



Line M. Dalgaard



Jan Simonsen



Miriam Kolko

Hvordan behandles glaukom i 2017?

Glaukom (grøn stær) er den hyppigste irreversible øjensygdom, som ubehandlet kan medføre blindhed.

AF LINE M. DALGAARD
JAN HENRIK SIMONSEN
MIRIAM KOLKO

Glaukom er associeret med en ubalance mellem den væske, der produceres i øjet (kammervæske), og den væske, som dræneres væk fra øjet via trabekelværket og det uveosklerale afløb. Om end forhøjet øjentryk er den væsentligste kendte risikofaktor for udvikling og forværring af glaukom, kendes den egentlige årsag til sygdommen ikke. Således er tolerancen for højt øjentryk meget forskellig fra person til person, og nogle får ikke glaukom til trods for et højt øjentryk, mens andre diagnosticeres med glaukom skønt øjentrykket er inden for normalintervallet (10-21 mmHg). Glaukom er derfor ikke ensbetydende med højt tryk i øjet, men karakteriseres ved en gradvis svækkelse (atrofi) af synsnerven.

Nuværende behandlingsstrategier

Selv om trykket givetvis ikke er den eneste afgørende faktor for udvikling af

glaukom, er tryksænkning den eneste anerkendte behandling af glaukom. Denne består primært af tryksænkende øjendråber, men i nogle tilfælde kan behandling med tabletter, laserbehandling eller operation være nødvendig. Om end lasertrabekuloplastik (selective laser treatment, SLT) udføres i stigende grad, er denne, i langt de fleste tilfælde, et supplement til dråbebehandling.

Der findes fem overordnede medicinske stofklasser mod glaukom (prostaglandiner, betablokkere, carbonhydrasehæmmere, alfa-2 agonister og miotika). Stofferne virker ved enten at nedsætte kammervandsproduktionen eller ved at øge drænenagen af kammervæsken. Senest er der udviklet kombinationspræparater, dvs. øjendråber med to forskellige indholdspræparater, for at effektivisere eller forenkle behandlingen for den enkelte patient, se oversigt over nuværende

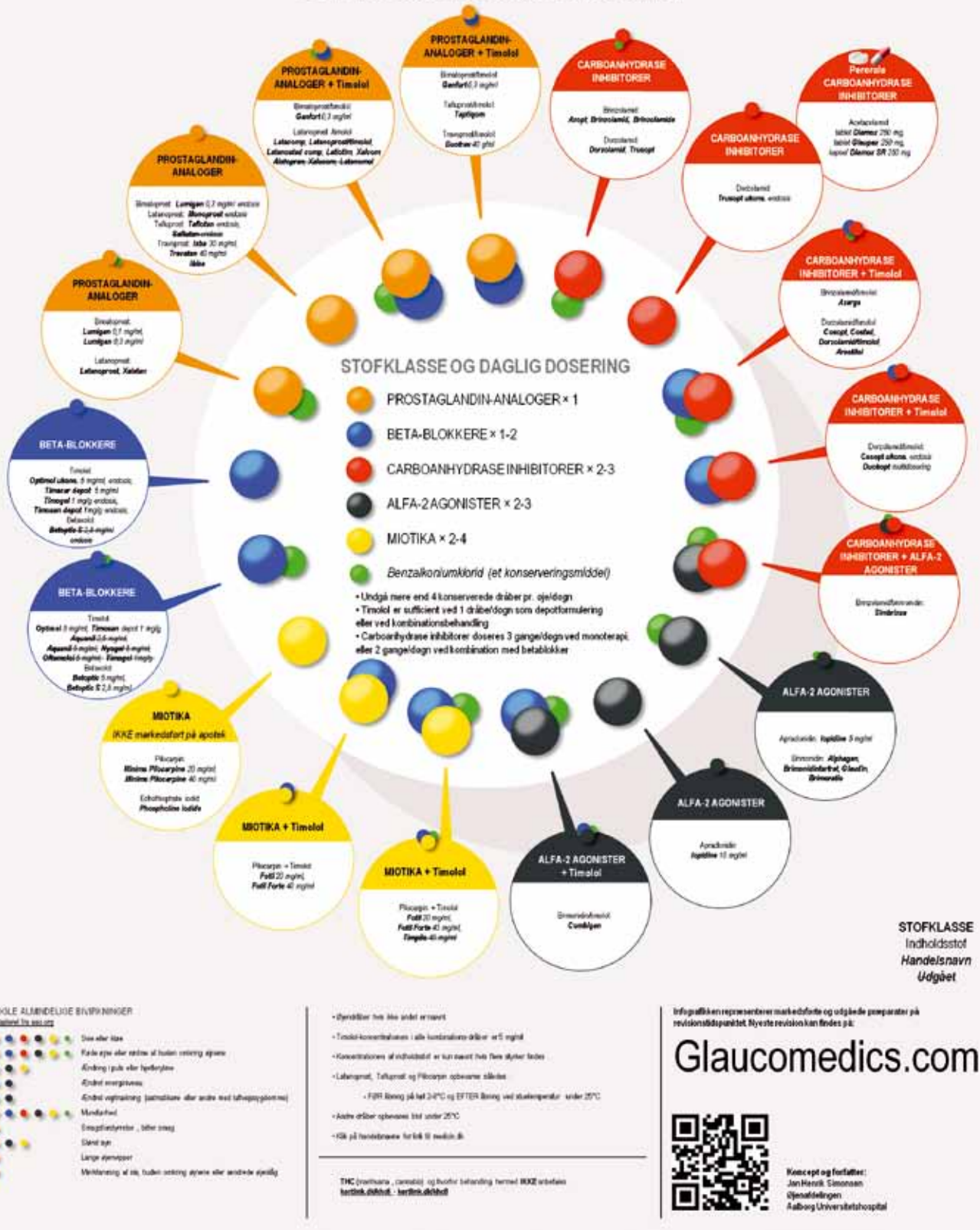
præparater i Figur 1. Markedet for tryksænkende øjendråber er gennem de seneste fem år udvidet med diverse generika (kopimedicin). Da generika findes i mange forskellige dråbeflasker og ikke nødvendigvis har samme navn, viskositet, pH-værdi og dråbestørrelse, er introduktionen af dem en udfordring for mange patienter såvel som øjenlæger. Til trods for, at tryksænkende øjendråber anbefales til alle patienter med glaukom, vil en stor del af dem ikke respondere sufficent på de nuværende behandlingsprincipper. Denne gruppe patienter risikerer derfor forværring af skade på synsnerven med en deraf af født indskrænkning af synsfeltet, som i sidste instans kan medføre blindhed.

Som følge af det stigende antal patienter med glaukom og den manglende effekt af de eksisterende tryksænkende øjendråber hos mange, forskes der intenst i nye strategier til behandling af sygdommen. Herunder forskes der i nye metoder til såvel sænkning af øjentrykket, neuroprotektive metoder (hvor målet er at beskytte synsnervecellerne imod celledød) samt neuroregenerative behandlinger (hvor målet er at regenerere synsnerveceller efter atrofi). Figur 2 opsummerer nye potentielle behandlingsstrategier, som evalueres i prækliniske forsøgsopsætninger.

Aktuelt er nogle behandlingsstra-

Glaukom / grøn stær medicin i Danmark

Glaucomedics.com



Figur 1. Opdateret oversigt over tilgængelig glaukommedicin i Danmark. Oversigten kan frit downloades fra hjemmesiden Glaucomedics.com, via QR-koden eller fra Dansk GlaukomSelskabs hjemmeside www.glaukomforum.dk. Infografikken er nonprofit og uden interessekonflikt fra producenter af præparaterne (alfabetisk opstilling, ingen økonomisk støtte etc.) Optimal printstørrelse er A3 eller A2. Nordiske kolleger opfordres hermed til at uploade en tilsvarende version for deres respektive lande (skabelon og instruction findes på sitet). Dansk version opdateres halvårligt af overlæge Jan Henrik Simonsen, Øjenafdelingen, Aalborg Universitets-hospital.

TRYKSÆNKENDE STRATEGIER	NEUROPROTEKTIVE STRATEGIER	NEUROREGENERATIVE STRATEGIER
<u>Øgning af det trabekulære udløb</u> ROCK Endotelin-1 Nitrogenoxid TGF-β CTGF Adenosin Angiopietin-like 7 molekyler Cannabinoider Cochlin Latrunculiner Melatonin Ghrelin	<u>Exitotoxicitet</u> NMDA antagonist (Memantine) Modulation af Müller celler <u>Oxidativ stress</u> Antioxidant (α-tocopherol) Ginkgo Biloba <u>Mitochondrie Dysfunktion</u> Antioxidant (Q10) <u>Inflammation- Abnormt Immunrespons</u> TNF-α Immunologiske faktorer(Ethanrecept) Agmatine Modulation af T-celler (Cop-1) Modulation af PLA ₂ -induceret inflammation <u>Protein Misfoldinger</u> Strategier mod Aβ Heat shock proteiner <u>Glia-Celle Modulation</u> TGF-β, CNTF, PDGF <u>Andre strategier</u> Østrogener Statiner Erythropoietin	<u>Cellereparation</u> Inflammatorisk stimulation (CNTF) Genterapi (Nogo Receptor interaktion) <u>Kirurgiske metoder</u> Linse skade <u>Stamcelle Terapi</u> CNTF-secreterende RPE celler MSC transplantation

Figur 1. Forskning inden for nye behandlingsstrategier for glaukom. Tabellen illustrerer nye prækliniske strategier til behandling af glaukom. Overordnet kan disse inddeles i nye strategier til sænkning af øjentryk, neuroprotektive metoder (hvor målet er at beskytte synsnervecellerne imod celledød) samt neuroregenerative behandlinger (hvor målet er at regenerere synsnerveceller efter atrofi). Forkortelser: Rho-associated Kinase (ROCK), Tumor Growth Factor-β (TGF-β), Connective Tissue Growth Factor (CTGF), Tumor Necrosis Factor-α(TNF-α), Phospholipase A2 (PLA2), Amyloid-β (Aβ), Gliary Neurotrophic Factor (CNTF), Platelet-derived Growth Factor (PDGF), Retinal Pigment Epithelial Cells (RPE), Mesenchymal Stem Cells (MSC).

teger nået til kliniske afprøvninger, og der er gode udsigter til frigivelse af disse inden længe. Blandt de kliniske afprøvninger er Rho-kinase inhibitoren, Netarsudil, i fase 3 klinisk afprøvning. Herudover er adenosin-receptor agonisten, Trabodendoson, i fase 3 klinisk afprøvning og endeligt afventer kombinationspræparatet latanoprostene bunod (en nitrogenafgivende prostaglandinanalogue) FDA godkendelse. Da Rho-kinase inhibitoren, Rispasudil, allerede er godkendt og brugt til behandling af glaukom i Japan, vil en lignende behandling efter al sandsynlighed snart blive tilgængelig i Europa. Om end Rho-kinase inhibitorer i første omgang øger det trabekulære udløb, har studier yderligere vist, at de er neuroprotektive. Der er således store forventninger til introduktionen af denne stofgruppe. Adenosin-receptor agonister sænker øjentryk, men er også vist at nedsætte den vaskulære modstand og dermed øge blodgennemstrømningen i nethinden og synsnerven. Herudover, har stu-

dier vist, at adenosin-receptor agonister øger overlevelsen af synsnervecellerne og øger nethindefunktionen efter en vaskulær katastrofe. Fremtiden vil vise, om adenosin-receptorer i praksis vil få en plads i glaukombehandlingen som et neuroprotektivt stof. Nitrogenafgivende prostaglandinanalogue er en ny gruppe af stoffer, som er langt i den kliniske afprøvning. Den primære effekt af disse er tryksænkning, men da nitrogenoxid er kardilaterende, kunne en sidegevinst ved denne behandling være øget blodgennemstrømning til nethinden og synsnerven.

Konklusion

Antallet af patienter, som behandles for glaukom i Danmark, er mere end fordoblet i de seneste knap 20 år. Det stigende antal patienter med glaukom kan tilskrives en stigning i antallet af ældre. Om end tryksænkende øjendråber anbefales til alle patienter med glaukom, vil en stor del af dem ikke respondere suf-

ficient på de nuværende behandlingsprincipper. Der forskes derfor intenst i nye behandlingsstrategier, som overordnet kan inddeles i nye tryksænkende behandlinger, neuroprotektive metoder og endeligt neuroregenerative strategier. Fremtidens udfordringer består til dels i at overføre forskningsresultaterne til en behandling med klinisk effekt og dels i at designe kliniske afprøvninger, hvor en sådan effekt kan påvises.

Oplysninger om forfattere:

Line M. Dalgaard, stud. med.
 Københavns Universitet, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi
 Jan Henrik Simonsen, overlæge
 Øjenafdelingen, Aalborg Universitetshospital
 Miriam Kolko, overlæge og lektor
 Øjenafdelingen Sjællands Universitetshospital, Københavns Universitet, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi

Referencer: www.oftalmolog.com

Referanser

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:614-8.
2. Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature*. 2015;523:607-11.
3. Poley BJ, Lindström RL, Samuelson TW. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:735-42.
4. Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, et al. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:1834-41.
5. Handa J, Henry JC, Krupin T, Keates E. Extracapsular cataract extraction with posterior chamber lens implantation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:765-9.
6. Tennen DG, Masket S. Short-and long-term effect of clear corneal incisions on intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg*. 1996;22:568-70.
7. Drolsum L, Haaskjold E. Extracapsular cataract extraction in eyes previously operated for glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:273-8.
8. Kristianslund O, Østern AE, Råen M, et al. Does cataract surgery reduce the long-term risk of glaucoma in eyes with pseudoexfoliation syndrome? *Acta Ophthalmol*. 2016;94:261-5.
9. Pohjalainen T, Vesti E, Uusitalo RJ, Laatikainen L. Intraocular pressure after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes with and without exfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:426-31.
10. Zetterström C, Behndig A, Kugelberg M, et al. Changes in intraocular pressure after cataract surgery: analysis of the Swedish National Cataract Register Data. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1725-9.
11. Hansen MH, Gyldenkerne GJ, Otland NW, et al. Intraocular pressure seven years after extracapsular cataract extraction and sulcus implantation of a posterior chamber intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 1995;21:676-8.
12. Poley BJ, Lindström RL, Samuelson TW, Schulze R, Jr. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1946-55.
13. Chen PP, Lin SC, Junk AK, et al. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2015;122:1294-307.
14. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1389-97.
15. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, et al. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1339-45.
16. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-13; discussion 829-30.
17. Ekström C. Incidence of open-angle glaucoma in central Sweden. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:747-54.
18. Åström S, Stenlund H, Lindén C. Intraocular pressure changes over 21 years - a longitudinal age-cohort study in northern Sweden. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:417-20.
19. Traverso CE. Clear-lens extraction as a treatment for primary angle closure. *Lancet*. 2016;388:1352-4.
20. Lundström M, Goh PP, Henry Y, et al. The changing pattern of cataract surgery indications: a 5-year study of 2 cataract surgery databases. *Ophthalmology*. 2015;122:31-8.