

## Statusartikel | Klinisk Praksis

Ugeskr Læger 2022;184:V09210696

# Medicinsk behandling af åbenvinklet glaukom

Morten Jørgensen, Troels Andersen Brynskov & Daniella Bach-Holm

Afdeling for Øjensygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet Glostrup

Ugeskr Læger 2022;184:V09210696

### HOVEDBUDSKABER

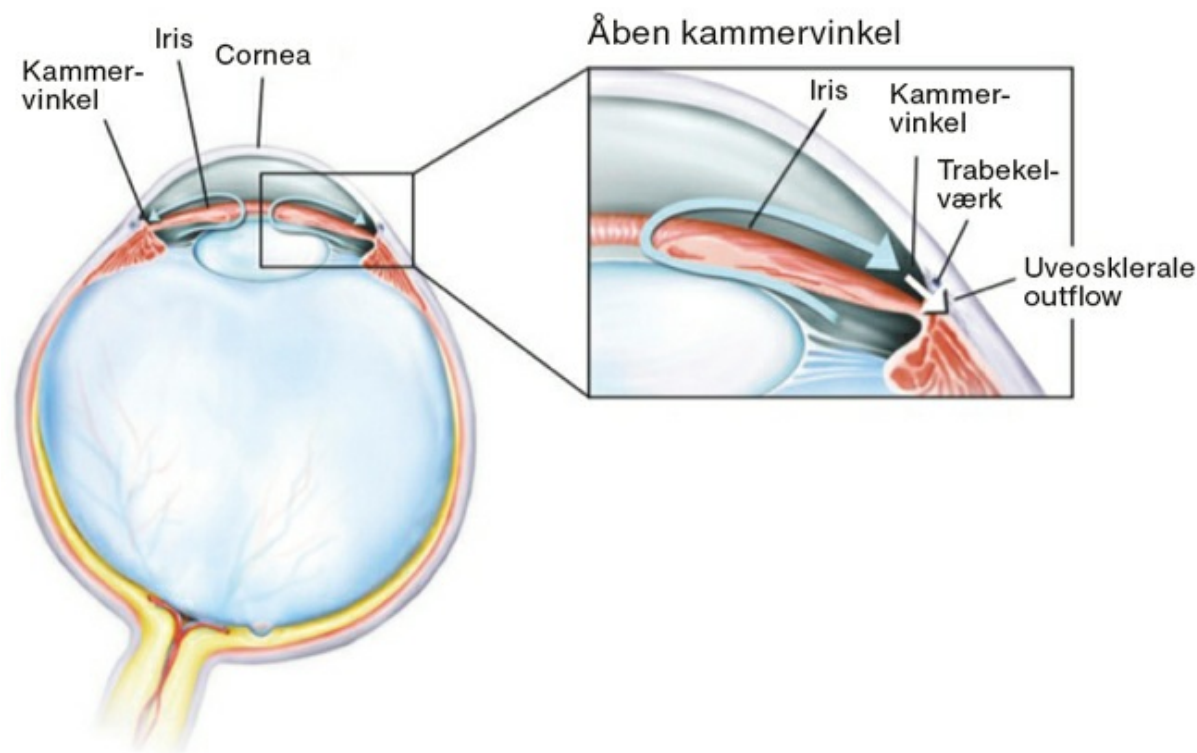
- Glaukomøjendråber kan have systemiske bivirkninger, som alle læger bør være opmærksomme på.
- Åbenvinklet glaukom behandles oftest med øjendråber, men laserbehandling kan være førstevalg.
- Glaukom kan som regel bremses med behandling, men tidlig opsporing og god kompliance er vigtig for prognosen.

Glaukom er den hyppigste årsag til irreversibel blindhed på verdensplan [1] og er en progredierende opticusneuropati, der ubehandlet forårsager et irreversibelt tab af ganglieceller og nervefibre i nethinden, hvilket kan medføre synsfeltdefekter og i sidste ende blindhed. At sænke det intraokulære tryk er den eneste behandling, der endnu er dokumenteret effektiv i behandlingen af glaukom, og dette kan gøres både medicinsk og kirurgisk. Medicinsk behandling af glaukom i form af øjendråber er langt den mest udbredte, og i 2011 brugte 3,8% af Danmarks befolkning over 50 år antiglaukomatøse øjendråber [2]. Mange patienter med glaukom har ingen sygdomsfølelse og oplever bivirkninger ved øjendråberne, hvorfor compliance kan være en udfordring, da manglende øjendrypning kan medføre progression af øjensygdommen. Med denne statusartikel vil vi opdatere læger i alle specialer på den aktuelle medicinske behandling af glaukom med fokus på lokale og systemiske bivirkninger og interaktioner til de forskellige øjendråber.

### KLASSIFIKATION

Glaukomsygdommen kan opdeles i tre hovedtyper: åbenvinklet, lukketvinklet og medfødt glaukom. Åbenvinklet glaukom refererer til, at kammervinklen er åben (**Figur 1**), men drænen fungerer dårligt. Det er den medicinske behandling af åbenvinklet glaukom, vi vil gennemgå i denne artikel.

**FIGUR 1** Kammervæske produceres i corpus ciliare og dræneres i øjets kammervinkel (trabekelværket) og uveoskleralt.



Copyright: Øjenforeningen.

## Anatomi og patofysiologi

Trykket i øjnene (det intraokulære tryk) er en balance mellem væskeproduktionen i corpus ciliare bag iris og den uveosklerale og trabekulære drænage i øjets kammervinkel (Figur 1). Det normale intraokulære tryk ligger på 10-21 mmHg [3]. Hvis dræningen gennem trabekelværket er nedsat, vil det intraokulære tryk stige. Hvis det intraokulære tryk er højere, end hvad de retinale ganglieceller og disses aksoner kan tåle, vil der komme skade på disse strukturer. Aksonernes følsomhed varierer mellem individer, så nogle patienter får glaukom, selvom det intraokulære tryk er inden for normalområdet (normaltryksglaukom) – andre patienter får ikke glaukom, selvom det intraokulære tryk er over normalområdet (okulær hypertension).

Glaukomskeerader kan ikke helbredes, og behandlingsmålet er derfor at stoppe udviklingen og forebygge yderligere synstab. Det er afgørende for prognosen, at patienterne diagnosticeres tidligt i sygdomsforløbet, og at der er god kompliance. Patienter med glaukom er ofte asymptomatiske og oplever først symptomer ved fremskredne stadier, hvorfor mange patienter diagnosticeres sent i forløbet, hvor de allerede har store synsfeltsdefekter [4, 5]. Compliance er et stort problem i den medicinske glaukombehandling, da patienterne ikke mærker en umiddelbar effekt af dråberne og kun oplever ulemperne og bivirkningerne, som det f.eks. kendes fra blodtrykssænkende behandling [6].

## Screening og diagnostik

Da glaukom typisk er asymptomatisk, diagnosticeres tilstanden ofte ved en undersøgelse af anden årsag hos en

optiker eller en øjenlæge, hvor det intraokulære tryk måles højt og/eller synsnervehovedet (papillen) er udhulet (ekskaveret). Da der kan være en arvelig komponent i glaukomsygdommen, anbefales førstegradsslægtninge til patienter med glaukom at blive screenet for glaukom hos en øjenlæge i 45-årsalderen [7]. Udredning af glaukom hos en øjenlæge inkluderer måling af det intraokulære tryk, en autoperimetri (synsfeltsundersøgelse), en fundoskopisk undersøgelse og en optisk koherensskanning af nervefiberlaget i synsnerven. Der er ikke entydige diagnostiske kriterier, og diagnosen er baseret på en syntese af ovenstående undersøgelser.

## BEHANDLING

Glaukomprogressionen kan i de fleste tilfælde mindskes ved, at det intraokulære tryk sænkes, og førstevalget til dette har konventionelt været dråbeterapi. For nylig er laserbehandling af trabekelværket (selektiv lasertrabekuloplastik) blevet et ligeværdigt førstevalg ved nydiagnosticeret glaukom [8]. Ved insufficient effekt af øjendråbeterapi eller laserbehandling kan behandlingen suppleres med filtrerende kirurgi eller destruktion af dele af corpus ciliare [5, 9, 10].

### Medicinsk behandling og bivirkninger hertil

Der er mange forskellige antiglaukomatøse øjendråber tilgængelige på det danske marked til behandling af åbenvinklet glaukom, herunder en del kombinationspræparater, men der er blot fire stofgrupper registreret på det danske marked: prostaglandinanaloger, betablokkere, carboanhydrasehæmmere og alfa-2-agonister (Tabel 1). Derudover benyttes ved meget højt tryk systemisk carboanhydrasehæmmer og/eller systemiske osmotika (glycerol).

**TABEL 1** Oversigt over antiglaukomatøse øjendråber og deres bivirkninger samt kontraindikationer.

Stofgruppe	Indholdsstoffer	Lokale bivirkninger	Systemiske bivirkninger <sup>a</sup>	Kontraindikationer
Prostaglandinanaloger	Latanoprost Bimatoprost Travoprost Tafluprost	Konjunktival hyperæmi, forlængelse af øjenvipper, tab af orbitalt fedtvæv, mørkfarvning af iris, periorbital pigmentering, maculaødem	-	-
Betaadrenerge blokkere	Timolol Betaxolol	Okulær irritation og hyperæmi, korneal tørhed	Hovedpine, hypotension, bradykardi, dyspnø, svimmelhed, synkoper, depression	Astma, svær KOL, syg-sinus-syndrom, 2.-grads og 3.-grads AV-blok uden pacemaker, manifest hjereteinsufficiens, udtalt bradykardi og/eller hypotension
Carboanhydrasehæmmere	Brinzolamid Dorzolamid Acetazolamid	Okulær irritation, brændende fornemmelse ved applikation	Hovedpine, kraftsløshed	Seglcelleanæmi
Alfa-2-agonister	Brimonidin Apraclonidin	Konjunktival hyperæmi, okulær irritation, øjensmerter	Mundtørhed, hovedpine, apati, gastrointestinale gener, smagsforstyrrelser, svimmelhed	Behandling med MAO-hæmmere eller tricykliske antidepressiva

AV = atrioventrikulært; MAO = monoaminoxidase.

a) Ikkealmindelige og sjældne bivirkninger er ikke medtaget.

Overskydende øjendråber dræneres via tåreapparatet og kan absorberes direkte i det venøse system uden om den hepatiske metabolisme, hvorfor de systemiske serumkoncentrationer er højere end ved samme dosis optaget oralt [11]. Ved drypning med øjendråber, som kan give mulige systemiske bivirkninger, anbefales det at komprimere ductus nasolacrimalis ved næseryggen i fem minutter efter applikationen, da det reducerer den efterfølgende koncentration af stoffet i blodet [12].

Førstevalget i den medicinske tryksænkende behandling vil ofte være monoterapi med en prostaglandinalog, der har den største trykreducerende effekt [5, 13].

Prostaglandinanaloger reducerer det intraokulære tryk ved at øge outflow af kammervæske via den uveosklerale pathway [14]. Prostaglandinanaloger har derudover den fordel, at de kun skal administreres én gang dagligt og

meget sjældent giver systemiske bivirkninger. Dog oplever mange patienter lokale bivirkninger i form af konjunktival hyperæmi, forlængelse af øjenvipperne, tab af orbitalt fedtvæv, mørkfarvning af iris og periorbital pigmentering [15] (Figur 2). Hvis effekten af prostaglandinanalogerne ikke er tilfredsstillende, kan man vælge at skifte til en anden øjendråbe inden for samme eller en anden stofgruppe eller lægge en anden stofgruppe oven i behandlingen. Andetvalget vil ofte være et betablokerende middel, der administreres en eller to gange dagligt. Betablokkere nedsætter produktionen af kammervæske fra corpus ciliare [16]. Patienter, som er i lokalbehandling med betablokkere, kan opleve bivirkninger i form af bradykardi, svimmelhed, depression, dyspnø og synkoper [13], hvorfor behandling med lokal betablokker også er kontraindiceret ved svær KOL, astma, bradykardi, samt anden- og tredjegrads-atrioventrikulært blok uden pacemaker. Patienter relaterer ikke altid de systemiske bivirkninger til brugen af øjendråber. Hvis der rejses mistanke om systemiske bivirkninger af øjendråberne, bør patienten kontakte sin øjenlæge mhp. omlægning af behandlingen. Betablokerende øjendråber kan lokalt give konjunktivitis, øjenirritation og øjenkløe.

Carboanhydrasehæmmere nedsætter produktionen af kammervæske fra corpus ciliare, men skal administreres 2-3 gange dagligt og har en lavere trykreducerende effekt end prostaglandinanaloger [17, 18]. De systemiske bivirkninger af carboanhydrasehæmmere er sjældne, men lokal behandling kan give konjunktivitis og udtalt periorbitalt eksem.

Alfa-2-agonister reducerer det intraokulære tryk ved at reducere produktionen af kammervæske og ved at øge outflow af kammervæske via trabekelværket [19]. Alfa-2-agonister har den mindst effektive trykreducerende effekt og skal administreres to gange dagligt. Flere patienter oplever bivirkninger i form af øjenrødme og allergi [18], men sjældent systemiske bivirkninger. Alfa-2-agonister bruges sjældent som monoterapi, men oftere i kombination med andre dråber [20].

Ved progression af sygdommen eller insufficient trykreduktion ved monoterapi kan dråberne kombineres, og der findes flere kombinationspræparater på markedet. Den maksimale dråbebehandling består i en kombination af alle fire ovenstående præparater [21].

Der er mulige bivirkninger ved de effektive stoffer, men også ved de adjuverende stoffer i øjendråberne. F.eks. anvendes konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid i mange øjendråber. Benzalkoniumchlorid kan give gener i form af øjentørhed, rødme og kraftig irritation (Figur 2). Flere af øjendråberne fås ukonserverede, og disse kan med fordel ordineres for at undgå gener hos patienten. Ofte vil øjendråberne uden konserveringsmidler dog være en del dyrere end de almindelige øjendråber.

**FIGUR 2 A.** Konjunktival og periorbital hyperæmi hos 71-årig kvinde i behandling med antiglaukomatøse øjendråber i form af prostaglandinanalogue, betablokker, carboanhydrasehæmmer og alfa-2-agonist på begge øjne. En af øjendråberne var konserveret med benzalkoniumklorid. Grove øvre øjenvipper og et element af periorbital hyperpigmentering sekundært til længere tids brug af prostaglandinanalogue ses antydningvist. **B.** Forlængelse af øjenvipper og periorbital hyperpigmentering hos en 66-årig mand efter langvarig behandling med prostaglandinanalogue på begge øjne. Patienten er desuden i behandling med betablokker, carboanhydrasehæmmer og alfa-2-agonist. Gentages med tilladelse fra patienterne.



## Interaktioner med medicinsk behandling

Der er dokumenteret interaktion mellem antiglaukomatøse øjendråber og flere systemiske lægemidler, hvoraf interaktion med betablokerende øjendråber er hyppigst.

De mest prævalente interaktioner ses med antihypertensive lægemidler som betablokkere, angiotensinkonverterende enzym-hæmmere, diuretika og calciumkanalblokkere [22], hvor lokal betablokkerbehandling øger risikoen for hypotension.

Quinidin, calciumkanalblokkere og systemisk betablokker giver i kombination med lokal betablokkerbehandling øget risiko for bradykardi [23, 24], og acetylsalicylsyre kan reducere effekten af øjendråber, som indeholder



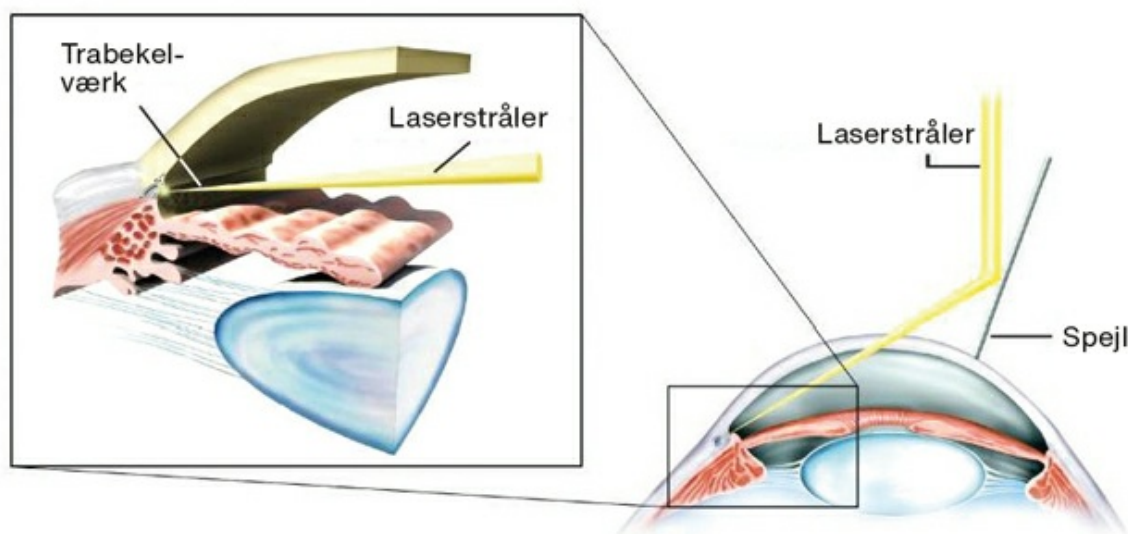
betablokkere og alfa-2-agonister [22]. Herudover er lokalbehandling med alfa-2-agonister påvist at kunne hæmme insulins virkningseffekt og dermed forårsage hyperglykæmi [25].

Der er ikke dokumenteret interaktion mellem systemiske lægemidler og prostaglandinanaloger eller carboanhydrasehæmmere.

## Lasertrabekuloplastik

Behandlingen af åbenvinklet glaukom kan suppleres med selektiv lasertrabekuloplastik eller argonlasertrabekuloplastik (Figur 3). Lasertrabekuloplastik er i et nyt større randomiseret studie vist at kunne være førstevalget i behandlingen mhp. at udskyde, reducere eller helt undgå dråbebehandling [8]. Ved lasertrabekuloplastik gives laserbehandling i trabekelværket, hvorved outflow af kammervæske øges. Behandlingen har få risici, men en relativt langsomt indsættende behandlingseffekt på nogle uger, og kan sjældent stå alene over tid [21, 26].

**FIGUR 3** Ved lasertrabekuloplastik gives laserbehandling i trabekelværket.



Copyright: Øjenforeningen.

## FREMTIDSUDSIGTER

Der forskes indgående i både at forbedre screeningen og behandlingen af glaukom. Det undersøges, hvorvidt man vha. genomisk profilering kan identificere risikopatienter, og om nye undersøgelsesmodaliteter kan være med til at gøre en bredere screening mere omkostningseffektiv. En ny stofgruppe, Rho-kinase /ROCK-inhibitorer, er blevet godkendt til antiglaukomatøs behandling – både af det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) og det europæiske European Medicines Agency, men er ikke introduceret på det danske marked endnu. ROCK-inhibitorer fungerer ved at øge dræningen gennem trabekelværket. Ud over stoffer til at nedsætte øjentrykket undersøges også medicin, der kan inducere neuroprotektion i gangliecellerne. For at øge komplians ved kendte stoffer forskes der desuden i alternativer til topikal behandling. For nyligt godkendte FDA således en prostaglandin analog som »sustained release«-implantat til injektion i øjets forreste kammer.

**Korrespondance** Morten Jørgensen. E-mail: mortenjoergensen0305@gmail.com

**Antaget** 24. november 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 14. februar 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V09210696

## SUMMARY

### Non-invasive treatment of open-angle glaucoma

Morten Jørgensen, Troels Andersen Brynskov & Daniella Bach-Holm

Ugeskr Læger 2022;184:V09210696

This review provides an update on open-angle glaucoma with a special focus on the current non-invasive treatment modalities, side effects and interactions to topical pressure-lowering eye drops that all treatment providers should be aware of. We highlight current challenges in terms of timely diagnosis and compliance and outline promising areas of research within the field.

## REFERENCER

1. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the right to sight: an analysis for the global burden of disease study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e160.
2. Kolko M, Horwitz A, Thygesen J et al. The prevalence and incidence of glaucoma in Denmark in a fifteen year period: a nationwide study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132048.
3. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(7):2224-8.
4. Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA et al. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology*. 2003;110(2):376-82.
5. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):271-9.
6. Lu VH, Goldberg I, Lu CY. Use of glaucoma medications: state of the science and directions for observational research. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):569-574.
7. Dansk Oftalmologisk Selskab. Vejledende anbefalinger for glaukom screening ved familiær disposition for glaukom, 2020. [https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2021/05/screening\\_\\_\\_vejledende\\_anbefalinger\\_for\\_glaukom\\_screening\\_ved\\_famili\\_\\_\\_r\\_disposition\\_for\\_glaukom-1.pdf](https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2021/05/screening___vejledende_anbefalinger_for_glaukom_screening_ved_famili___r_disposition_for_glaukom-1.pdf) (24. aug 2021).
8. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10180):1505-1516.
9. 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(6):701-13. [https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2021/05/screening\\_\\_\\_vejledende\\_anbefalinger\\_for\\_glaukom\\_screening\\_ved\\_famili\\_\\_\\_r\\_disposition\\_for\\_glaukom-1.pdf](https://dansk-oftalmologisk-selskab.dk/wp-content/uploads/2021/05/screening___vejledende_anbefalinger_for_glaukom_screening_ved_famili___r_disposition_for_glaukom-1.pdf)
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.
11. Urtti A, Rouhiainen H, Kaila T et al. Controlled ocular timolol delivery: systemic absorption and intraocular pressure effects in

- humans. *Pharm Res.* 1994;11(9):1278-82.
12. Zimmerman TJ, Sharir M, Nardin GF et al. Therapeutic index of epinephrine and dipivefrin with nasolacrimal occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(1):8-13.
  13. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014;311(18):1901-11.
  14. Gatton DD, Sagara T, Lindsey JD et al. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 alpha)-isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(8):1165-70.
  15. Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol.* 1997;41(suppl 2):S105-10.
  16. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Arch Ophthalmol.* 1978;96(11):2045-8.
  17. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(suppl 2):S119-29.
  18. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA et al. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1117-1122.e1.
  19. Maus TL, Nau C, Brubaker RF. Comparison of the early effects of brimonidine and apraclonidine as topical ocular hypotensive agents. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(5):586-91.
  20. Broadway DC, Cate H. Pharmacotherapy and adherence issues in treating elderly patients with glaucoma. *Drugs Aging.* 2015;32(7):569-81.
  21. Realini T. Selective laser trabeculoplasty: a review. *J Glaucoma.* 2008;17(6):497-502.
  22. Salim S, Shields MB. Glaucoma and systemic diseases. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(1):64-77.
  23. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. *Ophthalmologica.* 1999;213(2):76-96.
  24. Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis.* 2001;3(6):386-97
  25. Gottfredsdottir MS, Allingham RR, Shields MB. Physicians' guide to interactions between glaucoma and systemic medications. *J Glaucoma.* 1997;6(6):377-83.
  26. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye (Lond)* 2014;28(3):249-58.