

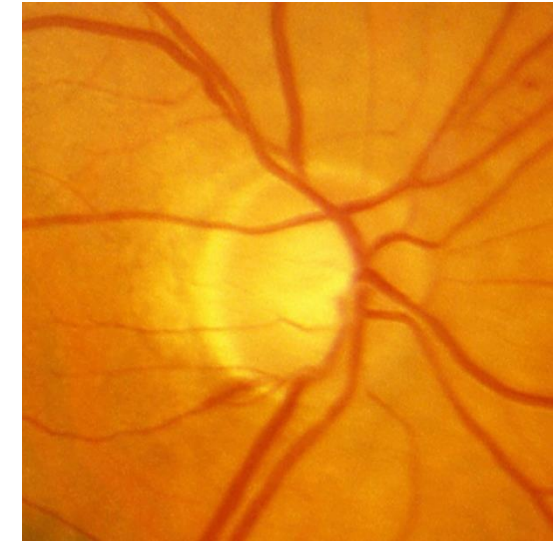
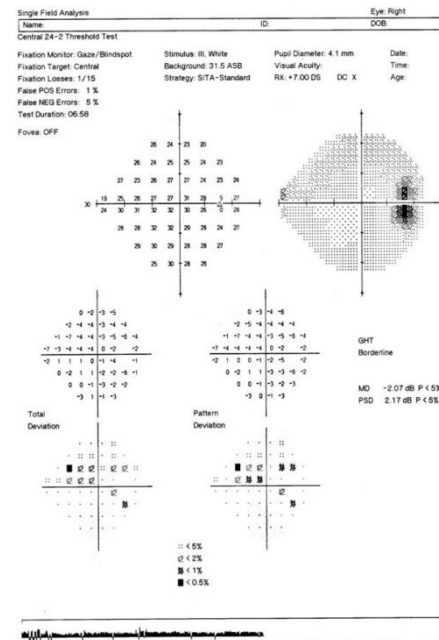
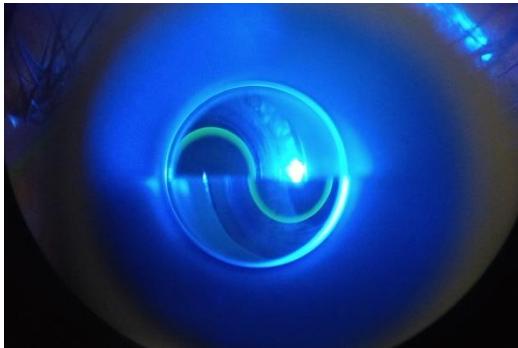
Současná léčba glaukomu – méně je někdy více

Tereza Neugebauerová

Oční klinika FN Brno

Cíl léčby glaukomu

- Zachování zrakových funkcí zastavením nebo zpomalením progresu neuropatie zrakového nervu
- Zachování kvality života (QoL)



- Výše cílového nitroočního tlaku je individuální

Léčba glaukomu

- Léčebné možnosti:

Kapky

Laser

MIGS

Operace



- Konzervativní léčba glaukomu kapkami je stále základem a pacienti léčení kapkami tvoří hlavní a největší skupinu glaukomatiků
- Často je potřeba více než jednoho léku k dosažení cílového tlaku

Lokální léčba glaukomu - dobrý nebo špatný přítel?



iatrogenní onemocnění očního povrchu



Glaukom a onemocnění očního povrchu - Onemocnění očního povrchu a glaukom

Často se vyskytují současně

Shodné vlastnosti:

- Chronické onemocnění, výskyt a závažnost stoupá s věkem
- Různorodost v příznacích a projevech, často není korelace závažnosti
- Strukturální poškození může vést k trvalému poklesu zrakových funkcí
- Obě onemocnění mohou zhoršovat QoL

Onemocnění očního povrchu (OOP) a glaukom

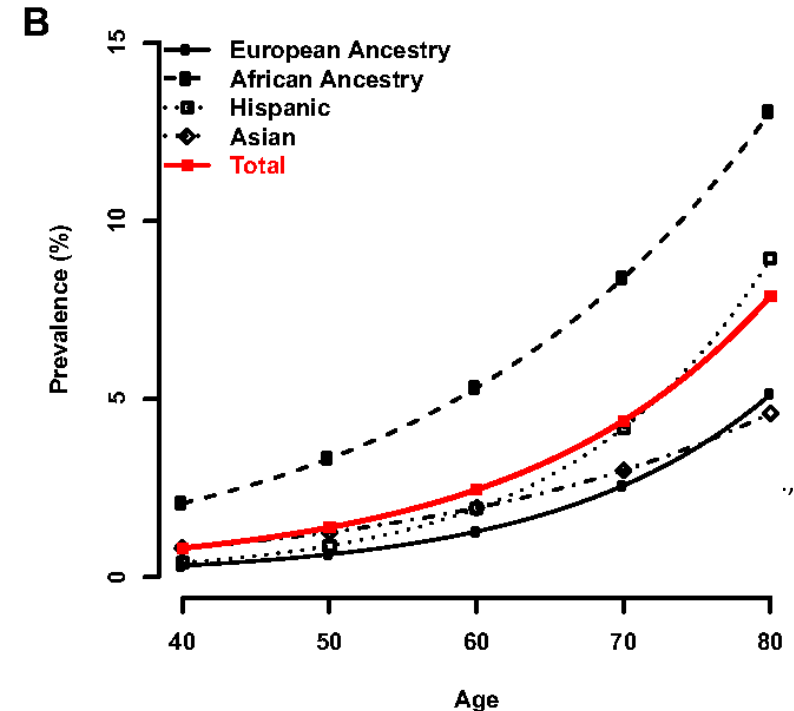
- Prevalence glaukomu celosvětově stále stoupá
- Celosvětový počet glaukomatiků v r 2020 se odhaduje na 80 milionů
 - Mezi 40 – 80 ti letými 3,54 %

• Global prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040
Ophthalmology 2014, Vol 121, p 208

- OOP – syndrom suchého oka (SSO) se vyskytuje minimálně v 15 % populace vyššího věku
- Mezi glaukomatiky se OOP - SSO vyskytuje až v 60 %

• Lee AJ, Lee J, Saw S M, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002, 86. 1347–1351.

• Lee S-Y, Wong T T, Chua J et al. **Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity**, *EYE* 2013, vol. 27, p. 1142–1150



Projevy nežádoucích účinků lokální léčby glaukomu

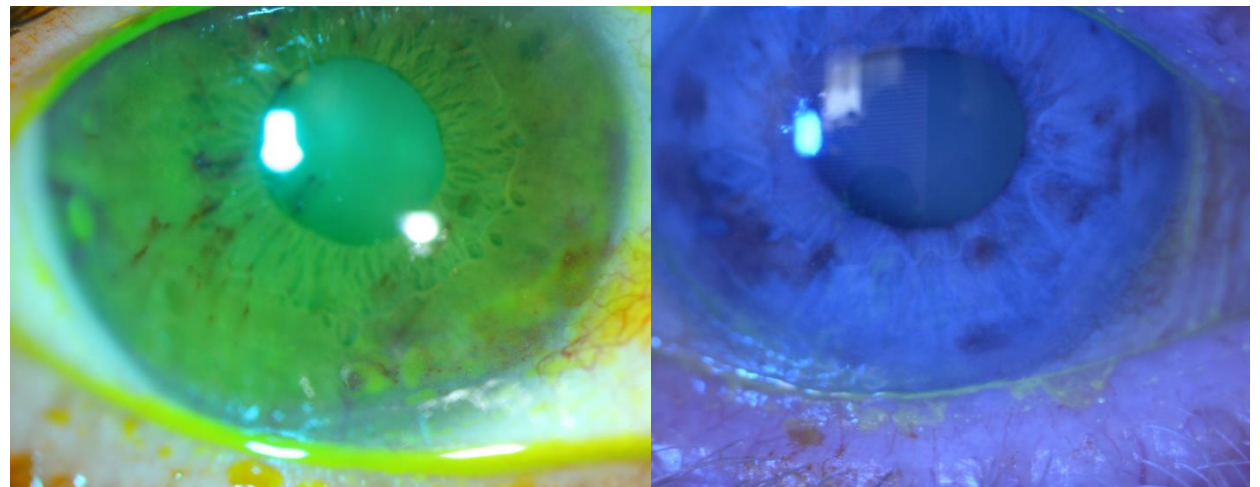
- **Změny v okolí očí a na víčkách**

- přední a zadní blefaritis
- změny / ztráta funkce meibomských žlázek



- **Změny slzného filmu:**

- Snížení
- Nestabilita
- Hyperosmolarita



Projevy nežádoucích účinků lokální léčby glaukomu

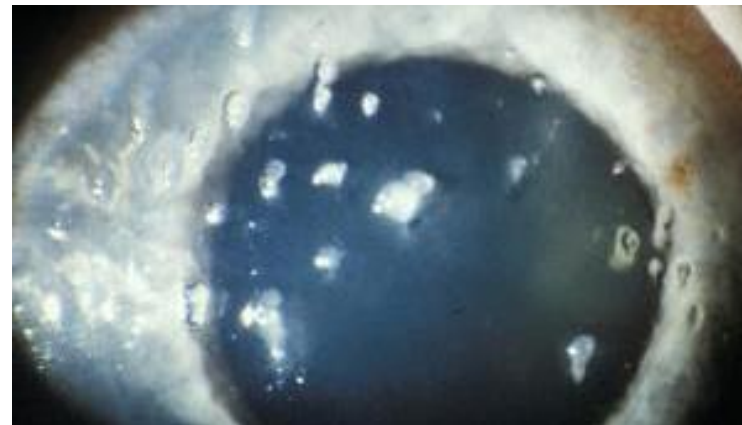
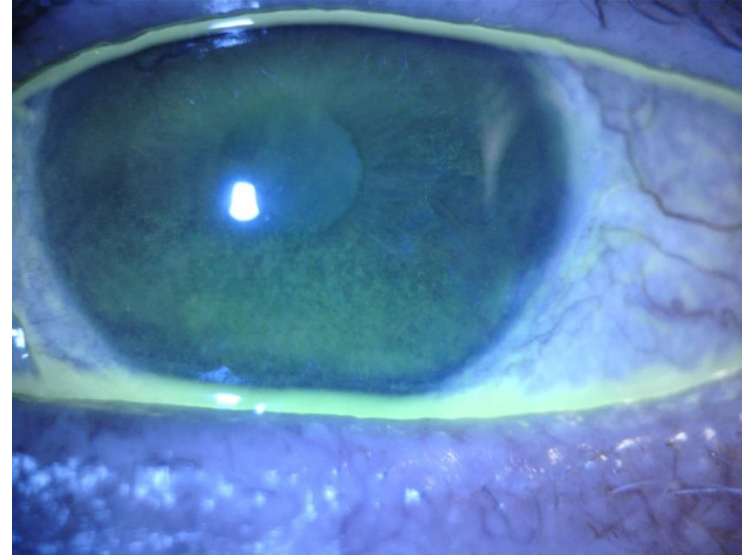
Rohovka

- Keratitis punktata

jemná tečkovitá epitelopathie, barvící se fluoresceinem, různě intenzivní nález na rohovce....typicky v oblasti oční štěrbiný

- Keratitis filamentosa

Toxicita PG, Bb, cholinergika

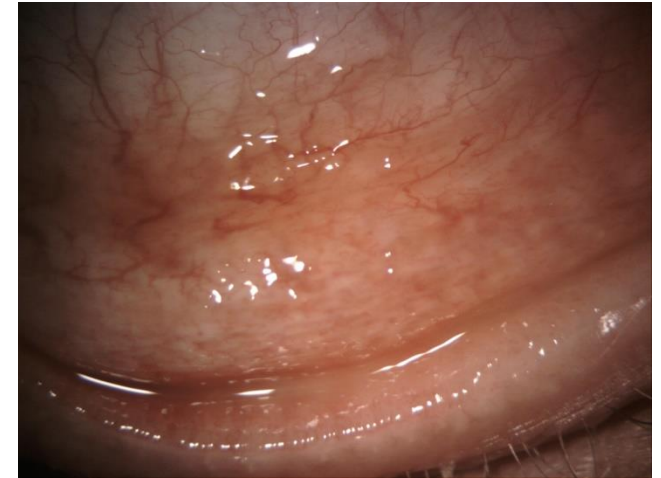


Onemocnění očního povrchu a glaukom

Alergie

- Periorbitální oblast: otoky víček, periokulární erytém, ekzém, svědění
- Spojivky: hyperemie, chemosa, folikuly
- Alergická reakce typu I (akutní), IV (pozdní)
- Výskyt:

Prostaglandiny	1,5 %.....neobvyklé
B–blokátory	12 %.....kontaktní dermatitis
Dorzolamid	3 %dermatitis
	4 %konjunktivitis
Brinzolamid	9 - 11,5 %.....folikulární konjunktivitis
Brimonidine	10 - 20 %.....vernal-like keratoconjunctivitis



Onemocnění očního povrchu a glaukom

Jiné manifestace

- Pseudopemfigoid
 - Jizevnatá konjunktivitida imitující oční jizevnatý pemfigoid (OCP)
 - Asociace s dlouhodobou léčbou, obvykle vícečetná terapie, B-b
- Rekurentní Herpes simplex keratitis
 - Prostaglandiny mohou potencovat reaktivaci viru
- Dekompenzace rohovky
 - Dorzolamid zhoršuje endoteliální nedostatečnost



Onemocnění očního povrchu a glaukom

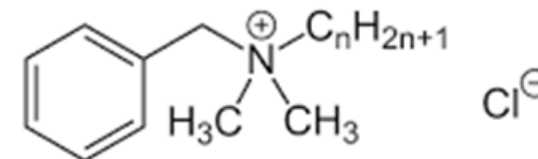
- Je nějaká součást očních kapek, která vede k OOP ?
- Jsou některé kapky „lepší“ než jiné?
- Je závislost mezi denním počtem aplikovaných kapek a OOP ?
- Má OOP vliv na adherenci k léčbě ?
- Může být nitrooční tlak (NT) ovlivněn OOP?
- Jaké jsou možnosti léčby souběžného OOP a glaukomu

Iatrogenní onemocnění očního povrchu u glaukomových pacientů

Etiologie

- Účinná látka
- Vehikulum
- Konzervační látky

Konzervační látky

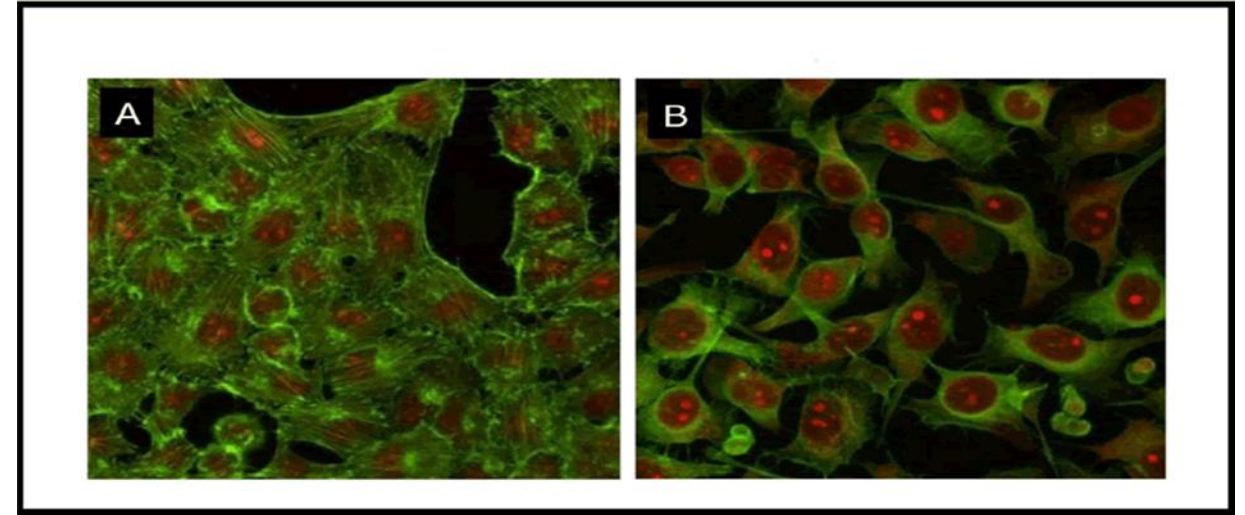


$n = 8, 10, 12, 14, 16, 18$

- Konzervační látky jsou přidávány k prevenci kontaminace a prodloužení použitelnosti
- Jedna z prvních a dosud nejčastěji používaných konzervačních látek v očních roztocích **Benzalkoniumchlorid (BAK)** – Kvartérní dusíkatá kationtová povrchově aktivní látka
- BAK má výraznou nespecifickou antimikrobiální aktivitu, ale i toxicitu
- **Detergent** narušující lipidovou membránu buněk s následnou smrtí mikroorganismů
- Shodné účinky na povrchu oka
- Dlouhodobá opakovaná expozice může vést k OOP

Toxický účinek BAK je závislý na koncentraci a dávce

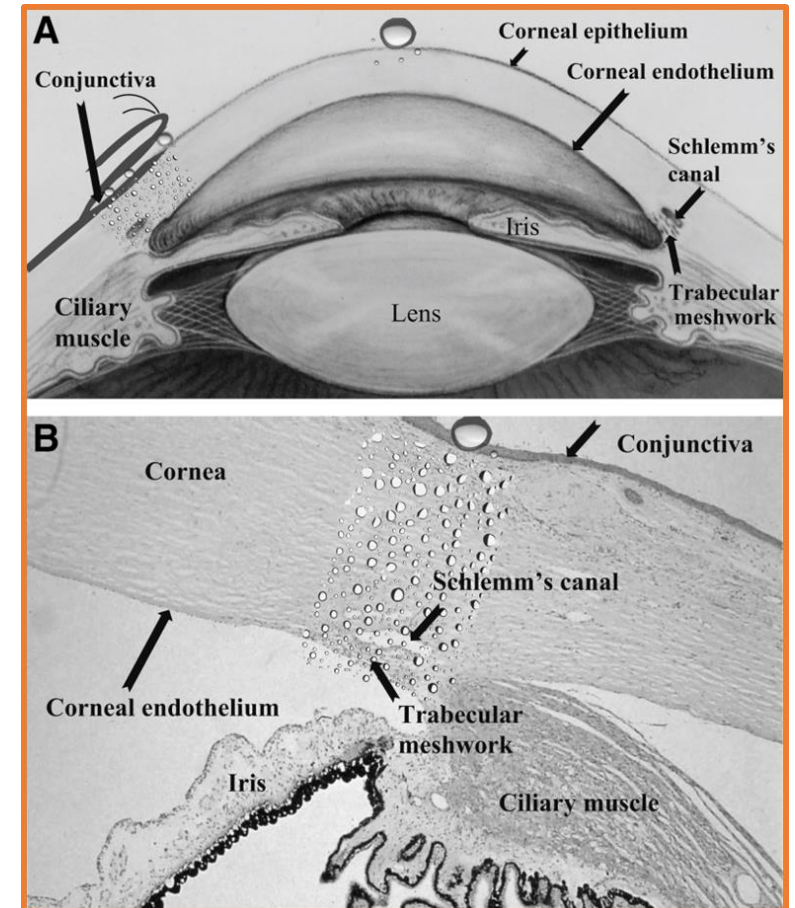
- BAK se při chronické expozici i ve velmi nízkých koncentracích časem akumuluje ve vrstvách epitelu a stromatu rohovky a spojivky, v čočce, epitelu ciliárního tělesa, buňkách trámčiny, gliálních buňkách
- Identifikovatelný až týden po expozici



A) V nízkých koncentracích 0,0001% je zpomalen růst buněk
(B) ve střední koncentraci 0.01% se objevuje apoptóza

BAK nežádoucí účinky

- Víčka : kontaktní dermatitis víček, ekzém, blefaritis,
- Spojivky: zánět a fibróza, apoptóza buněk
- Slzný film: narušení homeostázy
- Rohovka: osychání, keratitis superficialis punktata
- Akumulace BAK v přední komoře, uveitida
- Poškození buněk trabekula → snížení odtoku
 - Trámčina a Schlemmův kanál jsou vzdáleny méně než 1 mm od místa aplikace očních kapek na spojivku a dolní část rohovky
- Šedý zákal, makulární edém, neurotoxicita



- **Oční diskomfort, snížení compliance pacienta, špatná kompenzace NOT**
- **Zvýšené riziko neúspěchu filtrující operace glaukomu**

Obsah **BAK** ve vybraných antiglaukomaticích

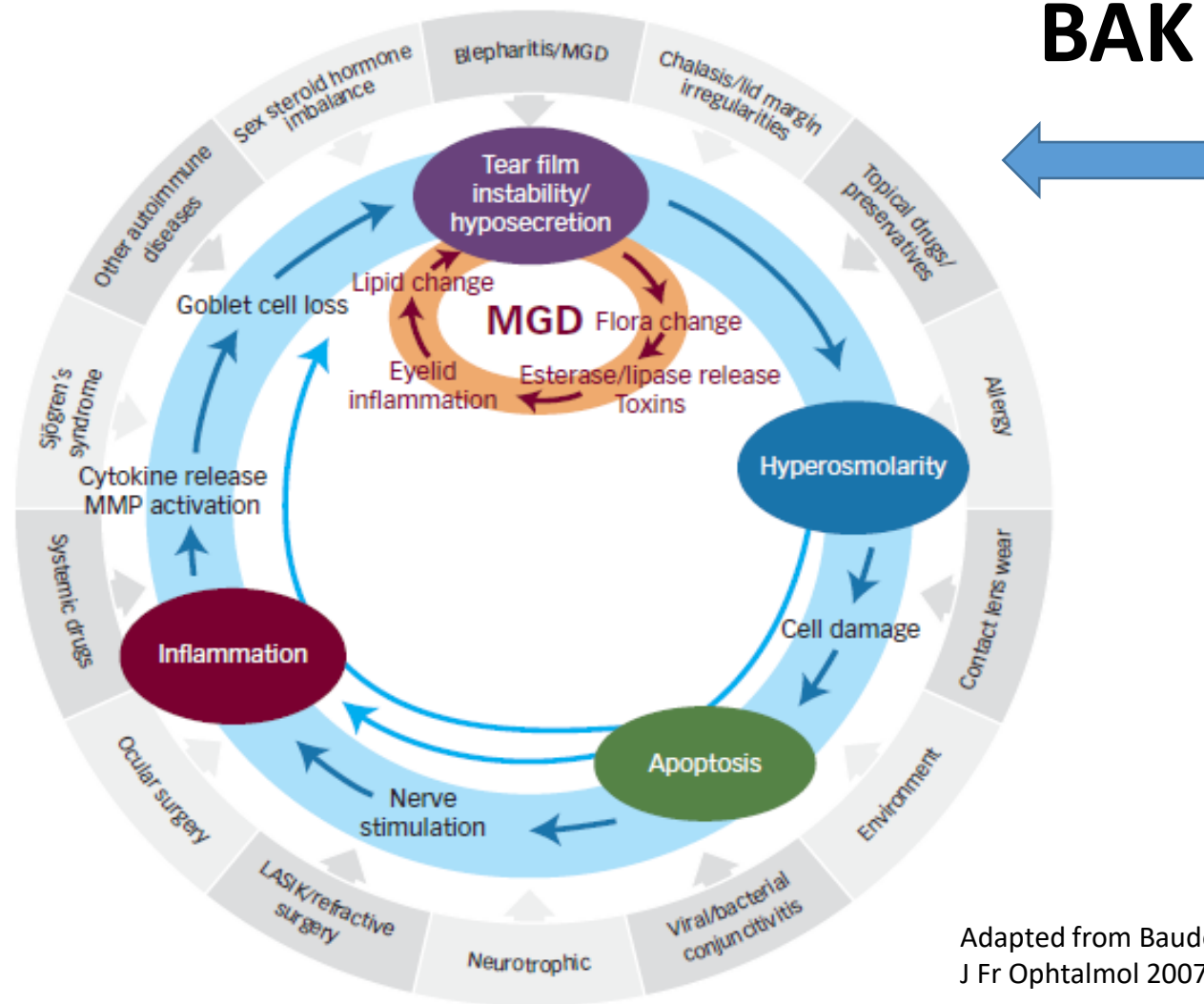
Koncentrace BAK	Preparát
0,003%	Simbrinza, Arutimol
0,005%	Luxfen, Alphagan, Combigan, Lumigan, Vistagan
0,0075%	Cosopt, Truopt, Dozotima
0,01%	Azarga, Azopt, Betoptic
0,015%	travoprost (generický), Dorzogen combi
0,02%	Xalatan, Arulatan, Latalux

- ❖ 0,001% dysfunkce epitelu, porucha regenerace
- ❖ 0,0025% ztráta mikrokloků epiteliálních buněk
- ❖ 0,005% krabacení buněk
- ❖ 0,01% ztráta buněk, peeling buněk

Absolutní množství BAK, které si pacient skutečně aplikuje do spojivkového vaku v denním terapeutickém režimu a které se dostane na povrch oka závisí také na velikosti kapky a frekvenci aplikace.

Circulus vitiosus OOP (SSO)

- Suché oko je multifaktoriální onemocnění povrchu oka charakterizované **ztrátou homeostázy** slzného filmu a doprovázené očními symptomy, v jejichž etiologii hraje roli **nestabilita** a **hyperosmolalita** slzného filmu, **záněť** a poškození povrchu oka a **neurosenzorické abnormality**.



Adapted from Baudoin et al.
J Fr Ophtalmol 2007;30:239-60

Souvislost mezi denním počtem aplikovaných kapek a OOP

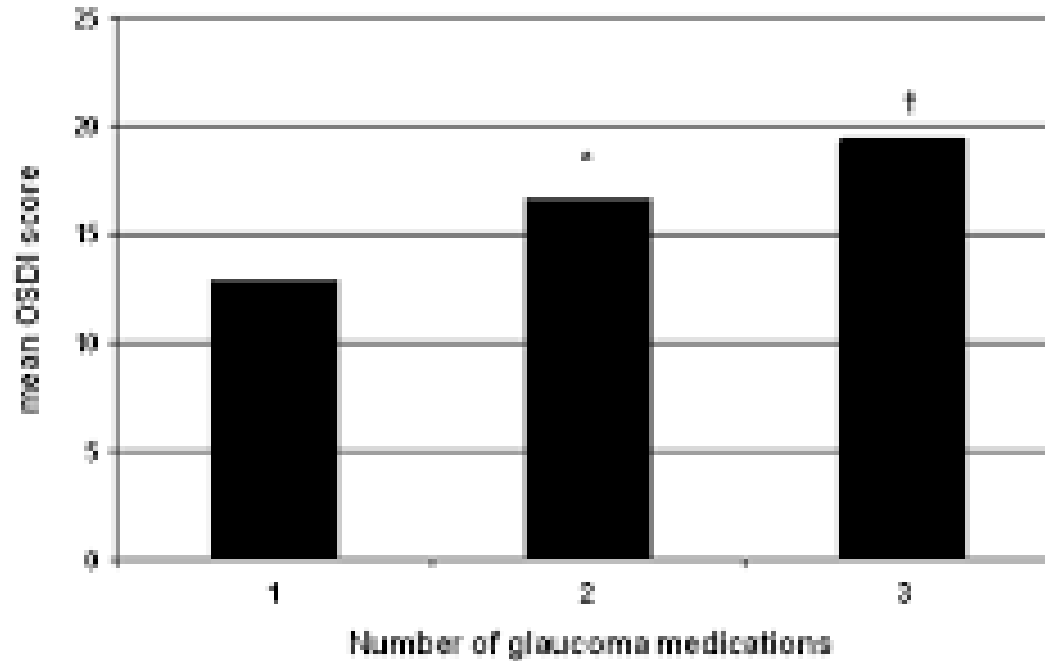


FIGURE 2. Distribution of OSDI scores by number of glaucoma medications taken. * $P = 0.007$ versus patients taking 1 medication; † $P = 0.0001$ versus patients taking 1 medication.

leung e.w., medeiros f.a., and weinreb r.n. prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. j. glaucoma. 17:350–355, 2008 3.

Adherence k léčbě

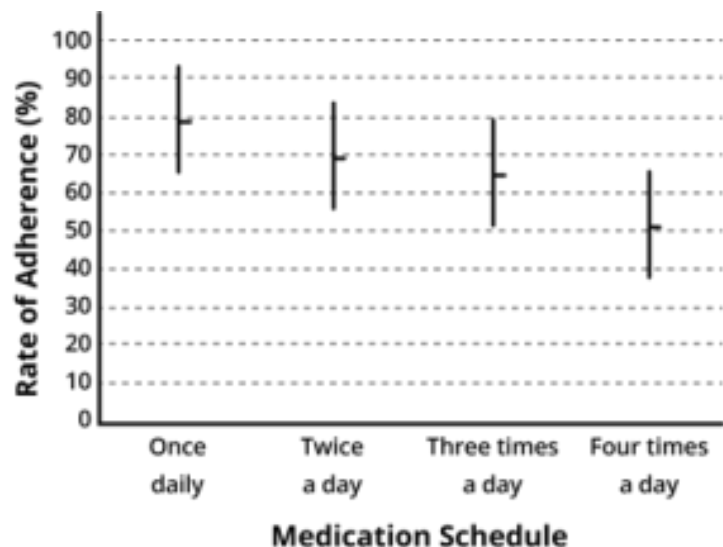
DRUG THERAPY

Adherence to Medication

Lars Osterberg, M.D., and Terrence Blaschke, M.D.

Drugs don't work in patients who don't take them.

— C. Everett Koop, M.D.



Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. Aug 2001; 23(8): 1296-1310

- Adherence k léčbě klesá v závislosti na počtu denních dávek
- Schéma léčby co nejjednodušší

Příčiny zvýšení NOT u OOP

Ocular Surface Disease Exacerbated Glaucoma: Optimizing the Ocular Surface Improves Intraocular Pressure Control

Rachika Batra, MRCOphth, Rajen Taylor, MRCOphth, and Shabbir Mohamed, FRCSEd

- **Akumulace BAK**

Poškození buněk

- **Zánět** trabekulární trámčiny a zánětlivé **jizvení** v oblasti episkléry a skléry snižuje snadnost odtoku komorové tekutiny

- Tauber et al.: **Glaucoma in Patients with Ocular Cicatricial Pemphigoid**, *Ophthalmology* Volume 96, Issue 1, p.33-37 (January 1989)

Purpose: To describe a series of 4 patients with inadequately controlled primary open angle glaucoma and ocular surface disease (OSD) in whom a combination approach was used to manage the OSD resulting in improved intraocular pressure (IOP) control.

component of the commonly used medications to treat glaucoma also has an effect on the ocular surface⁷ as does the patient predisposition to the development of OSD.

We describe a series of patients, referred to our tertiary surgical glaucoma service, in which a combination approach

Klíčové body posouzení očního povrchu u glaukomových pacientů

- Anamnéza
- Aspekce
- Štěrbínová lampa + Fluorescein

Klíčové body vyšetření očního povrchu u glaukomových pacientů

Anamnéza

- Oční onemocnění
 - Jiné, operace, laserové zákroky, KČ
- Celková onemocnění
 - Autoimunitní onemocnění, ŠŽ, vliv hormonů
- Vlivy prostředí
 - Kouření, klimatizace, PC, zaměstnání
- Farmakologická anamnéza
 - Topické léky - téměř všechny oční kapky.... alergický, toxický, zánětlivý efekt
 - Systémové léky - vasodilatátory, anxiolytika, antidepressiva, antihistaminika.... snížení reflexní produkce slz, zánětlivý efekt na slzné žlázy, přímá iritace přítomností v slzách

Klíčové body vyšetření očního povrchu u glaukomových pacientů

Symptomy

- Poruchy vidění, zamlžení, kolísání, neostrost
- Fotofobie
- Pocit suchého oka
- Slzení
- Řezání, pálení, pocit cizího tělíska
- Svědění víček
- Časté mrkání

- V běžných denních situacích: vítr, klimatizace, suché, horké prostředí
- Při běžných denních činnostech: TV, PC, řízení auta

OCULAR SURFACE DISEASE INDEX®

Please answer the following questions by checking the box that best represents your answer.

Have you experienced any of the following during **the last week**:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eyes that feel gritty?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Painful or sore eyes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Blurred vision?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Poor vision?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during **the last week**:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Driving at night?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Watching TV?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during **the last week**:

	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Areas that are air conditioned?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Scoring Instructions

Item scoring

The total OSDI score is calculated based on the following formula:

$$\text{OSDI} = \frac{(\text{sum of severity for all questions answered}) \times (100)}{(\text{total \# of questions answered}) \times (4)}$$

where the severity was graded on a scale of

0 = none of the time,
1 = some of the time,
2 = half of the time,
3 = most of the time,
4 = all of the time.

Interpretation

A score of 100 corresponds to complete disability (a response of "all of the time" to all questions answered), while a score of 0 corresponds to no disability (a response of "none of the time" to all questions answered). Therefore, change from baseline of -12.5 corresponds to an improvement by at least one category in half of the questions answered.

Subscale Scoring

Subscales scores are computed similarly with only the questions from each subscale used to generate its own score. Therefore, any subscales analyzed separately would also have a maximum possible score of 100.

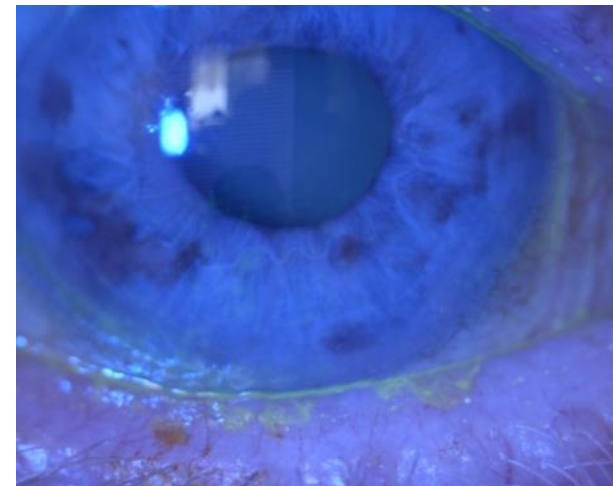
The three subscales (vision-related function, ocular symptoms and environmental triggers) are broken out as follows:

Subscale	Questions
Vision-Related Function	4, 5, 6, 7, 8, 9
Ocular Symptoms	1, 2, 3
Environmental Triggers	10, 11, 12

Klíčové body vyšetření očního povrchu u glaukomových pacientů

Aspekce - Štěrbínová lampa - Barvení Fluoresceinem

- Víčka dermatitis, blefaritis, meibomiitis
- Spojivky hyperemie, osychání
- Meniskus slzného filmu, spojivkové řasy
- Rohovka BUT, tečkovitá keratitida



Klíčové body vyšetření očního povrchu u glaukomových pacientů

Další vyšetření

- Schirmer test

Obvykle není nutné

- Měření osmolality slz

V běžné klinické praxi nedostupné

- Podezření na systémové onemocnění: krevní odběry, Diff dg



Léčba

- Poučení
- Úprava lokální i celkové terapie
- Hygiena víček
- Odstranění zevních příčin
- Úprava životosprávy

Úprava lokální i celkové terapie

Přerušlení circulus vitiosus OOP

- Zjednodušení léčebného režimu glaukomu
 - Max 2 lahvičky, max 2xd (max 3 kapky)
 - Eliminace BAK
 - Pamatovat : vícečetné kapání narušuje homeostázu povrchu oka
 - Další možnosti léčby glaukomu...laser, MIGS, operace

- Léčba SSO: Umělé slzy bez konzervačních látek a bez fosfátů
 - ...substituce, ředění a odplavení toxických látek
 - Obnova homeostázy, stability slzného filmu

- Léčba zánětu
 - Kortikoidy 1T 4xd pak snižovat 3x-2x-1x, dlouhodobě 1x-2xd
 - Cyklosporin A v kapkách
 - Tetracyklin mast

Snížení nebo eliminace BAK

- Preparáty s nižším obsahem BAK
- Snížení počtu preparátů
 - Fixní kombinace (hl. kombinace beta-blokátor + PG, ICA, brimonidin)
 - Ve formě gelu 1xd
 - Dlouhodobě působící formy léků
 - Adjuvantní efekt laserová léčba (SLT), MIGS
- Eliminace BAK
 - Novější, „méně toxické“ konzervační látky tzn. „BAK-free“
detergent (Polyquad), oxidační činidla (Purite) a pufry (sofZia)
 - Preparáty bez obsahu konzervační látky tzn. „preservative free = PF“
Jednodávkové kontejnery – Single dose unit-SDU
Speciální multidávkové lahvičky s filtry nebo ventily k zábraně kontaminace
 - Chirurgická léčba

Přechod na preparáty bez konzervační látky

Switch studie

- Ekvivaletní účinnost preparátům s BAK¹⁻⁴
- Statisticky signifikantní zlepšení příznaků „OSD“ za 3 měsíce^{1,3,4,6}
(subjektivní obtíže, hyperemie, folikulární konjunktivitida, tečkovitá epitelopatie)
- Pokles subjektivních obtíží o dvě třetiny⁵
- Snížení případů blefaritidy, barvení povrchu oka a hyperemie o polovinu⁶
- Převážná většina pacientů preferovala BAK-free preparát
- Toxické změny vyvolané BAK jsou časem reverzibilní

1. Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P et al. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol.* 2003;26(7):668–674

2. Aihara M., Otani S.I., Kozaki J., et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J. Glaucoma.* 21:60–64, 2012

3. Katz G., Springs C. Let al.. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin. Ophthalmol.* 4:1253–1261, 2010

4. Iester M, Telani S, Frezzotti P, et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):476–481

5. Uusitalo H, Egorov E, et al Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:445–454

6. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418–423

Závěr

- Glaukom se často vyskytuje zároveň s OOP
- Lokální léčba glaukomu může OOP zhoršit
- OOP zhoršuje možnosti lokální léčby glaukomu

- OOP je chronické onemocnění.
- Přetrnout bludný kruh
- Obnova homeostázy, stability slzného filmu
- Po vysazení BAK je regenerace možná. Wash-out perioda 4-6m.

Závěr

- Terapie glaukomu má smysl ve snížení rizika / rychlosti progresu glaukomových změn
- Léčbou jednoho onemocnění nezpůsobíme jiné
- Naslouchejme svým pacientům a věnujme pozornost jejich očnímu povrchu, nežádoucí účinky lokální terapie jsou časté
- Dejme přednost antiglaukomatikům bez konzervačních látek vždy když je to možné.
- Nedovolme vznik závažných komplikací

Literatura

- Bron A, Chiambaretta F, Pouliquen P et al. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of nonpreserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol.* 2003;26(7):668–674
- Aihara M., Otani S.I., Kozaki J., et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J. Glaucoma.* 21:60–64, 2012
- Katz G., Springs C. Let al.. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin. Ophthalmol.* 4:1253–1261, 2010
- Lester M, Telani S, Frezzotti P, et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):476–481
- Uusitalo H, Egorov E, et al Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:445–454
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418–423
- Tauber et al.: **Glaucoma in Patients with Ocular Cicatricial Pemphigoid**, *Ophthalmology Volume 96, Issue 1, p.33-37 (January 1989)*
- [Lauren M Rosin](#) and [Nicholas P Bell](#). **Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops.** *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 2131–2135.
- 1. Carol A. Rasmussen, Paul L. Kaufman, Julie A. Kiland. [Benzalkonium Chloride and Glaucoma](#).
 - *J Ocul Pharmacol Ther.* 30(2-3): 163–169, 2014 Mar 1
 - 2. Champeau E., and Edelhauser H. Effect of ophthalmic preservatives on the ocular surface: conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: Holly F., editor; , Lamberts D., editor; , MacKeen D., editor. , eds. *The Preocular Tear Film in Health, Disease, and Contact Lens Wear.* Lubbock, TX: Dry Eye Institute, Inc.; 292–302, 1986
 - **3. Samples J.R., Binder P.S., and Nayak S. The effect of epinephrine and benzalkonium chloride on cultured corneal endothelial and trabecular meshwork cells.** *Exp. Eye Res.* 49:1–12, 1989
 - 4. Brignole-Baudouin F., Desbenoit N., Hamm G., et al. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One.* 7:e50180, 2012
 - **5. Ammar DA, Kahook MY. Effects of glaucoma medications and preservatives on cultured human trabecular meshwork and non-pigmented ciliary epithelial cell lines.** *Br J Ophthalmol.* 2011;95(10):1466–1469.