

# Latanoprost Monoterapisinin Uzun Dönem Sonuçları\*

## Results of Latanoprost Therapy in Long-Term Follow Up

Tekin YAŞAR<sup>1</sup>, Ali KURT<sup>2</sup>, Fatih KARADAĞ<sup>2</sup>, Adnan ÇİNAL<sup>1</sup>, Ahmet DEMİROK<sup>3</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada uzun süreli kullanımda latanoprost tedavisinin göz içi basıncı (GİB) düşürücü etkinliğini sürdürüp sürdürmediğini ve diğer antiglokomatoz ilaçlarda olduğu gibi tedaviye herhangi bir direnç gelişip gelişmediğini değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 1999-2004 yılları arasında kliniğimizde primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı alıp latanoprost %0.005 tedavisi başlanan ve uzun süre takip edilebilen (48-65 ay arası, ortalama  $61.27 \pm 6.51$  ay) 24 hastanın 36 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda önceden geçirilmiş herhangi bir intraoküler cerrahi veya üveit ve herpetik keratit gibi inflamatuvar bir hastalık mevcut değildi. Hastalara günde tek doz %0.005 latanoprost başlandı. Olguların 10'u kadın ve 14'ü erkek ve ortalama yaş  $66.33 \pm 11.60$  (45-87) yıl olarak saptandı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi ortalama GİB  $22.18 \pm 3.15$  mmHg iken, tedavi sonrası ortalama GİB ilk yıl için  $16.45 \pm 3.29$  mmHg (%25.81 düşüş), 2. yıl için  $15.0 \pm 1.84$  mmHg (%32.37 düşüş), 3. yıl için  $16.40 \pm 2.4$  mmHg (%26.06 düşüş), 4. yıl için  $16.00 \pm 1.41$  mmHg (%27.86 düşüş) ve 5. yıl için  $16.75 \pm 2.50$  mmHg (%24.48 düşüş) olarak saptandı. Başlangıca göre, tüm takiplerdeki düşüş anlamlı iken, 1. ve 5. yılın sonundaki düşüş oranları arasında anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** PAAG'lu hastalarda günde tek doz uygulanan latanoprost monoterapisi, GİB'ni düşürmede etkinliğini beş yıl gibi uzun bir dönem sonunda da sürdürebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** PAAG, latanoprost, beta bloker, antiglokomatoz ilaçlar.

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the intraocular pressure (IOP) lowering effect of latanoprost therapy in long-term follow up and to observe the development of any resistance to therapy like that to other antiglaucoma medications.

**Materials and Methods:** Thirty-six eyes of 24 patients with primary open angle glaucoma (POAG) seen in the Ophthalmological Department of Yüzüncü Yıl University Medicine Faculty Hospital in 1999-2004 were evaluated. The mean follow up period was  $61.27 \pm 6.51$  months (range 48-65). The patients had no history of intraocular surgery or inflammatory diseases like uveitis or herpetic keratitis. Patients were treated with latanoprost 0.005% monotherapy. Ten of the patients were female and 14 were male. The mean age was  $66.33 \pm 11.60$  years (range 45-87). They were screened in the Glaucoma Department.

**Results:** Before therapy the mean IOP was  $22.8 \pm 3.15$  mmHg. The mean IOP after therapy in year 1 was  $16.45 \pm 3.29$  mmHg (25.81% drop), year 2 was  $15.0 \pm 1.84$  mmHg (32.37% drop), in year 3 was  $16.40 \pm 2.4$  mmHg (26.06% drop), in year 4 was  $16.00 \pm 1.41$  mmHg (27.86% drop), and in year 5 was  $16.75 \pm 2.50$  mmHg (24.48% drop). Decreases in IOP measurements compared to the pretreatment values of the all follow up measurements were statistically significant, while there was no statistically significant difference between 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> years' follow-up results.

**Conclusion:** Latanoprost monotherapy in POAG is effective in long-term (5 years) follow-up.

**Key Words:** POAG, latanoprost, beta blocker, antiglaucoma medications.

Glo-Kat 2007;2:271-273

Geliş Tarihi : 12/06/2007

Kabul Tarihi : 23/10/2007

Received : June 12, 2007

Accepted: October 23, 2007

\* Bu makale 39. TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.  
1- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Doç. Dr  
2- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Asist. Dr  
3- Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Prof. Dr

1- M.D. Associate Professor, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Van/TURKEY  
YAŞAR T., tekinyasar@yahoo.com  
ÇİNAL A.,  
2- M.D., Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Van/TURKEY  
KURT A.,  
KARADAĞ F.,  
3- M.D. Professor, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Van/TURKEY  
DEMİROK A., ahdemirok@mynet.com

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Tekin YAŞAR  
Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Van/TURKEY

## GİRİŞ

Glokom yaygın bir optik nöropatidir. Etiyolojisinde birçok faktör sorumlu olmakla birlikte artmış göz içi basıncı (GİB) en önemlisidir. Lokal ve sistemik vasküler değişimler glokomatöz optik sinir hasarının patogeneğinde rol oynar.

Latanoprost (Xalatan, Pharmacia&Upjohn) glokom tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir prostoglandin F2 $\alpha$  analogudur. Latanoprost %0,005 GİB'ı primer olarak, uveoskleral yoldan aközün dışı akımını artırarak azaltmaktadır.<sup>1</sup>

Latanoprost'un günde iki kez uygulanan beta blokerlerden daha etkili olduğu ve beta blokerlerle GİB kontrol edilemeyen olgularda kombinasyon tedavisi yerine latanoprost monoterapisinin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Günde bir kez kullanılan topikal latanoprostun oküler hipertansiyon (OHT) ve primer açık açılı glokomda (PAAG) GİB'ında %35 kadar düşüş sağladığı gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Latanoprost kullanımında hafif-orta derecede konjunktival hiperemi (%3-15) bildirilmiş; ancak bu yan etkiler nadiren tedavinin sonlandırılmasını gerektirmiştir.<sup>2</sup>

Klinik çalışmalar latanoprostun kalp hızı, kan basıncı, akciğer fonksiyonu ya da laboratuvar değerlerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığını göstermiştir.<sup>4</sup>

Antiglokomatöz ilaçların, özellikle de beta blokerlerin GİB'ını düşürücü etkisi devamlı kullanımla azalır. Oküler dokulardaki Beta reseptörlerinin timolol ile birkaç gün içinde arttığı görülmüştür. İlk birkaç hafta içinde kısa dönemdeki etkinin kısmi kaybı oluşur (Kısa dönem kaçış). Bu duruma beta reseptörlerinin up-regülasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi başlangıcından aylar sonra da etkinlikte bir düşme olabilir (Uzun dönem sapış). Bu durumdan siliyer cismin adaptasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Daha uzun dönemli değişimlerde ise reseptör veya hücre içi iletim organellerinde farklılıkların meydana geldiği düşünülmektedir. Dolayısıyla beta bloker kullanımı süresi uzadıkça tedaviye ikinci bir ilaç eklemek ya da ilacı değiştirmek gerekmektedir.<sup>5-6</sup>

Bu çalışmadaki amaç, latanoprostun erken dönemde olduğu kadar uzun dönemde de GİB'ı düşürmede etkisinin devam edip etmediğini araştırmak ve Beta bloker ilaçlardakine benzer bir direnç gelişip gelişmediğini gözlemlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1999-2004 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğimize başvuran ve primer açık açılı glokom tanısı konan 24 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen olgularda, GİB'nın 21 mmHg veya üzerinde olması, cup /disc oranının 0,3 ve üzerinde olması, nazal step, arkuat skotom ve temporal kama gibi glokom için spesifik görme alanı hasarlarının saptanma-

sı ve gonyoskopik muayenede ön kamara açısının açık olması şartı arandı.

Daha önceden göz içi cerrahisi geçirmeyen, üveit ve herpetik keratit gibi intraoküler inflamasyon öyküsü veya bulgusu olanlar, kayıtları eksik ve 4 yıldan kısa takip süresi olanlar incelemeye alınmadı.

Olguların tashihi ve tashihsiz görme keskinlikleri, biyomikroskopik ön segment ve +90 dioptri lens ile fundus muayeneleri; Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri, Goldmann 3 aynalı lens ile gonyoskopik muayeneleri yapıldı.

Hastalara latanoprost monoterapisi %0.005 günde tek doz başlandı. Takip süresince ilaç eklenmeyen ve cerrahi uygulanmayan ve uzun süre takip edilebilen 24 hastanın 36 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 14'ü erkek 10'u kadındı. Olguların yaşları 45 ile 87 yıl arası ve yaş ortalaması 66.33±11.60 yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların göz içi basınçları applanasyon tonometresi ile sabah saat 9.00-11.00 arası 3 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Erken ve uzun dönem ortalama GİB ölçümlerindeki düşüş değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistik paket programına aktarıldı ve istatistiksel hesaplamalar için paired t- testi kullanıldı.

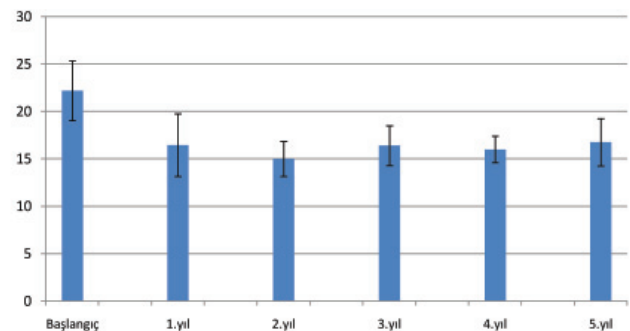
## BULGULAR

Hastaların takip süreleri en kısa 48 ay ve en uzun 65 ay olmak üzere ortalama 61.27±6.51 aydı. Tedaviye başlamadan önce ortalama GİB 22.18±3.15 mmHg iken, tedavi sonrası birinci yılda ortalama GİB 16.45±3.29 mmHg (başlangıç GİB'e göre %25.81 düşüş), ikinci yılda ortalama GİB 15.00±1.84 mmHg (%32.37 düşüş), üçüncü yılda ortalama GİB 16.40±2.11 mmHg (%26.06 düşüş), dördüncü yılda ortalama GİB 16.00±1.41 mmHg (%27.86 düşüş), beşinci yılda ortalama GİB 16.75±2.50 mmHg (%24.48 düşüş) idi (Grafik).

Yapılan istatistiksel incelemede tedavi öncesi ile 1. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edildi (p=0.0001). Tedavi öncesi ile 5. yıl arasında anlamlı düşüş değerleri elde edildi (p=0.0001).

1. yıl ile 5. yıl elde edilen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p= 0.612).

Latanoprost hastalar tarafından iyi tolere edildi. Sadece 2 hastanın birer gözünde hafif derecede konjunktivi-



**Grafik:** Latanoprost tedavisinden önce ve sonraki 5 yıl boyunca ortalama göz içi basınçları (mmHg).

val hiperemi görülürken, iris renginde belirgin değişiklik görülmedi. Hiç bir hastada yan etkilerden dolayı tedavi terk edilmedi

## TARTIŞMA

Latanoprost glokomun ilaçlı tedavisinde göz içi basıncını düşürmek için son yıllarda geliştirilmiş topikal bir ilaçtır. Literatürde latanoprostun kısa ve orta vadede etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara göre latanoprost GİB'ni etkin bir şekilde düşürmektedir.<sup>2,8-14</sup> Bununla birlikte glokom gibi kronik ve ömür boyu süren bir hastalıkta, ilaçların tedavi etkinliğini erken dönemde olduğu gibi uzun vadede de sürdürmeleri son derece önemlidir. Nitekim yine glokom tedavisinde kullanılan beta blokerler gibi bazı ilaçlarda erken dönemde etkili bir GİB düşüşü sağlanırken, uzun vadede bu etkinlikte ciddi kayıplar olduğu tespit edilmiştir. Bu uzun vadedeki etki kaybının latanoprost gibi nispeten yeni bir ilaçta da olup olmadığı henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı PAAG'li olgularda kullanılan tek doz latanoprostun 5 yıl gibi uzun bir dönemde GİB'yi düşürücü etkinliğinde bir kaybın olup olmadığını değerlendirmektir.

PAAG ve OHT'li hastalarda daha önceden yapılan çalışmalarda latanoprostun GİB'yi iki yıllık tedavi sonunda da etkin olarak düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>7,9,13</sup> Watson bu etkinin değerini başlangıç değerine göre GİB'da 8 mmHg'lik düşüş olarak bildirmiştir.<sup>7</sup> Diestelhorst ise iki yıl sonunda bu değeri 7.4 mmHg bulurken, latanoprostun iki yılın sonunda beta blokerlerden (4.6 mmHg) daha etkili olduğunu ifade etmiştir.<sup>9</sup>

Yine Watson bir başka çalışmasında latanoprost kullanılan PAAG ve OHT'li hastalarında 24 ay sonunda GİB'deki düşüş oranını başlangıç GİB'ye göre %35 olarak bulmuştur.<sup>2</sup> Hedman ve ark. ise bu değeri 532 hastalık serilerinde iki yıl sonunda %32 olarak tespit etmişlerdir.<sup>10</sup> Daha uzun takip süreli bir çalışma olarak Alm ve ark. 5 yıl takip süreli çalışmalarında günde tek doz latanoprost tedavisi ile GİB'da başlangıca göre düşüşü %24 olarak saptamışlardır.<sup>15</sup>

Bizim çalışmamızda 5 yılın sonunda başlangıç GİB'na göre ortalama düşüş %24.48 olarak gerçekleşti. Tedaviye başlamadan önce ortalama GİB 22.18±3.15 mmHg iken, tedavi sonrası birinci yılda ortalama GİB 16.45±3.29 mmHg (başlangıç GİB'e göre %25.81 düşüş), beşinci yılda ortalama GİB 16.75±2.50 mmHg (%24.48 düşüş) idi. Tedavi öncesi ile 1. yıl ve tedavi öncesi ile 5. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler ( $p=0.0001$ ) olması ve 1. yıl ile 5. yılda elde edilen düşüşler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız ( $p=0.612$ ) olması ilacın etkinliğini 5 yıl gibi uzun süreli takiplerde de sürdürdüğünü göstermektedir.

Pek çok çalışma sonucunda latanoprostun ciddi bir yan etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Alm ve ark. 5 yıl takip süreli çalışmasında latanoprost tedavisi ile çoğu hastada iris pigmentasyonunda artış görülmemiş ancak bazı renkli gözlerin pigmentasyon artışına eğilimli olduğu belirtilmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda sadece 2 hastanın

2 gözünde hafif derecede konjonktival hiperemi görülürken, iris renginde belirgin değişiklik görülmemiştir. Latanoprost hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve hiç bir hastada yan etkilerden dolayı tedavi terk edilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda görüldüğü üzere PAAG'lu hastalarda günde tek doz uygulanan latanoprost monoterapisi GİB'ni düşürmede etkinliğini uzun dönemde de sürdürebilmektedir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Tonis CB, Camras CB, Yablanski ME: Effects of PhXA41, a new prostoglandin F2 alpha analog on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*. 1993;100:1297-304.
2. Perry CM, McGavin JK, Culy CR, et al.: Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 2003;20:597-630.
3. Watson PG: Latanoprost in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Today (Barc)*. 1999;35:449-459.
4. Camras CB, Alm A, Watson P, et al.: Latanoprost, a prostaglandin analog for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. *Latanoprost Study Groups*. *Ophthalmology*. 1996;103:1916-1924.
5. Yaşar T, Çınal A, Özdemir M: Primer açık açılı glokomda %1 Carteolol ve %0.5 Timololun uzun süreli kullanımının göz içi basıncına etkisi ve direnç gelişimi. *M N Oftalmol*. 2000;7:27-30.
6. Boger WP 3rd: Shortterm 'escape' and longterm 'drift'. The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol*. 1983;28:235-242.
7. Watson PG: Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom. *Latanoprost Study Group*. *Ophthalmology*. 1998;105:82-87.
8. Ravinet E, Mermoud A, Brignoli R: Four years later: a clinical update on latanoprost. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:162-175.
9. Diestelhorst M, Schaefer CP, Beusterien KM, et al.: Persistency and clinical outcomes associated with latanoprost and beta-blocker monotherapy: evidence from a European retrospective cohort study. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:21-29.
10. Hedman K, Watson PG, Alm A: The effect of latanoprost on intraocular pressure during 2 years of treatment. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:65-76.
11. Elgin U, İlhan B, Batman A, ve ark.: Primer açık açılı glokomda akşam veya sabah tek doz uygulanan latanoprostun göz içi basıncına etkisinin, timolol maleat ile karşılaştırılması. *Türk Oft Gaz*. 2003;33:260-264.
12. Camras CB, Wax MB, Ritch R, et al.: Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for 1 year and of switching from timolol. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:390-399.
13. Alm A, Widengard I: Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:71-76.
14. Akyol N, Türk A, Çabuk Y et al.: Glokomda %0.005 Latanoprost ve %2 Carteolol tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Glo-Kat*. 2006;1:119-122.
15. Alm A, Schoenfelder J, McDermott J: A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:957-965.