

Glokom Tedavisinde Monoterapi veya Kombine Olarak Travoprostun (Travatan %0.004) Etkinliği ve Yan Etkileri*

Rana Sakarya (*), Nur Sur (*), Kıymet Bakkalođlu (**), Feyza Önder (***)

ÖZET

Amaç: Daha önce ilaç kullanmamış veya mono- kombine terapi ile göziçi basıncı (GİB) yeterli kontrol edilemeyen glokom hastalarında, travoprostun (Travatan %0.004) GİB düşürme-deki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Önceden ilaç kullanmayan veya mono- kombine terapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamamış 35 hastanın 66 gözü çalışma kapsamına alındı. Altmışaltı gözün 36'sında Primer açık açılı glokom (PAAG), 20'sinde Psödoeksfoliyasyon glokomu (PEXG), 9'unda Oküler hipertansiyon (OHT), 1'inde Sekonder glokom mevcuttu. Olgular ortalama 4.2 ay (1-6 ay) takip edildiler. Hastalara günde 1 kez (saat 20.00 de) olmak üzere travoprost (Travatan %0.004) uygulandı. GİB ölçümleri applanasyon tonometresi ile yapıldı. GİB ölçümünde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 2-3-4-5-6. aylardaki değerler saptandı. Oküler ve sistemik yan etkiler araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıç GİB değeri ort. 22.5 ± 4.7 mmHg, 1. ay GİB değeri ort. 14.4 ± 2.7 mmHg, son kontrol GİB değeri ort. 14.3 ± 1.8 mmHg olarak saptandı. Travoprost tedavisi ile başlangıç GİB değerine göre 1. ayda %36.1 oranında, son kontrolde ise %36 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu sonuçlarla başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında, GİB'da saptanan düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlıydı (Eşleştirilmiş T Testi, $p < 0.0001$). En fazla rastlanan oküler yan etki %35 ile iritasyon ve konjonktival hiperemi oldu.

Yorum: Travoprost (Travatan %0.004) kullanımı ile glokom tedavisinde tek ilaç ya da kombine olarak, yeterli oranda GİB düşüşü elde edildi. Takip süresi boyunca travoprostun ciddi bir yan etkisine rastlanmadı ve iyi tolere edildiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Travoprost, Glokom, Mono - Kombine Terapi.

SUMMARY

Efficacy and Safety of Travoprost 0.004% (Travatan) Under Mono or Combination Regimes in the Treatment of Glaucoma

Objective: Assessment of the efficacy and safety of travoprost (Travatan 0.004%) in reducing the intraocular pressure (IOP) in patients with glaucoma, who were not treated or not adequately treated under mono or combination regimes.

(*) Uzm. Dr., İst. Haseki E. A. H, Göz Kliniđi

(**) Asistan Dr., İst. Haseki E. A. H, Göz Kliniđi

(***) Doç. Dr., İst. Haseki E. A. H, Göz Kliniđi

♦ 37. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, İstanbul, 2003'te poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Ataköy 4. kısım, O blok 148, daire 8, İstanbul

Mecmuaya Geliş Tarihi: 06.01.2004

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 09.12.2004

Kabul Tarihi: 05.05.2005

Materials and Methods: A total of 35 patients whose IOP were not adequately reduced or who did not receive any proper treatment were included within the study. A total of 66 eyes were subjected to resarch product. Underlying diseases were: Primary open angle glaucoma (POAG) in 36 eyes, Pseudoexfoliation glaucoma (PEXG) in 20 eyes, Ocular hypertension (OHT) in 9 eyes, and secondary glaucoma in 1 eye. Patients were followed up on average of 4.2 months (range 1-6 months). Patients received travoprost 0.004% (Travatan) once daily at 20.00 H.IOP was measured by applanation tonometer. IOP values were obtained in pre-study period and during 6 months by a monthly interval after treatment. Ocular and systemic adverse events were assessed. Results were statistically analyzed.

Results: It was found that average IOP values were 22.5 ± 4.7 mmHg, 14.4 ± 2.7 mmHg and 14.3 ± 1.8 mmHg at month 0 (initial), month 1 and month 6, respectively. Travoprost treatment provided 36.1% and 36% reductions in IOP values at month 1 and month 6, respectively. The end - point reduction as compared to the initial value was found to be statistically significant (Paired T Test, $p < 0.0001$). Ocular irritation and conjunctival hyperemia (35%) were the most frequent adverse events observed.

Conclusion: Travoprost 0.004% (Travatan) under mono or combination regimes provided adequate reduction in IOP in patients with glaucoma. No serious adverse event was observed during follow up period and travoprost treatment was well tolerated.

Key Words: Travoprost, Glaucoma, Mono- Combined Therapy.

GİRİŞ

Glokom tedavisinde amaç; optik sinir hasarını durduracak ve görme alanını stabil tutacak bir göziçi basıncı (GİB) düzeyi elde etmektir (1). Prostaglandin analogları tedavide sunulan yeni bir seçenektir. Hem güçlü GİB düşürücü etkileri hem de sistemik yan etkilerinin çok az olmasıyla tercih edilen ajanlardır (2).

Travoprost %0.004 (Travatan), aköz humorün dışı akımını artırarak GİB'ni azaltan, selektif ve yüksek afiniteli bir prostanoid FP reseptör agonistidir (3). Topikal oküler isopropil ester bir ön ilaç olarak, korneadan hızla emilerek aktif serbest aside hidrolize edilir. Eliminasyon, başlıca safra ve böbreklerle olur (2). İlacın GİB düşürücü etkiye sahip %0.0015 ve %0.004 konsantrasyonlarda olan şekilleri vardır (3,4). GİB düşüşü, uygulamadan 2 saat sonra başlar ve 12 saat sonra maksimum etkiye ulaşır (5).

Çalışmamızdaki amaç; daha önce ilaç kullanmamış veya mono-kombine terapi ile GİB'i yeterli kontrol edilemeyen glokom hastalarında, travoprostun (Travatan %0.004) GİB düşürmedeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Glokom Biriminde izlenen, önceden ilaç kullanmayan veya mono-kombine terapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamayan, diğer GİB düşüren ilaçlara intoleransı olan 35 hastanın 66 gözü çalışma kapsamına alındı. Bu 66 gözün

36'sı Primer açık açılı glokom (PAAG), 20'si Psödoeksfoliyasyon glokomu (PEXG), 9'u Oküler hipertansiyon (OHT), 1'i sekonder glokomlu hastalardan oluşturuldu. Daha önce göziçi cerrahisi, laser uygulaması, travma, göziçi inflamasyon geçirmiş ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

Bütün olguların görme keskinlikleri, biomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri yapıldı. Varsa daha önce kullandıkları anti-glokomatöz ilaçlar saptandı, iris renkleri ve kirpik kalitesi değerlendirildi, GİB ölçümleri aynı saatte Goldmann applanasyon tonometresi ile yapıldı. Olgulara günde 1 kez akşam saat 20.00 de olmak üzere travoprost %0.004 (Travatan, Alcon) oftalmik solüsyonu uygulandı. Ölçümlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 2-3-4-5-6. aylardaki GİB değerleri saptandı. Olgular ortalama 4.2 ay (1-6 ay) takip edildiler. Her muayenede oküler ve sistemik şikayetler soruldu, tedavi etkinliği ve hasta uyumu sayısal skala kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar Eşleştirilmiş T Testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Olguların 21'i kadın, 14'ü erkekti. Yaş ort. 62.3 tū GİB'ları karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve son kontrol GİB değerleri ort. tablo 1'de gösterilmiştir. Başlangıç GİB değeri ort. 22.5 ± 4.7 mmHg iken, travoprost %0.004 (Travatan) tedavisi sonrası 1. ay GİB değeri ort. 14.4 ± 2.7 mmHg ve son kontrol GİB değeri ort. 14.3 ± 1.8 mmHg olarak saptandı. Travoprost tedavisi ile başlangıç GİB değerine göre 1. ayda %36.1

Tablo 1. Travoprost %0.004 (Travatan) tedavisi ile elde edilen ort. GİB değerleri ile GİB'daki düşüş miktarı

	GİB ort.	Ort. düşüş miktarı	% Değişim Oranı
Başlangıç	22.5±4.7 mmHg	-	-
1. Ay	14.4±2.7 mmHg	8.1±2 mmHg	%36.1
Son kontrol	14.3±1.8 mmHg	8.2±2.9 mmHg	%36

oranında, son kontrolde ise %36 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu sonuçlarla, başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında, GİB'da sağlanan düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlıydı. (Eşleştirilmiş T Testi, $p<0.0001$).

Grafik 1'de ise başlangıç GİB ort. değerlerinin sağ ve sol göze göre 1-2-3-4-5-6. aylardaki değişimi verilmiştir.

Monoterapi veya kombine terapi olarak travoprost alanların GİB ort. birbirleriyle karşılaştırıldı. Olgulardan 39 göz monoterapi, 27 göz kombine terapi şeklinde travoprost kullandı. Travoprostla kombine kullanılan ilaçlar timolol, timolol + dorzolamid, brimonidin şeklindeydi. Monoterapi alanlardaki toplam GİB ort. değeri 13.6 ± 1.03 mmHg, kombine terapi alanlardaki toplam GİB ort. değeri ise 15.8 ± 3.9 mmHg olarak saptandı. Her 2 te-

davide de saptanan düşüş miktarı, başlangıç GİB değeri ort.na göre anlamlıydı (Eşleştirilmiş T Testi, $p<0.05$).

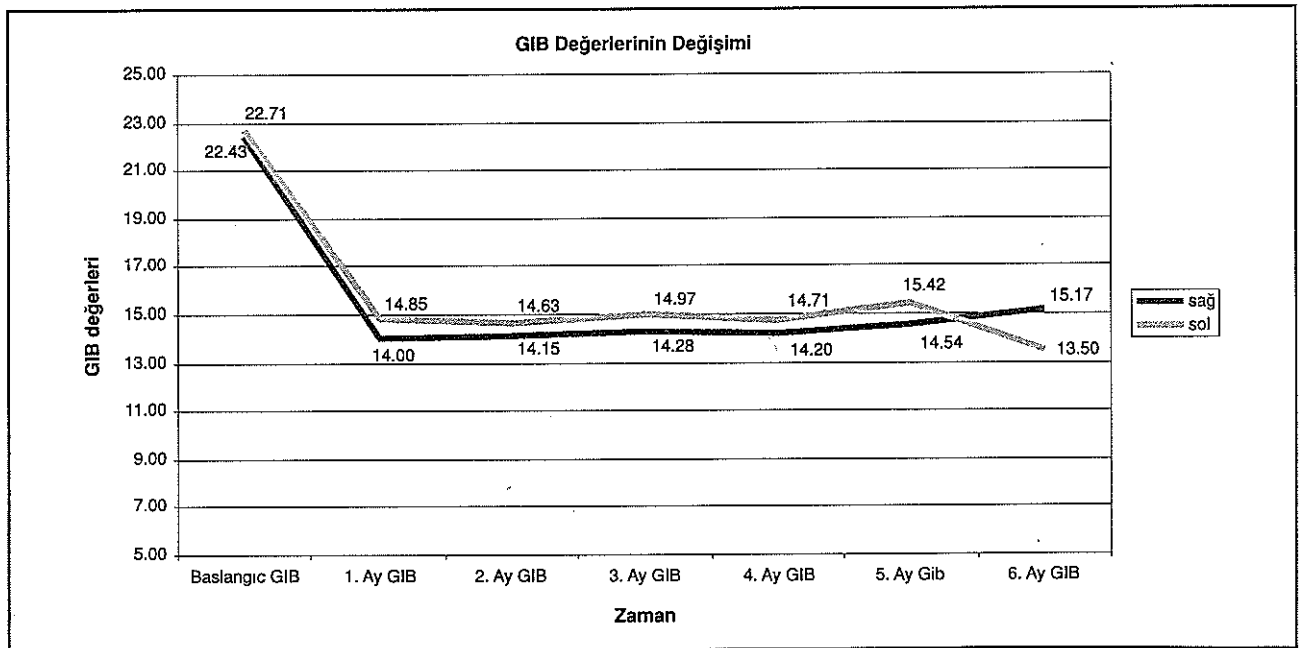
Düşüş yüzdeleri ise monoterapide %36.2, kombine terapide %33.02 oldu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tedavi etkinliği ve hasta uyumu açısından değerlendirme ise bir sayısal skala (8) kullanılarak yapıldı (Tablo 2).

Travoprost tedavisi sırasında karşılaşılan oküler yan etkiler tablo 3'te ve % grafiği de grafik 2'de veril-

Tablo 2. Tedavi etkinliği ve hasta uyumu skalası

	Etkinlik	Hasta Uyumu
1 (Minimum)	-	2
2	-	-
3	-	-
4	2	3
5	6	5
6	15	16
7 (Maksimum)	12	9
Toplam	35	35

Grafik 1. Ort. GİB değerlerinin değişimi

Tablo 3. Travoprost tedavisi sonucu görülen oküler yan etkiler

Oküler yan etkiler	Sıklık	% Oranı
Yan etki YOK	8	%22.9
Hafif hiperemi	6	%17.14
Şiddetli hiperemi	2	%5.71
Hafif iritasyon	3	%8.57
Hafif iritasyon, hafif hiperemi	7	%20
Hafif iritasyon, orta hiperemi	1	%2.86
Hafif iritasyon, şiddetli hiperemi	2	%5.71
Hafif iritasyon, kirpik değişiklikleri	1	%2.86
Hafif hiperemi, kirpik değişiklikleri	1	%2.86
Hafif iritasyon, hafif hiperemi, kirpik değişiklikleri	1	%2.86
Hafif iritasyon, orta hiperemi, kirpik değişiklikleri, blefarit	2	%5.71
Hiperemi nedeniyle tedaviyi bıraktı	1	%2.86
Görme keskinliğinde azalma	-	-
Bulanık görme	-	-
Katarakt	-	-
Konjonktivit	-	-
Kuru göz	-	-
Keratit	-	-
Subkonjonktival hemoraji	-	-
Ağrı	-	-
Göz kapağı derisinde koyulaşma	-	-

miştir. En fazla rastlanan oküler yan etki 23 gözdeki hiperemi (%35) oldu. Tek başına hafif hiperemi %17, tek başına şiddetli hiperemi %8.5 oranında görüldü. Orta hiperemiye başka oküler yan etkilerle birlikte rastlandı. Olgulardan, 8 gözde ise hiçbir yan etki gözlenmedi (%22). Sadece 1 olgu oluşan şiddetli hiperemi nedeniyle tedaviyi yarım bıraktı (%2.86).

Tedaviye başlamadan önce olgulardaki iris renkleri ve kirpik kalitesi de değerlendirildi. Görülen değişiklikler tablo 4'te gösterilmiştir. Travoprost uygulanmadan önce 12 göz karışık renkli irise sahipti. Bunlardan 1 göz ela, diğerleri yeşil- kahverengiydi.

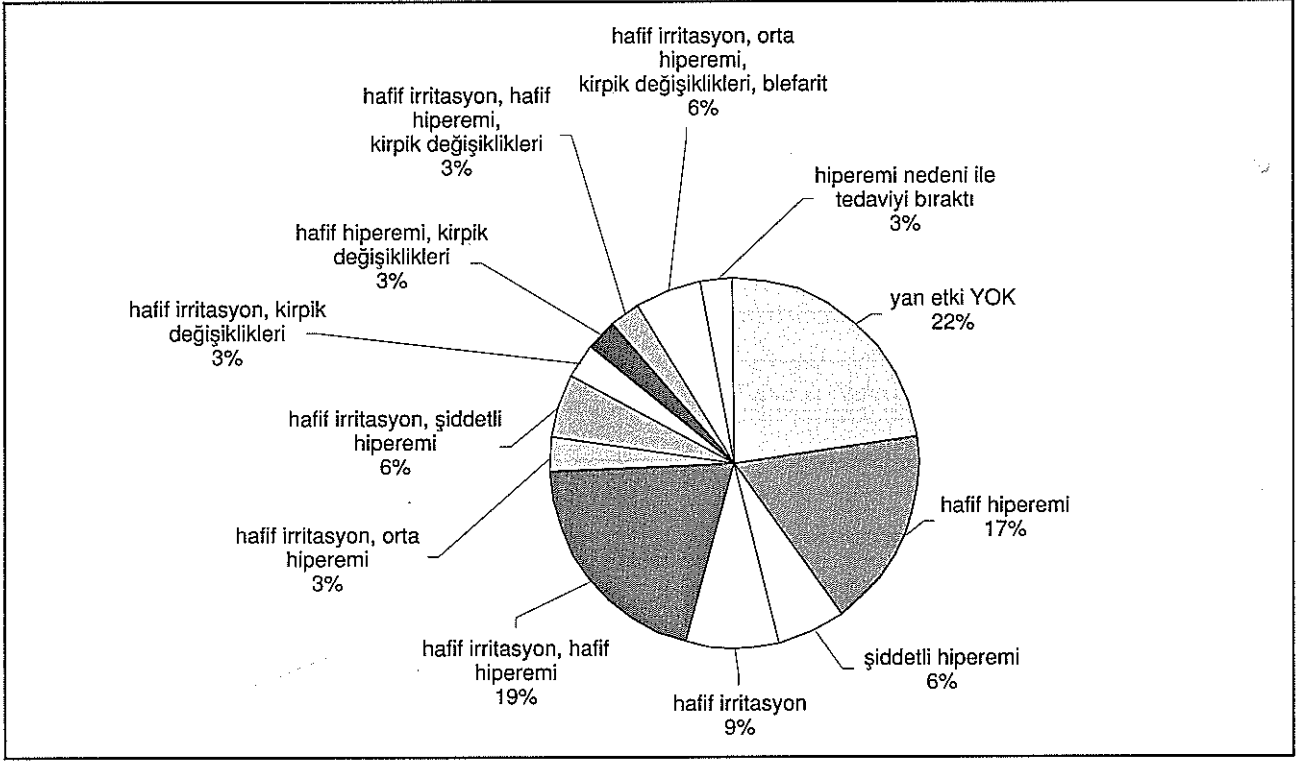
Travoprost tedavisi sırasında çok seyrekte olsa sistemik yan etkiler görülebilir. Bizim çalışmamızda sistemik yan etkilere rastlanmadı.

TARTIŞMA

Glokom, kronik ve ilerleyici bir hastalık olduğundan, tıbbi tedavide hedef basınca ulaşabilmek için yeterli GİB düşüşüne sahip ve kullanımı güvenli bir ajana gerek vardır.

Çalışmamızda önceden ilaç kullanmayan ve monokombine terapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamamış glokom hastalarında, yeni bir prostaglandin analogu olan travoprost (Travatan %0.004) kullanıldı.

Olgularda, tedavi sonrası 1. ay GİB ort. ve son kontroldeki GİB ort.na göre 1. ayda 8.1 ± 2 mmHg'lık, son kontrolde ise 8.2 ± 2.9 mmHg'lık düşüşler elde edildi. Sonuç olarak, tedavi sonrası 1. ayda %36.1, son kontrolde %36'lık GİB düşüş oranı sağlandı. Bu oran, başlangıç

Grafik 2. Travoprost tedavisi sonucu görülen oküler yan etkilerin yüzdesi**Tablo 4.** Travoprost tedavisi ile saptanan iris pigmentasyonu ve kirpik değişiklikleri (6 aylık sürede)

	Görülme sıklığı	% Oranı
İris pigmentasyonu	1	%1.5
Kirpik değişiklikleri	10	%15.1

GİB ort. değerine göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bulunan bu değerler diğer yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı ve benzer sonuçlar olduğu görüldü (2,4,7,8,9).

Monoterapi ya da kombine terapi olarak travoprostun GİB düşürücü etkinliği kıyaslandığında, başlangıç GİB değerlerine göre monoterapiden elde edilen toplam ort. GİB değeri 13.6±1.03 mmHg, kombine terapiden elde edilen toplam ort. GİB değeri 15.8±3.9 mmHg oldu. Her 2 sonuç ta başlangıç GİB ort. değerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Yine başlangıç GİB değerleri ort.na göre monoterapide %36.2, kombine terapide %33.02'lik düşüş oranları belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna göre; travoprostun hem mono hem kombine kullanımda, yeterli oranda GİB düşüşü sağladığı, fakat bu oranın kombine terapide daha az olduğu görüldü. Bunun nedeninin; kombine te-

rapi gereken hastalardaki başlangıç GİB değerlerinin yüksek oluşu ve hedef basınca ulaşabilmenin daha zor gerçekleşmesi olduğu düşünüldü.

Travoprost tedavisi sırasında en çok karşılaşılan oküler yan etki, hiperemi (%35) oldu. Sadece 1 olgumuz bu nedenle çalışmadan ayrıldı. Hiperemi oranları çalışmalarda genelde %30-50 arasında değişmektedir (2,6,7,8). Hiperemi tedavi başlangıcında sık görülse de, geçen süre içinde azaldı. Bunun dışında hafif iritasyon (tek başına %8.57 ya da diğer yan etkilerle birlikte), blefarit (%5.71) gibi yan etkilere rastlandı, olguların %22'sinde de hiçbir oküler yan etki görülmedi.

Prostaglandin analoglarının bilinen yan etkilerinden olan iris pigmentasyonu, 6 aylık travoprost tedavisi sonucunda 1 olguda (%1.5), kirpik değişiklikleri ise 10 olguda (%15.1) saptandı. Çalışmalarda iris pigmentasyonu %2-3 oranında belirlenmiştir (2,7,8). Bu yan etkinin olduğu olgulardan sadece %0.8'inin şikayetçi olduğu bildirilmiştir (2). Çalışmamızdaki %1.5'lük oran, ilk 6 aylık sürede gerçekleştiği için normal ölçülerdedir (8).

Yine 6 aylık travopost tedavisi süresince, gelişen kirpik değişiklikleri (renk koyulaşması, kalınlaşma, sayı artışı, uzama) çalışmalarda %9-57 olarak değişen oranlarda bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 6 ay sonucunda %15.1 olmuştur (2,6,7,9,12).

Bazı çalışmalarda az sayıda (%1-3) sistemik yan etkiye rastlandığı görülmüştür. Bunlar; grip benzeri sendrom, baş ağrısı, kas ağrısı, sinüzit, angina pectoris, anksiyete, depresyon, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, hipotansiyon, hipertansiyon, ürner sistem enfeksiyonları, kazara yaralanma, bradikardi, prostat sorunlarıdır. Yaptığımız çalışmada sistemik bir yan etki saptanmadı (2,6,7,8,12).

Bu bulguların sonucunda, travoprost (% 0.004) tedavisinin güvenli ve iyi tolere edildiği belirlendi (8,10).

Travoprost, FP resptörüne tam agonist özelliğinde olan tek prostaglandin analogudur. Bu selektivite sayesinde yan etki insidansı oldukça düşüktür (8,10). Başlangıç değerlerine göre çok iyi GİB düşüşü sağlaması, (6.6-8 mmHg veya %30'dan fazla oranda) hedef basınca ulaşma ve görme alanı progresyonunun önlenmesi açısından çok değerlidir (2,7,5,6,9). Travoprostun diğer prostaglandin analoglarıyla karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada da eşdeğer ölçülerde GİB düşürdüğü belirlenmiştir (12).

Travoprostun monoterapide timololden daha etkili ve latanoprostla eşdeğer ya da daha yüksek etkili olduğu, kombinasyon tedavisinde timolol ile beraber kullanıldığında aditif etkili olduğu (5-7 mmHg'lık düşüşler) gösterilmiştir (4,5,6,8,12).

Travoprost tedavisi sırasında oküler yan etkilerden en çok hiperemi görülmekte fakat kullanım sırasında azalmaktadır. İris pigmentasyonu ve kirpik değişiklikleri, prostaglandin sınıfı ajanların bilinen, kozmetik yan etkileridir (2). Travoprost ile kistoid maküler ödem (CMÖ) veya göziçi inflamasyon bildirilmemiştir (2,6,7,8,11). Sistemik yan etkiler çok az oranlardadır. Ayrıca buzdolabında saklama ve ışıktan koruma gerektirmemesi, günde tek doz oluşu pozitif özellikleridir (8).

Sonuç olarak; travoprost %0.004 (Travatan) kullanımını ile, glokom tedavisinde (tek ilaç ya da kombine olarak) yeterli oranda GİB düşüşü elde edildi. Takip süresi boyunca travoprostun ciddi bir yan etkisine rastlanmadı ve iyi tolere edildiği görüldü.

KAYNAKLAR

1. Shields MB: The Textbook of Glaucoma. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins. 1992; 500-510.
2. Netland PA, Landry T, Sullivan KE, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini VW, Robertson SM, Davis AA and Travoprost Study Group: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 472-84.
3. Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN: The mechanism of action of prostoglandins on uveascleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 112-16.
4. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M et al: Comparison of travoprost %0.0015 and %0.004 with timolol %0.5 in patients with elevated IOP: A six month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002; 109: 998-1008.
5. Turaçlı ME: Prostaglandin analogları. In Glokom. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç I (eds), Ankara, SFN basım, 2003; 178.
6. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver L, Weiner A, Davis AA and The Travoprost Study Group: Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol %0.5. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 860-68.
7. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jacobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan KE and International Travoprost Study Group: Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol %0.5 given twice daily in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001; 10 (5): 414-22.
8. Whitson JT: Travoprost- a new prostoglandin analogue for the treatment of glaucoma. *Expert Opinion, Pharmacotherapy* 2002; 3 (7): 1-13.
9. Garadi R, Silver L, Landry T, Turner FD and The Travoprost Study Group: Travoprost a new once daily dosed prostoglandin for the reduction of elevated intraocular pressure. Southeast Asia Regional Glaucoma Meeting, Thailand, 2001. *Investigative Ophthalmol and Visual Science* 1999; 40 (4): 831.
10. Hellberg MR, Sallee VL, McLaughlin MA, Sharif NA, Desantis L, Dean TR, Zinke PW: Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostoglandin receptor agonist. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2001; 17 (5): 421-31.
11. Schumer R, Camras CB, Mandahl A: Latanoprost and cystoid macular edema; is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11: 94-100.
12. Parrish R, Palmberg P, Sheu Wang-Pui, XLT Study Group: A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: A 12 week, randomized, masked-evaluator, multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (5): 688- 703.