschil te zien voor en na het gebruik van de AS oogdruppels. Urzua et al. (2012) en Semeraro et al. (2016) hebben voor zowel de KT als de AS oogdruppels geen p-waarde vermeld. Hierdoor kan er niets gezegd worden over de significantie. De p-waardes na het gebruik van de KT en AS oogdruppels afzonderlijk zijn in alle artikelen statistisch significant.

Tabel 7: Schirmertest uitkomsten voor en na behandeling met KT en AS oogdruppels

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Schirmertest uitkomsten in mm |  |  |  |
| Artikelen | Voor KT | Na KT | P-waarde | Voor AS | Na AS | P-waarde | ∆p-waarde |
| Urzua et al. (2012) | 6 | - | - | 6 | - | - | - |
| Celebi et al. (2014) | 3 ±1 | 4 ±2 | <0.001 | 3 ±2 | 4 ±2 | <0.001 | 0.447 |
| Semeraro et al. (2016) | - | 1.71 ± 0.47 | - | - | 1.67 ± 0.49 | - | 0.8 |

- : niet vermeld, P-waarde: significantie tussen KT en AS groepen, ∆p: het verschil na druppelen KT en AS oogdruppels

In bovenstaande tabel zijn de uitkomsten van de schirmertest vermeld. Hierin hebben Urzua et al. (2012) een uitkomst van 6 mm vóór het gebruik van KT, maar geen uitkomst is gemeld na het gebruik van KT, waardoor een p-waarde ontbreekt. Dit geldt ook voor de AS oogdruppels en het verschil na KT en AS oogdruppels. Celebi et al. (2014) geven aan dat er een statistisch significant verschil is bij zowel voor en na het druppelen met KT als voor en na druppelen met AS oogdruppels (p <0.001). Het verschil na KT en AS oogdruppels is niet statistisch significant (p=0.447). In het onderzoek van Semeraro et al. (2016) is geen p-waarde vermeld, omdat de uitkomst voor het druppelen met KT niet gegeven is. Dit geldt ook voor na het druppelen met AS oogdruppels. Het verschil na gebruik van de KT en AS oogdruppels is niet statistisch significant (p=0.8).

Grafiek 1: TBUT voor en na gebruik van KT en AS oogdruppels

In bovenstaande grafiek zijn de waardes van de TBUT uit alle onderzoeken vermeld. Urzua et al. (2012) hebben na gebruik van de KT en AS oogdruppels een niet statistisch significant verschil (p>0.05). Er zijn geen p-waardes gegeven voor zowel het verschil voor en na het gebruik van de KT als de AS oogdruppels. In het onderzoek van Celebi et al. (2014) is de p-waarde na het druppelen met KT en AS statistisch significant (p<0.001). Het verschil tussen voor en na het druppelen met KT is statistisch significant (p< 0.001). Dit geldt ook voor het verschil tussen voor en na het gebruik van de AS oogdruppels (p< 0.001). Ten slotte hebben Semeraro et al. (2016) de waardes na gebruik van de KT en AS oogdruppels gegeven en het verschil hiertussen is statistisch significant (p=0.025).

(-): niet gegeven

Grafiek 2: Staining voor en na KT en AS oogdruppels

Wanneer gekeken wordt naar de corneale staining in het onderzoek van Urzua et al. (2012) is het verschil na het gebruik van de KT en AS oogdruppels niet statistisch significant (p>0.05). De p-waardes voor en na het gebruik van KT zijn niet gegeven. Dit geldt ook voor de AS oogdruppels. Celebi et al. (2014) hebben na gebruik van KT en AS oogdruppels een p-waarde van 0.055. Ook dit is geen statistisch significant verschil. Het verschil tussen voor en na het gebruik van KT als voor en na gebruik van de AS oogdruppels is wel statistisch significant (p< 0.001). Ten slotte geven Semeraro et al. (2016) een niet statistisch significant (p = 0.05) verschil tussen na het druppelen met KT en AS oogdruppels. De uitkomsten vóór het druppelen met zowel KT als met AS oogdruppels zijn niet gegeven. Hierdoor zijn geen p-waardes gegeven.

**Discussie**

In deze literatuurstudie is gekeken naar het verschil in de subjectieve symptomen en de objectieve bevindingen van droge ogen bij het druppelen van autologe serum oogdruppels in vergelijking met kunsttranen bij volwassen patiënten met dry eye disease (DED).

Na het analyseren van de resultaten van de gebruikte artikelen blijkt dat zowel de KT als de AS oogdruppels verbetering geven in zowel de subjectieve symptomen als objectieve bevindingen in alle onderzoeken. Echter is er meer verbetering zichtbaar bij de patiënten waarbij AS oogdruppels gebruikt zijn. De onderstaande discussiepunten komen naar voren.

*Grootte onderzoeksgroepen*

Ten eerste zijn bij alle onderzoeken kleine onderzoeksgroepen gebruikt. Hierdoor kan een heel goed of slecht resultaat van één persoon het gemiddelde positief of negatief beïnvloeden. Dit is terug te zien in de SD waardes van de OSDI score van alle drie de onderzoeken welke hoog zijn, waardoor een statistisch significant verschil vermeld is na gebruik van de KT en AS oogdruppels.

*Geslacht en leeftijd*

In alle onderzoeken waren meer vrouwen dan mannen behandeld voor de droge ogen. Een reden hiervoor zou kunnen zijn dat droge ogen vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen (Schaumberg et al., 2013). Verder ligt de gemiddelde leeftijd van alle patiënten uit de onderzoeken boven de 50 jaar, omdat droge ogen vaker bij ouderen van 50 jaar of ouder voorkomt (TFOS DEWS II, 2017; Schaumberg et al., 2013).

*Protocol AS oogdruppels*

Ten derde is er geen vast protocol voor het voorbereiden van de AS oogdruppels. Hierdoor verschilt de concentratie van het serum dat verdund is met saline in de onderzoeken. Er werd een concentratie van 20% gebruikt in de onderzoeken van Celebi et al. (2014) en Urzua et al. (2012). In het onderzoek van Semeraro et al. (2016) is het serum verdund tot 50% met saline. Bij hogere concentraties serum bestaat de kans dat de groeifactor TGF-β het herstel van een beschadigd epitheel kan onderdrukken (Tsubota, 2000; Celebi et al., 2014). Waarom gekozen is voor een verdunning tot 50% met saline wordt niet vermeld in het onderzoek van Semeraro et al. (2016).

*Duur*

Daarnaast verschilt de duur van het druppelen per onderzoek. In het onderzoek van Liu et al. (2015) blijkt dat het langdurig druppelen (gemiddeld 42 maanden) met de AS oogdruppels effectiever is in het behandelen van de droge ogen. Echter blijkt dat, ondanks de langere behandelingsduur in het onderzoek van Semeraro et al. (2016), vergelijkbare uitkomsten gemeten zijn bij Celebi et al. (2014) en Urzua et al. (2012) in de subjectieve symptomen en de objectieve bevindingen.

*Klinische significantie*

Ten vijfde wordt de klinische significantie in de onderzoeken niet vermeld. Wanneer gekeken wordt naar de objectieve testen dan is het verschil na het behandelen met KT en AS oogdruppels minimaal, wat niet merkbaar is voor de patiënt zelf. Hierdoor kunnen de uitkomsten van de objectieve testen niet klinisch significant genoemd worden. Echter is een duidelijke verbetering zichtbaar in de score van de OSDI. Hierdoor kan deze verbetering klinisch significant genoemd worden.

*Limitaties van eigen studie*

Voor deze studie had meer dan alleen de zoekmachine Pubmed gebruikt kunnen worden, om te kijken of meer artikelen en of er beter vergelijkbare artikelen te vinden waren voor deze literatuurstudie. Ook bestaat een grote kans dat belangrijke artikelen die gebruikt zouden kunnen worden voor deze literatuurstudie niet meegenomen zijn, door de gebruikte exclusiecriteria waardoor Engelse, Duitse of Nederlandstalige artikelen geëxcludeerd zijn.

**Conclusie:**

Uit dit onderzoek blijkt dat bij de objectieve testen geen statistisch significante verschillen aantoonbaar zijn tussen de beide behandelingsmethodes. Wel blijkt dat bij de subjectieve symptomen een statistisch significante verbetering optreedt bij gebruik van de AS oogdruppels in vergelijking met de KT. Echter is hiervoor meer onderzoek nodig.

**Aanbevelingen:**

Er moet een randomised controlled trial onderzoek uitgevoerd worden met een groot aantal patiënten boven de 18 jaar en allen gediagnosticeerd met droge ogen op basis van de OSDI, TBUT, schirmertest, staining en visus. De patiënten moeten blind voor de onderzoekers onderverdeeld worden in twee gelijke groepen, waarbij één groep behandeld wordt met KT zonder conserveringsmiddelen en de andere groep behandeld wordt met AS oogdruppels. Er zouden andere typen KT gebruikt moeten worden dan de patiënten al hebben gebruikt. Ook moet de behandelingsduur en concentratie van het serum voor beide groepen gelijk zijn, zodat een nauwkeurige vergelijking gemaakt kan worden. De concentratie van het serum moet dan 20% zijn. Bij het analyseren van de resultaten moet gekeken worden naar de verbetering van de OSDI, schirmertest, TBUT, staining na het gebruik van de KT en AS oogdruppels. Daarnaast zou de visus gemeten en geanalyseerd moeten worden, omdat deze ook verminderd kan zijn als gevolg van droge ogen.

*Aanbevelingen optometrische praktijk*

Het maken van AS oogdruppels kost veel tijd en is duur vergeleken met KT (Brennan, 2016; Partal & Scott, 2011). Hierdoor zou de optometrist AS oogdruppels voor kunnen schrijven aan patiënten met droge ogen waarvoor KT met of zonder conserveringsmiddelen geen verbetering hebben gegeven van de klachten. Hiervoor moet de patiënt de KT 3 a 4 maal daags voor minimaal 2 maanden hebben gebruikt (Moshifar et al., 2014).

Voor het maken van de AS oogdruppels moet het serum verdund worden tot een concentratie van 20% om de concentratie van biologische componenten gelijk te krijgen aan die in het traanfilm (Pan et al., 2013; Partal & Scott, 2011). De AS oogdruppels geven verbetering van de klachten tussen 2 weken en 1 jaar volgens deze literatuurstudie. Een duidelijk behandelingstermijn wordt niet vermeld in de literatuur. De patiënten zouden wel 4 maal daags moeten druppelen (Alio et al., 2017; Li et al., 2015).

Verder kan de optometrist de patiënt uitleggen dat de geopende flesjes met serum in de koelkast bewaard moeten worden bij een temperatuur van 4̊ C en de ongeopende flesjes in de vriezer bij een temperatuur van -20̊ C (Alio et al., 2017; Semeraro et al., 2016; Li et al., 2015; Celebi et al., 2014; Urzua et al., 2012). De subjectieve klachten en de objectieve bevindingen zou de optometrist kunnen meten met behulp van de OSDI, schirmertest, TBUT, staining en visus.

**Auteursrechten**

*“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden 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”.*

**Literatuurlijst**

Abelson, M.B., Ousler, G.W., Nally, L.A., Welch, D., & Krenzer, K. (2002). Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes, 3,* 1121-1125.

Alio, J.L., Rodriguez, A.E., Ferreira-Oliveira, R., Wróbel-Dudzińska, D., & Abdelghany, A.A. (2017). Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmology and therapy*, *6*(2), 285-293.

Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., & Brignole-Baudouin, F. (2010). Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Progress in retinal and eye research*, *29*(4), 312-334.

Bradley, J.C., Bradley, R.H., McCartney, D.L., & Mannis, M.J. (2008). Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clinical & experimental ophthalmology*, *36*(8), 717-720.

Brennan, K. (2016, 5 november). *Thicker than water: autologous serum; the benefits and limitations of this unique corneal therapy*. Geraadpleegd op 31 mei 2018, van <https://www.reviewofophthalmology.com/article/thicker-than-water-autologous-serum>.

Celebi, A.R.C., Ulusoy, C., & Mirza, G.E. (2014). The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes archive for cinical and experimental ophthalmology, 252*, 619-626.

Cho, Y.K., Huang, W., Kim, G.Y., & Lim, B.S. (2013). Comparison of autologous serum eye drops with different diluents. *Current eye research*, *38*(1), 9-17.

Dogru, M., & Tsubota, K. (2011). Pharmacotherapy of dry eye. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *12*(3), 325-334.

Geerling, G., Tauber, J., Baudouin, C., Goto, E., Matsumoto, Y., O'Brien, T., & Nichols, K.K. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science*, *52*(4), 2050-2064.

Jackson, W.B. (2009). Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Canadian Journal of Ophthalmology Journal Canadien d'Ophtalmologie*, *44*(4), 385-394.

Jirsova, K., Brejchova, K., Krabcova, I., Filipec, M., Al Fakih, A., Palos, M., & Vesela, V. (2014). The application of autologous serum eye drops in severe dry eye patients; subjective and objective parameters before and after treatment. *Current eye research*, *39*(1), 21-30.

Karampatakis, V., Karamitsos, A., Skriapa, A., & Pastiadis, G. (2010). Comparison between normal values of 2-and 5-minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea*, *29*(5), 497-501.

Kaštelan, S., Tomić, M., Salopek-Rabatić, J., & Novak, B. (2013). Diagnostic procedures and management of dry eye. *BioMed research international*, *2013*, 1-6.

Kojima, T., Higuchi, A., Goto, E., Matsumoto, Y., Dogru, M., & Tsubota, K. (2008). Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea*, *27*, 25-30.

Li, J., Zhang, X., Zheng, Q., Zhu, Y., Wang, H., Ma, H., Jhanji, V. & Chen, W. (2015). Comparative evaluation of silicone hydrogel contact lenses and autologous serum for management of Sjögren syndrome-associated dry eye. *Cornea*, *34*(9), 1072-1078.

Liu, Y., Hirayama, M., Cui, X., Connell, S., Kawakita, T., & Tsubota, K. (2015). Effectiveness of Autologous Serum Eye Drops Combined With Punctal Plugs for the Treatment of Sjögren Syndrome–Related Dry Eye. *Cornea*, *34*(10), 1214-1220

McDonnell, P.J., Pflugfelder, S.C., Stern, M.E., Hardten, D.R., Conway, T., Villanueva, L., & Hollander, D.A. (2017). Study design and baseline findings from the progression of ocular findings (PROOF) natural history study of dry eye. *BMC ophthalmology*, *17*(1), 1-15.

Messmer, E.M. (2012). Preservatives in ophthalmology. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, *109*(11), 1064-1070.

Messmer, E.M. (2015). The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, *112*(5), 71-82.

Moshirfar, M., Pierson, K., Hanamaikai, K., Santiago-Caban, L., Muthappan, V., & Passi, S. F. (2014). Artificial tears potpourri: a literature review. *Clinical ophthalmology Auckland,* *8*, 1419-1433.

Pan, Q., Angelina, A., Marrone, M., Daoud, Y., Stark, W.J., Heflin, T., Zambrano, A., Tang, L., Datiles, M., & Akpek, E.K. (2013). Autologous serum eye drops for dry eye syndrome. *The Cochrane collaboration, 8*(1), 1-14.

Partal, A., & Scott, E. (2011). Low-cost protocol for the production of autologous serum eye drops by blood collection and processing centres for the treatment of ocular surface diseases. *Transfusion medicine, 21*, 271-277.

Perry, H.D., & Donnenfeld, E.D. (2003). Medications for dry eye syndrome: a drug-therapy review. *Managed care*, *12*(12), 26-32.

Schaumberg, D.A., Uchino, M., Christen, W.G., Semba, R.D., Buring, J.E., & Li, J.Z. (2013). Patient reported differences in dry eye disease between men and women: impact, management, and patient satisfaction. *PLoS One*, *8*(9), 1-11.

Schiffman, R.M., Christianson, M.D., Jacobsen, G., Hirsch, J.D., & Reis, B.L. (2000). Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*, *118*(5), 615-621.

Schulze, S.D., Sekundo, W., & Kroll, P. (2006). Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *American journal of ophthalmology*, *142*(2), 207-211.

Semeraro, F., Forbice, E., Nascimbeni, G., Taglietti, M., Romano, V., Guerra, G., & Costagliola, C. (2016). Effect of Autologous Serum Eye Drops in patients with Sjögren Syndrome-related dry eye: clinical and in vivo confocal microscopy evaluation of the ocular surface. *In vivo, 30*, 931-938.

Stern, M.E., Gao, J., Siemasko, K.F., Beuerman, R.W., & Pflugfelder, S.C. (2004). The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*, *78*(3), 409-416.

Stern, M.E., Schaumburg, C.S., & Pflugfelder, S.C. (2013). Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *International reviews of immunology*, *32*(1), 19-41.

Tai, M.C., Cosar, C.B., Cohen, E.J., Rapuano, C.J., & Laibson, P.R. (2002). The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea*, *21*(2), 135-139.

Urzua, C.A., Vasquez, D.H., Huidobro, A., Hernandez, H., & Alfaro, J. (2012). Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artifical tears in dry eye syndrome. *Current eye research, 37*(8), 648-688.