

Lachen ter behandeling van droge ogen - een mop of toch evidence-based?

Referentie

Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474

Duiding

Emiel Matthys, oogarts, UZ Leuven, Heleen Delbeke, oogarts UZ Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van ‘laughter exercise’ (lachtherapie) in vergelijking met 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels voor de behandeling van droge-ogensyndroom?

Achtergrond

Het droge-ogensyndroom is een prevalentie, complexe en multifactoriële aandoening met een belangrijke impact op het (visueel) functioneren van de patiënt (1,2). Het ontstaat door een tekort in de traanproductie of een verminderde kwaliteit van de traanfilm, wat tot oculair discomfort en potentiële schade aan het oculaire oppervlak kan leiden (1,2). Behalve het syndroom van Sjögren kunnen ook externe factoren zoals droge lucht, beeldschermwerk of contactlensgebruik bijdragen aan droge ogen (3). De basisbehandeling van het droge-ogensyndroom bestaat uit het aanvullen van de natuurlijke traanproductie met kunstmatige tranen (4). Studies hebben aangetoond dat de subjectieve klachten van het droge-ogensyndroom een belangrijke psychosomatische component kunnen hebben (4,5). Zo toonde eerder onderzoek aan dat er een belangrijke correlatie bestaat tussen de symptomen van droge ogen en negatieve emoties zoals stress, angst en depressie (6). Deze emoties kunnen symptomen van droge ogen induceren of verergeren. Er bestaat ook bewijs over een belangrijke centrale sensitivatie bij bepaalde vormen van droge ogen, voornamelijk bij patiënten met veel subjectieve last en weinig klinische tekens (5). Dit in tegenstelling tot de patiëntengroep waar klinische tekens van droge ogen duidelijk op de voorgrond staan en er geen correlatie kan worden aangetoond met negatieve emoties (6,7). Door de vaak voorkomende discrepantie tussen objectieve tekens en subjectieve klachten voelen patiënten met het droge-ogensyndroom zich vaak onbegrepen en gaan ze verschillende artsen raadplegen.

‘Laughter exercise’, letterlijk lachtherapie, is een interventie waarbij (glim)lachen of positieve gevoelens worden uitgelokt door middel van lach oefeningen, komische films, spelletjes of puzzels. Lachtherapie werd reeds beschreven als adjuvante behandeling met gunstig effect bij chronische aandoeningen zoals kanker, stress, psychologische aandoeningen. Het zou namelijk symptomen zoals stress, angst en chronische pijn verminderen en de immuunfunctie bevorderen (8). De hier besproken RCT onderzocht het effect van lachtherapie bij patiënten met het droge-ogensyndroom en weinig klinische tekens (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via het Zhongshan Oogheelkundig Centrum van de Sun Yat-sen Universiteit, met behulp van advertenties, flyers op locaties rondom het ziekenhuis en via sociale media
- potentiële deelnemers namen voor inclusie deel aan een screeningsperiode van 14 dagen; de screening omvatte een anamnese en een subjectieve beoordeling van symptomen van droge ogen met behulp van de **Ocular Surface Disease Index (OSDI)**
- inclusiecriteria: personen tussen 18 en 45 jaar met symptomatische droge ogen en een OSDI-score van minstens 18 tot maximaal 80 (op een schaal van 0-100) en een **Tear Break-Up Time (TBUT)** van acht seconden of minder; de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte $\geq 10/20$ zijn en de intraoculaire druk tussen 5 mmHg en 21 mmHg voor beide ogen

- exclusiecriteria:
 - **corneale fluoresceïneverkleuringsscore (CFV-score) >5**
 - behandeling tegen droge ogen binnen een periode van 14 dagen voor inclusie
 - dragen van contactlenzen binnen 14 dagen voor screening
 - niet kunnen garanderen om geen contactlenzen te dragen gedurende drie maanden na start van de studie
 - oogoperatie of voorgeschiedenis van oculair trauma in de afgelopen 12 maanden
 - ooginfectie of allergie in de afgelopen drie maanden
 - ooglidafwijkingen die de ooglidfunctie beïnvloeden, zoals lagophthalmos, blefarospasme, ectropion, entropion
 - ernstige littekens op het oogoppervlak of aandoeningen die de integriteit van het oogoppervlak in gevaar kunnen brengen
 - eerdere diagnose van glaucoom of behandeling met glaucoommedicatie
 - aanwezigheid van neurologische, psychiatrische aandoeningen (zoals matige angst, depressie of slaapproornis) en voorgeschiedenis van epilepsie
 - niet geschikt voor deelname om een andere reden bepaald door de onderzoekers
- uiteindelijke inclusie van 299 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 28,9 (SD 6,33) jaar, 74% vrouwen; 94,5% van de deelnemers hadden een opleiding van minstens 12 jaar; 99% had een beste gecorrigeerde gezichtsscherpte van 80% of meer; de helft had ernstige symptomen van droge ogen (OSDI 33-80), 32% matige symptomen (OSDI 23-33) en 18% milde symptomen (OSDI 18-23).

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie met twee groepen:

- interventiegroep: kreeg de opdracht om gedurende acht weken vier keer per dag een lach oefening uit te voeren: de zinnen “Hee hee hee, hah hah hah, cheese cheese cheese, cheek cheek, hah hah hah hah hah hah” vocaliseren en 30 maal herhalen gedurende minstens 5 minuten; er werd een mobiele applicatie met gezichtsherkenning gebruikt om de gezichtsbewegingen te bevorderen en de deelnemers eraan te herinneren om de lach oefeningen uit te voeren
- controlegroep: deelnemers in de controlegroep gebruikten kunsttranen, 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels, vier keer per dag in beide ogen gedurende acht weken; er werd gevraagd om het gebruik van oogdruppels te registreren in een mobiele applicatie en wanneer dat niet gebeurde, stuurde de app een herinnering.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde verandering van OSDI-score (symptomen droge ogen) tussen baseline en acht weken (=einde van de interventie of einde van het gebruik van kunsttranen)
- secundaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten met een afname van de OSDI-score met ≥ 10 punten ten opzichte van de basismeting
 - veranderingen in klinische tekens van droge ogen zoals beoordeeld TBUT, CFV-score, **traanmeniscushoogte**
 - veranderingen in de scores op de subschalen voor fysieke en mentale gezondheid van de 36-item short form health survey
 - veranderingen in de scores van de angstschaal en de depressieschaal (0-100)
 - veranderingen in de scores van de **Pittsburgh Sleep Quality Index** (0-21)
 - veranderingen in de scores van de subjectieve geluksschaal (0-7)
- metingen gebeurden op dag 7 en na 2, 4, 6, 8, 10 en 12 weken
- per-protocolanalyse
- non-inferioriteitsdrempel vastgelegd op een verschil van 6 punten.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: ten opzichte van de basismeting zag men na 8 weken een gemiddelde daling in OSDI-score van 10,5 punten (met 95% BI van -13,1 tot -7,82) in de interventiegroep versus 8,83 punten (met 95% BI van -11,7 tot -6,02) in de controlegroep ($p < 0,001$ voor beide dalingen); de daling in de interventiegroep was niet inferieur ten opzichte van de daling in de controlegroep (-1,45 met 95% BI van -5,08 tot 2,19; $p = 0,43$)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in het percentage personen met een afname van de OSDI-score met ≥ 10 punten ten opzichte van de basiswaarde
 - statistisch significant meer toename van TBUT in de interventiegroep versus de controlegroep (2,30 seconden met 95% BI van 1,30 tot 3,30; $p < 0,001$) maar geen verschil voor andere klinische tekens van droge ogen
 - geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen voor veranderingen in de scores van de angstschaal en de depressieschaal, de Pittsburgh Sleep Quality Index en de subjectieve geluksschaal.

Besluit van de auteurs

Lachtherapie was niet-inferieur aan 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels in het verlichten van subjectieve symptomen bij patiënten met het droge-ogensyndroom en er was slechts een beperkte corneale verkleuring tijdens de 8 weken interventie.

Financiering van de studie

Met steun van de National Natural Science Foundation of China en het High-level Hospital Construction Project voor het ingediende werk.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen (financiële) relaties te hebben met organisaties die een belang zouden kunnen hebben met de studie in de drie jaar voorafgaand aan de studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie gebruikte terecht een non-inferioriteitsopzet om lachtherapie te vergelijken met 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels. Verschillende studies hebben immers aangetoond dat het risicobatenprofiel van hyaluronzuur gunstig is voor de behandeling van droge ogen (9). De huidige kunsttranen bevatten echter vaak een complexere samenstelling waardoor puur 0,1% natriumhyaluronaat niet meer als gebruikelijke zorg beschouwd kan worden. Selectiebias is voor deze studie niet uitgesloten. Een van de exclusiecriteria ‘ongeschiktheid bepaald door de onderzoekers’ was namelijk zeer vaag geformuleerd. Bovendien werden deelnemers gerekruteerd via klinieken en gemeenschapsadvertenties. Ook dat kan geleid hebben tot het voornamelijk aantrekken van personen die al een bepaalde interesse hadden voor alternatieve therapieën zoals lachtherapie en daarom meer gemotiveerd waren dan de globale populatie. Het schema voor randomisatie was opgesteld door een onafhankelijke geblindeerde statisticus met stratificatie op basis van de ernst van de symptomen van droge ogen bij inclusie. Ook de effectbeoordelaars waren geblindeerd. Gezien de aard van de interventie kon men de deelnemers uiteraard niet blinderen. De studie gebruikte zowel subjectieve (vragenlijsten) als objectieve (traanfilmstabiliteit) metingen, wat helpt om detectiebias te reduceren. Zoals gebruikelijk is voor non-inferioriteitsstudies, gebeurden de analyses op de per-protocolpopulatie (10). Het vereiste aantal deelnemers op basis van de steekproefberekening (148 per groep) werd gehaald, er was weinig uitval ($< 10\%$) en de intention-to-treatanalyse leverde vergelijkbare resultaten op. Dat toont de robuustheid van de resultaten aan en beperkt het risico van attrition bias.

Beoordeling van de resultaten

Er vallen enkele belangrijke opmerkingen te maken over de extrapolatie van de resultaten. De studie vond plaats in China en is niet zomaar extrapolatiebaar naar andere raciale groepen waar andere invloeden en genetische achtergronden een rol kunnen spelen bij het ontstaan van droge ogen. Opvallend is ook dat de gemiddelde leeftijd van de deelnemers zeer laag was (28,9 jaar) in vergelijking met de ‘typische patiënt’ met droge-ogensyndroom (middelbare tot oudere leeftijd) (7). Mogelijk valt dit te verklaren door het feit dat de studie plaatsvond aan de universiteit. Jongere patiënten hebben echter vaak meer subjectieve symptomen en mildere objectieve tekens van droge ogen dan oudere patiënten waar vaker een onderliggende etiologie aanwezig is (7). De interventie betreft een oefening van 5 minuten, 4 maal daags wat dus aanzienlijk meer tijd vraagt dan de comparator (4 keer per dag 1 druppel indruppelen). De behandelingen werden in beide groepen vrij goed uitgevoerd, met een therapietrouw van 81% (controlegroep) tot 85% (interventiegroep). Er was bovendien een zeer lage studie-uitval (<10%). In levenschte omstandigheden verwachten we echter een lagere therapietrouw omdat patiënten vaak ouder zijn en de klachten chronischer van aard zijn. In dat opzicht was de gekozen follow-up tot 12 weken te kort. Daarnaast werden deelnemers met psychiatrische aandoeningen zoals matige angst en depressie uitgesloten. Lachtherapie werd in deze studie dus alleen onderzocht bij een populatie die waarschijnlijk weinig mentale klachten had, terwijl droge ogen een belangrijke impact kunnen hebben op het mentale welzijn. De interventie in dit onderzoek leidde tot een verbetering in de Ocular Surface Disease Index score (OSDI) en de Tear Break-Up Time (TBUT). Er werd op voorhand een non-inferioriteitsmarge van 6 punten verschil tussen beide groepen in verandering van de OSDI vastgelegd. Anderzijds werd als klinisch relevante waarde een verschil van 10 punten tussen voor- en na-meting op de OSDI vooropgesteld. Hoewel de non-inferioriteit tussen de beide behandelingen werd aangetoond, is er alleen in de lachtherapiegroep een klinisch relevante verandering in OSDI vastgesteld. Bovendien zag men ook na 12 weken een statistisch significant grotere daling van de OSDI in de lachtherapiegroep versus de controlegroep (-4,08 met 95% BI van -7,62 tot -0,55; $p=0,024$). De verbetering in TBUT bedroeg slechts 2,3 seconden met een grote spreiding. Verder kon er geen verbetering in de overige klinische tekens van droge ogen worden aangetoond. Beide groepen ondervonden een gelijkaardige verbetering in de angst- en depressieschaal. Mogelijk was de power te klein om hier een verschil aan te tonen omdat het een studiepopulatie betrof met weinig angst en depressieklachten (*zie hoger*). Het onderliggende mechanisme voor het gunstige effect van lachtherapie is niet volledig duidelijk. Men vermoedt dat met lachtherapie het parasympatisch zenuwstelsel wordt geactiveerd, wat ook de traanproductie bevordert (11,12). Voorts leidt activatie van de orbicularis spier tot een actieve secretie uit zowel de traan- als de meibomiusklieren (6). Ten slotte lijkt lachtherapie ook een vrij artificiële manier te zijn om positieve gevoelens of lachen te induceren. Vroegere systematische reviews toonden positieve effecten, maar bij de interpretatie hiervan moeten we rekening houden met een hoog risico van bias en sterke heterogeniteit van de geïncludeerde studies (14,15).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het formularium ouderenzorg van BCFI geeft aan dat er verschillende uiteenlopende oorzaken van droge ogen bestaan, waarbij steeds een medicamenteuze – en dus iatrogene - oorzaak dient uitgesloten te worden. Verder raadt men aan om door te verwijzen naar een oogarts om een onderliggende aandoening uit te sluiten. Kunsttranen kunnen verlichting geven in de behandeling van droge ogen. Gezien er geen vergelijkende studies bestaan, kan er binnen het gamma kunsttranen geen voorkeursproduct naar voor geschoven worden. Er kan dan ook geswitcht worden van product bij onvoldoende beterschap. Gezien bewaarmiddelen toxisch zijn op lange termijn, gaat de voorkeur steeds uit naar producten zonder bewaarmiddelen (1). Ook in de NHG-standaard wordt in verband met droge ogen gewezen op ongewenste effecten van geneesmiddelen zoals parasymphatholytica (zoals urologische spasmolytica), antipsychotica, antidepressiva, bèta-blokkers, orale antihistaminica, cytostatica, acetylsalicylzuur, lokale glaucoommiddelen, sommige lokale antihistaminica, botulinetoxine A, isotretinoïne, risedroninezuur, sommige antivirale middelen en de anti-epileptica pregabaline en topiramaat. Daarnaast wordt ook het gebruik van kunsttranen aanbevolen (2). In geen van beide richtlijnen wordt gesproken over een eventuele psychosomatische oorzaak of invloed van centrale sensitatie bij droge ogen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars toont aan dat lachtherapie na een follow-up van 8 weken niet inferieur is aan 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels bij jonge patiënten met een mild droge-ogensyndroom, beperkte corneale letsels en vooral subjectieve klachten. Selectiebias is echter niet uitgesloten en omdat de studie werd uitgevoerd in een Chinese universiteit met vrij jonge personen met weinig mentale klachten zijn de resultaten niet eenvoudig te extrapoleren naar oudere personen met droge ogen. De implementatie van deze interventie in de klinische praktijk vereist dus een goede patiëntselectie.

Referenties

1. Droge ogen. Formularium Ouderenzorg, literatuur geraadpleegd tot 4/03/2022. BCFI. (geraadpleegd op 12/02/2025).
2. Bolsius EJ, De Jongh E, Larsen-Bakker IM, et al. Rood oog en oogtrauma. NHG-Standaard. (M57). Gepubliceerd: december 2017. Laatste aanpassing: september 2024.
3. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci* 2022;175:106206. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106206
4. Definition and Classification Subcommittee members. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
5. Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1238-43. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309658
6. Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474
7. Epidemiology DEWS Subcommittee. The epidemiology of dry eye disease. *Ocul Surf* 2007;5:93-107. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
8. Kuru Alici N, Arıkan Dönmez A. A systematic review of the effect of laughter yoga on physical function and psychosocial outcomes in older adults. *Complement Ther Clin Pract* 2020;41. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101252
9. Hynnekleiv L, Magno M, Vernhardsdottir RR, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2022;100:844-60. DOI: 10.1111/aos.15159
10. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
11. Giuliani NR, McRae K, Gross JJ. The up- and down-regulation of amusement: experiential, behavioral, and autonomic consequences. *Emotion* 2008;8:714-9. DOI: 10.1037/a0013236
12. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21:159-65. DOI: 10.2114/jpa.21.159
13. Stiwi K, Rosendahl J. Efficacy of laughter-inducing interventions in patients with somatic or mental health problems: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract* 2022;47:101552. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101552
14. Shi H, Wu Y, Wang L, et al. Effects of laughter therapy on improving negative emotions associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2024;102:343-53. DOI: 10.1159/000533690