

Hogeschool Utrecht, Orthoptie, Uitvoeren van Onderzoek

Amblyopiebehandeling bij kinderen vanaf zeven jaar

Het verschil in eindvisus na occlusietherapie en atropinebehandeling bij kinderen ouder dan zeven jaar met een nog onbehandelde, unilaterale, amblyopie

Mandy van Ginneken, Ellen Lok

Mandy.vanginneken@student.hu.nl, ellen.lok@student.hu.nl
04/01/2011

SAMENVATTING

Probleemstelling: Dat een amblyopiebehandeling bij kinderen vanaf 7 jaar nog effect heeft is door meerdere onderzoekers bevestigd. Maar is atropine penalizatie een goede initiële behandeling, wanneer er rekening wordt gehouden met onder andere therapietrouw, aantal uren occlusie en regelmaat van het druppelen van atropine?

Vraagstelling: Geeft een atropinebehandeling een hogere eindvisus dan occlusietherapie, bij kinderen vanaf zeven jaar met een nog onbehandelde unilaterale amblyopie?

Doelstelling: Onderzoeken welke behandeling een hogere eindvisus geeft bij oudere kinderen; occlusietherapie of atropine penalizatie.

Materiaal en methode: In dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van literatuur recenter dan 2005. Deze literatuur is gevonden in boeken en online databanken. Deze literatuur is op kwaliteit beoordeeld door middel van de beoordelingscriteria van Cochrane Collaboration.

Resultaten: Scheiman *et al.* (2005) heeft laten zien dat een amblyopiebehandeling na een leeftijd van 7 jaar wel degelijk zin heeft. Uit het onderzoek van Hertle *et al.* (2007) bleek dat de visusverbetering tenminste één jaar na de behandeling behouden blijft. Menon *et al.* en Scheiman *et al.* hebben beiden in 2008 het verschil in eindvisus, bij kinderen vanaf 7 jaar, bij atropine penalizatie en occlusietherapie onderzocht. In beide onderzoeken is het resultaat van de behandelingen gelijk. Ook Repka *et al.* (2009) komen tot ditzelfde resultaat. Singh *et al.* (2008) hebben het aantal uren occlusie onderzocht. Daaruit blijkt dat wanneer er op een dag langer geoccludeerd wordt, de eindvisus hoger is. In bijna alle onderzoeken wordt atropine penalizatie als voorkeurs behandeling genoemd, gezien het sociale aspect. Ook zou daarom de therapietrouw bij atropine penalizatie hoger zijn.

Conclusie: Atropine penalizatie geeft geen hogere eindvisus dan occlusietherapie, als initiële amblyopiebehandeling bij kinderen vanaf 7 jaar.

ABSTRACT

Problem: Many investigators showed that the treatment of amblyopia is still effective in children aged 7 years and older. But is atropine penalization a good initial therapy, taking into account the compliance, the hours of occlusion and the regularity of dripping the atropine?

Research question: Does atropine penalization give a better visual acuity than occlusion therapy, in children from 7 years with an untreated unilateral amblyopia?

Objective: Examine the treatment that gives the highest visual acuity in older children; atropine penalization or occlusion therapy.

Methodology: Literature more recent than 2005 is used in this study. This literature is found in books and online databases. This literature is checked for its quality through Cochrane Collaboration.

Results: Scheiman *et al.* (2005) showed that an amblyopia treatment after the age of 7 years is still effective. The study of Hertle *et al.* (2007) showed that the improvement in visual acuity, one year after treatment, is maintained. Menon *et al.* (2008) en Scheiman *et al.* (2008) both investigated the difference in visual acuity, in children from 7 years, with atropine penalization and occlusion therapy. In these studies the results of both treatments are the same. Repka *et al.* (2009) showed the same results in their study. Singh *et al.* (2008) investigated the hours of occlusion. It seems that when there are more hours of occlusion prescribed, there will be a higher visual acuity. In almost all of these studies, atropine penalization is preferred, given the social aspect. Therefore the compliance should be higher with atropine penalization.

Conclusion: Atropine penalization does not give a higher visual acuity than occlusion therapy, as initial treatment for amblyopia, in children from 7 years.

INLEIDING

Amblyopie, beter bekend als 'lui oog', betekent een verminderde visus in één of beide ogen, ondanks de juiste refractie en vaak zonder aanwijsbare pathologie (Doshi and Rodriguez, 2007). Er zijn verschillende oorzaken voor het ontwikkelen van een amblyopie, namelijk refractieafwijkingen, strabismus en deprivatie (Von Noorden and Campos, 2002). Strabismus is de meest voorkomende oorzaak van amblyopie en deprivatie geeft veelal de diepste amblyopie (Wu and Hunter, 2006).

De periode waarin kinderen gevoelig zijn voor het ontwikkelen van een amblyopie wordt de 'sensitieve periode' genoemd. De hersenen zijn nog in ontwikkeling en daardoor erg gevoelig. De ogen en hersenen hebben een goede samenwerking nodig voor een goede visuele ontwikkeling. Wanneer de banen naar de visuele cortex niet juist gestimuleerd worden, kan de visuele ontwikkeling belemmerd worden. Door belemmering in de ontwikkeling van het zien, zal visusverlies optreden. Echter, wanneer de amblyogene risicofactoren vroeg ontdekt en behandeld worden, kan het visusverlies goed gecorrigeerd worden (Doshi and Rodriguez, 2007).

Kinderen zijn het meest gevoelig voor de ontwikkeling van een amblyopie tijdens de eerste twee tot drie jaar van het leven. Deze gevoeligheid neemt geleidelijk af tot het kind een leeftijd bereikt van zes à zeven jaar. Na de leeftijd van zes à zeven jaar is de visuele ontwikkeling compleet en worden de retinocorticale banen en visuele centra immuun voor abnormale visuele informatie (Von Noorden and Campos, 2002). De sensitieve periode loopt tot een leeftijd van zeven jaar, wat zou betekenen dat een amblyopiebehandeling na deze leeftijd weinig tot geen effect zou hebben. In recente literatuur wordt echter bewezen dat het starten van een amblyopiebehandeling ook na deze sensitieve periode zinvol is (Repka *et al.*, 2009; Menon *et al.*, 2008; Scheiman *et al.*, 2008; Singh *et al.*, 2008; Hertle *et al.*, 2007; Scheiman *et al.*, 2005).

Er bestaan verschillende behandelingsmethoden voor het behandelen van een amblyopie, waaronder occlusietherapie en atropine penalizatie. Occlusietherapie, waarbij het goede oog wordt afgeplakt met een oogpleister, is de meest gebruikte amblyopiebehandeling. Er is echter weinig data waarin bewezen wordt dat occlusietherapie de meest effectieve amblyopiebehandeling is. Atropine penalizatie is een initiële amblyopiebehandeling. Door het druppelen van atropine in het goede oog kan deze niet meer accommoderen en wordt het beeld

dichtbij wazig. Zo wordt het amblyope oog gedwongen om te kijken (Wu and Hunter, 2006). Occlusietherapie en atropine penalizatie worden soms gecombineerd (Scheiman *et al.*, 2005; Wu and Hunter, 2006). Volgens Scheiman *et al.* (2008) en Wu and Hunter (2006) zou de therapietrouw beter zijn bij atropine penalizatie gezien het sociale aspect. Omdat oudere kinderen zich meer bewust zijn van het sociale aspect zou atropine penalizatie, in vergelijking met occlusietherapie, een betere therapietrouw kunnen geven, bij kinderen vanaf 7 jaar.

Het slagen van een amblyopiebehandeling hangt sterk af van de therapietrouw van de patiënt. Het is daarom belangrijk om de patiënt, en de ouders van de patiënt, goed op de hoogte te brengen van de consequenties van een amblyopie. Wanneer de patiënt en zijn/haar ouders goed geïnstrueerd zijn over de eventuele gevolgen van een onbehandelde amblyopie, kan de therapietrouw verbeteren waardoor ook de resultaten van een amblyopiebehandeling zullen verbeteren (Doshi and Rodriguez, 2007). Vooral bij oudere kinderen is het daarom belangrijk om goed duidelijk te maken waarom het starten van een amblyopiebehandeling noodzakelijk is, zodat de therapietrouw verbetert. Samen met het kind kan dan een afweging gemaakt worden van de soort amblyopiebehandeling die gekozen wordt.

Probleemstelling: Er is in de literatuur niet eenduidig beschreven welke behandelingsmethode, occlusietherapie of atropine penalizatie, de hoogste eindvisus geeft, waarbij rekening wordt gehouden met onder andere therapietrouw, het aantal uren occlusie en de regelmaat van het druppelen van atropine. Hieruit is de volgende vraagstelling ontstaan: Geeft een atropinebehandeling een hogere eindvisus dan occlusietherapie, bij kinderen vanaf zeven jaar met een nog onbehandelde unilaterale amblyopie?

MATERIAAL EN METHODE

Met behulp van wetenschappelijke literatuur is onderzoek gedaan naar welke behandeling een hogere eindvisus geeft bij kinderen vanaf zeven jaar, atropine penalizatie of occlusietherapie. Voor de volledigheid van het onderzoek, is onderzocht of het aantal uren occlusie verschil maakt in visusverbetering bij occlusietherapie. Deze literatuur is gezocht met behulp van online databanken, tijdschriften en boeken. In bijlage 1 wordt de zoekstrategie die gebruikt is weergegeven.

Inclusie criteria

Literatuur recenter dan het jaar 2005 werd geselecteerd; tevens is oudere literatuur meegenomen waar regelmatig naar gerefereerd wordt in huidige literatuur. Deze literatuur is gepubliceerd in het Engels. In de artikelen is sprake van onderzoek naar occlusietherapie en/of atropine penalizatie bij kinderen vanaf zeven jaar.

Exclusie criteria

Literatuur waarin het onderzoek ging over de vergelijking van atropine penalizatie en occlusietherapie waarbij de doelgroep jonger was dan zeven jaar is niet gebruikt. Literatuur die niet betrouwbaar was volgens de beoordelingscriteria van Cochrane Collaboration, werd buiten beschouwing gelaten en literatuur ouder dan vijf jaar viel binnen de exclusie criteria, met uitzondering van artikelen waarnaar gerefereerd wordt in de huidige literatuur. Het artikel van Repka *et al.* (2009) werd gebruikt, echter deze heeft de beoordelingscriteria van Cochrane Collaboration niet doorstaan. Toch is dit artikel meegenomen in de resultaten, wegens de overeenkomende resultaten in vergelijking met de onderzoeken van Scheiman *et al.* en Menon *et al.* uit 2008.

Limiteringen Literatuur

Voor het zoeken van de literatuur is een zoekstrategie toegepast. Bij het zoeken in de online databank PubMed werden de volgende limiteringen toegepast: Gepubliceerd in de laatste 5 jaar, Randomized Controlled Trial, Humans, English and Dutch.

De gevonden literatuur is gescreend op titel en op abstract. De abstracts zijn beoordeeld waarna de geschikte literatuur is opgezocht in de online databanken van de Hogeschool Utrecht en de Universiteitsbibliotheek Utrecht. De artikelen die daar zijn gevonden zijn gelezen en uitgewerkt. Vervolgens is een kwalitatieve analyse toegepast met behulp van beoordelingscriteria van Cochrane Collaboration.

RESULTATEN

Één van de eerste randomized controlled trials naar de effectiviteit van een amblyopiebehandeling bij oudere kinderen werd uitgevoerd door Scheiman *et al.* (2005). In dit onderzoek zijn 507 kinderen van 7 t/m 17 jaar onderzocht, met een initiële unilaterale amblyopie

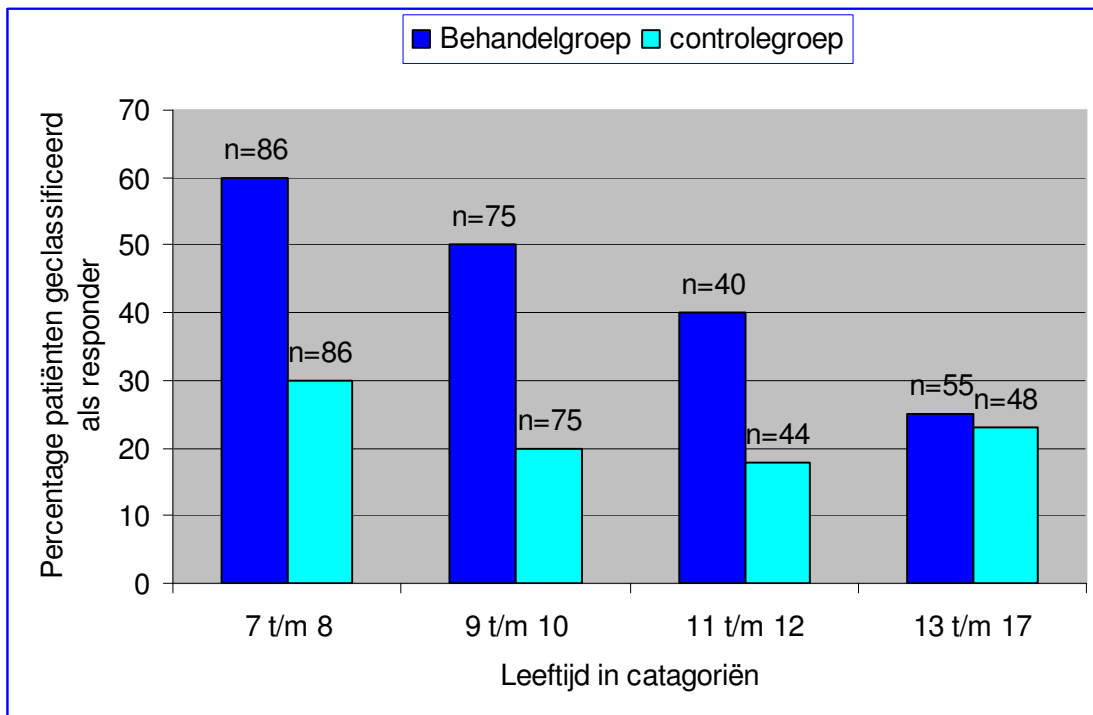
ten gevolge van strabismus en/of anisometropie. De visus in het amblyope oog varieerde van 0.5 tot 0.05 en de visus in het goede oog was 0.8 of beter.

Alle patiënten werden voorzien van de optimale optische correctie en gerandomiseerd in 2 groepen: behandelingsgroep of controlegroep. Beide groepen werden vervolgens gesplitst in twee leeftijdscategorieën. In de behandelingsgroep ontvingen de patiënten occlusietherapie, waarbij het goede oog 2 tot 6 uur per dag werd geoccludeerd. Tijdens de occlusie moesten de patiënten één uur dichtbij activiteiten uitvoeren. Naast occlusietherapie moesten patiënten van 7 t/m 12 jaar ook dagelijks 1.0% atropine sulfaat druppelen in het goede oog. De controlegroep ontving enkel de optimale optische correctie en geen aanvullende amblyopiebehandeling.

Patiënten werden als responder gezien wanneer de visus van het amblyope oog na 24 weken verbeterde met twee of meer visusregels, volgens de Electronic Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (E-ETDRS) procedure. Bij het testen volgens deze procedure wordt de visus aangegeven in het aantal letters, waarbij 5 letters staan voor één visusregel. In de leeftijdscategorie van 7 t/m 12 jaar ($n=404$) was 53% van de behandelingsgroep responder, tegenover 25% van de controlegroep ($P= <0.001$). In de leeftijdscategorie van 13 t/m 17 jaar ($n=103$) was dit respectievelijk 25% en 23% ($P= 0.22$). Onder de patiënten van 13 t/m 17 jaar die nooit eerder behandeld waren voor amblyopie, was 47% van de behandelingsgroep responder, tegenover 20% van de controlegroep.

Bij één op de vier patiënten van 7 t/m 17 jaar verbeterde de amblyopie met alleen de optimale optische correctie. Toch hebben de patiënten die in eerste instantie alleen behandeld zijn met de optimale optische correctie, een aanvullende amblyopiebehandeling nodig om de maximaal haalbare visus te verkrijgen.

Voor patiënten van 7 t/m 12 jaar, kan het voorschrijven van occlusietherapie in combinatie met atropine een visusverbetering van het amblyope oog geven, zelfs wanneer de amblyopie eerder behandeld is. Bij patiënten van 13 t/m 17 jaar zal het voorschrijven van occlusietherapie, naast de optimale optische correctie, van kleine waarde zijn indien de amblyopie al eerder behandeld is. De visus van het amblyope oog kan bij deze leeftijdscategorie echter wel toenemen door occlusietherapie, indien de amblyopie niet eerder behandeld is.



Grafiek 1: Het percentage responders in leeftijd gecategoriseerd. Scheiman *et al.*, (2005)

Om een uitspraak te kunnen doen over de stabiliteit van visusverbetering na stopzetting van de amblyopiebehandeling, zijn Hertle *et al.* (2007) een vervolgonderzoek gestart. Hiervoor werden patiënten uit het onderzoek van Scheiman *et al.* (2005) beoordeeld, waarbij 80 responders van 7 t/m 12 jaar, één jaar na het stopzetten van de amblyopiebehandeling gevolgd werden. Deze patiënten moesten gedurende dit jaar hun brilcorrectie blijven dragen. Uiteindelijk zijn 67 patiënten (84%) gebruikt voor verwerking van de resultaten, gezien de overige 13 patiënten niet over een volledige follow-up beschikten.

In dit onderzoek werd een afname van de visus van meer dan 2 visusregels, volgens de E-ETDRS procedure, gezien als visusverslechtering. Tijdens het jaar na stopzetting van de amblyopiebehandeling, was de cumulatieve waarschijnlijkheid van visusverslechtering 7% (95% betrouwbaarheidsinterval, 3%-17%). Van alle patiënten behield 82% een toename van de visus van meer dan 2 visusregels, ten opzichte van de visus voor de amblyopiebehandeling.

Hertle *et al.* (2007) concluderen dat visusverbetering door amblyopiebehandeling bij kinderen van 7 t/m 12 jaar, tot tenminste 1 jaar na stopzetting van de behandeling behouden blijft.

Scheiman *et al.* hebben in 2008 het effect van de amblyopiebehandelingen atropine penalizatie en occlusietherapie met elkaar vergeleken. Zij deden dit door middel van een randomized multicenter clinical trial, bij patiënten van 7 t/m 12 jaar met een unilaterale strabismus- en/of anisometropieamblyopie. Aan dit onderzoek namen 193 patiënten deel, waarbij de visus van het amblyope oog varieerde van 0.5 tot 0.2. Deze patiënten werden vervolgens willekeurig verdeeld over twee groepen. In groep 1 ontvingen de patiënten atropine penalizatie als amblyopiebehandeling. Hierbij moest elke weekenddag 1.0% atropine in het goede oog worden toegediend. Groep 2 ontving occlusietherapie als amblyopiebehandeling, waarbij het goede oog twee uur per dag geoccludeerd diende te worden.

Na 5 en 17 weken was er een follow-up, waarbij de visus opgenomen werd volgens de E-ETDRS procedure. De uitkomst van de controle in week 17, werd gezien als uiteindelijk resultaat voor het onderzoek. Hierbij was de onderzoeker niet op de hoogte van de soort amblyopiebehandeling die de patiënt had ontvangen. Voorafgaand aan de controle werd bij alle patiënten het goede oog geoccludeerd, ook bij de patiënten uit de atropine groep. Tijdens de controle in week 17 werden ook de oogstand en het stereozien beoordeeld. De visus werd twee keer gemeten, waarbij het hoogste resultaat werd gebruikt om te beoordelen of de patiënt verder mocht met het onderzoek. Patiënten moesten stoppen met het onderzoek wanneer de amblyopie was verholpen, de visus van het amblyope oog met minder dan 5 letters was toegenomen, een andere amblyopiebehandeling was ontvangen dan voorgeschreven of een omgekeerde amblyopie was opgetreden. Patiënten waarbij de visus van het amblyope oog wel was verbeterd, maar niet was verholpen, gingen door met de hen toegewezen amblyopiebehandeling en kwamen elke 8 weken op controle. De amblyopiebehandeling werd voortgezet totdat de visus van het amblyope oog 84 letters (1.0) of beter was, minder dan 3 letters slechter dan de visus van het goede oog of als er geen verdere visusverbetering van het amblyope oog was ten opzichte van de vorige controle.

Ouders van de patiënten die deelnamen aan dit onderzoek werd gevraagd een enquête in te vullen over de bijwerkingen van de amblyopiebehandeling, maar ook over het sociale aspect en de therapietrouw. Deze enquête werd bij de follow-up van 5 weken ingeleverd door 77 van de 95 ouders in de atropine groep (81%) en 75 van de 98 ouders in de occlusie groep (77%). Bij de follow-up van 17 weken was deze 64 (67%) in de atropine groep en 66 (67%) in de occlusie groep. De scores van de enquêtes waren gelijk, in beide groepen, voor de bijwerkingen van de amblyopiebehandeling ($P=0.70$). Bij de atropine groep hadden 14 patiënten (16%) last van

lichtgevoeligheid. Ook werden er systemische bijwerkingen vastgesteld; bij één patiënt was sprake van tachycardie, één patiënt had last van een droge mond en één patiënt had last van irritatie en hoofdpijn. Bij de occlusie groep waren er 4 patiënten (5%) met matig- tot ernstige irritatie van de occlusiepleister. Voor het sociale aspect en de therapietrouw scoorde atropine penalizatie lager dan occlusietherapie ($P < 0.001$). Dit betekent dat atropine meer getolereerd werd door de omgeving en dat er een betere therapietrouw bestond bij de patiënten die atropine als amblyopiebehandeling kregen.

De resultaten uit dit onderzoek, zijn een visusverbetering van gemiddeld 7.6 letters bij de atropine groep en 8.6 letters bij de occlusie groep. Het gemiddelde verschil tussen de twee groepen was 1.2 letters (95% betrouwbaarheidsinterval, -0.7,3.1). Atropine penalizatie en occlusietherapie hebben bij dit onderzoek een gelijke mate van visusverbetering gegeven, bij patiënten van 7 t/m 12 jaar met een matige amblyopie. Bij 15 patiënten uit de atropine groep (17%) en 20 patiënten uit de occlusie groep (24%) was de visus van het amblyope oog na het onderzoek 0.8 of beter. Geen enkele patiënt had na het onderzoek een omgekeerde amblyopie. Ook waren er geen patiënten met constante diplopie na het onderzoek.

Therapietrouw	Atropinegroep (n=95)	Occlusiegroep (n=98)
Uitstekend	59%	50%
Goed	25%	30%
Net voldoende	15%	18%
Slecht	1%	2%

Uitstekend= 76-100%, Goed= 51-75%, Net voldoende= 26-50%, Slecht= < 26% van de voorgeschreven behandeling.

Tabel 1: De therapietrouw in de atropine en de occlusiegroep gebaseerd op de Amblyopia Treatment Index questionnaire en gesprekken met de ouders. Scheiman *et al.*, (2008)

Menon *et al.* hebben in 2008 een soortgelijk onderzoek aan het onderzoek van Scheiman *et al.* (2008) uitgevoerd Dit onderzoek was een prospectief randomized trial waarbij de effectiviteit van fulltime occlusietherapie vergeleken werd met dagelijks atropine penalizatie. Hierbij werden 63 patiënten geselecteerd in de leeftijdscategorie van 8 t/m 20 jaar met een unilaterale anisometropieamblyopie.. De visus van het amblyope oog varieerde bij deze patiënten van 0.1 tot 0.5, gemeten met de Snellen visuskaart. De patiënten werden door middel van strategische randomisatie, verdeeld in twee groepen; atropine penalizatie of occlusietherapie als amblyopiebehandeling. Deze groepen werden vervolgens opgesplitst in twee subgroepen,

waarbij onderscheid werd gemaakt tussen patiënten met een matige amblyopie (visus 0.1-0.25) en patiënten met een milde amblyopie (visus 0.33-0.5).

In de atropine groep werd dagelijks 1.0% atropine gedruppeld in het goede oog. Patiënten werden op de hoogte gesteld van de eventuele bijwerkingen van atropine. De frequentie van het atropine druppelen werd verlaagd naar twee keer per week druppelen, indien de visus van het amblyope oog naar wens was of na drie maanden geen verbetering was geregistreerd. Bij het optreden van een allergische reactie op atropine, werd deze vervangen door twee maal per dag 2.0% homatropine druppels. In de occlusie groep was sprake van fulltime occlusie, waarbij de occlusiepleister (Micropore tape, 3M) werd gewisseld tussen het goede en amblyope oog 6:1. Ofwel, zes dagen in de week occlusie van het goede oog tegenover één dag occlusie van het amblyope oog. Dit is afgestemd op een protocol voor de leeftijd bij een amblyopiebehandeling, 2:1 voor twee jarigen, 3:1 voor drie jarigen en zo verder tot 6:1 voor zes jaar en ouder. Bij een allergische reactie op de occlusiepleister werd deze vervangen door Doyne's occluder/opticlode.

Voor een periode van zes maanden hadden de patiënten een maandelijkse follow-up. Na deze periode werd het onderzoek afgerond. Patiënten werden geëxcludeerd van het onderzoek wanneer zij meer dan twee controles hadden gemist. Uiteindelijk zijn 57 patiënten meegenomen in de resultaten, de andere 6 patiënten (9%, 3 uit elke groep) werden door een incomplete follow-up gezien als 'treatment failure'. In totaal hebben 29 patiënten in de occlusie groep en 28 in de atropine groep het onderzoek afgerond, waarna de uitslagen van de groepen en subgroepen met elkaar werden vergeleken. Binnen de 2 behandelingsgroepen en bijbehorende subgroepen was geen significant verschil in leeftijd of geslacht. Wel was het verschil in refractie tussen het goede- en amblyope oog significant hoger in de occlusie groep ($P=0.027$).

Na 6 maanden was de visus van het amblyope oog 2.38 visusregels verbeterd in de occlusie groep en 2.34 visusregels in de atropine groep ($P=0.889$). De visusverbetering van het amblyope oog vond sneller plaats in de occlusie groep (3.7 maanden) dan in de atropine groep (4.7 maanden; $P=0.013$). Er was een significante verbetering in dichtbij visus en contrastgevoeligheid bij beide groepen, maar de verbetering was significant hoger in de occlusie groep. Geen enkele patiënt had een verminderde visus van het goede oog na het onderzoek. Roodheid van de ogen werd meer gezien bij de atropine groep dan bij de occlusie groep. Toch leek de behandeling beter getolereerd in de atropine groep door patiënten en ouders, dit was echter geen significant verschil. Ondanks de snellere visusverbetering bij occlusietherapie,

hebben de twee amblyopiebehandelingen in dit onderzoek, atropine penalizatie en occlusietherapie, een gelijke mate van visusverbetering gegeven.

<u>Verschillende parameters</u>	Occlusiegroep (n=29)	Atropinegroep (n=28)	P- waarden
Gem. Leeftijd (jr) ± SD	13.53 ± 4.01	13.75 ± 3.66	0.833
Snellen Visus			
Begin	0.221 ± 0.09	0.228 ± 0.10	0.805
6 Maanden	0.462 ± 0.15 (p<0.001)	0.446 ± 0.21 (p<0.001)	0.752
Gem. aantal lijnen verbetering(logMAR) ± SD	2.38 ± 1.19	2.34 ± 1.14	0.889
Therapietrouw			
Normaal	11	12	0.537
Goed	18	16	
Bijwerkingen			
Jeuk	8	5	
Roodheid	2	8	

Tabel 2: Verschillende parameters, gemeten in de occlusie- en de atropinegroep.

Menon *et al.* (2008)

In het artikel van Repka *et al.* (2009) zijn twee verschillende onderzoeken gedaan. Deze onderzoeken zijn gedaan, door middel van een randomized clinical trial, om te onderzoeken wat het effect is van weekend atropine bij kinderen met een diepe amblyopie. Onderzoek 1 bevat kinderen van 3 t/m 6 jaar oud. Er werd onderzocht wat het verschil in effect is van het druppelen van weekend atropine met een plano lens voor het goede oog, en het druppelen van weekend atropine met daarbij de optimale optische correctie voor het goede oog. In dit onderzoek werd het Amblyopia Treatment Study HOTV visual acuity protocol gebruikt voor het opmeten van de visus. Onderzoek 2 bevat kinderen van 7 t/m 12 jaar oud en vergelijkt weekend atropine met twee uur occlusie per dag. In onderzoek 2 werd de visus opgemeten door middel van de E-ETDRS procedure. De criteria zijn voor beide onderzoeken gelijk, uitgezonderd van de leeftijd en dat de patiënten in onderzoek 1 een hypermetropie van > +1.50 D moesten hebben. De patiënten hadden een diepe amblyopie, waarbij de beginvisus van het amblyope varieerde van 0.16 tot 0.05. De ouders werd gevraagd om bijwerkingen van de behandeling bij te houden.

In dit literatuuronderzoek wordt alleen naar onderzoek 2 van Repka *et al.* (2009) gekeken. Aan dit onderzoek hebben 40 kinderen, tussen de 7 en 12 jaar, deelgenomen. Van deze 40 kinderen waren er 22 ingedeeld in de atropine groep en 18 in de occlusie groep. Tijdens de controle die plaatsvond na vijf weken waren er 8 deelnemers van de atropine groep die daarna dagelijks

atropine moesten gaan druppelen. Van de occlusie groep waren er tijdens deze controle 5 deelnemers waaraan meer uren occlusie werd voorgeschreven. Bij de controle na 17 weken werden de primaire uitkomsten gemeten. Het onderzoek was toen afgerond door 20 deelnemers (91%) van de occlusie groep, en 13 deelnemers (72%) van de atropine groep. De visus verbeterde met een gemiddelde van 1.5 visusregel (0.5-2.5 visusregels) in de atropine groep en met een gemiddelde van 1.8 visusregel (1.1-2.6 visusregels) in de occlusie groep. De visus was 0.8 of beter bij één van de deelnemers van de atropine groep en bij geen van de deelnemers van de occlusie groep.

17 weken controle		
Verandering tov beginsituatie n(%)	Alleen Atropine (n=20)	Occlusie 2 u/p.d. (n=13)
≥ 2 regels slechter	1(5)	0
1 regel slechter	2(10)	1(8)
0	11(55)	8(62)
1 regel beter	4(20)	4(31)
≥ 2 regels beter	2(10)	0
Gem. (SD) verandering	0.2 (1.0)	0.2 (0.6)

Tabel 3: De verandering in visusregels na 17 weken behandelen. Repka *et al.*, (2009)

Van de 20 deelnemers met weekend atropine, hadden 13 deelnemers bij aanvang van het onderzoek een voorkeursoog. Na 17 weken, hadden 12 deelnemers nog steeds een voorkeursoog. De gemiddelde visusverbetering bij deze deelnemers was 2.2 visusregels. Geen van de deelnemers fixeerd met het amblyope oog, en maar één van de deelnemers had na afloop van het onderzoek een alternerende fixatie. Bij één (5%) van de deelnemers van de atropine groep en bij geen van de occlusie groep, was de visus van het goede oog slechter dan 1.0 en tijdens het onderzoek met één of meer visusregels verslechterd. Deze deelnemer was gerandomiseerd bij de atropine groep terecht gekomen en na ontdekking van de verslechterde visus overgestapt op occlusietherapie. In de atropine groep was lichtgevoeligheid geconstateerd bij 3 van de deelnemers (15%). Systemische bijwerkingen werden geconstateerd bij 2 van de deelnemers (10%) die atropine hebben gebruikt. In de meeste gevallen was er vier maanden na de behandeling een teruggekeerde amblyopie aanwezig. Het onderzoek van Repka *et al.*, (2009) is niet statistisch en klinisch significant.

In 2008 hebben Singh *et al.* het verschil in visusverbetering tussen parttime en fulltime occlusietherapie onderzocht, voor de behandeling van een amblyopie bij kinderen van 7 t/m 12

jaar. Dit gebeurde in een prospective interventional case series studie. Het onderzoek bevatte 100 patiënten met een unilaterale amblyopie; strabismusamblyopie (25), anisometropieamblyopie (57) of een combinatie van beide (18). De best gecorrigeerde visus van het amblyope oog was bij deze patiënten 0.67 of minder. Deze honderd patiënten zijn gerandomiseerd verdeeld over vier groepen van 25 deelnemers. Deze groepen ontvingen twee uur, vier uur, zes uur of fulltime occlusietherapie. Tijdens het occluderen moest het amblyope oog één uur per dag intensief gebruikt worden. Er vond elke zes weken een controle plaats voor een minimale periode van 18 weken. Tijdens deze controle werd het onderzoek gedaan door een onafhankelijke onderzoeker en werd de visus getest met de Carl Zeiss kaart projector. De ouders werd gevraagd om een nauwkeurig dagboek bij te houden waarin de uren occlusie en dichtbij activiteiten beschreven werden.

Alle 4 de groepen lieten een significante visusverbetering zien na 18 weken van occlusietherapie ($P < 0.001$). Van de totale 100 ogen reageerden 73 ogen (73%) op de amblyopiebehandeling. In groep 1 reageerden 11 ogen (44%) op de amblyopiebehandeling. De gemiddelde leeftijd in deze groep was 8.9 jaar. De gemiddelde visusverbetering in deze groep was 0.67 ($P = < 0.001$). In groep 2 reageerden 17 ogen (68%) op de amblyopiebehandeling. In deze groep was de gemiddelde leeftijd 9.5 jaar en de gemiddelde visusverbetering 0.56 ($P = < 0.001$). Groep 3 had een gemiddelde leeftijd van 10.0 jaar en een gemiddelde visusverbetering van 0.5 ($P = < 0.001$). In deze groep hadden 22 ogen (88%) gereageerd op de amblyopiebehandeling. En in groep 4 waren er 23 ogen (92%) die hadden gereageerd op de amblyopiebehandeling. In groep 4 was de gemiddelde leeftijd 9.3 jaar en de gemiddelde visusverbetering 0.43 ($P = < 0.001$). De gemiddelde visusverbetering is omgerekend van logMAR naar Snellenvisus.

Bij een mild- tot matige amblyopie (visus 0.67 tot 0.25) was er geen significant verschil in visusverbetering tussen de 4 groepen ($P = 0.083$). Maar bij een diepe amblyopie (0.2 of slechter) waren 6 uur ($P = 0.048$) en fulltime occlusietherapie ($P = 0.027$) significant effectiever dan 2 uur occlusietherapie.

Groepen	Anisometropie/ strabismus/ gecombineerd	Gem. Leeftijd (jr)	Gem. Visus voor de behandeling	Gem. Visus na de behandeling	Gem. verandering in visus	P - waarde
Groep 1	14/5/6	8.9	0.65 ± 0.29	0.48 ± 0.27	0.17 ± 0.11	< 0.001
Groep 2	15/6/4	9.5	0.80 ± 0.28	0.54 ± 0.30	0.26 ± 0.17	< 0.001
Groep 3	15/7/3	10.0	0.68 ± 0.27	0.38 ± 0.22	0.30 ± 0.16	<0.001
Groep 4	13/7/5	9.3	0.76 ± 0.33	0.41 ± 0.28	0.36 ± 0.22	< 0.001

Tabel 4. De verschillende oclusiegroepen met de gemiddelde visus verandering na behandeling. Singh *et al.* (2008)

DISCUSSIE

Het onderzoek van Scheiman *et al.* (2005) liet zien dat sensitieve periode voor amblyopiebehandeling nog niet beëindigd is voor de tienerjaren. Bij een kwart van de patiënten van 7 t/m 17 jaar, gaf alleen de optimale optische correctie een visusverbetering van 10 letters of meer. Bij de patiënten van 7 t/m 12 jaar, die in combinatie met de optische correctie ook oclusie en atropine als aanvullende behandeling ontvingen, liet meer dan de helft een visusverbetering van 10 letters of meer zien. Er is niet vast te stellen of dit verschil te wijten is aan de leeftijd alleen of gerelateerd kan worden aan het toepassen van oclusie in combinatie met atropine bij de jongere leeftijdscategorie. Ook kan niet beoordeeld worden of het gebrek aan visusverbetering in de oudere leeftijdscategorie het gevolg is van een slechtere therapietrouw van oclusie bij oudere kinderen dan bij jongere kinderen.

Vervolgens voerden Hertle *et al.* (2007) een vervolgonderzoek uit, waarbij de stabiliteit van de visusverbetering na stopzetting van de amblyopiebehandeling werd bestudeerd. Uit dit onderzoek kwam dat de cumulatieve waarschijnlijkheid voor verslechtering van de visus 7% (95% betrouwbaarheidsinterval, 3%-17%) was. Een mogelijke verklaring voor deze lage incidentie van visusverslechtering, na stopzetting van de amblyopiebehandeling, is de rol van het dragen van een brilcorrectie in deze studie. Aangenomen kan worden dat de visusverbetering voor een deel te wijten is aan het dragen van de juiste brilcorrectie, waardoor na stopzetting van de amblyopiebehandeling, maar voortzetting van het dragen van de juiste brilcorrectie, de verbetering door alleen de brilcorrectie niet verloren zal gaan.

In 2008 voerden Scheiman *et al.* en Menon *et al.* twee gelijkwaardige onderzoeken uit, waarbij

atropine penalizatie en occlusietherapie met elkaar vergeleken werden bij de behandeling van amblyopie bij oudere kinderen. Uit beide onderzoeken kwam naar voren dat atropine penalizatie en occlusietherapie een gelijke mate van visusverbetering geven. Bij het onderzoek van Menon *et al.* (2008) werden alleen patiënten met een anisometropieamblyopie geïnccludeerd, terwijl bij het onderzoek van Scheiman *et al.* (2008) ook gekeken werd naar patiënten met een strabismusamblyopie en een gecombineerde amblyopie. Ondanks dezelfde behandelingsuitkomst geven Scheiman *et al.* (2008) de voorkeur aan atropine penalizatie gezien het sociale aspect en de therapietrouw. Zij doen dit met enige voorzichtigheid, gezien het lagere vragenlijst aantal bij de atropine groep in vergelijking met de occlusiegroep, waarop zij hun voorkeur baseren. Uit het onderzoek van Menon *et al.* (2008) kwam ook een voorkeur voor atropine gezien de therapietrouw, maar deze was niet significant.

Het onderzoek van Repka *et al.* (2009), dat uit 2 onderzoeken bestaat, waarbij voor deze literatuurstudie gekeken is naar 1 van deze 2 onderzoeken, omvat een kleine populatiegrootte. Hierbij zijn 40 kinderen van 7 t/m 12 jaar met een diepe amblyopie onderzocht op visusverbetering, na toewijzing van weekend atropine of occlusietherapie van 2 uur per dag. Conclusies uit dit artikel kunnen niet hardgemaakt worden omdat dit artikel klinisch en statistisch niet significant is. Hiervoor is een prospectief gerandomiseerde vergelijking nodig van atropine en occlusie bij diepe amblyopie.

Uit het onderzoek van Singh *et al.* (2008) blijkt dat occlusietherapie bij oudere kinderen bijna altijd zin heeft. Echter blijkt ook dat meer uur occlusie per dag een betere eindvisus geeft. Daarbij blijkt uit de resultaten dat het verschil in eindvisus, bij fulltime occlusie en zes uur occlusie per dag, klein is. Dit kleine verschil lijkt te komen doordat de therapietrouw minder wordt, naarmate er meer uren per dag geoccludeerd dient te worden.

In de studies die zijn gebruikt is de visus met behulp van verschillende visustesten gemeten. Menon *et al.* (2008) gebruikten Snellenvisus en de E-ETDRS procedure, Hertle *et al.* (2007), Scheiman *et al.* (2005), Scheiman *et al.* (2008) maakten gebruik van de E-ETDRS procedure en Singh *et al.* (2008) maakten gebruik van de Carl Zeiss kaart projector. Bij gebruik van atropine bestond het gevaar op leesklachten, dit werd getest en indien nodig werd een leesbril voorgeschreven.

Door de aard van de interventies bij deze onderzoeken, was het niet mogelijk de patiënten te

blinderen voor de behandeling die zij ontvingen. Patiënten dienden op de hoogte gesteld te worden van de soort behandeling die zij toegewezen kregen. Hier moet rekening mee gehouden worden bij de beoordeling van de resultaten. De therapietrouw is niet bij elk onderzoek goed bijgehouden. Nadelige effecten van de atropine behandeling of occlusie therapie worden vrijwel in alle beschreven onderzoeken genoemd, maar waren in deze onderzoeken niet significant.

Bij de vertaling van deze onderzoeken naar de dagelijkse praktijk, moet rekening gehouden worden met de verschillen tussen patiënten die meedoen aan een clinical trial en patiënten uit de dagelijkse praktijk. De therapietrouw zou beter kunnen zijn bij patiënten die meedoen aan een clinical trial.

CONCLUSIE

Er is veel recente literatuur te vinden over amblyopiebehandeling bij oudere kinderen. Dat amblyopiebehandeling bij jonge kinderen effectief is, is een bekend gegeven. Maar in de huidige literatuur wordt beschreven dat de behandeling van een amblyopie bij kinderen vanaf 7 jaar ook nog degelijk effect heeft (Scheiman *et al.*, 2005).

In de onderzoeken van Menon *et al.* en Scheiman *et al.* in 2008 is het verschil in eindvisus, bij occlusietherapie en atropine penalizatie onderzocht. Uit deze onderzoeken blijkt dat deze twee behandelingsmethoden een gelijke mate van visusverbetering geven. Echter, geven de meeste patiënten wel de voorkeur aan atropine penalizatie. Dit vooral wegens het sociale aspect, wat de therapietrouw bij occlusietherapie vermindert.

Het aantal uren occlusie dat een effectieve amblyopiebehandeling geeft bij kinderen vanaf 7 jaar is onderzocht door Singh *et al.* (2008). Hieruit kan geconcludeerd worden dat 6 uur occlusie en fulltime occlusie de voorkeur genieten bij een diepe amblyopie. Maar dat bij een mild- tot matige amblyopie alle niveaus van parttime occlusie met fulltime occlusie te vergelijken zijn in effectiviteit van amblyopiebehandeling.

De gedachte dat een amblyopiebehandeling bij oudere kinderen zinloos zou zijn, vanwege eventueel verlies van de visusverbetering na stopzetting van de amblyopiebehandeling, is onderuit gehaald door het onderzoek van Hertle *et al.* (2007). Zij hebben aangetoond dat het

grootste gedeelte van de patiënten de visusverbetering behoudt, één jaar na stopzetting van de amblyopiebehandeling, indien de optimale brilcorrectie gedragen wordt.

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat atropine penalizatie geen hogere eindvisus geeft dan occlusietherapie, bij kinderen vanaf 7 jaar met een nog onbehandelde unilaterale amblyopie. Ook kan er geconcludeerd worden dat atropine penalizatie de voorkeur heeft voor deze kinderen en dat de visusverbetering zal blijven na de behandeling.

AANBEVELING

Naar aanleiding van dit onderzoek is de aanbeveling ontstaan voor een volgend onderzoek. Aan het aanbevolen onderzoek zouden minstens 500 kinderen, vanaf 7 jaar, deel moeten nemen. In dit onderzoek moeten alle soorten unilaterale amblyopie, die nooit eerder behandeld zijn, worden onderzocht. Voorafgaand aan het onderzoek zouden alle kinderen, indien nodig, de optimale optische correctie voorgeschreven moeten krijgen en deze minstens 2 maanden voor aanvang van het onderzoek moeten dragen. De visus van het amblyope- en goede oog zal bij alle kinderen gemeten moeten worden met behulp van dezelfde visustest en op dezelfde manier. Hiervoor zou een protocol opgesteld moeten worden. De kinderen worden willekeurig gerandomiseerd in 5 groepen. Groep 1 moet dagelijks atropine druppelen in het goede oog, als behandeling voor de amblyopie. Groep 2 zal alleen op weekenddagen atropine druppelen, in het goede oog. Groep 3 zal occlusietherapie van 2 uur per dag occlusie van het goede oog, toegewezen krijgen. En groep 4 zal occlusietherapie van 6 uur occlusie van het goede oog per dag krijgen. Groep 5 is de controlegroep, in deze groep worden de kinderen geacht de optimale optische correctie te dragen. Zij zullen geen aanvullende amblyopiebehandeling ontvangen. Om de therapietrouw van de occlusietherapie bij te houden zal gebruik gemaakt worden van dose monitors. Daarnaast zullen alle kinderen een kalender moeten bijhouden, met daarop de ontvangen therapie en eventuele bijwerkingen. De therapietrouw zal naar aanleiding van de dose monitors en kalenders worden onderverdeeld in uitstekend (76%-100% van de voorgeschreven behandeling ontvangen), goed (51%-75%), net voldoende (26%-50%) en slecht (0%-25%). Vervolgens zullen de kinderen één jaar lang gevolgd worden met elke 6 weken een follow-up. Na 54 weken zal het resultaat beoordeeld worden door een geblindeerde onderzoeker.

LITERATUUR

- Doshi, N.R. and Rodriguez, M.L. (2007) Amblyopia. *American Family Physician*, 75(3), 361-367.
- Hertle, R.W., Scheiman, M.M., Beck, R.W., Chandler, D.L., Bacal, D.A., Birch, E., Chu, R.H., Holmes, J.M., Klimek, D.L., Lee, K.A., Repka, M.X., Weakley, D.R.Jr; Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2007) Stability of visual acuity improvement following discontinuation of amblyopia treatment in children aged 7 to 12 years. *Archives of Ophthalmology*, 125(5), 655-659.
- Menon, V., Shailesh, G., Sharma, P., Saxena, R. (2008) Clinical trial of patching versus atropine penalization for the treatment of anisometropic amblyopia in older children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 12(5), 493-497.
- Noorden Von, G.K. and Campos, E.C. (2002) *Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus*. 6e druk. St. Louis, Mosby. p 248.
- Repka, M.X., Kraker, R.T., Beck, R.W., Birch, E., Cotter, S.A., Holmes, J.M., Hertle, R.W., Hoover, D.L., Klimek, D.L., Marsh-Tootle, W., Scheiman, M.M., Suh, D.W., Weakley, D.R.; Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2009) Treatment of severe amblyopia with weekend atropine: results from 2 randomized clinical trials. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 13(5), 528-529.
- Scheiman, M.M., Hertle, R.W., Beck, R.W., Edwards, A.R., Birch, E.E., Cotter, S.A., Crouch, E.R., Cruz, O.A., Davitt, B.V., Donahue, S., Holmes, J.M., Lyon, D.W., Repka, M.X., Sala, N.A., Silbert, D.I., Suh, D.W., Tamkins, S.M.; Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2005) Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Archives of Ophthalmology*, 123(4), 437-447.
- Scheiman, M.M., Hertle, R.W., Kraker, R.T., Beck, R.W., Birch, E.E., Felius, J., Holmes, J.M., Kundart, J., Morrison, D.G., Repka, M.X., Tamkins, S.M.; Pediatric Eye Disease Investigator Group. (2008) Patching vs atropine to treat amblyopia in children aged 7 to 12

years: a randomized trial. *Archives of Ophthalmology*, 126(12), 1634-1642.

- Singh, I., Sachdev, N., Brar, G.S., Kaushik, S. (2008) Part-time occlusion therapy for amblyopia in older children. *Indian Journal of Ophthalmology*, 56(6), 459-463.
- Wu, C. and Hunter, D.G. (2006) Amblyopia: diagnostic and therapeutic options. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 175-184.

AUTEURSRECHTEN

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Oogzorg 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 Oogzorg, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Oogzorg slechts vermelden na verleende toestemming.”

BIJLAGE 1

