
Richtlijn 'druppelen voor refractie in cycloplegie



Uitgave van de Nederlandse Vereniging van Orthoptisten
12 juni 2020

www.orthoptie.nl

Inhoudsopgave

Samenvatting 6

| | |
|-----------------------|---|
| Refractie en leeftijd | 6 |
| Iriskleur | 6 |
| In- en uitwerktijd | 7 |
| Bijwerkingen | 7 |
| Contra-indicaties | 8 |

Stroomschema 9

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding 10

| | |
|--|----|
| 1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn | 10 |
| 1.2 Doel van de richtlijn | 10 |
| 1.3 Beoogde gebruikers van de richtlijn | 10 |
| 1.4 Afbakening van de richtlijn | 10 |
| 1.5 Juridische betekenis van de richtlijn | 10 |
| 1.6 Belangenverstrengeling | 11 |

Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie 12

2.1 Achtergrondinformatie refractie-afwijkingen

| | |
|--------------------------------|----|
| 2.1.1 Definitie | 12 |
| 2.1.2 Epidemiologie | 12 |
| 2.1.3 Oorzaken | 12 |
| 2.1.4 Referenties / Literatuur | 13 |

2.2 Achtergrondinformatie zenuwstelsel en werking van verschillende soorten oogdruppels

| | |
|--|----|
| 2.2.1 Inleiding | 14 |
| 2.2.2 De opbouw van het zenuwstelsel | 14 |
| 2.2.3 De sympathicus en de parasympathicus | 14 |
| 2.2.4 Acetylcholine | 14 |
| 2.2.5 Muscarine- en alfareceptoren | 14 |
| 2.2.6 Parasympatholytica | 15 |
| 2.2.7 Sympathomimetica | 15 |
| 2.2.8 Referenties / Literatuur | 15 |

2.3 Criteria cycloplegische druppels

16

Hoofdstuk 3 Refractie in cycloplegie

17

3.1 Effectiviteit druppels bij hypermetropie, myopie en astigmatisme bij verschillende leeftijdsgroepen

| | |
|------------------------------------|----|
| 3.1.1 Inleiding | 17 |
| 3.1.2 Methode | 17 |
| 3.1.3 Kwaliteit van bewijs | 17 |
| 3.1.4 Samenvatting literatuur | 18 |
| 3.1.5 Conclusies uit de literatuur | 22 |
| 3.1.6 Overwegingen | 22 |
| 3.1.7 Aanbevelingen | 23 |
| 3.1.8 Referenties / Literatuur | 23 |

3.2 Iriskleur

| | |
|------------------------------------|----|
| 3.2.1 Inleiding | 25 |
| 3.2.2 Methode | 25 |
| 3.2.3 Kwaliteit van bewijs | 25 |
| 3.2.4 Samenvatting literatuur | 26 |
| 3.2.5 Conclusies uit de literatuur | 28 |
| 3.2.6 Overwegingen | 28 |
| 3.2.7 Aanbevelingen | 29 |
| 3.2.8 Referenties / Literatuur | 29 |

3.3 In- en uitwerktijd

| | |
|------------------------------------|----|
| 3.3.1 Inleiding | 30 |
| 3.3.2 Methode | 30 |
| 3.3.3 Kwaliteit van bewijs | 30 |
| 3.3.4 Samenvatting literatuur | 30 |
| 3.3.5 Conclusies uit de literatuur | 33 |
| 3.3.6 Overwegingen | 33 |
| 3.3.7 Aanbevelingen | 34 |
| 3.3.8 Referenties / Literatuur | 34 |

Hoofdstuk 4 Bijwerkingen en contra-indicaties van atropine, cyclopentolaat, fenylefrine en tropicamide

35

4.1 Bijwerkingen

| | |
|----------------------------|----|
| 4.1.1 Inleiding | 35 |
| 4.1.2 Methode | 35 |
| 4.1.3 Kwaliteit van bewijs | 35 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 4.1.4 Samenvatting literatuur | 35 |
| 4.1.5 Conclusies uit de literatuur | 40 |
| 4.1.6 Overwegingen | 42 |
| 4.1.7 Aanbevelingen | 42 |
| 4.1.8 Referenties / Literatuur | 42 |

4.2 Contra-indicaties

| | |
|------------------------------------|----|
| 4.2.1 Inleiding | 44 |
| 4.2.2 Methode | 44 |
| 4.2.3 Kwaliteit van bewijs | 44 |
| 4.2.4 Samenvatting literatuur | 45 |
| 4.2.5 Conclusies uit de literatuur | 46 |
| 4.2.6 Overwegingen | 47 |
| 4.2.7 Aanbevelingen | 49 |
| 4.2.8 Referenties / Literatuur | 49 |

Hoofdstuk 5 Patiënteninformatie 51

| | |
|------------------------------|----|
| 5.1 Inleiding | 51 |
| 5.2 Juridische achtergronden | 51 |
| 5.3 Informatieplicht | 51 |

Hoofdstuk 6 Begrippenlijst 53

Hoofdstuk 7 Methodiek richtlijnontwikkeling 55

| | |
|--|----|
| 7.1 Inleiding | 55 |
| 7.2 Commissie | 55 |
| 7.3 Knelpuntanalyse | 56 |
| 7.4 Opstellen uitgangsvragen | 56 |
| 7.5 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur | 57 |
| 7.6 Kwaliteitsbeoordeling van de literatuur | 57 |
| 7.7 Samenvatting van de literatuur | 57 |
| 7.8 Schrijven conceptteksten | 57 |
| 7.9 Kennislacunes | 57 |
| 7.10 Commentaar- en autorisatiefase | 58 |
| 7.11 Publicatie | 58 |
| 7.12 Implementatie | 58 |
| 7.13 Herziening | 59 |
| 7.14 Literatuur | 59 |

Bijlage 1 Knelpuntanalyse**60**

Uitslag enquête richtlijn refractie in cycloplegie (november 2017)

60

Bijlage 2 Uitgangsvragen**66****Bijlage 3 Literatuursearch****68****Bijlage 4 Evidence based-tabellen****74****Bijlage 5 Informatiefolder voor patiënten****104**

Samenvatting

In deze samenvatting wordt een overzicht gegeven van alle aanbevelingen die in deze richtlijn staan.

Refractie en leeftijd

- Omdat tijdens de eerste cycloplegische refractie nog niet zeker is welke refractie-afwijking een patiënt heeft (myopie of hypermetropie), is het aanbevolen om bij de eerste cycloplegische refractie tenminste te druppelen met cyclopentolaat 1%.
- In de literatuur wordt het sterk aanbevolen om bij patiënten met een:
 - hoge hypermetropie
 - accommodatief strabismus
 - leeftijd onder de 5 jaarvoor de refractie in cycloplegie te druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% met een interval van 5 minuten. Bij patiënten met een hoge hypermetropie en/of met een accommodatief strabismus kan er ook voor gekozen worden om tenminste tweemaal te druppelen met cyclopentolaat 1% met een interval van 10-15 minuten.
- Bij bovenstaande groep kan ervoor gekozen worden om, bij afwijkend orthoptisch onderzoek, te druppelen met atropine 0,5% of 1% voor de refractie in cycloplegie. In een enkel geval zal een nog hogere hypermetrope waarde gemeten worden.
- Het wordt aanbevolen om bij patiënten met een myopie, ouder dan 5 jaar, de refractie te meten met tropicamide 1%.
- Bij astigmatische veranderingen na cycloplegie wordt geadviseerd om de waarde van het astigmatisme van de refractie zonder cycloplegie aan te houden.

Iriskleur

- Het wordt aanbevolen om voor refractie in cycloplegie patiënten met een lichte iris te druppelen met cyclopentolaat 1%. De inwerktijd voor een goede cycloplegie is (bij fixatie nabij) minimaal 20 minuten.
- Het wordt sterk aanbevolen om patiënten met een donkere iris voor refractie in cycloplegie minimaal één keer te druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% of tweemaal te druppelen met cyclopentolaat 1% (met een interval van 10 minuten). De inwerktijd is minimaal 30 tot 40 minuten.

In- en uitwerktijd

- Wanneer de verschillende druppels met elkaar vergeleken worden, wat betreft de in- en uitwerktijd, is het druppelen met tropicamide 0,5% of 1% het minst belastend voor de patiënt. Deze druppels geven een snellere start van de cycloplegie, een kortere duur van de maximale cycloplegie en een sneller herstel van de accommodatie. De in- en uitwerktijd zijn bij deze druppel het kortst.
- Hierna is druppelen met cyclopentolaat 0,5% of 1% of een combinatie van cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% het minst belastend.
- Druppelen met atropine 0,5% of 1% voor het meten van de refractie in cycloplegie heeft een lange inwerktijd van minstens 1 dag en kan tot twee weken na toedienen klachten geven ten gevolge van langdurende mydriasis en cycloplegie.

Bijwerkingen

- Vanwege de vermelde bijwerkingen in de literatuur heeft druppelen met tropicamide 1%, cyclopentolaat 1% of een combinatie van cyclopentolaat 1%/ tropicamide 1% een sterke voorkeur ten opzichte van druppelen met atropine 1%.
- Druppelen met fenylefrine 2,5% heeft een sterke voorkeur ten opzichte van druppelen met hogere percentages fenylefrine om systemische bijwerkingen te verminderen.
- Druppelen met cycloplegische druppels dient bij voorkeur met één druppel in plaats van meerdere druppels tegelijk gedaan te worden, om systemische bijwerkingen te voorkomen. Indien mogelijk dient de traanbuis van de patiënt dichtgehouden te worden.
- De zorgverlener dient:
 - op de hoogte te zijn van de mogelijke bijwerkingen die beschreven staan in hoofdstuk 4.1.5;
 - de mogelijke bijwerkingen te kunnen uitleggen aan de patiënt en mee laten wegen in de beslissingen met betrekking tot het toedienen van de cycloplegische druppels.

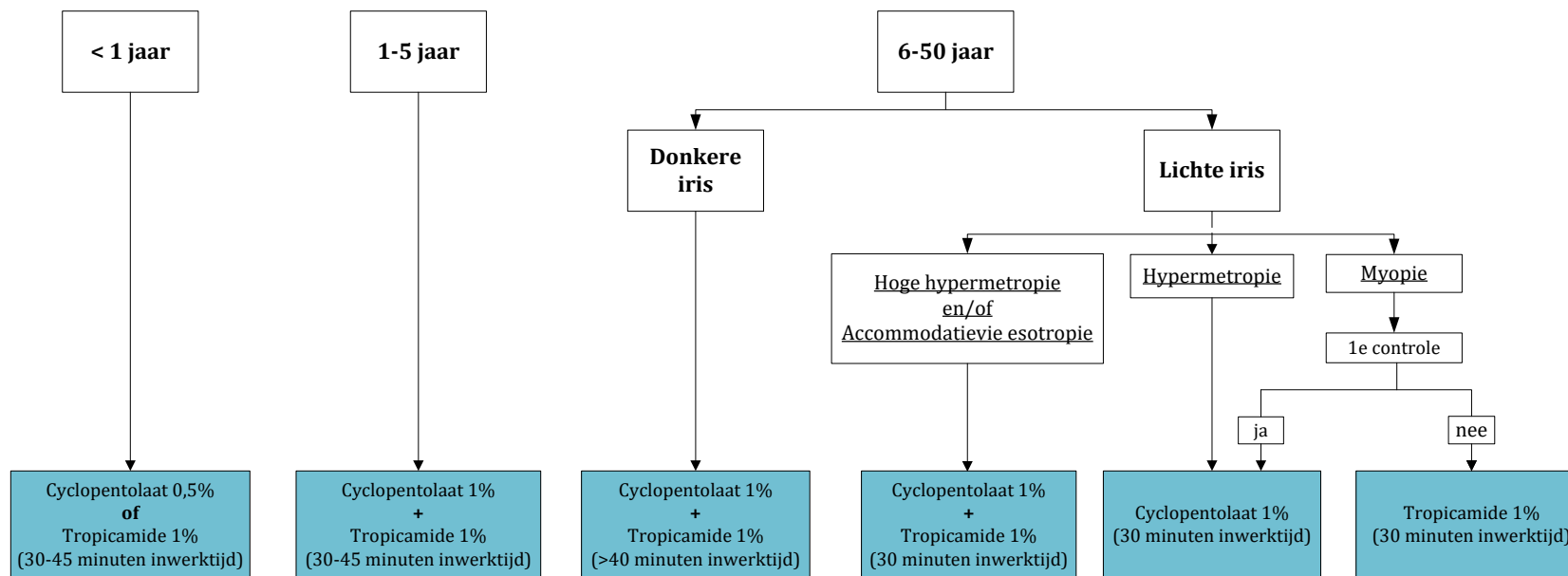
Contra-indicaties

- Bij jonge kinderen (< 6 jaar) en bij patiënten met een laag BMI (<18.5) dient men alerter te zijn op bijwerkingen dan bij oudere kinderen en volwassenen. Ook is het van belang dat één druppel wordt toegediend in plaats van meerdere tegelijk. Dit om systemische bijwerkingen te beperken. Druppelen met tropicamide 1% of een combinatie van tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% heeft voor deze groep de voorkeur.
- Het wordt aangeraden om kinderen jonger dan 1 jaar te druppelen met cyclopentolaat 0,5% of tropicamide 1% in plaats van met cyclopentolaat 1%.
- Bij patiënten die bekend zijn met een nauwe kamerhoek kan men druppelen met cycloplegische druppels zonder een groot risico op acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom. Wel dient men bij deze groep extra alert te zijn op de mogelijkheid van acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom.
- Patiënten die bekend zijn met cardiologische en/of vasculaire afwijkingen kunnen gedruppeld worden met cyclopentolaat, fenylefrine 2,5%, tropicamide en atropine. Wel dient men bij deze groep extra alert te zijn op cardiologische klachten.
- Druppelen met fenylefrine 10% moet, gezien de systemische bijwerkingen bij alle patiënten vermeden worden.
- Patiënten die bekend zijn met epilepsie kunnen gedruppeld worden met cycloplegische druppels. Het is zeer zeldzaam dat deze druppels een convulsie zullen opwekken.
- Patiënten met het Down-syndroom kunnen, zonder vergroot risico op bijwerkingen, gedruppeld worden met cycloplegische druppels.

Stroomschema

In dit stroomschema wordt weergegeven wat de juiste manier (evidence- en practice-based) van druppelen voor cycloplegische refractie is, wanneer alle aanbevelingen naast elkaar worden gezet.

“ Druppelen voor refractie in cycloplegie”



NB: bij patiënten met een hoge hypermetropie en/of een accommodatieve esotropie kan er ook voor gekozen worden om meerdere keren te druppelen met cyclopentolaat 1% met een interval van 10-15 minuten. (Hoofdstuk 3.1, Yoo et al (2017)⁵

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

In 2011 is onder de leden van de Nederlandse Vereniging van Orthoptisten (NVvO) een enquête verspreid om te peilen aan welke richtlijn behoefte is of welke richtlijnen herzien moeten worden. De uitslag van deze enquête laat zien dat er bij de Nederlandse orthoptist behoefte is aan een richtlijn voor refractiebepaling in cycloplegie. Er is behoefte aan informatie en uniformiteit. Een richtlijn 'refractiebepaling in cycloplegie' kan in deze behoefte voorzien.

In verband met de borging van de kwaliteit van zorg is het van belang dat een richtlijn gebaseerd is op het meest actuele wetenschappelijke bewijs. Ook biedt een richtlijn transparantie bijvoorbeeld richting overheid en verzekeringsinstanties, maar met name wordt de zorg voor de orthoptist en de patiënt transparanter. Het schrijven van een richtlijn voor refractie in cycloplegie is daarom aangewezen.

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is om de kwaliteit van zorg met betrekking tot de refractiebepaling (objectief en/of subjectief) in cycloplegie te optimaliseren. De uitslag van de refractiebepaling in cycloplegie is in veel gevallen van groot belang voor het stellen van de orthoptische diagnose en het opstellen van het behandelplan. Om de uitslagen van de refractiebepaling beter te kunnen vergelijken en interpreteren is het belangrijk om de variatie in handelen tussen de zorgverleners zo klein mogelijk te houden. Het druppelen voor refractiebepaling in cycloplegie moet gebaseerd zijn op de meest recente wetenschappelijk inzichten.

1.3 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is bedoeld voor alle Nederlandse orthoptisten. Ook kan binnen de oogzorg de richtlijn een leidraad zijn voor andere zorgverleners die een cycloplegische refractiebepaling uitvoeren.

1.4 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn is een leidraad voor de orthoptist bij de keuze voor de druppel die het beste resultaat heeft met betrekking tot het tijdelijk uitschakelen van de accommodatie (cycloplegie) en die het minst belastend is voor de patiënt. In de richtlijn worden aanbevelingen gedaan die als handvatten dienen voor de cycloplegische refractiebepaling.

1.5 Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten de meest recente inzichten en aanbevelingen gebaseerd op bewijs uit de wetenschappelijke literatuur ('evidence based') en op praktijkervaring waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Zorgverleners kunnen op basis van hun professionele autonomie in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Dit kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.6 Belangenverstrengeling

Geen van de leden van de commissie Protocollen en Richtlijnen of van de leden van de klankbordgroep richtlijn 'druppelen voor refractie in cycloplegie' had, nu of in het verleden, een (financieel ondersteunde) betrekking met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp 'druppelen voor refractie bepaling in cycloplegie'. De commissieleden hebben allen de belangenverklaring zoals opgesteld in de 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' ingevuld en ondertekend. Deze belangenverklaringen liggen ter inzage bij de NVvO.

Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie

Hoofdstuk 2.1 Achtergrondinformatie refractie-afwijkingen

2.1.1 Definitie

Een refractie-afwijking is een fout in het brekingsstelsel van één of beide ogen waardoor het beeld dat het oog binnenkomt niet precies op het netvlies valt. Hierdoor ontstaat er een onscherp beeld dat te corrigeren is met een bril of contactlenzen.

Refractie-afwijkingen worden per sterkte geïnclassificeerd.

Men spreekt van een hypermetropie bij een sterkte boven de S+1 dioptrie en van een hoge hypermetropie bij een sterkte boven de S+6 dioptrieën. Myopie begint bij een sterkte vanaf S-0.75 dioptrieën en een hoge myopie bij een sterkte vanaf S-6 dioptrieën. Men spreekt van astigmatisme vanaf 1 dioptrie cilindersterkte of hoger. De sterktes tussen de S-0.75 dioptrie en S+1 dioptrie worden geïnclassificeerd als emmetropie¹.

| Refractie-afwijking | Dioptrieën |
|---------------------|--------------------------------|
| Emmetropie | $\geq S-0.75$ en $\leq S+1.00$ |
| Hypermetropie | $> S+1.00$ |
| Hoge hypermetropie | $> S+6.00$ |
| Myopie | $> S-0.75$ |
| Hoge myopie | $> S-6.00$ |

Tabel 1 Williams et al. (2015)¹

2.1.2 Epidemiologie

Myopie is de meest voorkomende refractie-afwijking. 30% van de Europese bevolking is myoop en dit percentage is stijgend. Van alle Europese personen met een myopie is 2.7% hoog myoop. Als specifiek op leeftijd gekeken wordt, neemt de prevalentie van myopie bij jongvolwassenen het snelst toe¹. Tussen de 25-29 jaar heeft al 47% van deze populatie een myope refractie-afwijking.

Hypermetropie komt in Europa bij 25% van de bevolking voor en astigmatisme bij 24% van de bevolking¹.

2.1.3 Oorzaken

Hypermetropie wordt veroorzaakt door een verkorte aslengte van het oog of door een te zwak brekende ooglens. Hierdoor wordt het licht niet scherp op het netvlies afgebeeld en ligt het brandpunt net achter het netvlies. Het scherptepunt ligt in het oneindige. Bij het gebruik van de accommodatie kan de brandpuntsafstand iets verplaatst worden doordat de ooglens boller wordt gemaakt met behulp van de musculus ciliaris.

Kinderen met een hypermetropie hebben over het algemeen een grotere accommodatie- amplitude dan kinderen met een myopie, waarbij een relatief lagere accommodatie nodig is².

Door het hogere accommodatieve vermogen is er meer kans op foutieve refractiebepaling waarbij bij kinderen met een hypermetropie een te lage hypermetrope waarde gemeten wordt en bij kinderen met een myopie een te hoge myope waarde gemeten wordt³.

Myopie wordt veroorzaakt door een verlengde aslengte van het oog of door een te sterk brekende ooglens. Hierdoor wordt het licht niet scherp op het netvlies afgebeeld en ligt het brandpunt net voor het netvlies. Het scherptepunt ligt nabij waardoor het zicht in de verte verminderd is³.

Astigmatisme wordt meestal veroorzaakt door een ellipsvormige cornea. Deze is in één richting sterker gekromd dan in de andere richting. Dit kan in elke richting aanwezig zijn, wat in graden aangegeven wordt. Doordat het licht niet in elke richting even scherp gebroken wordt valt het licht ook niet scherp op het netvlies. Dit geeft een vervorming van het beeld. De klachten zijn uiteenlopend. Astigmatisme kan in combinatie met hypermetropie of myopie voorkomen. Ongecorrigeerd astigmatisme kan naast wazig zien voor asthenope klachten, verstrooiing, hoofdpijn en monoculaire dubbelbeelden zorgen⁴.

2.1.4 Referenties / Literatuur

1. Williams, K., Verhoeven, V.J.M., Cumberland, P., Bertelsen, G., Wolfram, C., Buitendijk, G.H.S., Hofman, A., Duin van, C.M., Vingerling, J.R., Kupioers, R.W.A.M., Höhn, R., Mirshahi, A., Khawaja, A.P., Luben, R.N., Erke, M.G., Hanno von, T., Mahroo, O., Hogg, R., Gieger, C., Cougnard-Grégoir, A., Anastasopoulos, E., Bron, A., Dartigues, J.F., Korobelnik, J., Creuzot-Garcher, C., Topouzis, F., Delcourt, C., Rahi, F., Meitinger, T., Fletcher, A., Foster, P.J., Pfeiffer, N., Klaver, C.W. & Hammond, C.J. (2015). Prevalence of refractive error in Europe: the European Epidemiology Consortium. *European Journal of Epidemiology*, 30;305-315.
2. Yoo, G.S., Cho, M.J., Kim, S.U., and Baek, S.H. (2017). Cycloplegic Refraction in Hyperopic Children: Effectiveness of a 0.5% Tropicamide and 0.5% Phenylephrine Addition to 1% Cyclopentolate Regimen. *Korean Journal of Ophthalmology*, 31(3); 249-256.
3. Mimouni, M., Zoller, L., Horowitz, J., Wygnanski-Jaffe, T., Morad Y. & Mezer, E. (2016). Cycloplegic autorefraction in young adults: is it mandatory? *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254; 395-398.
4. Akinci, A., Güven, A., Degerliyurt, A., Kibar, E., Mutlu, M., Citirik M. (2008). The Correlation between headache and refractive errors. *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 12 (3); 290-293.
5. Asharlous, A., Hashemi, H., Jafarzadehpur, E., Mirzajani, A., Yekta, A., Nabovati, P., Khabazkhoob, M. (2016). Does astigmatism alter with cycloplegia? *Journal of Current Ophthalmology*, 28; 131-136.

Hoofdstuk 2.2 Achtergrondinformatie zenuwstelsel en werking van verschillende soorten oculaire druppels voor cycloplegie

2.2.1 Inleiding

Om de werking van de verschillende soorten oculaire druppels te begrijpen, wordt in deze paragraaf kort een klein gedeelte van de opbouw van het zenuwstelsel en de werking van de sympathicus en de parasympathicus besproken. Ook wordt de belangrijkste informatie over acetylcholine, muscarine- en alphareceptoren en de werking van de oculaire druppels weergegeven.

2.2.2 De opbouw van het zenuwstelsel

Het zenuwstelsel bestaat uit een afferent en efferent deel. Het afferente deel van het zenuwstelsel vervoert impulsen richting het centrale zenuwstelsel. Het efferente deel van het zenuwstelsel vervoert impulsen van het centrale zenuwstelsel af naar de doelorganen. Het efferente zenuwstelsel kan verdeeld worden in het somatische en autonome zenuwstelsel. Het somatische zenuwstelsel is het bewuste deel van het zenuwstelsel en voert bewuste acties uit. Het autonome zenuwstelsel is het onbewuste deel van het zenuwstelsel en voert onbewuste acties uit^{1,2}.

Het autonome zenuwstelsel kan worden onderverdeeld in het sympathisch zenuwstelsel (de sympathicus) en het parasympathisch zenuwstelsel (de parasympathicus). Beide onderdelen strekken zich uit in het centrale en het perifere zenuwstelsel^{1,2}.

2.2.3 De sympathicus en de parasympathicus

De parasympathicus reguleert de rust en opbouw van het lichaam en de sympathicus stuurt de activiteit en remt het herstel van het lichaam².

De parasympathicus zorgt met betrekking tot de ogen voor accommodatie, miosis, vasodilatatie en de traansecretie. De sympathicus zorgt bij de ogen voor mydriasis, inhibitie van de accommodatie, traanproductie, het aansturen van de spieren in de oogleden (musculus tarsalis superior en inferior) en de vasomotoriek van de orbita^{1,2}.

2.2.4 Acetylcholine

Acetylcholine is een neurotransmitter die zowel in de parasympathicus als in de sympathicus gevonden wordt. Acetylcholine stimuleert de receptor van een neuron. Het neuron activeert de spiercel, de klier cel en andere soorten cellen².

2.2.5 Muscarine- en alfareceptoren

Muscarinereceptoren die in en rond het oog worden gevonden liggen op de musculus sphincter pupillae, de musculus ciliaris, en de glandula lacrimalis. Stimulatie van deze receptoren leidt tot miosis, accommodatie en traansecretie².

Stimulatie van de alfareceptoren in en rond het oog leidt tot contractie van de musculus dilatator pupillae, vermindering van de productie van humor aquosus (kamervocht), constrictie van de conjunctivale bloedvaten en constrictie van de musculi tarsalis. Dit zorgt achtereenvolgens voor:

mydriasis, vermindering van de oculaire druk, het blanker worden van de conjunctiva en verwijding van de lidspleet².

2.2.6 Parasympatholytica

Atropinesulfaat, cyclopentolaat hydrochloride en tropicamide, hierna te noemen atropine, cyclopentolaat en tropicamide, zijn parasympatholytica. Ze binden aan de muscarinereceptoren zonder ze te activeren en blokkeert de werking van acetylcholine. Ze schakelen zo de mogelijkheid om te accommoderen en de pupil te vernauwen uit. Dit zorgt voor cycloplegie en mydriasis².

2.2.7 Sympathomimetica

Fenylefrine hydrochloride, hierna te noemen fenylefrine, is een sympathicomimeticum. Het stimuleert de alfareceptoren door directe stimulatie. Dit zorgt voor mydriasis².

2.2.8 Referenties / Literatuur

- 1 <https://wetenschap.infonu.nl/anatomie/136111-zenuwstelsel-het-autonome-zenuwstelsel.html> (2019 geraadpleegd)
- 2 Luiten, M.L.F.B., Trap, N.H., Worp, van der EC.J., and Gutter, M. (1999). *Geneesmiddelen en het oog*. Deel 1: Diagnostische Farmaca. Derde druk, ISBN 90-76252-22-X.

Hoofdstuk 2.3 Criteria cycloplegische oogdruppels

In samenwerking met de klankbordgroep en TNO zijn de volgende criteria, waaraan de cycloplegische oogdruppels moeten voldoen, opgesteld.

1. De oogdruppel moet de accommodatie zodanig uitschakelen dat de optimale refractie in cycloplegie gemeten kan worden. De optimale refractiewaarde in cycloplegie is:
 - de hoogste refractiewaarde bij patiënten met een hypermetropie
 - de laagste refractiewaarde bij patiënten met een myopie
 - de astigmatische waarde gemeten in dagelijkse omstandigheden, waarmee de patiënt de hoogste visus behaalt.
2. De oogdruppel moet veilig in gebruik zijn.
3. Zowel de inwerktijd als de uitwerktijd van het cycloplegicum moet zo kort mogelijk zijn om de patiënt zo min mogelijk te belasten.

Aan de hand van deze drie punten wordt de werking van atropine, cyclopentolaat en tropicamide getoetst. Hoewel fenylefrine vooral een mydriaticum is en geen cycloplegicum, wordt het in onderzoeken regelmatig gebruikt. Mogelijk versterkt fenylefrine de werking van cycloplegische druppels. Dit is de reden dat fenylefrine in de literatuursearch van deze richtlijn wordt meegenomen.

Bij het opstellen van de aanbevelingen voor deze richtlijn is rekening gehouden met bovenstaande criteria.

Hoofdstuk 3 Refractie in cycloplegie

Hoofdstuk 3.1 Effectiviteit druppels bij hypermetropie, myopie en astigmatisme bij verschillende leeftijden

3.1.1 Inleiding

De refractie kan het meest betrouwbaar worden bepaald met gebruik van cycloplegie. Bij verschillende refracties zorgt cycloplegie ervoor dat de meting uitgevoerd kan worden, zonder de invloed van accommodatie. Zonder het gebruik van cycloplegie ontstaat vaak, door overaccommodatie, een myopic shift, ofwel een verschuiving van de refractiewaarde naar myopie^{1,2}. Bij een hypermetrope refractie-afwijking blijkt dat in bijna alle gevallen een hogere sterkte gemeten wordt bij refractie in cycloplegie dan zonder cycloplegie. De hypermetropie kan onderschat worden en er kan zonder cycloplegie in sommige gevallen zelfs een myope waarde gemeten worden. De myopie kan daarentegen overschat worden.

Doordat er verschil is in de effectiviteit en de werking van verschillende cycloplegische druppels hebben we de volgende uitgangsvragen opgesteld.

Uitgangsvragen

Welke oogdruppel(s) moet(en) gebruikt worden om de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten met respectievelijk hypermetropie, myopie en astigmatisme?

Welke oogdruppel(s) moet(en) gebruikt worden om de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten van: 0-1, 1-10, 10-20, 20-50 en > 50 jaar?

3.1.2 Methode

Via PubMed.com is gezocht naar onderzoeken, waarbij specifiek gekeken werd naar de refractiewaardes met verschillende cycloplegische druppels bij verschillende leeftijden. Gehanteerde zoektermen zijn myopia, hyperopia, astigmatism, refraction, cyclopentolate, atropine, tropicamide en phenylephrine. Er is veel literatuur beschikbaar. De hoeveelheid literatuur verschilt echter per type cycloplegische druppel. Meer onderzoeken zijn uitgevoerd met cyclopentolaat¹⁻¹¹ dan met tropicamide^{4,5,8,9,11}, fenylefrine^{5,6,9,12} of atropine^{4,7}. Er zijn in totaal 14 bruikbare artikelen gevonden.

3.1.3 Kwaliteit van bewijs

Uit het literatuuronderzoek kwam één recente meta-analyse¹¹ naar voren. In deze analyse is gebruikt gemaakt van 3 randomized controlled trials en 3 case controle studies. De refracties met cyclopentolaat en tropicamide zijn bij meerdere leeftijdsgroepen beoordeeld (4-7 maanden, 6-15 jaar en 21-50 jaar). Dit geeft een breed overzicht van het effect van cyclopentolaat en tropicamide bij de verschillende leeftijdsgroepen. De patiëntenaantallen zijn echter niet bij alle studies even groot (N=20,25,29,30,37,1907).

In dit hoofdstuk zijn vier prospectieve studies^{2,3,9,13} gebruikt. Een onderzoek met een redelijk tot grote omvang is van Ciner et al., (2016)¹³ waarbij patiënten (leeftijd 4 of 5 jaar) met een emmetropie (N=248) en een hypermetropie (N=244) zijn onderzocht. Er werd bij deze kinderen een uitgebreid orthoptisch onderzoek uitgevoerd. De drie andere onderzoeken^{2,3,9} hebben alleen gebruik gemaakt

van cyclopentolaat 1% om de objectieve refractie te bepalen. Asharlous et al., (2016)⁹ hadden daarbij een uiteenlopende leeftijdsgroep van 3 tot 59 jaar maar beschikten niet over een controlegroep. De twee retrospectieve studies^{5,10} die uit de literatuursearch naar voren zijn gekomen omvatten grote studiepopulaties (N=308⁵, N=5999¹⁰) met een Chinese etniciteit. Hu et al., (2015)¹⁰ hebben de objectieve refractie met en zonder cyclopentolaat 1% gemeten bij patiënten van 4-18 jaar. Yoo et al., (2017)⁵ hebben de refractie na druppelen met cyclopentolaat 1% vergeleken met de refractie na druppelen met een combinatie van cyclopentolaat 1%, tropicamide 0,5% en fenylefrine 0,5% bij kinderen met een gemiddelde leeftijd van 4 jaar.

Klinische onderzoeken zijn ook toegevoegd in de literatuursearch^{6,7,8,12,14}. Sanfilippo et al., (2014)⁸ hebben in een klinisch onderzoek een groot aantal patiënten (1295 Australische tweelingen) onderzocht. Er zijn echter twee verschillende leeftijdsgroepen vergeleken en twee verschillende druppels gebruikt. In de groep van 13 jaar is er 1% cyclopentolaat gebruikt en in de groep van 25 jaar is er 1% tropicamide gebruikt.

Een klinisch sterk onderzoek is van Cotter et al., (2011)¹⁴. Er zijn 8491 kinderen van 6 maanden tot 6 jaar oud onderzocht. Er is vooral gekeken naar de relatie van de mate van hypermetropie ten opzichte van de kans op het ontstaan van een esotropie.

Twee onderzoeken welke minder groot zijn, zijn van Chen et al., (2011)⁶ en Fan et al., (2004)⁷. Het gerandomiseerde onderzoek van Chen et al., (2011)⁶ heeft de resultaten van de objectieve refracties van 266 neonaten vergeleken met en zonder cycloplegie. Er is gedruppeld met cyclopentolaat 0,5% en fenylefrine 2,5%. Fan et al., (2004)⁷ hebben een vergelijkend onderzoek gedaan bij 25 Chinese kinderen van 2 tot 10 jaar met atropine 1% en met cyclopentolaat 1%.

Het klinische onderzoek van Huang et al., (2007)¹² heeft onderzoek gedaan op het effect van pupilgrootte op de corneale veranderingen. Dit is enkel met mydriatica vergeleken en niet met cycloplegie.

3.1.4 Samenvatting literatuur

Hypermetropie

Ongecorrigeerde hypermetropie kan voor een vermindering van de visus, het stereozien en het accommodatievermogen zorgen¹³. Ciner et al. (2016, N=492)¹³ hebben patiënten met een hypermetropie (N=244) en emmetropie (N=248) onderzocht. Bij deze patiënten zijn de visus monoclair veraf en binoclair nabij, het stereozien en het accommodatievermogen gemeten. Deze metingen waren bij de hypermetrope groep allemaal verminderd ($P < 0.001$). Tevens zorgt een hogere hypermetropie ook voor meer risico op een esotropie. Cotter et al. (2011, N=8491)⁽¹⁴⁾ vonden dat het relatief risico (OR) 6.4 is (CI 95%) voor de kans op een esotropie bij een hypermetrope sterkte van +2.00 tot +3.00 dioptrieën in vergelijking met een hypermetrope sterkte van 0.00 tot +1.00 dioptrie. De kans op een esotropie neemt sterk toe per dioptrie toename van de hypermetropie. Bij een hypermetrope sterkte van +5.00 dioptrie stijgt het relatieve risico zelfs naar 122 (OR, CI 95%).

Latente hypermetropie is zonder cycloplegie niet betrouwbaar te bepalen. Tussen de refractiemeting met en zonder cycloplegie zit vaak een verschil bij de hypermetrope refracties. Dit is gebleken uit een onderzoek van Mimouni et al. (2015)³, waarbij jongvolwassenen (N=700, 18-21 jaar) zijn gemeten zonder en met cyclopentolaat 1% (2x gedruppeld met een interval van 10 minuten). De hypermetropie was statistisch significant ($P < 0.001$) hoger bij refractie met cyclopentolaat 1% dan bij refractie zonder

cyclopentolaat 1%. Het verschil was het grootst bij de matige hypermetrope sterktes (+2.00 tot +5.00 dioptrieën) met 1.71 ± 1.18 dioptrie verschil.

Soms kan het gebruik van cyclopentolaat 1% de volledige accommodatie niet compleet uitschakelen. Er zijn een aantal onderzoeken geweest waarbij gekeken is wat het effect van accommodatief scheelzien, leeftijd en hoge hypermetropie (>5 dioptrieën) is op de mate van cycloplegie⁴⁻⁷. Yoo et al. (2017)⁵ hebben onderzoek gedaan naar de effectiviteit van verschillende druppelinterventies bij kinderen tot 13 jaar (N=308). Bij kinderen onder de vijf jaar (P=0.001), kinderen met een hoge hypermetropie (P=0.005) of kinderen met een volledig accommodatieve esotropie (P=0.009) is een significant hoger sferisch equivalent (SE) gemeten wanneer er meerdere malen cyclopentolaat 1% gedruppeld werd (3-4x gedruppeld met een interval van 15 minuten) dan wanneer er eenmalig gedruppeld werd met cyclopentolaat 1% of wanneer er gedruppeld werd met cyclopentolaat 1% in combinatie met tropicamide 0,5% / fenylefrine 0,5% (2-3x gedruppeld met een interval van 15 minuten). De gemiddelde cycloplegische refractie bij de combinatie druppels was $+1.25 \pm 0.89$ dioptrieën (N=223). De gemiddelde cycloplegische refractie na meerdere keren druppelen met cyclopentolaat 1% was $+1.70 \pm 1.03$ dioptrieën (N=85) (Yoo et al., 2017)⁵.

Sani et al. (2016)⁴ suggereren dat kinderen tot vijf jaar een grote accommodatieamplitude hebben, maar dit moet verder onderzocht worden. Bij kinderen boven de 5 jaar meten zij na druppelen met atropine 1% (2 dagen voor het onderzoek 2dd gedruppeld en 1x in de ochtend van het onderzoek) geen significant hogere hypermetropie dan in vergelijking met de combinatiedruppel van cyclopentolaat 1%/tropicamide 1% bij dezelfde kinderen (2x gedruppeld met een interval van 5 minuten) ($+4.73 \pm 2.1$ dioptrie versus $+4.54 \pm 1.9$ dioptrie). Wanneer alle resultaten bekeken worden blijkt dat 14 van de 63 patiënten een hoge hypermetropie hadden. Van deze groep zijn er twee patiënten waarbij druppelen met atropine 1% een hogere hypermetrope waarde ($+1.25/ +1.75$ dioptrie) geeft dan wanneer ze gedruppeld werden met cyclopentolaat 1%. Deze twee patiënten hadden een zeer hoge hypermetropie (>+9.75 dioptrieën). Het is niet bekend of deze patiënten een accommodatieve esotropie hadden.

Andere onderzoeken (Chen et al., 2011, N=81)⁶ bewijzen dat de cyclopentolaat 1% op zichzelf staand een minder cycloplegisch effect geeft dan wanneer deze gecombineerd wordt met tropicamide of fenylefrine (2x gedruppeld met een interval van 10 minuten).

Fan et al. (2004, N=25)⁷ hebben ook patiënten met een accommodatieve esotropie en een gemiddelde hypermetropie van meer dan 5 dioptrieën gemeten. Zij zien dat de refractie hoger is na het druppelen met atropine 1% (P<0.001) (3 dagen voor het onderzoek 2dd gedruppeld) dan wanneer de refractie na cyclopentolaat 1%/ tropicamide 1% (3x gedruppeld met een interval van 15 minuten) of zelfs alleen met tropicamide 0,5%/ fenylefrine 0,5% (3x gedruppeld met een interval van 15 minuten) ($+5.71 \pm 1.90$ dioptrie, $+5.29 \pm 1.89$ dioptrie, $+5.11 \pm 2.04$ dioptrie). Er was geen statistisch significant verschil aanwezig als de kinderen boven de 5 jaar waren (P>0.050) of geen accommodatief strabismus hebben (P=0.258) tussen de tropicamide 0,5%/fenylefrine 0,5% en tropicamide 1%/cyclopentolaat 1% druppels.

Het meest recente onderzoek van Minderhout et al., (2019)¹⁵ vergelijkt de refractiewaarden na druppelen met atropine 0,5% ten opzichte van druppelen met cyclopentolaat 1% (2 keer gedruppeld met interval van 5 minuten) en cyclopentolaat 1% gecombineerd met tropicamide 1% (1 druppel met

interval van 5 minuten). In dit gerandomiseerde dubbelblind onderzoek zijn kinderen ($n=67$) tussen de 3 en 6 jaar onderzocht. Bij alle kinderen werd in het ene oog twee keer cyclopentolaat 1% ($+1.74 \pm 1.35$ dioptrie) en in het andere oog cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% ($+1.77 \pm 1.34$ dioptrie) gedruppeld. Na 40-50 minuten werd de refractie gemeten. Na twee weken werd bij alle kinderen hetzelfde onderzoek uitgevoerd maar was er 2 dagen van te voren 2 keer per dag gedruppeld met atropine 0,5% ($+2.15 \pm 1.43$ dioptrie, 2.10 ± 1.38 dioptrie); de laatste druppel werd 90 minuten voor het onderzoek gegeven. De resultaten zijn gebaseerd op etniciteit, pigmentatie van de huid (licht, matig, donker) en of huilen invloed heeft op de refractie. Atropine 0,5% bleek bij alle groepen de hoogste hypermetropische waarde te geven. De atropine 0,5% uitkomst was echter gelijk aan de meting met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% combinatie bij matig en licht gepigmenteerde kinderen zelfs als ze hadden gehuild. De meting met 2 keer cyclopentolaat 1% was alleen bij de licht gepigmenteerde kinderen net zo effectief als de meting met atropine 0,5%.

Ondanks dat tropicamide minder effectief is voor cycloplegie blijkt uit dit onderzoek¹⁵ toch dat er geen lagere hypermetropische waarden worden gemeten in combinatie met cyclopentolaat 1%. Wanneer de refractiemeting met 2 keer druppelen met cyclopentolaat 1% wordt vergeleken met de refractiemeting na druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% is de cycloplegie zelfs bij huilende kinderen met een donker gepigmenteerde huid gelijk. Dit kan verklaard worden door de positieve eigenschappen van tropicamide. Tropicamide heeft een mindere binding met pigment en een snellere verplaatsing door het hoornvlies heen dan cyclopentolaat 1%.

Wanneer de volwassen leeftijd wordt bereikt blijkt de cycloplegie-meting met tropicamide 1% (1x gedruppeld) of zonder cycloplegische interventie niet significant te zijn ($+0.08 \pm +0.41$ dioptrie⁸). Dit geldt echter voor de groep van 20 jaar en ouder. Bij patiënten in de leeftijd van 13-19 jaar is er wel een significant verschil in refractie met of zonder cycloplegie (cyclopentolaat 1%) gemeten. (Sanfilippo et al., 2014. $N=1295$)⁸. Deze leeftijdscategorie neigt nog sterk naar overaccommodatie wanneer de refractie zonder cycloplegie wordt gemeten. Onder de 19 jaar was het verschil met en zonder cycloplegische refractie $+0.31 \pm 0.54$ dioptrie⁸.

Naarmate de leeftijd toeneemt en de refractie met en zonder cycloplegie bij de presbyope (>50 jaar) patiëntengroep wordt uitgevoerd, blijkt er geen statistisch significant verschil in refractie te zijn met of zonder cycloplegie^{1,9}. Fotouhi et al., (2012)¹ meten dat de refractie met en zonder cyclopentolaat 1% (2x gedruppeld met een interval van 5 minuten) tot 46 jaar $+0.4$ dioptrieën verandert na cycloplegie. Vanaf 46 jaar daalt deze verandering in cycloplegie naar $+0.2$ dioptrieën.

Er zijn niet veel onderzoeken naar de cycloplegische refractieafwijkingen van kinderen onder de 1 jaar. Chen et al. (2011)⁶ hebben wel onderzoek gedaan bij 185 neonaten. Deze gezonde neonaten waren tussen de 1 en 6 dagen oud en kregen allemaal een refractiemeting. Van de 185 patiënten zijn er 81 nogmaals in cycloplegie gemeten met cyclopentolaat 0,5% en fenylefrine 2,5% (2x gedruppeld met een interval van 10 minuten). Beide groepen bleken in cycloplegie een hogere hypermetropische refractie te hebben⁶.

Myopie

Zonder cycloplegie lijkt het sferisch equivalent vaak veel hoger myoop te zijn dan dit daadwerkelijk is. Vooral bij jonge kinderen is er een groot verschil in myope refractie met en zonder cycloplegie, omdat de accommodatie bij jonge kinderen nog sterker is. Bij het ouder worden blijken er nog steeds overcorrecties bij patiënten met een myopie voor te komen en kunnen patiënten met een hypermetropie nog steeds foutief in deze categorie worden ingedeeld (Fotouhi et al., 2012. N=3501)¹.

Er zijn meerdere grote onderzoeken^{2,10} gedaan waarbij vergelijkingen zijn gemaakt naar de mate van myopie voor en na cycloplegie. In een groot onderzoek van Hu et al., (2015, N=5999)¹⁰, waarbij cycloplegische refractie is uitgevoerd met en zonder cyclopentolaat 1% (3x gedruppeld) bij kinderen van 4-18 jaar, blijkt dat 66% van de kinderen bij wie zonder cycloplegie een myopie gemeten werd, met cycloplegie veel minder myopie gemeten werd. Van deze groep werd in cycloplegie bij 18% emmetropie en bij 16% hypermetropie gemeten.

Bij Zhu et al., (2016)² is ook een vergelijking gemaakt van de refractiewaarden met en zonder cyclopentolaat 1% (2x gedruppeld met een interval van 5 minuten en een 3^e maal indien de pupil kleiner was dan 6 mm of nog pupilreactie toonde). Uit dit onderzoek (N=1565) bleek dat er na cycloplegie bij 23% van de kinderen tussen de 6-21 jaar minder myopie aanwezig was.

Een lichte vorm van cycloplegie is al genoeg om de daadwerkelijke myope refractie te achterhalen. De reden hiervoor is dat bij patiënten met een myopie de accommodatieve barrière eerder doorbroken kan worden dan bij patiënten met een hoge hypermetropie, waarbij minstens met cyclopentolaat 1% gedruppeld moet worden om de daadwerkelijke refractie te meten¹². Het gebruik van tropicamide 0,5% geeft bij patiënten met een myopie voldoende cycloplegie om de juiste refractie-afwijking te meten. Uit de meta-analyse van Yazdani et al., (2017)¹² waarbij de kinderen van 6 tot 15 jaar (N=20,25,29,30,37,1907) gemeten zijn, blijkt geen statistisch significant verschil aanwezig te zijn bij patiënten met een myopie, wanneer de refractie gemeten wordt met tropicamide 0,5%/1% of met cyclopentolaat 1%. Het voordeel van het gebruik van tropicamide is de snellere cycloplegische werking ten opzichte van cyclopentolaat.

Het onderzoek van Sanfilippo et al., (2014)⁸ laat aan de hand van de resultaten zien dat er boven de 20 jaar minder verschil in refractie zit, wanneer de refractie met en zonder tropicamide 1% (1x gedruppeld) gemeten wordt ($+0.02 \pm 0.45$ dioptrie). De groep onder de 19 jaar had een verschil in refractie met en zonder cyclopentolaat 1% van $+0.23 \pm 0.48$ dioptrie.

Astigmatisme

De mate van astigmatisme kan veranderen na het gebruik van cycloplegische druppels. Bij patiënten met een hypermetropie is deze verandering groter dan bij patiënten met een myopie. Indien de refractiewaarde verandert komt dit vooral voor bij astigmatisme volgens de regel (180°) en tegen de regel (90°). De schuine assen zijn minder gevoelig voor verandering van de refractiewaarde. Dit kan verklaard worden door het accommodatief astigmatisme. Verschuivingen volgens de regel worden veroorzaakt door verschuivingen over de horizontale as van de ooglenzen. De cycloplegie zorgt ervoor dat de accommodatie wegvalt, waardoor de zonulavezels een andere werking op de ooglenzen krijgen (Asharlous et al., 2016. N=195)⁹.

Veranderingen van de schuine as na cycloplegie kunnen veroorzaakt worden door artefacten zoals veranderingen van de hoofstand. De pupilgrootte kan ook effect hebben op de mate van astigmatisme. Doordat er een grotere pupilopening is kan een groter/ander deel van de ooglenzen gemeten worden. Zo kunnen ook hogere order aberraties bij dilatatie ontstaan⁹.

Huang et al. (2007)¹² hebben onderzocht of er corneaveranderingen ontstaan na het gebruik van mydriatica. In dit onderzoek (N=44) is gebruik gemaakt van fenylefrine omdat deze druppel het minste cycloplegische effect heeft. Zo kon gekeken worden of alleen de pupilgrootte-veranderingen ook invloed hadden op de veranderingen in sterkte. Er was verandering in de musculus ciliaris te zien, waardoor de pupilgrootte toenam. Daarnaast bleek ook de diepte van de voorste oogkamer te veranderen. De cornea veranderde echter niet. Fenylefrine is een goed mydriaticum omdat de pupildilatatie voldoende is. Het cycloplegische effect van fenylefrine is te gering voor een cycloplegische refractie. Wanneer wel met cycloplegische druppels werd gedruppeld kwamen er wel corneaveranderingen voor. Dit kan veroorzaakt worden door het accommodatief astigmatisme^{9,12}. De cycloplegie werkt op de crystalline lens en geeft een contractieve kracht op het scleral spur via de musculus ciliaris. Hierdoor krijgt het trabekelsysteem een contractie en trekt dit aan de corneale limbus waardoor de corneale parameters veranderen¹².

3.1.5 Conclusies uit de literatuur

- Tot de leeftijd van 50 jaar geeft de cyclopentolaat 1% bij hypermetrope patiënten de betrouwbaarste objectieve refractie.
- Patiënten jonger dan vijf jaar, patiënten met een hoge hypermetropie en patiënten met een accommodatief strabismus hebben een sterkere accommodatie. Bij deze patiëntengroepen geeft éénmaal druppelen met cyclopentolaat 1% meestal geen volledige cycloplegie. De combinatie cyclopentolaat 1% met tropicamide 1%, meerdere keren druppelen met cyclopentolaat 1% (met een interval van 10 minuten) of druppelen met atropine 0,5% of 1% wordt geadviseerd afhankelijk van de mate van pigmentatie.
- Bij de patiënten boven de 5 jaar met myopie blijkt druppelen met tropicamide 1% voldoende te zijn voor een nauwkeurige objectieve refractie.
- Bij patiënten met astigmatisme kan refractie in cycloplegie een verandering van de mate van astigmatisme geven.
- Bij patiënten met een presbyopie (>50 jaar) is refractie in cycloplegie niet meer relevant.

3.1.6 Overwegingen

- Er is veel bewijs aanwezig dat cyclopentolaat gebruikt wordt voor de objectieve refractie. De keuze voor aanvullende druppels zullen gemaakt moeten worden aan de hand van iriskleur, in- en uitwerktijd, bijwerkingen en contra-indicaties.
- In de literatuur komt geen eenduidige lijn naar voren voor het aantal keren druppelen en de intervallen tussen de toediening van de druppels. De uitkomsten van de mate van refractie-afwijkingen met de verschillende druppels dienen in overweging genomen te worden.
- In de literatuur wordt gesproken over combinatiepreparaten met fenylefrine 0,5%. Dit percentage wordt echter niet in de Nederlandse oogzorg toegepast.
- Er is niet veel literatuur beschikbaar over de bewijsvoering om atropine 1% vaker te gebruiken in plaats van cyclopentolaat 1% al dan niet in combinatie met tropicamide 1%. Wanneer de

resultaten van het orthoptisch onderzoek niet voldoende zijn en er mogelijk een hogere hypermetropie aanwezig is, kan dit een reden zijn om te druppelen met atropine 0,5% of 1% voor refractie in cycloplegie.

- Ondanks dat er veel bewijs is dat bij myopie een nauwkeurige objectieve cycloplegische refractie met tropicamide 1% uitgevoerd kan worden bij patiënten ouder dan 6 jaar, zou bij een accommodatiespasme of afwijkend orthoptisch onderzoek overwogen moeten worden alsnog cyclopentolaat 1% te druppelen voor cycloplegische refractie.

3.1.7 Aanbevelingen

- Omdat tijdens de eerste cycloplegische refractie nog niet zeker is welke refractie-afwijking een patiënt heeft (myopie of hypermetropie), is het aanbevolen om bij de eerste cycloplegische refractie tenminste te druppelen met cyclopentolaat 1%.
- In de literatuur wordt het sterk aanbevolen om bij patiënten met een:
 - hoge hypermetropie
 - accommodatief strabismus
 - leeftijd onder de 5 jaar
 voor de refractie in cycloplegie te druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% met een interval van 5 minuten. Bij patiënten met een hoge hypermetropie en/of met een accommodatief strabismus kan er ook voor gekozen worden om tenminste tweemaal te druppelen met cyclopentolaat 1% met een interval van 10-15 minuten.
- Bij bovenstaande groep kan ervoor gekozen worden om, bij afwijkend orthoptisch onderzoek, te druppelen met atropine 0,5% of 1% voor de refractie in cycloplegie. In een enkel geval zal een nog hogere hypermetrope waarde gemeten worden.
- Het wordt aanbevolen om bij patiënten met een myopie, ouder dan 5 jaar, de refractie te meten met tropicamide 1%.
- Bij astigmatische veranderingen na cycloplegie wordt geadviseerd om de waarde van het astigmatisme van de refractie zonder cycloplegie aan te houden.

3.1.8 Referenties / Literatuur

1. Fotouhi, A., Morgan, I.G., Iribarren, R., Khabazkhoob, M., & Hashemi, H. (2012). Validity of noncycloplegic refraction in the assessment of refractive errors: The Tehran Eye Study. *Acta Ophthalmologica*, 90(4); 380-386.
2. Zhu, D., Wang, Y., Yang, X., Yang, D., Guo, K., Guo, Y., Jing, X. & Pan, C.W. (2016). Pre- and Postcycloplegic Refractions in Children and Adolescents. *PloS one*, 11(12).
3. Mimouni, M., Zoller, L., Horowitz, J., Wygnanski-Jaffe, T., Morad, Y., & Mezer, E. (2015). Cycloplegic autorefraction in young adults: is it mandatory?. *Graefe's Archive Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(2); 395-398.
4. Sani, R.Y., Hassan, S., Habib, S.G. & Ifeanyichukwu, E.P. (2016). Cycloplegic effect of atropine compared with cyclopentolate-tropicamide combination in children with hypermetropia. *Nigerian Medical Journal*, 57(3); 173-177.

5. Yoo S.G., Cho, M.J., Kim, U.S. & Baek, S.H. (2017). Cycloplegic Refraction in Hyperopic Children: Effectiveness of a 0.5% Tropicamide and 0.5% Phenylephrine Addition to 1% Cyclopentolate Regimen. *Korean Journal of Ophthalmology*, 31(3); 249-256.
6. Chen, J., Xie, A., Hou, L., Su, Y., Lu, F., & Thorn F. (2011). Cycloplegic and Noncycloplegic Refractions of Chinese Neonatal Infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5)5. 2456-2461.
7. Fan, D.S.P., Rao, S.K., Joan, S.K.N., Yu, C.B.O. & Lam, D.S.C. (2004). Comparative study on the safety and efficacy of different cycloplegic agents in children with darkly pigmented irides. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 32(5); 462-467.
8. Sanfilippo, P.G., Chu, B.S., Bigault, O., Kearns, L.S., Boon, M.Y., Young, T.L., Hammond, C.J., Hewitt, A.W., & Mackey, D.A., (2014). What is the appropriate age cut-off for cycloplegia in refraction? *Acta Ophthalmologica*, 92(6): 458-462.
9. Asharlous, A., Hashemi, H., Jafarzadehpur, E., Mirzajani, A., Yekta, A., Nabovati, P. & Khabazkhoob, M. (2016). Does astigmatism alter with cycloplegia? *Journal of Current Ophthalmology*, 28(3); 131-136.
10. Hu, Y.Y., Wu, J.F., Lu, T.L., Wu, H., Sun, W., Wang, X.R., Bi, H.S., & Jonas, J.B. (2015). Effect of Cycloplegia on the Refractive Status of Children: The Shandong Children Eye Study. *PLoS One*, 10(2).
11. Yazdani, N., Sadeghi, R., Momeni-Moghaddam, H., Zarifmahmoudi, L. & Ehsaei, A. (2017). Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia; a systematic review and meta-analysis. *Journal of Optometry*, 11(3), 135-143.
12. Huang, R.Y.C. & Lam, A.K.C., (2007). The effect of mydriasis from phenylephrine on corneal shape. *Clinical and Experimental Optometry*, 90(1); 44-48.
13. Ciner, E.B., Kulp, M.T., Maguire, M., Pistilli, M., Candy, T.R., Moore, B., Ying, G., Quinn, G., Orlansky, G. & Cyert, L. (2016). Visual Function of Moderately Hyperopic 4- and-Year-Old Children in the Vision in Preschoolers. *American Journal of Ophthalmology*, 170; 143-152.
14. Cotter, S., Varma, R., Tarczy-Hornoch, K., McKean-Cowdin, R., Lin, J., Wen, G., Wei, J., Borchert, M., Azen, S., Torres, M., Tielsch, J.M., Friedman, D.S., Repka, M.X., Ibrionke, J.K.J. & Giordano, L. (2011). Risk Factors Associated with Childhood Strabismus: The Multi Ethnic Pediatric Eye Disease and Baltimore Pediatric Eye Disease Studies. *Ophthalmology*, 118(11); 2251-2261.
15. Minderhout, H.M., Joesse, M.V., Grootendorst, D.C., & Schalijs-Delfos, N.E. (2019). A randomized clinical trial using atropine, cyclopentolate, and tropicamide to compare refractive outcome in hypermetropic children with a dark iris; skin pigmentation and crying as significant factors for hypermetropic outcome. *Strabismus*, 1-12.

Hoofdstuk 3.2 Iriskleur

3.2.1 Inleiding

Het gebruik van cycloplegie werkt niet altijd even snel of even goed bij elke patiënt. Buiten de refractie en leeftijd (zoals besproken in H 3.1) is ook de iriskleur een variabele voor de werking van de cycloplegie. In dit hoofdstuk wordt beschreven met welke oogdruppel(s) de optimale refractie in cycloplegie wordt gemeten bij patiënten met een lichte iriskleur en bij patiënten met een donkere iriskleur.

Uitgangsvraag

Met welke oogdruppel(s) is de optimale refractie in cycloplegie te meten bij: patiënten met een lichte iriskleur en bij patiënten met een donkere iriskleur?

3.2.2 Methode

Via Pubmed is gezocht naar literatuur waarin specifiek gekeken is welke oogdruppel(s) de optimale refractie geeft (geven) in cycloplegie bij patiënten met een lichte iriskleur en bij patiënten met een donkere iriskleur. De gehanteerde zoektermen zijn: iris color, cyclopegia, cycloplegic, tropicamide, atropine, phenylephrine, cyclopentolate, brown iris, light iris en blue iris.

De search leverde in totaal 18 relevante artikelen op. Daarvan werden 6 artikelen op grond van relevantie voor de beantwoording van de uitgangsvraag geselecteerd.

3.2.3 Kwaliteit van bewijs

Kwaliteit van bewijs is laag. Er is beperkte literatuur beschikbaar en in deze literatuur zijn geen grote patiënten aantallen onderzocht.

De hoeveelheid literatuur verschilt per type iriskleur. Met name over de donkere irissen is redelijk wat literatuur beschikbaar. Er zijn vijf bruikbare artikelen gevonden ^{2,3,4,5,6,7}.

De hoeveelheid literatuur over de lichte iriskleur is zeer beperkt. Het meest relevante artikel is van Manny et al., (1993)⁶. Dit artikel vergelijkt een patiëntengroep met een lichte iriskleur met een patiëntengroep met een donkere iriskleur. Het betreft een vergelijkend onderzoek waar 39 proefpersonen aan mee hebben gedaan. 35 volwassenen en 4 kinderen. Onderzocht werd wat de restaccommodatie was na het druppelen met cyclopentolaat 1% bij patiënten met lichte en donkere iriskleur. De overige druppels worden niet meegenomen in dit onderzoek. Dit is echter wel een gedateerd onderzoek.

Hug et al., (2007)⁴ vergelijken de pupildiameter bij het gebruik van cyclopentolaat 1% versus een toevoeging van tetracaïne 0,5% en ook versus een toevoeging van fenylefrine 2,5% bij 35 patiënten. De uitslagen van deze druppels zijn ook vergeleken in de groepen met lichte en donkere iriskleuren.

Voor de donkere iriskleuren is naast de pupildiameter ook literatuur beschikbaar over het effect van de cycloplegische refractie.

Een oude studie welke wel duidelijke resultaten laat zien bij 19 Afro Amerikaanse kinderen (gemiddeld 8 jaar oud) is van Kleinstein et al., (1999)⁷. Na een half uur is beoordeeld wat voor effect de tropicamide 0,5% en cyclopentolaat 1% heeft op de refractie en de pupilreacties. Er is echter niet

gekeken of deze druppels, wanneer deze onafhankelijk van elkaar gegeven worden, een andere uitslag zouden geven.

Fan et al., (2004)³ hebben een vergelijkend onderzoek gedaan naar de cycloplegische refractie en de pupildiameter van verschillende druppelcombinaties bij 25 patiënten met donkere iriskleuren. De combinatie tropicamide 0,5%/fenylefrine 0,5%, tropicamide 1%/cyclopentolaat 1% en van atropine 1%.

Lojaroenwanit et al., (2016)⁵ hebben gekeken naar de refractie, pupilreacties en de toename van de pupildiameter na het gebruik van cyclopentolaat 1% 60 kinderen met een donkere iriskleur. Deze uitslagen zijn gemeten voor de druppels en over een periode van tijd tot 110 minuten na de druppels. Mohan et al., (2011)² onderzoeken hoeveel druppels cyclopentolaat 1% nodig zijn bij patiënten met donkere irissen. Ze lieten 51 patiënten drie keer terugkomen om met verschillende aantallen druppels te beoordelen wanneer de maximale cycloplegie bereikt werd.

3.2.4 Samenvatting literatuur

Melanine

Luiten (1999)¹ beschrijft de mate waarin cycloplegische druppels zich binden aan melanine. Dit wordt in 3 groepen ingedeeld.

- Groep 1: personen met een lichte huid en een lichte (blauwe of grijze) iris
- Groep 2: personen met een lichte huid en een donkere (bruine) iris
- Groep 3: personen met een donkere huid en een donkere (bruine) iris.

Vermoedelijk door de binding van de cycloplegische druppels aan melanine duurt het langer voordat de mydriasis en cycloplegie optreden bij personen met een donkere iris. De cycloplegie en mydriasis zullen ook langer aanhouden omdat het afgifte-effect langer aanhoudt. Niet aangegeven wordt hoeveel langer het effect aanhoudt.

Donkere iriskleur

Fan et al. (2004)³ hebben drie groepen patiënten met donkere irissen en met een hypermetrope refractie van meer dan 2.50 dioptrie onderzocht. Het betrof 25 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 5.7 jaar (range 2.5-10,8 jaar) waarvan 6 patiënten strabismus hadden. Groep 1 werd gedruppeld met tropicamide 0,5% en fenylefrine 0,5% (3x gedruppeld met een interval van 15 minuten). Groep 2 met tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% (3x gedruppeld met een interval van 15 minuten). De derde groep werd gedruppeld met atropine 1% (3 dagen voor het onderzoek 2dd gedruppeld). De refractie werd na 30 en 60 minuten gemeten met behulp van een autorefractormeter (Topcon KR-7100). Bij groep 3 werd de hoogste hypermetrope refractie-afwijking gemeten ($+5.71 \pm 1.90$ dioptrie) in vergelijking tot groep 1 en 2 ($+5.11 \pm 2.04$ dioptrie en $+5.29 \pm 1.89$ dioptrie). Ook was de maximale gemeten hypermetropie in groep 2 hoger dan in groep 1. Er werd geen significant verschil gemeten van de pupilgrootte tussen de drie groepen (I 9.1 ± 0.9 mm; II 8.9 ± 1.4 mm; III 9.0 ± 1.2 mm). Hieruit komt naar voren dat atropine 1% de meest effectieve druppel is bij hypermetrope patiënten jonger dan 5 jaar met donker gepigmenteerde irissen, mogelijk ook de beste keuze bij patiënten met strabismus. Bij patiënten ouder dan 5 jaar ($P > 0.050$) of patiënten zonder accommodatief strabismus ($P = 0.258$) was de combinatie tropicamide 0,5% en fenylefrine 0,5% net zo effectief als tropicamide 1% en cyclopentolaat 1%.

Mohan et al., (2011)² hebben onderzocht wat de optimale dosis cyclopentolaat 1% is voor de cycloplegische refractie bij patiënten met een hypermetropie en een donkere iris. De leeftijd van de patiënten was tussen de 6 en de 20 jaar (SD 12.48 ± 3.76 jaar). Er zijn 51 patiënten onderzocht (41 patiënten met een esotropie, 6 patiënten met een exotropie en 4 patiënten met een rechte oogstand). Met behulp van een autorefractor (Huvitz MR-3100) werd de refractie gemeten. De eerste meting is uitgevoerd na één keer druppelen. Een week later is de meting uitgevoerd na twee keer druppelen en weer een week later na drie keer druppelen. De tijd tussen de druppeltoediening was 10 minuten. De resultaten lieten zien dat de hypermetrope refractie pas na 2 keer druppelen stabiel werd. Alle patiënten hadden 60 minuten na de eerste keer druppelen een autorefractormeting. Uit deze metingen blijkt dat één keer druppelen met cyclopentolaat 1% geen adequate cycloplegie geeft bij deze patiëntengroep (gemiddeld rechts / links, $+3.63 \pm 2.06$ dioptrie / $+3.95 \pm 1.97$ dioptrie). Bij twee en drie keer druppelen werd de refractie pas stabiel (twee keer druppelen gemiddeld rechts / links, $+3.80 \pm 2.04$ dioptrie / $+4.10 \pm 1.92$ dioptrie; drie keer druppelen gemiddeld rechts / links, $+3.85 \pm 2.10$ dioptrie / $+4.12 \pm 1.96$ dioptrie). Het lijkt de voorkeur te hebben om cyclopentolaat 1% twee keer te druppelen met een interval van tien minuten.

Lojaroenwanit et al., (2016)⁵ hebben onderzocht hoelang het duurt voordat de maximale cycloplegie wordt bereikt na het druppelen met cyclopentolaat 1% (3x gedruppeld met een interval van 10 minuten) bij 60 kinderen tussen de 5 en de 14 jaar (gemiddeld 9,8 jaar) met bruine irissen. Ook werd bekeken of er een relatie is tussen de pupilreactie en de maximale cycloplegie. De refractie, pupilreacties en pupildiameter werden getest voor de eerste druppel en 9 keer na de laatste druppel met een interval van 10 minuten. Bij de meeste kinderen (87%) is de maximale cycloplegie bereikt na 30 minuten nadat de eerste druppel cyclopentolaat 1% is toegediend. Op dit moment was er maar een kleine hoeveelheid (8%) patiënten die geen pupilreacties meer hadden en volledig gedilateerd waren. Gemiddeld 50 minuten nadat de cyclopentolaat 1% druppel is toegediend, is er geen pupilreactie meer terwijl de maximale cycloplegie meestal wordt bereikt na 30 minuten. De afwezigheid van de pupilreflex is geen indicatie voor het bereiken van de maximale cycloplegie.

Kleinsteijn et al. (1999)⁷ hebben bij 19 Afro Amerikaanse kinderen van 8 jaar oud (SD 8.4 ± 2.5 jaar) de refractie in cycloplegie gemeten waarbij achtereenvolgens werd gedruppeld met tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% (beide 1x gedruppeld na elkaar). Het effect van de cycloplegie werd gemeten na 30, 45 en 60 minuten. Zij concluderen dat de combinatie van druppels tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% effectief is voor patiënten met een donkere iriskleur voor de cycloplegische refractie. Na 30 minuten werd de maximale cycloplegie gemeten.

Donkere en lichte iriskleur

Hug et al. (2007)⁴ hebben onderzocht of cyclopentolaat 1% voldoende dilatatie en cycloplegie geeft bij kinderen tussen de één en zeven jaar oud. Alle patiënten werden met cyclopentolaat 1% gedruppeld in het rechteroog (Groep A, N=35). Het linkeroog werd gerandomiseerd gedruppeld met tetracaïne 0,5% en cyclopentolaat 1% (Groep B, N=18) of tetracaïne 0,5% met fenylefrine 2,5% en cyclopentolaat 1% (Groep C, N=17). Na 30 minuten inwerktijd werd de cycloplegische refractie gemeten en fundoscopie uitgevoerd. Een foto werd gemaakt om de pupilgrootte te meten en de iriskleur te graderen. Het verschil in pupilgrootte tussen cyclopentolaat 1% of met extra tetracaïne 2,5% erbij was niet groot (-0.18 ± 0.48 mm, CI -0.06 tot 0.42 mm, $P > 0.05$). Met extra fenylefrine 2,5% was er ook geen significant verschil aanwezig (-0.35 ± 0.90 mm, CI -0.11 tot 0.81 mm, $P > 0.05$). Als

gekeken wordt naar de iriskleur zijn er 26 patiënten met donkere irissen en 9 patiënten met lichte irissen. Niet gekeken is per iriskleur welk oog de grootste diameter had na cycloplegie; de gegevens van rechts en links zijn gemiddeld. De donkere iriskleur met rechts cyclopentolaat 1% en extra tetracaïne 0,5% in het linkeroog had een gemiddelde diameter van 6.13 ± 1.20 mm. De andere groep met extra fenylefrine 2.5% voor het linkeroog was de diameter van 6.08 ± 1.02 mm. De lichtere iriskleur met rechts cyclopentolaat 1% en extra tetracaïne 0,5% in het linkeroog had een gemiddelde diameter van 7.57 ± 0.67 mm. Met extra fenylefrine 2,5% voor het linkeroog was de diameter 7.42 ± 0.77 mm. Het gebruik van cyclopentolaat 1% bleek voldoende voor een effectieve cycloplegie en dilatatie van de pupil voor een compleet oogonderzoek. Bij patiënten met een lichte iris werd bij beide onderzoeken meer pupildilatatie gezien. Een verdere onderbouwing over de cycloplegische refractie werd niet gegeven. In de discussie van dit onderzoek is niet verder ingegaan op het grootteverschil tussen beide iriskleuren wanneer fenylefrine 25% werd toegevoegd⁴.

Manny et al. (1993)⁶ hebben onderzocht wat de restaccommodatie was na het druppelen met 1% cyclopentolaat bij patiënten met lichte en donkere irissen. Hiervoor is om de 5 minuten de accommodatie gemeten tot maximaal 60 minuten. Het onderzoek betrof 35 volwassenen (18 tot 29 jaar oud) en vier kinderen (9 tot 11 jaar oud) met een visus van 6/6 of meer, een refractie-afwijking tussen de -0.50 en $+0.75$ dpt en met een rechte oogstand. Twee onderzoekers gradeerden onafhankelijk van elkaar de iriskleur van deze patiënten. Van de 39 patiënten werden 18 patiënten in de groep met een lichte iriskleur geplaatst, waaronder ook de vier kinderen. Bij fixatie op afstand werd bij patiënten met een lichte iris na 10 minuten de maximale cycloplegie bereikt. Bij fixatie nabij werd na 20 minuten de maximale cycloplegie bereikt. De overige 21 patiënten werden in de groep van de donkere iriskleur geplaatst. De onderzoekers concluderen dat bij de patiënten met een donkere iris de cycloplegische refractie na 40 minuten gemeten kan worden.

3.2.5 Conclusies uit de literatuur

- Hoe donkerder de iris (meer melanine), hoe minder sterk het cycloplegische effect is van cycloplegische druppels.
- De binding van de cycloplegische druppel aan melanine zorgt voor een vertraagd herstel van de cycloplegie; daardoor houdt de cycloplegie langer aan bij meer melanine.
- Bij patiënten met een lichte iriskleur kan na minimaal 20 minuten inwerktijd de cycloplegische refractie bepaald worden. Bij patiënten met een donkere iriskleur dienen de druppels minimaal 30 tot 40 minuten in te werken.
- Bij patiënten met een donkere iriskleur geeft cyclopentolaat 1% twee keer druppelen met een interval van 10 minuten de beste cycloplegische refractie.
- Met atropine 1% werd de hoogste hypermetrope refractie-afwijking gemeten bij patiënten met een donkere iriskleur.

3.2.6 Overwegingen

- De kwaliteit van bewijs waarbij de werking van cycloplegische druppels wordt vergeleken bij patiënten met een donkere en patiënten met een lichte iris is laag.
- Over de maximale refractie in cycloplegie bij patiënten met een lichte iris is weinig literatuur beschikbaar. Waarschijnlijk komt dit omdat de meting van de maximale refractie in cycloplegie bij

patiënten met een lichte iris voor weinig problemen zorgt. Ook zijn er wereldwijd meer mensen met een donkere dan met een lichte iris.

- In de praktijk is het binnen het orthoptisch spreekuur niet praktisch om een patiënt na 10 minuten nogmaals te druppelen. Dit is de reden dat het voorkeur heeft om bij patiënten met een donkere iris naast het druppelen van cyclopentolaat 1% extra met tropicamide 05% of 1% te druppelen in plaats van het druppelen van cyclopentolaat 1% na 10 minuten te herhalen.
- Een andere effectieve cycloplegische druppel bij patiënten met een donkere iris is atropine 1%. Deze druppel is echter veel belastender voor de patiënt (zie hoofdstuk 4.2.5).

3.2.7 Aanbevelingen

- Het wordt aanbevolen om voor refractie in cycloplegie patiënten met een lichte iris te druppelen met cyclopentolaat 1%. De inwerktijd voor een goede cycloplegie is (bij fixatie nabij) minimaal 20 minuten.
- Het wordt sterk aanbevolen om patiënten met een donkere iris voor refractie in cycloplegie minimaal één keer te druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% of tweemaal te druppelen met cyclopentolaat 1% (met een interval van 10 minuten). De inwerktijd is minimaal 30 tot 40 minuten.

3.2.8 Referenties / Literatuur

1. Luiten, M.L.F.B., Trap, N.H., Worp, van der E.C.J. and Gutter, M. (1999). *Geneesmiddelen en het oog*. Deel 1: Diagnostische Farmaca. Derde druk, ISBN 90-76252-22-X.
2. Mohan, K., & Sharma, A. (2011). Optimal dosage of cyclopentolate 1% for cycloplegic refraction in hypermetropes with brown irides. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59(6), 514.
3. Fan, D.S.P., Rao, S.K., Ng, J.S., Yu, C.B., & Lam, D.S. (2004). Comparative study on the safety and efficacy of different cycloplegic agents in children with darkly pigmented irides. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 32(5), 462–467.
4. Hug, T.O.D. & Olitsky, S. (2007). Dilation efficacy: Is 1% cyclopentolate enough?. *Optometry*, 78(3), 119-121.
5. Laojaroenwanit, S., Layanun, V., Praneepachachon, P. & Pukrushpan, P. (2016). Time of maximum cycloplegia after instillation of cyclopentolate 1% in children with brown irises. *Clinical Ophthalmology*. 10, 897-902.
6. Manny, R.E., Fern, K.D., Zervas, H.J., Cline, G.E., Scott, S.K., White, J.M. & Passi, A.F. (1993). 1% Cyclopentolate Hydrochloride: Another Look at the Time Course of Cycloplegia Using an Objective Measure of the Accommodative Response. *Optometry and Vision Science*, 70(8), 651-665.

Hoofdstuk 3.3 In- en uitwerktijd van atropine, cyclopentolaat, fenylefrine en tropicamide

3.3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de in- en uitwerktijd beschreven van verschillende soorten oogdruppels. De druppels die beschreven worden zijn: atropine, cyclopentolaat, fenylefrine en tropicamide. De inwerktijd van de druppel is de tijd tussen het toedienen van de druppel en het bereiken van de maximale accommodatieverlamming (cycloplegie). De uitwerktijd van de druppel is de tijd tussen het toedienen van de druppel en het herstel van de accommodatie.

Uitgangsvraag

Wat is de in- en uitwerktijd van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels of een combinatie van druppels wat betreft accommodatie en pupilreacties?

3.3.2 Methode

Via PubMed.com is gezocht naar onderzoeken waarbij specifiek gekeken werd naar de in- en uitwerktijd van de verschillende cycloplegische druppels. Gehanteerde zoektermen zijn: onset, duration, (working) time, cycloplegia, cyclopentolate, tropicamide, atropine, phenylephrine, mydriatics, affect, exposure, organization and administration and accommodation.

3.3.3 Kwaliteit van bewijs

De beschikbare onderzoeken zijn vaak klein, gedateerd of hebben een lage kwaliteit. Ook is weinig literatuur beschikbaar, waarin de onderzoeksvraag specifiek gericht is op de in- en/of uitwerktijd van de cycloplegische druppels. In veel onderzoeken wordt bijvoorbeeld uitgegaan van een inwerktijd van 30 minuten bij het gebruik van cyclopentolaat. Dit wordt echter niet onderbouwd met andere onderzoeken. Dat is de reden dat er ook gebruik gemaakt is van de informatie uit het Farmacotherapeutisch Kompas en het boek: 'Geneesmiddelen en het oog, Deel 1: diagnostische farmaca' van M.L.F.B. Luiten¹. De literatuur die de schrijver van dit boek gebruikt is gedateerd, maar meer recent onderzoek is niet beschikbaar.

3.3.4 Samenvatting literatuur

Atropine 1%

Over de in- en uitwerktijd van atropine is geen recente literatuur beschikbaar. Het Farmacotherapeutisch Kompas⁹ en Luiten et al., (1999)¹ geven aan dat de inwerktijd wat betreft de cycloplegie 1 tot 3 uur is. De maximale mydriasis wordt bereikt na 30 tot 40 minuten. De uitwerktijd van atropine is 1 tot 2 weken^{1,9}. Barlett (1978)² geeft aan dat de maximale cycloplegie pas bereikt wordt nadat de patiënt 4 maal is gedruppeld met atropine 1%. De frequentie van druppelen is 3 maal per dag. De tweede dag wordt dus de maximale cycloplegie bereikt.

Cyclopentolaat 0,5% en 1%

Gadioux-Madern et al., (2008)³ hebben in een gerandomiseerd onderzoek gekeken wanneer de maximale cycloplegie bereikt wordt na het druppelen van cyclopentolaat 0,5%. De patiënten (4-13 jaar oud, Kaukasisch, geen strabismus, N=36) zijn verdeeld in twee groepen. De eerste groep wordt twee keer gedruppeld met cyclopentolaat 0,5% met een tijdsinterval van 10 minuten. De tweede groep wordt drie keer gedruppeld met cyclopentolaat 0,5% met een tijdsinterval van 5 minuten. Elke 15 minuten (na het toedienen van de eerste druppel) wordt de refractie gemeten. Na 30 minuten is bij beide groepen de maximale cycloplegie bereikt ($+1.00 \pm 0,6$ dioptrie). Deze maximale cycloplegie blijft stabiel ($+0,01 \pm 0,2$ dioptrie) tot 90 minuten na het toedienen van de eerste druppel. Er is niet gekeken naar de maximale mydriasis of pupilreacties. Kyei et al., (2017)⁴ hebben in een retrospectief onderzoek onder 77 studenten (15-24 jaar oud) de start van de cycloplegie en mydriasis, de maximale cycloplegie en mydriasis en de uitwerktijd van de druppels gemeten. Alle deelnemers aan het onderzoek werden in het rechteroog gedruppeld met een combinatiedruppel van cyclopentolaat 1% en tropicamide 1%. Het linkeroog werd gedruppeld met cyclopentolaat 1%. De resultaten zijn te zien in tabel 1.

| | OD: cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% | OS: cyclopentolaat 1% |
|----------------------------------|--|--------------------------------|
| Start mydriasis | 5-10 minuten | 15 minuten |
| Piek mydriasis | 7,29 mm | 628 mm |
| Tijdstip piek mydriasis | 60 minuten | 270 minuten |
| Start cycloplegie | 5 minuten | 5 minuten |
| Tijdstip piek cycloplegie | 55 minuten | 90 minuten |
| Duur van de maximale cycloplegie | 55 minuten (35-90) | Ten minste 30 minuten (90-120) |
| Uitwerktijd totale cycloplegie | 7 uur | ≥ 8 uur |

Tabel 1, Kyei et al., (2017)⁴.

Uit dit onderzoek blijkt dat de combinatiedruppel (cyclopentolaat 1% en tropicamide 1%) een snellere start van de cycloplegie geeft, een kortere duur van de maximale cycloplegie en een sneller herstel van de accommodatie. De diepte van de cycloplegie was voor beide ogen gelijk.⁴ Kleinstein et al., (1999)⁵ (zie hoofdstuk 3.2) meten een maximale cycloplegie na 30 minuten wanneer achtereenvolgens gedruppeld wordt met één druppel tropicamide 1% en één druppel cyclopentolaat 1%.

De onderzoeken van Manny et al., (1993)⁶, Laojaroenwanit et al., (2016)⁷, Lin et al., (1998)⁸ en Luiten et al., (1999)¹ worden in hoofdstuk 3.2 beschreven. De conclusies staan hieronder nogmaals vermeld. Manny (1993)⁶ concludeert dat bij patiënten met een lichte iris na 10 minuten de cycloplegische refractie te meten is bij fixatie op afstand. Bij fixatie nabij is 20 minuten inwerktijd noodzakelijk. Bij patiënten met een donkere iris kan pas na 40 minuten de cycloplegische refractie gemeten worden bij fixatie op afstand en nabij. Laojaroenwanit et al., (2016)⁷ concluderen dat de maximale cycloplegie 30 minuten na het toedienen van de eerste druppel werd bereikt. De maximale mydriasis werd 30-70 minuten na het toedienen van de eerste druppel gemeten. Er is een zwakke correlatie tussen de

pupilreactie en de accommodatie. De afwezigheid van pupilreacties kan niet gebruikt worden als indicatie voor het bereiken van de maximale cycloplegie. Lin et al., (1998)⁸ concluderen dat de maximale cycloplegie na druppelen met cyclopentolaat 1% werd bereikt na 45 minuten. De cycloplegische refractie bleef stabiel tot 90 minuten na het toedienen van de druppel. Luiten et al., (1999)¹ geven aan dat de inwerkijd van cyclopentolaat bij patiënten met een lichte iriskleur en blanke huid 20 tot 30 minuten is. Bij patiënten met een bruine iriskleur en een getinte huid is de inwerkijd 30 tot 60 minuten. Bij patiënten met een donkerbruine iriskleur en een donkere huid is de inwerkijd voor cycloplegie ook 30 tot 60 minuten. Het totale herstel van de accommodatie is ongeveer na 24 uur. Na 6 tot 12 uur is de accommodatie gedeeltelijk hersteld.

Yolton et al., (1979)⁹ concluderen dat de maximale cycloplegie na 30 tot 60 minuten bereikt wordt na het druppelen met cyclopentolaat 1%. De uitwerkijd is 4 tot 24 uur. Het Farmacotherapeutisch kompas¹⁰ geeft aan dat de inwerkijd met betrekking tot de cycloplegie en de mydriasis 30 tot 60 minuten is na het toedienen van de druppel. De uitwerkijd van de druppel is maximaal 24 uur. De werkingsduur kan verkort worden naar 3 tot 4 uur door het toedienen van pilocarpine 1% of 2%.

Fenylefrine 2,5%, 5%, 10%

Luiten et al., (1999)¹ geven aan dat fenylefrine vooral een mydriaticum is. Er kan een milde accommodatiestoornis optreden na het toedienen van fenylefrine. Fenylefrine is dus geen cycloplegicum. De mydriatische werking van fenylefrine 2,5–10% treedt na 20 minuten op en is afhankelijk van de gebruikte sterkte; zo ontstaat de maximale mydriasis na 45 tot 60 minuten. De mydriasis houdt 5 tot 7 uren aan.^{1,9-11} Er zijn geen onderzoeken beschikbaar waarin het tijdstip van de accommodatieverstooring gemeten wordt na toedienen van fenylefrine of een combinatie van druppels waarbij ook gedruppeld wordt met fenylefrine.

Tropicamide 0,5% en 1%

Lin et al., (1998)⁸ hebben in een retrospectief onderzoek bij 37 kinderen met myopie naar de inwerkijd van tropicamide 1% gekeken. De maximale cycloplegie na druppelen met tropicamide 1% werd bereikt na 30 minuten. De cycloplegische refractie bleef stabiel tot 75 minuten na toedienen van de druppel. Het Farmacotherapeutisch kompas¹⁰ geeft aan dat de inwerkijd met betrekking tot de cycloplegie en de mydriasis 15 tot 30 minuten is na het toedienen van tropicamide 0,5% en 1%. De uitwerkijd van de druppel is 1 tot 4 uur. Er wordt een geringe cycloplegie behaald met het druppelen van tropicamide 0,5% en 1%. Yolton et al., (1979)⁹ concluderen dat de inwerkijd van tropicamide 0,5% en 1% 30 tot 40 minuten is. De uitwerkijd is maximaal 6 uur. Luiten et al., (1999)¹ geven aan dat de inwerkijd van tropicamide 1% met betrekking tot de cycloplegie 30 tot 35 minuten is. De maximale cycloplegie duurt ongeveer 30 minuten. De totale uitwerkijd met betrekking tot mydriasis en cycloplegie is ongeveer 5 tot 8 uur.

3.3.5 Conclusies uit de literatuur

Atropine 1%

De minimale inwerkijd van atropine 1% is 60 tot 180 minuten, de minimale uitwerkijd is 1 tot 2 weken.

Cyclopentolaat 0,5% en 1%

De minimale inwerkijd vanuit de literatuur is 30 tot 90 minuten. In sommige onderzoeken wordt verschil gemaakt tussen patiënten met een lichte en patiënten met een donkere iriskleur. Bij patiënten met een lichte iriskleur is de inwerkijd 20 tot 30 minuten. Bij patiënten met een donkere iriskleur is de inwerkijd 30 tot 60 minuten. De duur van de maximale cycloplegie is 30 tot 60 minuten. De totale uitwerkijd is maximaal 24 uur. Na 6 tot 12 uur zal er al een gedeeltelijk herstel van de accommodatie zijn. Bij patiënten met een lichte iriskleur zal het herstel sneller optreden dan bij patiënten met een donkere iriskleur.

Fenylefrine 2,5% en 5%

De inwerkijd van fenylefrine is 45 tot 60 minuten met betrekking tot de maximale mydriasis. De uitwerkijd is 5-7 uren. Fenylefrine geeft nauwelijks cycloplegie.

Tropicamide 0,5% en 1%

De minimale inwerkijd van tropicamide 1% is ongeveer 30 minuten. De duur van de maximale cycloplegie is 30 tot 45 minuten. De uitwerkijd van de druppel is 1 tot 8 uur.

Over de in- en uitwerkijd van tropicamide 0,5% is geen bewijs beschikbaar. Het Farmacotherapeutisch Kompas meldt bij beide concentraties een gelijke in- en uitwerkijd.

Tropicamide 1% en cyclopentolaat 1%

Bij een combinatiedruppel, te weten tropicamide 1% en cyclopentolaat 1%, is de inwerkijd 55 minuten. Wanneer beide druppels achtereenvolgens worden toegediend is de inwerkijd minimaal 30 minuten. De duur van de maximale cycloplegie is ook 55 minuten. De uitwerkijd van deze combinatie van druppels is 7 uur.

3.3.6 Overwegingen

- Omdat weinig recente literatuur aanwezig is, is de bewijslast van de conclusie laag. Dit geldt met name voor atropine als diagnosticum. Over het gebruik van cyclopentolaat 1% is meer recente literatuur aanwezig. De beschikbare literatuur komt wel overeen met de praktijkervaringen van de orthoptist.
- Fenylefrine heeft een zeer matig cycloplegisch effect en komt daarom, ondanks de relatief korte in- en uitwerkijd niet in aanmerking als cycloplegische druppel.

3.3.7 Aanbevelingen

- Wanneer de verschillende druppels met elkaar vergeleken worden, wat betreft de in- en uitwerktijd, is het druppelen met tropicamide 0,5% of 1% het minst belastend voor de patiënt. Deze druppels geven een snellere start van de cycloplegie, een kortere duur van de maximale cycloplegie en een sneller herstel van de accommodatie. De in- en uitwerktijd zijn bij deze druppel het kortst.
- Hierna is druppelen met cyclopentolaat 0,5% of 1% of een combinatie van cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% het minst belastend.
- Druppelen met atropine 0,5% of 1% voor het meten van de refractie in cycloplegie heeft een lange inwerktijd van minstens 1 dag en kan tot twee weken na toedienen klachten geven ten gevolge van langdurende mydriasis en cycloplegie.

3.3.8 Referenties / Literatuur

1. Luiten, M.L.F.B., Trap, N.H., Worp, van der E.C.J., & Gutter, M. (1999). *Geneesmiddelen en het oog*. Deel 1: Diagnostische Farmaca. Derde druk, ISBN 90-76252-22-X.
2. Bartlett, J.D. (1978). Administration of and adverse reactions to cycloplegic agents. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*. 55(4), 227-233.
3. Gadioux-Madern, F., Lelez, M.L., Sellami, L., Santallier, M., Fourquet, F., Pisella, P.J., & Arsene, S. (2008). Influence of the instillation of two versus three eyedrops of cyclopentolate 0.5% on refraction of Caucasian nonstrabismic children. *Journal francais d'Ophthalmologie*. 31(1),51-55.
4. Kyei, S., Nketsiah, A.A., Asiedu, K., Awuah, A., & Owusu-Ansah, A. (2017). Onset and duration of cycloplegic action of 1% cyclopentolate – 1% tropicamide combination. *African Health Sciences*, 17(3), 923-932.
5. Kleinstein, R.N., Mutti, D.O., Manny, R.E., Shin, J.A. & Zadnik, K. (1999). Cycloplegia in African-American children. *Optometry and Vision Science*, 76(2), 102-107.
6. Manny, R.E., Fern, K.D., Zervas, H.J., Cline, G.E., Scott, S.K., White, J.M. & Passi, A.F. (1993). 1% Cyclopentolate Hydrochloride: Another Look at the Time Course of Cycloplegia Using an Objective Measure of the Accommodative Response. *Optometry and Vision Science*, 70(8), 651-665.
7. Laojaroenwanit, S., Layanun, V., Praneepachachon, P. & Pukrushpan, P. (2016). Time of maximum cycloplegia after instillation of cyclopentolate 1% in children with brown irises. *Clinical Ophthalmology*. 10, 897-902.
8. Lin, L.L., Shih, Y.F., Hsiao, C.H., Su, T.C., Chen, C.J., & Hung, P.T. (1998). The cycloplegic effects of cyclopentolate and tropicamide on myopic children. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 14(4), 331-335.
9. Yolton, D.P., Kandel, J.S, & Yolton, R.L. (1980). Diagnostic pharmaceutical agents: Side effects encountered in a study of 15,000 applications. *Journal of the American Optometric Association*, 51(2), 113-118.
10. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> (geraadpleegd 2018)
11. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h01728_smpc.pdf (geraadpleegd 2018)

Hoofdstuk 4 Bijwerkingen en contra-indicaties van atropine, cyclopentolaat, fenylefrine en tropicamide

Hoofdstuk 4.1 Bijwerkingen

4.1.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de bijwerkingen van atropine, cyclopentolaat, fenylefrine en tropicamide beschreven. Per type druppel worden de (mogelijke) bijwerkingen beschreven.

Uitgangsvraag

Wat zijn de bijwerkingen en complicaties bij het gebruik van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels of een combinatie van druppels bij patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten wordt?

4.1.2 Methode

Via PubMed.com is gezocht naar onderzoeken waarbij gekeken is naar bijwerkingen en complicaties na het toedienen van de genoemde cycloplegische druppels. Ook is er een overzicht gemaakt van de mogelijke bijwerkingen die vermeld worden in de bijsluiters, het Farmacotherapeutisch Kompas (bijgewerkt tot 27-12-2017), het Kinderformularium en Consumed.

4.1.3 Kwaliteit van bewijs

Er zijn 12 bruikbare artikelen gevonden. Vier daarvan hebben een hoog bewijsniveau (randomized controlled trials / systematic review, (zie bijlage 4)^{3, 5, 6, 11}. In deze artikelen worden de bijwerkingen van de verschillende cycloplegische druppels en vaneen combinatie van de druppels beschreven. Er is geen onderzoek beschikbaar waarin alleen bijwerkingen van tropicamide worden bekeken. Verder wordt in tabel 2 en 3 een weergave gegeven van de bijwerkingen die beschreven worden in de bijsluiters, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kinderformularium en Consumed.

Er zijn ook onderzoeken geweest met een grote patiëntenpopulatie (N=3049) zoals Wakyama et al., (2018)¹. Een jaar lang werden in 9 klinieken bij alle kinderen die gedruppeld werden de bijwerkingen, leeftijd, geslacht en de concentratie van de druppels bijgehouden. 811 kinderen kregen atropine in verschillende doseringen en 2238 kinderen kregen cyclopentolaat 1%.

4.1.4 Samenvatting literatuur

Atropine

Wakyama et al., (2018)¹ hebben in een prospectief onderzoek gedurende een jaar de bijwerkingen van atropine en cyclopentolaat bijgehouden bij 3049 kinderen jonger dan 15 jaar

(SD 4.6 ± 2.2 jaar). 811 kinderen werden gedruppeld met atropine (1%, 0,5% en 0,25%). Bij 8,8% van de kinderen traden bijwerkingen op. De bijwerkingen waren blozen (40,8%), koorts (30%) of een combinatie hiervan (15,5%). Patiënten jonger dan 1 jaar (5,4% van de patiënten, in vergelijking met 0,6% van de kinderen tussen de 3 en 4 jaar (de leeftijdscategorie met de minste bijwerkingen)) en patiënten die gedruppeld werden met atropine 1% (95% CI, 5,6%, 9,5%; $P < 0.01$) hadden significant meer kans op bijwerkingen. Van de patiënten met bijwerkingen hadden 5 patiënten een systemische afwijking (Downsyndroom, milde cerebrale parese, congenitale hydrocephalus en arterieel septumdefect). Alle bijwerkingen waren niet blijvend en niet ernstig. In de meeste gevallen traden de bijwerkingen op de 1^e dag op. Loewen et al. (2000)² hebben door middel van een grote enquête onder Duitse klinieken de complicaties van cycloplegische druppels geregistreerd van cumulatief 1112 jaren werkervaring. Alleen bij het druppelen van cyclopentolaat en atropine zijn complicaties opgetreden. Zij concluderen dat je tijdens 30 jaar werken 2 (cyclopentolaat) - 10 (atropine) ernstige tot zeer ernstige complicaties kunt verwachten. Genoemde complicaties na druppelen met atropine zijn: agitatie, koorts, problemen met de bloedsomloop en een versnelde hartslag.

Cyclopentolaat

Wakyama et al. (2018)¹ registreerden bijwerkingen bij 1,2% van de kinderen die gedruppeld werden met cyclopentolaat 1%. De bijwerkingen waren slaperigheid (37%), rood oog (14,8%), koorts (11,1%) en blozen (11,1%). Van de patiënten met bijwerkingen had 7% een systemische afwijking (Downsyndroom, craniosynostosis, Cornelia de Langesyndroom, agenesis van het corpus callosum en vasculaire afwijking). Alle bijwerkingen waren niet blijvend en niet ernstig. Bagheri et al. (2006)³ hebben in een gerandomiseerd controle-onderzoek gekeken naar de bijwerkingen van cyclopentolaat 1%. De patiëntengroep van 96 patiënten werden in drie groepen verdeeld. De eerste groep werd 1 keer gedruppeld met cyclopentolaat 1%, de tweede groep 2 keer en de derde groep 3 keer. Er was geen controlegroep aanwezig. Bij alle patiënten werd een eventuele temperatuurstijging gemeten. Ook werden eventuele andere bijwerkingen geregistreerd. Hoe vaker de patiënt gedruppeld werd, hoe meer kans er was dat de lichaamstemperatuur meer dan $0,3^\circ$ steeg. Patiënten die drie keer gedruppeld werden hadden soms last van schitteringen. Misselijkheid en duizeligheid kwamen vaker voor wanneer de patiënt twee of drie keer gedruppeld werd dan wanneer de patiënt één keer gedruppeld werd. De cycloplegie werd niet beter wanneer de patiënten vaker gedruppeld werden. Güler et al. (2018)⁴ vinden in een retrospectief onderzoek dat na druppelen met cyclopentolaat 1% er een significante toename is van de diepte van de voorste oogkamer, afname van de kamerhoek en een toename van het volume van de voorste oogkamer. Ook neemt de dikte van de cornea toe. Er worden geen complicaties gemeld naar aanleiding van deze bevindingen. Minderhout et al. (2015)⁵ hebben in een retrospectief onderzoek de bijwerkingen geregistreerd na tweemaal druppelen met cyclopentolaat en na druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1%. De bijwerkingen werden tot 45 minuten na het toedienen van de druppels gemeten. Tweemaal druppelen met cyclopentolaat geeft bij 10,3% van de patiënten bijwerkingen (slaperigheid, hyperactiviteit en/of gedragsproblemen). Ook werd een significante toename van de bijwerkingen gemeten bij kinderen van 3-6 jaar en bij kinderen met een lage BMI (< 18.5). Druppelen met cyclopentolaat en tropicamide 1% geeft bij 4,8% van de patiënten bijwerkingen.

Loewen et al. (2000)² concluderen uit hun enquête-uitkomsten dat complicaties na druppelen met cyclopentolaat erg zeldzaam zijn. Uit de enquête bleken de volgende complicaties te kunnen optreden: vergiftiging, hallucinaties, gedragsproblemen, depressie, epileptische aanval, astma, koorts, problemen met de bloedsomloop en toename van het hartritme. In totaal werden 16 complicaties gemeld in de enquête waarin cumulatief 1112 jaren werkervaring werd gedeeld.

Fenylefrine

Stavert et al. (2015)⁶ hebben in een vergelijkend onderzoek de bloeddruk en het hartritme gemeten na toedienen van fenylefrine 2,5% en 10%. Zij concluderen dat bij fenylefrine 2,5% geen verhoging van het hartritme geconstateerd wordt; de bloeddruk wordt gemeten 20-60 minuten na het toedienen van de druppel. Na druppelen met fenylefrine 10% neemt de bloeddruk 5 tot 10 minuten na het toedienen van de druppel toe met gemiddeld 15mmHg. Na 20 tot 30 minuten neemt deze weer af. Er wordt een toename van het hartritme (4.48 slagen/minuut gemiddeld) gevonden, deze wordt 20 tot 30 minuten na het toedienen van de druppel gemeten. Na 60 minuten neemt het hartritme weer af naar de basislijn.

Tropicamide

Er zijn geen artikelen gevonden waarin de bijwerkingen van tropicamide beschreven zijn.

Fenylefrine en tropicamide

Cohen et al. (2013)⁷ vergelijken in een prospectieve studie de pijnrespons bij 20 premature baby's bij het druppelen met tropicamide 1% en fenylefrine 2,5%. Van de premature baby's laat 33% een klinisch significantie pijnrespons zien.

Bolt et al. (1992)⁸ hebben in een prospectieve gerandomiseerde controlestudie gekeken naar het effect van druppelen met tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5% bij premature kinderen. Er werd geen significante toename van de bloeddruk en het hartritme gemeten.

Fenylefrine en cyclopentolaat

Neffendorf et al. (2015)⁹ hebben gekeken wat de invloed is van drie keer druppelen met fenylefrine 2,5% en cyclopentolaat 0,5% bij premature baby's. De veiligheid en de effectiviteit van de druppel werd gemeten aan de hand van mydriasis en systemische bijwerkingen. 1246 ogen zijn gedruppeld. Bij geen van de baby's zijn systemische complicaties (luchtwegproblemen, hartproblemen) opgetreden.

Mitchell et al. (2016)¹⁰ hebben in een retrospectief onderzoek bij premature baby's gekeken naar de aanwezigheid van cyclopentolaat en fenylefrine in het bloed na drie keer druppelen met cyclomydril (0,2% cyclopentolaat en 1% fenylefrine). Na toedienen van de oogdruppels varieerde de hoeveelheid cyclopentolaat in het bloed erg. Bij 15 van de 18 kinderen werd cyclopentolaat in het bloed gedetecteerd. Bij geen van de baby's werd fenylefrine in het bloed gedetecteerd. De kinderen die gedruppeld waren met cyclomydril spuugden meer. Omdat cyclopentolaat in het bloed werd aangetroffen, wordt het spugen/maagklachten waarschijnlijk veroorzaakt door het cyclopentolaat. Er werden na het druppelen geen verhoging van het hartritme of ademhalingsproblemen gezien.

Cyclopentolaat en tropicamide

Bolt et al. (1992)⁸ hebben in een prospectieve gerandomiseerde controle-studie gekeken naar het effect van druppelen met tropicamide 0,5% en cyclopentolaat 0,5% bij premature kinderen. Bij deze druppelcombinatie werd wel een significante toename van de bloeddruk en het hartritme gemeten.

Ögüt et al. (1996)¹¹ hebben in een prospectief gerandomiseerd controleonderzoek 80 gezonde pasgeboren baby's verdeeld over 8 groepen. Bij deze baby's werden de diastolische en de systolische bloeddruk en het hartritme gemeten voor het druppelen en 5, 10, 15, 20, 45 en 60 minuten na het toedienen van de druppels.

| A | B | C | D | E | F | G | H |
|-------------------|----------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----------|
| Cyclopentolaat 1% | Tropicamide 1% | Fenylefrine 2,5 % | Cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% | Fenylefrine 2,5 % en tropicamide 1% | Cyclopentolaat 0,5 %, tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5% | Cyclopentolaat 1% en fenylefrine 1% | 0,9% NaCl |

Tabel 1. Groepsverdeling Ögüt et al.¹¹

Groep C had de meeste bijwerkingen. De veiligste groepen waren groep B en D.

Elibol et al. (1997)¹² hebben in een prospectief onderzoek bij 61 zuigelingen gekeken naar de bijwerkingen van cyclopentolaat 1%, fenylefrine 10% en tropicamide 0,5%. Er is een vergelijking gemaakt tussen een standaarddruppel (38µl) en een microdruppel (2,4µ), waarbij is gekeken naar de toename van de bloeddruk op verschillende tijdstippen na het toedienen van de genoemde druppels. Bij het toedienen van de standaarddruppel werd in alle drie de onderzoeksgroepen een sterke toename van de bloeddruk gemeten. Bij het toedienen van de microdruppel werd geen significante toename van de bloeddruk gemeten. Er was geen verschil in mydriasis wanneer de mydriasis werd vergeleken na het druppelen met een microdruppel of een standaarddruppel bij het druppelen met fenylefrine en cyclopentolaat. Wel was er een significant verschil in mydriasis bij het druppelen met tropicamide. De patiënten die met een microdruppel tropicamide gedruppeld waren, hadden een kleinere pupil dan de patiënten die met een standaarddruppel gedruppeld waren. Bij het toedienen van een microdruppel wordt minder van de druppelvloeistof opgenomen in het lichaamssysteem.

Bijwerkingen beschreven in de bijsluiter, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kinderformularium en Consumed

In het onderstaande overzicht worden de bijwerkingen van cycloplegische druppels die vermeld worden in bovenstaande bronnen, in twee tabellen weergegeven. In deze tabellen wordt tevens vermeld hoe vaak de bijwerking voorkomt en of de bijwerking lokaal of systemisch is.

| | Zeerv vaak > 1:10 | Vaak > 1: 100 | Soms > 1: 1000 | Zelden > 1: 10.000 | Zeerv Zelden > 1: 100.000 | Onbekend |
|----------|--|------------------|---|---|------------------------------|----------|
| Atropine | Fotofobie Accommodatie- stoornis => Wazig zien Branderig/ prikkelend gevoel | Mydriasis | Heftige oogpijn => Verhoogde intra- oculaire druk | Overgevoeligheid met conjunctivitis en blefaritis Oogirritatie Oogoeedeem Allergische reactie aan het oog | | |

| | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|--|-----------------------------------|--|--|--|
| Cyclopentolaat | Branderig/ prikkelend gevoel | Accommodatie- stoornis => wazig zien Fotofobie | Verhoogde intra- oculaire druk | Oogpijn Aandoening van de cornea | | Blijvend grote pupil |
| Tropicamide | Branderig gevoel | Visusstoornis Fotofobie met of zonder verkleuring van de cornea | | | | Verhoogde oogdruk Allergische reactie |

Tabel 2. Lokale bijwerkingen

| | Zeer vaak > 1:10 | Vaak > 1: 100 | Soms > 1: 1000 | Zelden > 1: 10.000 | Zeer Zelden > 1: 100.000 | Onbekend |
|----------------|---------------------|------------------|---|---|---|--|
| Atropine | | | Hoofdpijn Blozen Droge mond Hartkloppingen Urineretentie Duizeligheid Verwardheid Koorts | Huiduitslag | | Ataxie Tachycardie Aritmie Psychoses Koorts Acute verwardheid Palpitaties Maagdarmstoornis |
| Cyclopentolaat | | | | Psychische en neurologische stoornissen (met name bij kinderen en bij hoge doseringen). Overgevoeligheid Coördinatieproblemen Agitatie Blozen/ roodheid gezicht Toevallen Duizeligheid Verwardheid Flauwvallen Verminderd gevoel Toename hartritme Verhoogde bloeddruk Spraakstoornis Moeilijkheden met slikken Urticaria (huiduitslag) Verminderde speekselproductie Gedragsproblemen/ hyperactiviteit Geheugenverlies Hallucinaties Afname maag/darmmotiliteit Allergische reacties Desoriëntatie Psychotische reactie Convulsies Ataxie (Acute)Psychotische reactie Opvliegers | Minder zweten Urineretentie Minder slijm Anhidrose Droge mond Droge neus | Lage bloeddruk Stuipen Opzwellen van de buik Hoofdpijn Slaperigheid Braken Misselijkheid Epilepsie Erytheem Koorts Vermoeidheid Spraakproblemen Voedingsintolerantie bij kinderen Retrograde amnesie Necrotiserende colitis (bij prematuren) |
| Tropicamide | | | | | | Acute urineretentie Verhoogd hartritme Psychische stoornissen (vooral bij kinderen): Hallucinaties Psychotische reacties Spraak- en oriëntatie- stoornissen Rusteloosheid Coördinatiestoornis Gedragsstoornissen Ataxie Droge mond Hoofdpijn Tachycardie Convulsie |

Tabel 3. Systemische bijwerkingen

Bij kinderen komen convulsies en acute psychoses vaker voor. Vooral jonge kinderen en kinderen met het Downsyndroom, een spastische verlamming of hersenschade zijn gevoelig voor stoornissen in het centraal zenuwstelsel en voor cardiopulmonale of gastro-intestinale bijwerkingen. Kinderen met een lichte huid en blauwe ogen kunnen een versterkte reactie en een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen vertonen (Farmacotherapeutisch Kompas). Ook kinderen met een lage BMI en jonger dan 6 jaar zijn gevoelig voor bijwerkingen (Kinderformularium).

Zwangerschap en lactatie

Parasympatholítica (atropine, cyclopentolaat en tropicamide) kunnen tijdens de zwangerschap de hartfrequentie bij de foetus beïnvloeden. Bij gebruik van oogdruppels is de systemische blootstelling echter gering, waardoor nadelige effecten bij de foetus niet waarschijnlijk zijn. Uit voorzorg dient altijd de traanbuis 1-3 minuten dichtgehouden te worden. Tropicamide en atropine kunnen waarschijnlijk veilig gebruikt worden. Het gebruik van cyclopentolaat tijdens de zwangerschap wordt afgeraden, omdat bij cyclopentolaat niet voldoende onderzoeksgegevens bekend zijn.

Parasympatholítica kunnen in theorie de melkproductie verminderen en bijwerkingen, zoals droge mond, sedatie, mydriasis of tachycardie bij zuigelingen geven. Bij gebruik van oogdruppels is de systemische blootstelling gering bij de moeder, waardoor nadelige effecten bij de zuigeling via de moedermelk niet waarschijnlijk lijken. Eenmalige of kortdurende toediening is waarschijnlijk veilig. Ook hier wordt geadviseerd om de traanbuis 1-3 minuten dicht te drukken.

Sympatholítica (fenylefrine) kan vasoconstrictie van de placentaire vaten veroorzaken wat kan leiden tot hypoxie bij de foetus. In dierstudies is schade gezien bij hoge doseringen fenylefrine. Het gebruik van fenylefrine tijdens de zwangerschap wordt dan ook ontraden. Het is niet waarschijnlijk dat na een enkele dosis fenylefrine oogdruppels er bij lactatie een effect bij de zuigeling optreedt. Incidenteel gebruik tijdens de lactatie is waarschijnlijk veilig. Herhaald gebruik wordt ontraden.

4.1.5 Conclusies uit de literatuur

Alle cycloplegische druppels veroorzaken in meer of mindere mate visusklachten, fotofobie en mydriasis.

Atropine

Atropine geeft een 7x hogere kans op bijwerkingen dan bij het gebruik van cyclopentolaat¹. Bij ongeveer 10% van de patiënten treden bijwerkingen op¹. Meest genoemde bijwerkingen zijn: koorts, blozen of een combinatie van deze twee. Deze bijwerkingen zijn veelal niet ernstig en meestal niet blijvend. Meer ernstige complicaties kunnen zijn: versnelde hartslag en agitatie. Ook deze bijwerkingen zijn niet blijvend en treden zelden op.

Cyclopentolaat

Bij ongeveer 1-2% van de patiënten treden bijwerkingen op na druppelen met cyclopentolaat. Hoe vaker de patiënt met cyclopentolaat wordt gedruppeld, hoe meer kans er is dat bijwerkingen optreden. Meest genoemde bijwerkingen zijn: slaperigheid, rood oog, koorts of lichte

temperatuurstijging, blozen, hyperactiviteit en/of gedragsproblemen, misselijkheid en duizeligheid. Deze bijwerkingen zijn veelal niet ernstig en niet blijvend. Meer ernstige complicaties kunnen zijn: hallucinaties, gedragsproblemen, depressie, epileptische aanval, astma, vergiftiging, toename van het hartritme en problemen met de bloedsomloop.

Fenylefrine

Na het druppelen met fenylefrine 2,5% wordt geen verhoging van het hartritme en de bloeddruk gevonden. Na het druppelen met fenylefrine 10% wordt een lichte toename van de bloeddruk en het hartritme gemeten.

Bij gezonde baby's is druppelen met fenylefrine 2,5% het minst veilig in vergelijking met andere oogdruppels.

Tropicamide

Geen literatuur beschikbaar.

Fenylefrine en tropicamide

Bij 33% van premature kinderen wordt een pijnrespons gemeten na druppelen met tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%. Er wordt geen toename van de bloeddruk en het hartritme gemeten na druppelen met tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%.

Fenylefrine en cyclopentolaat

Na druppelen met fenylefrine 2,5% en cyclopentolaat 1% worden geen systemische bijwerkingen gevonden bij premature baby's. Het lijkt erop dat cyclopentolaat een toename geeft van maagklachten en spugen. Er werden geen verhoging van het hartritme of ademhalingsproblemen gezien.

Cyclopentolaat en tropicamide

Bij premature baby's wordt een significante toename van de bloeddruk en het hartritme gemeten na druppelen met tropicamide 0,5% en cyclopentolaat 0,5%.

Druppelen met tropicamide 1% en een combinatie van cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% geeft de minste verhoging van de bloeddruk en het hartritme.

Druppelen met microdruppels geeft minder kans op bijwerkingen dan druppelen met standaarddruppels, omdat dan minder werkzame stof in de bloedsomloop wordt opgenomen.

Kinderen jonger dan 6 jaar en kinderen met een lage BMI (<18.5) hebben meer kans op bijwerkingen. (Deze conclusies worden verder uitgewerkt in hoofdstuk 4.2).

Atropine en tropicamide kunnen tijdens de zwangerschap gedruppeld worden. Het druppelen van cyclopentolaat moet zo mogelijk vermeden worden. Tijdens de lactatie kan incidenteel gedruppeld worden met cycloplegica. Het druppelen van fenylefrine moet tijdens de zwangerschap vermeden worden.

4.1.6 Overwegingen

- In de bijsluiter, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kinderformularium en Consumed worden veel bijwerkingen vermeld, die in de literatuur niet gevonden worden. Waarschijnlijk zijn deze bijwerkingen mogelijk, maar erg zeldzaam.
- Wanneer de traanbuis tijdens het druppelen dichtgehouden wordt, zal minder van de cycloplegische druppel in het vasculaire systeem komen.
- Praktijkervaringen wijzen uit dat druppelen met fenylefrine 10% in het verleden tot ziekenhuisopnames hebben geleid vanwege hartritmestoornissen en een hartinfarct. Dit is de reden dat in de Nederlandse oogheekundige praktijk bij volwassenen alleen met fenylefrine 5% en bij kinderen met fenylefrine 2,5 % gedruppeld wordt.
- In 1 artikel wordt de pijnrespons gemeten na het druppelen van tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%. Praktijkervaring wijst uit dat het toedienen van cycloplegische druppels altijd een lichte pijn geven en/of een prikkend/brandend gevoel in de ogen geven.

4.1.7 Aanbevelingen

- Vanwege de vermelde bijwerkingen in de literatuur heeft druppelen met tropicamide 1%, cyclopentolaat 1% of een combinatie van cyclopentolaat 1%/ tropicamide 1% een sterke voorkeur ten opzichte van druppelen met atropine 1%.
- Druppelen met fenylefrine 2,5% heeft een sterke voorkeur ten opzichte van druppelen met hogere percentages fenylefrine om systemische bijwerkingen te verminderen.
- Druppelen met cycloplegische druppels dient bij voorkeur met één druppel in plaats van meerdere druppels tegelijk gedaan te worden, om systemische bijwerkingen te voorkomen. Indien mogelijk dient de traanbuis van de patiënt dichtgehouden te worden.
- De zorgverlener dient:
 - op de hoogte te zijn van de mogelijke bijwerkingen die beschreven staan in hoofdstuk 4.1.5
 - de mogelijke bijwerkingen kunnen uitleggen aan de patiënt en mee laten wegen in beslissingen met betrekking tot het toedienen van de cycloplegische druppels.

4.1.8 Referenties / Literatuur

1. Wakayama, A., Nishina, S., Miki, A., Utsumi, T., Sugawara, J., Hayashi, T., Sato, M., Kimura, A. & Fujikado, T. (2018). Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 62(5), 531-536.
2. Loewen, N. & Barry, J.C. (2000). The use of cycloplegic agents. Results of a 1999 survey of German speaking centers for pediatric ophthalmology and strabology. *Strabismus*, 8(2), 91-99.
3. Bagheri, A., Givrad, S., Yazdani, S. & Mohebbi, R. (2006). Optimal dosage of cyclopentolate 1% for complete cycloplegia: a randomized clinical trial. *European Journal of Ophthalmology*, 17(3), 294-300.

4. Güler, E., Guragac, F.B., Tenlik, A., Yagci, R., Arslanyilmaz, Z. & Balce, M. (2014). Influences of topical cyclopentolate on Anterior Chamber Parameters with a Dual Scheimpflug Analyzer in Healthy Children. *Journal of Pediatric and Ophthalmology Strabismus*, 52(1), 26-30.
5. Minderhout, H.M., Joosse, M.V., Grootendorst, D.C & Schalijs-Delfos, N.E. (2015). Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a pediatric population: an observational cohort study. *British Medical Journal Open*, 5(12).
6. Stavert, B., McGuinness, M.B., Harper, C.A., Guymer, R.H. & Finger, R.P. (2015). Cardiovascular adverse effects of Phenylephrine eye drops, a systematic review and meta – analysis. *JAMA Ophthalmology*, 133(6), 647-652.
7. Cohen, A.M., Cook, N., Harris, M.C., Ying, G. & Binenbaum, G. (2013). The pain response to mydriatic eye drops in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 33(6), 462-465.
8. Bolt, B., Benz, B., Koerner, F. & Bossi, E. (1992). A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants; a prospective double-blind study. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 29: 157-162.
9. Neffendorf, J.E., Mota, P.M., Xue, K. & Hildebrand, G.D. (2015). Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *European Journal of Ophthalmology*, 25(3), 249-253.
10. Mitchell, A., Hall, R.W., Erickson, S.W., Yates, C. & Hendrickson, H. (2016). Systemic absorptions of cyclopentolate and adverse events after retinopathy exams. *Current Eye Research*, 41(12), 1601-1607.
11. Ögüt, M.S., Bozkurt, N., Özek, E., Kazokoglu, H. & Ögüt, M. (1996). Effects and side effects of mydriatic eye drops in neonates. *European Journal of Ophthalmology*, 6(2), 192-196.
12. Elibol, O., Alcelik, T., Yuksel, N. & Caglar, Y. (1997). The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmology Scandinavica*, 75(2), 178-180.

Hoofdstuk 4.2 Contra-indicaties

4.2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de contra-indicaties voor atropine (0,5% en 1%), cyclopentolaat (0,5% en 1%), fenylefrine (2,5%, 5% en 10%) en tropicamide (0,5% en 1%) beschreven. Contra-indicaties zijn aandoeningen en/ of patiëntkenmerken (voorzorgen) die pleiten tegen het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen kunnen niet of alleen onder bepaalde voorwaarden veilig worden toegepast. Bijwerkingen van geneesmiddelen kunnen redenen geven om dat geneesmiddel niet toe te passen bij patiënten die hier gevoelig voor zijn.

4.2.2 Methode

Aan de hand van de literatuur van hoofdstuk 4.1 en de bijsluiters van genoemde druppels zijn de volgende contra-indicaties opgesteld om verder literatuuronderzoek naar te doen:

- Leeftijd (< 1 jaar)
- Lage BMI (<18.5)
- Nauwe kamerhoek / verhoogde intra-oculaire druk
- Cardiologische en/of vasculaire afwijkingen
- Epilepsie
- Down-syndroom.

Via PubMed.com is gezocht naar onderzoeken waarin specifiek gekeken is naar bijwerkingen en complicaties bij patiënten met bovengenoemde contra-indicaties. In de literatuur is gezocht per contra-indicatie en per soort cycloplegische druppel. Ook wordt gebruik gemaakt van de gevonden literatuur van hoofdstuk 4.1, Consumed, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kinderformularium en de bijsluiters van de oogdruppels.

Daarnaast heeft de commissie Protocollen en Richtlijnen van de NVvO tijdens het schrijven van de richtlijn contact gehad met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) om hen om feedback te vragen op de verschillen tussen de beschreven bijwerkingen in Consumed, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kinderformularium en de bijsluiters en de beschreven bijwerkingen in de literatuur. Het CBG-commentaar is verwerkt in de overwegingen.

4.2.3 Kwaliteit van bewijs

Per contra-indicatie verschillen de beschikbare literatuur en de kwaliteit van de gevonden literatuur sterk. De gevonden literatuur wordt hieronder uitgewerkt.

Er is één artikel waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen kinderen jonger dan 1 jaar en kinderen ouder dan 1 jaar¹. In de overige literatuur worden de bijwerkingen bij kinderen jonger dan 1 jaar beschreven, maar hierin wordt geen vergelijking gemaakt met oudere kinderen^{3,4}.

Er zijn twee artikelen met een hoge bewijslast (randomized controlled trial/systematic review) gevonden waarin onderzoek gedaan is naar het effect van cycloplegische druppels op het hartritme en de bloeddruk^{4,9}. De overige onderzoeken hebben een lage bewijslast (zie bijlage 4).

4.2.4 Samenvatting literatuur

Leeftijd als contra-indicatie

Uit diverse onderzoeken (beschreven in hoofdstuk 4.1.4)¹⁻⁵ blijkt dat jonge kinderen significant meer kans hebben op bijwerkingen van cycloplegische druppels. De genoemde leeftijdsgrens waaronder kinderen meer kans op bijwerkingen hebben verschilt bij de verschillende onderzoeken (1 jaar¹, en 3-6 jaar⁵).

Wakayama et al. (2018)¹ hebben in een groot prospectief onderzoek gekeken naar de bijwerkingen van atropine 1%, 0,5% en 0,25% en cyclopentolaat 1%. Uit dit onderzoek bleek dat kinderen jonger dan 1 jaar significant meer kans hebben op bijwerkingen van atropine en cyclopentolaat dan oudere kinderen. De bijwerkingen die beschreven zijn (blozen, koorts of een combinatie van deze), zijn mild en niet blijvend.

Neffendorf et al. (2015)³ hebben bij 138 (premature) baby's gekeken naar de veiligheid en effectiviteit van de druppels. De baby's zijn gedruppeld met fenylefrine 2,5% en cyclopentolaat 0,5%. Er zijn geen luchtwegproblemen, hartproblemen of andere complicaties opgetreden. Ook zijn geen oculaire complicaties gezien.

Uit onderzoek van Ögüt et al. (1996)⁴ bleek dat druppelen met fenylefrine 2,5% een significante toename van de diastolische- en systolische bloeddruk en een verhoging van het hartritme geeft. De druppel(s) met de minste systemische bijwerking(en) is tropicamide 1% of een combinatie van cyclopentolaat 1% en tropicamide 1%. De andere groepen (cyclopentolaat 1%, fenylefrine 2,5% en tropicamide 1%, cyclopentolaat 0,5% en tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%, cyclopentolaat 1% en fenylefrine 2,5%) gaven een lichte toename van de bloeddruk en een lichte verhoging van het hartritme. De verschillen waren hierbij niet significant.

Kenmerken

BMI

Zoals in hoofdstuk 4.1.4 al is beschreven geeft een lage BMI (<18.5) een toename van de bijwerkingen (Minderhout et al (2015))⁵.

Aandoeningen

Nauwe kamerhoek

Wolfs et al. (1997)⁶ hebben in een groot retrospectief onderzoek bij bijna 7000 deelnemers gekeken naar de prevalentie van een nauwe kamerhoek en naar het ontstaan van acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom na druppelen met tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5%. Van de bijna 7000 deelnemers (>55jaar) had 2.2% een nauwe kamerhoek. Twee deelnemers aan het onderzoek kregen acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom, waarvan één een nauwe kamerhoek had.

Lavanya et al. (2012)⁷ hebben bij 471 patiënten met een nauwe kamerhoek gekeken wat de toename van de oogdruk was na druppelen met tropicamide 1%. Ook hebben zij geregistreerd of de patiënten acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom ontwikkelden. De intra-oculaire druk was 1 uur na het druppelen significant hoger dan voor het druppelen met tropicamide 1%. Drie patiënten ontwikkelden een unilateraal acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom binnen 6 uur na het toedienen van de druppel.

Lachkar et al. (2007)⁸ hebben in een literatuurstudie gekeken welke druppels acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom kunnen veroorzaken. Zij concluderen dat alle druppels die anticholine-receptoren beïnvloeden een acute afsluiting van de kamerhoek kunnen veroorzaken. Anticholine-

druppels zijn: atropine, cyclopentolaat, homatropine, tropicamide en fenylefrine. Patiënten met een nauwe kamerhoek en een hoge hypermetropie hebben meer kans op acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom.

Cardiologische en/of vasculaire afwijkingen

Stavert et al. (2015)⁹ hebben in een systematische review 70 artikelen gelezen, waarvan 8 artikelen werden geïnccludeerd in deze review. Deze 8 artikelen zijn allen gerandomiseerde controlestudies, waarin totaal 916 patiënten werden geïnccludeerd. Bij deze patiënten werden de bloeddruk en het hartritme gemeten na druppelen met fenylefrine 2,5 % en 10%. De bloeddruk en het hartritme werden na 5 tot 60 minuten gemeten. Na druppelen met fenylefrine 2,5 % wordt geen verhoging van de bloeddruk of toename van het hartritme gemeten. Na druppelen met fenylefrine 10% wordt na 5 tot 10 minuten een toename van de bloeddruk van gemiddeld 15mmHg gemeten. De bloeddruk neemt na 20 tot 30 minuten weer af. Een toename van het hartritme van gemiddeld 4.48 slagen/ minuut wordt gemeten na 20 tot 30 minuten. Na 60 minuten is het hartritme weer gestabiliseerd.

Epilepsie

Wyganski et al. (2014)¹⁰ hebben een enquête verstuurd onder de leden van de AAPOS over de periode 1998-2010. In deze enquête werd gevraagd of na toedienen van cyclopentolaat 1% wel eens een epileptische aanval heeft plaatsgevonden. Uit de enquête blijkt dat er 5 patiënten zijn geregistreerd die na het toedienen van cyclopentolaat 1% een epileptische aanval hebben gehad. De gemiddelde leeftijd was 5 jaar (3-12 jaar); de aanval gebeurde gemiddeld 12 minuten na het druppelen. Drie aanvallen waren algemene (general) en twee waren plaatselijk (focale) convulsies. In de literatuur zijn nog 17 casusbeschrijvingen gevonden (1890-2004) waarin een epileptische aanval wordt beschreven na toedienen van atropine (9), tropicamide (1), fenylefrine (1) en cyclopentolaat (6).

Down-syndroom

Er zijn geen artikelen te vinden over patiënten met het Down-syndroom en bijwerkingen/ contra-indicaties van cycloplegische druppels.

4.2.5 Conclusies uit de literatuur

Leeftijd als contra indicatie

Uit de literatuur blijkt dat de bijwerkingen van cycloplegische druppels groter zijn bij jonge kinderen (jonger dan 1 jaar en/of jonger dan 6 jaar) dan bij oudere kinderen en volwassenen. De beschreven bijwerkingen zijn mild en voorbijgaand.

De druppel met de minste bijwerkingen voor kinderen jonger dan 1 jaar lijkt tropicamide 1% te zijn. Ook geeft een combinatie van druppels van tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% minder bijwerkingen dan wanneer alleen met cyclopentolaat 1% gedruppeld wordt.

Kenmerken

Patiënten met een lage BMI (<18.5) hebben meer kans op bijwerkingen.

Aandoeningen

Nauwe kamerhoek

Alle cycloplegische druppels kunnen acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom veroorzaken. De literatuur beschrijft echter dat de kans hierop, ook bij patiënten met een nauwe kamerhoek, erg klein is.

Cardiologische en/of vasculaire afwijkingen

Cyclopentolaat heeft geen tot weinig invloed op het hartritme.

Fenylefrine 10% kan de bloeddruk en het hartritme verhogen, in tegenstelling tot fenylefrine 2,5%.

Fenylefrine 2,5% en 10% in combinatie met tropicamide 1% lijkt geen verhoging van het hartritme en de bloeddruk te geven.

Epilepsie

Epileptische aanvallen na het toedienen van cycloplegische druppels komen voor, maar zijn zeldzaam.

Down-syndroom

Er is geen evidence-based-literatuur beschikbaar waaruit blijkt dat patiënten met het Down-syndroom meer kans hebben op bijwerkingen na het toedienen van cycloplegische druppels dan patiënten zonder het Down-syndroom.

4.2.6 Overwegingen

- De literatuur gaat meestal over bijwerkingen in de algemene groep patiënten en niet over de effecten bij patiënten die bekend zijn met een bepaalde aandoening of een jonge leeftijd hebben.
- Consumed, de bijsluiter, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Kinderformularium geven allen een verschillende leeftijdsgrens voor het toedienen van cyclopentolaat 1% en 0,5%. Er worden de leeftijdsgrenzen 3 maanden, 1 jaar en 6 jaar aangehouden. In het Kinderformularium wordt een leeftijdsgrens van 1 jaar aangehouden voor het toedienen van cyclopentolaat 1%. Onder de leeftijdsgrens van 1 jaar wordt geadviseerd om te druppelen met cyclopentolaat 0,5%.
- Omdat in de praktijk blijkt dat bij kinderen ≤ 1 jaar een nauwkeurige refractie in de meeste gevallen niet vereist is, is druppelen met tropicamide 1% een goed alternatief voor een globale refractiemeting.
- Het CBG heeft cardiovasculaire afwijkingen als contra-indicatie opgenomen bij cyclopentolaat en fenylefrine. Bij atropine en tropicamide worden cardiovasculaire afwijkingen genoemd bij waarschuwingen en voorzorgen. Er is geen literatuur beschikbaar waarin het effect op de bloeddruk en het hartritme van druppelen met atropine of tropicamide wordt beschreven. Bij Lareb (de databank voor bijwerkingen) zijn voor alle cycloplegische druppels cardiovasculaire bijwerkingen gemeld. Dit zijn zeer kleine aantallen.
- Omdat patiënten met het Down-syndroom vaker cardiologische afwijkingen hebben dan andere patiënten, kan dit een reden zijn om deze patiëntengroep expliciet te vermelden als risicogroep.

- Parsa et al. (2007)¹¹ hebben een literatuuronderzoek gedaan naar het effect van atropine op de accommodatie bij kinderen met het Down-syndroom. Zij concluderen dat kinderen met het Down-syndroom vaak een verminderde accommodatie hebben zonder farmacologische interventie. Verminderde accommodatie is dus geen bijwerking van atropine op de lange termijn, maar een veelvoorkomende afwijking bij kinderen met het Down-syndroom.

CBG-commentaar

De meeste geregistreerde cycloplegische oogdruppels zijn geregistreerd in de jaren '70 en '80. De nieuwste verstrekking van een handelsvergunning is van 1990. Omdat de producten lang geleden geregistreerd zijn, is het bijna onmogelijk om erachter te komen wat de onderliggende data waren die tot de genoemde contra-indicaties hebben geleid.

Het is bekend dat er verschillen zijn in contra-indicaties tussen de SmPCs van mydriatica. Het is ook erkend dat sommige contra-indicaties mogelijk niet absoluut zijn. Een contra-indicatie zoals vermeld in de SmPC wordt echter als vastgesteld gezien, totdat de houder van de handelsvergunning anders bewijst. Er zijn verschillen tussen de geregistreerde producten in contra-indicaties voor kinderen en patiënten met cardiologische aandoeningen. Er zijn geen geregistreerde cycloplegische oogdruppels met epilepsie of Down-syndroom als contra-indicatie. Wel zijn er waarschuwingen in sommige SmPCs opgenomen.

SmPCs zijn niet alleen opgesteld aan de hand van data uit klinische studies, maar ook met meldingen van bijwerkingen uit klinisch praktijk. Daarom kan het advies zoals voorgelegd in de SmPC er anders uit zien dan het advies opgesteld op basis van literatuur.

Leeftijd als contra-indicatie voor kinderen, die aanwezig zijn voor sommige cycloplegische oogdruppels, is een voorzorgsmaatregel vanwege systemische bijwerkingen, zoals verhoging in bloeddruk en effecten op het centraal zenuwstelsel, waarvoor kinderen gevoeliger zijn dan volwassenen. Waarschijnlijk waren er ook heel beperkte data aanwezig tijdens de verstrekking van de handelsvergunningen.

Nauwe kamerhoekglaucoom is een contra-indicatie voor alle geregistreerde cycloplegische oogdruppels vanwege het risico op een glaucoomaanval. Vanwege de ernst van deze bijwerking en mogelijke onherstelbare schade van de optische zenuw is een contra-indicatie gerechtvaardigd.

Systemische bijwerkingen, zoals tachycardie, zijn ook de reden voor contra-indicaties voor patiënten met hypertensie of andere cardiovasculaire aandoeningen, die vermeld zijn in de SmPCs van sommige cycloplegische oogdruppels.

4.2.7 Aanbevelingen

- Bij jonge kinderen (< 6 jaar) en bij patiënten met een laag BMI (<18.5) dient men alerter te zijn op bijwerkingen dan bij oudere kinderen en volwassenen. Ook is het van belang dat één druppel wordt toegediend in plaats van meerdere tegelijk. Dit om systemische bijwerkingen te beperken. Druppelen met tropicamide 1% of een combinatie van tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% heeft voor deze groep de voorkeur.
- Het wordt aangeraden om kinderen jonger dan 1 jaar te druppelen met cyclopentolaat 0,5% of tropicamide 1% in plaats van met cyclopentolaat 1%.
- Bij patiënten die bekend zijn met een nauwe kamerhoek kan men druppelen met cycloplegische druppels zonder een groot risico op acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom. Wel dient men bij deze groep extra alert te zijn op de mogelijkheid van acuut (gesloten kamerhoek-) glaucoom.
- Patiënten die bekend zijn met cardiologische en/of vasculaire afwijkingen kunnen gedruppeld worden met cyclopentolaat, fenylefrine 2,5%, tropicamide en atropine. Wel dient men bij deze groep extra alert te zijn op cardiologische klachten.
- Druppelen met fenylefrine 10% moet, gezien de systemische bijwerkingen bij alle patiënten vermeden worden.
- Patiënten die bekend zijn met epilepsie kunnen gedruppeld worden met cycloplegische druppels. Het is zeer zeldzaam dat deze druppels een convulsie zullen opwekken.
- Patiënten met het Down-syndroom kunnen, zonder vergroot risico op bijwerkingen, gedruppeld worden met cycloplegische druppels.

4.2.8 Referenties / Literatuur

1. Wakayama, A., Nishina, S., Miki, A., Utsumi, T., Sugawara, J., Hayashi, T., Sato, M., Kimura, A. and Fujikado, T. (2018). Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 62: 531-536.
2. Elibol, O., Alcelik, T., Yuksel, N. and Caglar, Y. (1997). The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmology Scandinavica*, 1997: 75: 178-180.
3. Neffendorf, J.E., Mota, P.M., Xue, K and Hildebrand, G.D. (2015). Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *European Journal of Ophthalmology*, 25(3): 249-253.
4. Ogüt, M.S., Bozkurt, N., Özek, E., Birgen, H., Kazokoglu, H. and Ögüt, M. (1996). Effects and side effect of mydriatic eye drops in neonates. *European Journal of Ophthalmology*, Vol 6, 2, 192-196.
5. Minderhout, H.M., Joosse, M.V., Grootendorst, D.C & Schalijs-Delfos, N.E. (2015). Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a pediatric population: an observational cohort study. *British Medical Journal Open*, 23;5(12).
6. Wolfs, R.C., Grobbee, D.E., Hofman, A. and Jong de, P.T.V.M. (1997). Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: The Rotterdam study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol 38, no 12.

7. Lavanya, R., Baskaran, M., Kumar, R.S., Wong, H.T., Chew, P.T.K., Foster, P.J., Friedman, D.S. and Aung, T. (2012). Risk of acute angle closure and changes in intraocular pressure after pupillary dilatation in Asian subjects with narrow angles. *Ophthalmology*, 119: 474-480.
8. Lachkar, Y. and Bouassida W. (2007). Drug induced acute angle closure glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 18: 129-133.
9. Stavert, B., McGuinness, M.B., Harper, C.A., Guymer, R.H. and Finger, R.P. (2015). Cardiovascular adverse effects of Phenylephrine eye drops a systematic review and meta – analysis. *JAMA Ophthalmology*, 2015; 133(6): 647-652.
10. Wygnanski-Jaffe, T., Nucci, P., Goldchmit, M. and Mezer, E. (2014). Epileptic seizures induced by cycloplegic eye drops. *Cutaneous an Ocular Toxicology*, 33(2): 103-108.
11. Parsa, C.F. and Adyanthaya, R. Why atropine drops should be used in Down syndrome. *British Journal of Ophthalmology*, 92:2.

Hoofdstuk 5 Patiënteninformatie

5.1 Inleiding

Orthoptisten hebben regelmatig vragen over toestemming van de patiënt (of ouders/voogd/ jeugd-beschermer) voor het toedienen van medicatie en/of over de mogelijkheid om de cycloplegische druppels aan de patiënt mee te geven.

Daarom worden in dit hoofdstuk de juridische aspecten beschreven, die bij het toedienen van cycloplegische druppels van belang zijn. Ook wordt beschreven wat de belangrijkste informatie is, die aan de patiënt verstrekt moet worden voordat de refractie in cycloplegie uitgevoerd kan worden.

5.2 Juridische aspecten en informatieplicht

In de wet WGBO (Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst) is vastgelegd welke informatie de zorgverlener aan de zorgvrager dient te verstrekken.

De zorgverlener informeert de zorgvrager in begrijpelijke taal over:

- de ziekte of aandoening;
- de voorgestelde behandeling of het onderzoek;
- eventuele andere behandelingsmogelijkheden;
- de gevolgen en eventuele risico's van de behandeling of van het onderzoek;
- de medicijnen en eventuele bijwerkingen.

In het kader van het toedienen van de cycloplegische druppels dient de orthoptist de patiënt te informeren over:

- de noodzaak van cycloplegie voor het meten van de refractie;
- de gevolgen en risico's van de cycloplegische druppels;
- de bijwerkingen van cycloplegische druppels.

Voordat een cycloplegische druppel toegediend wordt, dient de zorgverlener toestemming aan de patiënt te vragen. Bij kinderen jonger dan 12 jaar is toestemming van de ouder/wettelijk vertegenwoordiger nodig. Bij kinderen in de leeftijd van 12 tot 16 jaar is toestemming van het kind en de ouder/wettelijk vertegenwoordiger nodig. In het dossier wordt vastgelegd of deze toestemming is verkregen.

Wanneer het van direct belang is voor de effectiviteit van een behandeling en/of een onderzoek mag de orthoptist cycloplegische druppels meegeven aan de patiënt. De patiënt dient dan in voldoende mate op de hoogte te zijn van de werking en bijwerkingen van de druppel (zie ook de punten waarover de orthoptist de patiënt moet informeren voor het toedienen van de druppel). De orthoptist moet de bijsluiter met indicaties en contra-indicaties meegeven (Geneesmiddelenwet).

5.3 Informatie voor patiënten

De onderwerpen waarover de patiënt geïnformeerd moet worden zijn:

- Wat is refractie in cycloplegie?
- Waarom is refractie in cycloplegie noodzakelijk?
- Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van de cycloplegische druppels?
- Wat is de werkingstijd van de druppels?

In een folder die de NVvO na het schrijven van deze richtlijn gaat uitgeven (www.orthoptie.nl/aandoeningen/aanvullende-informatie-en-folders) wordt deze informatie in begrijpelijke taal beschreven. Deze patiëntenfolder kan gebruikt worden door elke beroepsbeoefenaar die refractiebepaling in cycloplegie uitvoert. De tekst van de folder staat beschreven in bijlage 5.

Hoofdstuk 6 Begrippenlijst

| | |
|------------------|--|
| A. | |
| Accommodatie | Het vermogen van de ogen om op verschillende afstanden scherp te zien door het boller of minder bol worden van de lens |
| Agenesie | Het achterwege blijven van de ontwikkeling van organen of ledematen |
| Agitatie | Onrustige bewegingen |
| ALV | Algemene Ledenvergadering |
| Astigmatisme | Cilindrische refractie-afwijking |
| B. | |
| Bijwerkingen | Ongewenste of onbedoelde effecten die optreden bij een medische behandeling |
| BMI | Body Mass Index. De verhouding tussen lengte en gewicht |
| C. | |
| Cardiopulmonaal | Het hart en longen betreffend |
| Cerebrale parese | (Gedeeltelijke) verlamming van de hersenen. De hersenen zijn niet in staat om de juiste spanning aan de spieren door te geven en ze onderling op de juiste manier te laten samenwerken |
| Complicatie | Onverwacht probleem dat optreedt bij een bepaalde behandeling |
| Congenitaal | Aangeboren |
| Contractie | Samentrekken |
| Contra-indicatie | Aandoening en/ of patiëntkenmerk (voorzorgen) waarbij bepaalde geneesmiddelen niet of alleen onder bepaalde voorwaarden veilig kunnen worden toegepast |
| Convulsie | Stuipen; ernstige, vaak krachtige, ritmisch, onvrijwillig samenspannen van de spieren van het lichaam |
| Cornea | Hoornvlies |
| Corneale limbus | Overgang tussen cornea en sclera |
| Corpus Callosum | Hersensbalk |
| Cycloplegie | Accommodatieverlamming (tijdelijk ten gevolge van het toedienen van cycloplegische druppels) |
| D. | |
| Diagnosticum | Middelen die gebruikt worden om een diagnose te stellen. |
| Diastole | Fase waarin het hart zich ontspant en weer volzuigt met bloed |
| Dilatatie | Pupilverwijding |
| E. | |
| Emmetropie | Normale breking van het oog, normaalziendheid |
| Esotropie | Convergent (naar de neus gericht) scheelzien |
| Exotropie | Divergent (naar het oor gericht) scheelzien |
| F. | |
| Foetus | Ongeboren baby vanaf 9 weken zwangerschap |
| Fotofobie | Lichtschuwheid |
| G. | |
| Glaucoom | Een oogziekte waarbij de oogzenuw beschadigd raakt, veroorzaakt door een te hoge oogdruk |
| GRADE-methode | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Methode waarbij de kwaliteit van het bewijs en de |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | sterkte van de aanbevelingen in richtlijnen transparanter worden weergegeven |
| H. | |
| Hallucinatie | Waanvoorstelling |
| Hydrocephalus | Waterhoofd. Dit ontstaat wanneer te veel hersenvocht wordt aangemaakt en/of het hersenvocht niet goed kan worden afgevoerd |
| Hypermetropie | Verziendheid |
| Hypoxie | Zuurstoftekort |
| I. | |
| Iris | Regenboogvlies |
| L. | |
| Lactatie | Borstvoeding |
| M. | |
| Melanine | Organisch pigment |
| Musculus ciliaris | Kringspier van het straalvormige lichaam in het oog die de ooglens kan in- en ontspannen |
| Mydriasis | Verwijde pupil |
| Myopie | Bijziendheid |
| N. | |
| NOG | Nederlands Oogheelkundig Gezelschap |
| NVvO | Nederlandse Vereniging van Orthoptisten |
| NVTOA | Nederlandse Vereniging van Technisch Oogheelkundig Assistenten |
| O. | |
| OVN | Optometristen Vereniging Nederland |
| P. | |
| PR Commissie | Public Relation Commissie van de NVvO |
| Prematuur | Te vroeg (<37 weken) geboren baby |
| R. | |
| Randomized Controlled Trial (RCT) | Gerandomiseerd wetenschappelijk onderzoek met een controlegroep |
| Refractie | Breking van het oog / brilsterkte |
| S. | |
| Sedatie | Verlagen van het bewustzijn |
| Septum defect | Gaatje in het tussenschot van de boezems of kamers van het hart |
| SmPC | Summary of Product Characteristics (Samenvatting van Productkenmerken) |
| Sclera | Oogwit, de buitenste witte laag van het oog |
| Spastisch | Verkramp/ verhoging van de spierspanning |
| Systole | Fase waarin het hart samentrekt en bloed in de bloedsomloop wordt gepompt |
| T. | |
| Tachycardie | Een hartritme waarbij het hart in rust klopt met een frequentie van meer dan 100 slagen per minuut |
| TOA | Technisch Oogheelkundig Assistent |
| TNO | Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek |
| W. | |
| WGBO | Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst |

Hoofdstuk 7 Methodiek richtlijnontwikkeling

7.1 Inleiding

Deze richtlijn is opgesteld conform criteria van het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) (www.agreecollaboration.org): een internationaal geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

7.2 Commissie

De commissie bestaat uit alle leden van de commissie 'Protocollen en Richtlijnen' van de Nederlandse Vereniging van Orthoptisten. De commissie voor de richtlijn 'Refractie in cycloplegie' is in het najaar van 2017 gestart met het ontwikkelen van de evidence based richtlijn. Daarnaast zijn twee klankbordgroepen opgericht. De eerste klankbordgroep bestond uit 8 leden. Deze klankbordgroep heeft voor de start van het literatuuronderzoek de vraagstellingen beoordeeld en aangevuld. De tweede klankbordgroep bestond uit 17 leden en heeft na het afronden van de conceptteksten de teksten beoordeeld en aangevuld. Tijdens de gehele periode heeft de commissie professionele ondersteuning gehad van Dr. C.I. Lanting, arts-epidemioloog, richtlijnontwikkelaar TNO. Daarnaast is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) om feedback gevraagd. Zij hebben hoofdstuk 4.1 en 4.2 gelezen en van commentaar voorzien.

Commissie protocollen en richtlijnen

M.T. den Hartog - Hootsen, orthoptist
D. Laan, orthoptist en optometrist
M. Mirkarim, orthoptist (tot mei 2019)
M. Muijskens, orthoptist
M. de Smit, orthoptist en optometrist

Klankbordgroep 1

B. van Bommel, orthoptist
C. Brons, TOA (NVTOA)
M. Christianen, orthoptist en optometrist
L. Groenveld, orthoptist
M. Kaamil, orthoptist en docent HU
Dr. N. Schalijs - Delfos, oogarts (NOG)
A. Schuit, orthoptist

Klankbordgroep 2

T. Altevèer, orthoptist
A. Buschers, orthoptist en optometrist
C. Brons, TOA (NVTOA)
M. de Brouwer, orthoptist
M. Buter, orthoptist
C. Stoop, orthoptist

S. van Gemert, orthoptist en docent HU
L. Groenveld, orthoptist
I. Klein Tank, orthoptist
I. Kouters, orthoptist en bestuurslid NVvO
J. Luinenberg, wetenschappelijk medewerker KNMP
J.R. Polling, orthoptist en docent HU
Dr. N. Schalij - Delfos, oogarts (NOG)
S. van der Steen, orthoptist
M. Verkaik - Rijnveld, orthoptist
M. Verlinden, optometrist (OVN)
M. Zijlmans, orthoptist

TNO richtlijnontwikkeling

Dr. C.I. Lanting, arts-epidemioloog, richtlijnontwikkelaar TNO

7.3 Knelpuntenanalyse

De knelpuntenanalyse is een beginnende fase in het ontwikkelproces van een richtlijn. Hierin wordt bepaald welke onderwerpen aan bod komen. Ook worden de onderwerpen afgebakend.

Voor de richtlijn 'Refractie in cycloplegie' bestond de knelpuntenanalyse uit een enquête onder de leden van de NVvO. Door middel van deze enquête werd geïnventariseerd wat de orthoptisten standaard druppelen voor refractie in cycloplegie, wat de wachttijd is tussen het toedienen van meerdere druppels, wat de inwerktijd van de druppels is, wanneer afgeweken wordt van de standaardmethode van druppelen en welke onderwerpen in de richtlijn niet gemist mogen worden. Van de orthoptisten druppelt 98.8% standaard met cyclopentolaat 1%. De orthoptisten vinden een richtlijn erg belangrijk voor de uniformiteit van het druppelen voor refractie in cycloplegie. Ook is het van belang dat er duidelijkheid komt over wanneer afgeweken moet worden van de standaarddruppelmethode.

Een uitgebreid verslag van de enquête is te vinden in bijlage 1.

7.4 Opstellen criteria voor cycloplegische druppels en onderzoeksvragen

Aan de hand van de uitkomst van de knelpuntenanalyse heeft de commissie Protocollen en Richtlijnen conceptcriteria en -onderzoeksvragen opgesteld volgens de PICO-methode. De criteria beschrijven waar de cycloplegische druppels aan moeten voldoen. De onderzoeksvragen geven de onderwerpen van de richtlijn aan. Deze zijn van feedback voorzien door TNO en door de klankbordgroep. Daarna hebben de commissieleden de criteria en onderzoeksvragen definitief gemaakt. Vervolgens inventariseerden de commissieleden per onderzoeksvraag welke uitkomstmaten voor de behandelaar en de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De onderwerpen van de onderzoeksvragen zijn:

- refractie
- leeftijd patiënt
- in- en uitwerktijd druppels
- iriskleur

- bijwerkingen en complicaties
- contra-indicaties.

Een uitgebreide weergave van de criteria voor cycloplegische druppels en de onderzoeksvragen zijn te vinden in bijlage 2.

7.5 Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases (PubMed, Cochrane) en op de database van de NVvO (www.orthoptisten.info). In eerste instantie werd gezocht naar systematische en/of Cochrane reviews of meta-analyses en RCT's met het hoogste niveau van bewijs. In tweede instantie, als onvoldoende literatuur van het hoogste niveau beschikbaar was om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, werd gezocht naar literatuur met een lager niveau van bewijs (observationeel onderzoek zoals cohortstudies, patiëntcontrole-onderzoek, dwarsdoorsnede-onderzoek). Tevens werd handmatig gezocht naar relevante studies in de literatuurlijsten van de geselecteerde reviewartikelen. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekacties en de hierbij gebruikte trefwoorden en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in bijlage 3.

7.6 Kwaliteitsbeoordeling van de literatuur

Individuele studies werden systematisch beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode (interventie) (GRADE Working Group, 2004). De beoordeling is terug te vinden in de bewijstabellen. De GRADE-tabel en werkwijze zijn weergegeven in bijlage 4.

7.7 Samenvatting van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen zijn per uitgangsvraag overzichtelijk weergegeven in bewijstabellen (bijlage 4). De belangrijkste bevindingen uit de literatuur zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur. Uit de literatuur zijn één of meerdere conclusies getrokken waarbij het bewijsniveau van de literatuur weergegeven is in de evidence based tabellen in bijlage 4.2.

7.8 Schrijven conceptteksten

Aan de hand van de bewijstabellen zijn de hoofdstukken standaard als volgt ingedeeld: inleiding, methode, kwaliteit van bewijs, onderbouwing, conclusies uit de literatuur, overwegingen en aanbevelingen. Vervolgens zijn de conceptteksten methodologisch beoordeeld door TNO en vakinhoudelijk door de klankbordgroep. Een overzicht van de geraadpleegde literatuur staat aan het einde van elk hoofdstuk vermeld.

7.9 Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn zijn lacunes in wetenschappelijke kennis naar voren gekomen. De belangrijkste lacunes worden genoemd.

1. Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar waarin de volgende cycloplegische druppels met elkaar worden vergeleken wat betreft effectiviteit:

- a. Cyclopentolaat 1% versus cyclopentolaat 0,5%
 - b. Cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% versus cyclopentolaat 1% en tropicamide 0,5%
 - c. Cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% versus 2 maal druppelen met cyclopentolaat 1% met een interval van 10 minuten.
2. Er is geen onderzoek beschikbaar waarin wordt gekeken wat de bijwerkingen en het cycloplegisch effect zijn bij kinderen jonger dan 1 jaar waarin cyclopentolaat 1% wordt vergeleken met cyclopentolaat 0,5%.
 3. Er is geen vergelijkend onderzoek beschikbaar waarbij de refractiewaarden worden vergeleken na druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% bij volwassenen tussen de 20 en 50 jaar met een hypermetropie.

Aandachts-(onderzoeks-) punten bij kennislacune 1 zijn:

- Leeftijd (< 5 jaar en > 5 jaar)
- Donkere versus lichte iris. Dit geldt niet voor lacune 1c.
- Hoge hypermetropie versus matige hypermetropie versus lage hypermetropie.

7.10 Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd op 1 oktober 2019 aan de leden van de NVvO voorgelegd voor commentaar. De commentaren zijn verzameld en besproken met de commissie. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief door de commissie protocollen en richtlijnen vastgesteld. Omdat de voorjaars-ALV vanwege de COVID-19 pandemie niet door kon gaan heeft het bestuur in mei een onlineledenraadpleging gedaan. Deze ledenraadpleging is in de nieuwsbrief van 4 mei en 21 mei onder de aandacht van de leden gebracht. De ledenraadpleging is door 110 personen ingevuld. Dit is 25.7% van het totaal aantal stemgerechtigde leden. 81% stemt voor de richtlijn "druppelen voor refractie in cycloplegie", 17% stemt neutraal en 2% van de leden stemt tegen. De nieuwe richtlijn is met een ruime meerderheid van stemmen geaccordeerd.

7.11 Publicatie

De richtlijn druppelen voor refractie in cycloplegie is in 25 juni 2020 op de interne en externe website van de NVvO (www.orthopisten.info / www.orthoptie.nl) gepubliceerd.

7.12 Implementatie

De leden van de NVvO zijn per nieuwsbrief geïnformeerd over de voortgang van de ontwikkeling van de richtlijn.

Tijdens de ALV op 22 november 2019 hebben D. Laan en M.T. den Hartog – Hootsen de nieuwe richtlijn aan de leden gepresenteerd. De richtlijn is tijdens deze ALV niet geaccordeerd, omdat er heel recent een nieuw onderzoek is gepubliceerd, welke van belang is voor de richtlijn. De commissie heeft in december 2019 een quickscan van de literatuur gedaan en de nieuwste onderzoeken meegenomen in de richtlijn. Tijdens het middagprogramma van de ALV op 22 november 2019 is met behulp van interactieve workshops de richtlijn in groepen besproken.

In februari 2020 is de herziene richtlijn op de website van de NVvO geplaatst. De leden zijn hiervan op de hoogte gesteld in de nieuwsbrief van februari 2020.

De commissieleden zullen, indien mogelijk, tijdens de najaars-ALV een flowchart uitgedelen aan de leden van de NVvO met daarop het stroomschema druppelen voor refractie in cycloplegie.

De regio-overleggroepen zijn in december 2019 geïnformeerd over de nieuwe richtlijn. Aan de regiocontactpersonen is gevraagd om de richtlijn tijdens het overleg te bespreken.

De commissieleden hebben in samenwerking met de PR-commissie van de NVvO een informatiefolder voor patiënten geschreven over druppelen voor cycloplegische refractie. Deze folder wordt op de website www.orthoptie.nl gepubliceerd en als bijlage aan deze richtlijn toegevoegd.

De richtlijn wordt na publicatie op de website van de NVvO ook verstuurd naar de Hogeschool Utrecht, zodat de richtlijn in het onderwijs (curriculum) van de opleiding Orthoptie opgenomen kan worden.

De richtlijn wordt na publicatie verstuurd naar de aanpalende beroepsgroepen, zoals het NOG, de OVN en de NVTOA.

7.13 Herziening

Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de NVvO of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep aangesteld om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven om een herzieningstraject te starten. De NVvO is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn.

7.14 Referenties / Literatuur

GRADE Working Group (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations.

British Medical Journal, 328, 1490. van Everdingen, J.J.E., Burgers, J.S., Assendelft, W.J.J., Swinkels, J.A., van Barneveld T.A.

Bijlage 1 Knelpuntanalyse

Uitslag enquête druppelrichtlijn voor objectieve refractie in cycloplegie.

In november 2017 is naar alle leden (ruim 400) van de NVvO een enquête verstuurd om de behoefte en vragen van de leden met betrekking tot het druppelen voor objectieve refractie in cycloplegie te peilen. De uitkomst van deze enquête is gebruikt bij de knelpuntanalyse.

177 leden (\pm 45%) hebben de enquête ingevuld. In deze bijlage worden de uitkomsten van de enquête weergegeven.

Wat is de huidige werksituatie van de respondenten?

- 79,7% is werkzaam in een perifere ziekenhuis.
- 8,5% is werkzaam in een academisch ziekenhuis.
- 11,3% is werkzaam in een optiekzaak.
- 6,2% is werkzaam in een zelfstandige praktijk.
- 3,4% is werkzaam in de blinden- en slechtziendenzorg.
- 4,8% is werkzaam in een andere werksituatie.
- 13,9% van de respondenten is werkzaam in meerdere werksituaties.

Welke druppels gebruikt u standaard voor het bepalen van de objectieve refractie in cycloplegie?

Voor het bepalen van de objectieve refractie in cycloplegie wordt door 60,1% van de respondenten cyclopentolaat 1% gebruikt.

38,7% van de respondenten gebruikt cyclopentolaat 1% in combinatie met een of meerdere van de onderstaande druppels.

- Cyclopentolaat 0,5%.
- Tropicamide 0,5%
- Tropicamide 1,0%
- Atropine 0,5%
- Atropine 1,0%
- Fenylefrine 2,5%
- Fenylefrine 5,0%

Indien u verschillende / meerdere druppels toedient, hoeveel tijd zit er dan tussen het toedienen van de druppels?

| | | |
|-----------|----|--------|
| Geen | 21 | 11,93% |
| 10 sec | 6 | 3,41% |
| 30 sec | 6 | 3,41% |
| 1 minuut | 27 | 15,34% |
| 2 minuten | 18 | 10,23% |
| 3 minuten | 6 | 3,41% |

| | | |
|----------------|-----|--------|
| 5 minuten | 26 | 14,77% |
| 5 à 10 minuten | 6 | 3,41% |
| 10 minuten | 26 | 14,77% |
| 10-15 minuten | 5 | 2,84% |
| 15 minuten | 10 | 5,68% |
| 30 minuten | 4 | 2,72% |
| N.v.t. | 11 | 6,25% |
| Overige | 4 | 2,72% |
| Totaal | 176 | 100% |

62,5% druppelt de tweede druppel \leq 5 minuten na de eerste druppel.

Hoe lang laat u de druppels inwerken alvorens u de objectieve refractie bepaalt?

- 79,7 % laat de druppels 30 minuten inwerken alvorens de objectieve refractie bepaald wordt
- 13,6 % laat de druppels 45 minuten inwerken
- 4,5 % laat de druppels 20 minuten inwerken
- 1,7% laat de druppels 60 minuten inwerken
- 0,6 % laat de druppels meer dan 60 minuten inwerken.

Zijn er patiënten waarbij u afwijkt van wat u standaard druppelt bij de bepaling van de objectieve refractie in cycloplegie? Zo ja, wat is hiervoor de reden en wat druppelt u dan?

| | | |
|--|-----|--------|
| Nee | 5 | 4,10% |
| Donkere ogen | 76 | 62,30% |
| Hartafwijkingen (Downsyndroom)/epilepsie | 7 | 5,74% |
| Uitsluiten accommodatie | 15 | 12,30% |
| Jonger dan 1 jaar (+1 >2jaar) (+1 <3jaar) (+2<2jaar) | 16 | 13,11% |
| Allergie | 1 | 0,82% |
| Leeftijd | 1 | 0,82% |
| Kleine voorste oogkamer | 1 | 0,82% |
| Totaal | 122 | 100% |

Donkere ogen:

| Welke druppels worden gebruikt bij donkere ogen | Aantal | Percentages van totaal |
|---|--------|------------------------|
| 1x Cyclo | 3 | 1,7% |
| 2x Cyclo | 16 | 9,0% |
| 3x Cyclo | 4 | 2,3% |
| 1x Cyclo + 1x Trop | 39 | 22,0% |
| 2x Cyclo + 1x Trop | 27 | 15,3% |
| 3x Cyclo + 1x Trop | 1 | 0,6% |
| 1x Cyclo + 1x Fenyl | 4 | 2,3% |
| 2x Cyclo + 1x Fenyl | 6 | 3,4% |
| 1x Cyclo + 2x Trop | 2 | 1,1% |
| 2x Cyclo + 2x Trop | 3 | 1,7% |
| 1x Cyclo + 1x Trop+ 1x Fenyl | 7 | 4,0% |
| 2x Cyclo+ 1x Trop + 1x Fenyl | 1 | 0,6% |
| 2x Cyclo + 2x Trop + Oxy | 1 | 0,6% |

| | | |
|-----------------------|-----|-------|
| Atropine | 12 | 6,8% |
| Vraag niet beantwoord | 51 | 28,8% |
| Totaal reacties: | 177 | 100% |

Hartafwijking (Down)/ epilepsie:

- Tropicamide 1%
- Cyclopentolaat 0,5%
- Atropine bij epilepsie en cyclopentolaat bij hartafwijkingen

Accommodatieve component volledig uitschakelen:

- Atropine 0,5%

Kinderen jonger dan 6 mnd./ 1 jaar/15 mnd./ 2 jaar/3 jaar/ 5 jaar

- Atropine 0,5%
- Fenylefrine en tropicamide 0,5%
- Cyclopentolaat 0,5%
- Cyclopentolaat 0,5% en tropicamide 0,5%
- Atropine 0,25%,

Er worden verschillende leeftijdsgrenzen gehanteerd door de respondenten. Ook is de keuze voor het soort cycloplegische druppels verschillend.

Welke onderwerpen (denk ook aan knelpunten/problemen in de praktijk) zou u in de druppelrichtlijn willen opnemen?

Reacties op de bovenstaande vragen uit de enquête:

| Belangrijkste opmerkingen: | Hoeveel reacties: |
|---|-------------------|
| Welke druppels gebruiken? | 46 |
| Welke druppels bij welke kleur ogen? | 43 |
| Wat is de beste inwerktijd van de druppel? | 33 |
| Welke druppels bij welke leeftijd? | 30 |
| Wanneer maak je uitzonderingen (Down/epilepsie/hart)? | 25 |
| Wat zijn de bijwerkingen en de kans erop? | 25 |
| Wat zijn de contra-indicaties? | 16 |
| Hoe vaak van elke druppel toedienen? | 8 |
| Om de hoeveel tijd de meting in cycloplegie herhalen? | 7 |
| Wanneer is de druppel uitgewerkt? | 6 |
| Wat doe je bij accommodatieproblemen /wat druppel je dan? | 6 |
| Wat doe je bij bange en niet coöperatieve kinderen? | 5 |
| Is toestemming van de ouders/patiënt nodig? | 4 |

| | |
|---|----|
| Wat doe je als het mis gaat/ bijwerkingen optreden? | 4 |
| Wat doe je bij hoge hypermetropie als de 2 ^e meting hoger uitvalt? | 4 |
| Wat voor uitleg geef je aan patiënten en de ouders over druppels? | 3 |
| Veiligheid patiënt is van belang bij keuze druppels. | 3 |
| Wat voor informatie geef je als je thuis laat druppelen/ mag het? | 3 |
| Indien Atropine gebruikt wordt/wie schrijft voor? | 2 |
| Wie mag druppelen (ook de baliemedewerker?) | 2 |
| Geen enkele opmerking | 20 |
| Hebben eigen protocol en geen behoefte aan een landelijk protocol. | 5 |
| Willen unanimititeit/ juridische dekking | 88 |

Kunt u een of meerdere redenen noemen waarom er een richtlijn moet komen?

| | | |
|---|-----|--------|
| Uniformiteit/eenduidigheid/conformiteit/standaardiseren/leidraad | 79 | 42,02% |
| -/?/n.v.t./nee | 20 | 10,64% |
| Professionaliteit | 2 | 1,06% |
| Welke concentratie druppels bij welke leeftijd? | 1 | 0,53% |
| Evidence based | 2 | 1,06% |
| Garantie voor totale cycloplegie | 1 | 0,53% |
| Gebruik van cyclopentolaat is van belang voor de juiste bepaling van de refractie. | 3 | 1,60% |
| Beter te vergelijken | 1 | 0,53% |
| Meer duidelijkheid over de beste soort druppels voor optimale accommodatieverlamming | 11 | 5,85% |
| Gezondheid | 1 | 0,53% |
| Voor het toedienen van medicatie moet er een richtlijn zijn i.v.m. complicaties/jurisdictie | 4 | 2,13% |
| Gebruik van type druppel en hoeveel druppels gebaseerd op resultaten uit wetenschappelijk onderzoek | 1 | 0,53% |
| Overige | 62 | 32,98% |
| Totaal | 188 | 100% |

Uniformiteit is de belangrijkste reden voor een druppelprotocol (42,02%).

Andere redenen die genoemd worden zijn:

- Prettig voor orthoptisten en patiënten, geeft duidelijkheid.
- Makkelijk voor stagiaires bij wisseling van stageplaatsen.
- Verschillen tussen de ziekenhuizen, één goed onderbouwde standaard is beter.
- Wetenschappelijke onderbouwing.

- Handig voor startende orthoptisten.
- Gestandaardiseerde richtlijn. Voor iedere orthoptist eenzelfde handelwijze.
- Een evidence based-houvast zou van pas komen.
- Gezien de diversiteit is een richtlijn op basis van evidence voor een volledige cycloplegie met zo min mogelijk risico op bijwerkingen gewenst.
- Goed om dingen te standaardiseren, om het op papier te hebben als naslag of als wetenschappelijke onderbouwing naar de zorgverzekeraar.
- Iedereen werkt op dezelfde manier zodat de refractiewaarde in cycloplegie niet zal verschillen, vooral tijd van inwerken (minimaal 30 minuten).
- Later misschien een retrospectief onderzoek om te kijken wat de effecten zijn van verschillende metingen bij bijvoorbeeld verschillende rassen.

Welke mondelinge en/of schriftelijke informatie geeft u de patiënt en/of ouder(s) voor en/of na het toedienen van de druppels?

Mondelinge informatie:

| | | |
|---|-----|--------|
| Lichtgevoeligheid | 49 | 16,39% |
| Wazig zicht (met name dichtbij, afhankelijk van sterkte) | 62 | 20,74% |
| Tijd dat druppels werken | 51 | 17,06% |
| Grote pupillen | 38 | 12,71% |
| Inwerktijd | 12 | 4,01% |
| Bijwerkingen (algemeen, niet beschreven. Ook prikkend gevoel) | 31 | 10,37% |
| Reden waarom druppelen | 26 | 8,70% |
| Zonnebril/pet na druppelen | 13 | 4,35% |
| Moe/minder fit | 5 | 1,67% |
| Niet autorijden | 6 | 2,01% |
| Allergische reactie | 5 | 1,67% |
| Frequentie druppelen | 1 | 0,33% |
| Totaal | 299 | 100% |

Schriftelijke informatie:

- Schriftelijk via brief, bijwerkingen en hoe lang de werking aanhoudt.
- Schriftelijk alleen bij atropine-skiascopie
- Eventuele andere bijwerkingen (inwerkingstijd, fotofobie en wazig zicht) bij acute hoge oogdruk. Er wordt een kaartje meegegeven welke druppels zijn toegediend voor bij calamiteiten.
- Folder voor komst/afspraak op de poli.
- Voorafgaand aan het eerste polikliniekbezoek krijgen de ouders een folder met informatie onder andere over het druppelonderzoek toegestuurd.
- Kaart met welke druppels hoe laat in welk oog zijn toegediend + verschijnselen acuut glaucoom + wat te doen bij problemen.
- Alle ouders krijgen bij de uitnodiging voor de afspraak de uitleg over de druppels.

- Na het druppelen: een A2tje met daarop NAW-gegevens, het tijdstip, welk(e) oog/ogen gedruppeld zijn en met welke druppel. Daarbij een telefoonnummer en symptomen van een allergische reactie.
- In de optiek krijgen de cliënten een rood kaartje mee. Dit moeten ze dezelfde dag bij zich houden voor als er wat gebeurt i.v.m. geen pupilreactie. Ook staan er op dit kaartje verschillende symptomen waarbij ze met ons of met de huisartsenpost contact op moeten nemen.
- Als thuis gedruppeld wordt met bijvoorbeeld atropine dan folder mee.
- Bij thuis druppelen een folder met informatie waarom/hoe druppelen en bijwerkingen. Werking en reden gebruik druppels. Uitwerktijd en bijwerking (fotofobie en wazig zicht). Advies niet autorijden.
- Standaardbrief van Bartiméus voor begeleiding van de cliënt en de arts.
- Bij nieuwe kinderen wordt folder opgestuurd met informatie over orthoptie en druppelonderzoek. Bij herhaling druppelen wordt folder meegegeven.
- Alleen bij thuis druppelen wordt folder meegegeven.

Laat u de patiënt en/of ouders ook wel eens thuis druppelen?

69,5% druppelt wel eens thuis. 30,5% druppelt niet thuis.

Zo ja, welke informatie geeft u de patiënt dan mee?

| | | |
|---|-----|--------|
| Folder/schriftelijk/formulier/ Brief | 40 | 28,17% |
| N.v.t./-/geen | 9 | 6,34% |
| Mondelinge instructie | 73 | 51,41% |
| Bijsluiter | 2 | 1,41% |
| Overige | 18 | 12,68% |
| Totaal | 142 | 100% |

Opmerkingen van respondenten met betrekking tot het meegeven van informatie bij thuis druppelen:

- Bijsluiter cyclopentolaat. De patiënt krijgt alleen cyclopentolaatdruppels mee naar huis, als de patiënt al eens eerder probleemloos op het spreekuur is gedruppeld.
- Pas op dat kinderen er niet bij kunnen, half uur van tevoren 1 druppel toedienen.
- Druppels goed 'bewaken'.
- Druppels in koelkast bewaren, 30 minuten voor de afspraak 1 druppel per oog druppelen, traanpunten dicht houden. Buiten bereik van kinderen bewaren i.v.m. gevaren van oraal innemen.
- Veilig opbergen, giftig, bij inname meteen contact opnemen met huisarts.
- Atropine 3 dagen van tevoren starten met druppelen: 2x beide ogen. Bij cyclopentolaat 40 minuten voor afspraak druppelen.
- Hoe vaak druppelen en telefoonnummer poli bij klachten.
- Wanneer iets raars gebeurt naar de huisarts.
- Geen informatie, niet nodig want het zijn kinderen waarbij het druppelen al eerder is gedaan en dus 'veilig' gedruppeld kan worden.
- Patiënt in liggende houding druppelen, het liefst in aanwezigheid van 2 volwassenen.

Bijlage 2 Uitgangsvragen

Hoofdvraag

Wat is het voorkeursmiddel voor cycloplegie? Is dit verschillend voor patiënten van verschillende leeftijden/ mate van hypermetropie of myopie/ iriskleur? Wat zijn de bijwerkingen, complicaties en contra-indicaties?

PICO's

1. Refractie

- P: Patiënten waarbij de refractie in cycloplegie gemeten moet worden
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: Refractiewaarde bij myopie, hypermetropie en astigmatisme.

Vraagstelling: Welke oogdruppel(s) moet(en) gebruikt worden om de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten met respectievelijk hypermetropie, myopie en astigmatisme?

2. Leeftijd patiënt

- P: Patiënten (0-1, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50 en >50 jaar) waarbij de refractie in cycloplegie gemeten moet worden
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: Optimale cycloplegie.

Vraagstelling: Welke oogdruppel(s) moet(en) gebruikt worden om de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten van: 0-1, 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50 en > 50 jaar?

3. In- en uitwerktijd druppels

- P: Patiënten waarbij de refractie in cycloplegie gemeten moet worden.
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: Hoe lang is de inwerk- en de uitwerktijd wat betreft de accommodatie en pupilreacties?

Vraagstelling: Wat is de in- en uitwerktijd van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels of een combinatie van druppels wat betreft accommodatie en pupilreacties?

4. Iriskleur

- P: Patiënten met een lichte iris en patiënten met een donkere iris bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: De optimale refractie.

Vraagstelling: Met welke oogdruppel(s) is de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten met een lichte iris en bij patiënten met een donkere iris?

5. Bijwerkingen en complicaties

- P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: Bijwerkingen en complicaties.

Vraagstelling: Wat zijn de bijwerkingen en complicaties bij het gebruik van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels of een combinatie van druppels bij patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten wordt?

6. Contra-indicaties

- P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden
- I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels
- C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%
- O: Contra-indicaties.

Vraagstelling: Wat zijn de contra-indicaties bij het gebruik van cyclopentolaat 1% in vergelijking met de andere oogdruppels of een combinatie van oogdruppels bij patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten wordt?

Bijlage 3 Literatuursearch

Gehanteerde zoekstrategieën en bijbehorende resultaten.

(Mei-juli 2018).

| Deelonderwerpen | Gehanteerde zoekstrategieën | Resultaat (aantal artikelen) | Aantal geselecteerd op basis van relevantie |
|--|---|------------------------------------|---|
| 1: Refractie: - Myopie - Hypermetropie - Astigmatisme | #1: ("Myopia"[Mesh] AND "Cyclopentolate"[Mesh]) AND "Refraction, Ocular"[Mesh] | 22 | 2 |
| | #2: ("Cyclopentolate"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]) AND "Hyperopia"[Mesh] | 21 | 4 (2 nieuwe artikelen) |
| | #3: ("Cyclopentolate"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]) AND "Astigmatism"[Mesh] | 8 | 0 |
| | #4: ("Cyclopentolate"[Mesh]) AND "Astigmatism"[Mesh] | 15 | 0 |
| | #5: ("Cyclopentolate") AND "Astigmatism" | 66 | 2 |
| | #6: ("Tropicamide"[Mesh] AND "Myopia"[Mesh]) AND "Refraction, Ocular"[Mesh] | 18 | 0 |
| | #7: ("Myopia"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]) AND "Tropicamide"[Mesh] | 18 | 0 |
| | #8: "Hyperopia"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh] AND "Tropicamide"[Mesh] | 5 | 2 (1 nieuwe) |
| | #9: "Astigmatism"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh] AND "Tropicamide"[Mesh] | 2 | 0 |
| | #10: "Astigmatism"[Mesh] AND "Tropicamide"[Mesh] | 4 | 0 |
| | #11: "Astigmatism"[All Fields] AND "Tropicamide"[All Fields] | 20 | 0 |
| | #12: "Cycloplegic effect"[All Fields] AND "Cyclopentolate"[Mesh] | 17 | 3 (1 nieuw artikel) |
| | #13: "Cycloplegic effect"[All Fields] AND "Tropicamide"[Mesh] | 14 | 1 |
| | #14: "Phenylephrine"[Mesh] AND "Myopia"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh] | 12 | 2 |

| | | | |
|--------------|--|---|---|
| | <p>#15: "Phenylephrine"[Mesh] AND "Hyperopia"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]</p> <p>#16: "Phenylephrine"[Mesh] AND "Astigmatism"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]</p> <p>#17: "cycloplegic effect"[All Fields] AND "Phenylephrine"[Mesh]</p> <p>#18: "Atropine"[Mesh] AND "Refraction, Ocular"[Mesh]</p> <p>#19: "Atropine"[Mesh] AND "cycloplegic effect"[All Fields]</p> <p>Artikelen uit de verwijzingen</p> | <p>8</p> <p>1</p> <p>11</p> <p>122</p> <p>15</p> <p>6</p> | <p>2</p> <p>0</p> <p>3 (1 nieuw artikel)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>6</p> |
| 2: Leeftijd | <p>#1: ("Cyclopentolate"[Mesh]) AND "Child"[Mesh] AND "Cycloplegia"[all fields]</p> <p>#2: "Cycloplegia"[All fields] AND "Adolescent" [mesh] AND "cyclopentolate" [Mesh]</p> <p>#3: "Cycloplegia"[All fields] AND "age"[All fields] AND "child"[Mesh] "cyclopentolate" [Mesh]</p> <p>#4: "Cycloplegia"[All fields] AND "tropicamide"[Mesh] OR "cyclopentolate" [Mesh] AND "age"[All fields] AND "child" [Mesh]</p> <p>#5: "Cycloplegia"[All fields] AND "tropicamide"[Mesh] AND "cyclopentolate"[Mesh] AND "age"[All fields] AND "child"[Mesh]</p> | <p>76</p> <p>40</p> <p>41</p> <p>73</p> <p>9</p> | <p>7</p> <p>8 (2 nieuwe artikelen)</p> <p>9 (1 nieuw artikel)</p> <p>4 (geen nieuwe artikelen)</p> <p>3 (geen nieuwe artikelen)</p> |
| 3: Iriskleur | <p>#1: ("Iris"[Mesh]) AND "Cyclopentolate"[Mesh] AND "Cycloplegia"[All Fields]</p> <p>#2: "iris color AND tropicamide" AND "cycloplegia" (("iris"[Mesh Terms] OR "iris"[All Fields]) AND ("color"[All Fields] OR "color"[Mesh Terms] OR "color"[All Fields])) AND ("tropicamide"[Mesh Terms] OR "tropicamide"[All Fields]) AND "cycloplegia"[All Fields]</p> | <p>52</p> <p>6</p> | <p>2</p> <p>1</p> |

| | | | |
|---------------------------------|---|--|---|
| | <p>#3: "Iris colour" AND "atropine" AND "cycloplegia"</p> <p>#4: "Iris color" AND "cycloplegia" OR "fenylefrine" (("iris"[Mesh Terms] OR "iris"[All Fields]) AND OR "color"[All Fields])) AND "cycloplegia" [All Fields] OR "fenylefrine"[All Fields]</p> <p>#5: "Cycloplegic AND iris color" [Mesh Terms]: "iris"; "color"; "mydriatics"</p> | <p>1</p> <p>8</p> <p>87</p> | <p>1</p> <p>1</p> <p>4 (geen nieuwe artikelen)</p> |
| 4.1: Bijwerkingen, complicaties | <p>#1: Side effects and cyclopentolate ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "side effects"[All Fields]) AND ("cyclopentolate"[Mesh Terms] OR "cyclopentolate"[All Fields]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])</p> <p>#2 "Side effects" AND "atropine" AND "eyedrops"</p> <p>#3 Side effects and phenylephrine ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "side effects"[All Fields]) AND ("phenylephrine"[Mesh Terms] OR "phenylephrine"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2013/06/30"[PDat] : "2018/06/28"[PDat] AND "humans"[Mesh Terms])</p> <p>#4: Side effects and tropicamide ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "side effects"[All Fields]) AND ("tropicamide"[Mesh Terms] OR "tropicamide"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled</p> | <p>18</p> <p>110</p> <p>53</p> <p>29</p> | <p>3</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3 (geen nieuwe artikelen)</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| | <p>Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[Mesh Terms])</p> <p>#5: "Complications" AND "cycloplegic eyedrops" (AND "humans")</p> <p>#6: "Systemic side effects" AND "eyedrops and infants"</p> <p>#7: "Adverse reactions" AND "eyedrops" AND "paediatric"</p> <p>#8: "Mydriatic" AND "cycloplegic drugs" AND "complications"</p> <p>#9: "Pain" AND "mydriatics" (10 years and humans)</p> <p>#10: "Allergic reaction" AND "cyclopentolate"</p> <p>#11: "Allergic reaction" AND "atropine eye drops"</p> <p>#12: "Allergic reaction" AND "tropicamide"</p> <p>#13: "Heart" OR "cardio" AND "cycloplegic"</p> <p>3 artikelen vanuit literatuurverwijzingen van reeds gevonden artikelen</p> | <p>118</p> <p>52</p> <p>11</p> <p>48</p> <p>23</p> <p>13</p> <p>20</p> <p>22</p> <p>18</p> | <p>6 (2 nieuwe artikelen)</p> <p>7 (1 nieuwe artikelen)</p> <p>0</p> <p>2 (geen nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>2 (geen nieuw artikel)</p> |
| 4.2 contra-indicaties | <p>#1: "Cyclopentolate" AND "epilepsy"</p> <p>#2: "Tropicamide" AND "epilepsy"</p> <p>#3: "Atropine" AND "epilepsy" AND "humans" AND "last 10 years"</p> <p>#4: Similar articles (Epileptic seizures induced by cycloplegic eye drops)</p> <p>#5: "Phenylephrine" AND "epilepsy"</p> <p>#6 "Cyclopentolate" AND "Down syndrome"</p> <p>#7: "Tropicamide" AND "Down syndrome"</p> <p>#8: "Atropine" AND "Down syndrome"</p> <p>#9: "Cycloplegic eye drops" AND "Down syndrome"</p> <p>#10: "Phenylephrine" AND "Down syndrome"</p> <p>#11: "Phenylephrine" AND "heart" AND "eyes" AND "humans" AND "last 10 years"</p> <p>#12: "Atropine" AND "eyedrops" AND "heart"</p> <p>#13: "Cyclopentolate" AND "heart"</p> <p>#14: "Tropicamide" AND "heart"</p> <p>#15: "Tropicamide" AND "narrow angle" AND "humans"</p> | <p>8</p> <p>3</p> <p>20</p> <p>38</p> <p>39</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>30</p> <p>0</p> <p>8</p> <p>13</p> <p>5</p> <p>18</p> <p>34</p> <p>7</p> | <p>1</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>2 (1 nieuw artikel)</p> <p>1 (geen nieuwe)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>1 (geen nieuw artikel)</p> <p>2</p> |

| | | | |
|------------------------------|---|-----|------------------------|
| | #16: "Cyclopentolate" AND "narrow angle" AND "humans" | 2 | 0 |
| | #17: "Phenylefrine" AND "narrow angle" AND "humans" | 15 | 2 (1 nieuw artikel) |
| | #18: "Atropine" AND "narrow angle" AND "humans" | 3 | 1 (geen nieuw artikel) |
| | #19: "cycloplegic eye drops" AND "vascular" | 17 | 0 |
| 5: Inwerktijd en uitwerktijd | #1: "Onset and duration" AND "cycloplegia" | 6 | 1 |
| | #2: "Onset and duration" AND "cyclopentolate" | 5 | 1 (geen nieuw artikel) |
| | #3: "Onset and duration" AND "tropicamide" | 8 | 1 (geen nieuw artikel) |
| | #4: "Onset and duration" AND "atropine and eye" | 11 | 0 |
| | #5: "Cycloplegia" AND "time" | 95 | 3 (2 nieuwe artikelen) |
| | #6: (("Time"[Mesh Terms] OR "time"[All Fields]) AND ("mydriatics"[Pharmacological Action] OR "mydriatics"[Mesh Terms] OR "mydriatics"[All Fields] OR "cycloplegic"[All Fields]) AND refraction[All Fields]) AND "humans"[Mesh Terms] | 220 | 3 |
| | #7: "Affect" AND "cycloplegia" | 15 | 0 |
| | #8: "Exposure" AND "cycloplegia" | 16 | 0 |
| | #9: (("Work"[Mesh Terms] OR "work"[All Fields] OR "working"[All Fields]) AND ("time"[Mesh Terms] OR "time"[All Fields]) AND cycloplegia [All Fields]) AND "humans"[MeshTerms] | 6 | 0 |
| | #10: "Working time" AND "cyclopentolate" | 5 | 0 |
| | #11: (("Work"[Mesh Terms] OR "work"[All Fields] OR "working"[All Fields]) AND ("time"[Mesh Terms] OR "time"[All Fields]) AND ("hyoscyamine"[Mesh Terms] OR "hyoscyamine"[All Fields] OR "atropine"[All Fields] OR "atropine"[Mesh Terms])) AND "humans"[Mesh Terms] | 57 | 0 |
| | #12: (("Organization and administration"[Mesh Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "administration"[All Fields]) AND | 27 | 0 |

| | | | |
|--|---|-----------|----------|
| | <p>("mydriatics"[Pharmacological Action] OR "mydriatics"[Mesh Terms] OR "mydriatics"[All Fields] OR "cycloplegics"[All Fields]) AND ("accommodation, ocular"[Mesh Terms] OR ("accommodation"[All Fields] AND "ocular"[All Fields]) OR "ocular accommodation"[All Fields] OR "accommodation"[All Fields])) AND "2013/06/07"[PDat] : "2018/06/05"[PDat] AND "humans"[Mesh Terms]) #12: (("Organization and administration"[Mesh Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "administration"[All Fields]) AND ("cyclopentolate"[Mesh Terms] OR "cyclopentolate"[All Fields])) AND ("2013/06/07"[PDat] : "2018/06/05"[PDat] AND "humans"[Mesh Terms])</p> <p>Nog 2 artikelen (1979 en 1978) gevonden in de literatuurverwijzingen van de reeds gevonden artikelen.</p> | <p>50</p> | <p>0</p> |
|--|---|-----------|----------|

In december 2019 is er opnieuw een quickscan van de literatuursearch gedaan. Uit deze quickscan is één relevant artikel geselecteerd voor hoofdstuk 3.1. Ook zijn alle bijwerkingen en complicaties nogmaals gecontroleerd en zo nodig aangevuld vanuit het Farmacotherapeutisch Kompas, het Kindformularium en Consumed.

Bijlage 4 Evidence tabellen

1. Refractie en leeftijd

P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden.

I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels

C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1% / cyclopentolaat 0,5% / fenylefrine 2,5% / atropine 0,5% en 1%>

O: Refractiewaarde bij myopie, hypermetropie en astigmatisme in verschillende leeftijdsgroepen.

Welke oogdruppel moeten er gebruikt worden om de optimale refractie in cycloplegie te meten bij patiënten van welke leeftijd met respectievelijk een hypermetropie, een myopie en astigmatisme?

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|----------------------|-----------------------------------|---|-------------------------|---|--|---|---|---------------|--|
| 1. Chen et al., 2011 | Gerandomiseerd klinisch onderzoek | Groep 1 = 81 Chinese neonaten Groep 2 = 185 Chinese neonaten | 1-6 dagen oude neonaten | Groep 1a geen cycloplegie Groep 2 geen cycloplegie | Groep 1b skiascopie met Cyclopentolaat 0,5% + Fenylefrine 2,5% | Retinoscopie bij een groep van 81 kinderen welke beide zonder en met cycloplegie werden gemeten. Retinoscopie bij een groep van 185 kinderen waarbij alleen ongedilateerd is gekeken naar de refractiewaarden. | Hoe hoger de latente hypermetropie hoe meer verschil er is tussen cyclo en noncyclo refractie (dus onderliggend komt er veel meer uit) Ondanks gemeten hypermetropie kans op myopie later. De omgeving waar deze kinderen vandaan komen heeft een voorkomen van 60% kans op myopie. Ook al is het nu niet aanwezig is er toch een verhoogde kans wat duidt op meer stimulatie door omgevingsfactoren voor dit proces. | Hoog | Het combineren van de cycloplegische en mydriatische druppel heeft een beter effect dan wanneer een van de druppels los gebruikt wordt. (Voor zowel retinoscopie als fundusscopie) |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|-------------------------|---|--|---|---|---|--|---|---------------|--|
| 2. Sani et al., 2016 | Cross-over interventional studie | 126 ogen, 63 Nigeriaanse patiënten met hypermetropie > 1 dpt | 5-12 jaar | Atropine 1% 2dd, 3 dagen voor het onderzoek, 1 keer op de dag van het onderzoek | Cyclopentolaat 1% + tropicamide 1% 2 keer gedruppeld met interval van 5 minuten | Gemiddelde SE I: na 3 dagen AR meting C: na 30 minuten AR meting | Geen statistisch significant verschil tussen groep 1 en 2. OD P = 0.59 OS P = 0.56 Cyclo en tropi combinatie is een goede vervanging voor atropine bij een hypermetrope meting. | Hoog | |
| 3. Hu et al., 2015 | Observationeel onderzoek | 5999 Chinese kinderen | 4-18 jr. | Refractie zonder cycloplegie | Refractie met cycloplegie | 3x 1% cyclopentolaat | Van de groep zonder cyclo die myoop was bleef 66% myoop, werd 18% emmetroop en 16% hypermetroop | Laag | |
| 4. Yazdani et al., 2017 | Meta-analyse 3x randomized controlled trials 1 = Hofmeister et al., 2005 2 = Twelker et al., 2001 3 = Rajan et al., 1989 3x case control studies 4 = Pi et al., 2011 5 = Lin et al., 1998 6 = Egashire et al., 1993 | 1 = 30 2 = 29 3 = 25 4 = 1907 5 = 37 6 = 20 | 1=21-50 jr. 2=4-7 mnd. 3=6-15 jr. 4=6-15 jr. 5=7-13 jr. 6=6-12 jr. | Refractiewaarde bij cyclopentolaat | Refractiewaarde bij Tropicamide | Refractie na cycloplegie | Over de gemiddelde refractiewaardes was er geen stat. sign. verschil, maar cyclopentolaat gaf wel net meer hypermetrope refractie. P=0.519 In de myope groep zat bijna geen verschil tussen cyclo of tropi. P = 0.897 Dit was wel stat. sign. bij kinderen p=0.002, hypermetropen en voor retinoscopie. | Hoog | Tropicamide werkt sneller en daarom lijkt het ook of dit dus beter werkt maar bij kinderen en voor strabismus zijn de hoogst hypermetrope waarden van belang. Die zijn dan alleen te meten met de cyclopentolaat. Sterke accommodatie komt het meeste voor bij pseudomyopie en latente hypermetropie. ** als bijwerking na atropine kan intermitterende esotropie naar constante esotropie doen omslaan. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|-------------------------|--------------------------|---|-----------|---|-----------------------|---|--|---------------|---|
| 5. Zhu et al., 2016 | Observationeel onderzoek | 1565 Chinese studenten met myopie en hypermetropie | 6-21 jr. | 2/3 Druppels cyclopentolaat 1% (59% = 2 met interval 5 minuten 41% = 3e indien na 15 minuten de pupil nog op licht reageerde of < 6 mm was) | Geen cycloplegie | Refractie in cycloplegie gemeten bij kinderen met myopie en hypermetropie | Refractie pre- en post cyclo - Myoop pre = 77% post = 54 % - Hypermetroop pre = 2.8% post = 16% = statistisch significant Wanneer er geen cycloplegie wordt gebruikt wordt myopie overgecorrigeerd en hypermetropie ondergecorrigeerd. | Laag | Opmerkelijk is dat de metingen met en zonder cyclo meer afwijking gaven bij lagere IOP's. Mogelijke verklaring is de rol van IOP in de accommodatie. IOP vermindert bij accommoderen door contractie van de m. ciliaris. Hierdoor komt er spanning op het trabekelsysteem en opent het Schlemm's kanaal. (Reads et al. 2010, zeggen dat bij 3dpt acc IOP met 1.8 mmhg kan zakken.) Niet significant was - leeftijd / geslacht / etniciteit / lengte / gewicht / bloeddruk / aantal druppels |
| 6. Fotouhi et al., 2012 | Observationeel onderzoek | 3501 rechterogen van inwoners van Teheran Hypermetropie, myopie en astigmatisme. | 5-95 jaar | Non cyclo-refractiewaarde | Cyclo-refractiewaarde | 2 druppels cyclopentolaat 1% met interval 5 minuten met AR na 25 minuten. | Grootste myope overcorrectie in de groep 5-50 jaar waarbij 4-7% te hoog was gemeten. Hypermetrope ondercorrectie voor 40% in de 5 tot 20-jarige groep. En voor 20% bij de 41 tot 50-jarige groep. Boven de 50 geen verschil. Met en zonder cyclo was het verschil gemiddeld 0.71 dpt en verminderde het verschil met toename van de leeftijd. | Laag | Sensitiviteit en specificiteit gemeten. Sensitiviteit = wanneer er sprake van echte myopie en hypermetropie is en waarbij dit al duidelijk was bij de niet cyclo-meting. Specificiteit = wanneer er na de cyclo- meting een andere waarde uiteindelijk bleek te zijn. Bij myopie -> Se = 99% Sp=80% Bij hypermetropie -> Se 48% Sp=99% |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|---------------------------|--------------------------|---|----------|-------------------------------------|----------|---|--|---|---|
| 7. Asharlaus et al., 2016 | Observationeel onderzoek | 375 ogen van 195 patiënten Hypermetropen, myopen en astigmaten | 3-59 jr. | Refractiewaarde bij cyclopento-laot | n.v.t. | Effect van cyclo 1% op sferische en cilindrische refractie Voor en na 30 minuten | Grootste verandering in SE bij hypermetropen gemeten en het minst bij myopen. Alleen stat. significante verandering van de SE ($p>0.001$) en cilinder ($p=0.014$) bij de hypermetrope patiënten. Alleen bij WTR en ATR veranderde het astigmatisme stat. sign. (0.006) Bij de oblique richtingen was dit niet het geval. Advies uit dit artikel is om de waarden voor de cyclometing aan te houden als het om het astigmatisme volgens de regel gaat. Omdat dit ook het astigmatisme is wat je onder dagelijkse omstandigheden zult hebben. | Zeer laag Wel grote groep Geen controle-groep | Bij jonge individuen was het verschil in SE groter voor en na cycloplegie. Bij kinderen onder de 10 jaar gem. 1.52 dpt en boven de 40 jaar 0.45 dpt Er was een grote spreiding in de uitslagen van de horizontale en verticale asrichtingen te zien voor en na cycloplegie. Het verschil in het astigmatisme is niet dat de asrichting verandert maar dat het aantal dioptrieën verandert na de cyclorefractie. Dit kon zowel sterker als zwakker zijn. Bij de oblique astigmaten was deze spreiding veel minder. De oorzaken van deze veranderingen zijn o.a.: - accommodatief astigmatisme Door verschuiving over de horizontale as van de ooglens na cycloplegie krijg je met de regel astigmaten veranderingen. Dit kan weer komen door veranderingen in de zonula-vezels en lens. De afwezigheid van de accommodatie kan daardoor voor de veranderingen zorgen. - Hoofd positie - Hogere order aberraties bij dilatatie Vooral 2e order aberraties veranderen bij dilatatie. - Verschillende centrifugale ringen in de visuele as bij dilatatie. Pupilgrootte kan effect hebben op de mate van astigmatisme. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|---------------------|--------------------------|---|----------|--|--|---|--|---------------|--|
| 8. Fan et al., 2004 | Observationeel onderzoek | 50 ogen van 25 Chinese kinderen met hypermetropie >2.50 dpt | 2-10 jr. | Cyclo-waarden bij Tropicamide 0.5% & fenylefrine 0.5% 3x met interval van 15 minuten | Cyclo-waarden bij Tropicamide 1% & cyclopentolaat 1% 3x met interval van 15 min. Cyclo-waarden bij atropine 1% 2dd 3 dagen voor het onderzoek | Leeftijden verdeeld < 5 jr. en > 5 jr. Elke week 1 van de interventies uitgevoerd. | Atropine geeft een stat. sign. hogere hypermetrope refractie bij kinderen met donkere pupillen i.v.m. cyclo/trop (P<0.001) of trop/fenyl (P<0.001) Bij kinderen zonder strabismus en ouder dan 5 jaar was er geen stat. sign. verschil tussen combi trop/fenyl en cyclo/trop p=0.258 Wel werd sterk geadviseerd om bij kinderen met strabismus atropine te druppelen. Pupilgrootte verschilde niet bij alle drie de onderzoeksmethodes. | Laag | Goed artikel want alle kinderen hebben alle type onderzoeken gekregen, maar dan op een later tijdstip. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|--------------------------|--|--|-----------|--|---|--|---|---|---|
| 9. Huang et al., 2007 | <p>Klinisch experimenteel onderzoek</p> <p>Effect van pupilgrootte op cornea-veranderingen zonder dat er cycloplegie gebruikt wordt. Enkel mydriasis.</p> <p>Fenylefrine heeft van de gebruikte mydriatica het minste effect op de accommodatie. Daarom kan gekeken worden wat de verandering in waarden is voor en na mydriasis</p> | <p>44 Chinese patiënten met refractie-waarden variërend van +4.00 dpt tot -9.00 dpt.</p> <p>Astigmatisme</p> | 20-24 jr. | 22 patiënten kregen fenylefrine 2,5% in 1 oog. | <p>22 patiënten kregen eerst 0.4% benoxinate en daarna een druppel 2,5% fenylefrine.</p> <p>De extra druppel benoxinate werd gebruikt omdat bij de eerste 22 patiënten de pupil niet groot genoeg bevonden was.</p> | <p>Voor het druppelen werd er gemeten en 60-80 minuten na de druppel werd er opnieuw gemeten.</p> <p>Gekeken werd naar de voorste oogkamer, pupilgrootte, en cornea-parameters voor en na mydriasis.</p> | <p>Er was wel een stat. sign. verschil in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pupilgrootte voor en na mydriasis in beide groepen $p < 0.01$ - Groep 2 had een grotere pupilgrootte na mydriasis dan groep 1 $p = 0.02$ <p>Er was geen stat. sign. verschil in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verandering in corneaparameters in beide groepen - ACD-verschil van 0.02 mm in beide groepen. <p>Wat betekent dat er maar minimaal een verandering in lensdikte was.</p> <p>De pupilgrootte verandering was 2.75 mm (groep 1) en 3.15 mm (groep 2) in andere onderzoeken = Saitoh bleek dat de pupil groter wordt.</p> <p>Dit kan komen doordat er donkere irissen waren van de Chinese patiënten en omdat er maar 1 type mydriasis werd gebruikt.</p> | <p>Laag</p> <p>Was wel bij volwas senen en niet bij kindere n</p> | <p>Buiten de m. ciliaris was aan de verandering van de diepte van de voorste oogkamer te zien dat ook de iris-receptoren veranderen. Alleen mydriasis heeft dus ook mogelijk effect op de cornea.</p> <p>Echter bij dit onderzoek met non cycloplegische mydriatica waren geen cornea-veranderingen te zien. Dus hebben de cycloplegische mydriatica wel effect op de veranderingen van de cornea.</p> <p>De cornea-parameters veranderen na cycloplegie omdat de crystalline lens een contractieve kracht heeft op het scleral spur via de m. ciliaris. De m. ciliaris trekt aan het scleral spur, trabekelsysteem en de corneale limbus. Waardoor daarna corneale parameters veranderen.</p> <p>De accommodatie werd maar licht uitgeschakeld. Er was geen stat. sign. verschil in cornea-parameters aanwezig. Dus is het wel een goed mydriaticum maar kan het niet alleen gebruikt worden voor cycloplegie.</p> |
| 10. Mimouni et al., 2015 | Observationeel onderzoek | 700 soldaten (1400 ogen) | 18-21 jr. | Refractie zonder cycloplegie | Refractie met cycloplegie | 1% cyclopentolaat 2x met interval van 10 minuten. Na 40 min. werd een AR-meting verricht. | Bij hypermetropen grotere verschillen in uitkomsten voor en na cyclo dan bij myopen. | Laag | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|-----------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|---|--|---------------|---|
| 11. Yoo et al., 2017 | Observationeel onderzoek | 308 ogen van 308 Chinese hypermetropen | 0-13 jr. Gem. 4 jr. (SD 2.3 jaar) | 233 kinderen kregen 1x 1% cyclopentolaat met 2-3x 0,5% tropicamide + 0,5% fenylephrine elke 15 minuten. | 85 kinderen kregen 3-4 x 1% cyclopentolaat elke 15 minuten. | Uitkomsten verdeeld in 2 groepen > en < dan 5 jr. | Statistisch significant: - Groep < 5 jr. *Met gemiddeld SE p=0.001 *Met sferische verandering p=0.001 Geen cilindrisch verschil | Laag | Vooral duidelijk bij de hogere hypermetropen >5dpt en de volledig accommodatieve esotropen |
| 12. Sanfilippo et al., 2014 | Klinisch experimenteel onderzoek | 1295 Australische tweelingen | 13-26 jr. | 13-14 jr. met 1% cyclopentolaat | 25-26 jr. met 1% tropicamide | Refracties met en zonder cycloplegie gemeten. | 13-14 jr. hadden meer hypermetropie na cycloplegie. Boven de 20 jaar was er bijna geen verschil meer met of zonder cycloplegie | Laag | Geen cyclo noodzakelijk boven de 20 jaar, maar er is geen vergelijkende groep van deze leeftijd waar wel cyclopentolaat is gebruikt. Er is bij twee verschillende leeftijdsgroepen met twee verschillende soorten druppels gemeten en vergeleken. |
| 13. Ciner et al., 2016 | Observationeel onderzoek | 248 emmetropen 244 hypermetropen | 4-5 jr. | Kinderen 4-5 jaar met hypermetropie >+3dpt en <+6 dpt | Kinderen 4-5 jaar met emmetropie (astigmatisme, myopie en hypermetropie <1.0 dpt) | Visus veraf, binoculaire nabij visus, accommodatievermogen, stereozien, oogstand, cycloplegische refractie, fundoscopie. Refractie werd op het einde gedaan dus was niet bekend bij het onderzoek wat de sterkte was. | Betere bij emmetropen: - binoculaire visus p<0.001 - monoculaire visus p<0.001 - SteFreopsis p<0.001 (40" t.o.v. 120") - Accommodatievermogen (MEM) p<0.001; bij de hypermetropen was er een lag aanwezig | Hoog | Visus en stereozien zijn verminderd bij on gecorrigeerde hypermetropen vergeleken met emmetropen. Bij een hypermetropie hoger dan 4 dpt is dit risico het hoogst maar bij een gemiddelde hypermetropie van 3 dpt was een van deze functies ook al verminderd. |
| 14. Cotter et al., 2011 | Observationeel onderzoek | 9970 à 8491 uiteindelijk 4849 (49%) meisjes; 4355 (43.7%) African-American, 3147 (31.6%) Hispanic, and 2468 (24.8%) non-Hispanic white. | 6-72 maanden | Kinderen van 6-72 maanden oud hypermetropie/myopie/emmetropie/astigmatisme | n.v.t. | Visus, refractie, enquêtes | Hypermetropie van +2 en +3 geeft 6x meer kans op esotropie dan een hypermetropie van plano tot +1 dpt. Bij elke dioptrie hogere hypermetropie stijgt het risico op esotropie. Bij een hypermetropie >+5 dpt is er 122x meer kans op een esotropie. | Laag | Geen controlegroep |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs niveau | Opmerkingen |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|--------------|---|--|---|---|---------------|---|
| 15. Minderhout et al., 2019 | Dubbel blind gerandomiseer onderzoek | 67 kinderen | 3-6 jaar oud | In 1 oog 2 druppels cyclopentolaat 1% (C+C) | In 1 oog 1 druppel cyclopentolaat 1% en 1 druppel tropicamide 1% (C+T) | Alle kinderen kregen twee weken later voor beide ogen een atropine skia meting. Er werd thuis met atropine 0.5% 2dd 2,5 dag tot het onderzoek gedruppeld. | Gemiddelde Sferisch Equivalent: C+C +1.74 ± 1.35 C+T +1.77 ± 1.34 AT CC +2.15 ± 1.43 AT CT +2.10 ± 1.38 | Hoog | Atropine 0,5% werkte alleen beter dan C+T bij donker gepigmenteerde huilende kinderen, bij matig en licht gepigmenteerd was het zelfs gelijk. Atropine 0,5% werkte beter dan C+C bij donker en matig gepigmenteerde huilende kinderen. Alleen bij licht gepigmenteerd was het gelijk. |

Referenties / Literatuur (Hoofdstuk 3.1)

- Chen, J., Xie, A., Hou, L., Su, Y., Lu, F., and Thorn F. (2011). Cycloplegic and Noncycloplegic Refractions of Chinese Neonatal Infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Vol 52, 5. 2456-61.
- Sani, R.Y., Hassan, S., Habib, S.G. & Ifeanyichukwu, E.P. (2016). Cycloplegic effect of atropine compared with cyclopentolate-tropicamide combination in children with hypermetropia. *Nigerian Medical Journal*. 57(3); 173-177.
- Hu, Y.Y., Wu, J.F., Lu, T.L., Wu, H., Sun, W., Wang, X.R., Bi, H.S., and Jonas, J.B. (2015). Effect of Cycloplegia on the Refractive Status of Children: The Shandong Children Eye Study. *Plos one*.
- Yazdani, N., Sadeghi, R., Momeni-Moghaddam, H., Zarifmahmoudi, L. & Ehsaei, A. (2017) Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia; a systematic review and meta-analysis. *Journal of Optometry*. 239; 1-9.
- Zhu, D., Wang, Y., Yang, X., Yang, D., Guo, K., Guo, Y., Jing, X. & Pan, C.W., (2016) Pre- and Postcycloplegic Refractions in Children and Adolescents. *Plos one*.
- Fotouhi, A., Morgan, I.G., Iribarren, R., Mehdi, K. & Hashemi, H., (2012) Validity of noncycloplegic refraction in the assessment of refractive errors: The Tehran Eye Study. *Acta Ophthalmologica*. 90; 380-386.
- Asharlous, A., Hashemi, H., Jafarzadehpur, E., Mirzajani, A., Yekta, A., Nabovati, P. & Khabazkhoob, M. (2016). Does astigmatism alter with cycloplegia? *Journal of Current Ophthalmology*. 28; 131-136.
- Fan, D.S.P., Srinivas, K.R., Joan, S.K.N., Yu, C.B.O. & Lam, D.S.C. (2004). Comparative study on the safety and efficacy of different cycloplegic agents in children with darkly pigmented irides. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 32; 462-467.

- Huang, R.Y.C. & Lam, A.K.C., (2007) The effect of mydriasis from phenylephrine on corneal shape. *Clinical and Experimental Optometry*. 90(1); 44-48.
- Mimouni, M., Zoller, L., Horowitz, J., Wygnanski-Jaffe, T., Morad, Y., and Mezer, E. (2015). Cycloplegic autorefraction in young adults: is it mandatory?. *Graefes Arch Clinical Experience Ophthalmology*. 254: 395-398.
- Yoo G.S., Cho, M.J., Kim, S.U. & Baek, S.H. (2017). Cycloplegic Refraction in Hyperopic Children: Effectiveness of a 0.5% Tropicamide and 0.5% Phenylephrine Addition to 1% Cyclopentolate Regimen. *Korean Journal of Ophthalmology*. 31(3); 249-256.
- Sanfilippo, P.G., Chu, B.S., Bigault, O., Kearns, L.S., Boon, M.Y., Young, T.L., Hammond, C.J., Hewitt, A.W., and Mackey, D.A., (2014). What is the appropriate age cut-off for cycloplegia in refraction? *Acta Ophthalmologica*, 92: 458-462.
- Ciner, E.B., Kulp, M.T., Maguire, M., Pistilli, M., Candy, T.R., Moore, B., Ying, G., Quinn, G., Orlansky, G. & Cyert, L. (2016) Visual Function of Moderately Hyperopic 4-and-5-Year-Old Children in the Vision In Preschoolers. *American Journal of Ophthalmology*. 170; 143-152.
- Cotter, S., Varma, R., Tarczy-Hornoch, K., McKean-Cowdin, R., Lin, J., Wen, G., Wei, J., Borchert, M., Azen, S., Torres, M., Tielsch, J.M., Friedman, D.S., Repka, M.X., Ibrionke, J.K.J. & Giordano, L. (2011). Risk Factors Associated with Childhood Strabismus: The Multi Ethnic Pediatric Eye Disease and Baltimore Pediatric Eye Disease Studies. *Ophthalmology*. 118(11); 2251-2261.
- Minderhout, H. M., Joosse, M. V., Grootendorst, D. C., & Schalijs-Delfos, N. E. (2019). A randomized clinical trial using atropine, cyclopentolate, and tropicamide to compare refractive outcome in hypermetropic children with a dark iris; skin pigmentation and crying as significant factors for hypermetropic outcome. *Strabismus*, 1-12.

2. Iriskleur

P: Patiënten met een lichte iris en patiënten met een donkere iris bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden.

I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels

C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1% / cyclopentolaat 0,5% / fenylefrine 2,5% / atropine 0,5% en 1%

O: De optimale refractie

Hebben cycloplegische druppels een ander effect bij personen met een donkere iris in vergelijking met personen met een lichte iris? Met welke oogdruppel is de optimale refractie in cycloplegie te meten bij: patiënten met een lichte iris en patiënten met een donkere iris?

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsnive au | Opmerkingen |
|---------------------|--|--|-----------|---|---|--|--|------------------|-------------|
| 1. Mohan, 2011 | Observationeel onderzoek | 51 patiënten met hypermetropie (25 mannen en 26 vrouwen), bruine irissen. 41 patiënten met esotropie, 8 patiënten exotropie, 4 patiënten orthofoor | 6-20 jaar | 1 keer druppelen met cyclopentolaat 1% | 2 ^e en 3 ^e keer druppelen met cyclopentolaat 1% | Het verschil in cycloplegische refractie gemeten na 1, 2 en 3 keer druppelen met cyclopentolaat 1% bij dezelfde patiënt. | De gemiddelde hypermetropie na 3 keer druppelen was significant meer dan na 1 keer druppelen. Er is geen statistisch significant verschil in hypermetropie na 2 of 3 keer druppelen. Advies om 2 keer te druppelen met cyclopentolaat 1% bij bruine irissen. | Laag | |
| 2. Fan et al., 2004 | Klinisch experimenteel onderzoek. Cross-over design. | 25 Chinese kinderen met >2,5 ^Δ hypermetropie aan tenminste 1 oog | 2-10 jaar | Groep 1: tropicamide 0,5% en fenylefrine 0,5% 3x druppelen met tussentijd van 15 minuten | Groep 2: tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% Groep 3: atropine 1% 3 x druppelen met tussentijd van 15 minuten | Na 30 en 60 minuten werd de refractie gemeten met de AR. | De meest effectieve druppel bij Chinese kinderen jonger dan 5 jaar of jongeren met donkere irissen is atropine 1%. | Laag | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|-------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|--|--------------|--|
| 3. Hug et al., 2007 | Klinisch experimenteel onderzoek | 50 kinderen | 1-7 jaar | Alle kinderen kregen cyclopentolaat 1% in het rechteroog (groep A) | Groep B: cyclopentolaat 1% en tetracaïne in het linkeroog Groep C: cyclopentolaat 1%, tetracaïne en fenylefrine in het linkeroog | Na 30 minuten werd de refractie in cycloplegie gemeten, de pupildiameter gemeten, een digitale foto gemaakt en iriskleur beoordeeld. | Groep A had voldoende cycloplegie en mydriasis. De pupildiameter was gemiddeld 6.19 mm. Groep B: pupildiameter van gemiddeld 6.56 mm Groep C: pupildiameter van gemiddeld 6.47 mm Patiënten met een lichte iris hebben een grotere dilatatie van de pupil dan patiënten met een donkere iris. Er werd geen significant verschil in pupildiameter gemeten tussen OD en OS bij alle patiënten. | Laag | |
| 4. Laojaroenwanit, 2016 | Observationeel onderzoek | 60 kinderen | 5-14 jaar (gemiddeld 9.8 jaar). | Druppelen met cyclopentolaat 1% | n.v.t. | Om de 10 minuten werden de pupilreacties en de accommodatie gemeten. | Bij patiënten met lichte irissen werd de maximale cycloplegie na 10 minuten gemeten. Bij patiënten met donkere irissen werd na 30-40 minuten de maximale cycloplegie gemeten. Maximale cycloplegie (gem. 30 minuten) werd eerder bereikt dan de maximale mydriasis (110 minuten). | Laag | |
| 5. Manny et al., 1993 | Klinisch experimenteel onderzoek | 35 volwassenen en 4 kinderen Visus \geq 6/6 Geen strabismus; open kamerhoek; geen oogheelkundige afwijkingen. | 18-29 jaar 9-11 jaar | 14 patiënten met een lichte iris. Gedruppeld met cyclo 1% | 21 patiënten met een donkere iris. Gedruppeld met cyclo 1% | Voor het druppelen en om de 5 minuten na het druppelen wordt de cycloplegische refractie gemeten bij fixatie op afstand en nabij. | Bij patiënten met een lichte iris kan na 10 minuten de refractie gemeten worden bij fixatie op afstand en na 20 minuten bij fixatie nabij. Bij patiënten met een donkere iris kan na 40 minuten de refractie gemeten worden. | Laag | Dit onderzoek vergelijkt 2 verschillende patiëntengroepen met verschillende iriskleur. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Leeftijd | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsnive au | Opmerkingen |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|---|--|---|---|------------------|---|
| 6. Kleinsteijn et al., 1999 | Observationeel onderzoek | 19 kinderen | 5,5 en 15,6 jaar | Druppelen met proparacaine 0,5%, tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% in beide ogen. | n.v.t. | Het effect van de cycloplegie werd gemeten na 30, 45 en 60 minuten. | De combinatie tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% is effectief bij Afrikaanse-Amerikaanse kinderen met donkere irissen. Na 30 minuten zijn de cycloplegie en de mydriasis volledig. | Laag | 1% tropicamide is een goede druppel voor cycloplegische refractie en mydriasis bij myopie. Dit is niet voldoende bij patiënten met een donkere iris. Een combinatie van tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% geeft een adequate cycloplegie. Bij 92% van de 26 ogen was de refractie minder dan 1^ verschillend in vergelijking met de refractie na druppelen met atropine 1%. |
| 7. Anderson et al., 2010 | Klinisch experimenteel onderzoek | 45 patiënten met donkere irissen | 4-32 jaar | Groep 1: druppelen met tropicamide 1% en fenylefrine 2,5% | Groep 2: druppelen met tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% | De pupilgrootte werd gemeten. | 98% van alle pupillen was ≥ 6 mm. Groep 1: 80% bereikte een pupilgrootte van ≥ 7 mm. Groep 2: 58% bereikte een pupilgrootte van ≥ 7 mm. | Laag | Alleen de pupilgrootte werd gemeten. |

Referenties / Literatuur (Hoofdstuk 3.2)

Mahan, K., and Sharma, A. (2011). Optimal dosage of cyclopentolate 1% for cycloplegic refraction in hypermetropes with brown irides. *Indian Journal of Ophthalmology*, Vol. 59 No. 6.

Fan, D.S.P., Rao, S.K., Yu, C.B.O. and Lam, D. (2004). Comparative study on the safety and efficacy of different cycloplegic agents in children with darkly pigmented irides. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2004; 32: 462–467.

Hug, T.O.D., and Olitsky, S. (2007). Dilation efficacy: Is 1% cyclopentolate enough? *Optometry*, 78, 119-121.

Laojaroenwanit, S., Layanun, V., Preeprachachon, P., Pukrushpan, P. (2016). Time of maximum cycloplegia after instillation of cyclopentolate 1% in children with brown irises. *Clinical Ophthalmology*, 2016: 897-902.

Manny, R.E., Fern, K.D., Zervas, H.J., Cline, G.E., Scott, S.K., White, J.M., and Pass, A.F. (1993). 1% cyclopentolate hydrochloride: Another look at the time course of cycloplegia using an objective measure of the accommodative response. *Optometry and Vision Science*, 70, 8, 651-665.

Kleinstein, R.N., Mutti, D.O., Manny, R.E., Shin, J.A., and Zadnik, K. (1999). Cycloplegia in African-American children. *Optometry and Vision Science*, vol. 76, no. 2, pp. 102-107.

Anderson, H.A., Bertrand, K.C., Manny, R.E., Hu, Y.S., and Ferns, K.D. (2010). Comparison of two drugs combinations for dilatating dark iridis. *Optometry and Vision Science*, vol 87, 120-124.

3. In- en uitwerktijd druppels

P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden

I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels

C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%

O: Hoelang is de inwerk- en de uitwerktijd wat betreft de accommodatie en de pupilreacties?

Wat is de in- en uitwerktijd van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels wat betreft accommodatie en pupilreacties?

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs-niveau | Opmerkingen |
|--------------------------------|-----------------------------|---|--|--|--|---|---------------|--|
| 1. Gadioux-Madern et al., 2008 | Randomized cross-over study | 36 kinderen, 4-13 jaar, Kaukasische kinderen, zonder strabismus | I: ogen werden 2 maal gedruppeld met cyclopentolaat 0,5% met een 10 minuten-interval. II: ogen werden 3 maal gedruppeld met cyclopentolaat 0,5% met een 5 minuten-interval. | Elke 15 minuten na het toedienen van de eerste druppel werd de refractie gemeten met de auto-kerato-refractometer tot 90 minuten na het toedienen van de 1e druppel. | I en II even effectief. Op zijn vroegst kan de cycloplegische refractie worden gemeten 30 minuten na het toedienen van de 1e druppel. 90 minuten na het toedienen van de eerste druppel was de refractie niet veranderd, nog steeds maximale cycloplegie. | | Laag | Frans artikel, alleen abstract in het Engels |
| 2. Kyei et al., 2017 | Observationeel onderzoek | 77 studenten, 15-24 jaar | Druppelen met cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% OD | Druppelen met cyclopentolaat 1% OS | Subjectieve additie nabij en de pupildiameter werden gemeten voor en na het druppelen. Na het druppelen werden in het eerste uur de metingen om de 5 minuten gedaan, uur 1-8 werden de metingen om de 30 minuten gemeten. De inwerktijd, de tijd dat de maximale cycloplegie is bereikt en de duur van de maximale cycloplegie werden gemeten. | Zie tabel 1. De combinatie van druppels had bij de meeste patiënten een snel begin van cycloplegie, kortere tijd van maximale cycloplegie en een sneller herstel van de accommodatie. De combinatie van druppels was vergelijkbaar met cyclopentolaat in de mate van cycloplegie. | Laag | Opvallend is dat de uitwerktijd korter is bij de combinatie tropicamide en cyclopentolaat. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|---------------------------------------|--------------------------|---|--|----------|---|---|--------------|---|
| 3. <i>Manny, 1993</i> | Observationeel onderzoek | 35 volwassenen, 18-29 jaar Refractie tussen -0.50 en +0.75 en niet meer dan 0.75 astigmatisme Visus $\geq 6/6$ 9 kinderen, 9-11 jaar 14 volwassenen en 9 kinderen Lichte iriskleur, grade 1-3: blauw, grijs, groen, donkergroen en lichtbruin 21 volwassenen donkere iriskleur, grade 4,5, (donker)-bruin | 1 druppel (29,3 μ l) cyclopentolaat 1%, eerst in OS, daarna in OD. Punctata niet dichtgedrukt. | n.v.t. | Het meten van de restaccommodatie om de 5 minuten, tot maximaal 60 minuten met 3 verschillende testen. | Bij patiënten met een lichte iris is na 10 minuten de cycloplegische refractie te meten bij fixatie op afstand. Bij het meten van de refractie nabij speelt de proximale convergentie nog een rol bij de accommodatie. Dan is 20 minuten inwerktijd noodzakelijk. Bij patiënten met een donkere iris kan na 40 minuten de cycloplegische refractie gemeten worden. | Laag | Pupilgrootte werd ook gemeten. |
| 4. <i>Laojaroenwanit et al., 2016</i> | Observationeel onderzoek | 60 kinderen, 5-14 jaar, gemiddelde leeftijd 9.8 jaar. Aziatische kinderen met bruine irissen. | 3 keer een druppel cyclopentolaat 1%, om de 10 minuten | n.v.t. | Het sferische equivalent, pupilreactie en de pupildiameter worden gemeten vóór de 1 ^e druppel, dan om de 10 minuten, tot een maximum van 110 minuten na het geven van de 1 ^e druppel. | Maximale cycloplegie werd bereikt 30 minuten na de 1 ^e druppel. Er is een zwakke correlatie tussen pupilreactie en cycloplegie. De afwezigheid van pupilreacties kan niet gebruikt worden als indicatie voor het bereiken van de maximale cycloplegie. | Laag | Het artikel beschrijft dat de inwerktijd van de mydriasis en de inwerktijd van de cycloplegie niet gelijk zijn. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|------------------------|--------------------------|--|--|--|--|---|--------------|-------------|
| 5. Yolton et al., 1979 | Observationeel onderzoek | Data van 6 optometrie-opleidingen werden gebundeld van 1 februari tot 30 april 1979. | 546 patiënten gedruppeld met fenylefrine 2,5% | 159 patiënten gedruppeld met fenylefrine 10% 614 patiënten gedruppeld met tropicamide 0,5% 537 patiënten gedruppeld met tropicamide 1% 73 patiënten gedruppeld met cyclopentolate 0,5% 58 patiënten gedruppeld met cyclopentolaat 1% | | Fenylefrine 10%: maximale mydriasis na 30-40 minuten, 4-6 uur uitwerktijd. Tropicamide: maximale mydriasis na 30-40 minuten, maximaal 6 uur uitwerktijd. Cyclopentolaat: maximale cycloplegie na 30-60 minuten, 4-24 uur uitwerktijd. | Laag | |
| 6. Lin et al., 1998 | Observationeel onderzoek | 37 kinderen, allen myoop | 37 kinderen werden gedruppeld met 1% cyclopentolaat of 1% tropicamide. | Bij 15 kinderen werd na het druppelen met tropicamide 1% nog een keer met cyclopentolaat 1% gedruppeld. | Maximale cycloplegie bij druppelen met cyclopentolaat 1% na 45 minuten; dit bleef stabiel tot 90 minuten na het toedienen van de druppel. Maximale cycloplegie bij tropicamide 1%: na 30 minuten; dit bleef stabiel tot 75 minuten na het toedienen van de druppel. | Extra druppelen met cyclopentolaat 1% heeft minimaal effect op de cycloplegie bij kinderen met een myopie. | Laag | |
| 7. Barlet, 1978 | | | | | | Cyclopentolaat 1% of 2 maal 0,5%: maximale cycloplegie na 30 minuten. Atropine: 3 dagen van tevoren starten met druppelen, na 4 ^e druppel maximale cycloplegie Tropicamide: na 10-15 minuten maximale cycloplegie, daarna snel weer herstel van de accommodatie. | Zeer laag | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|------------------------------------|-----------------------------|---|--|---|---|---|--------------|---|
| <i>8. Bagheri et al., 2006</i> | Randomized controlled trial | 192 ogen, 96 patiënten, gem. leeftijd 11 jaar. Groep 1: 32 patiënten Groep 2: 33 patiënten Groep 3: 31 patiënten | Groep 1: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 2 druppels Groep 2: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 1 druppel Groep 2: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 2 druppels Groep 3: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 1 druppel | Groep 1: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 2 druppels Groep 2: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 3 druppels Groep 3: cycloplegisch effect cyclopentolaat 1% 3 druppels. Groep 2 en 3 zijn hetzelfde?? | De refractie werd na 30 minuten gemeten. | Er is geen significant verschil in refractie na 1, 2 of 3 keer druppelen van cyclopentolaat 1%. Wel nemen de bijwerkingen/ complicaties toe naar mate er meer gedruppeld wordt. | Hoog | In deze studie wordt uitgegaan van 30 minuten inwerktijd van cyclopentolaat 1%. Hier wordt verder geen onderzoek naar gedaan. |
| <i>9. Mohan et al., 2011</i> | Observationeel onderzoek | 51 patiënten, hypermetroop, bruine irissen, leeftijd 6-20 jaar | 1 druppel cyclopentolaat 1% ODS | 1 week later, alle patiënten 2 druppels cyclopentolaat 1% met tussentijd van 10 minuten; 2 weken later 3 druppels cyclopentolaat 1% met tussentijd van 2 maal 10 minuten. | De refractie wordt 60 minuten na het toedienen van de 1 ^e druppel gemeten, 50 minuten na het toedienen van de 2 ^e druppel en 40 minuten na het toedienen van de 3 ^e druppel. | Geen significant verschil in refractie na druppelen met 1, 2, of 3 druppels. Geen verschil bij eso-, exo- of orthoforie/-tropie. | Laag | Geen metingen gedaan na verschillende inwerktijden. Standaard uitgegaan van 60 minuten inwerktijd. |
| <i>10. Kleinstein et al., 1999</i> | Cohortstudie | 19 kinderen | 5,5 en 15,6 jaar | Druppelen met proparacaine 0,5%, tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% in beide ogen. | n.v.t. | Het effect van de cycloplegie werd gemeten na 30, 45 en 60 minuten. | Zeer laag | De combinatie tropicamide 1% en cyclopentolaat 1% is effectief bij Afrikaanse-Amerikaanse kinderen met donkere irissen. Na 30 minuten zijn de cycloplegie en de mydriasis volledig. |

| FINDING | DRUG A | DRUG B |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| ONSET OF MYDRIASIS | 5-10min | 15min |
| PEAK MYDRIASIS | 7.29mm | 6.28mm |
| TIME OF PEAK MYDRIASIS | 60min | 270min |
| ONSET OF CYCLOPLEGIA | 5min | 5min |
| TIME OF PEAK CYCLOPLEGIA | 55min | 90min |
| DURATION OF PEAK CYCLOPLEGIA | 55min (35-90min) | At least 30 minutes (90-120min) |
| DURATION OF TOTAL CYCLOPLEGIC EFFECT | 7hr | ≥ 8hr |

Drug A: 1% Cyclopentolate – 1% Tropicamide Drug B: 1% Cyclopentolate

Tabel 1, Kyei et al, 2017

| Soort druppel | Inwerktijd met betrekking tot mydriasis | Inwerktijd met betrekking tot cycloplegie | Uitwerktijd met betrekking tot mydriasis | Uitwerktijd met betrekking tot cycloplegie | Overige opmerkingen |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|
| Cyclopentolaat | 30-60 minuten | 30-60 minuten | Max. 24 uur, maar kan enkele dagen aanhouden | Max. 24 uur | Werkingsduur kan verkort worden naar 3-4 uur door het indruppelen van pilocarpine 1% of 2% |
| Atropine | 30-40 minuten | 1-3 uur | 1-2 weken | 1-2 weken | 0.01% geeft geen uitgesproken mydriasis en minimale cycloplegie |
| Tropicamide | 15-30 minuten | Geringe cycloplegie | 1-4 uur | N.v.t. | Na 5-8 uur heeft de pupil weer de oorspronkelijke grootte. |
| Tropicamide / fenylefrine | 45 minuten – 2 uur | - | Na minimaal een uur | N.v.t. | |

Tabel 2: Bron: Farmaceutisch Kompas

Referenties / Literatuur (Hoofdstuk 3.3)

- Gadioux-Madern, F., Lelez, M.L., Sellami, L., Santallier, M., Fourquet, F., Pisella, P.J., and Arsene, S. (2008). Influence of the instillation of two versus three eyedrops of cyclopentolate 0.5% on refraction of Caucasian nonstrabismic children. *Journal French Ophthalmology*, 312(1), 51-55.
- Kyei, S., Nketsiah, AA., Awuah, A., and Owusu-Ansah, A. (2017). Onset en duration of cycloplegic action of 1% cyclopentolate – 1% tropicamide combination. *African Health Sciences*, 17, 3, 923-932.
- Manny, R.E., Fern, K.D., Zervas, H.J., Cline, G.E., Scott, S.K., White, J.M., and Pass, A.F. (1993). 1% cyclopentolate hydrochloride: Another look at the time course of cycloplegia using an objective measure of the accommodative response. *Optometry and Vision Science*, 70, 8, 651-665.
- Laojaroenwanit, S., Layanun, V., Praneepachachon, P., Pukrushpan, P. (2016). Time of maximum cycloplegia after instillation of cyclopentolate 1% in children with brown irises. *Clinical Ophthalmology*, 10, 897-902.
- Yolton, D.P., Smith Kandel, J., Yolton, R.L. (1980). Diagnostic pharmaceutical agents: Side effects encountered in a study of 15.000 applications. *Journal of the American Optometric Association*, 51, 2, 113-118.
- Lin, L.L., Shih, Y.F., Hsiao, C.H., Su, T.C., Chen, C.J., and Hung, P.T. The cycloplegic effects of cyclopentolate and tropicamide on myopic children. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 14(4), 331-335.
- Bartlett, J.D. (1978). Administration of and adverse reactions to cycloplegic agents. *American Journal of Optometry*, 55, 4, 227-233.

4. Bijwerkingen en complicaties

P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden.

I: Gebruik van 1% cyclopentolaat 1% oogdruppels

C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1%/ cyclopentolaat 0,5%/ fenylefrine 2,5%/ atropine 0,5% en 1%

O: Bijwerkingen en complicaties

Wat zijn de bijwerkingen en complicaties bij het gebruik van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels bij patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten wordt?

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|--------------------------|----------------------------------|--|---|----------|---|---|--------------|-------------|
| 1. Wakayama et al., 2018 | Observationeel onderzoek | 3049 kinderen, jonger dan 15 jaar | <p>811 kinderen werden gedruppeld met atropine (1%, 0,5% en 0,25%).</p> <p>Leeftijd 2 maanden tot 14.1 jaar, gemiddeld 4.6 jaar. 52.3% meisjes, 47.7% jongens</p> <p>2238 patiënten werden gedruppeld met cyclopentolaat.</p> <p>Leeftijd 2 maanden tot 14.9 jaar, gemiddeld 5,7 jaar. 49.6% meisjes, 50.4% jongens</p> | n.v.t. | Een jaar lang werden in 9 klinieken bij alle kinderen die gedruppeld werden de bijwerkingen, leeftijd, geslacht en de concentratie van de druppels bijgehouden. | <p>71 patiënten (8.8%) (atropinegroep) hadden bijwerkingen. Deze traden meestal op en hielden aan tot de eerste dag na toedienen van de druppel (53.6%), 2-3 e dag: 27.5%. 4 dagen of langer 18.9%.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40.8% blozen - 30.0% koorts - 15.5% koorts en blozen. <p>Patiënten onder de 2 jaar, gedruppeld met 1% atropine, hadden significant meer kans op bijwerkingen dan oudere kinderen en bij lagere doseringen.</p> <p>Van de 71 patiënten met bijwerkingen, hadden 5 patiënten systemische afwijkingen zoals: Downsyndroom (2), milde cerebrale parese (1), congenitale hydrocephalus (1) en arterieel septum-defect (1). Alle bijwerkingen waren niet blijvend en niet ernstig.</p> <p>27 patiënten (1.2%) hadden bijwerkingen (cyclopentolaat):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 37.0% slaperigheid - 14.8% rood oog - 11.1% koorts - 11.1% blozen. <p>Van de 27 patiënten met bijwerkingen hadden 7 patiënten een systemische afwijking zoals: Downsyndroom, (2), craniosynostosis syndroom (1), Cornelia de Langesyndroom (1), agenesis van het corpus callosum (1), vasculaire afwijking (1). Alle bijwerkingen waren niet blijvend en niet ernstig.</p> <p>Kinderen onder de 1 jaar hadden meer kans (5.4%) op bijwerkingen dan oudere kinderen (0.6-2.7 jaar)</p> <p>=> Bij het druppelen met atropine is er 7 maal zoveel kans op bijwerkingen dan bij druppelen met cyclopentolaat.</p> | Laag | |
| 2.Cohen, 2013 | Klinisch experimenteel onderzoek | 20 baby's met geboortegewicht kleiner of gelijk aan 1501 gram of zwangerschapsduur minder of gelijk aan 32 weken | 1 druppel tropicamide 1% en 1 druppel fenylefrine 2,5% voor screening ROP | | Bij 1/3 van de prematuur geboren baby's is een klinisch significante pijnrespons gemeten. | | Laag | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs-niveau | Opmerkingen |
|------------------------|----------------------------------|--|---|--|--|--|---------------|---|
| 3. Elibol, 1997 | Klinisch experimenteel onderzoek | 61 zuigelingen | Microdruppels worden vergeleken met standaarddruppels en daarnaast de bijwerkingen. Groep I (16) cyclopentolaat 1% Groep II (18) fenylefrine 10% Groep III tropicamide 0,5% (19) | n.v.t. | Shell geeft aan dat ongeveer 80% van het volume van een 50mul snel in de traanbuis loopt, zodat het meeste van de toegediende druppel naar het vasculaire neusslijmvlies gaat, waar het wordt opgenomen in het systeem. Naarmate meer druppelvloeistof wordt toegediend, des te meer er in het systeem komt met als gevolg een grotere kans op intoxicatie. | Geadviseerd wordt bij baby's en prematuren de mydriatische oogdruppels via een intraveneuze cannula (kleinere diameter) toe te dienen totdat een druppelflesje met nauwere uitgang wordt gemaakt. De gemiddelde bloeddruk nam sterk toe op alle tijdstippen dat er vergeleken werd met de beginwaarden bij de kinderen die de standaard oogdruppel cyclo/fenylefrine of tropicamide kregen ($p < 0.01$). Bij het toedienen van microdruppels ($p > 0.05$) is geen significant verschil gevonden in verhoging van de bloeddruk (Zie tabellen). | Laag | |
| 4. Bagheri et al, 2006 | Randomized controlled trial | 192 ogen, 96 patiënten, gem. leeftijd 11 jaar Groep 1: 32 patiënten Groep 2: 33 patiënten Groep 3: 31 patiënten | Groep 1: cyclopentolaat 1% 1 druppel | Groep 2: cyclopentolaat 1% 2 druppels Groep 3: cyclopentolaat 1% 3 druppels | Groep 1: 8 pt $> 0.3^*$ temp. stijging (12.7%), gem. temp. stijging: 0.04* Groep 2: 17 pt $> 0.3^*$ temp. stijging (26.2%), gem. temp. stijging 0.12* Groep 3: 19 pt, $> 0.3^*$ temp. stijging (29.7%), gem. Temp. stijging 0.15* | De bijwerkingen / complicaties nemen toe naar mate er meer gedruppeld wordt. Cycloplegie werkt niet beter door vaker druppelen. Schitteringen alleen in groep 3 gevonden Misselijkheid en duizeligheid komen vaker voor in groep 2 en 3 dan in groep 1. | Zeer hoog | Lichaamstemperatuur stijgt bij toedienen van meerdere druppels. |
| 5. Güler et al., 2018 | Observationeel onderzoek | 50 gezonde kinderen, leeftijd gemiddeld 10.27 jaar (range 5-15) | 3 keer druppelen met 1% cyclopentolaat | n.v.t. | Voor het druppelen en 60 minuten na het druppelen werden de volgende metingen verricht: - diepte van de voorste kamer - hoek van de voorste kamer - volume van de voorste kamer - centrale dikte van de cornea - pupilgrootte. | Er is een significant verschil gemeten bij alle parameters, behalve voor de centrale dikte van de cornea. Diepte voorste oogkamer: gem. 0.09 mm dieper. Voorste oogkamerhoek: gem. 5.1* groter Volume voorste oogkamer: gem. 30.6mm ³ groter Centrale corneadikte: gem. 2.75 mm dikker Pupilgrootte: gem. 4.3 mm groter | Laag | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|-----------------------------|----------------------------------|---|---|---|---|--|--------------|---|
| 6. Stavert et al., 2015 | Systematic review / meta-analyse | 70 artikelen werden gelezen. 8 RCT met een totaal van 916 patiënten worden geïncludeerd. Bloeddruk en hartritme worden gemeten. | Druppelen met fenylefrine 2,5% | Druppelen met fenylefrine 10% | Bloeddruk en hartritme worden gemeten na 5 tot >60 minuten. | Bij fenylefrine 2,5% wordt geen verhoging van de bloeddruk of toename van het hartritme gemeten bij 20-30 minuten na toedienen van de druppel en na >60 minuten. Bij fenylefrine 10% neemt de bloeddruk 5-10 minuten na het toedienen van de druppel met gemiddeld 15mmHg toe, maar neemt weer af na 20-30 minuten en na 60 minuten. Een toename van het hartritme van gemiddeld 4.48 slagen/minuut wordt gemeten 20-30 minuten na het toedienen van de druppel. Na 60 minuten of langer neemt het hartritme weer af naar de basislijn. | Hoog | |
| 7. Neffendorf et al., 2015 | Observationeel onderzoek | 138 baby's, prematuur, < 32 weken, gem. geboortegewicht: 1237 gram 1246 ROP-screenings / ogen | 3 keer druppelen met 2,5% fenylefrine en 0,5% cyclopentolaat, om de 5 minuten | n.v.t. | De veiligheid en effectiviteit van de druppels worden gemeten aan de hand van: mydriasis en systemische complicaties (verslechtering van luchtwegen, hartproblemen of andere klinische bijwerkingen). | 1234 ogen zijn succesvol gedilateerd (98.8%). Geen complicaties m.b.t. luchtwegen, hartproblemen of andere complicaties zijn opgetreden. Geen retinale bloeding of andere intra-oculaire complicaties zijn opgetreden. | Laag | |
| 8. Minderhout, et al., 2015 | Observationeel onderzoek | 912 kinderen 3-14 jaar | 2 keer druppelen met cyclopentolaat 1% (C+C) | 1 keer druppelen met cyclopentolaat 1% en 1 keer met tropicamide 1% (C+T) | Bijwerkingen werden gemeten tot 45 minuten na het druppelen. Patiënten werden gecategoriseerd in 4 groepen: leeftijd (3-6 jaar, 7-10 jaar en 11-14 jaar), sekse, etniciteit en BMI (laag, normaal en hoog). | C+C: 10,3% van de patiënten had bijwerkingen (slaperigheid, hyperactiviteit, gedragsproblemen). C+T: 4.8% van de patiënten had bijwerkingen. Er is bij druppelen met C+C een significante toename van het aantal bijwerkingen bij kinderen van 3-6 jaar en bij kinderen met een laag BMI. De bijwerkingen als slaperigheid, hyperactiviteit en gedragsproblemen komen in veel mindere mate voor bij C+T. | Zeer hoog | Bewijsniveau opgewaardeerd vanwege effectgrootte. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs-niveau | Opmerkingen |
|------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|--|---------------|--|
| 9. Loewen et al., 2000 | Observationeel onderzoek | Beantwoorden vragenlijst naar 107 Duitse klinieken. 57 klinieken deden mee, waarbij 1.112 cumulatieve jaren ervaring met cycloplegie wordt gedeeld. Frequentie cycloplegie varieerde van 2 tot 180/week/kliniekg emiddeld 25/week/kliniek. | Vragenlijst met 12 gesloten en 12 open vragen wordt geëvalueerd. | n.v.t. | Gedurende 30 jaar gebruik makende van cycloplegie met een gemiddelde van 34 cycloplegie/week, kan men 2-10 ernstige – zeer ernstige complicaties verwachten. Alleen bij cyclopentolaat en atropine zijn complicaties opgetreden. Meer complicaties bij cyclopentolaat dan bij atropine, maar cyclopentolaat wordt ook meer gebruikt (zie figuur 3 en tabel 1). | Het druppelen met cyclopentolaat is met betrekking tot ernstige en zeer ernstige complicaties eenvoudiger en veiliger dan druppelen met atropine. In de huidige praktijk is het risico voor de patiënt erg klein. Dit geldt voor atropine en cyclopentolaat. Professionals en ouders moeten goed geïnformeerd worden over de kans op lichte bijwerkingen, waardoor een goede compliance wordt bereikt. | Laag | Duits artikel, alleen abstract in het Engels |
| 10. Bolt et al., 1992 | Randomized double-blind study | 35 prematuren | Twee groepen oogdruppel-combinaties: I 2,5% fenylefrine en 0,5% tropicamide II 0,5% cyclopentolaat en 0,5% tropicamide Beide groepen kregen na 20 minuten nog eens 0,5% tropicamide 0,5% cyclopentolaat | Controle-groep werd met NaCL gedrup-peld | Een significante toename van de bloeddruk en hartritme-piek werd gemeten na 7-10 min in groep II. In groep I werden geen bijwerkingen gevonden. | | Laag | Bewijslast laag voor deze richtlijn omdat het artikel is opgezet met als doel goede mydriasis bij fundoscopie. |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|---------------------------|----------------------------------|--|---|--------------|--|--|--------------|-------------|
| 11. Ögüt et al., 1996 | Randomized controlled trial | 80 gezonde pasgeborenen (37-41 weken, geboortegewicht 2950 – 3600 gram) worden in 8 groepen verdeeld. | A: cyclopentolaat 1% B: tropicamide 1% C: fenylefrine 2,5% D: cyclopentolaat 1% en tropicamide 1% E: fenylefrine 2,5% en tropicamide 1% F: cyclopentolaat 0,5%, tropicamide 0,5% en fenylefrine 2,5% G: cyclopentolaat 1% en fenylefrine 1% | H: 0.9% NaCl | Bij alle groepen wordt het hartritme en de bloeddruk gemeten voor het druppelen en 5, 10, 15, 20, 45 en 60 minuten na het druppelen. Bij alle groepen wordt de pupilgrootte gemeten voor het druppelen en 30 en 60 minuten na het druppelen. | Maximale bijwerkingen bij groep C Grootste verschil in systolische bloeddruk tussen de controlegroep en groep C, geen significant verschil tussen de controlegroep en groep B, D en F. Diastolische bloeddruk: grootste significant verschil tussen groep C en controlegroep, geen significant verschil tussen controlegroep en groepen B en D. Hartritme: in groep C significant verschil ten opzichte van controlegroep, geen significant verschil tussen controlegroep en groepen B, D, F en G. De veiligste groepen waren groep B en D. Maximale mydriasis bij groep F (4.3mm), daarna D (4.1mm), G (4.0mm), E (3.9mm), A (3.8mm), C (3.5mm) en als laatste B(2.9mm). Het verschil in pupilgrootte tussen groep B en E, F en G was significant. | Hoog | |
| 12. Mitchell et al., 2016 | Klinisch experimenteel onderzoek | 25 premature kinderen, verdeeld in 2 groepen (randomized) tijdens routine ROP-onderzoek. 5 kinderen voor bloedafname voor toedienen van mydriatische druppels, 20 kinderen voor bloedonderzoek 1 uur na toedienen van mydriatische druppels. | Kinderen worden 3 keer gedruppeld met cyclomydril (0.2% cyclopentolaat en 1% fenylefrine). | | Fenylefrine werd niet in het bloed gedetecteerd. Cyclopentolaat werd bij 15 van de 18 kinderen in het bloed gedetecteerd (6-53mg/ml). Kinderen die al extra O2 toegediend kregen, hadden een significant hogere bloedwaarde dan andere kinderen. | De hoeveelheid cyclopentolaat in het bloed varieert erg bij prematuren na ROP-screening. Cyclopentolaat geeft een toename van maagklachten/ spugen. Cyclopentolaat geeft geen significante toename van hartritme of desaturatie. | Laag | |

Referenties / Literatuur (Hoofdstuk 4.1)

Wakayama, A., Nishina, S., Miki, A., Utsumi, T., Sugasawa, J., Hayashi, T., Sato, M., Kimura, A., and Fujikado, T. (2018). Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 62: 531-536.

- Cohen A.M., Cook N, Harris M.C., Ying G and Binenbaum G. (2013). The pain response to mydriatic eye drops in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 2013, June; 33(6): 462-465.
- Elibol O., Alcelik T., Yuksel N. and Caglar Y. (1997). The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 1997; 75: 178-180.
- Bagheri A., Givrad S., Yazdani S. and Mohebbi R. (2006). Optimal dosage of cyclopentolate 1% for complete cycloplegia: a randomized clinical trial. *European Journal of Ophthalmology*, Vol. 17 no. 3, 2007/ 294-300.
- Güler E., Guragac F.B., Tenlik A., Yagci R., Arslanyilmaz Z. and Balce M. (2014). Influences of topical cyclopentolate on Anterior Chamber Parameters With a Dual Scheimpflug Analyzer in Healthy Children. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2015; 52(1): 26-30.
- Stavert B., McGuinness M. B., Harper C. A., Guymer R.H. and Finger R. P. (2015). Cardiovascular adverse effects of Phenylephrine eyedrops a systematic review and meta – analysis. *JAMA Ophthalmology*, 2015; 133(6): 647-652.
- Neffendorf J.E., Mota P.M., Xue K. and Hildebrand G.D. (2015). Efficacy and safety of phenylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *European Journal of Ophthalmology*, 2015; 25(3): 249-253.
- Minderhout H.M., Joesse M.V., Grootendorst D.C en Schalijs-Delfos N.E. (2015). Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a paediatric population: an observational cohort study. *British Medical Journal*, Open 2015; 5: e008798.
- Loewen, N., Barry, J.C. (2000) The use of cycloplegic agents. Results of a 1999 survey of German speaking centers for pediatric ophthalmology and strabology. *Strabismus*, Vol. 8, no 2, 91-99.
- Bolt B., Benz B. Koerner F. and Bossi E. (1992). A mydriatic eye-drop combination without systemic effects for premature infants: a prospective double-blind study. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 29: 157-162.
- Ogüt, M.S., Bozkurt, N., Özek, E., Kazokoglu, H., and Ögüt, M. (1996). Effects and side effects of mydriatic eyedrops in neonates. *European Journal of Ophthalmology*, Vol 6: 2; 192-196.
- Mitchell, A., Hall, R.W., Erickson, S.W., Yates, C., and Hendrickson, H. (2016). Systemic absorptions of cyclopentolate and adverse events after retinopathy exams. *Current Eye Research*, 41(12): 1601-1607.

5. Contra-indicaties

P: Patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten moet worden.

I: Gebruik van cyclopentolaat 1% oogdruppels

C: Gebruik van overige oogdruppels: tropicamide 0,5% en 1% / cyclopentolaat 0,5% / fenylefrine 2,5% / atropine 0,5% en 1%

O: Contra-indicaties zoals **nauwe kamerhoek**, **Down-syndroom**, **hart- en/of vasculaire problemen**, **epilepsie** en **kinderen < 1 jaar**

Wat zijn de contra-indicaties bij het gebruik van cyclopentolaat 1% in vergelijking met andere oogdruppels bij patiënten bij wie de refractie in cycloplegie gemeten wordt?

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(at)(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijsniveau | Opmerkingen |
|-----------------|----------------------------------|-----------------|---|----------|--|--|--------------|-------------|
| 1. Elibol, 1997 | Klinisch experimenteel onderzoek | 61 zuigelingen, | Microdruppels worden vergeleken met standaarddruppels; daarnaast worden de bijwerkingen vergeleken. - Groep I (16) cyclopentolaat 1% - groep II (18) fenylefrine 10% - groep III tropicamide 0,5% (19) | n.v.t. | Shell geeft aan dat ongeveer 80% van het volume van een 50mul snel in de traanbuis loopt, zodat meest van de toegediende druppel naar het vasculaire neusslijmvlies gaat, waar het wordt opgenomen in het systeem. Naarmate meer druppelvloeistof wordt toegediend, komt er des te meer in het systeem, en bestaat een grotere kans op intoxicatie. Aldus Shell. | Geadviseerd wordt bij baby's en prematuren de mydriatische oogdruppels via een intraveneuze cannula (kleinere diameter) toe te dienen totdat een druppelflesje met nauwere uitgang wordt gemaakt. De gemiddelde bloeddruk nam sterk toe op alle tijdstippen dat er vergeleken werd met de beginwaarden bij de kinderen die standaard oogdruppel cyclopentolaat/fenylefrine of tropicamide kregen ($p < 0.01$). Bij het toedienen van microdruppels ($p > 0.05$) was er geen significant verschil gevonden in verhoging van de bloeddruk (zie tabellen). | Laag | Oude studie |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(a)t(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs-niveau | Opmerkingen |
|-------------------------|----------------------------------|---|--|--|---|--|---------------|---|
| 2. Wolfs et al., 1997 | Observationeel onderzoek | 7983 deelnemers; 6760 werden ook daadwerkelijk gedruppeld, >55 jaar | Druppelen met tropicamide 0,5% en fenylefrine 5% | n.v.t. | Na het druppelen wordt de oogdruk nogmaals gemeten. | 2.2% van de deelnemers heeft een nauwe kamerhoek. 2 deelnemers kregen acuut kamerhoekglaucoom (0.04%) na mydriasis, waarvan bij 1 een nauwe kamerhoek was gemeten. Bij de andere patiënt was van tevoren geen nauwe kamerhoek gemeten. Beide patiënten hadden een matige hypermetropie (+4/+5). | Laag | Risicofactoren nauwe kamerhoek: - hypermetropie - geslacht (V>M) - leeftijd. |
| 3. Lavanya et al., 2012 | Observationeel onderzoek | 471 patiënten, ouder dan 50 jaar, nauwe kamerhoek aanwezig, Aziaten (Singapore) | Druppelen met tropicamide 1% | n.v.t. | Voor en na het druppelen werd de oogdruk gemeten. Ook werd gekeken of een acuut nauwe-kamerhoekglaucoom ontstond. | 22 patiënten lieten een verhoging van de IOP van ≥ 5 mmHG zien (4.67%); 6 patiënten lieten een verhoging van de IOP van ≥ 8 mmHG zien (1.27%); 4 patiënten lieten een verhoging van de IOP van ≥ 25 mm HG zien (0.85%); De IOP was 1 uur na druppelen significant hoger dan voor het druppelen. 3 patiënten ontwikkelden een acuut nauwe-kamerhoek-glaucoom binnen 6 uur na druppelen, unilateraal. Het risico op nauwe-kamerhoek-glaucoom bij patiënten met een nauwe kamerhoek is laag na pupildilatatie met tropicamide 1%. | Laag | |
| 4. Lahdes et al., 1992 | Randomized controlled trial | 12 kinderen, 6-12 jaar, BMI 18 (gemiddeld) | Druppelen met 1 35- μ l druppel cyclopentolaat 1% ODS (6 kinderen) | Druppelen met 1 druppel placebo (6 kinderen) | De concentratie cyclopentolaat (ng/ml) in het plasma werd gemeten op 3, 5, 8, 15, 30, 35 en 60 minuten na toedienen van de druppel. | 3 minuten na het toedienen van cyclopentolaat 1% werd cyclopentolaat in het plasma gemeten. De piek in de concentratie verschilde per patiënt, de concentratie wisselde ook per patiënt. Beide groepen lieten een lichte afname van de hartslag zien na het druppelen, geen significant verschil in hartslag tussen beide groepen. Groep 1: verwijde pupil, groep 2 niet. | Hoog | |
| 5. Stavert et al., 2015 | Systematic review / meta-analyse | 70 artikelen werden gelezen. 8 RCT met een totaal van 916 patiënten worden geïncludeerd. Bloeddruk en hartritme worden gemeten. | Druppelen met fenylefrine 2,5% | Druppelen met fenylefrine 10% | Bloeddruk en hartritme worden gemeten na 5 - >60 minuten. | Bij fenylefrine 2,5% wordt geen verhoging van de bloeddruk of toename van het hartritme gemeten 20-30 minuten na toedienen van de druppel en na >60 min. Bij fenylefrine 10% neemt de bloeddruk toe 5-10 minuten na het toedienen van de druppel met gemiddeld 15mmHg, maar neemt weer af na 20-30 minuten en na 60 minuten. Een toename van het hartritme wordt gemeten 20-30 minuten na het toedienen van de druppel van gemiddeld 4.48 slagen/minuut. Na 60 minuten of langer neemt het hartritme weer af naar de basislijn. | Hoog | |

| Referentie | Type studie | Populatie | Interventie | Controle | Uitkomstma(at)(en) en duur van follow-up | Resultaten | Bewijs-niveau | Opmerkingen |
|---------------------------|-------------------------------------|---|--|---|--|---|---------------|-------------|
| 6. Motta et al., 2007 | Observationeel onderzoek | 58 patiënten, 116 ogen, ouder dan 18 jaar | Druppelen met fenylefrine 2,5% en tropicamide 1% | Druppelen met fenylefrine 10% en tropicamide 1% | Pupildiameter, bloeddruk en hartritme worden gemeten voor en na druppelen. | Beide groepen hadden een even grote pupildilatatie (0: 3.87mm en 1: 4.76 mm, p<0.001). In beide groepen werd geen significant verschil in bloeddruk en hartritme gemeten voor en na druppelen. | Laag | |
| 7. Wygnanski et al., 2014 | Enquête onder de leden van de AAPOS | Het gaat om de periode van 1998-2010. De enquête werd ingevuld door leden van de AAPOS. | 5 patiënten bij wie een epileptische aanval plaatsvond na druppelen met cyclopentolaat 1%. In de literatuur zijn nog 11 casussen beschreven. | n.v.t. | n.v.t. | Gemiddelde leeftijd was 5 jaar (3 maanden tot 12 jaar). De epileptische aanval trad gemiddeld 12 minuten na toedienen van de druppel op. 3 aanvallen waren generale (algemene) convulsies; 2 aanvallen waren focale (plaatselijke) aanvallen. 16 case reports beschrijven een epileptische aanval na toedienen van cycloplegische druppels (1890-2004), 9 na atropine, 1 na tropicamide, 1 na fenylefrine en 6 na cyclopentolaat. Epileptische aanvallen na toedienen van cycloplegische druppels zijn extreem zeldzaam. | Laag | |

Referenties / Literatuur (Hoofdstuk 4.2)

Elibol O., Alcelik T., Yuksel N. and Caglar Y. (1997). The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. *Acta Ophthalmology Scandinavica*, 1997; 75: 178-180.

Wolfs, R.C., Grobbee, D.E., Hofman, A., and Jong de, P.T.V.M. (1997). Risk of acute angle closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: The Rotterdam study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol 38, no 12.

Lavanya, R., Baskaran, M., Kumar, R.S., Wong, H.T., Chew, P.T.K., Foster, P.J., Friedman, D.S., and Aung, T. (2012). Risk of acute angle closure and changes in intraocular pressure after pupillary dilatation in Asian subjects with narrow angles. *Ophthalmology*, 119: 474-480.

Lahdes, K., Huupponen, R., Kaila, T., Ali-Melkkilä, T., Salminen, L., and Saari, M. (1992). Systemic absorption of ocular cyclopentolate in children. *German Journal of Ophthalmology*, 1: 16-18.

Stavert B., McGuinness M. B., Harper C. A., Guymer R.H. and Finger R. P. (2015). Cardiovascular adverse effects of Phenylephrine eye drops a systematic review and meta – analysis. *JAMA Ophthalmology*, 2015; 133(6): 647-652.

Motta, M.M.S., Coblentz, J., Fernandes, B.F., and Burnier, M.N. (2009). Mydriatic and cardiovascular effects of phenylephrine 2.5% versus Phenylephrine 10%, both associated with tropicamide 1%. *Ophthalmic Research*, 42: 87-89.

Wynanski-Jaffe, T., Nucci, P., Goldchmit, M., and Mezer, E. (2014). Epileptic seizures induced by cycloplegic eye drops. *Cutaneous an Ocular Toxicology*, 33(2): 103-108.

Bijlage 5 Informatiefolder patiënten

Wat is refractie in cycloplegie?

Refractie is een ander woord voor oogsterkte. Door middel van een oogmeting wordt de sterkte van de ogen bepaald. Dit kan op verschillende manieren, zoals met glaasjes waarbij de patiënt zelf antwoorden moet geven, met een automatische refractometer (een apparaat dat globaal de sterkte van de ogen meet) of met een skiascoop (een speciaal lampje) waarmee de orthoptist met verschillende glaasjes de sterkte van de ogen meet. Met cycloplegie wordt bedoeld dat de accommodatie tijdelijk wordt uitgeschakeld door het geven van druppels in de ogen.

Accommodatie is het vermogen van de ooglens om op verschillende afstanden scherp te zien door de ogen in te spannen.

Waarom is refractie in cycloplegie noodzakelijk?

Wanneer de ogen accommoderen (inspannen) verandert de sterkte van de ogen. Hoe jonger iemand is, hoe meer hij kan accommoderen, hoe meer de sterkte bij een oogmeting kan wisselen. Ook kan er bij jongvolwassenen en bij volwassenen tot ongeveer 50 jaar veel spanning door accommodatie op de ogen zijn. Om bij kinderen en soms ook bij volwassenen een nauwkeurige oogmeting te kunnen uitvoeren moet de accommodatie tijdelijk worden uitgeschakeld door het geven van cycloplegische oogdruppels. Wanneer dit niet gedaan wordt kan de orthoptist in de meeste gevallen geen juiste diagnose stellen en geen goed behandelplan/brilvoorschrift opstellen.

Hoe voelt het als je gedruppeld wordt?

Wanneer de druppel in het oog komt, is dat een beetje koud en nat. De druppel geeft even een prikkend/kriebelend gevoel in de ogen. De orthoptist of de patiënt kan met een doekje de ogen droogdeppen. Wanneer men goed knippert zal het prikkende gevoel snel overgaan.

Wat zijn de (mogelijke) bijwerkingen van de cycloplegische druppels?

Omdat de accommodatie door de druppels wordt uitgeschakeld, gaan de meeste patiënten nabij wazig zien. Ook op afstand kan het beeld wat waziger worden. Het is afhankelijk van de sterkte van de ogen hoeveel zichtklachten iemand krijgt. De druppels zorgen ook dat de pupil wijder wordt. Hierdoor kan er veel licht in het oog komen. Dit geeft bij de meeste patiënten lichtschuwheid. Een zonnebril en/of een pet kan deze klachten verminderen. In een enkel geval heeft de druppel nog meer bijwerkingen, zoals slaperigheid, rood oog, blozen, (lichte)

temperatuurverhoging, hyperactiviteit en/of gedragsproblemen, misselijkheid en duizeligheid. Deze bijwerkingen komen vaker voor bij jonge kinderen (< 6 jaar) en kinderen met een laag BMI (Body Mass Index).

Wat is de werkingstijd van de druppels?

Er zijn verschillende soorten cycloplegische oogdruppels. De werkingstijd van de druppel is afhankelijk van de soort druppel. De meest gebruikte druppels zijn cyclopentolaat, tropicamide of een combinatie van deze druppels. Welke druppel gebruikt wordt is afhankelijk van de leeftijd, de kleur van de ogen en de oogstand van de patiënt. Cyclopentolaat heeft een inwerktijd van 30-60 minuten. De uitwerktijd kan ruim 24 uur zijn. Na 6-12 uur zal de accommodatie in ieder geval gedeeltelijk herstellen. Tropicamide heeft een inwerktijd van 30-45 minuten voor de volledige uitschakeling van de accommodatie. Na 1-8 uur zal de accommodatie hersteld zijn.