



Maksimum Medikal Tedavi İçerisinde Brinzolamid-Brimonidin Fiks Kombinasyonu Kullanımının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Use of Brinzolamide-Brimonidine Fixed Combination in Maximum Medical Therapy

© Oya Tekeli, © Helin Ceren Köse

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Brinzolamid-brimonidin fiks kombinasyonunun (BBFK), maksimum medikal tedavi içerisinde göz içi basıncı (GİB) düşürücü etkisini, yan etkilerini ve hastaların tedaviye uyumunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Başka bir antiglokomatöz tedavi rejiminden BBFK'nin de yer aldığı yeni bir tedavi rejimine geçilen 92 glokom ve oküler hipertansiyon hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. BBFK ilavesi öncesindeki antiglokomatöz tedavi kombinasyonlarına göre hastalar 22, 20, 27 ve 23 kişilik 4 gruba ayrıldı. Tüm hastalara BBFK ile beraber beta bloker-prostaglandin analogu kombinasyonu tedavisi eklenerek maksimum medikal tedavi rejimi verildi. Tedavi değişikliği öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde hastaların GİB'leri ve oküler yan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 16,6$ yıl (aralık: 18-90) idi. Olguların 52'si (%56,5) kadın, 40'ı (%43,5) erkekti. Hastaların 48'i (%52,2) primer açık açılı glokom, 35'i (%38,0) psödoeksfolyatif glokom, 9'u (%9,8) oküler hipertansiyon tanılıydı. Tedavi öncesi tüm olguların ortalama GİB $21,1 \pm 4,8$ mmHg (aralık: 17-25) iken; 1. ayda $17,6 \pm 3,7$ mmHg, 3. ayda $17,3 \pm 3,4$ mmHg, 6. ayda $17,0 \pm 3,5$ mmHg düzeyine geriledi (tüm takipler için $p < 0,001$). Her 4 grupta da BBFK sonrası 1, 3 ve 6. ay kontrollerinde başlangıca göre anlamlı GİB düşüşü izlendi. Tüm hastalarda kullanılan topikal antiglokomatöz sayısı BBFK öncesi ortalama $2,5 \pm 0,6$ iken BBFK başlandıktan sonra 2'ye geriledi ($p < 0,001$). BBFK eklendikten sonra en sık 8 hastada (%8,7) allerjik reaksiyon, onu takiben 5 hastada (%5,4) konjonktival hiperemi ve 2 hastada (%2,5) iritasyon/rahatsızlık hissi izlendi.

Sonuç: BBFK, maksimum medikal tedavi rejimi içinde uygulandığında glokom hastalarında GİB ve antiglokomatöz damla sayısında etkili bir düşüş sağlamaktadır ve kabul edilebilir yan etki profiline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin, brinzolamid, fiks kombinasyon, glokom, göz içi basıncı

Abstract

Objectives: To investigate the intraocular pressure (IOP)-lowering efficacy, safety, and treatment tolerability of brinzolamide/brimonidine fixed combination (BBFC) in maximum medical therapy.

Materials and Methods: The medical records of 92 patients with glaucoma or ocular hypertension who had previously been treated with a different antiglaucomatous regimen and were switched to a treatment regimen that included BBFC were retrospectively analyzed. Patients were divided into 4 groups including 22, 20, 27, and 23 patients based on previous glaucoma treatment. All patients received maximum medical treatment regimen by adding a combination of beta blocker-prostaglandin analogue therapy along with BBFC. IOP values at baseline and month 1, month 3 and month 6 after starting BBFC and ocular adverse effects at follow-up visits were evaluated.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Oya Tekeli, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: oyatekeli@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-1959-7092

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.09.2021

Cite this article as: Tekeli O, Köse HC. Evaluation of the Use of Brinzolamide-Brimonidine Fixed Combination in Maximum Medical Therapy. Turk J Ophthalmol 2022;52:262-269

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Results: The mean age of all patients was 62.7 ± 16.6 years (range: 18-90). Fifty-two patients (56.5%) were women and 40 (43.5%) were men. Forty-eight (52.2%) patients had primary open-angle glaucoma, 35 (38.0%) had pseudoexfoliation glaucoma, and 9 (9.8%) had ocular hypertension. The IOP of the all eyes was 21.1 ± 4.8 mmHg (range: 17-25) before and 17.6 ± 3.7 mmHg, 17.3 ± 3.4 , and 17.0 ± 3.5 mmHg at month 1, 3, and 6 after the introduction of BBFC, respectively ($p < 0.001$ for all time points compared to baseline). In all 4 groups, a significant decrease in IOP was observed at month 1, 3, and 6 follow-ups compared to baseline after the introduction of BBFC. The mean number of antiglaucoma drops was significantly reduced from 2.5 ± 0.6 at baseline to 2 after BBFC ($p < 0.001$). The most frequent ocular adverse event was ocular allergic reactions reported in 8 patients (8.7%), conjunctival hyperemia in 5 patients (5.4%), and ocular discomfort in 2 patients (2.5%).

Conclusion: Maximum medical therapy with BBFC provides significant IOP reduction and antiglaucoma therapy simplification with a favorable safety profile in patients with glaucoma.

Keywords: Brimonidine, brinzolamide, fixed combination, glaucoma, intraocular pressure

Giriş

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina ganglion hücrelerinde dejenerasyon ve tipik görme alanı kayıpları ile karakterize; ilerleyici optik sinir hasarı ile seyreden kronik optik nöropatidir.¹ Glokom, tanı konduğu zaman birçok olguda ciddi derecede görme kaybına neden olması ve yapmış olduğu hasarın geri dönüşümsüz olması nedeniyle erken tanı ve progresyonun doğru ve objektif olarak takibini önemli kılmaktadır. Göz içi basıncı (GİB) glokom tanısı, tedavi, takip ve sınıflandırmasında kullanılan en önemli parametredir. GİB, glokomatöz hasar gelişiminde bilinen ve ilerleyici glokomatöz hasarın önlenmesinde kontrol edilebilen en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{2,3} Yapılan çok merkezli, geniş çaplı klinik çalışmalarda GİB'nin düşürülmesi ile glokoma bağlı görme alanı defektlerinin progresyonunun önlenildiği veya geciktirebildiği ve görsel fonksiyonun korunduğu saptanmıştır.^{4,5} Glokom tedavisinde, hedef GİB'nin belirlenmesi önemlidir. Glokomun başlangıç tedavisi, GİB'yi düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal olarak kullanılarak aköz hümanın yapımının azaltılması ve/veya aközün dışı akımının artırılmasıyla, yüksek GİB'nin düşürülmeye çalışılmasına dayanmaktadır.⁶

Farklı etki mekanizmaları ile etki gösteren antiglokomatözler mevcuttur. Beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri hümeör aköz yapımını azaltarak, prostaglandin (PG) analogları uveaskleral ve trabeküler dışı akımı artırarak, alfa-2 agonistler ise hem aköz salınımını azaltarak hem de uveaskleral akımı arttırarak GİB'yi düşürürler.^{4,6} Glokom hastalarının büyük bölümünde tek bir ilaçla GİB hedeflenen değerlere düşürülemede ve glokomun kontrolü için ikinci hatta üçüncü bir ilacın tedaviye eklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Maksimum medikal tedavide, GİB'de yeterli miktarda düşüş elde etmek için 3 veya daha fazla farklı sınıftan antiglokomatöz ajan kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.⁷ Glokom tedavisinde iki, üç veya dört bileşenli tedaviler ayrı ayrı uygulanabildiği gibi, kullanım kolaylığı ve prezervanlara bağlı yan etkilerin azaltılması amacıyla iki ilacın tek bir şişede bulunduğu fiks kombinasyon (FK) şeklinde de kullanılabilir. FK'lerin kullanımı daha konforlu olup; hasta uyumu, pozoloji, kullanım rahatlığı ve yan etkiler açısından, birden çok ilacın bir arada kullanımına göre daha avantajlı olduğu bilinmektedir.^{8,9} Sıkça kullanılan kombinasyonlar arasında topikal beta bloker olan %0,5 timololün bir PG analogu, bir alfa adrenerjik reseptör

agonisti veya bir topikal karbonik anhidraz inhibitörü ile kombinasyonu sayılabilir. Beta bloker içeren FK'ler genellikle etkili bir GİB düşüşü sağlasa da; astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinus bradikardisi, impotans, depresyon gibi rahatsızlıkları olan hastalarda tercih edilmemelidir.¹⁰

Brinzolamid %1 ve brimonidin %0,2'nin FK'si (BBFK), beta bloker içermeyen ilk FK olarak üretilmiştir. Bu ilaç tek başına kullanılabilir gibi, timolol, prostaglandin analogları ve bunların kombinasyonları ile beraber kullanılabilir. Literatürden bildiğimiz kadarıyla, bu FK'nin GİB kontrolündeki etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla ülkemizde yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, BBFK uygulanmış glokom hastalarında bu tedavi rejiminin GİB düşürücü etkisini, yan etki profilini ve hastaların tedaviye uyumunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi'nde Eylül 2019 ve Kasım 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (23.10.2019, karar no: İB-549-20). Çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Glokom ve oküler hipertansiyon (OHT) nedeni ile farklı antiglokomatöz tedavi alan olgularda hedef GİB'ye ulaşmak amacıyla ve kullanılan 3-4 farklı glokom ilacına uyum sağlayamama sonucunda tedavisini aksatma gibi nedenlerle BBFK ilavesi ile maksimum medikal tedavi rejimine geçilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara brinzolamid 10 mg/mL (%1) ve brimonidin 2 mg/mL (%0,2) FK (BBFK; Simbrinza®, Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) günde iki defa uygulandı. Daha önce kullanılan antiglokomatöz tedaviye göre hastalar dört gruba ayrıldı. Buna göre BBFK tedavisine geçmeden önce:

Grup 1: Brinzolamid-beta bloker fiks kombinasyonu + PG analogu tedavisi alan

Grup 2: Brinzolamid + beta bloker-PG FK tedavisi alan

Grup 3: Brimonidin + brinzolamid-beta bloker FK + PG analogu tedavisi alan

Grup 4: Brimonidin + brinzolamid + beta bloker-PG FK tedavisi alan hastalardan oluşuyordu.

Tüm hastalara BBFK ile beraber günde 1 defa gece uygulanan beta bloker-PG FK tedavisi eklenerek maksimum medikal

tedavi rejimi uygulandı. Her hastaya BBFK başlanmadan önce kullanılan PG analogunu içeren aynı beta bloker-PG FK verildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. On sekiz yaş ve üzeri olmak
2. Her iki gözde GİB ≤ 25 mmHg (BBFK eklenmeden önceki son 3 ölçümün ortalaması)
3. Glokomlu olgular için, görme alanında glokomatöz kayıpların olması ve göz dibi muayenesinde glokomatöz optik sinir başı hasarı bulunması (optik çukurluğun vertikal genişlemesi ve nöral rimde inceltme; vertikal çukurluk/disk oranının 0,6'dan büyük olması, iki göz arasında 0,2'den fazla çukurluk/disk asimetrisi)
4. OHT'li olgular için, en az 2 ölçümde GİB > 21 mmHg olması ve glokomatöz görme alanı defekti ile optik sinir başı hasarı bulunmaması
5. Gonyoskopik muayenede tüm kadrantlarda açının açık olması
6. Kornea opasitesi, belirgin katarakt, belirgin vitreus opasitesi gibi optik ortam kesifliği ve belirgin retina patolojisinin olmaması
7. Daha önce göz travması veya katarakt dışında göz için cerrahi geçirilmemiş olması

Tüm hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik ön segment muayenesi, dilate fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü (çalışmaya dahil edilmeyen başka bir göz hekimi tarafından saat 9-11 arasında yapılan üç ardışık ölçümün ortalaması), Ocular Instruments'ın 4 aynalı gonyolens ile açılı muayeneleri, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ölçümleri, görme alanı (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) ve spektral domain optik koherens tomografi (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) ile retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre kompleksi kalınlığı ölçümleri yapıldı. Hastaların dosyaları incelenerek BBFK başlanmadan önceki son muayenedeki ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerindeki GİB ölçümleri, rutin oftalmolojik muayeneleri, tedavi değişiminden itibaren geçen zaman aralığı, BBFK'ye geçilmeden önce ve geçildikten sonra kullanılan topikal antiglokomatöz tedavi rejimi ve kullanılan toplam damla sayısı, BBFK kullanımına bağlı oluşan lokal ve sistemik yan etkiler kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, nominal değişkenler için ise kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir. GİB değerleri SPSS programında açılmış olan veri dosyasına yüklenmesinden sonra, başlangıç ile 1, 3 ve 6. ayın sonundaki ölçüm değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılık derecesi ile üç farklı periyottaki ilaç kullanımının etkisini saptamak için eşleştirilmiş örneklem t-testi ("paired samples t-test") kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya toplam 92 hasta dahil edildi. BBFK başlanan 4 hasta yan etki nedeniyle 1. ay kontrolünde ilacı bıraktı ve çalışma verilerine dahil edilmedi. Tüm hastaların BBFK başlangıcı sonrası ortalama takip süresi $8,7 \pm 4,5$ (5-11) ay idi. Dört gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Grup 1'de 22 (%23,9), Grup 2'de 20 (%21,7), Grup 3'te 27 (%29,3), Grup 4'te 23 (%25,0) hasta mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların 52'si kadın (%56,5) 40'ı erkek (%43,5) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p > 0,05$) (Tablo 1). Tüm hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 16,6$ (18-90) yıl idi. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi ($p > 0,05$) (Tablo 1). Tüm hastaların 48'i (%52,2) primer açık açılı glokom, 35'i (%38) psödoekfoliyatif glokom (PEG) ve 9'u (%9,8) OHT tanılıydı. Grupların glokom tiplerine göre olgu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tedavi öncesi çalışmaya dahil edilen tüm olguların ortalama GİB $21,1 \pm 4,8$ (17-25) mmHg iken; 1. ayda $17,6 \pm 3,7$ mmHg, 3. ayda $17,3 \pm 3,4$ mmHg, 6. ayda $17,0 \pm 3,5$ mmHg düzeyine geriledi ($p < 0,001$). Tüm gruplardaki hastaların; BBFK öncesi ve BBFK sonrası; 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB değerleri Tablo 2 ve Şekil 1'de görülmektedir. Grup 1 için ilaç öncesi ortalama GİB $22,1 \pm 3,1$ mmHg iken, 6. ay kontrolünde GİB ortalaması $16,8 \pm 3,0$ mmHg idi ($p < 0,01$). Grup 2 için ilaç öncesi ortalama GİB $21,7 \pm 3,2$ mmHg iken, 6. ay kontrolünde GİB ortalaması $16,9 \pm 2,8$ mmHg idi ($p < 0,01$). Grup 3 için ilaç öncesi ortalama GİB $20,6 \pm 5,7$ mmHg iken, 6. ay kontrolünde GİB ortalaması $17,1 \pm 3,6$ mmHg idi ($p < 0,01$). Grup 4 için ilaç öncesi ortalama GİB $20,3 \pm 4,8$ mmHg iken, 6. ay kontrolünde GİB ortalaması $17,3 \pm 3,9$ mmHg idi ($p < 0,01$). Grup 1'deki hastaların %82'sinde (18/22), Grup 2'deki hastaların %85'inde (17/20), Grup 3'teki hastaların %85'inde (23/27), Grup 4'teki hastaların ise %86'sında (20/23) 6. ayda ölçülen GİB değerleri 18 mmHg'nin altında idi. Tedavi sonunda PAAG'li hastaların 45'inde (%93,7), PEG'li hastaların 32'sinde (%91,4), OHT'li hastaların ise tamamında (%100) GİB değeri ≤ 18 mmHg idi. Son kontrolde PAAG'li hastaların 31'inde (%64,6), PEG'li hastaların 22'sinde (%62,8) ve OHT'li hastaların 7'sinde (%77,7) GİB değeri 12-18 mmHg aralığında iken; PAAG'li hastaların 14'ünde (%29,2), PEG'li hastaların 10'unda (%28,6) ve OHT'li hastaların 2'sinde (%22,2) GİB değeri ≤ 12 mmHg idi.

Dört gruptaki hastaların BBFK sonrası ortalama GİB değişimleri Tablo 2'de görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların BBFK sonrası başlangıç ile 1. ay arasındaki ortalama GİB değişimi $-3,5 \pm 3,4$ mmHg, 3. ay arasındaki ortalama GİB değişimi $-3,8 \pm 3,5$ mmHg, 6. ay arasındaki ortalama GİB değişimi $-4,1 \pm 3,8$ mmHg idi. Çalışmadaki toplam hastaların ve 4 gruptaki hastaların BBFK sonrası başlangıç ile 1. ay arasındaki ortalama GİB değişimi yüzdeleri Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Gruplara göre demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi

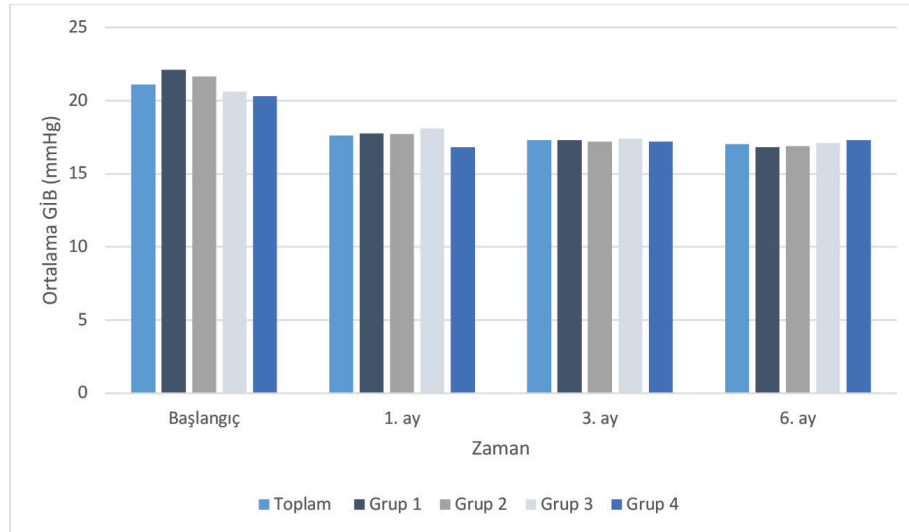
	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=27)	Grup 4 (n=23)	p
Yaş (yıl), ort ± SS	64,5±11,9	64,2±12,2	61,8±13,6	64,1±18,2	0,360
Cinsiyet, n (%)					0,170
Kadın	13 (%59,0)	12 (%60,0)	14 (%52,0)	13 (%57,0)	
Erkek	9 (%41,0)	8 (%40,0)	13 (%48,0)	10 (%43,0)	
Lens durumu, n (%)					0,240
Psödo fakik	4 (%18,2)	4 (%20,0)	5 (%19,0)	5 (%22,0)	
Fakik	18 (%81,8)	16 (%80,0)	22 (%81,0)	18 (%78,0)	
Glokom tipi, n (%)					0,270
PAAG	11 (%50)	8 (%40,0)	15 (%55,5)	14 (%60,9)	
PEG	9 (%40,9)	9 (%45,0)	10 (%37,0)	7 (%30,4)	
OHT	2 (%9,1)	3 (%15,0)	2 (%7,4)	2 (%8,7)	
SKK (µm), ort ± SS	529±38,2	531,3±30,3	538±44,3	536±40,5	0,720

SS: Standart sapma, PAAG: Primer açık açılı glokom, PEG: Psödoekfoliyatif glokom, OHT: Oküler hipertansiyon, SKK: Santral kornea kalınlığı

Tablo 2. Gruplara göre brinzolamid-brimonidin fiks kombinasyonu ile tedavi sonrası ortalama GİB ve GİB değişim değerleri

	Grup 1 (n=22)		Grup 2 (n=20)		Grup 3 (n=27)		Grup 4 (n=23)	
	Ortalama GİB ± SS (mmHg)	Ortalama GİB değişimi (mmHg)	Ortalama GİB ± SS (mmHg)	Ortalama GİB değişimi (mmHg)	Ortalama GİB ± SS (mmHg)	Ortalama GİB değişimi (mmHg)	Ortalama GİB ± SS (mmHg)	Ortalama GİB değişimi (mmHg)
Başlangıç	22,1±3,1		21,7±3,2		20,6±5,7		20,3±4,8	
1. ay	17,8±3,0	-4,4±2,9	17,7±4,0	-4,0±2,9	18,1±4,1	-2,5±2,8	16,8±3,6	-3,5±3,1
3. ay	17,3±2,6	-4,8±2,7	17,2±3,6	-4,5±3,9	17,4±3,9	-3,2±3,0	17,2±3,6	-3,1±2,9
6. ay	16,8±3,0	-5,3±3,2	16,9±2,8	-4,8±3,7	17,1±3,6	-3,5±3,2	17,3±3,9	-3,0±2,9

GİB: Göz içi basıncı, SS: Standart sapma

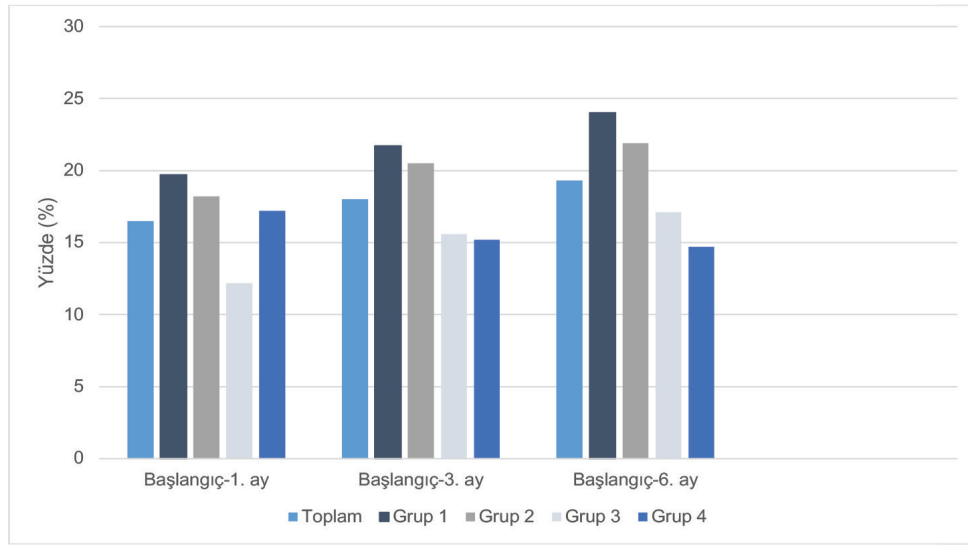
**Şekil 1.** Tüm hastalar ve 4 grup için, brinzolamid-brimonidin fiks kombinasyonu ile tedavi sonrası kontrollerde ortalama göz içi basıncı değerleri

Tüm hastaların BBFK sonrası başlangıç değerine göre ortalama GİB değerleri 1. ayda %16,6; 3. ayda %18,0, 6. ayda %19,3 oranında azaldı (Şekil 2). Glukom tanılarına göre 6. aydaki ortalama GİB değişim değerleri ve düşüş oranları Şekil 3'te görülmektedir. Altıncı ay sonunda ortalama GİB değerlerinde PAAG tanılı olgularda başlangıca göre $-4,1 \pm 3,4$ mmHg (%19,5) PEG tanılı olgularda başlangıca göre $-4,0 \pm 3,2$ mmHg (%18,9), OHT tanılı olgularda başlangıca göre $-4,1 \pm 3,3$ mmHg (%19,3) azalma izlendi. Glukom tipleri arasında başlangıca göre GİB değişimleri ve düşüş oranları açısından herhangi bir istatistiksel fark izlenmedi.

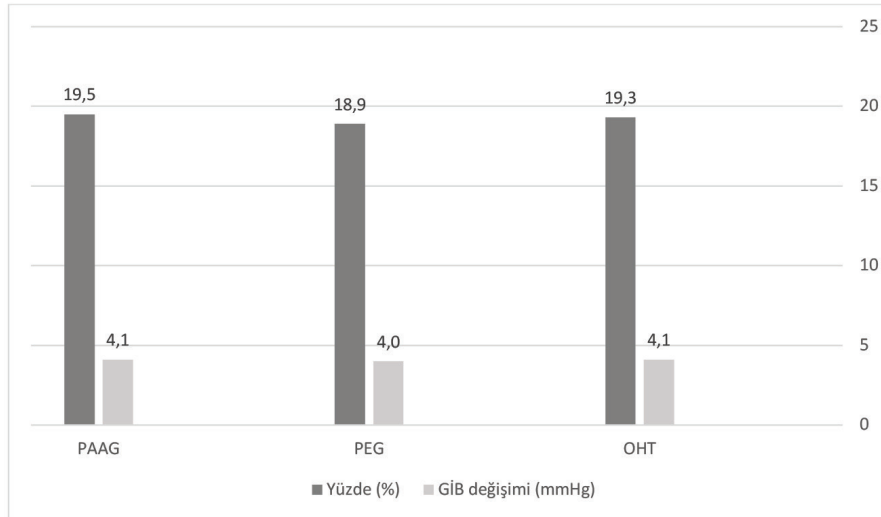
BBFK öncesi Grup 1 ve 2'deki hastalar toplam 2, Grup 3 ve 4'teki hastalar ise 3 adet topikal antiglokomatöz kullanıyordu. Tüm hastalarda kullanılan topikal antiglokomatöz sayısı BBFK

öncesi ortalama $2,5 \pm 0,6$ iken BBFK başladıktan sonra 2'ye geriledi ($p < 0,001$).

Altı aylık takip süresince kesintisiz olarak BBFK tedavisi alan 15 hastada (%16,3) ilaca bağlı oküler yan etki görüldü ve bu hastaların 13'ünde (%14,1) yan etki nedeniyle tedaviye son verildi. Hafif oküler iritasyon görülen 2 hastada BBFK tedavisi kesilmedi. En sık 8 hastada (%8,7) BBFK başlangıcını takiben ilk 2 hafta içerisinde ilaca karşı allerjik reaksiyon, onu takiben 5 hastada (%5,4) konjonktival hiperemi ve 2 hastada (%2,5) oküler iritasyon/ rahatsızlık hissi izlendi (Tablo 3). Gruplar arasında yan etki oranları açısından herhangi bir istatistiksel fark izlenmedi ($p > 0,05$). Daha önce brimonidin kullanmayan 2 hasta BBFK sonrası sistemik hipotansiyon bildirdi.



Şekil 2. Tüm hastalar ve 4 grup için, brinzolamid-brimonidin fiks kombinasyonu ile tedavi sonrası kontrollerde ortalama göz içi basıncı değişim yüzdeleri



Şekil 3. Glukom tanılarına göre 6. aydaki ortalama göz içi basıncı (GİB) değişim değerleri ve düşüş oranları.

PAAG: Primer açık açılı glukom, PEG: Psödoeksfolyatif glukom, OHT: Oküler hipertansiyon

Tablo 3. Gruplara göre brinzolamid-brimonidin fiks kombinasyonu ile tedavi sonrası gözlenen yan etkiler				
	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=20)	Grup 3 (n=27)	Grup 4 (n=23)
Sistemik YE	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Oküler YE				
Allerji	2 (%9,1)	2 (%10,0)	3 (%11,1)	2 (%8,7)
Hiperemi	2 (%9,1)	1 (%4,0)	2 (%7,4)	0 (%0)
İrritasyon, ağrı	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4,3)
YE: Yan etki				

Tartışma

Günümüzde glokomun başlangıç tedavisi, esas olarak GİB'yi düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal olarak kullanılmasına dayanmaktadır. Hedef GİB'e ulaşılabilmesi için cerrahi tedaviden önce çoklu tedavi rejimlerine geçilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, günde ikiden fazla damla kullanımı ile hasta uyumu ve bunun sonucunda tedavi başarısının etkilendiği gösterilmiştir.^{11,12} Bu nedenle daha az sayıda damla ile etki eden ilaçlar veya iki ilacın tek bir şişede birleştirildiği sabit kombinasyonlar tercih edilmektedir. PAAG veya OHT olan hastalar için yeni bir tedavi seçeneği olarak, bir karbonik anhidraz inhibitörü olan %1 brinzolamid ve bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan %0,2 brimonidin tartarat sabit doz kombinasyonu, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından Nisan 2013'te onaylanmıştır.¹³ İlaç Türkiye'deki hastaların kullanımını amacıyla Eylül 2019'da piyasaya sürülmüştür. Literatürde günümüze kadar BBFK etkinliğini ve güvenilirliğini inceleyen Türkiye'de yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda maksimum medikal tedavi gerektiren PAAG, PEG ve OHT tanılı 92 glokom olgusunda BBFK'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda beta bloker, PG analogu ve karbonik anhidraz inhibitörü üçlü kombinasyonlarının yeterli gelmediği Grup 1 ve 2'deki hastalara BBFK ile beraber beta bloker-PG kombinasyonu tedavisi uygulanmıştır ve tedavi sonrası her iki grupta 1, 3 ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı GİB düşüşü izlenmiştir. Ayrıca, 3 ayrı şişede brimonidin, brinzolamid-beta bloker kombinasyonu ve PG analogu tedavisi alan Grup 3'teki olgularda ve 3 ayrı şişede brimonidin, brinzolamid ve beta bloker-PG kombinasyonu tedavisi alan Grup 4'teki olgularda BBFK ile beta bloker-PG kombinasyonu tedavisi sonrası 1, 3 ve 6. aylarda istatistiksel anlamlı GİB düşüşü olmuştur. BBFK başlanmadan önce dört bileşenli antiglokomatöz tedavi alan Grup 3 ve 4'te BBFK'ye geçildikten sonra anlamlı GİB düşüşü elde edilmesinin, ilaç şişe sayısının ve prezervan maruziyetinin azalmasına bağlı tedavi uyumunun artması ve ilaçların birbirini yıkama potansiyelinin azalması nedeni olduğu düşünülmektedir.

Kóthy ve Holló¹⁴ 52 PAAG ve OHT olgusunda BBFK'nin etkilerini incelemişler, ve çalışmaya katılan gözlerin çoğunluğunda anlamlı GİB düşüşü elde etmişlerdir. Bunun yanında, aynı çalışmaya katılan olguların 19'unda (%36,5) BBFK ilişkili yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırmak zorunda kalmışlardır. Altı olguda (%11,5) sistemik, 13 olguda (%25) oküler yan etkiler nedeniyle BBFK tedavisi kesilmiştir.

Gandolfi ve ark.¹⁵ brinzolamid %1 ve brimonidin %0,2'nin FK ile brinzolamid %1 ve brimonidin %0,2'nin ayrı şişelerde beraber uygulandığı tedavi rejimlerini PAAG ve OHT'li hastalarda karşılaştırmışlar ve BBFK'nin GİB'i azaltmada ayrı tedavi kadar etkili olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışma sonucunda, tek başına brinzolamid veya brimonidin tedavisinin yeterli gelmediği hastalarda; veya PG analogu ve beta blokerlerin kontraendike olduğu hastalarda BBFK'nin etkili bir alternatif olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde Wang ve ark.¹⁶ BBFK ile brinzolamid ve brimonidin damlalarının ayrı şişelerde beraber uygulandığı tedavi rejimlerini PAAG ve OHT'li hastalarda karşılaştırarak her iki tedavi rejiminin etkinlik ve güvenilirliğini benzer olarak bulmuşlardır. Kozobolis ve ark.¹⁷ ise, 44 olgu üzerinde BBFK ile dorzolamid-timolol FK'nin etkinliğini karşılaştırmışlar ve benzer GİB düşürücü etki ile güvenlik profili elde etmişlerdir. Bu çalışma ile, BBFK'nin beta bloker tedavisinin kontraendike olduğu hastalarda etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu öne sürmüşlerdir.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda çoğunlukla glokom hastalarında tek başına BBFK'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Yakın dönemde yapılan birkaç tane çalışmada ise hastalara BBFK ile beraber beta bloker-PG kombinasyonu verilerek maksimum medikal tedavi rejimi uygulanmıştır. Lerner ve ark.⁷ 67 PAAG ve OHT olgusunda maksimum medikal tedavi uygulamasını değerlendirmek için BBFK ile travoprost-timolol FK'nin additif etkinliğini incelemişler ve BBFK eklenen grupta istatistiksel anlamlı GİB düşüşü elde etmişlerdir. Joh ve Jin¹⁸ ise maksimum medikal tedavi uyguladıkları hastaları üçlü (dorzolamid-timolol kombinasyonu + brimonidin + latanoprost) ve ikili (tafluprost-timolol kombinasyonu + BBFK) olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu çalışma sonucunda, ikili ve üçlü maksimum medikal tedavi grupları arasında GİB düşüşü oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır fakat, ikili maksimum tedavi grubunda konjonktival hiperemi ve kuru göz gibi oküler yan etkilerin oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Benzer bir şekilde yapılan Wy ve ark.¹⁹ çalışmasında ise, üçlü maksimum medikal tedaviden (dorzolamid-timolol kombinasyonu + brimonidin + latanoprost) ve ikili maksimum medikal tedaviye (tafluprost-timolol kombinasyonu + BBFK) geçilen PAAG hastaları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda, ikili ve üçlü maksimum medikal grupları arasında GİB düşüşü oranı benzer olarak bulunsada, ikili maksimum tedavi grubunda kuru göz oranını anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Glokomda görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek tedavi seçeneği GİB'in düşürülmesidir. Erken başlangıçlı glokom çalışması sonucunda, GİB'deki her 1 mmHg'lik düşüşün, glokom progresyonunu %10 azalttığı ortaya konmuştur.⁵ Bizim çalışmamızda BBFK başladıktan 6 ay sonra elde edilen verilerde tüm hastalarda GİB'de ortalama 4,1 mmHg'lik azalma izlenmiştir. Bu azalma en çok grup 1'de 5,3 mmHg, onu takiben Grup 2'de 4,8 mmHg, Grup 3'te 3,5 mmHg ve Grup 4'te 3,0 mmHg şeklinde olmuştur. Yapılan çalışmalarda, 18 mmHg'nin altındaki GİB değerlerinin görme alanındaki bozulmayı azalttığı gösterilmiştir.³ Bizim çalışmamızda, Grup 1'deki hastaların %82'sinde, Grup 2 ve Grup 3'teki hastaların %85'inde, Grup 4'teki hastaların ise %86'sında 6. ayda ölçülen GİB değerleri 18 mmHg'nin altında bulunmuştur.

Tüm hastalarda kullanılan topikal antiglokomatöz sayısı BBFK öncesi ortalama 2,5±0,6'den BBFK başladıktan sonra 2'ye gerilemiştir. Böylelikle damla sayısının azalması ile, hasta tarafından alınan şişe sayısı, dolayısıyla tedavi maliyeti azalmış ve kullanım kolaylaşmıştır. Damla sayısının azalması ile tedavi uyumunun artması ve ilaçların birbirini yıkama potansiyelinin azalmasının, BBFK sonrası anlamlı GİB azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Sabit kombinasyon tedavisi sonrası benzalkonyum klorid gibi koruyucu maddelerin toksik etkilerine bağlı oküler yüzey hasarı, kuru göz gibi yan etkiler azalmakta ve ilaç toleransı artmaktadır.^{15,16}

Çalışmamızda BBFK sonrası oküler yan etki oranı %16,3 olarak raporlanmıştır. Bu oküler yan etkiler ilacın içeriğindeki brinzolamid ve brimonidinin bilinen yan etkileri olan alerjik reaksiyon, iritasyon ve konjonktival hiperemidir. Herhangi bir ciddi yan etki veya sistemik yan etki görülmemiştir. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda, BBFK sonrası bizim çalışmamıza benzer yan etki sonuçları bildirilmiştir.^{7,15,16,17,18,19,20} Bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalara BBFK ile beraber beta bloker-PG analogu şeklinde maksimum medikal tedavi uygulayan Lerner ve ark.'da⁷ oküler yan etki oranını %11,9 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, tek başına beta bloker-PG analogu verilen kontrol grubunda oküler yan etki oranı %7,5 olarak görülmüştür.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında, BBFK tedavisi verilen hastaların büyük çoğunluğunun PAAG tanılı olgular olduğu görülmektedir.^{15,16,17,18,19} Bizim çalışmamızda bunlardan farklı olarak, tüm olguların 48'i (%52,2) PAAG, 35'i (%38) PEG tanılıdır. BBFK hem PAAG hem de PEG tanılı olgularda etkili GİB düşüşü sağlamıştır. Altıncı ay sonunda ortalama GİB değerlerinde PAAG tanılı olgularda başlangıca göre 4,1±3,4 mmHg (%19,5) PEG tanılı olgularda başlangıca göre 4,0±3,2 mmHg (%18,9) azalma mevcuttur ve başlangıca göre ortalama GİB düşüşü değerleri ve düşüş oranları açısından iki grup arasında herhangi bir istatistiksel fark izlenmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Brinzolamid-brimonidin FK'nin Türkiye'de yeni kullanılmaya başlanması nedeniyle takip süresinin görece olarak kısıtlılığı, tedavi başladıktan sonra hastalara tedavi uyumu ve

memnuniyet anketi yapılmamış olması ve çalışmanın retrospektif dizaynı çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç

Sonuç olarak brinzolamid %1 ve brimonidin %0,2'nin FK, birden fazla antiglokomatöz ajan kullanımı gerektiren PAAG, PEG ve OHT hastalarında etkili bir GİB düşüşü sağlamaktadır. Çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğunda BBFK, maksimum medikal tedavi içinde iyi tolere edilmiş, kullanılan ilaç kutusu sayısını azaltarak hastaların tedaviye uyumunu arttırmış ve içeriğindeki ilaçların bilinen oküler yan etkileri dışında herhangi farklı bir yan etkiye neden olmamıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 23.10.2020, karar no: İB-549-20.

Hasta Onayı: Çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: O.T., **Konsept:** O.T., H.C.K., **Dizayn:** O.T., H.C.K., **Veri Toplama veya İşleme:** H.C.K., **Analiz veya Yorumlama:** H.C.K., **Literatür Arama:** H.C.K., **Yazan:** H.C.K.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40:341-349.
2. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:421-425.
3. No authors listed. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-440.
4. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Savona: Editrice Dogma S.r.l; 2008.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
6. No authors listed. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:130-195.
7. Lerner SF, Oddone F, Lu DW, Sanseau A, Guarro M, Ridolfi A, Hubatsch D. Maximum Medical Therapy: Brinzolamide/Brimonidine And Travoprost/Timolol Fixed-Dose Combinations In Glaucoma And Ocular Hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:2411-2419.
8. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, Walt JG, Guckian A. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2543-2547.

9. Schwartz G, Burk C, Bennett T, Patel VD. Adherence and persistence with glaucoma therapy: brimonidine/ timolol versus dorzolamide/timolol and various two-bottle combinations. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2012;3:1-6.
10. Taniguchi T, Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied beta-blockers in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8:55-58.
11. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrop for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:233-236.
12. Weinreb RN. Compliance with medical treatments of glaucoma. *J Glaucoma.* 1992;1:134-136.
13. Mullard A. 2013 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:85-89.
14. Kóthy P, Holló G. Real-life experience of using brinzolamide/brimonidine fixed drop combination in a tertiary glaucoma centre. *Int Ophthalmol.* 2020;40:377-383.
15. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther.* 2014;31:1213-1227.
16. Wang N, Lu DW, Pan Y, Astakhov Y, Iureva T, Adewale A, Walker TM. Comparison of the Intraocular Pressure-Lowering Efficacy and Safety of the Brinzolamide/Brimonidine Fixed-Dose Combination versus Concomitant Use of Brinzolamide and Brimonidine for Management of Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:221-230.
17. Kozobolis V, Panos GD, Konstantinidis A, Labiris G. Comparison of dorzolamide/timolol vs brinzolamide/brimonidine fixed combination therapy in the management of primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27:160-163.
18. Joh HJ, Jin SW. Comparison of different combinations of maximum medical therapy for lowering intraocular pressure in primary open angle glaucoma: 12-month retrospective consecutive case series. *Jpn J Ophthalmol.* 2019;63:322-327.
19. Wy S, Kim YK, Jeoung JW, Park KH, Ha A. Comparison of Two Combinations of Maximum Medical Therapy for Lowering Intraocular Pressure in Primary Open-angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34:19-26.
20. Moosavi R, Ansari E. Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination: Simplifying Glaucoma Treatment Regimens. *Ophthalmol Ther.* 2018;7:397-403.