

Primair glaucoom bij de hond: een overzicht van de bestaande therapieën en het onderzoek naar toekomstige mogelijkheden

Deel I: medicinale therapie

Primary glaucoma in the dog: a review of the current therapies and the research into future possibilities
Part I: medical therapy

M. Frejlich, E. Capiou, L. Van Ham

Vakgroep Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Eveline.Capiou@ugent.be

SAMENVATTING

Primair glaucoom is de voornaamste oorzaak van ongeneeslijke blindheid en wordt gedefinieerd als een progressieve optische neuropathie. Het is een bilaterale erfelijke aandoening, waarbij verschillende pathogene mechanismen betrokken zijn. Bepaalde rassen zijn meer gepredisponeerd en het geslacht speelt ook een belangrijke rol. Primair glaucoom wordt onderverdeeld in twee subcategorieën afhankelijk van het uitzicht van de irido-corneale hoek. Een belangrijke risicofactor is een verhoogde oogdruk. Daarom blijft een intraoculaire drukverlaging momenteel de gouden standaard. Het huidige management is gericht op het permanent onder controle houden van de aandoening, met als uiteindelijk doel comfort voor de patiënt, met idealiter een oog met visuele capaciteit. Medicinale therapie blijft hierbij de belangrijkste behandelingsmethode en kan op zichzelf ingezet worden, maar chirurgie is vaak nodig om de druk beter onder controle te houden door de productie van het kamerwater te verlagen en/of de uitstroom ervan te verhogen.

ABSTRACT

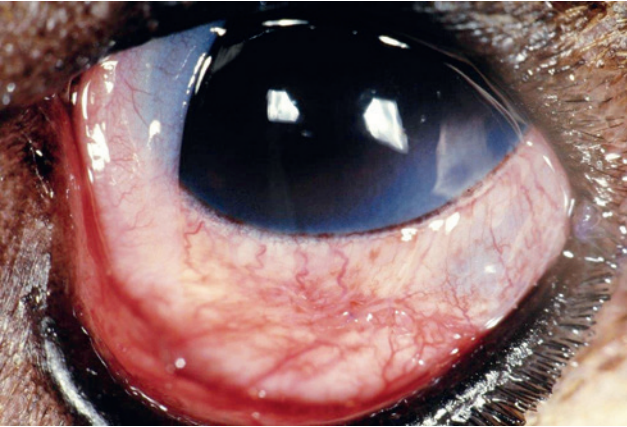
Primary glaucoma is an important and leading cause of incurable blindness and is defined as a progressive optic neuropathy. It is a bilateral, genetic disease where various pathogenic mechanisms are likely to be involved. Certain breeds are more predisposed and gender also plays an important role. Primary glaucomas are divided into two subcategories, according to the appearance of the irido-corneal angle. An important risk factor is an increased eye pressure, and therefore, IOP-lowering (intraocular pressure) treatments remain the gold standard. Currently, the management is aimed at permanent control of the condition with the ultimate goal of a comfortable patient and ideally, an eye capable of seeing. Although medical therapy remains the predominant treatment option and can be used alone, surgery is often necessary to improve intraocular pressure control by reducing the production of aqueous humor and/or increasing its outflow.

INLEIDING

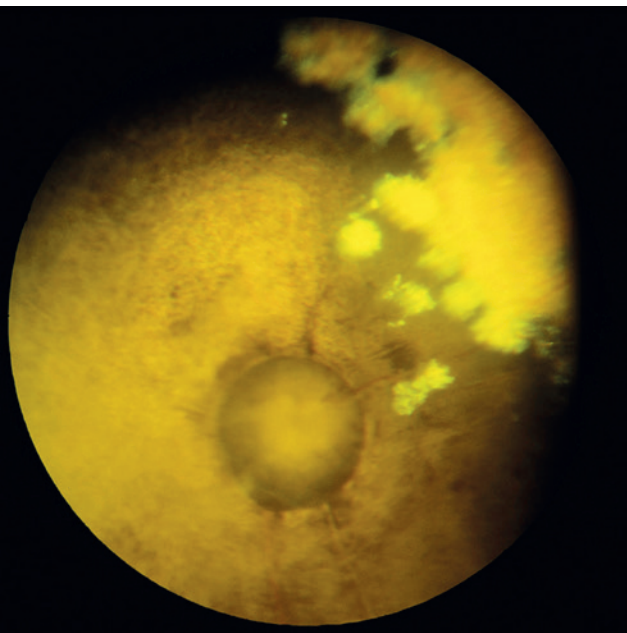
Glaucoom is een heterogene groep van progressieve aandoeningen die gekenmerkt wordt door enerzijds de celdood van retinale ganglioncellen (RGC) en anderzijds een specifiek optische neuropathie die geassocieerd is met typische veranderingen van de papil (Pizzirani, 2015). Primair glaucoom is de voor-

naamste oorzaak van blindheid, zowel bij de hond als de mens maar de pathofysiologische processen zijn nog niet volledig bekend (Gelatt en MacKay, 2014a; Gelatt en MacKay, 2014b; Quigley en Broman, 2006; Tham et al., 2014).

De belangrijkste risicofactor is een verhoogde intraoculaire druk (IOD) die kan leiden tot schade aan de retina en de papil (Smith et al., 2010). De fysiolo-



Figuur 1. Oog met glaucoom.



Figuur 2. Atrofie en cupping van de pupil.

gische waarde van de IOD ontstaat door de constante balans tussen enerzijds de productie en anderzijds het wegvloeien van het kamerwater (Pizzirani en Gong, 2015). Dit wordt geproduceerd door het niet-pigmenteerde epitheel van het corpus ciliare in de achterste oogkamer (Renwick, 2014). Het evenwicht kan bedreigd worden door verschillende pathofysiologische mechanismen die uiteindelijk tot glaucoom kunnen leiden (Pizzirani en Gong, 2015).

De meest gebruikte classificatie voor canien glaucoom omvat een combinatie van twee factoren: de mogelijke oorzaak en het gonioscopisch uitzicht van de ciliaire spleet (Miller en Bentley, 2015). Op basis hiervan kan glaucoom primair of secundair zijn. Primair glaucoom kan opnieuw ingedeeld worden in primair open- of vernauwde/geslotenhoekglaucoom (Plummer et al., 2013a). Deze laatste vorm komt het meeste bij honden voor en is een bilaterale, genetische aandoening. Primair geslotenhoekglaucoom tast wereldwijd meer dan veertig verschillende rassen aan (Slatter en Erb, 1986; Chang et al., 2012).

Bij de mens komt primair openhoekglaucoom het meeste voor (Pizzirani, 2015) maar vanwege duidelijke anatomische verschillen kunnen de therapieën toegepast in de humane geneeskunde niet automatisch worden toegepast in de diergeneeskunde. Dit kan deels verklaren waarom medicatie die ontwikkeld is voor primaire openhoekglaucoom bij de mens vaak niet effectief is bij de hond (Salmon, 1999; Tarongoy et al., 2009).

Voor veel vormen van canien glaucoom is er geen definitieve behandeling, met progressief gezichtsverlies tot gevolg ondanks intensieve en vaak kostelijke medicinale en chirurgische therapieën. Dit is een groot contrast met openhoekglaucoom bij oudere mensen, een aandoening waar vaak geen pijn aanwezig is en de druk in het algemeen traag stijgt en mild van aard is (Weinreb et al., 2014).

Beduidend veel klinische tekenen van glaucoom komen overeen met tal van andere oogaandoeningen en het belang van een uitgebreid en zorgvuldig klinisch onderzoek inclusief de beoordeling van het signalement en de anamnese mag om die reden zeker niet onderschat worden. Regelmatig worden de klinische symptomen beschouwd als 'acuut' of 'chronisch', maar deze verdeling is enigszins arbitrair en niet altijd duidelijk in een praktische setting (Renwick, 2014). De tekenen die het vaakst worden waargenomen bij een acute stijging van de IOD zijn pijn, cornea-oedeem en -vascularisatie, mydriasis, episclerale congestie, atrofie van de papil en verlies van het gezichtsvermogen (Miller, 2008; Renwick, 2014) (Figuur 1 en 2).

Het in- en uitstroomsysteem is een complex hydraulisch mechanisme dat het kamerwater in staat stelt het oog consistent te verlaten met behoud van een fysiologische intraoculaire druk. Enkel passieve transportmechanismen zijn hierbij betrokken en twee uitstroomroutes worden beschouwd als de meest essentiële wegen om de balans tussen in- en uitstroom van kamerwater te handhaven (Van Buskirk en Grant, 1974; Van Buskirk en Brett, 1978): i. e. de anterieure, trabeculaire of conventionele uitstroomroute en de posterieure, uveosclerale of onconventionele uitstroomroute (Pizzirani en Gong, 2015).

Oculaire behandelingen evolueren snel en de nieuwe inzichten worden regelmatig gepubliceerd. Echter, door de toenemende beschikbare kennis en medische opties is de beste behandeling voor canien glaucoom niet direct voor de hand liggend. De behandelingen zijn chronisch, met als uiteindelijk doel een comfortabel oog, bij voorkeur met visuele capaciteit. Er bestaat momenteel echter geen enkel universele medicinale glaucoombehandeling. Vanwege de snelle progressie van primair glaucoom bij honden wordt echter vaak een chirurgische ingreep gesuggereerd of een combinatie van chirurgische en medicinale therapie. Verschillende criteria beïnvloeden de keuze van de behandeling, waarbij het zichtbehoud en potentiële herstel van het zicht doorslaggevend zijn (Gelatt et al., 2011; Maggio en Bras, 2015; Komáromy, 2019).

Het belangrijkste doel van glaucoommanagement is om de IOD te verlagen tot een niveau waarop het zicht niet langer verslechtert. De exacte waarde van een niet-beschadigende druk is nog niet bekend en varieert waarschijnlijk tussen dieren naargelang de biomechanische eigenschappen van het oog in kwestie (Weinreb et al., 2014).

Glaucoomtherapie kan onderverdeeld worden in een medische en chirurgische benadering maar in veel gevallen is een combinatie van beide vereist. Doorgaans kan de IOD verminderd worden door ofwel de productie van kamerwater te verlagen of de uitstroom ervan te verhogen maar ook hier is vaak een combinatie van beide noodzakelijk (Mašlanka, 2014).

De benadering is echter steeds per geval verschillend en wordt bepaald door tal van factoren, zoals de onderliggende oorzaak, de leeftijd en algemene toestand van het dier, de wensen van de eigenaar, alsook de financiële overwegingen (Renwick, 2014).

Hoewel profylactische therapie in het contralaterale oog van patiënten gediagnostiseerd met primair of idiopathisch glaucoom, courant wordt gebruikt, is er tot op heden een gebrek aan onderzoek waarin duidelijk het voordeel van een dergelijke therapie bij risicopatiënten geëvalueerd wordt (Miller en Bentley, 2015). Door profylactisch te werk te gaan, zou het ontstaan van glaucoom in het andere oog gedurende enkele maanden of langer uitgesteld kunnen worden. Daarom wordt profylactische therapie sterk aanbevolen (Gelatt, 2014a).

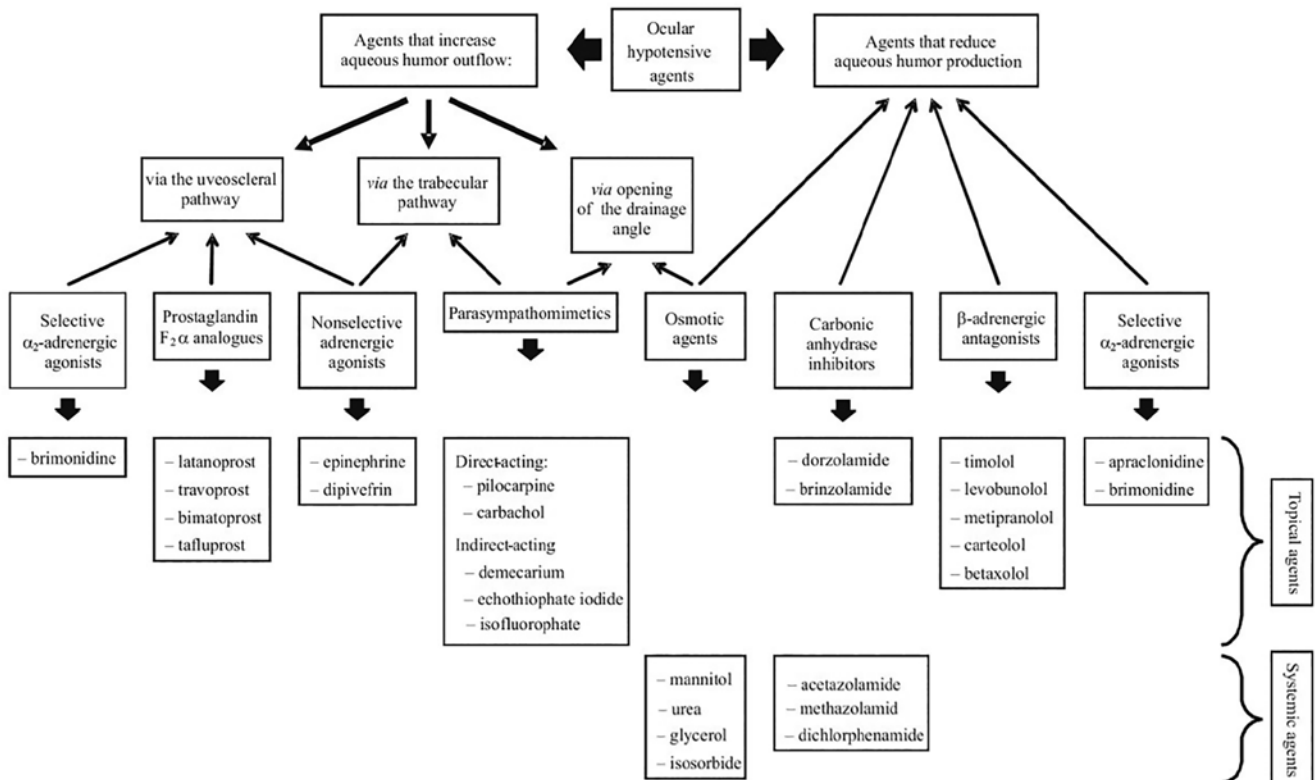
Alhoewel er in de bestaande studies naar profy-

lactische behandeling een grote variatie in de werkzaamheid ervan wordt gesuggereerd en ondanks het tekort aan informatie over het onderwerp, wordt profylactische therapie bij de behandeling van primair en idiopathisch glaucoom over het algemeen aanbevolen in een klinische context. Uit studies blijkt dat de keuze van het profylactisch antihypertensivum niet zo belangrijk zou zijn als het aanwenden van een lokaal anti-inflammatoir agens (Dees et al., 2014; Stavino-hova et al., 2015).

MEDICINALE THERAPIE

Medicinale therapie bestaat uit het plaatselijk en/of systemisch toedienen van oculaire drukverlagende geneesmiddelen. De twee belangrijkste manieren om de IOD farmacologisch te verlagen zijn door de kamerwaterproductie te verminderen en/of de uitstroom ervan te vergroten. Hoewel bepaalde medicatie beide routes beïnvloedt, kunnen de hypotensieve middelen ingedeeld worden volgens hun dominante werkingsmechanismen: (1) deze die de snelheid van kamerwaterproductie remmen, zoals koolzuuranhydrase-remmers (CAI's), β -adrenerge antagonisten en selectief α_2 -adrenerge agonisten; (2) deze die de uitstroom vergroten, zoals niet-selectieve adrenerge agonisten, cholinerge-agonisten en prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analogen (PA's); (3) agentia die de intraoculaire ruimte dehydreren door een osmotische gradiënt te creëren (i.e. osmotische middelen) (Mašlanka, 2015) (Figuur 3).

Momenteel blijft het gebruik van topische druk-



Figuur 3. Voorgestelde classificatie van klinisch gebruikte antiglaucoommedicatie naargelang hun werkingsmechanisme, hun plaats van inwerking en toedieningswijze (uit: Mašlanka, 2014).

verlagers de belangrijkste methode om glaucoom te behandelen. Ze vervangen grotendeels de systemische vormen van therapie dankzij hun hoge werkzaamheid en minder neveneffecten. Er dient echter opgemerkt te worden dat alhoewel topische drukverlagers rechtstreeks op het oog aangebracht worden, er nog steeds een hoeveelheid systemisch geabsorbeerd kan worden en zo ongewenste bijwerkingen kunnen veroorzaakt worden. Dit geldt met name voor geneesmiddelen van het adrenerge-type. Derhalve dienen plaatselijke hypotensiva te allen tijde met voorzorg voorgeschreven te worden, voornamelijk bij kleinere patiënten en patiënten met hart- of ademhalingsproblemen (Alario et al., 2015). In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de medicatie die bij canien glaucoom kan toegediend worden.

WIJZIGEN VAN DE KAMERWATERPRODUCTIE

Koolzuuranhydrase-remmers

De productie van oogkamervocht is gedeeltelijk afhankelijk van de productie van bicarbonaat door het enzym koolzuuranhydrase (CA). Dit enzym wordt in hoge mate gevonden in het niet-gepigmenteerde epitheel van het ciliaire lichaam en is verantwoordelijk voor de hydratatie van koolstofdioxide tot koolzuur. Er bestaan hiervan zeven verschillende iso-enzymen waarvan uitsluitend CA II klinisch relevant lijkt met betrekking tot de kamerwatervorming. Om via deze medicijnen de kamerwaterproductie te verminderen, moet 98% tot 100% van het CA II in het ciliaire epitheel worden geremd (Jampel et al., 1997). Uiteindelijk kan onderdrukking van dit enzym de productie van kamerwater met maximum 40% verminderen, wat klinisch zichtbaar is (Plummer et al., 2013).

Zowel systemische als lokale koolzuuranhydrasere-mmers worden in de diergeneeskunde aangewend (Mašlanka, 2015). Methazolamide wordt als systemische variant klinisch het meeste toegepast. Idealiter wordt gebruik gemaakt van de laagst mogelijke dosis om het gewenste effect te bereiken. Van methazolamide is aangetoond dat het de druk bij normotensieve honden tot 21% kan verminderen; echter zonder additief effect in combinatie met dorzolamide, een topische CAI (Gelatt en Mackay, 2001).

Dorzolamide en brinzolamide zijn de twee meest voorgeschreven lokale CAI's in de veterinaire oogheelkunde. Beide zijn krachtige remmers van CA II en bovendien zijn ze in staat lokale concentraties te produceren vergelijkbaar met systemisch toegediende CAI's, maar met plasmaconcentraties die ongeveer honderd keer lager liggen.

Zodoende heeft de lokale variant zijn systemische tegenhanger grotendeels vervangen. Omdat CA een alomtegenwoordig enzym is dat op talrijke plaatsen in het lichaam wordt aangetroffen, komen bijwerkingen als gevolg van systemisch toegediende CAI's wel

eens voor. Deze omvatten onder andere gastro-intestinale stoornissen, diurese en malaise (Plummer et al., 2013).

Ook hypokaliëmie wordt gemeld bij zowel kortals langdurig gebruik van systemische CAI's, maar een normale voedselinname is meestal voldoende om een significante kaliumuitputting te voorkomen (Willis, 2004; Plummer et al., 2013). De meest voorkomende bijwerking van lokale CAI's is lokale irritatie na het aanbrengen. Dit komt vaker voor bij dorzolamide dan bij brinzolamide vanwege de relatief lage pH-waarde. Dorzolamide kan ook blefaritis veroorzaken maar dit verdwijnt meestal wanneer de therapie wordt stopgezet (Willis, 2004).

β -adrenerge antagonisten (β -blokkers)

β -blokkers verminderen de IOD voornamelijk door verlaging van de kamerwaterproductie (Maehara et al., 2004). Niettegenstaande het precieze mechanisme hiervan onduidelijk blijft, worden drie theorieën voorop gesteld. In de eerste plaats wordt een oogdrukverlaging toegeschreven aan een blokkering van β_2 -receptoren op het ciliaire epitheel. Dit remt de stimulerende invloed van norepinefrine op de intracellulaire cAMP-productie en vermindert aldus de productie van oogvocht. Het tweede mechanisme is via remming van natrium-kalium-ATPase, dat actief transport en ultrafiltratie in het ciliaire epitheel vermindert. Tenslotte wordt aangenomen dat β -blokkers de oogdruk verlagen via een vasoactief principe, waarbij de bloedstroom naar het corpus ciliare en de iriswortel wordt gemoduleerd (Frishman et al., 1994; Plummer et al., 2013).

Timololmaleaat is een niet-selectieve β -blokker. Wegens het succes ervan in de humane geneeskunde heeft dit geneesmiddel in de afgelopen decennia aanzienlijk veel aandacht gekregen als mogelijke eerstelijns glaucoomtherapie bij honden (Maehara et al., 2004), maar met de ontwikkeling van recentere anti-glaucoommiddelen blijkt timolol niet langer een doorslaggevend eerstelijns geneesmiddel voor de behandeling van glaucoom (Alario et al., 2015). De meest voorkomende bijwerking die gepaard gaat met het gebruik van timolol is lokale intolerantie als gevolg van een prikkelend of brandend gevoel bij indruppeling. Andere mogelijke oculaire bijwerkingen zijn fotofobie, ptosis en blefarconjunctivitis (Zimmerman en Boger, 1979).

Bilaterale mirose en IOD-reductie worden vaak toegeschreven aan systemische absorptie van het geneesmiddel door het slijmvlies van het nasolacrimale kanaal. Systemische absorptie van lokale β -blokkers kunnen ook cardiovasculaire en pulmonale bijwerkingen veroorzaken, zoals bradycardie en systemische hypotensie (Volotinen et al., 2011). Topische β -blokkers zijn daarom tegenaangewezen bij patiënten met significante hart- of longaandoeningen (Zimmerman, 1993).

Selectieve α_2 -adrenerge-agonisten

α_2 -adrenerge-agonisten verlagen de IOD in het menselijke oog via een vermindering van de kamerwaterproductie en een verhoogde uveosclerale uitstroom. De activering van presynaptische α_2 -receptoren remt de vrijgave van norepinefrine, waardoor het stimulerend effect van het sympathische zenuwstelsel op de kamerwaterproductie op het niveau van het ciliaire epitheel geblokkeerd wordt. Verdere reductie van het oogkamervocht wordt toegeschreven aan postsynaptische α_2 -receptorstimulatie, een effect dat wordt gemedieerd door een verlaagd intracellulair cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP).

Er is ook aangetoond dat α_2 -agonisten de expressie en enzymatische activiteit van matrixmetalloproteases (MMP's) in de uitstroomroutes moduleren, resulterend in de afbraak van extracellulair matrixmateriaal (Arthur en Cantor, 2011; Plummer et al., 2013). Dit leidt tot verminderde weerstand tegenover de uveosclerale uitstroom en helpt dus bij het verminderen van de IOD (Arthur en Cantor, 2011).

Brimonidinetartraat is een zeer selectieve α_2 -agonist die wordt toegediend om de druk te verlagen bij humane patiënten met primair glaucoom (Plummer et al., 2013). Ondanks de effectiviteit en het lage aan-

tal neveneffecten bij de mens, blijkt dit preparaat niet zo effectief bij honden. Na zowel enkel- als meervoudige druppeltoediening van brimonidine bij beagles met primair openhoekglaucoom, werd een tendens van onbeduidende IOD-reductie waargenomen. De bijwerkingen waren mild en omvatten bradycardie en miosis (Gelatt en Mackay, 2002). Op basis van deze resultaten wordt brimonidine niet aanbevolen als monotherapie bij honden.

WIJZIGEN VAN DE KAMERWATERUITSTROOM

Niet-selectieve adrenerge-agonisten

Epinefrine en dipivefrine (die de lipofiele prodrug is van epinefrine) zijn niet-specifieke adrenerge agonisten (mydriatica) die de IOD verlagen. In een recente studie van Wang et al. (2002) wordt gesuggereerd dat de verlaging van de kamerwaterproductie waargenomen bij de mens het gevolg is van een verminderde bloedtoevoer naar het corpus ciliare (Wang et al., 2002). De toegenomen conventionele uitstroom wordt gemedieerd door β -receptoren die worden aangetroffen in het trabeculaire netwerk (Wang et al., 1999; Wang et al., 2002). Het drukverlagende effect

Tabel 1. Courant gebruikte antiglaucoommedicatie (naar: Willis et al., 2002; Ramsey, 2014).

| Medicatie | Bereiding | Aanbevolen dosis | Tegenindicatie | Bijwerkingen |
|------------------------------------|--|---|---|--|
| β-blokkers | | | | |
| Betaxolol | 0,25% en 0,5% oplossing | q12 uur | Keratoconjunctivitis sicca, hart- of ademhalingsproblemen | Miose, conjunctivale hyperemie en lokale irritatie |
| Timolol maleaat | 0,25% en 0,5% oplossing | q8-12 uur voor grote honden, q12 uur voor kleine honden | | |
| Koolzuuranhydraseremmers | | | | |
| Dorzolamide | 2% oplossing | q8-12 uur | Ernstige lever- of nierfalen | Lokale irritatie en blefaritis |
| Dorzolamide-timolol maleaat | 2% dorzolamide en 0,5% timolol maleaat | q8-12 uur | Uveïtis en anterieure lensluxatie | Lokale irritatie |
| Brinzolamide | 1% oplossing | q8-12 uur | Ernstig lever- of nierfalen | Lokale irritatie |
| Prostaglandine analogen | | | | |
| Latanoprost | 0,005% oplossing | q8-24 uur | Uveïtis en anterieure lensluxatie | Miose, conjunctivale hyperemie en milde irritatie |
| Travoprost | 0,004% oplossing | q8-12 uur | | |

van deze geneesmiddelen werd in een studie van Gwin et al. (1978) bij zowel normotensieve als glaucomateuze beagles waargenomen.

Ondanks de veelbelovende resultaten uit experimenteel onderzoek wordt de topische variant hiervan zelden gebruikt bij honden in een klinische setting. De belangrijkste indicatie voor het gebruik van deze geneesmiddelen is de medische controle van primair openhoekglaucoom, wat niet typisch wordt aangetroffen in de dagelijkse dierenartsenpraktijk. Bovendien kan het pupilverwijdend effect nadelig zijn voor patiënten met primair nauwe- of geslotenkamerhoekglaucoom omdat dit de ICA bijkomend kan vernauwen (Plummer et al., 2013).

Cholinerge-agonisten (miotica)

Cholinerge agonisten (parasympathomimetica, miotica) stimuleren direct of indirect het parasympathisch zenuwstelsel van het oog via acetylcholinereceptoren. Direct werkende middelen activeren deze receptoren rechtstreeks, terwijl indirect werkende cholinerge agentia de acetylcholinesterase-activiteit remmen en hierdoor de concentratie en blootstellingstijd van acetylcholine ter hoogte van de receptor verhogen.

De activering van deze receptoren leidt tot miosis, ciliaire spiercontractie, verlaging van de IOD en een voorbijgaande verstoring van de bloed-kamerwaterbarrière. Het exacte werkingsmechanisme van cholinerge agonisten is nog niet bekend maar ondanks anatomische verschillen is het vergelijkbaar met dat van de mens. Er werd aangetoond lokale cholinerge agonisten naast het verlagen van de IOD, de conventionele uitstroom verhogen bij zowel gezonde honden als bij dieren met primair openhoekglaucoom (Gelatt, 2014c; Alario et al., 2015).

Pilocarpine is een direct werkend, niet-specifiek parasympathicomimeticum. De pH-waarde van commerciële bereidingen van dit geneesmiddel is zuur en kan irriterend zijn voor het oogoppervlak, wat leidt tot onder andere blefarospasme, epifora en conjunctivale hyperemie (Alario et al., 2015). Gebufferde formuleringen kunnen sommige van deze bijwerkingen verlichten zonder de werkzaamheid van het product te wijzigen (Plummer et al., 2013). In een studie van Sarchahi et al. (2012) werd bij het verminderen van de IOD bij normotensieve honden van een gemengd ras het effect van pilocarpine onderzocht in combinatie met latanoprost, een lokale prostaglandine-analoog. Hoewel beide geneesmiddelen de oogdruk verlaagden, was er geen significant additief effect van de combinatietherapie (Sarchahi et al., 2012).

Het gebruik van pilocarpine mag alleen overwogen worden wanneer primair openhoekglaucoom in een vroeg stadium gediagnosticeerd wordt (Oliver en Smitch, 2014). In de praktijk heeft de verbeterde werkzaamheid van recentere hypotensieve medicatie pilocarpine grotendeels vervangen en in gevorderde gevallen, wanneer de trabeculaire uitstroomroutes on-

omkeerbaar zijn aangetast, ageert pilocarpine niet efficiënt (Plummer et al., 2013).

Prostaglandine F_{2α}-analogen

Alle commercieel verkrijgbare prostaglandineanalogen zijn synthetische derivaten van prostaglandine F_{2α}. De natuurlijk voorkomende vorm werd hierbij gemodificeerd om de permeabiliteit doorheen het hoornvlies te verbeteren, maar de hoge affiniteit voor prostanoïde FP-receptoren, die het IOD-verlagende effect medieert, is behouden (Plummer et al., 2013; Sambhara, 2014). Hoewel het werkingsmechanisme bij honden nog niet helemaal duidelijk is, wordt momenteel verondersteld dat het resultaat een combinatie is van een vermindering van de kamerwaterproductie en een toename van de uveosclerale uitstroom. In sommige studies wordt gesuggereerd dat ook een zekere toename in conventionele uitstroom als verklaring mogelijk is (Richter et al., 2003; Toris et al., 2008; Plummer et al., 2013; Sambhara, 2014).

Latanoprost is een van de meest gebruikte topische geneesmiddelen voor de behandeling van canien glaucoom en recente ontwikkelingen van generische formuleringen maken het product in de diergeneeskunde toegankelijker (Alario et al., 2015). Er werd uitgebreid onderzoek verricht naar het IOD-verlagende effect van latanoprost bij zowel normotensieve als glaucomateuze honden (Studer et al., 2000). In een experimentele studie met beagles met primair openhoekglaucoom zorgde dit geneesmiddel voor een significante verlaging van de oogdruk met ongeveer 50% bij een eenmaal- en tweemaaldaagse toediening (Gelatt en Mackay, 2001).

Andere prostaglandineanalogen die bij honden vaak worden voorgeschreven zijn bimatoprost en travoprost. Het belangrijkste verschil tussen deze geneesmiddelen en latanoprost is de kost, omdat generische formuleringen hiervan momenteel niet beschikbaar zijn. Latanoprost heeft mannitol grotendeels vervangen als spoedbehandeling van canien glaucoom omdat het drukverlagende effect ervan vaak binnen het uur na initiatie optreedt en omdat mannitol vrij toxisch kan zijn (Alario et al., 2015).

Bijwerkingen van lokaal aangebrachte prostaglandineanalogen zijn zeldzaam, waarbij conjunctivale hyperemie het vaakst voorkomt. Miose kan optreden binnen het eerste uur na toediening maar houdt minder dan vierentwintig uur aan, waarna vaak "rebound" mydriasis wordt waargenomen (Studer et al., 2000; Gelatt en Mackay, 2001).

OSMOTISCHE AGENTIA

Osmotische agentia, ook wel hyperosmotische middelen genoemd (Gelatt, 2014c), worden meestal gebruikt als spoedbehandeling bij acuut congestief glaucoom, maar zijn niet geïndiceerd voor een lang-

durige drukverlagende therapie (Plummer et al., 2013). Ze worden bijna altijd gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen en meestal uitsluitend op zeer korte termijn (Gelatt, 2014c). Deze groep geneesmiddelen wordt oraal of intraveneus toegediend en verhoogt de osmolariteit van plasma (Alario et al., 2015).

Omdat de belangrijkste oculaire vloeistoffen (kamerwater en glasvocht) door semipermeabele membranen van het plasma worden gescheiden, creëert deze toename in plasmaosmolariteit een osmotische gradiënt die de diffusie van water uit de intraoculaire weefsels naar het plasma bevordert. Deze vloeistofverschuiving heeft twee effecten op het oog: (1) het remt het ultrafiltratieproces dat bijdraagt tot de vorming van kamerwater en (2) het vermindert het volume van het glasachtig lichaam. Het slinken van het vitreum verplaatst het iris-lensvlak naar achter en verwijdt vervolgens de irido-corneale hoek, waardoor een betere drainage mogelijk is en de oogdruk daalt (Gelatt, 2014c).

Vermits het werkingsmechanisme van osmotische agentia uitsluitend berust op hun vermogen om een osmotische gradiënt te creëren, is een intacte bloed-oogbarrière essentieel (Plummer et al., 2013). De meest courant gebruikte osmotische middelen in de diergeneeskunde zijn mannitol, hypertoon hydroxyethylzetmeel (HES) en glycerine. Mannitol is een suiker met zes koolstofatomen die in tegenstelling tot glycerine niet door het lichaam gemetaboliseerd wordt en door de nieren moet worden uitgescheiden. Gezien zijn slechte orale absorptie moet het intraveneus worden toegediend (Alario et al., 2015).

Het drukverlagende effect is meestal zichtbaar binnen de eerste dertig tot zestig minuten en kan zes tot tien uur aanhouden. Omdat mannitol het volume van de extracellulaire vloeistof uitbreidt, kan dit het cardiovasculaire systeem overbelasten, wat kan leiden tot longoedeem bij patiënten met hartaandoeningen of patiënten onder narcose (Willis, 2004).

Glycerine of glycerol is een driewaardig alcohol (i.e. met drie hydroxylgroepen) dat snel wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal na orale toediening. Af en toe kan misselijkheid of braken optreden maar de incidentie hiervan blijkt dosisafhankelijk te zijn. Glycerol wordt gemetaboliseerd tot glucose, dus hyperglycemie en glucosurie zijn mogelijke gevolgen (Gelatt, 2014c).

Er moet voorzichtig met deze geneesmiddelen worden omgegaan omdat ze een snelle vermindering van het circulerende bloedvolume kunnen veroorzaken. In bepaalde gevallen kan dit prerenale azotemie en zelfs nierfalen aanrichten (Renwick, 2014). De belangrijkste bijwerkingen van HES zijn hypernatriëmie en hypokaliëmie, vooral bij patiënten met een reeds bestaande uitdroging (Plummer et al., 2013).

INNOVATIE IN TOPICALE MEDICATIE

De meerderheid van diergeneeskundige oculaire geneesmiddelen wordt toegediend aan het oogoppervlak. Topische indruppeling is echter om verschillende redenen inefficiënt, waaronder snelle traan-turnover en absorptie door de conjunctiva (Velpandian, 2009). Bovendien loopt een groot deel van oculaire geneesmiddelen af via het nasolacrimale kanaal, wat leidt tot absorptie via het maagdarmkanaal (Kompella et al., 2010). Vanwege de korte verblijftijd van deze geneesmiddelen op het oculaire oppervlak is er een lage corneale biologische beschikbaarheid, wat op zijn beurt dikwijls regelmatige instillatie vereist (Kearns en Williams, 2009).

Voornameijk in de humane geneeskunde wordt onderzoek gedaan naar nieuwe afgiftesystemen die de huidige topische toediening van medicatie kunnen vervangen met als doel de medicijnafgifte naar de gepaste receptoren te verbeteren. Dit zou de werkzaamheid ervan versterken en de bijwerkingen van lokale varianten verminderen (Alario et al., 2015). Innovaties omvatten onder andere modificatie van de oplossingsviscositeit en het verbeteren van de corneapenetratie door het gebruik van onder andere gels, polymeren, liposomen, nanodeeltjes en micro-emulsies (Rasmusen en Kaufman, 2014).

Contactlenzen bieden veel potentiële voordelen, met name een continue en gestage afgifte van medicatie aan het hoornvliesoppervlak (Carvalho et al., 2015). Bovendien bestaan er reeds publicaties met bemoedigende resultaten waarbij de oogdruk goed onder controle gehouden kan worden met slechts enkele subconjunctivale injecties van brimonidine-geladen microsferen (Fedorchak et al., 2014; Pek et al., 2016).

CONCLUSIE

De prognose van canien glaucoom is steeds sterk gereserveerd en ondanks de voortdurende therapeutische ontwikkelingen blijft de behandeling ervan zeer uitdagend. Vroegtijdige herkenning gevolgd door snelle, adequate behandeling is essentieel om het zicht zo lang mogelijk te behouden (Renwick, 2014).

Ondanks de vele studies verloopt de ontwikkeling van drukverlagende medicatie langzaam en bovendien worden deze voornamelijk geoptimaliseerd in functie van primair openhoekglaucoom bij de mens. Om die reden kunnen verschillende vormen van canien glaucoom anders reageren op de verschillende specifieke geneesmiddelen (Komaromy et al., 2019).

Een nieuwe aanpak die de huidige principes kan aanvullen en de snelheid van neurodegeneratie kan verminderen om het gezichtsvermogen langer te behouden, zou een grote doorbraak betekenen. In ver-

schillende diergeneeskundige experimentele studies werd effectieve neuroprotectie vastgesteld maar het toepassen van deze bescherming in de praktijk blijft echter een belangrijke hindernis (Guymer et al., 2019).

REFERENTIES

- Alario A.F., Strong T.D., Pizzirani S. (2015). Medical treatment of primary canine glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1235-1259.
- Arthur S., Cantor L.B. (2011). Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Experimental Eye Research* 93, 271-283.
- Carvalho I.M., Marques C.S., Oliveira R.S., Coelho P.B., Ferreira D.C. (2015). Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment-a review. *Journal of Controlled Release* 202, 76-82.
- Chang T.C., Summers C.G., Schimmenti L.A., Grajewski A.L. (2012). Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *British Journal of Ophthalmology* 96, 318-322.
- Dees D.D., Fritz K.J., Maclaren N.E., Esson D.W., Sheehan Gaerig A.M., Atkins R.M., Knollinger A.M. (2014). Efficacy of prophylactic antiglaucoma and anti-inflammatory medications. *Veterinary Ophthalmology* 17, 195-200.
- Fedorchak M.V., Conner I.P., Medina C.A., Wingard J.B., Schuman J.S., Little S.R. (2014). 28-day intraocular pressure reduction with a single dose of brimonidine tartrate-loaded microspheres. *Experimental Eye Research* 125, 210-216.
- Frishman W.H., Fuksbrumer M.S., Tannenbaum M. (1994). Topical ophthalmic beta-adrenergic blockade for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *The Journal of Clinical Pharmacology* 34, 795-803.
- Gelatt K.N. (2014a). Canine glaucomas. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 250-275.
- Gelatt K.N. (2014b). Canine lens: cataract, luxation and surgery. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 314.
- Gelatt K.N., Douglas W.E., Plummer C.E. (2011). Surgical procedures for the glaucomas. In: Gelatt K.N., Gelatt J.P., Plummer C. (editors). *Veterinary Ophthalmic Surgery*. First edition, Elsevier, p 266-299.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2001). Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamide and oral methazolamide in glaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology* 4, 61-67.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2001). Effect of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology* 4, 283-288.
- Gelatt, K.N. (2014c). Ocular pharmacology and therapeutics. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 91-98.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2002). Effect of single and multiple doses of 0.2% brimonidine tartrate in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology* 5, 253-262.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2004). Prevalence of the breed related glaucomas in pure bred dogs in North America. *Journal of Veterinary Ophthalmology* 7, 97-111.
- Guymer C., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R.J. (2019). Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 47, 88-105.
- Gwin R.M., Gelatt K.N., Gum G.G., Peiffer R.L. Jr. (1978). Effects of topical 1-epinephrine and dipivalyl epinephrine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous Beagle. *American Journal of Veterinary Research* 39, 83-86.
- Jampel H.D., Chen X., Chue C., Zack D.J. (1997). Expression of carbonic anhydrase isozyme III in the ciliary processes and lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 38, 539-543.
- Kearns V.R., Williams R.L. (2009). Drug delivery systems for the eye. *Expert Review of Medical Devices* 6, 277-290.
- Komáromy A.M., Bras D., Esson D.W., Fellman R.L., Grozdanic S.D., Kagemann L., Miller P.E., Moroi S.E., Plummer C.E., Sapienza J.S., Storey E.S., Teixeira L.B., Toris C.B., Webb T.R. (2019). The future of canine glaucoma therapy. *Journal of Veterinary Ophthalmology* 5, 726-740.
- Kompella U.B., Kadam R.S., Lee V.H. (2010). Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Therapeutic Delivery* 1, 435-456.
- Maehara S., Ono K., Ito N., Tsuzuki K., Seno T., Yokoyama T., Yamashita K., Izumisawa Y., Kotani T. (2004). Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 7, 147-150.
- Maggio F., Bras D. (2015). Surgical treatment of canine glaucoma: filtering and end-stage glaucoma procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1261-1282.
- Maślanka, T. (2015). A review of the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 203, 278-284.
- Maślanka T. (2014). Autonomic drugs in the treatment of canine and feline glaucoma – Part I: Medications that lower intraocular pressure by increasing the outflow of aqueous humour. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 17, 741-752.
- Miller P.E., Bentley E. (2015). Clinical signs and diagnosis of the canine primary glaucomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1183-1212.
- Miller P.E. (2008). The glaucomas. In: Aroch I., Holmberg B.J., Sutton G.A., Wilcock B.P. (editors). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Fourth edition, Elsevier Inc., Missouri, p 230-254.
- Oliver J., Smith K. (2014). Ophthalmic drugs. In: Gould D., McLellan G. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 104.
- Pek Y.S., Wu H., Mohamed S.T., Ying J.Y. (2016). Long-term subconjunctival delivery of brimonidine tartrate for glaucoma treatment using a microspheres/carrier system. *Advanced Health Materials* 5, 2823-2831.
- Pizzirani S. (2015). Definition, classification, and pathophysiology of canine glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1127-1157.
- Pizzirani S., Gong H. (2015). Functional anatomy of the outflow facilities. *Veterinary of North America: Small Animal Practice* 45, 1101-1126.

- Plummer C.E., Regnier A., Gelatt N.K. (2013). The canine glaucomas. In: Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (editors). *Veterinary Ophthalmology: Two Volume Set*. Fifth edition, Wiley Blackwell, USA, p 1050-1145.
- Quigley H.A., Broman A.T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology* 90, 262-267.
- Rasmussen C.A., Kaufman P.L. (2014). Exciting directions in glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology. Canadian Journal of Ophthalmology* 49, 534-543.
- Ramsey I. (2014). *BSAVA Small Animal Formulary*. In: Ramsey I. (editors). Eighth edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 44-394.
- Renwick P. (2014). Glaucoma. In: Gould D., McLellan G. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 273-288.
- Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lütjen-Drecoll E. (2003). Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 44, 4419-4426.
- Salmon J.F. (1999). Predisposing factors for chronic angle-closure glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 18, 121-132.
- Sambhara D., Aref A.A. (2014). Glaucoma management: relative value and place in therapy of available drug treatments. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 5, 30-43.
- Sapienza J.S. (2008). Surgical procedures for glaucoma: what the general practitioner needs to know. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 38-45.
- Sarchahi A.A., Abbasi N., Gholipour M.A. (2012). Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on the intraocular pressure and pupil size of normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 15, 64-70.
- Slatter M.R., Erb H.N. (1986). Effects of risk factors and prophylactic treatment on primary glaucoma in the dog. *Journal of the American Medical Association* 188, 1028-1030.
- Smith L.N., Miller P.E., Felchle L.M. (2010). Effects of topical administration of latanoprost, timolol, or a combination of latanoprost and timolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71, 1055-1061.
- Stavinohova R., Newton J.R., Busse C. (2015). The effect of prophylactic topical carbonic anhydrase inhibitors in canine primary closed-angle glaucoma. *Journal of Small Animal Practice* 56, 662-666.
- Studer M.E., Martin C.L., Stiles J. (2000). Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research* 6, 1220-1224.
- Tarongoy P., Ho C.L., Walton D.S. (2009). Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Survey of Ophthalmology* 54, 211-225.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ophthalmology* 121, 2081-2090.
- Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. (2008). Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Survey of Ophthalmology* 53, 107-120.
- Van Buskirk E.M., Brett J. (1978). The canine eye: in vitro studies of the intraocular pressure and facility of aqueous outflow. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 17, 373-377.
- Van Buskirk E.M., Grant W.M. (1974). Influence of temperature and the question of involvement of cellular metabolism in aqueous outflow. *American Journal of Ophthalmology* 77, 565-572.
- Velpandian T. (2009). Intraocular penetration of antimicrobial agents in ophthalmic infections and drug delivery strategies. *Expert Opinion on Drug Delivery* 6, 255-270.
- Volotinen M., Hakkola J., Pelkonen O., Vapaatalo H., Mäenpää J. (2011). Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 108, 297-303.
- Wang Y.L., Hayashi M., Yablonski M.E., Toris C.B. (2002). Effects of multiple dosing of epinephrine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 18, 53-63.
- Wang Y.L., Toris C.B., Zhan G., Yablonski M.E. (1999). Effects of topical epinephrine on aqueous humor dynamics in the cat. *Experimental Eye Research* 68, 439-445.
- Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Journal of the American Medical Association* 311, 1901-1911.
- Willis A.M. (2004). Ocular hypotensive drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 755-776.
- Willis A.M., Diehl K.A., Robbin T.E. (2002). Advances in topical glaucoma therapy. *Veterinary Ophthalmology* 5, 9-17.
- Zimmerman T.J., Boger W.P. (1979). The beta-adrenergic blocking agents and the treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 23, 347-362.
- Zimmerman T.J. (1993). Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 9, 373-384.