

# Glaucoma medication: evidence from clinical trials and effects in practice

## Citation for published version (APA):

van der Valk, R. (2005). *Glaucoma medication: evidence from clinical trials and effects in practice*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2005

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Summary**

Glaucoma is one of the leading causes of visual impairment worldwide and ultimately can result in blindness. The most important risk factors for glaucoma are elevated intraocular pressure (IOP), a positive family history of glaucoma, age and African descent. Treatment of this chronic progressive optic neuropathy mainly involves reduction of the intraocular pressure in order to prevent (further) visual field loss. IOP reduction can be achieved by drugs, laser and surgery.

Since 1995 several new glaucoma drugs have been introduced. These new drugs are topical carbonic anhydrase inhibitors,  $\alpha_2$ -adrenergic agonists, prostaglandin analogues and prostamides. In the Netherlands, the costs of these new drugs are reimbursed for sick-fund insured patients since January 1999. This implied that from that moment on the new glaucoma drugs had become available to the entire Dutch population. At the same time a treatment protocol for glaucoma was adapted and distributed to all Dutch ophthalmologists. In the protocol it was advised to start treatment with non selective beta-blocker monotherapy. In case of contraindications to this type of beta-blocker, the advice was to start with monotherapy of the selective beta-blocker betaxolol or any of the newly introduced drugs.

The studies described in this thesis were carried out within the framework of the DUTch Research project on outcome and treatment IN Glaucoma patients (DURING study).

In **chapter 2** by using meta-analysis of randomized clinical trials the pooled 1-month absolute and relative change in IOP from baseline of all commonly used glaucoma drugs was calculated. In total 28 randomized clinical trials were included. These articles reported of 6,953 participants for trough and 6,841 for peak. Relative IOP reductions at peak ranged from 33% for bimatoprost to 17% for brinzolamide, at trough the range was from 29% (travoprost) to 17% (dorzolamide, brinzolamide). Placebo reduced IOP by 5% at both peak and trough. The difference in absolute IOP reduction from baseline between timolol and prostaglandin analogues or prostamide varied from -0.4 to 0.1 mmHg at trough and from 1.0 to 1.5 mmHg at peak. This meta-analysis suggests bimatoprost, travoprost, latanoprost and timolol are the most effective IOP reducing agents in primary open angle glaucoma and ocular hypertension patients.

**Chapter 3** presents a rank order in IOP reducing effects. This rank order is calculated by network meta-analysis with the data used in chapter 2. Network meta-analysis takes into account direct as well as indirect evidence and performs a formal statistical test on differences in IOP reduction. This study shows that all drugs statistically significantly differ from placebo in lowering IOP. At peak moment the rank order from high to low in achieved mean IOP reduction is bimatoprost, travoprost and latanoprost, brimonidine, timolol, dorzolamide, betaxolol, brinzolamide. At trough moment this rank order is bimatoprost, latanoprost, travoprost, timolol, betaxolol, dorzolamide, brinzolamide, brimonidine. At peak, bimatoprost, travoprost and latanoprost reduce IOP significantly more than timolol, the absolute difference is 1.7 to 2.2

mmHg. At trough, bimatoprost is the only drug that reduced IOP significantly more than timolol, this absolute difference is 1 mmHg. Timolol reduced IOP statistically significant more than betaxolol, dorzolamide, and brinzolamide. When additional IOP reduction is necessary, glaucoma drugs can be combined. This can be done as concomitant use of two drugs or as a fixed combination. **Chapter 4** presents a meta-analysis in which the IOP reducing effects of adding dorzolamide or latanoprost to timolol monotherapy are calculated. The overall pooled change from baseline for dorzolamide added to timolol irrespective of concomitant or fixed use was 16% (3.9 mmHg) at trough 20% (4.9 mmHg) at peak. The concomitant use of latanoprost and timolol after a run-in on timolol, gave a pooled change from baseline of 27% (6.0 mmHg) at the mean diurnal curve. Treatment with the fixed combination after a run-in on timolol resulted in a mean reduction of 13% (3.0 mmHg) at the mean diurnal curve. Adding either dorzolamide or latanoprost to timolol led to a substantial additional decrease in IOP. However, due to the inclusion of patients with high untreated IOP and patients who are less responsive to timolol the exact magnitude of the decrease and the patients to whom it applies remain obscure.

For several reasons achieved IOP reduction may differ between clinical practice and more controlled studies. Patients who participate in randomized clinical trials tend to be younger, have better health and have better compliance. Therefore in **chapter 5** IOP reductions reached in clinical practice with timolol and latanoprost were studied. Indications, contraindications and risk factors, were taken into account to study whether intraocular pressure reduction could be predicted from these variables. 156 subjects started on timolol and 76 started on latanoprost monotherapy. Mean relative change was 27% for both timolol and latanoprost. No significant difference in intraocular pressure reduction between timolol and latanoprost was found when adjusting for indications, contraindications, and risk factors. In clinical practice timolol and latanoprost achieve similar IOP reductions. These reductions are comparable to those achieved in randomized trials. Except IOP at baseline, no clinically relevant information for glaucoma management could be used to predict IOP reduction accurately.

Differences in IOP lowering effect between the most potent new glaucoma drugs and the conventional drug timolol are small in randomized clinical trials and absent in clinical practice. However, the value of new drugs cannot always be assessed by comparing them in randomized clinical trials. Therefore, in **chapter 6** changes in process and outcome of glaucoma treatment 4 years before (1995-1998) and 4 years after (1999-2002) new glaucoma drugs became available are described. Of the total of 1561 patients, 551 started before new glaucoma drugs became available. In the years after new medication became available a shift from starting on betaxolol and non-selective beta-blockers other than timolol to prostaglandin analogues took place. This shift was more pronounced in patients with respiratory comorbidity. The percentage of prescriptions for timolol did not differ between both periods.

In the period 1999-2002 patients changed more often from therapy compared to the period 1995-1998 (38% vs. 27%,  $p < 0.0001$ ). In recent years, glaucoma

patients are treated more often with two or more drugs. In the period 1995-2002, baseline IOP did not differ over the years, whereas the mean IOP after treatment trended to lower pressures in recent years ( $p < 0.0001$ ). After new drugs became available more patients reached IOP under a certain level (22 and 18 mmHg) than before this moment, 85% vs. 77%, and 46% vs. 33% respectively ( $p < 0.0001$ ). This study shows a change in process and an improvement in outcome of glaucoma treatment after the general availability of new glaucoma drugs.

The trend in number of glaucoma surgeries, and the influence of the introduction of new glaucoma medication, reimbursement of its costs and the introduction of a treatment protocol were studied in **chapter 7**. Data obtained from the Dutch Health Care Registration were used to calculate the trend in the number of monthly performed glaucoma surgeries over the period 1995 until 2003. In total, 15.888 surgeries were included. In 1995 and 1996 the number of yearly performed glaucoma surgeries was approximately 2400. From 1997 onwards this number started to decrease, resulting in a 45% decrease in the year 2000. From 2000 on the number of surgeries stabilized at approximately 1350 per year. In 1999 the total number of prescriptions rose by 20% compared to 1998, and then stabilized. In 2002 48% of the prescriptions was a prescription for new medication. The results of this study suggest a substitution effect and not merely a postponement of glaucoma surgeries.

In **chapter 8** the findings described in this thesis are discussed. This thesis shows that while the conventionally available drugs remain valuable, the clinical application of new glaucoma drugs that were introduced based on IOP lowering in clinical trials has led to improvements in care for glaucoma patients.

## **Samenvatting**

Glaucoom is één van de meest voorkomende oorzaken van achteruitgang van het gezichtsvermogen en kan tot blindheid leiden. De belangrijkste risicofactoren voor glaucoom zijn: verhoogde oogdruk, familiale aanleg voor glaucoom, leeftijd en Afrikaanse afkomst. De behandeling van glaucoom is gericht op het voorkomen van verder verlies van gezichtsvermogen door het verlagen van de oogdruk met medicijnen, laserbehandeling of een chirurgische ingreep.

Vanaf 1995 zijn er nieuwe glaucoommiddelen geïntroduceerd: topicale carboanhydrase remmers,  $\alpha_2$ -adrenerge agonisten, prostaglandine analogen en prostamides. Vanaf 1999 worden de kosten van deze nieuwe middelen ook voor ziekenfondspatiënten vergoed. Hierdoor ontstond voor alle Nederlandse glaucoompatiënten de mogelijkheid om met deze nieuwe middelen behandeld te worden. Tegelijkertijd met de vergoeding van de kosten werd een behandelprotocol voor glaucoom geïntroduceerd en verspreid onder de Nederlandse oogartsen. In dit protocol werd geadviseerd om met monotherapie van een niet selectieve bètablokker te starten. Voor behandeling van patiënten met contra-indicaties voor dit type bètablokkers, luidde het advies om met monotherapie van de selectieve bètablokker betaxolol of met één van de nieuwe middelen te beginnen.

De studies die beschreven zijn in dit proefschrift zijn uitgevoerd als onderdeel van "the DUTch Research project on outcome and treatment IN Glaucoma patients" (DURING studie).

In **hoofdstuk 2** is met een meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies de absolute en relatieve oogdrukdaling na 1 maand monotherapie berekend. In totaal zijn 28 trials geïnccludeerd die de meest voorgeschreven glaucoommiddelen hebben bestudeerd. Voor het piekmoment waren gegevens van 6.953 patiënten beschikbaar en voor het dalmoment van 6.841 patiënten. De relatieve oogdrukdalings varieerden van 33% voor bimatoprost tot 17% voor brinzolamide op het piekmoment. Op het dalmoment was dit van 29% (travoprost) tot 17% (dorzolamide, brinzolamide). Met placebo werd een oogdruk verlagend effect van 5% gevonden op zowel het piek- als dalmoment. Het absolute verschil in oogdruk daling tussen timolol en de prostaglandine analogen of prostamide varieerde van -0,4 tot 0,1 mm Hg op het dalmoment, en van 1,0 tot 1,5 mm Hg op het piekmoment. De resultaten van deze meta-analyse suggereren dat bimatoprost, travoprost, latanoprost en timolol de meest effectieve oogdrukverlagende middelen zijn voor patiënten met primair open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie.

In **hoofdstuk 3** zijn met een netwerk meta-analyse de meest gebruikte glaucoommiddelen geordend naar oogdrukverlagend effect. Voor deze analyse is gebruik gemaakt van de gegevens van hoofdstuk 2. In een netwerk meta-analyse worden zowel directe als indirecte vergelijkingen gebruikt om met een formele statistische toets verschillen in oogdruk verlagend effect tussen middelen te berekenen. Alle bestudeerde glaucoommiddelen verlagen de oogdruk statistisch significant meer dan placebo. De volgorde van het meest naar het minst krachtige oogdrukverlagende middel op het piekmoment is

bimatoprost, travoprost and latanoprost, brimonidine, timolol, dorzolamide, betaxolol, brinzolamide. Op het dalmoment is deze volgorde: bimatoprost, latanoprost, travoprost, timolol, betaxolol, dorzolamide, brinzolamide, brimonidine. Op het piekmoment verlagen bimatoprost, travoprost and latanoprost de oogdruk significant meer dan timolol, het absolute verschil is 1,7 tot 2,2 mm Hg. Op het dalmoment was bimatoprost het enige middel waarmee een statistisch significant sterkere oogdruk daling werd bereikt dan timolol, het absolute verschil tussen beide middelen is 1 mm Hg. Op zowel het piek- als dalmoment verlaagt timolol de oogdruk statistisch significant meer dan betaxolol, dorzolamide en brinzolamide.

Naast het gebruik als monotherapie kunnen glaucoommiddelen gecombineerd worden om additionele oogdruk daling te geven. Deze combinatietherapie kan gegeven worden als twee losse middelen, maar ook in de vorm van een gefixeerd preparaat. In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van een meta-analyse naar de oogdruk verlagende effecten van het toevoegen van latanoprost of dorzolamide aan timolol monotherapie besproken. De extra daling die werd bereikt met het toevoegen van dorzolamide was 16% (3,9 mmHg) op het dal- en 20% (4,9 mmHg) op het piekmoment. De oogdruk daling die werd bereikt met de losse en de gefixeerde combinatie was vergelijkbaar. Met het toevoegen van latanoprost aan timolol werd een extra daling van de oogdruk dagcurve van 27% (6,0 mmHg) gevonden. Met de gefixeerde combinatie van deze middelen in plaats van timolol monotherapie was deze extra daling 13% (3,0 mmHg). Uit dit hoofdstuk blijkt dat zowel het toevoegen van dorzolamide als het toevoegen van latanoprost aan monotherapie van timolol leidt tot een additionele daling van de oogdruk. Vanwege de inclusie van patiënten met een hoge onbehandelde oogdruk en patiënten die een verminderde respons op timolol geven is de exacte grootte van de oogdruk daling onbekend voor elk van deze groepen patiënten afzonderlijk.

Er zijn meerdere redenen waarom resultaten van gerandomiseerde klinische studies kunnen verschillen van studies die zijn uitgevoerd in de dagelijkse praktijk. De patiënten die deelnemen aan klinische studies zijn in veel gevallen jonger, gezonder en hebben een betere therapietrouw. In **hoofdstuk 5** zijn daarom de oogdruk dalingen van latanoprost en timolol monotherapie in de praktijk bestudeerd. Tevens is gekeken of het mogelijk is om deze daling te voorspellen aan de hand van indicaties, contra-indicaties en risicofactoren voor glaucoom. In deze studie startten 156 patiënten met timolol en 76 met latanoprost monotherapie. Voor zowel timolol als latanoprost was de relatieve oogdruk daling 27%. Deze daling komt overeen met de daling die in gerandomiseerde klinische studies gevonden wordt. Ook na correctie voor indicaties, contra-indicaties en risicofactoren werd geen verschil in oogdruk daling tussen timolol en latanoprost gevonden. Behalve met de variabele "oogdruk vóór start van behandeling", kon met behulp van geen van de geëvalueerde variabelen die beschikbaar zijn voor de oogarts voor de behandeling van glaucoom, de mate van oogdruk daling goed voorspeld worden.

Uit de voorgaande hoofdstukken blijkt dat de verschillen in bereikte oogdruk daling tussen het conventionele medicijn timolol en de meest effectieve



nieuwe medicijnen klein zijn in gerandomiseerde trials, en afwezig in de dagelijkse praktijk. De waarde van nieuwe middelen kan echter niet alleen geëvalueerd worden op basis van oogdruk dalingen gemeten in gerandomiseerde studies. Daarom worden in **hoofdstuk 6** de veranderingen in het proces en de uitkomst van glaucoom behandeling besproken sinds de vergoeding van nieuwe middelen en introductie van het behandelprotocol. Voor deze studie zijn patiënten geselecteerd die in de 4 jaar voordat de nieuwe middelen voor iedereen in Nederland beschikbaar waren ( $n=551$ ) (1995-1998) en 4 jaar na dit moment ( $n=1510$ ) (1999-2002) gestart zijn met glaucoom medicatie. De jaren nadat de nieuwe middelen beschikbaar waren trad er een verschuiving van betaxolol en niet-selectieve bètablokkers anders dan timolol naar prostaglandines op. Deze verschuiving was sterker aanwezig in de groep patiënten met respiratoire co-morbiditeit. Het percentage voorschriften voor timolol verschilde niet tussen beide perioden.

In de periode 1999-2002 veranderden meer patiënten van medicatie tijdens hun 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> bezoek vergeleken met de jaren ervoor (38% vs. 27%,  $p>0,0001$ ). In recente jaren is er vaker behandeld met 2 of meer medicijnen dan voorheen. Over de periode 1995-2002 was een dalende trend in gemiddelde oogdruk te zien ( $p<0,0001$ ), terwijl de begindruk niet veranderde. In de jaren nadat nieuwe medicatie beschikbaar kwam werd statistisch significant vaker een oogdruk onder een zekere grens (22 of 18 mmHg) bereikt in vergelijking met de jaren ervoor. Deze percentages waren respectievelijk 85% vs. 77% en 46% vs. 33%. Dit hoofdstuk laat zien dat er sinds de introductie van nieuwe glaucoommiddelen een verandering in het proces van glaucoombehandeling is opgetreden en dat de uitkomst met betrekking tot oogdruk daling verbeterd is.

De trend van het aantal glaucoomoperaties en de invloed hierop van introductie van nieuwe medicatie, vergoeding van de kosten en de introductie van een behandelprotocol is bestudeerd in **hoofdstuk 7**. Gegevens van de landelijke medische registratie (LMR) zijn gebruikt om de trend van het aantal glaucoom operaties per maand van 1995-2003 te berekenen. In totaal zijn er 15.888 operaties geïnccludeerd. In 1995 en 1996 werden jaarlijks zo'n 2400 glaucoom operaties verricht. Vanaf 1997 begon het aantal operaties te dalen, in 2000 was deze daling 45% ten opzichte van 1997. Vanaf 2000 stabiliseerde het aantal operaties op 1350 per jaar. Het aantal voorschriften voor glaucoommedicatie steeg in 1999 met 20% ten opzichte van 1998 en stabiliseerde in de jaren na 1999. In 2002 was 48% van alle voorschriften een voorschrift voor nieuwe medicatie. De resultaten van dit hoofdstuk suggereren dat er voornamelijk vervanging van operaties door medicamenteuze behandeling heeft plaatsgevonden en niet zo zeer uitstel van operaties.

In **hoofdstuk 8** worden bevindingen van dit proefschrift bediscussieerd. Dit proefschrift laat zien dat de klinische toepassing van nieuwe middelen, die geïntroduceerd zijn op basis van oogdrukverlaging in klinische trials, heeft geleid tot verbeterende zorg voor glaucoompatiënten, maar dat de conventionele middelen waardevolle opties blijven voor de behandeling van glaucoom.