

Terapia Medica del Glaucoma

**Le ASSOCIAZIONI FISSE:
DORZOLAMIDE-TIMOLOLO**

Prof. M. Rolando

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e
Genetica

Università di Genova



Il nome generico di **glaucoma** comprende differenti quadri clinici di malattie caratterizzate da:

- perdita graduale della visione successiva alla morte progressiva delle cellule ganglionari retiniche
 - le cause sono essenzialmente ignote
 - risulta dalla interazione di di geni multipli e di fattori ambientali (*stato vascolare, etc...*)
 - fattori di rischio

Fattori di Rischio per il Glaucoma Primario ad Angolo Aperto

- Pressione Endoculare
- *Età*
- *Razza*
- *Familiarità*
- *Miopia*
- *Diabete (?)*
- *Ipertensione*
- *Ipotensione*
- *Emicrania*
- *Vasospasmo*

ADVANCED GLAUCOMA INTERVENTION STUDY (A.G.I.S.)

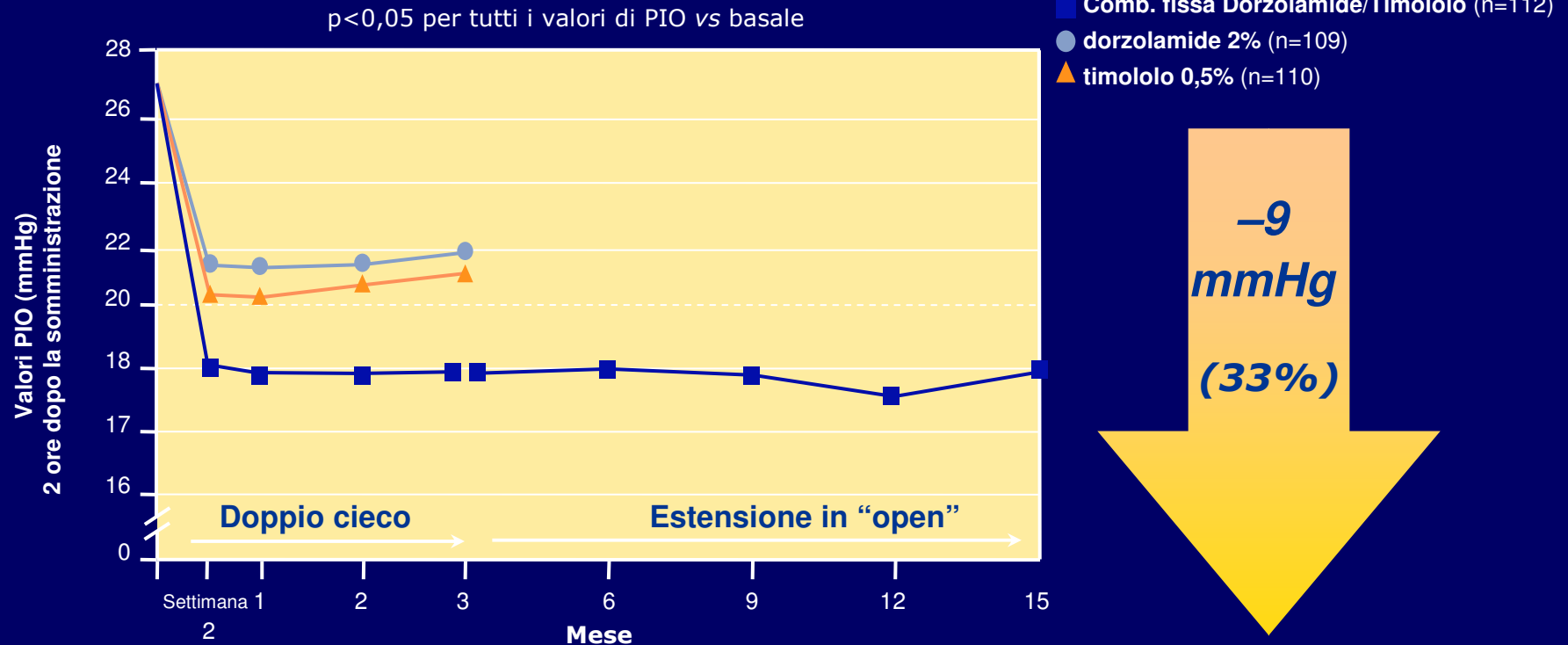
- THERE IS A RELATIONSHIP
BETWEEN THE INTRA OCULAR
PRESSURE CONTROL AND VISUAL
FIELD DETERIORATION

Am J Ophthalmol 2000; 130:429-440

Cosa chiedere ad una Combinazione Fissa

Abbassa la pressione ?

Controllo PIO con combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO *in pazienti con POAG o OHT*

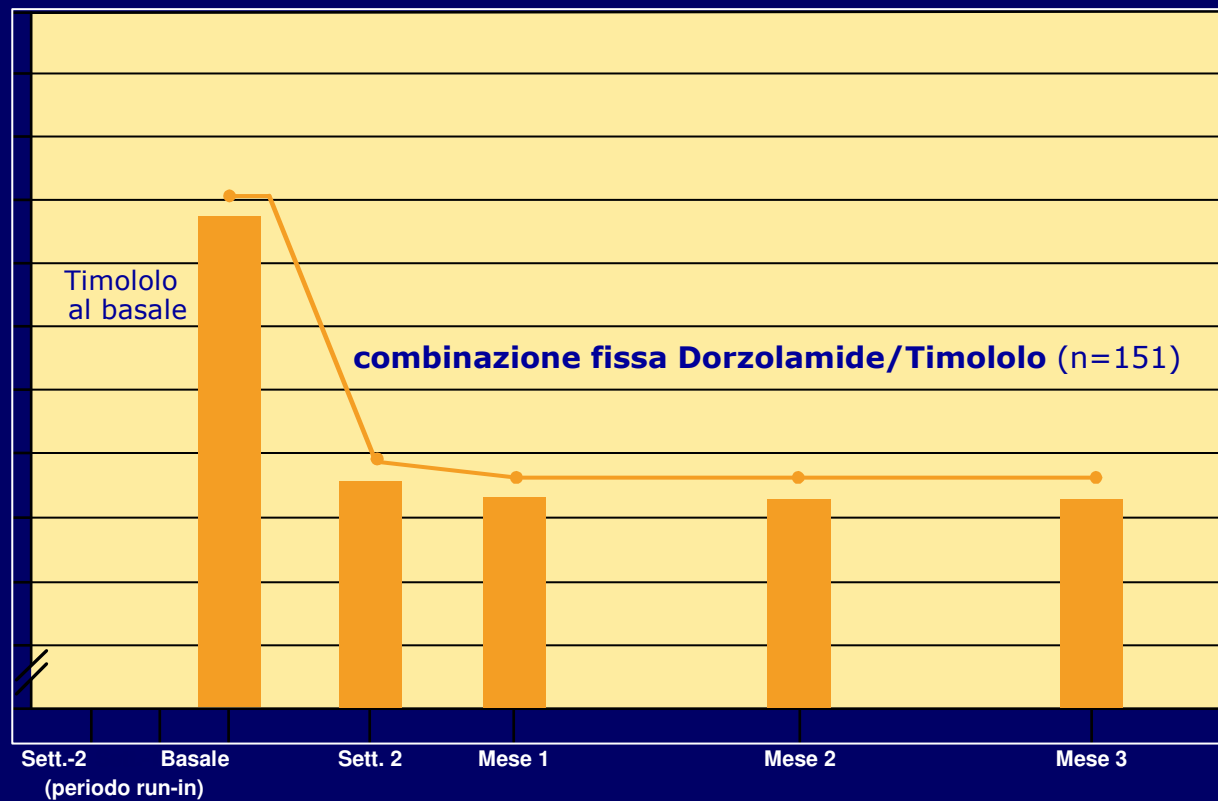


- ✓ La combinazione fissa Dorzolamide/Timololo ha mantenuto una riduzione della PIO fino a 9 mmHg per 15 mesi
- ✓ La combinazione fissa Dorzolamide/Timololo ha prodotto una riduzione della PIO maggiore rispetto ai singoli componenti utilizzati in monoterapia (3.6 mmHg vs dorzo e 2.7 mmHg vs timo)

Abbassa la pressione nei pazienti
non compensati dal solo Beta
Bloccante?

Controllo della PIO con la combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO

in pazienti precedentemente trattati con Timololo



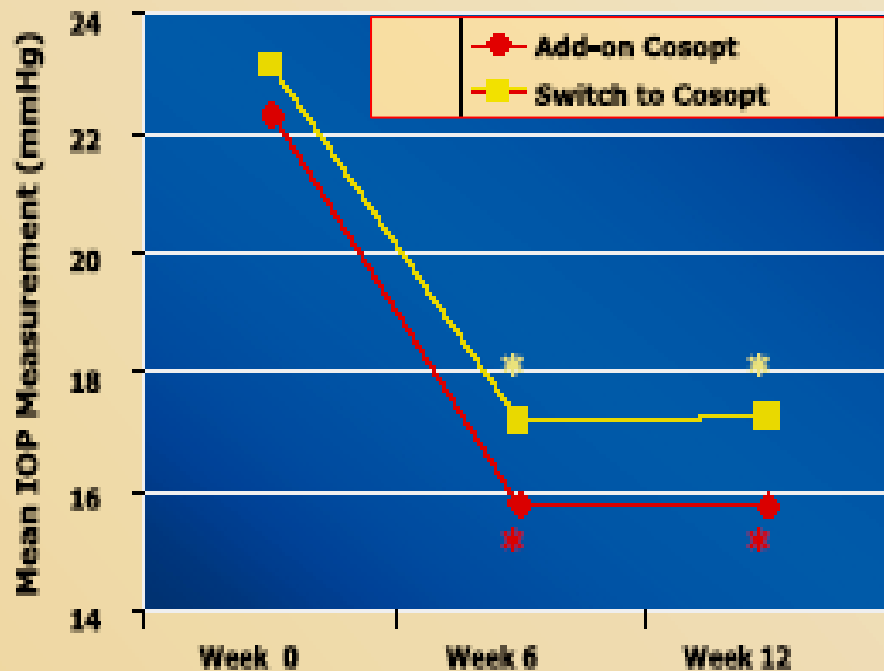
La combinazione fissa Dorzolamide/Timololo ha prodotto una riduzione della PIO vs Timololo al basale di 5,4 mmHg. (PIO media alla 2^a ora, effetto al picco)

Abbassa la pressione nei pazienti non controllati dalla prostaglandina?

- In aggiunta
- In sostituzione

Controllo PIO con combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO

in pazienti precedentemente trattati con Latanoprost



* P=0,001 for within group IOP change from baseline

SWITCH da
Latanoprost a
DORZOLAMIDE/
TIMOLOLO in pazienti
non sensibili a
Latanoprost*

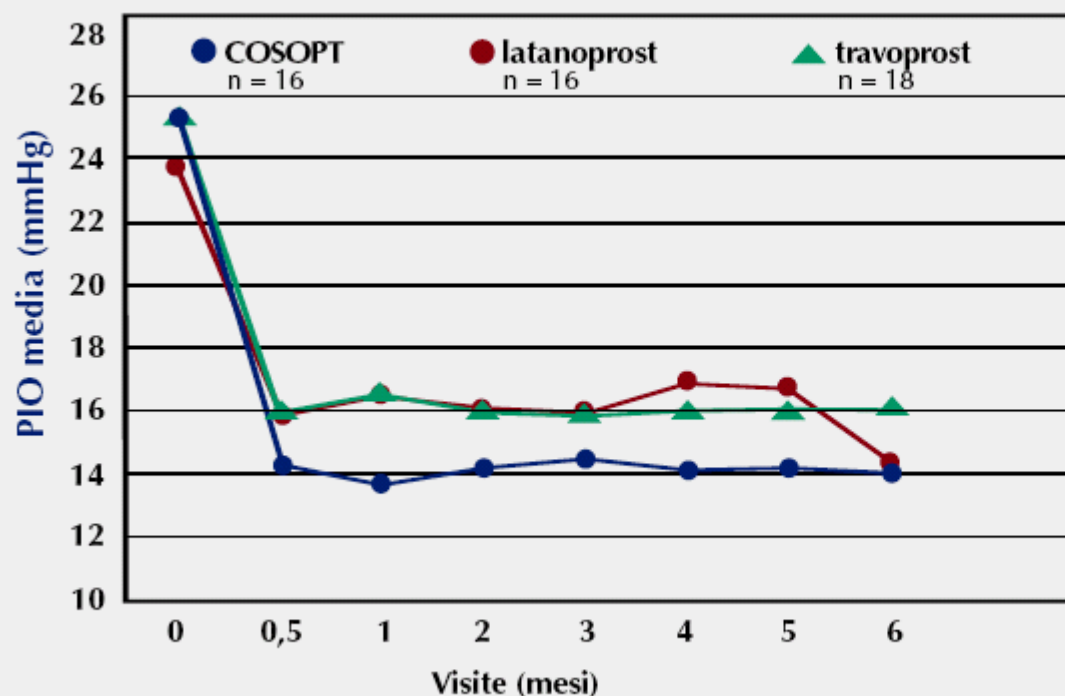
ADD-ON a
Latanoprost di
DORZOLAMIDE/
TIMOLOLO in pazienti
non adeguatamente
controllati
con Latanoprost *

-5,9
mmHg
(25%)

-6,5
mmHg
(29%)

E nei pazienti con
Pseudoesfoliazione ?

Controllo della PIO con la combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO *in pazienti con PEX*



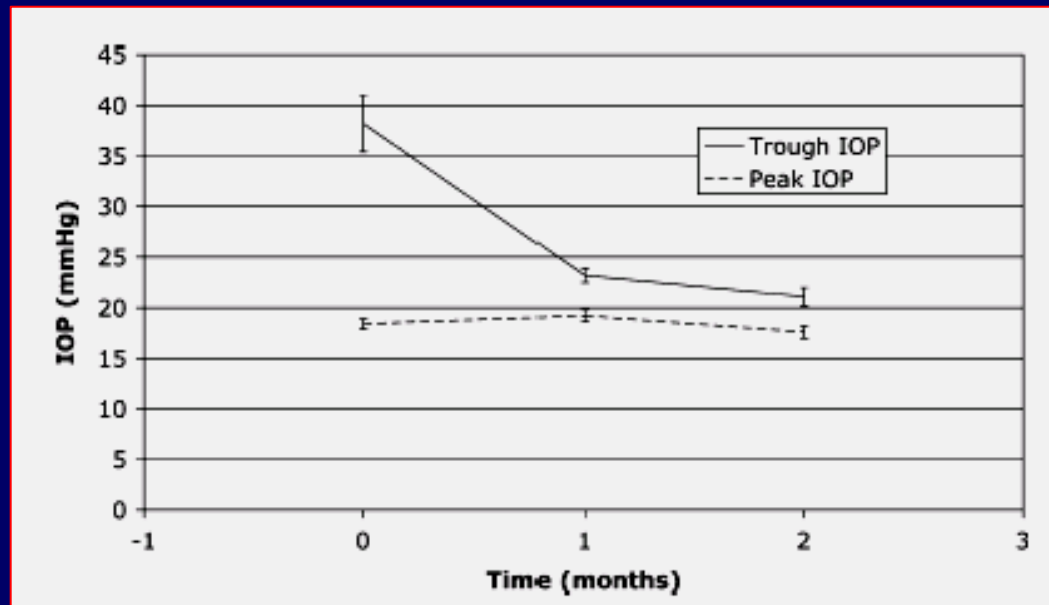
Tratto da Parmaksiz et al²

-11,5
mmHg
dal basale
44,7%

- ✓ combinazione fissa Dorzolamide/Timololo ha prodotto una riduzione media della PIO significativamente maggiore rispetto a travoprost e latanoprost dopo 6 mesi di trattamento ($p < 0,05$)

E nei pazienti con pressioni
basali molto elevate ?

Controllo PIO con combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO *in pazienti con PIO elevata al basale*



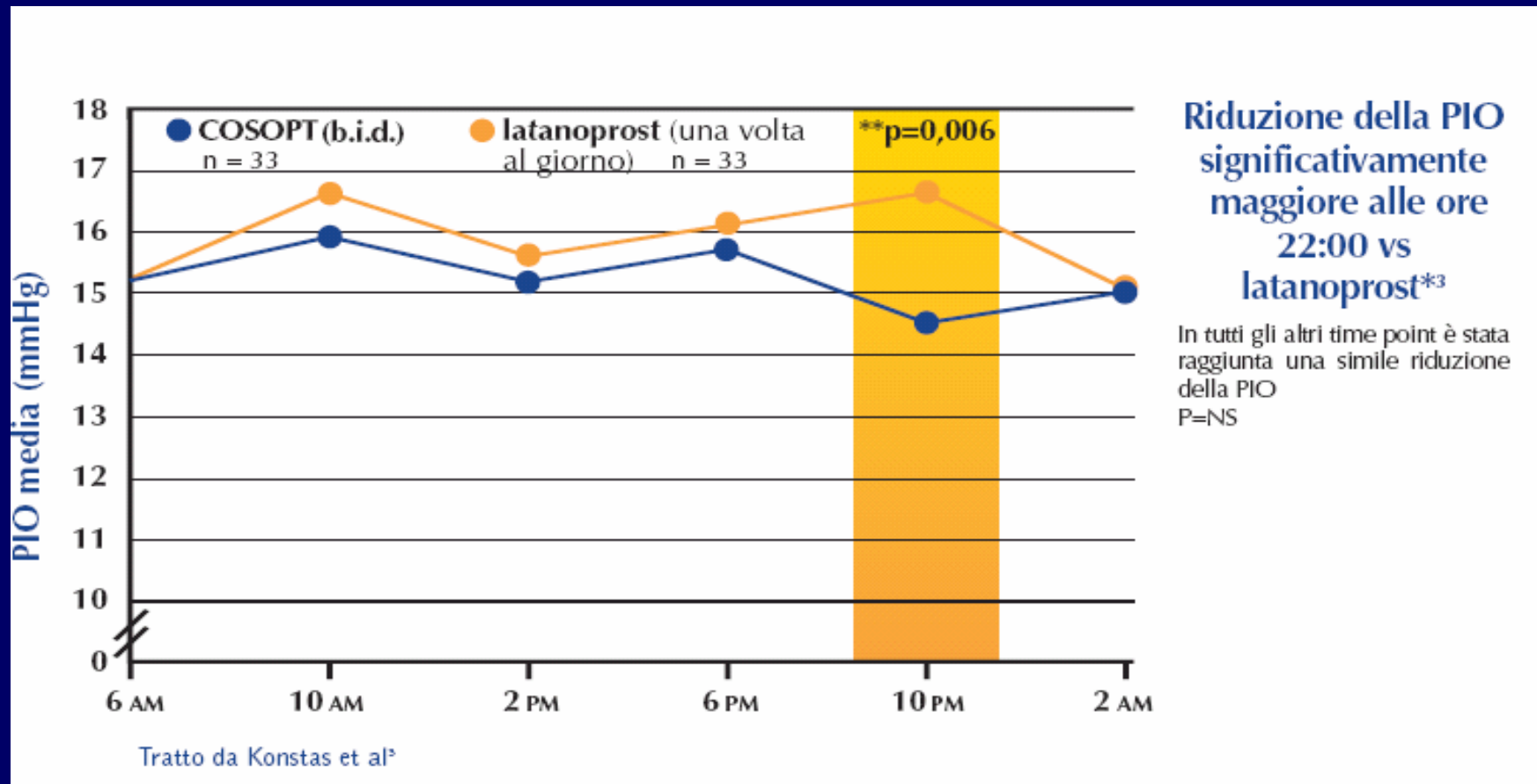
-19,9
mmhg

- IOP media al basale: 37.5 mmHg (+/-1 mmHg)
- IOP (al peak) dopo due mesi di terapia con Dorzolamide/Timololo: 17.6 mmHg +/-0.6 mmHg (p<0.001 vs basale).

Henderer JD et al; J Glaucoma 2005;14:267-270

La riduzione pressoria dura
quanto deve ?

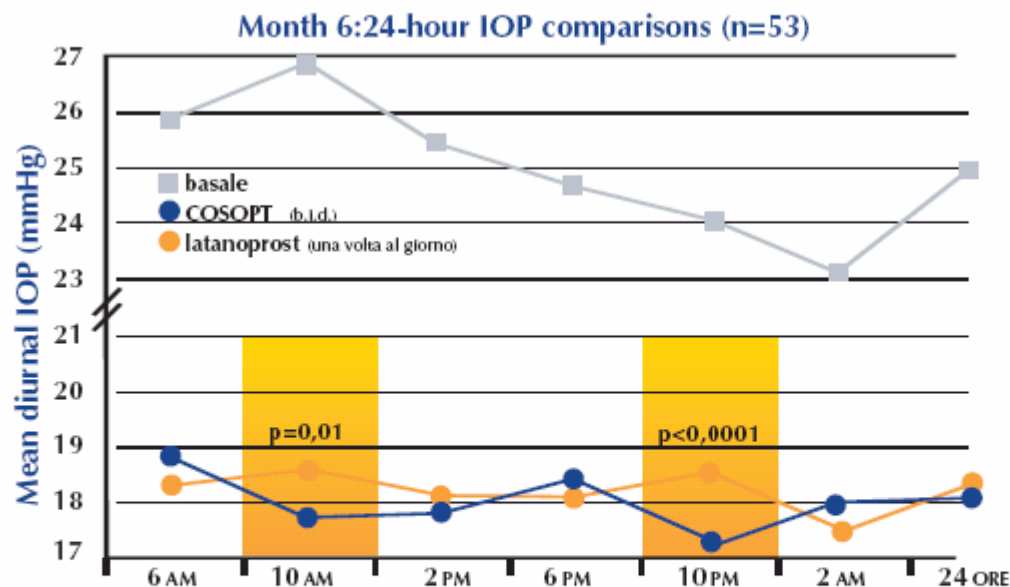
Controllo della PIO nelle 24 ore con la combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO



Konstas AGP, et al. *Ophthalmology* 2003

- ✓ L'associazione fissa Dorzolamide/Timololo ha mantenuto un controllo costante della PIO nelle 24 ore

Controllo della PIO nelle 24 ore con la combinazione fissa DORZOLAMIDE/TIMOLOLO



Riduzione della PIO significativamente maggiore alle ore 10 e alle ore 22 vs latanoprost⁵

La PIO media nelle 24 ore è stata statisticamente sovrapponibile tra i 2 gruppi

Tratto da Kozobolis et al⁵

In uno studio clinico 53 pazienti sono stati randomizzati a ricevere sia la COMBINAZIONE FISSA DORZOLAMIDE/TIMOLOLO due volte al giorno o placebo una volta al giorno al mattino o latanoprost una volta al giorno la sera, dopo un periodo di wash-out di 6 settimane. I pazienti sono stati trattati in singolo-cieco per 6 mesi con il primo trattamento, è stato poi effettuato un cross-over al trattamento opposto per altri 6 mesi. Alla visita basale, così come alla fine di ogni periodo di trattamento, i pazienti sono stati sottoposti ad una curva tonometrica giornaliera con tonometro di Goldman ai seguenti time points: 6.00, 10.00, 14.00, 18.00, 22.00 e 2.00



La combinazione funziona
almeno come i due dati
separatamente ?...
O è meglio?

$$1 + 1 = 3$$

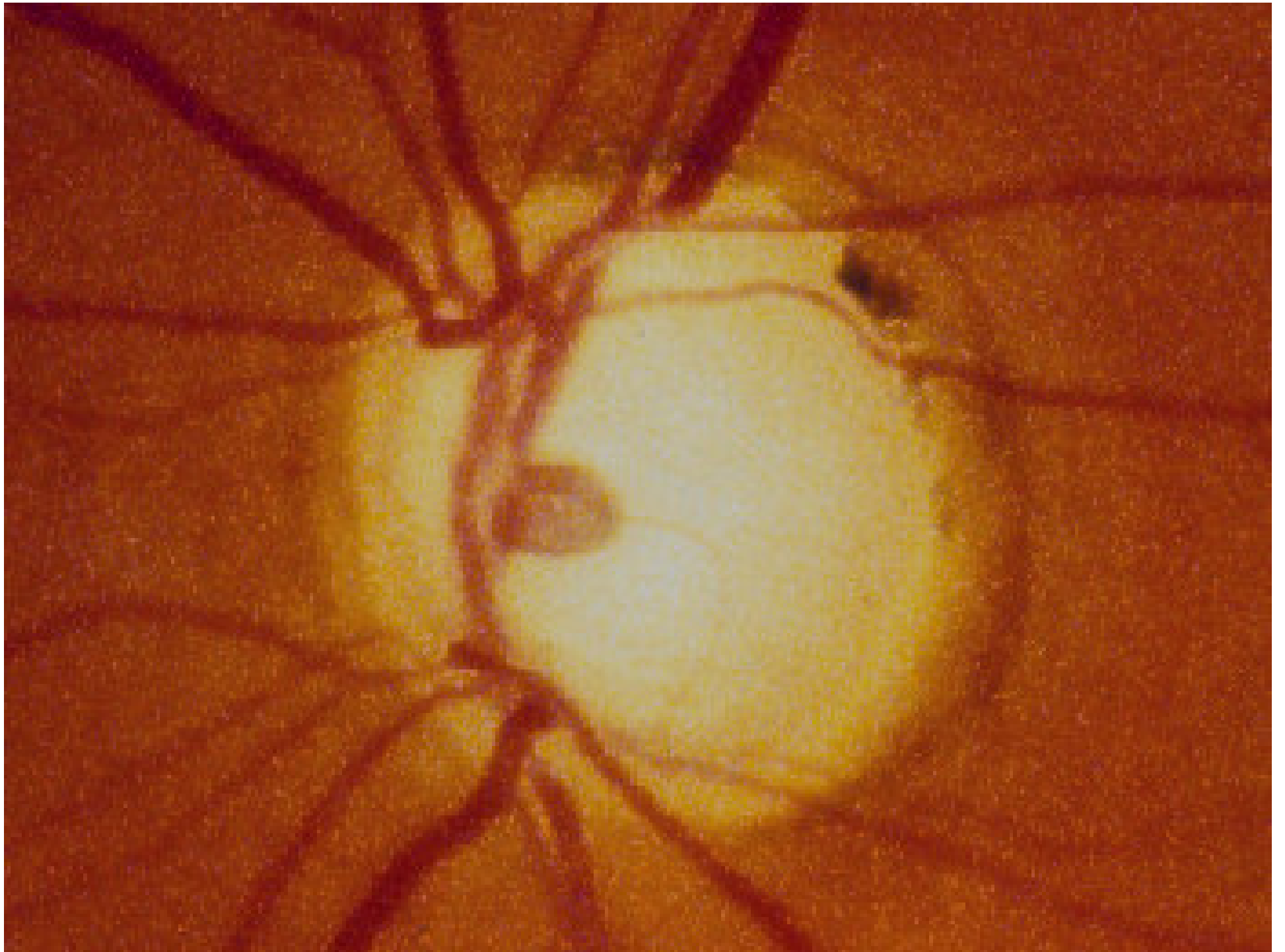
- La prima indicazione per l'utilizzazione di una combinazione fissa è il fatto che questa produca un risultato terapeutico superiore a quello ottenibile con l'uso delle singole componenti instillate separatamente

Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS;

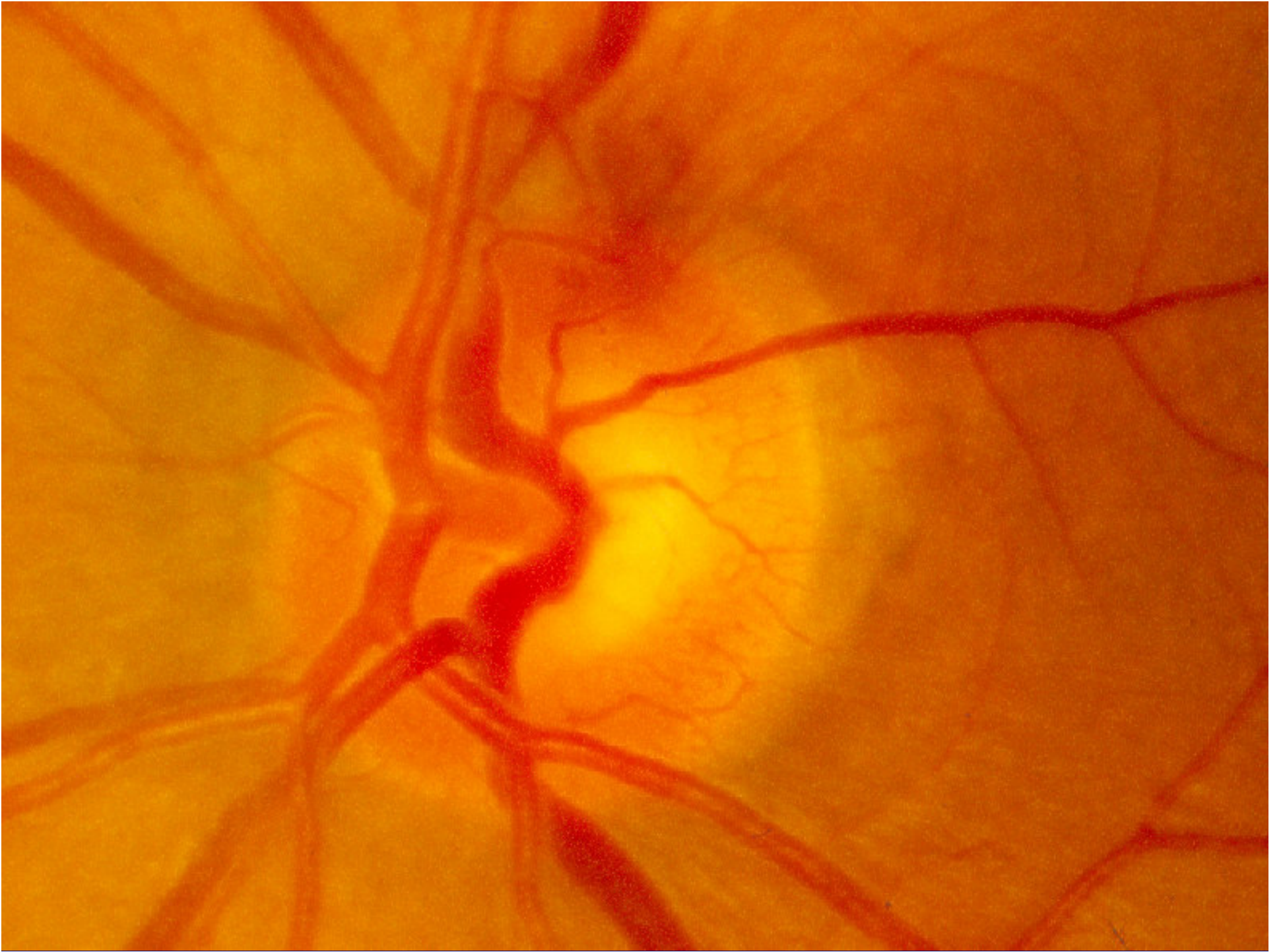
Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol (.5% Timoptic)-- a randomized controlled trial and a replacement study. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics Volume 29 Issue 4 Page 375 - August 2004

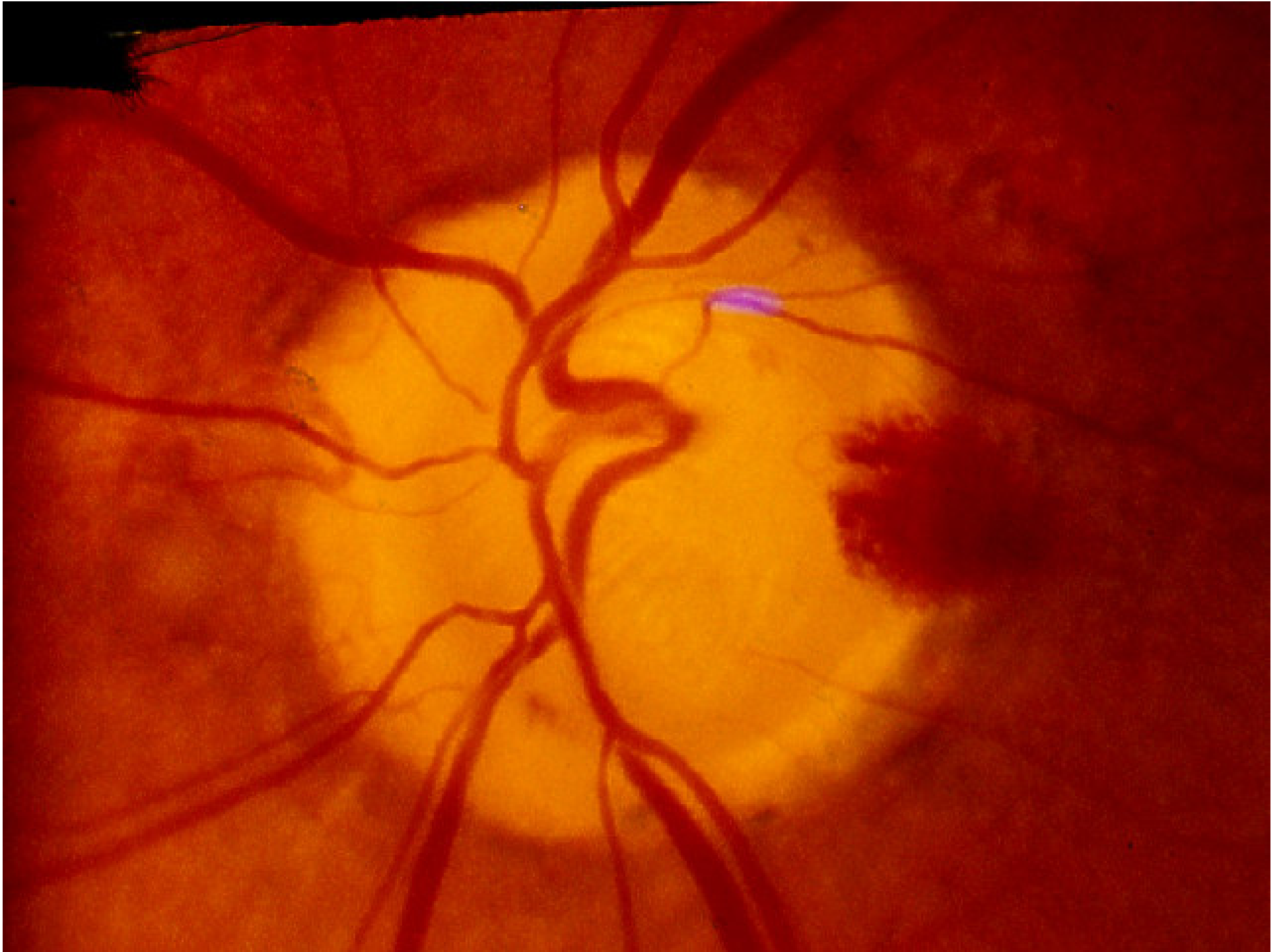
CONCLUSION: The results of the randomized trial indicate that:

- **the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) was as effective as its components in controlling IOP**, confirming results seen in phase 3 clinical trials.
- utilization of the **combination drug offered a statistically significant additional IOP reduction ($P < 0.0001$)**, which duplicates results from previous replacement studies.

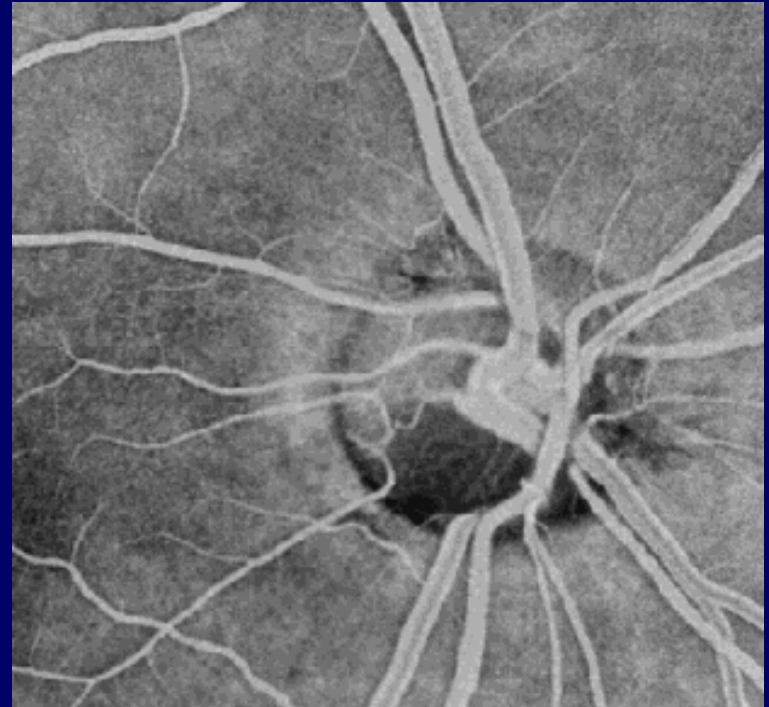












Flusso Ematico Oculare e Glaucoma

Eziologia e progressione della neuropatia glaucomatosa non sono soltanto pressione dipendenti ma anche correlati al flusso ematico della testa del nervo ottico ¹

- ✓ Il flusso oculare è finemente regolato per adattarsi alle variazioni dei bisogni metabolici durante il cambiamento della funzione visiva, per compensare il variare delle pressioni di perfusione e, infine, per mantenere la temperatura costante a livello posteriore dell'occhio⁽²⁾

1. Linee Guida EGS 2003. Ch 1-33

2. Flammer J, et al. *Prog Ret Eye Res* 2002;21:359-393



**Pressione
Intra Oculare**



**Flusso
Ematico**



**Blocco flusso
assoplasmatico**



Ischemia



**MORTE DELLA CELLULA
GANGLIONARE**

Flusso ematico oculare e Glaucoma

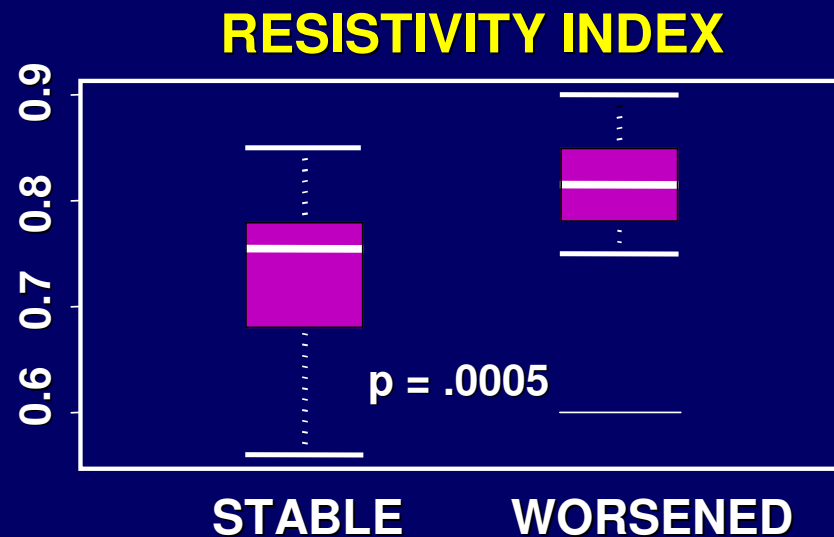
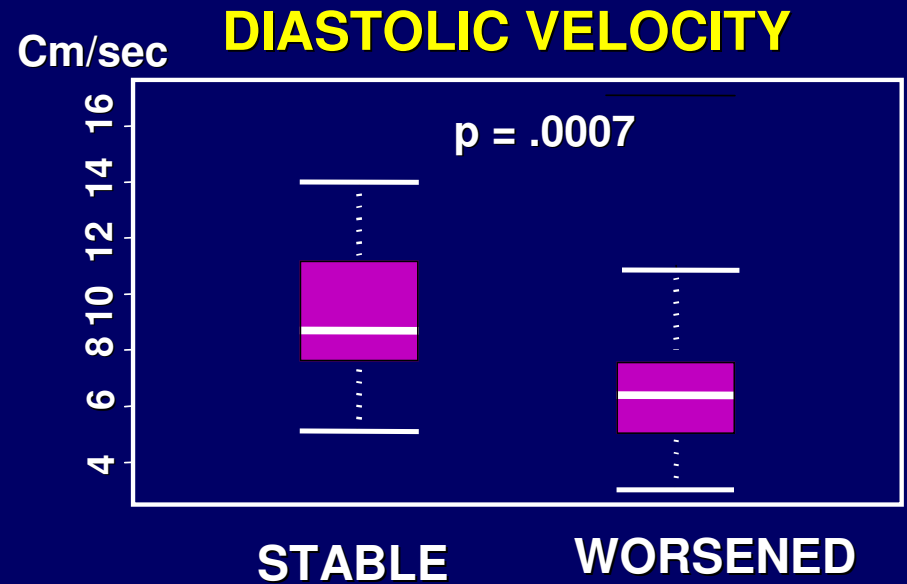
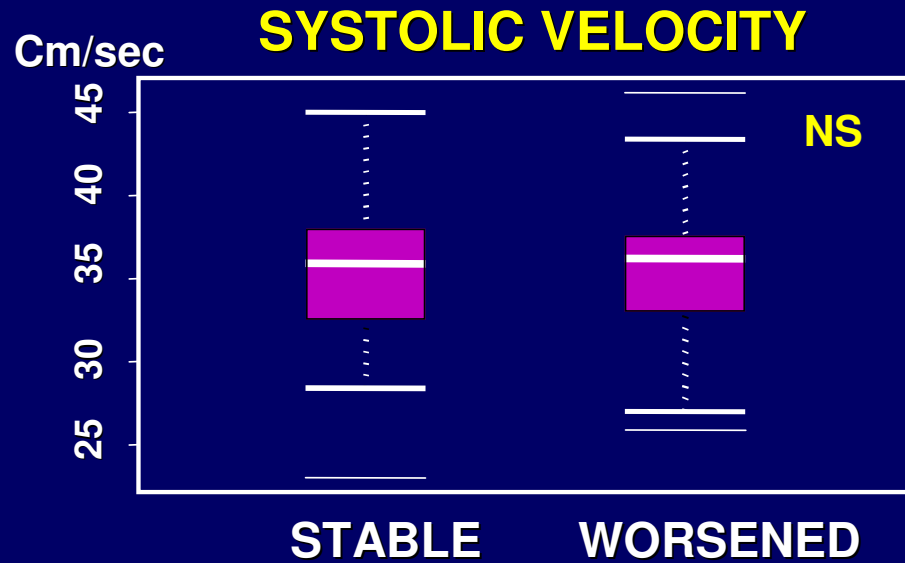
Eziologia e progressione della neuropatia glaucomatosa non sono soltanto pressione-dipendenti ma sono anche correlati al flusso ematico della testa del nervo ottico⁽¹⁾

- ✓ La riduzione dell'OBF spesso precede il danno,
 - ✓ le alterazioni emodinamiche possono essere almeno parzialmente primarie e non solo secondarie ad un aumento della PIO⁽²⁾
- ✓ La principale causa di questa riduzione è una disregolazione vascolare che induce sia una riduzione della pressione di perfusione sia un'insufficiente autoregolazione⁽²⁾
- ✓ Ciò, può condurre ad una perfusione oculare instabile e, quindi, all'ischemia e al danno da riperfusione⁽²⁾

1. Linee Guida EGS 2003. Ch 1-33

2. FlammerJ, et al. Progress in Retinal and Eye Research 2002;21:359-393

OPHTHALMIC ARTERY

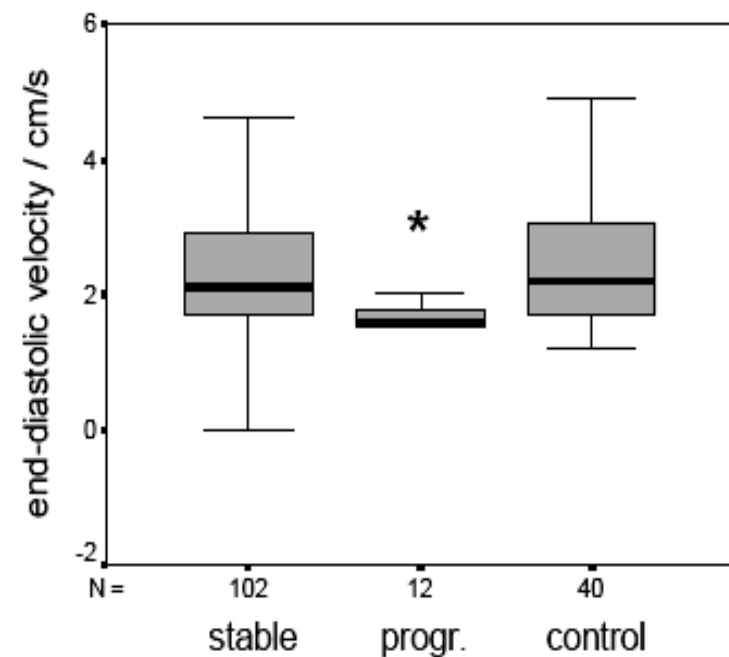
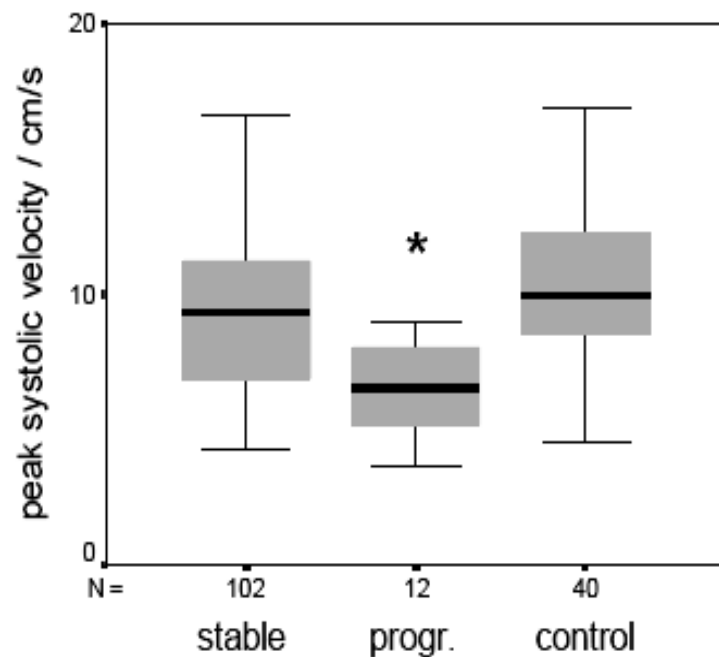


Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery

Oliver Zeitz, Peter Galambos, Lars Wagenfeld, Anne Wiermann, Patricia Wlodarsch, Ralph Praga, Eike T Matthiessen, Gisbert Richard and Klemm Maren

Br. J. Ophthalmol. published online 6 Jul 2006;

A



Correlazione tra flusso ematico oculare e progressione del danno glaucomatoso

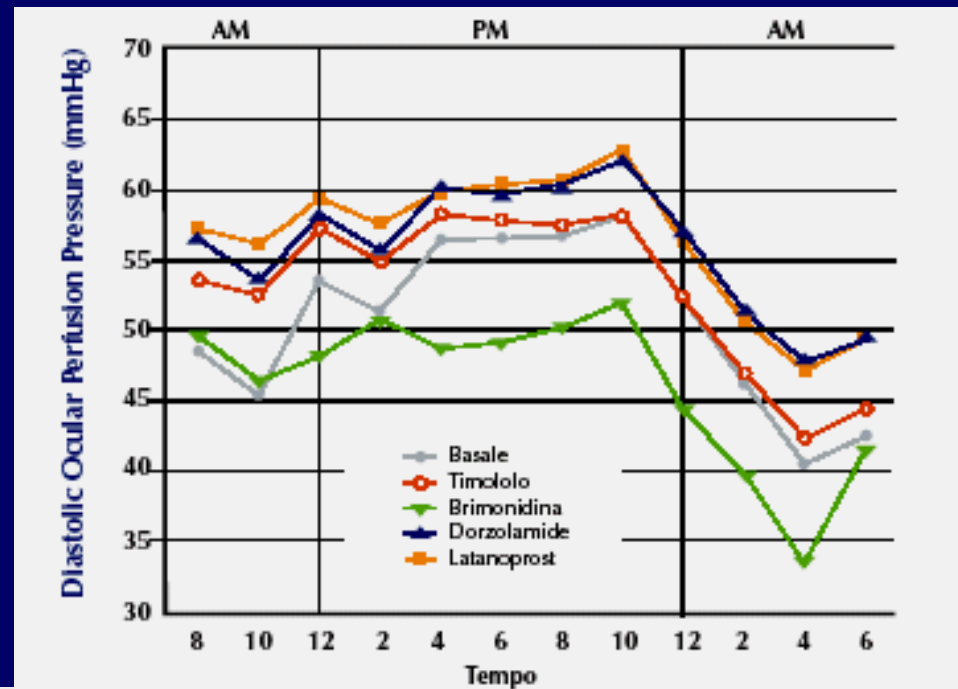
- La progressione del glaucoma sembra essere correlata alla riduzione delle velocità del flusso ematico a livello retrobulbare.
- Pazienti con una progressione del glaucoma hanno mostrato valori di PSV ed EDV a livello delle arterie ciliari posteriori brevi (SPCA) e di PSV a livello dell'arteria centrale della retina (CRA) significativamente più bassi rispetto ai pazienti con un quadro stabile di malattia e ai controlli.

Correlazione tra flusso ematico oculare e progressione del danno glaucomatoso

- La riduzione del flusso ematico in corrispondenza dei vasi retrobulbari sembra essere strettamente associato alla progressione del danno al campo visivo (CV) nei pazienti con POAG
- Gli indici di resistenza (RI) misurati con il CDI a livello dell'arteria oftalmica (OA) e delle arterie ciliari posteriori brevi (SPCA) potrebbero rappresentare dei fattori predittivi per la progressione del danno al CV nei pazienti con POAG.
- Nei pazienti con una progressione del danno i valori medi dell'RI a livello dell'OA e delle SPCA sono più alti rispetto a quelli rimasti stabili ($p < 0.0001$).

Effetto degli ipotonizzanti oculari sulla Pressione di Perfusione Oculare

- I farmaci in studio hanno influenzato in maniera diversa la PIO circadiana ed il profilo della Pressione Arteriosa Sistemica con conseguenti diversi effetti sulla PPDO*
- la Dorzolamide ha mantenuto invariati i valori di PAD** e ridotto la PI, con conseguente aumento significativo della PPDO* media



Mean 24-Hour Systolic and Diastolic BP by Antiglaucomal Drugs

	Basale	Timololo	Brimonidina	Dorzolamide	Latanoprost
Systolic BP	125,1 ± 4,5	121,8 ± 4,4	116,8 ± 4,5	124,5 ± 4,5	124,5 ± 4,2
Diastolic BP	73,6 ± 4,5	70,6 ± 4,3	64,5 ± 4,6	73,7 ± 4,3	73,3 ± 4,5

Data are expressed as mean Hg ± SD

*PPDO= Pressione di perfusione Diastolica Oculare

** PAD=Pressione Arteriosa Sistemica Diastolica

**Possono alcuni farmaci migliorare
Il flusso ematico oculare
indipendentemente dalla PIO?**

Panoramica degli effetti su OBF delle terapie comunemente in uso per l'abbassamento della PIO

Farmaco	Sito di Misurazione	Effetto su OBF
Beta Bloccanti	Retrobulbare	↔
	Coroide	↑ ↔
	Rima neuroretinica	↔
	Retina	↔
Brimonidina	Retrobulbare	↔
	Rima neuroretinica	↔
Latanoprost	Retrobulbare	↔
	Coroide	↑
	Retina	↔
Dorzolamide o Combinazione fissa Dorzolamide/Timololo	Retrobulbare	↑ ↔
	Coroide	↑
	Rima neuroretinica	↑
	Retina	↑
	Autoregolazione retinica	↑

↑ = Aumento

↔ = Nessun effetto

Lesk M. Dati presentati al Congresso Mondiale sul Glaucoma. Vienna, 2005

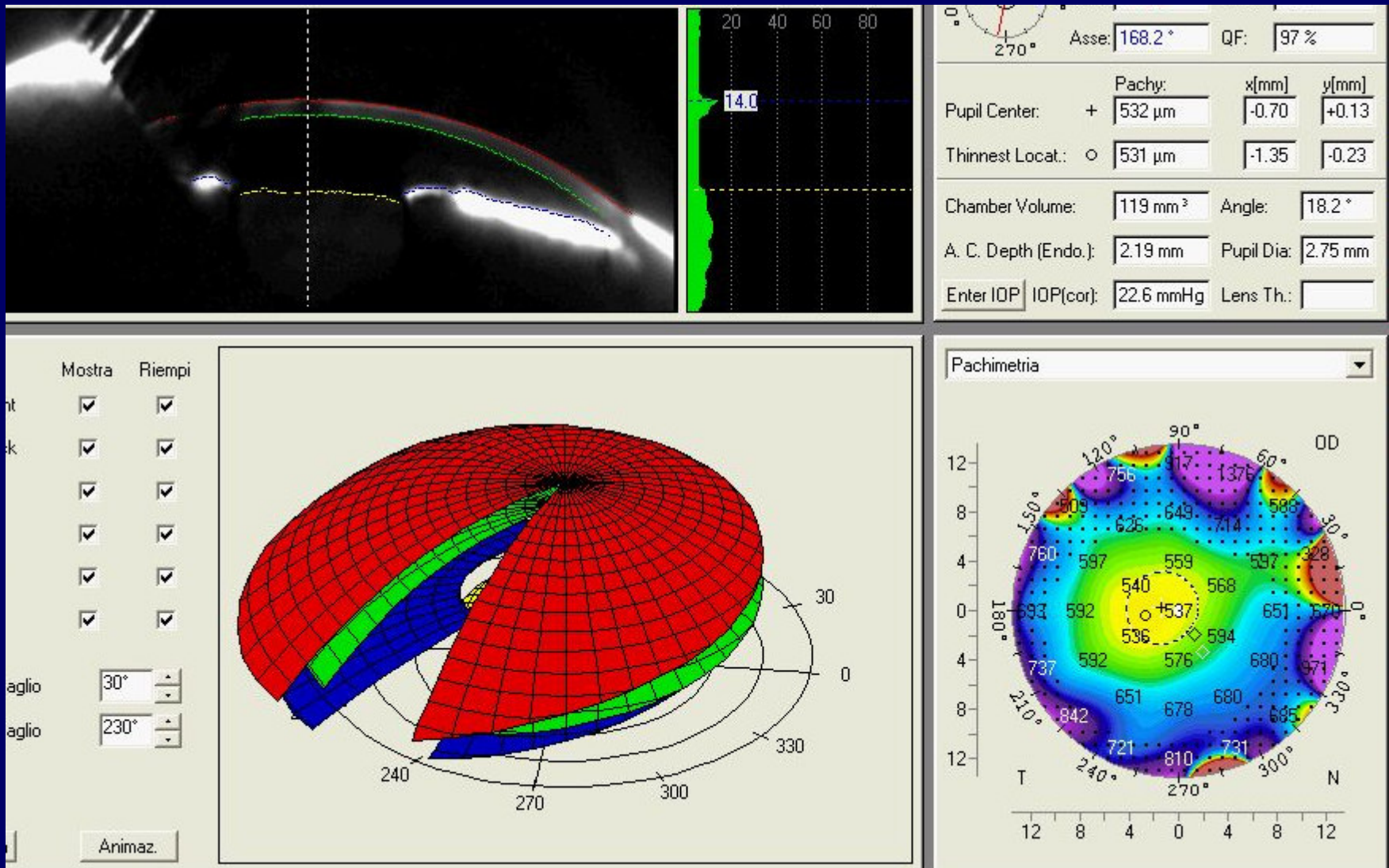
Publicazioni che indicano un'attività della Dorzolamide sul Flusso Oculare (1)

- 1: Siesky B, Harris A, Sines D, Rechtman E, Malinovsky VE, McCranor L, Yung CW, Zalish M. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):353-61.
- 2: Costagliola C, Campa C, Parmeggiani F, Incorvaia C, Perri P, D'Angelo S, Lamberti G, Sebastiani A. Effect of 2% dorzolamide on retinal blood flow: a study on juvenile primary open-angle glaucoma patients already receiving 0.5% timolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Sep 19;
- 3: Uva MG, Longo A, Reibaldi M, Reibaldi A. The effect of timolol-dorzolamide and timolol-pilocarpine combinations on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jun;141(6):1158-60.
- 4: Simsek T, Yanik B, Conkbayir I, Zilelioglu O. Comparative analysis of the effects of brimonidine and dorzolamide on ocular blood flow velocity in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Apr;22(2):79-85.
- 5: Martinez A, Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jan;22(1):67-73.
- 6: Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Rainer G, Buehl W, Aggermann T, Kolodjaschna J, Weigert G, Polska E, Eichler HG, Vass C, Schmetterer L. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2005 Oct;89(10):1293-7.
- 7: Zeitz O, Matthiessen ET, Reuss J, Wiermann A, Wagenfeld L, Galambos P, Richard G, Klemm M. Effects of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide [SRCTN18873428]. *BMC Ophthalmol.* 2005 Apr 5;5(1):6.
- 8: Pedersen DB, Koch Jensen P, la Cour M, Kiilgaard JF, Eysteinnsson T, Bang K, Wiencke AK, Stefansson E. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 Feb;43(2):163-8. Epub 2004 Nov 30.
- 9: Januleviciene I, Harris A, Kagemann L, Siesky B, McCranor L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004 Dec;82(6):730-7.
- 10: Faingold D, Hudson C, Flanagan J, Guan K, Rawji M, Buys YM, Trope GE. Assessment of retinal hemodynamics with the Canon laser blood flowmeter after a single dose of 2% dorzolamide hydrochloride eyedrops. *Can J Ophthalmol.* 2004 Aug;39(5):506-10.
- 11: Arend O, Harris A, Wolter P, Remky A. Evaluation of retinal haemodynamics and retinal function after application of dorzolamide, timolol and latanoprost in newly diagnosed open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003 Oct;81(5):474-9.
- 12: Klemm M, Zeitz O, Reuss J, Matthiessen ET, Richard G. [Therapy of normal tension glaucoma: effect of brinzolamide on ocular haemodynamics] *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2003 May;220(5):330-3.
- 13: Harris A, Migliardi R, Rechtman E, Cole CN, Yee AB, Garzosi HJ. Comparative analysis of the effects of dorzolamide and latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2003 Jan-Feb;13(1):24-31.
- 14: Reber F, Gersch U, Funk RW. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003 Feb;41(2):140-8. Epub 2002 Dec 24.
- 15: Manni G, Centofanti M, Gregori D, Oddone F, Scipioni M, Migliardi R, Bucci MG. The pulsatile ocular blood flow behaviour in open angle glaucoma patients after replacing timolol therapy with timolol and dorzolamide fixed combination: preliminary study. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2002;236:55-6. No abstract available.
- 16: Bergstrand IC, Heijl A, Harris A. Dorzolamide and ocular blood flow in previously untreated glaucoma patients: a controlled double-masked study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Apr;80(2):176-82.
- 17: Galassi F, Sodi A, Renieri G, Ucci F, Pieri B, Harris A, Siesky B. Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar hemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2002 Mar-Apr;216(2):123-8.
- 18: Herkel U, Pfeiffer N. [Innovative glaucoma therapy. Glaucoma therapy with topical carbonic anhydrase inhibitors] *Ophthalmologe.* 2001 Oct;98(10):929-33. German.
- 19: Harris A, Jonescu-Cuypers CP, Kagemann L, Nowacki EA, Garzosi H, Cole C, Martin B. Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0.5% on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001 Oct;132(4):490-5.

Pubblicazioni che indicano un'attività della Dorzolamide sul Flusso Oculare (2)

- 20: Avunduk AM, Sari A, Akyol N, Ozturk O, Kapicioglu Z, Erdol H, Imamoglu HI. The one-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2001 Sep-Oct;215(5):361-5.
- 21: Bernd AS, Pillunat LE, Bohm AG, Schmidt KG, Richard G. [Ocular hemodynamics and visual field in glaucoma treated with dorzolamide] *Ophthalmologie*. 2001 May;98(5):451-5. German.
- 22: Brogliatti B, Rolle T, Vizzeri GM, Cipullo D. Comparison of the efficacy on intraocular pressure and retinal blood flow of a beta-blocker (timolol maleate) against the fixed association of a topical carbonic anhydrase (dorzolamide) and a beta-blocker (timolol maleate). *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;(232):47-9. No abstract available.
- 23: Herkel U, Pfeiffer N. Update on topical carbonic anhydrase inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001 Apr;12(2):88-93. Review.
- 24: Harris A, Arend O, Chung HS, Kagemann L, Cantor L, Martin B. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):430-4.
- 25: Barnes GE, Li B, Dean T, Chandler ML. Increased optic nerve head blood flow after 1 week of twice daily topical brinzolamide treatment in Dutch-belted rabbits. *Surv Ophthalmol*. 2000 Jan;44 Suppl 2:S131-40.
- 26: Schmidt KG, von Ruckmann A, Becker R, Pillunat LE. [Ocular pulse amplitude, intraocular pressure and beta blocker/carbonic anhydrase inhibition in combined therapy of primary open-angle glaucoma] *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1999 Dec;215(6):361-6. German.
- 27: Sugrue MF. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2000 Jan;19(1):87-112. Review.
- 28: Tamaki Y, Araie M, Muta K. Effect of topical dorzolamide on tissue circulation in the rabbit optic nerve head. *Jpn J Ophthalmol*. 1999 Sep-Oct;43(5):386-91.
- 29: Stewart WC. Perspectives in the medical treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999 Apr;10(2):99-108. Review.
- 30: Harris A, Arend O, Kagemann L, Garrett M, Chung HS, Martin B. Dorzolamide, visual function and ocular hemodynamics in normal-tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999 Jun;15(3):189-97.
- 31: Pillunat LE, Bohm AG, Koller AU, Schmidt KG, Klemm M, Richard G. Effect of topical dorzolamide on optic nerve head blood flow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Jun;237(6):495-500.
- 32: Martinez A, Gonzalez F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 May;40(6):1270-5.
- 33: Schmidt KG, von Ruckmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high-tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jul;82(7):758-62.
- 34: Schmidt KG, Dick B, von Ruckmann A, Pillunat LE. [Ocular pulse amplitude and local carbonic anhydrase inhibition] *Ophthalmologie*. 1997 Sep;94(9):659-64. German.
- 35: Grunwald JE, Mathur S, DuPont J. Effects of dorzolamide hydrochloride 2% on the retinal circulation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Jun;75(3):236-8.
- 36: Balfour JA, Wilde MI. Dorzolamide. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1997 May;10(5):384-403. Review.
- 37: Harris A, Arend O, Arend S, Martin B. Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Dec;74(6):569-72.

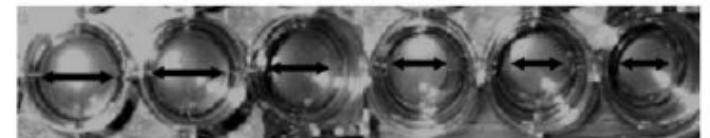
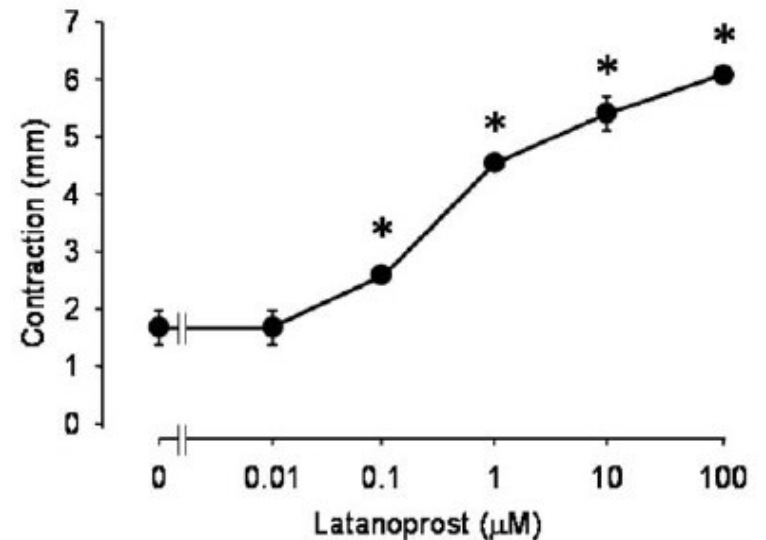
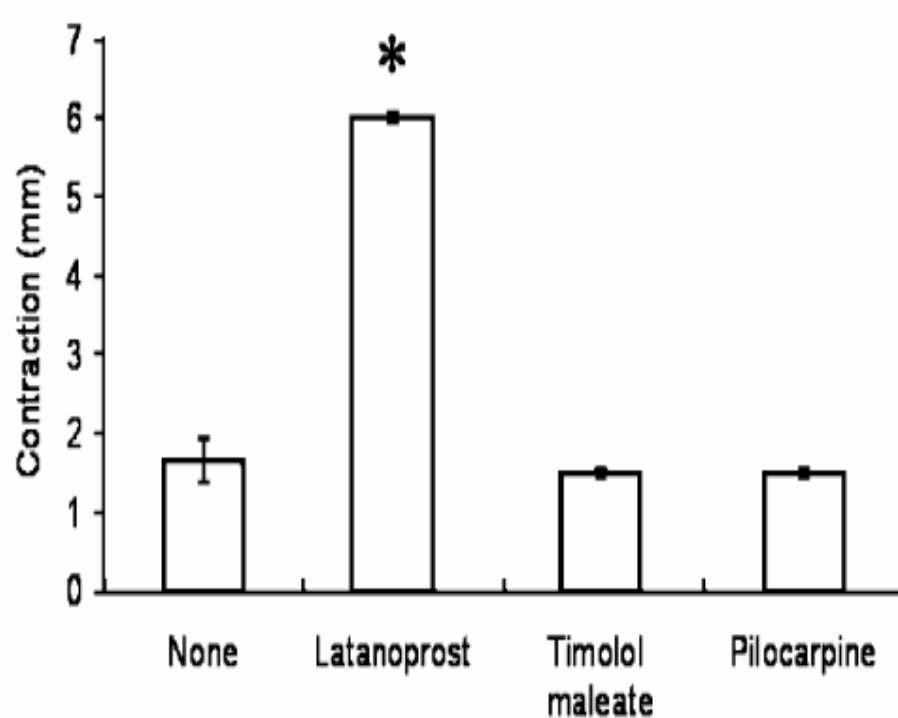
E lo Spessore Corneale ?



Effects of Antiglaucoma Drugs on Collagen Gel Contraction Mediated by Human Corneal Fibroblasts

Yang Liu, MD,* Ryoji Yanai, MD, PhD,* Ying Lu, MD, PhD,*† Shinji Hirano, MD, PhD,*
Takeshi Sagara, MD, PhD,* and Teruo Nishida, MD, DSc*

J Glaucoma • Volume 15, Number 3, June 2006



Latanoprost (μM): 0 0.01 0.1 1 10 100

Effects of Antiglaucoma Drugs on Collagen Gel Contraction Mediated by Human Corneal Fibroblasts

Yang Liu, MD, Ryoji Yanai, MD, PhD,* Ying Lu, MD, PhD,*† Shinji Hirano, MD, PhD,* Takeshi Sagara, MD, PhD,* and Teruo Nishida, MD, DSc**

J Glaucoma • Volume 15, Number 3, June 2006

Results: Latanoprost stimulated collagen gel contraction mediated by corneal fibroblasts in a concentration- and time-dependent manner, whereas timolol maleate and pilocarpine had no such effect. None of the 3 drugs affected collagen degradation by corneal fibroblasts or exhibited cytotoxicity at concentrations as high as 100 μ M.

Conclusions: Among the antiglaucoma drugs examined, only latanoprost stimulated collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblasts. This action of latanoprost might affect corneal shape and thereby influence measurement of intraocular pressure.

Comparison of the corneal effects of Latanoprost, Fixed combination Latanoprost-Timolol and Timolol

- Valutazione ad una anno degli effetti sulla densità delle cellule endoteliali

Treatment	No. of Patients	Screening	On Treatment	Change from Screening*	% Change from Screening*
6 mos					
Latanoprost	118	2507 (268)	2529 (265)	22 (69)	0.9 (2.7)
Fixed combination	111	2537 (304)	2563 (305)	26 (74)	1.1 (3.0)
Timolol	114 [†]	2537 (316)	2557 (304)	15 (44)	0.7 (1.9)
12 mos					
Latanoprost	118	2507 (268)	2514 (262)	7 (57)	0.3 (2.2)
Fixed combination	111	2537 (304)	2539 (298)	2 (43)	0.1 (1.8)
Timolol	116	2537 (316)	2534 (311)	-3 (64)	0.0 (2.5)

Results are given in mean (standard deviation). Number of patients in the intention-to-treat population.

*Change from screening and percent change from screening are calculated on the basis of the mean of each patient's individual changes.

[†]Two patients in the timolol group had no 6 month data and no on-treatment endothelial cell density data before month 6 to carry forward. These patients had month 12 data and were included in the intention-to-treat analysis.

Comparison of the corneal effects of Latanoprost, Fixed combination Latanoprost-Timolol and Timolol

- Valutazione ad un anno degli effetti sul CCT

Treatment	No. of Patients	Screening	On Treatment	Change from Screening*	% Change from Screening*
6 mos					
Latanoprost	118	0.569 (0.039)	0.565 (0.037)	-0.003 (0.014)	-0.5 (2.3)
Fixed combination	112	0.562 (0.039)	0.557 (0.040)	-0.005 (0.013)	-0.9 (2.4)
Timolol	115 [†]	0.560 (0.041)	0.562 (0.042)	0.002 (0.014)	0.4 (2.5)
12 mos					
Latanoprost	118	0.569 (0.039)	0.562 (0.038)	-0.006 (0.014)	-1.1 (2.5)
Fixed combination	112	0.562 (0.039)	0.556 (0.038)	-0.006 (0.011)	-1.0 (2.0)
Timolol	116	0.560 (0.041)	0.561 (0.038)	0.001 (0.016)	0.2 (3.1)

Results are given in mean (\pm standard deviation). Number of patients in the intention-to-treat population.

*Change from screening and percent change from screening are calculated on the basis of the mean of each patient's individual changes.

[†]One patient in the timolol group had no 6 month data and no on-treatment endothelial cell density data before 6 months to carry forward. This patient had 12 month data and was included in the intention-to-treat analysis.

Latanoprost e la combinazione Latanoprost/Timololo hanno dimostrato simili effetti corneali dopo 1 aa di trattamento

Impact of prostaglandin-F(2alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness- a cross sectional study on 403 eyes

- **L'uso di PG ha determinato una riduzione dello spessore corneale significativa a 12 mesi.**

Le misurazioni del CCT sono state eseguite con pachimetro ad ultrasuoni (Tomey AL-2000).

- L'effetto potrebbe essere attribuito all'azione delle PG sulla matrice extracellulare dello stroma corneale attraverso una stimolazione delle metalloproteinasi.
- Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra CCT e la diagnosi (POAG, OHT, NTG e controlli), razza, potere corneale centrale e pressione intraoculare nell'analisi multivariata.

Corneal Effects of Prostaglandin Analogues

V.Pathak-Ray¹, C.Kranemann¹, I.Ahmed^{1,2}, J.Flanagan^{1,3}, C.Birt¹.

¹Ophthalmology and Vision Sciences, University of Toronto, Toronto, ON, Canada;

²Ophthalmology, University of Utah, Salt Lake City, UT; ³Optometry, University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada.

- **Results:**

The study included 74 eyes of 44 patients; 14 patients were included as control.

- mean baseline GAT was 21.27 mmHg (SD 6.65). GAT at one month was 15.3 mmHg, (SD 3.36) and at two months 16.39 mmHg, (SD 5.29).
- **Corneal thickness was found to be significantly reduced at two months (mean 533.87, SD 39.68) following baseline (mean 542.02, SD 41.57) for the PA group (p<0.001),**
 - whereas corresponding values for controls was not significant (baseline 560.31, SD 46.33, and at two months 553.31, SD 51.23), p=0.071.
- **Corneal hysteresis was significantly different for the PA group at one month (4.29, SD 1.63) and at two months (4.65, SD 2.38) when compared to baseline (5.29, SD 2.0) (p<0.001 and p=0.006).**
 - Control subjects showed no difference (baseline 5.07, SD 1.45; one month 5.76, SD 1.94; two months 5.23, SD 2.1), (p=0.084 and p=0.627 respectively).

- **Conclusions:**

Prostaglandin analogues appear to cause thinning of the cornea and an increase in corneal hysteresis after two months of use.

Vantaggi della combinazione fissa Dorzolamide-Timololo

- Efficacia sul tono
- Sinergismo delle preparazioni sull'efficacia tonometrica ($1+1=3$)
- Vantaggi sul flusso oculare portati dalla dorzolamide
- Certezza della copertura nelle 24 ore
- Buona tollerabilità (migliore di quella dei preparati singoli)
- Nessun effetto "significativo" sullo spessore corneale
- Scarsi problemi "estetici"
- Milioni di pazienti trattati nel mondo



Grazie !

Jim Lambie, 2004