

De invloed van de druppelgrootte van tropicamide 0,5% oogdruppels op de mate van pupilverwijding

N.A.M. Troelstra ^{a*}, J. van der Heiden ^a, J. van Lith ^b en J.M. Verzijl ^a

^a ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

^b Afdeling Oogheelkunde, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

* Correspondentie: nynketroelstra@gmail.com.

Kernpunten

- Oculaire en systemische bijwerkingen vormen een belangrijke reden voor de lage therapietrouw aan chronische oogmedicatie.
- Deze bijwerkingen zijn in belangrijke mate dosisafhankelijk, dus het vaststellen van de minimale werkzame dosis is essentieel.
- De oogdruppels die op dit moment gebruikt worden zijn groter dan nodig; klinisch vergelijkbare pupilverwijding wordt bereikt met een micro-oogdruppel tropicamide die een factor 15 kleiner is dan de normale oogdruppel.

Inleiding

Oculaire en systemische bijwerkingen vormen een belangrijke reden waarom patiënten stoppen met chronische oogmedicatie [1, 2]. Deze bijwerkingen zijn in belangrijke mate dosisafhankelijk, dus het vaststellen van de minimale werkzame dosis is essentieel. De opslagcapaciteit van vloeistof buiten het oog is maximaal 30 µL, de traanfilm omvat ongeveer 9 µL [3]. Bij toediening van een standaardoogdruppel van ongeveer 40 µL spoelt zowel de eigen traanfilm als een groot deel van de oogdruppel direct uit het oog weg. Uit literatuur blijkt dat een standaardoogdruppel een groter volume heeft dan noodzakelijk is voor een goede werking [4-6].

Door oogdruppels toe te dienen in een kleiner volume blijft de fysiologische samenstelling van het traanvocht intact en kunnen oculaire en systemische bijwerkingen mogelijk worden verminderd. Een toedieningssysteem om microdruppels te kunnen toedienen is in ontwikkeling.

Het doel van dit onderzoek was na te gaan of het mydriaticum tropicamide toegediend als microdruppel dezelfde mate van pupilverwijding geeft als een standaardoogdruppel. Secundair werd gekeken of proefpersonen in verschillende mate bijwerkingen rapporteerden na een microdruppel dan wel een standaardoogdruppel. Tropicamide wordt toegepast als diagnostisch hulpmiddel in de oogheelkundige praktijk om pupilverwijding te bewerkstelligen

ABSTRACT

The influence of drop size of tropicamide 0.5% eye drops on pupil dilatation

OBJECTIVE

To assess whether clinically equivalent mydriasis can be achieved with reduced size tropicamide eye drops compared to regular tropicamide eye drops. Ocular and systemic side-effects are an important reason to discontinue eye medication. Side-effects are dose-dependent to a great extent, so establishing the minimum effective dose is important.

DESIGN

Randomised single-blind cross-over trial in 30 healthy volunteers.

METHODS

On day 1, one intervention group received a micro drop (2.4 µL) in both eyes, the other group a regular eye drop (38 µL). Pupil size measurements were performed 10 times during a 2 hour timeframe. Adverse effects were assessed using a questionnaire. The measurements were repeated with the other eye drop after 7 days.

RESULTS

After 40 minutes maximum pupil dilatation was reached. The mean difference in pupil size (within-subject analysis) between the micro drop and the regular drop is 0.41 mm (statistically significant: $t = 8.43$; $df = 28$; $P < 0.001$). The non-inferiority margin of 0.5 mm lies above the confidence interval (0.39-0.49 mm). All subjects reported to prefer the micro drop. Less discomfort is experienced and less complaints of impaired vision are reported with the micro drop.

CONCLUSION

Non-inferior mydriasis can be achieved with a micro eye drop that is a factor 15 smaller than a regular tropicamide eye drop. Fewer adverse effects are experienced. Development of ocular micro drops offers new possibilities for improving treatments with eye drops.

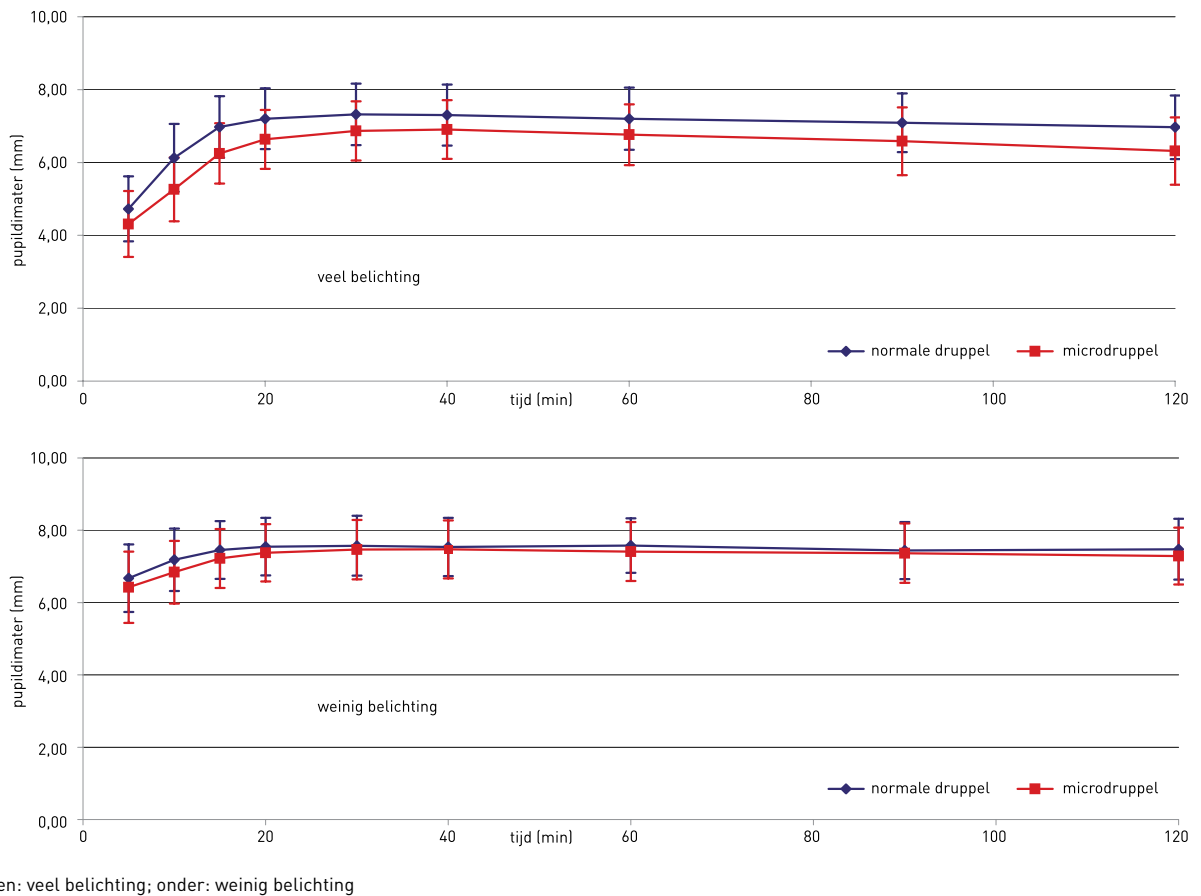
Troelstra NAM, van der Heiden H, van Lith J, Verzijl JM. De invloed van de druppelgrootte van tropicamide 0,5% oogdruppels op de mate van pupilverwijding. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1514.

voorafgaand aan onderzoek van het inwendige van het oog (funduscopie).

Methoden

Het onderzoek betreft een prospectieve, gerandomiseerde, enkelvoudig (voor de onderzoeker) geblindeerde krui-

Figuur 1 Gemiddelde pupildiameter (met standaarddeviatie) na toediening van een standaarddruppel of een microdruppel tropicamide 0,5%t



slingse pilotstudie, uitgevoerd bij 30 gezonde vrijwilligers tussen 18 en 65 jaar zonder voor dit onderzoek relevante medische voorgeschiedenis en/of medicatie. Het onderzoek is goedgekeurd door de lokale medisch-ethische commissie (EudraCT 2012-005219-18).

Na randomisatie kregen de proefpersonen op dag 1 één microdruppel (2,4 µL; standaarddeviatie [SD] 0,1 µL) of één standaarddoogdruppel (38 µL; SD 3 µL) tropicamide 0,5% (Monofree minim 0,4 ml; Thea Pharma) toegediend in beide ogen met behulp van een druppelhulpstukje dat op de Monofree minim werd geplaatst. Op dag 7 (of later) werd de andere druppel toegediend. Het hulpstukje bevat een insulienaald (29G, 12,5 mm) die de minim doorboort bij het plaatsen ervan. Tijdens een meetsessie werd de pupildiameter van het rechteroog gemeten op tijdstippen -5, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 en 120 minuten, zowel bij gedimd licht als met belichting. Geautomatiseerde pupildiametermetingen werden uitgevoerd met behulp van de KR-1W wavefront analyzer van Topcon. Bijwerkingen tijdens en na het onderzoek werden gerapporteerd met behulp van een korte vragenlijst.

De primaire onderzoeksvraag was of de maximale

pupildiameter (op $t = 40$ min) na een microdruppel tropicamide niet kleiner is dan na een standaarddruppel tropicamide (met een niet-inferioriteitsmarge $\delta = 0,5$ mm). De hiervoor benodigde groepsgrootte was 28 personen bij een statistische bewijskracht van 0,80 en een α van 0,05.

Verschillen in effect op de pupildiameter bij de verschillende onderzoekscondities werden geanalyseerd met een gepaarde t-test ($P < 0,05$ is beschouwd als statistisch significant). Niet-inferioriteit werd beoordeeld met behulp van 90%-betrouwbaarheidsintervallen (BI90) [7]. Verschillen in gerapporteerde bijwerkingen werden niet statistisch geëvalueerd.

Resultaten

In de periode oktober-november 2013 zijn in totaal 13 mannen en 17 vrouwen geïnccludeerd met een leeftijd tussen 26 en 59 jaar.

In figuur 1 is de gemiddelde pupildiameter weergegeven na toediening van een standaarddruppel of een microdruppel bij veel en bij weinig belichting. Te zien is dat de curven bij veel belichting verder van elkaar af liggen dan bij weinig belichting.

Tabel 1 Bijwerkingen gerapporteerd in vragenlijst na toediening microdruppel en standaarddruppel tropicamide

Bijwerking		Microdruppel	Standaarddruppel
Hoofdpijn	weinig	7	9
	matig/ernstig	0	3
Prikkende ogen	weinig	7	20
	matig/ernstig	0	6
Droge mond	weinig	2	10
	matig/ernstig	0	0

Niet weergegeven: aantal proefpersonen zonder klachten. Totaal 30 proefpersonen.

De gemiddelde maximale pupildiameter op $t = 40$ min met een microdruppel, gemeten onder veel belichting, was 6,89 mm (SD 0,82 mm) en met een standaarddruppel 7,30 mm (SD 0,84 mm). Deze gemiddelden zijn (gepaard geanalyseerd) statistisch significant verschillend ($t = 8,43$, $df = 28$, $P < 0,001$). Het gemiddelde verschil is 0,41 mm (BI90 0,33-0,49 mm). Het verschil op $t = 40$ min bij weinig belichting is 0,07 mm (BI90 0,02-0,11 mm). Ook onder deze conditie verschillen de gemiddelden statistisch significant ($t = 2,47$, $df = 29$, $P = 0,02$).

Op $t = 15$ min is het verschil in gemiddelde pupildiameter tussen de microdruppel en de standaarddruppel 0,73 mm (BI90 0,62-0,84 mm).

In de vragenlijst hebben alle proefpersonen aangegeven dat ze de microdruppel prettiger vonden dan de standaarddruppel. Het aantal gemelde bijwerkingen is lager na de toediening van de microdruppel dan na de standaarddruppel (tabel 1). Daarnaast vermeldden 14 proefpersonen minder visusklachten te hebben gehad na de microdruppel dan na de standaarddruppel. 5 personen gaven aan minder last te hebben van fotofobie na de microdruppel dan na de standaarddruppel.

Beschouwing

De toegediende dosis tropicamide als micro-oogdruppel was in dit onderzoek een factor 15 kleiner dan de dosis die gegeven wordt met een standaarddruppel tropicamide.

In het huidige onderzoek kon op $t = 40$ min onder belichting niet-inferioriteit vastgesteld worden van de toegepaste microdruppel tropicamide 0,5% met een volume van 2,4 μL , ten opzichte van een standaardoogdruppel met een volume van 38 μL . Op dat moment was er sprake van het kleinste verschil in pupildiameter tussen beide druppels. Dit verschil bedroeg 0,41 mm, waarbij de niet-inferioriteitsmarge van 0,5 mm boven de grenzen lag van het 90%-betrouwbaarheidsinterval (0,33-0,49 mm).

De primaire onderzoeksvraag betrof het effect van de microdruppel op $t = 40$, omdat uit literatuur was geconcludeerd dat dit ongeveer het tijdstip van maximaal effect is. Dit werd bevestigd met de huidige resultaten. In de dagelijkse praktijk van de oogarts wordt een inwerktijd van de

pupilverwijder van ongeveer 15 minuten aangehouden. Er kon in dit onderzoek geen niet-inferioriteit vastgesteld worden voor de resultaten op $t = 15$ min; het gehele betrouwbaarheidsinterval lag boven de grens van 0,5 mm.

Daarnaast wordt met het huidige onderzoek bevestigd dat de reactie van de pupil op licht na een microdruppel tropicamide groter is dan na een standaarddruppel (figuur 1). De situatie onder belichting komt het beste overeen met de praktijk van de funduscopie.

De niet-inferioriteitsmarge van 0,5 mm is arbitrair vastgesteld op basis van wat een klinisch relevant verschil zou kunnen zijn in de dagelijkse praktijk van de oogarts bij diagnostisch gebruik van tropicamide bij funduscopie. Een verschil in pupildiameter kleiner dan 0,5 mm is niet waarneembaar en ook niet meetbaar met een analoge meting met behulp van een pupillometer.

Er is tussen personen een groot verschil in maximale pupildiameter; in dit onderzoek varieerde het bij de standaarddruppel op $t = 40$ min van 5,3 mm tot 9,0 mm. In de literatuur wordt wel een grens van 6 mm aangegeven als minimale pupildiameter om funduscopie te kunnen uitvoeren [8].

Alle proefpersonen gaven de voorkeur aan de microdruppel; hierbij werd vooral een groot verschil ervaren in de mate van prikkeling van het oog na toediening van de oogdruppels. Ook de bijwerkingen hoofdpijn, droge mond en wazig zicht, verbonden aan de parasymphathicolytische werking van tropicamide, werden minder vaak en als minder ernstig ervaren na de microdruppel. Enkele proefpersonen gaven aan dat ze de microdruppel niet voelden tijdens het druppelen. Dit is een gunstig effect als gekeken wordt naar de bijwerking prikkeling na toediening, maar kan ongunstig zijn voor de toepassing van de microdruppel door patiënten zelf. Vervolgonderzoek is nodig om vast te stellen welk volume oogdruppel mensen kunnen voelen, om na te gaan of goed gedruppeld is en om eventuele overdosering te voorkomen. Daarnaast dient vastgesteld te worden welke minimale dosis in een microdruppel van verschillende oogmedicamenten leidt tot een effect dat klinisch vergelijkbaar is met dat van de standaardoogdruppel.

Deze onderzoeksresultaten met tropicamide laten zien

dat een oogdruppel met een vijftienvoudig kleiner volume een vergelijkbaar effect geeft als een standaardoogdruppel, waarbij minder bijwerkingen worden gerapporteerd. De toepassing van microdruppels bij diagnostische oogdruppels kan interessant zijn bij patiënten met een relatieve contra-indicatie voor het middel of bij kinderen. Vervolgonderzoek met microdruppels is ook zeer relevant bij de chronische toepassing van oogdruppels waarbij bijwerkingen leiden tot therapie-ontrouw, zoals bij de behandeling van glaucoom [1, 2]. Ontwikkeling van de toediening van oogmedicatie via microdruppels geeft nieuwe mogelijkheden rondom het verbeteren van behandelingen met oogdruppels bij zowel incidenteel als chronisch gebruik.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van N.A.M. Troelstra.

J. van der Heiden is mede-octrooihouder en mede-eigenaar van mu-Drop bv, een bedrijf dat de technologie ontwikkelt voor het toedienen van microdruppels.

Literatuur

- 1 Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005 okt;140(4):598-606.
- 2 Schwartz GF. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005 apr;16(2):114-21.
- 3 Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol*. 2004 mrt-apr;49(2):197-213.
- 4 Gray RH. The influence of drop size on pupil dilatation. *Eye (Lond)*. 1991;5 (Pt 5):615-9.
- 5 Elibol O, Alçelik T, Yüksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 apr;75(2):178-80.
- 6 Craig EW, Griffiths PG. Effect on mydriasis of modifying the volume of phenylephrine drops. *Br J Ophthalmol*. 1991 apr;75(4):222-3.
- 7 Walker E, Nowacki AS. Understanding equivalence and noninferiority testing. *J Gen Intern Med*. 2011 feb;26(2):192-6.
- 8 Blansett DK. Dilatation of the pupil. In: Bartlett JD, Jaanus SD, red. *Clinical ocular pharmacology*. 4e ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001. p. 405-11.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1510

Minder overtuigd van noodzaak reumamedicatie, dan minder therapietrouw

Marcel Kooy

Bij *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is therapietrouw van groot belang om de ernstige ontstekingsklachten als gevolg van reumatoïde artritis (RA) te remmen en de beperkingen in het dagelijks leven te verminderen. Zwikker e.a. onderzochten de relatie tussen therapietrouw en hoe patiënten denken over het geneesmiddel. Patiënten van 18 jaar en ouder met RA (>1 jaar) die een DMARD gebruikten werden geïncludeerd. Therapietrouw werd gemeten met de gevalideerde *Compliance questionnaire rheumatology* (CQR) en de mening werd gemeten met de *Beliefs about medicines questionnaire* (BMQ). De BMQ meet het geloof in de noodzaak (*necessity beliefs*) en zorgen (*concerns*).

In totaal hebben 580 patiënten de vragenlijst ingevuld. Na correctie voor potentiële *confounders* komt naar voren dat patiënten die minder overtuigd zijn van de noodzaak, minder therapietrouw zijn. Ook een onverschillige houding en een negatievere balans tussen geloof in noodzaak en zorgen zijn geassocieerd zijn met therapie-ontrouw. Interessant genoeg zijn zorgen niet geassocieerd met ontrouw.

Er zijn wel kritische noten te plaatsen. Het betreft een vragenlijstonderzoek en het is niet uit te sluiten dat respondenten een andere mening hebben over DMARD's dan niet-respondenten. Daarnaast is RA een ziekte met een fluctuerend beloop en dat beloop kan een relatie hebben met therapietrouw. Het betreft een dwarsdoorsnedeonderzoek en er is geen uitspraak te doen over causaliteit. Maar het biedt wel aanknopingspunten voor zowel onderzoekers als zorgverleners om het geloof in de noodzaak te verbeteren.

- Zwikker HE, van Dulmen S, den Broeder AA, van den Bermt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2014 nov 25;8:1635-45.

Kooy M. Minder overtuigd van noodzaak reumamedicatie, dan minder therapietrouw. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1510.