

Primer Açık Açılı Glokom ve Oküler Hipertansiyonda Travoprost ve Latanoprostun Karşılaştırmalı Prospektif Klinik Çalışması*

Ekrem Kurnaz (*), Anıl Kubaloğlu (**), Eda Evliyaoğlu (***), Yasin Yılmaz (***), Yusuf Özertürk (****)

ÖZET

Amaç: Primer Açık Açılı Glokom(PAAG) veya Oküler Hipertansiyon(OH) da travoprost (Travatan) ve latanoprost (Xalatan) tedavisinin göz içi basıncını düşürmedeki etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmak.

Metod: Her iki gözünde PAAG veya OH olan 50 hastanın 100 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların bir gözüne travoprost %0.004 diğer gözüne latanoprost %0.005 günde birer kez uygulandı. Hastalar en az 3 ay süre ile izlendi. Bu dönemde göz içi basıncı (GİB) ölçümleri yapıldı ve oküler komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Çalışma öncesi travoprost grubunda ortalama 26.34 ± 2.81 mm Hg olan GİB; latanoprost grubunda 25.24 ± 2.79 mmHg idi. Travoprost grubunda 2.haftada ortalama 18.18 ± 1.70 , 1.ayda 17.46 ± 2.14 , 2.ayda 17.65 ± 2.28 ve 3.ayda 17.67 ± 2.34 mmHg idi. Aynı değerler latanoprost grubu için sırasıyla 2.haftada 17.74 ± 20.7 , 1.ayda 16.76 ± 2.21 , 2.ayda 17.39 ± 2.00 ve 3.ayda 17.13 ± 1.97 mmHg idi. Her iki grupta da bazale göre GİB düşüşleri anlamlı ($P < 0.001$) olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($P > 0.05$). En çok karşılaşılan oküler yan etki her iki grupta da oküler hiperemi idi.

Sonuç: Aynı hastanın her iki gözünde 3 ay süre ile yapılan bu çalışmada GİB'ni düşürmede travoprost ve latanoprost eşit derecede etkili bulundu. Latanoprost tedavisi alan grupta hafif olarak daha az oküler hiperemi tespit edilmekle birlikte bu fark anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin, travoprost, latanoprost

SUMMARY

Comparison of Travoprost and Latanoprost in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension

Purpose: To compare IOP-lowering efficacy and safety of once-daily travoprost (Travatan®) and latanoprost (Xalatan®) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and ocular hypertension (OH).

(*) SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başasistanı
(**) SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şef Muavini
(***) SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistanı
(****) SB Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi
♦ 2003 yılı XXXVII. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü sunum olarak kabul edilmiştir.

Yazışma adresi: Atatürk Cad. No: 52/46, Maltepe-İstanbul
E-posta: ekremkurnaz@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.09.2003
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 12.10.2004
Kabul Tarihi: 19.10.2004

Methods: Hundred eyes of 50 patients with bilateral POAG and OH were conducted in the study. The patients received travoprost 0.004% once daily in one eye and latanoprost 0.005% once daily in the fellow eye. The patients were followed at least 3 months. During follow-up period, IOP measurements were performed and ocular complications were recorded.

Results: The mean baseline IOP level was 26.34 ± 2.81 mmHg in travoprost group and was 25.24 ± 2.79 mmHg in latanoprost group. In travoprost group, mean IOP levels at week 2, month 1, 2 and 3 visits were 18.18 ± 1.70 mmHg, 17.46 ± 2.14 mmHg, 17.65 ± 2.28 mmHg and 17.67 ± 2.34 mmHg, respectively. The mean IOP levels in latanoprost group were 17.74 ± 2.07 mmHg, 16.76 ± 2.21 mmHg, 17.39 ± 2.00 mmHg and 17.13 ± 1.97 mmHg at the same control visits, respectively. The analysis revealed significant IOP reductions from baseline in both groups ($p < 0.001$), but no significant differences among treatment groups ($p > 0.05$). The most frequent ocular adverse event was hyperemia in both groups.

Conclusion: This 3 month study showed that travoprost and latanoprost were similar in their IOP lowering efficacy and safety. The incidence of mild ocular hyperemia was slightly lower in latanoprost group but not statistically significant.

Key Words: Prostaglandin, travoprost, latanoprost

GİRİŞ

Bu randomize maskelenmiş klinik çalışma travoprost 0.004% ve latanoprost 0.005% oftalmik solüsyonlarının aynı hastada günde bir kez uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmak amacıyla planlandı. Bir prostaglandin F 2α - analogu olan travoprost ve latanoprost oküler hipertansiyonlu ve glokomlu hastalarda göz içi basıncını etkin bir şekilde düşürürler (1-6). Basınç azalışı aköz hümanın hem uveoskleral yol ile hem de trabeküler ağ yoluyla dışa akımının artışı sonucudur (7-11). Travoprost 0.004% ve latanoprost 0.005%'in GİB düşürme etkisi standart referans B-adrenerjik antagonistler kadar veya daha etkili olduğu gösterilmiştir (2-4,12,13). Ayrıca monoterapide de günde tek doz uygulanan travoprost ve latanoprost ile gün boyunca yeterli GİB düşüşü sağlandığı ve diüurnal değişikliklerin daha az olduğu bildirilmiştir (14-16).

PAAG da ve OH da travoprost ve latanoprost ile ilgili az sayıda karşılaştırmalı klinik çalışma vardır. Bu çalışmaların birisinde PAAG veya OH'lu hastalarda latanoprost 0.005%, travoprost 0.004% ve bimatoprost 0.03%'ün GİB'ı düşürmede etkileri kıyaslanabilir bulunmuştur (17). Diğer bir çalışmada ise PAAG ve OH'lu hastalarda travoprost 0.0015% ve 0.004% ün GİB'ını düşürme etkisi latanoprostta göre eşit veya daha yüksek ve timolole göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte latanoprostun oküler toleransı travoprostta ve bimatoprostta kıyasla daha iyi bulunmuştur (6,17-20). Ancak antiglokomatöz ilaçların etkinliği ve toleransı hastadan hastaya değişebilmektedir. Bu randomize maskelenmiş klinik çalışmada 3 aylık dönem için PAAG veya OH'lu hastalarda bir gözlerine akşamları günde bir kez uygulanmış travoprost 0.004% ile diğer gözlerine akşamları günde bir kez uygulanmış latanop-

rost 0.005%'in GİB'ını düşürmedeki etkinliği ve gözlerdeki güvenilirliği karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma konusunda bilgilendirildi. Yaşları 40 ve üzeri, önceden herhangi bir topikal veya sistemik antiglokom ilaçları almamış, GİB 22 mmHg veya daha yüksek, bilateral PAAG veya OH'u olan hastalar ve düzeltilmiş en iyi görmesi 0.1 veya daha iyi olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı tutma kriterleri ise daha önceden glokom ilaçları almış olma, glokom cerrahisi veya intraoküler cerrahi geçirme, kapalı yada dar ön kamara açısının olması, yada akut açı kapanması hikayesi olması ve ilaçlara karşı bilinen duyarlılığının olması idi. Ayrıca gebe veya emziren kadınlar, tek gözünde PAAG veya OH olanlar ve çalışma protokolüne uyum becerisi gösteremeyecek hastalar da çalışma dışında tutuldular. Çalışma süresince çalışma protokolüne uymayan ve en az üç ay takibi bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesi ilk muayenede her hastada medikal ve oküler hikaye alındı, Snellen görme keskinliği, slit-lamp muayenesi, Goldman aplanasyon tonometrisiyle GİB ölçümü, fundus muayenesi ve bilgisayarlı görme alanını (Zeis Allergan Humphrey) içeren detaylı göz muayeneleri gerçekleştirildi. Başlangıçtaki muayeneden sonra çalışma vizitleri 2.hafta, 1., 2. ve 3. ayda gerçekleştirildi (Tablo 1).

Ticari olarak mevcut olan Travatan ve Xalatan şişeleri hangi göz için olduğu açık bir şekilde etiketlendi. Hastalar akşamları saat 20.00 de bir gözlerine Travatan ve diğer gözlerine Xalatan bir kez damlatmak için eğitil-

Tablo 1. Çalışma protokolü

Muayeneler	Başlangıç	2.hafta	1.ay	2.ay	3.ay
Anamnez	x				
Görme keskinliği	x	x	x	x	x
Biomikroskopik muayene	x	x	x	x	x
GİB	x	x	x	x	x
Gonioskopi	x				
Fundus muayenesi	x				x
Görme alanı	x				x
Yan etkiler		x	x	x	x

di. Her bir kutu ilaç bir gözde bir ay süre ile kullanılmak üzere üç aylık çalışma süresince herbir göz için toplam üç kutu ilaç kullanıldı. Tüm GİB ölçümleri yeni kalibre edilmiş aynı applanasyon tonometrisi (Haag-Streit, Bern, Switzerland) ile yapıldı. Çalışma vizitlerindeki GİB ölçümleri sabah saat 08.00 de maskelenmiş bir doktor tarafından yapıldı. Hiperemi derecelendirilmesi çalışma boyunca aynı maskelenmiş gözlemci tarafından GİB ölçülmeden ve flöresein damlatılmadan önce yapıldı. Hiperemi subjektif olarak (0= yok, 1=hafif, 2=orta ve 3= ciddi) derecelendirildi. Tespit edilen diğer oküler yan etkiler ayrıca kaydedildi (Tablo 2). Bu çalışmada sistematik yan etkiler dikkate alınmadı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra nice-

liksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelere Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact Ki-Kare analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada PAAG veya OH tedavisinde GİB kontrolü için bir gözlerine travoprost ve diğer gözlerine latanoprost uygulanan 50 hastadaki sonuçlar değerlendirildi. Çalışma Ekim 2002 ile Nisan 2003 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Göz Kliniğinde yapıldı. Hastaların 23'ü erkek ve 27'si kadındı. Yaşları 40 ile 72 arasında değişmekte olup ortalama 56.58 ± 9.68 idi (Tablo 3). Çalışmayı tamamlamayan 3 hasta tedavi sonrası GİB

Tablo 2. Yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etki	Travoprost	Latanoprost	P
	Olgu sayısı %	Olgu sayısı %	
Hiperemi	23(%46.0)	17(%34.0)	>0.05 (0.221)
Yabancı cisim hissi	5(%10.0)	4(%8.0)	>0.05
Kaşıntı	3(%6.0)	3(%6.0)	>0.05
İrritasyon	3(%6.0)	2(%4.0)	>0.05
Bulanık görme	1(%2.0)	2(%4.0)	>0.05
Göz ağrısı	1(%2.0)	2(%4.0)	>0.05
Ön kamara reaksiyonu	1(%2.0)	1(%2.0)	>0.05
Kirpiklerde büyüme	1(%2.0)	0(%0.0)	>0.05
Görmede azalma	0(%0.0)	1(%2.0)	>0.05

Tablo 3. Hastaların Özellikleri

Erkek	23
Kadın	27
Ortalama yaş (40-72)	56.58±9.68
İzleme süresi	üç ay
Tedavi	bilateral
PAAG	46
OH	4

analizi dışında tutuldu. Çalışmadan çıkarılma nedenleri 2 hastada çalışma protokolüne uymama ve 1 hastada 1. ayda her iki gözünde teşhis edilen üveit idi. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı oküler yan etki analizine tabi tutulmuşlardır.

Çalışma öncesi travoprost grubunda ortalama 26.34±2.81 mm Hg olan GİB; latanoprost grubunda 25.24±2.79 mmHg idi. Tedaviden sonra travoprost grubunda 2.haftada ortalama 18.18±1.70, 1.ayda 17.46±2.14, 2.ayda 17.65±2.28 ve 3.ayda 17.67±2.34 mmHg idi. Aynı değerler latanoprost grubu için sırasıyla 2.haftada 17.74±2.07, 1.ayda 16.76±2.21, 2.ayda 17.39±2.00 ve 3.ayda 17.13±1.97 mmHg idi (Tablo 4). Her iki grupta da çalışma öncesine göre GİB düşüşleri oldukça anlamlı (P<0.001) olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.05) (Tablo 5). GİB'ndeki zamana bağlı değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir.

En sık karşılaşılan oküler yan etkiler her iki grupta da hiperemi, yabancı cisim hissi, kaşıntı ve irritasyon idi (Tablo 2). Gözlerdeki gözlenmiş oküler hiperemi oranı travoprost grubunda %46 ve latanoprost grubunda %34 idi. Travoprost grubunda hiperemi daha yüksek oranda

Tablo 4. Her bir grupta her ölçümde saptanan ortalama GİB değerleri (mmHg)

Zaman	Travoprost	Latanoprost	p
Çalışma öncesi	26.34±2.81	25.24±2.79	0.053
2.hafta	18.18±1.70	17.74±2.07	0.284
1.ay	17.46±2.14	16.76±2.21	0.141
2.ay	17.65±2.28	17.39±2.00	0.582
3.ay	17.67±2.34	17.13±1.97	0.256

Tablo 5. GİB düşüşlerinin dağılımları

Zaman	Travoprost	Latanoprost	p
2.hafta	8.27±2.68	7.65±2.55	0.270
1.ay	8.95±2.93	8.86±2.86	0.882
2.ay	8.86±3.24	7.97±2.85	0.183
3.ay	8.74±2.76	8.25±3.41	0.469

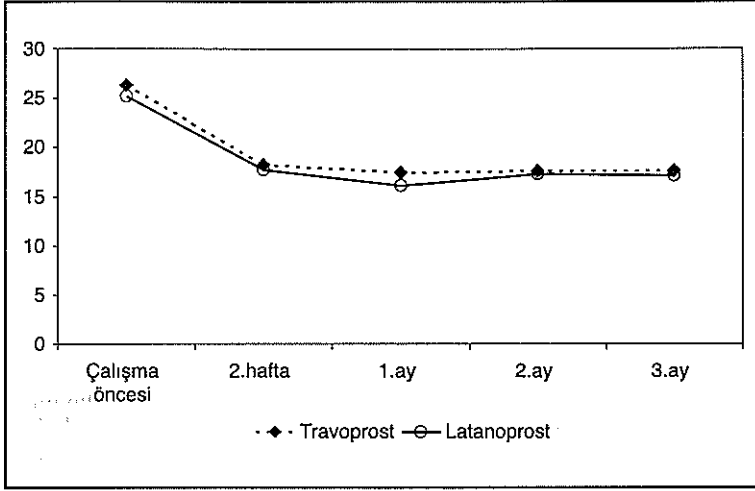
görülmeye rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0.221). Bununla birlikte ortalama hiperemi skoru her iki grupta da çoğunluğu hafif olmak üzere 1'den düşüktü. Ayrıca diğer yan etkiler de genellikle hafif ile orta derecedeydi ve gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

TARTIŞMA

Bu randomize kontrollü klinik çalışmada travoprost ve latanoprostun GİB'ni düşüren etkisi ve oküler emniyeti aynı hastanın her iki gözünde karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda PAAG veya OH hastalarda GİB'ni düşürmede travoprost ve latanoprost eşit oranda etkili bulunmuştur. Başlangıç değerlerine göre GİB ikinci haftada her iki grupta anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu düşüş çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir. Bu çalışmadaki travoprost ile latanoprostun eşit hipotansif etkileri daha önceki raporlarla uyumlu bulunmuştur (6,17,18).

Çalışmamızda çalışma öncesinde ve çalışma vizitlerinde GİB ölçümleri günde bir kez sabah saat 08.00 de yapılmıştır. Bu tercihin nedeni bu ilaçlarda akşam uygulamadan sonra GİB üzerinde maksimal etkinin sabah saatlerinde olması ve glukom hastalarında GİB artış piklerinin sabahları daha fazla olmasıdır(18-20). Hayvan deneylerinde travoprost uygulamasından sonra GİB'nin 2 saat sonra düşmeye başladığı ve 12 saatten 20 saate kadar pik yaptığı gözlenmiştir (21). Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızın zayıf yanı hasta sayısının nispeten az oluşu ve diüurnal değişikliklerin çalışmada araştırılmamış olmasıdır. Latanoprostta göre travoprostun daha önceki karşılaştırmalarında diüurnal GİB kontrolünde farklı sonuçlar bildirilmiştir (14,15). Netland ve arkadaşları travoprostun ortalama GİB düşürme etkisini latanoprost ile karşılaştırmış ve travoprost için akşam saat 16.00 zaman noktasında GİB'ni anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (14). Parrish ve arkadaşları ise latanoprostta göre travoprostun akşamları daha fazla GİB'ni dü-

Şekil 1. Tansiyon ölçümlerinin gruplara göre dağılımı



şürdüğüne dair bir bulguya rastlamadıklarını rapor etmişlerdir (15).

Bu çalışmada bilateral PAAG veya OH'u olan ve bir gözüne travoprost diğer gözüne latanoprost uygulanan hastalarda tedavi öncesi GİB'ları ve tedavi sonrası GİB'larındaki düşme oranları kıyaslanmış ancak iki grup arasında istatistiksel anlamda bir fark bulunamamıştır. Netland ve arkadaşlarının çalışmasında ise travoprost latanoprost ve timolol ile karşılaştırılmış ve travoprost grubunda daha fazla cevap oranı bulunmuş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (14). Ayrıca çalışmamızdaki hastalar ilk kez antiglokom ilaç tedavisi alan hastalardan oluşmaktaydı. Daha önceki çalışmalarda da ilk kez prostaglandin analogu başlananlar ile latanoprost tedavisinden travoprost veya bimatoprost tedavisine geçenler arasında tedaviye yanıt bakımından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (15,24).

Latanoprost grubunda daha az oranda hiperemi bulunmuştur. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Oysa topikal prostaglandin analogları ile ilgili PAAG ve OH'lu hastalarda yapılmış karşılaştırmalı birçok çalışmada latanoprostun travoprost ve bimatoprostta göre anlamlı olarak daha düşük oranda hiperemi yaptığı gösterilmiştir (14,15,17). Ayrıca Stewart ve arkadaşları da sağlıklı kişilerde latanoprostun travoprost ve bimatoprostta göre daha az kısa dönemli hiperemi yaptığını göstermişlerdir (16). Bu çalışmadaki sonuçlar önceki çalışmalardan farklı bulunmuştur. Bu da çalışmamızda hiperemi oranlarının karşılaştırılmasının travoprost ve latanoprost tedavisi alan hastalar yerine gözlerde yapılmasıyla izah edilmiştir. Hastaların ilaçlara karşı toleranslarının farklı olmasından dolayı iki ilacın aynı hastada kullanılması sonuçları daha güçlü kılmaktadır. Hastalarda hangi ilacın

neden olduğu tespit edilemeyeceğinden sistemik tolerans bu çalışmada değerlendirilmemiştir.

Bir hastanın birinci kontrol vizitinde (15. gün) her iki gözünde yaklaşık 10. gün başlayan kızarıklık, hafif ağrı ve görmeye azalma olduğu öğrenildi. Yapılan muayenede sağ göz: görme 0.5, TO 16 mmHg (Goldmann applanasyon tonometresi), ön segment: konjonktivada hiperemi, kornea endotelinde hafif-orta çapta muhtelif sayıda keratik presipitat ve ön kamarada +3 hücre görüldü. Sol gözde ise: görme 0.7, TO 15 mmHg, ön segment: konjonktivada hafif hiperemi, kornea endotelinde küçük çapta muhtelif sayıda keratik presipitat ve ön kamarada +2 hücre görüldü. Bu hastanın tedavi öncesi muayene bulgularında ve anamnezinde daha önceden geçirilmiş üveite ait bir bulguya rastlanmamıştır. Üveitin kullandığı ilaçlara bağlı olduğu düşünülerek ilaçları kesildi ve her iki gözde de Cosopt (Timolol-Dorzolamid sabit kombinasyonu) 2X1 tedavisine geçildi. Tedaviye Maxidex (%0.1 Deksametazon) ilave edildi. Benzer şekilde Warwar ve arkadaşları çalışmalarında topikal prostaglandin analogları ile tedavi edilen hastaların %6.4'ünde anterior üveit geliştiğini rapor etmişlerdir (25). Diğer oküler yan etkiler oldukça nadir ve her iki çalışma grubu arasında eşit olarak dağılım göstermiştir.

Sonuç olarak aynı hastanın her iki gözünde 3 ay süre ile yapılan bu çalışmada GİB'nı düşürmede travoprost ve latanoprost eşit derecede etkiliydi. Latanoprost tedavisinde hafif olarak daha az oküler hiperemi tespit edilmekle birlikte bu fark anlamlı değildi.

KAYNAKLAR

1. Alm A, Widengard I, Kjellgren D et al: Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients concomitantly with timolol. Br J Ophthalmol 1995;79:12-6.
2. Camras CB: The United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six-month, masked, multicenter trial in the United States. Ophthalmology 1996;103:138-47.
3. Watson P, Stjernschantz J and the Latanoprost Study Group. A six-month randomized double-masked study comparing latanoprost to timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. Ophthalmology 1996;103:126-37.
4. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, et al: A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. Arch Ophthalmol 1996;114:929-32.

5. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J, and the Latanoprost Study Groups: Latanoprost a prostaglandin analog, for glaucoma treatment. Efficacy and safety after one year of treatment in 198 patients. *Ophthalmology* 1996;103:1916-24.
6. Eisenberg LD, Toris CB, Camras CB: Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):S105-S115.
7. Brubaker RF, Schoff EO, Nau CB, Carpenter SP, Chen K, VanDenburgh AM: Effects of AGN192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol* 2001;131:19-24.
8. Cantor LB: Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Exp Opin Invest Drugs* 2001;10:721-31.
9. Ocklind A: Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res* 1998;67:179-91.
10. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME: Effects of PhXA41, a new prostaglandin F₂ α analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1993;100:1297-1304.
11. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, Brubaker RF: Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol* 1997;41(Suppl 2):S69-S75.
12. Alm A, Stjernschantz J: The Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning: A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-52.
13. Hedman K, Alm A: A pooled data analysis of three randomized, double masked six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 2000;2:94-104.
14. Netland PA, Landry T, Sullivan EK: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):472-84.
15. Parrish RK, Palmberg P, Sheu W-P: 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;135:688-703.
16. Stewart WC, Kolkler AE, Stewart JA, Leech J, Jackson AL: Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003;135:314-20.
17. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM: The bimatoprost study group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2001;18:110-21.
18. DuBiner H, Cooke D, Dirks M, Stewart WC, VanDenburgh AM, Felix C: Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 4):S353-S360.
19. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, et al: 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;10:414-22.
20. Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM, for the Bimatoprost Study Group I. Comparison of once or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: a 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:1023-32.
21. Hellberg MR, Sallee V, McLaughlin MA, et al: Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist. *J Ocular Pharm Ther.* Forthcoming.
22. Bron AM, Emmerich KH: Latanoprost versus combined timolol and dorzolamide. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1):S148-S154.
23. Diesthorst M, Nordmann JP, Toris CB: Combined therapy of pilocarpine or latanoprost with timolol versus latanoprost monotherapy. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):S155-S161.
24. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al: A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.
25. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D: Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998;22:37-42.