

Glokomun Tıbbi Tedavisinde Yenilikler

Innovations in Medical Treatment of Glaucoma

Emine MALKOÇ ŞEN¹

ÖZ

Glokom, tüm dünyada milyonlarca insanda geri dönüşümsüz körlük nedeni olan yıkıcı ve sinsi bir hastalıktır. Göz içi basınç (GİB), halen kontrol edilebilir tek majör risk faktörüdür. GİB düşürülmesinde birinci basamak tedavide sıklıkla tıbbi tedavi kullanılmaktadır. Halen pek çok Faz 3 çalışma, yakın gelecekte glokom yönetimine yönelik tıbbi tedavi seçeneklerinin genişletilmesi için yürütülmektedir. Araştırmacılar hem potansiyel tedavi hedeflerini belirlemekte hem de gelecekte glokomdan etkilenen hastalara fayda sağlayabilecek yeni ilaç verme sistemleri yaratmada büyük adımlar atmışlardır.

Bu derlemede glokomun tıbbi tedavisinde yeni FDA onayı almış olan veya üzerinde çalışmalar devam eden ilaçlar gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Glokom, tıbbi tedavi.

ABSTRACT

Glaucoma is a devastating and insidious disease that causes irreversible blindness in millions of people worldwide. Intraocular pressure (IOP) is still the only controllable major risk factor. Antiglaucomatous medical treatment is often used as a first line therapy. The large number of phase 3 studies are carried out to broaden the medical treatment options for glaucoma management in the near future. Researchers have made great steps in both identifying potential treatment targets and creating novel medical delivery systems that may benefit patients affected by glaucoma in future.

In this review, new FDA-approved drugs and ongoing medications will be tried to oversight for glaucoma medical treatment.

Key words: Glaucoma, medical treatment

GİRİŞ

Glokom en sık rastlanan geri dönüşümsüz körlük nedenlerinden biridir, 2040'larda yaklaşık 111.8 milyon insanın glokom olacağı tahmin edilmektedir.¹ Erken Manifest Glokom çalışması (EMGT), Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS), Collaborative Normal-Tansiyon Glokom Çalışması (CNTG) gibi çok merkezli, geniş çaplı klinik çalışmalarda göz içi basıncının (GİB) düşürülmesinin açık açılı glokoma (AAG) bağlı görme kaybı progresyonunu önleyebildiği veya geciktirebildiği, ayrıca oküler hipertansiyondan (OHT)

açık açılı glokoma dönüşme riskini azalttığı bildirilmiştir.²⁻⁴ GİB düşürülmesinde birinci basamak tedavide sıklıkla tıbbi tedavi kullanılmaktadır.⁵ Tıbbi tedavide mevcut olan ilaçlar ya aköz hümor yapımını azaltarak ya da dışa akımı artırarak etki göstermektedir. Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların, varolan ilaçlarla kıyaslandığında etkinlik ve güvenlik olarak eşit veya daha üstün olmaları beklenmektedir. En çok istenen ise, yeni moleküllerin farklı yollarla GİB düşürmeleri veya mevcut olanlarla sinerjik bir etkiye sahip olmaları; aynı zamanda oküler ve sistemik yan etkilerinin az olmasıdır.^{5,6}

1- Doç. Dr., Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi - Received: 03.02.2017

Kabul Tarihi - Accepted: 26.04.2017

Glo-Kat 2017;12:81-87

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine MALKOÇ ŞEN

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ulucanlar Caddesi. No: 59 06240 Altındağ /Ankara - TÜRKİYE

Phone: +90 505 243 81 24

E-mail: eminesentr@yahoo.com

Bu derlemede glokomun tıbbi tedavisinde yeni FDA onayı almış olan ilaçlar ve üzerinde çalışmalar devam eden ilaçlar gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

Glokomun tıbbi tedavisindeki yeni ilaçları aşağıdaki 7 başlıkta inceleyebiliriz.

1. Rho Kinaz (ROCK) İnhibitörleri

- a- Ripasudil (Glanatec): ROCK inhibitörü
- b- Netarsudil (AR-13324- Rhopressa): ROCK inhibitörü ve norepinefrin transporter (NET) inhibitörü kombinasyonu
- c- Netarsudil/ Latanoprost sabit kombinasyonu (ROCK inhibitörü/ Latanoprost sabit kombinasyonu)

2. Latanoprostene bunod (LBN): Nitrik oksit verici ve prostaglandin analogu

3. Trabodenoson (INO-8875): Adenosin reseptör agonist

4. DE-117 ve ONO-9054: Prostanoid reseptör agonisti

5. Bamosiran (SYL040012): siRNA- küçük interfer RNA.

6. Koruyucu içermeyen topikal damlalar

7. İlaç dağılım sistemleri.

1. Rho Kinaz (ROCK) İnhibitörleri

1. a- Ripasudil (%0.04, Glanatec) (Kowa Company, Ltd, Nagoya, Aichi, Japan):

Glokom tedavisinde **onaylanmış** ilk ROCK inhibitörüdür.

2014 aralıkta Japonya'da piyasaya sürülmüştür. Günde iki kez damlatılır. Rho kinazlar, trabeküler ağda salınan serin / treonin protein kinazlarıdır. Rho ailesi, hücre şekli, hareketliliği, çoğalması ve apoptozisi düzenleyen 3 küçük guanosin trifosfat bağlayıcı proteinden (RhoA, RhoB ve RhoC) oluşur.⁷⁻¹⁰ Aktive edildiğinde, Rho kinaz efektör moleküllerini (Rho-kinaz ROCK1 ve 2) harekete geçirir; bu moleküller miyozin hafif zincir fosforilasyonunu etkileyerek RhoA ile indüklenen aktin hücre iskeleti değişikliklerine aracılık eden sinyaller gönderir.¹¹ Aktive olunca, aktin ağlarını, fokal yapışıklık formasyonunu ve fibroblast kontraksiyonunu destekler.¹² Tüm bu etkilerin inhibisyonu trabeküler ağda direncin azalmasına ve monoterapi, kombinasyon tedavisi (riipasudil ve B bloker ve /veya prostaglandin analogları) ile ya da maksimum tedaviye eklendiğinde GİB düşmesine neden olur.¹³⁻¹⁸ Ripasudil klinik çalışmaları tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tamamında hafif konjonktival hiperemi görüldüğü ancak bunun damladan 2 saat sonra düzeldiği ve ilacı bıraktırmayı gerektirmediği bildirilmiştir.¹⁸ Bu hipereminin kan damarlarının düz kaslarında gevşemeden kaynaklandığı, ilacın güvenli ve etkili GİB düşüşü sağladığı bildirilmiştir.¹⁸

1. b - Netarsudil (%0.02, AR-13324- Rhopressa) (Aerie Pharmaceuticals, Durham, North Carolina, USA):

Bir ROCK inhibitörü ve norepinefrin transporter (NET) inhibitörü kombinasyonudur.¹⁹ Rhopressa %0.02 oftalmik solüsyon, FDA yeni ilaç uygulamaları (New Drug Application (NDA) onayı almıştır. Trabeküler ağ ve uveaskleral yoldan

Tablo 1: Ripasudil klinik çalışmaları

Çalışma	Çalışma dizaynı	İlaçlar	Takip (hafta)	GİB düşmesi (%)	Hasta sayısı	Tam (%)
Clinical trial phase III JapicCTI-111564	Çok merkezli, randomize, çift kör, karşılaştırmalı	Ripasudil (monoterapi)	8	17.6	107	PAAG (40.8), OHT (59.1)
Tanihara ve ark. ¹⁶		Ripasudil+latanoprost Ripasudil+timolol	8 8	13.0 13.6	208 205	PAAG (60.8), OHT (39.2) PAAG (48.1), OHT (51.9)
İnazaki ve ark. ¹⁸	İleriye dönük, kontrolsüz, girişimsel vaka serisi	Ripasudil+maksimum tıbbi tedavi	12	15.5	35	PAAG
Tanihara ve ark. ¹⁷	Çok merkezli, ileriye dönük	Ripasudil (monoterapi)	52	19.3	111	PAAG (58.4), OHT (38.2), XFG (3.5)
		Ripasudil+latanoprost	52	13.8	46	PAAG (74.2), OHT (24.2), XFG (1.6)
		Ripasudil+timolol	52	17.2	42	PAAG (68.3), OHT (26.7), XFG (5.0)
		Ripasudil+Latanoprost-timolol sabit kombinasyon	52	9.9	46	PAAG (71.2), OHT (22.0), XFG (6.8)

GİB: Göz içi basıncı, PAAG: Primer açık açılı glokom, OHT: oküler hipertansiyon, XFG: psödoeksfolyatif glokom

dışa akımı arttırarak, episkleral venöz basıncı azaltarak, aköz yapımını azaltarak GİB'i düşürürler.¹⁹⁻²¹ Latanoprosttan yaklaşık 1 mmHg daha az GİB'i düşürdüğü bildirilmiştir.²² En sık yan etkisi çoğu vakada hafif olan hiperemidir. Latanoprosttan daha yüksek oranda izlenmektedir.²³ Rocket 1 ve Rocket 2 isimli iki Faz III çalışması tamamlanmıştır.²⁴

2. c- Netarsudil/latanoprost sabit kombinasyon (Aerie Pharmaceuticals, Durham, North Carolina, USA): %0.02 netarsudil ile %0.005 latanoprost sabit kombinasyonu gece tek doz kullanılır. İlacın (Roclatan) 28 günlük kısa dönem etkisinin sunulduğu bir çalışmada içerdiği komponentlerin etkilerinden istatistiksel olarak daha iyi etki gösterdiği bildirilmiştir.²⁵ En sık görülen yan etki hafif şiddette, geçici, asemptomatik konjonktival hiperemidir.²⁵ Faz III çalışmaları halen devam etmektedir, 2017'de tamamlanması beklenmektedir.

Netarsudil ile ilgili özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

2. Latanoprostene bunod= LBN (Bausch& Lomb, Bridgewater, New Jersey, USA) nitrik oksit verici ve prostaglandin analogu:

Prostaglandin F2-alfa analogu ve nitrik oksit (NO) donör (verici) kombinasyonudur. Göze uygulandıktan sonra; hızla, bir prostoglandin F2-alfa analogu olan latanoprost asidine ve bir NO vericisi olan botanediol mononitrata, daha sonrada inaktif bir metabolit olan 1,4--butanediol ve NO'ye metabolize olur.²⁶⁻²⁹ Muhtemel çift mekanizma ile her iki dışa akım yollarını etkileyerek GİB düşürür.²⁶ Latanoprost uveaskleral dışa akımı arttırırken, NO trabeküler ve schlemm kanalı yoluyla geleneksel dışa akımı arttırır.²⁶ Faz II çalışmada; 28 günde % 0.024 LBN ile ortalama GİB düşür-

Tablo 2: Netarsudil çalışmaları

İlaç	Etki mekanizması	Faz çalışması
Netarsudil (AR-13324) (Aerie Pharmaceuticals)	ROCK inhibitörü + NET inhibitörü	FAZ III çalışmaları tamamlanmıştır ²⁴
Netarsudil/latanoprost sabit kombinasyonu (Aerie Pharmaceuticals)	ROCK inhibitörü / NET inhibitörü + prostaglandin analogu	FAZ III çalışmaları devam etmektedir ²⁵

ROCK: Rho kinaz, NET: norepinefrin transporter

mesi 9 mmHg iken % 0.005 latanoprost ile 7.7 mmHg olarak bulunmuştur.²⁹ Kawase ve ark. (30) Japonlarda 1 yıllık dönemde LBN'nin uzun dönem etkisinin değerlendirildiği çalışmada, anlamlı ve devamlı GİB düşürücü etki sağladığını ve ciddi bir yan etkisi olmadığını bildirmişlerdir. LBN ile ilgili klinik çalışmalar Tablo 3 de özetlenmiştir.

3. Trabodenoson (INO-8875) Inotek Pharmaceuticals Corporation (Lexington, MA, USA): Adenosin reseptör agonisti.

Adenosin A1 reseptörüne agonist olarak etki gösterir. Hayvanlarda ve insanlarda, trabeküler ağda dışa akımı arttırarak GİB başarıyla düşürdüğü gösterilmiştir.^{31, 32} Parasempatometikler de aynı mekanizma ile etki gösterir ama belirgin oküler yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Trabodenoson başlangıç çalışmaları ve faz II çalışmaları hafif ve orta hiperemiyi içeren yan etkilerle iyi tolere edilebildiğini gös-

Tablo 3: Latanoprostene bunod Klinik Çalışmaları

Çalışma	Çalışma dizaynı	İlaçlar	Takip (hafta)	GİB düşmesi (mmHg)	Hasta sayısı	Glokom Tanısı
Voyager ²⁹	Faz II Randomize, paralel grup, doz aralığı çalışması	LBN % 0.006, LBN % 0.012, LBN % 0.024, LBN % 0.040 Latanoprost	4	7.81 8.26 9.00 8.93 7.77	413* (LBN%0.006:82; LBN%0.012:85; LBN%0.024:83; LBN%0.040:81; Latanoprost:82),	AAG, OHT
Lunar ²⁷	Çok merkezli, randomize, çift kör, ileriye dönük	LBN 0.024% timolol 0.5%	12	%30	387 (LBN: 259; timolol: 128)	AAG, OHT
Apollo ²⁸	Çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör, ileriye dönük	LBN 0.024% timolol 0.5%	12	%22.9 ** %11.3	387 (LBN: 264; timolol: 123)	AAG, OHT
Jupiter ³⁰	Çok merkezli, ileriye dönük	LBN %0.024	52	%26	130 (121 hasta tamamlamıştır)	AAG, OHT

GİB: Göz içi basıncı, AAG: Açık açılı glokom, OHT: oküler hipertansiyon, XFG: psödoeksfolyatif glokom

*: 396 hasta çalışmayı tamamlamıştır.

** : 18 mmHg altında GİB hastası yüzdesi

termektedir.^{33,34} En yüksek dozda (500 mcg) trabodensoson ile ortalama 4.1 mmHg GİB düşüşü göstermişlerdir. Muh-temel nöroprotektif etkisi, retinal ganglion hücre ölümünü önlediği rat modellerinde gösterilse de insanlarda gösterilememiştir.³⁵ Faz III çalışmaları devam etmektedir.⁵

4. DE-117 ve ONO-9054: prostanoid reseptör agonisti

Prostanoid FP reseptörü, prostaglandin F_{2a} (PGF_{2a}) nın bir reseptörüdür ve PGA'nın GİB düşürücü etkisinde rol almaktadır. Son zamanlarda EP2 ve EP3 gibi diğer prostanoid reseptörlerinin de GİB düşürücü etkileri araştırılmaktadır.³⁶⁻³⁹ EP2 reseptörlerinin aktivasyonu, p53 down-regülasyonu yoluyla endoplazmik retikulum-stress bağımlı mitokondrial apoptozisine karşı koruyucudur. Bu yolun spesifik inhibisyonu PAAG hastalarında trabeküler ağdaki değişiklikleri azaltabilir.³⁶

DE-117 (Santen Pharmaceutical, Ofuka-cho, Osaka, Japan) topikal kullanılan bir EP2 agonistidir. Schlemm kanalı endotel hücre relaksasyonu³⁷, artmış uveaskleral dışa akım³⁸, hem hücre kontraktilesini hem de kollajen depozisyonunu azaltarak trabeküler ağda etki göstererek³⁹ GİB'i düşürmektedirler. DE-117'nin faz II çalışmasında latanoprostta benzer etkinlik ve güvenlik göstermiştir.⁴⁰ Faz II ve III çalışmaları devam etmektedir.⁵ Ayrıca DE-117 içeren polikaprolakton (PCL) yavaş salınım implantı ile ilgili hayvan çalışmasında biyo-uyumluluğun ve oküler dokulardaki ilaç düzeyinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir.⁴¹

ONO-9054 (Ono Pharmaceuticals, Chuo-ku, Osaka, Japan), hem EP3 hem de FP reseptör agonistidir. Latanoprost ve travoprostta göre daha fazla GİB düşüşü sağlamaktadır.⁴² Başlangıç Faz I çalışmaları saat 9.00'da en fazla GİB düşürücü etki (ortalama %28-29 azalma) bildirmiştir.^{43,44} Sabahları veya akşamları günlük bir doz kullanıldığında PAAG ve OHT hastalarında GİB düşürdüğü bildirilmiştir.⁴⁵ ABD'da yeni tamamlanan faz II çalışmasında latanoprosttan %25-35 daha fazla GİB azaltma olasılığı bildirilmiştir.⁴⁶

5. Bamosiran (SYL040012): Küçük interfere RNA (siRNA)

Bamosiran (SYL040012) (Sylentis S.A., Tres Cantos, Madrid, Spain) Spesifik gen susturma yoluyla b2-adrenerjik reseptörü (ADRB2) bloke eden çıplak bir siRNA'dır. Bamosiran, özel olarak ADRB2'yi ve böylece siliyer cismin aköz yapımını hedefler⁴⁷ ve GİB düşürür.⁴⁸ Faz I çalışmalarında güvenli bulunmuştur. Ayrıca ilaç yalnızca oküler dokularda tesbit edilmiş ve bu nedenle topikal selektif olmayan adrenerjik reseptör antagonist kullanımının kontrendike olduğu astım ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda güvenli kullanılabilir.⁴⁹ Faz II çalışmasının erken sonuçlarına göre, başlangıç GİB 25 mmHg'dan daha fazla olan hastalarda %1.125 bamosiran, günde 2 kez kullanılan timolole göre fark olmadığı, daha az yan etkisi olduğu bildirilmiştir.⁵⁰

6. Koruyucu İçermeyen Topikal İlaçlar:

Glokom hastalarında kullanılan koruyucu içeren topikal antiglokomatöz ilaçlar nedeniyle oküler yüzey hastalığı görülebilmektedir. Yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi semptomlar nedeniyle hastanın uyumu ve yaşam kalitesi azalabilir.⁵¹

Koruyucu içermeyen prostaglandin, tafluprost, ABD'da 2012'de piyasaya sürüldü, ancak beklenen ticari başarı elde edilemedi.⁵ Koruyucu içeren latanoprostun tafluprost ile değiştirildiği çalışmaların meta-analizinde tafluprost ile oküler yüzey hastalığı semptom ve bulgularının azaldığı ve GİB'nin aynı kaldığı rapor edilmiştir.⁵² Koruyucu içermeyen timolol ve timolol-dorzolamid sabit kombinasyonu da mevcuttur. Bimatoprost-timolol maleat koruyucu içermeyen sabit kombinasyonu ise araştırma altındadır.⁵

Koruyucu içermeyen latanoprost (tek doz Monoprost) Hindistan'da mevcuttur. Aurolab (Madurai, Tamil Nadu, India) ve Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (Mumbai, Maharashtra, India) tarafından üretilmektedir.⁵ Faz II çalışmasında koruyuculu latanoprosttan farkı olmadığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir.⁵³ Çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmasında monoterapide koruyuculu latanoprostun, monoprost ile değiştirildiğinde, monoprostun daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.⁵⁴ Hindistan'da, Faz III çalışmada, koruyucu içermeyen latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu (Sun Pharma Advanced Research Company Ltd, Mumbai, India) etkili ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.⁵⁵

7. İlaç dağılım sistemleri

Pek çok implant ve enjekte edilebilir ürün, topikal antiglokomatöz ilaçlara alternatif olarak araştırılmaktadır.⁵⁶⁻⁵⁹ Bu ürünler, glokom gibi uzun süreli ve devamlı tedavi gerektiren hastalıklarda, topikal damlalarla görülen yan etkileri ortadan kaldırabilir ve hasta uyumunu arttırabilir.

Allergan (Irvine, CA, USA) biyolojik olarak parçalanabilir devamlı salınım Bimatoprost implant geliştirmiştir. Ön kamaraya enjekte edilir, 4-6 ay ön kamarada ilaç salınımı olur. Faz III klinik çalışmaları mevcuttur.⁵ 24 aylık faz I/II çalışmaları implantın tüm konsantrasyonlarında topikal %0.03 bimatoprostla karşılaştırılmıştır.⁵⁶ Dördüncü ayda topikal Bimatoprost ile 8.4 mmHg., implant ile 7.2-9.5 mmHg GİB düşüşü bildirilmiştir. Altıncı ayda hiçbir hastada ek bir enjeksiyon ya da ilaç gerekmemiştir. İmplant grubunda konjonktival hiperemi %7, topikal grupta %17 bulunmuştur.⁵⁶ Ancak ön kamaraya enjeksiyon yapılması enfeksiyon riskini arttırdığı düşünüldüğünde daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁵

ENV515 (Envisia Therapeutics, Morrisville, North Carolina, USA), Travoprost extended release (XR), biyolojik olarak parçalanabilir bir travoprostur. Ön kamaraya enjekte edilir, 6 ay kalır. Travoprost XR, Faz II çalışması halen devam etmektedir, sonuçları henüz yayınlanmamıştır.⁵⁷

Travoprost punktum plağı (Ocular Therapeutix, Inc., Bedford, Massachusetts, USA), punktuma yerleştirilir, kanalikül içinde kalır. Ürünün yerleştirilmesini ve tedavi boyunca yerinde tutulmasını sağlamak için görülmesine yardımcı olan bir renk katkı maddesi içerir. Singapur'da, 17 hastaya 26 plak yerleştirilmiş; 10. ve 30. günlerde başlangıca göre %24 ve %15.6 GİB azalması bildirilmiştir. İki hastada kaşıntı, bir hastada epifora bildirilmiştir.⁵⁸

Bimatoprost korneal ring (ForSight VISION5, Menlo Park, California, USA), konjonktival fornixe yerleştirilir. Faz II çalışmasının sonuçlarına göre, timolol %0.5 ile kıyaslandığında, fornixe yerleştirilen Bimatoprost 3.2-6.4 mmHg; timolol ile 4.2-6.4 mmHg GİB azalması bildirilmiştir.⁵⁹ Hastaların yaklaşık %90 da yerinde kalmıştır. Bu ürün topikal %0.03 bimatoprost benzer güvenlik ile iyi tolere edilmiştir. Oküler hiperemi insidansı daha az bulunmuştur (korneal ring- % 14.1 ve topikal % 25-45).⁶⁰

Bir prostaglandin analogu olan DE-117 içeren polikaprolakton (PCL) yavaş salınım implantı ile ilgili hayvan çalışmasında biyo-uyumluluğun ve oküler dokulardaki ilaç düzeyinin yeterli olduğunu bildirilmiştir.⁴¹

İlaç salınım sistemleri, topikal glokom ilaçlarının oküler yüzey etkilerini azaltmakta ve hasta uyumsuzluğu, dozun unutulması riskini ortadan kaldırmaktadır.⁵ Ancak bu sistemler, geleneksel topikal ilaçlara göre daha üstün bulunmamıştır. Ayrıca enjeksiyonlar veya göze yabancı bir materyalin yerleştirilmesi endoftalmi gibi korkutucu komplikasyonlara sebep olabilir.⁵

Sonuç olarak; glokom, tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve geri dönüşümsüz körlük nedeni olan yıkıcı bir hastalıktır. Araştırmacılar hem potansiyel tedavi hedeflerini belirlemede hem de gelecekte glokomdan etkilenen hastalara fayda sağlayabilecek yeni ilaç verme sistemleri geliştirmekte büyük adımlar atmışlardır. Halen pek çok Faz 3 çalışma, glokom yönetimine yönelik tıbbi tedavi seçeneklerinin genişletilmesi için yürütülmektedir. Hastanın uyumunu arttırabilmek ve ilacın etkinliğini arttırırken yan etkilerini azaltabilmek için glokomun tıbbi tedavisinde yenilik arayışı devam etmektedir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Tham YC, Li X, Wong TY, et al: Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-90.
2. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114:1965-72.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-13.
4. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:487-97.
5. Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Nov 8. [Epub ahead of print]
6. Wentz SM, Kim NJ, Wang J, et al. Novel therapies for open-angle glaucoma. *F1000Prime Rep*. 2014 Nov 4;6:102. doi: 10.12703/P6-102.
7. Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, et al. Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase. *Science*. 1999;285:895-8.
8. Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:446-56.
9. Shen X, Koga T, Park BC, et al. Rho GTPase and cAMP/protein kinase A signaling mediates myocilin-induced alterations in cultured human trabecular meshwork cells. *J Biol Chem*. 2008;283:603-12.
10. Pattabiraman PP, Maddala R, Rao PV. Regulation of plasticity and fibrogenic activity of trabecular meshwork cells by Rho GTPase signaling. *J Cell Physiol*. 2014;229:927-42.
11. Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science*. 1996;273:245-8.
12. Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science*. 1998;279:509-14.
13. Wang SK, Chang RT. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol*. 2014;8: 883-90.
14. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Phase 1 clinical trials of a selective Rho kinase inhibitor, K-115. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1288-95.
15. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2013;156:731-6.
16. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of the rho kinase inhibitor ripasudil (K-115) combined with timolol or latanoprost: a report of 2 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:755-61.
17. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e26-e34.
18. Inazaki H, Kobayashi S, Anzai Y, et al. Efficacy of the Additional Use of Ripasudil, a Rho-Kinase Inhibitor, in Patients With Glaucoma Inadequately Controlled Under Maximum Medical Therapy. *J Glaucoma*. 2016 Sep 21. [Epub ahead of print]
19. Sturdivant JM, Royalty SM, Lin C-W, et al. Discovery of the ROCK inhibitor netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016; 26:2475-80.
20. Wang R-F, Williamson JE, Kocczynski C, et al. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma* 2015; 24:51-4.
21. Ren R, Li G, Le TD, et al. Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6197-6209 (14):doi: 10.1167/iovs.16-20189.
22. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al. Double-masked, doseresponse study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2015; 122:302-7.
23. Levy B, Ramirez N, Novack GD, et al. Ocular hypotensive safety and systemic absorption of AR-13324 ophthalmic solution in normal volunteers. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:980-5.

24. Katz JL, Weiss MJ, Heah T, et al. Two Phase 3 studies of the efficacy and safety of AR-13324 Ophthalmic Solution 0.02%: in Patients with Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. Seattle, WA: Paper session presented at: Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2016.
25. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, et al; PG324-CS201 Study Group. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:1016.
26. Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL, et al. Regulation of endothelin-1-induced trabecular meshwork cell contractility by latanoprostene bunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:4108-4116.
27. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et al. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168:250-9.
28. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, et al. Latanoprostene Bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology* 2016; 123:965-73.
29. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et al; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:738-45.
30. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, et al; JUPITER Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther.* 2016;33:1612-27; doi: 10.1007/s12325-016-0385-7.
31. Tian B, Gabelt BT, Crosson CE, et al. Effects of adenosine agonists on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Exp Eye Res* 1997; 64:979-89.
32. Crosson CE, Sloan CF, Yates PW. Modulation of conventional outflow facility by the adenosine A1 agonist N6-cyclohexyladenosine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:3795-9
33. Laties A, Rich CC, Stoltz R, et al. A randomized phase I dose escalation study to evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetics of trabodenoson in healthy adult volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32:548-54.
34. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, et al. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016; 32:555-62.
35. Ghaffarieh A, Lieven CJ, Levin LA, et al. Evaluation of the neuroprotective effects of trabodenoson in a model of acute ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:2427.
36. Kalouche G, Boucher C, Coste A, et al. Prostaglandin EP2 receptor signaling protects human trabecular meshwork cells from apoptosis induced by ER stress through down-regulation of p53. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(9):2322-32.
37. Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandinE2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4782-90.
38. Nilsson SFE, Drecoll E, Lutjen-Drecoll E, et al. The prostanoid EP2 receptor agonist butaprost increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4042-49.
39. Kalouche G, Beguier F, Bakria M, et al. Activation of prostaglandin FP and EP2 receptors differently modulates myofibroblast transition in a model of adult primary human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:1816-25.
40. Ihekoromadu N, Lu F, Iwamura R, et al. Safety and efficacy of DE-117, a selective EP2 agonist in a Phase 2a study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5708.
41. Kim J, Kudisch M, Mudumba S, et al. Biocompatibility and Pharmacokinetic Analysis of an Intracameral Polycaprolactone Drug Delivery Implant for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;1;57(10):4341-6.
42. Yamane S, Karakawa T, Nakayama S, et al. IOP-lowering effect of ONO-9054, a novel dual agonist of prostanoid EP3 and FP receptors, in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:2547-52.
43. Suto F, Rowe-Rendleman CL, Ouchi T, et al. A novel dual agonist of EP3 and FP Receptors for OAG and OHT: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ONO-9054 in healthy volunteers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:7963-70.
44. Harris A, Ward CL, Rowe-Rendleman CL, et al. Ocular hypotensive effect of ONO-9054, an EP3/FP receptor agonist: results of a randomized, placebocontrolled, dose escalation study. *J Glaucoma* 2016; 25:e826-e833.
45. Berlin MS, Rowe-Rendleman C, Ahmed I, et al. EP3/FP dual receptor agonist ONO-9054 administered morning or evening to patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a randomised crossover study. *Br J Ophthalmol* 2016; 100:843-7.
46. Miller-Ellis EG, Berlin MS, Ward CL, et al. Ocular hypotensive effects and tolerability of the novel dual EP3/FP receptor agonist ONO-9054 vs. Xalatan1: results of a 28 day, double masked, randomized, active comparator study in open angle glaucoma (OAG) and ocular hypertension (OHT). Seattle, WA: Paper session presented at: Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2016.
47. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI J* 2015; 14:714-46.
48. Martinez T, Gonzalez MV, Roehl I, et al. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther* 2014; 22:81-91.
49. Moreno-Montanes J, Sadaba B, Ruz V, et al. Phase I clinical trial of SYL040012, a small interfering RNA targeting beta-adrenergic receptor 2, for lowering intraocular pressure. *Mol Ther* 2014; 22:226-32.
50. Gonzalez V, Moreno-Montanes J, Oll M, et al. Results of Phase IIB SYLTAG clinical trial with bamosiran in patients with glaucoma. Seattle, WA: Poster session presented at: Annual Meeting of The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO); 2016.
51. Zimmerman TJ, Hahn SR, Gelb L, et al. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009; 25:145-52.
52. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;15;10:445-54.

53. Aptel F, Choudhry R, Stalmans I. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1457-63.
54. Denis P; Monoprost French Study Group. [Unpreserved latanoprost in the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. A multicenter, randomized, controlled study]. *J Fr Ophthalmol.* 2016;39(7):622-30.
55. Bhagat P, Sodimalla K, Paul C, et al. Efficacy and safety of benzalkonium chloride-free fixed-dose combination of latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2014;28;8:1241-52.
56. Lewis R, Christie WC, Day DG, et al. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: interim results from a 24-month phase 1/2 clinical trial. Las Vegas, NV: Paper session presented at: The AAO Annual Meeting; 2015.
57. U.S. National Institutes of Health Clinical Trials. A Parallel-Arm, Randomized, Dose-Ranging Study of ENV515 Travoprost Extended-Release (XR) in Subjects With Bilateral Ocular Hypertension or Early Primary Open-Angle Glaucoma. NCT02371746 n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371746>.
58. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:757-64.
59. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology* 2016;123:1685-94.
60. Allergan Inc. Lumigan (bimatoprost ophthalmic solution) 0.01%. Full prescribing information. n.d. http://www.allergan.com/assets/pdf/lumigan_pi.pdf [Accessed 6 May 2016].