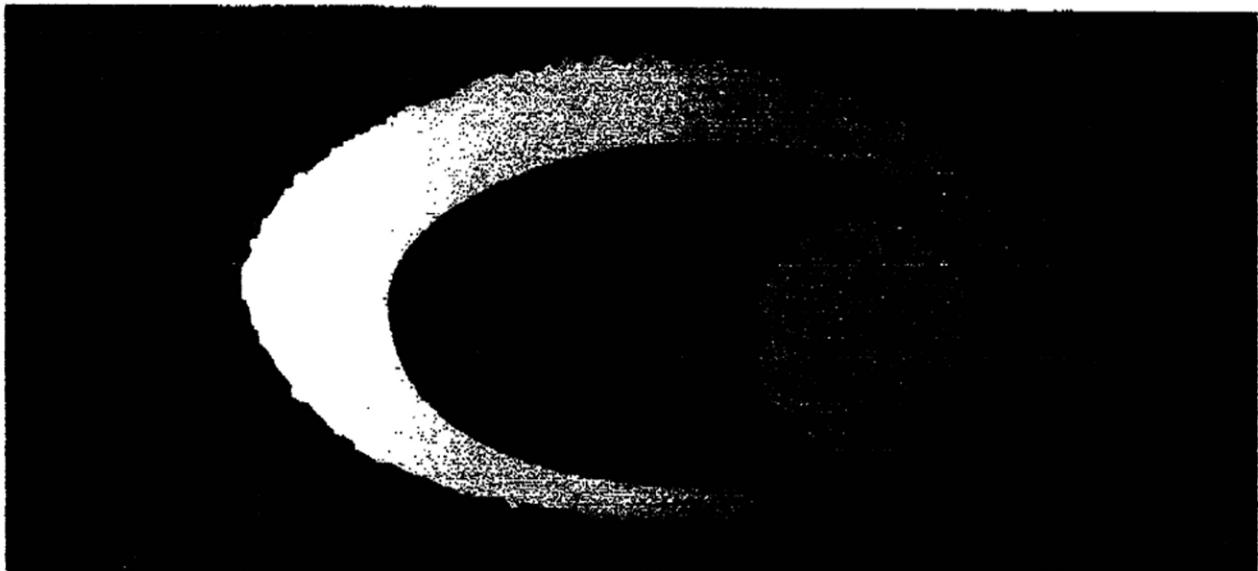


BOLLETTINO DI OCULISTICA

ITALIAN OPHTHALMOLOGICAL BULLETIN

ANNO 85 - N. 4 - 2006

DIRETTORE
Prof. José Pecori Giraldi



ORIGINAL ARTICLES

VALUTAZIONE DELLA PNEUMOTRABECULOPLASTICA (PNT) SULLA IOP CON DIVERSE SEQUENZE
DI TRATTAMENTI NEL GLAUCOMA AD ANGOLO APERTO

EVALUATION OF PNEUMATIC TRABECULOPLASTY (PNT) ON INTRAOOCULAR PRESSURE WITH
DIFFERENT TREATMENT SEQUENCES IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

A. LIBRANDO, E. PACELLA, A. GABRIELLI, S. D'ANGELO, S. DE GAETANO, J. PECORI GIRALDI



Leonelli Printing

VALUTAZIONE DELLA PNEUMOTRABECULOPLASTICA (PNT) SULLA IOP CON DIVERSE SEQUENZE DI TRATTAMENTI NEL GLAUCOMA AD ANGOLO APERTO EVALUATION OF PNEUMATIC TRABECULOPLASTY (PNT) ON INTRAOCULAR PRESSURE WITH DIFFERENT TREATMENT SEQUENCES IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

A. LIBRANDO, E. PACELLA, A. GABRIELLI, S. D'ANGELO, S. DE GAETANO, J. PECORI GIRALDI

Dipartimento di Scienze Oftalmologiche
Università di Roma "La Sapienza"
(Direttore: Prof. C. Balacco Gabrieli)

RIASSUNTO

Sono stati trattati 30 occhi affetti da GPAA e ipertensione oculare in monoterapia locale con beta-bloccanti o inibitori dell'anidrasi carbonica o prostaglandine con una sequenza di tre trattamenti con Pneumotrabeculoplastica a distanza di 7 giorni l'una dall'altra e ottenuta una ulteriore riduzione (16,58%) della IOP. Non sono stati rilevati effetti collaterali indesiderati, se si eccettua una modesta iperemia congiuntivale che si risolveva nell'ambito di 2-3 giorni senza sequele.

PAROLE CHIAVE: Pressione oculare, glaucoma primario ad angolo aperto, ipertensione oculare, pneumotrabeculoplastica (PNT) ripetuta.

ABSTRACT

Evaluation of Pneumotrabeculoplasty (PNT) on IOP by means of different series of treatments in Open-angle Glaucoma

A. Librando, E. Pacella, A. Gabrielli, S. D'Angelo, S. De Gaetano, J. Pecori Giraldi

Thirty eyes suffering from Primary open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension were treated by means of a sequence of three treatments of PNT at a distance of 7 days; their IOP was under control in monotherapy with either beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors or prostaglandins. A further reduction of IOP (16,58%) was obtained following the three PNT treatments. No significant undesirable side-effects were observed, except for a moderate conjunctival hyperemia, which disappeared within 2-3 days.

Key words: Intraocular pressure, primary open-angle glaucoma, ocular hypertension, repeated pneumotrabeculoplasty (PNT).

Introduzione

Il trattamento del glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) ancora oggi si basa essenzialmente sulla riduzione della pressione intraoculare (IOP) sia riducendo la produzione di umore acqueo da parte del corpo ciliare sia aumen-

Introduction

Treatment of primary open-angle Glaucoma (POAG) is based fundamentally upon the reduction of intraocular pressure (IOP) either by increasing the outflow of aqueous humor from the anterior chamber or by reducing produc-

tando il deflusso dell'umore acqueo dalla camera anteriore.

Questo approccio può non essere sufficiente, dato che il 25-38% dei pazienti può continuare a perdere campo visivo ed a sviluppare cecità anche se la IOP è stata abbassata a limiti ritenuti generalmente normali¹⁻⁴. È ben noto che la patologia che sta alla base del POAG è la morte delle cellule ganglionari retiniche. Le cellule che vengono preferenzialmente danneggiate nel glaucoma sono le cellule ganglionari retiniche magnocellulari⁵⁻⁶.

Il POAG è una malattia diffusa in tutto il mondo⁷. Studi epidemiologici in Europa hanno evidenziato una prevalenza di POAG in individui di età superiore ai 40 anni dell'1.2-1.4%⁸⁻¹⁰. Tale prevalenza aumenta con l'età¹¹.

La terapia antiglaucomatosa applicata localmente, con lo scopo sia di diminuire la produzione di umore acqueo che di facilitare il suo deflusso, rappresenta il primo metodo da adottare dopo una diagnosi di POAG. Se tale terapia non si dimostra capace di controllare la IOP a valori di non rischio e di impedire la progressione della patologia, si può ricorrere in prima istanza a delle tecniche parachirurgiche e come ultima decisione all'intervento chirurgico.

Recentemente è stata realizzata una nuova tecnica parachirurgica, la Pneumotrabeculoplastica (PNT) che ha consentito di conseguire una riduzione della IOP sia sospendendo il trattamento farmacologico, sia mantenendo una monoterapia concomitante per via locale.

La PNT è un metodo non invasivo di riduzione della IOP elevata in occhi con POAG o Ipertensione Oculare (OH). L'apparecchio della PNT consiste in un anello di suzione, una pompa a vuoto e dei tubi collettori. L'anello di suzione è realizzato in materiale plastico e viene connesso alla pompa a vuoto tramite un tubo di silicone a tre vie, che a sua volta si collega al un tubo singolo attaccato all'entrata della pompa a vuoto. La pompa è stata realizzata in modo tale da produrre un vuoto di 20 inches di pressione in mmHg e viene controllata tramite un misuratore di tempo digitale. L'anello di suzione viene utilizzato sterile, mentre gli altri componenti, che non sono in contatto con il paziente, non sono sterili.

I primi studi sull'efficacia ipotensiva oculare e sulla sicurezza della PNT sono stati pubblicati nel 2005 da Avalos, Bores e Li Vecchi¹². La PNT è stata utilizzata in combinazione con trattamenti antiglaucomatosi in due studi: il primo di interesse generale per la valutazione del metodo (Avalos) ha implicato 177 pazienti affetti da POAG o Ipertensione oculare (OH), il secondo

of aqueous by the ciliary body. Such approaches may not be satisfactory since 25-38% of patients may continue to loose visual field and develop blindness even if the IOP has been reduced within limits generally considered normal¹⁻⁴. It is well known that the pathology of the glaucomatous disease implies the death of retinal ganglion cells; the cells which are preferentially damaged in Glaucoma are the retinal magnocellular ganglionar cells⁵⁻⁶. POAG is a widespread disease⁷.

Epidemiological studies in Europe evidenced a POAG prevalence in individual over 40 years of 1.2-1.4%⁸⁻¹⁰. Prevalence increases with age¹¹.

The topically applied antiglaucoma therapy with the aim of either reducing aqueous humor production or facilitating its outflow, represents up to now the first method to be adopted when a diagnosis of POAG is carried out. If the pharmacological treatment is unable to control the IOP at a "no risk" value and therefore to slow the progression of the glaucomatous damage, it is mandatory to perform, first, a parasurgical technique and, subsequently, a surgical intervention.

A new parasurgical technique, pneumatic trabeculoplasty, was recently shown to obtain an IOP reduction while both discontinuing the pharmacological treatment or maintaining a concomitant topical monotherapy.

PNT is a non-invasive method of lowering elevated IOP in eyes with POAG or Ocular Hypertension (OH). The PNT device consists of a suction ring, a vacuum pump and connecting tubing. The suction ring is made of disposable plastic and it is connected to a vacuum pump via three-way silicone tubing, which in turn connects to a single tube attached to the pump inlet. The pump is preset to deliver a nominal vacuum of 20 inches of Hg pressure and is controlled through a digital timer. The ring is supplied sterile while the other components, which do not contact the subjects, are supplied non-sterile.

The first results on the safety and effectiveness of PNT on IOP lowering in subjects diagnosed with POAG or OH were published in 2005 by Avalos, Bores and Li Vecchi¹². PNT was used in combination with antiglaucomatous topical drugs in two studies: the first one as a general evaluation of the new method (Avalos) involved 177 patients suffering from POAG or OH, the second one (Bores, Li Vecchi) was carried out to evaluate its ocular tension-lowering effect in 317 POAG eyes. Both studies were open-label, not randomized. The primary criterion was to evidence the IOP reduction effect at

realizzato (Bores, Li Vecchi) per valutare l'efficacia ha implicato 317 occhi. Entrambi gli studi erano in aperto, non randomizzato. Il criterio primario è stato quello di evidenziare l'efficacia ipotensiva oculare all'"end-point" valutando la riduzione della IOP rispetto ai valori di base. Il primo studio ha riportato una riduzione media dopo PNT di 6.3 mmHg nell'intero gruppo. Il secondo studio ha mostrato una riduzione media della IOP dopo PNT di almeno 1-2 mmHg rispetto alla media iniziale. La minore riduzione del secondo studio può essere spiegata dal fatto che la IOP in alcuni pazienti era controllata, almeno parzialmente, dal trattamento medico e, come risultato, il gruppo presentava una IOP minore rispetto ai pazienti del primo studio. In entrambi gli studi è stata notata una significativa tendenza a ridurre la terapia medica quando la PNT veniva aggiunta al regime terapeutico del paziente.

I risultati di questi studi mostrano chiaramente che con l'aggiunta della PNT il numero e la posologia dei farmaci antiglaucomatosi possono essere ridotti con un soddisfacente controllo della IOP. Inoltre, per pazienti con trattamenti multipli, la cui IOP non è adeguatamente controllata ($IOP \geq 21$ mmHg), l'aggiunta della PNT può ridurre significativamente la IOP per lo meno di 5 mmHg e, in alcuni casi, riportare la IOP entro limiti accettabili (≤ 18 mmHg) riducendo inoltre il concomitante regime terapeutico.

Un studio effettuato in due Cliniche Oculistiche Universitarie di Roma (Bucci et coll., 2005)¹³ è stato condotto in aperto su 37 pazienti affetti da POAG per la durata di 120 giorni, applicando la PNT dapprima in un occhio (primo occhio) nei giorni 0 e 7 e, successivamente, nei giorni 90 e 97, mentre gli occhi contralaterali di controllo sono stati sottoposti alla PNT nei giorni 30 e 37. Si è voluta determinare l'efficacia e la sicurezza della PNT nel ridurre la IOP dopo wash-out dal trattamento farmacologico in atto. In base ai risultati ottenuti si è osservato che la IOP si riduceva a tutti i controlli dopo trattamento con PNT. La massima riduzione nel "primo occhio" è stata osservata nei giorni 1 e 60 con un valore del 19-20%, al giorno 120, fine dell'osservazione. La IOP era ridotta di circa il 16% rispetto ai valori di base. 27 pazienti (73%) dei 37 casi considerati hanno completato il protocollo di studio. 34 soggetti (92%) hanno mostrato almeno un effetto collaterale, probabilmente dovuto alla PNT nei giorni immediatamente seguenti al trattamento. I più comuni erano iperemia congiuntivale (70%) ed emorragia congiuntivale (38%) che tuttavia si risolvevano senza sequelae.

the "end-point" by evaluating the IOP reduction compared to the basal values. The first study reported a mean IOP reduction of 6.3 mmHg following PNT in the entire group of eyes. The second study showed a mean IOP reduction following PNT of at least 1-2 mmHg as compared to the basal mean. The lower reduction in the second study may be explained by a lower basal IOP value, since in some patients the IOP was, at least partially, controlled by the pharmacological treatment. In both studies a significant tendency to reduce medical therapy was observed. The results of these studies clearly demonstrated that with the addition of PNT the number and frequency of antiglaucoma drugs may be reduced while obtaining thus a satisfactory IOP control. Moreover, in patients with maximal tolerated therapy whose IOP is not adequately controlled ($IOP \geq 21$ mmHg), the addition of PNT is able to reduce IOP significantly (at least 5 mmHg) and, in some cases, to maintain IOP within acceptable limits (≤ 18 mmHg) with a reduction in the concomitant therapeutic regimen.

An open-label research was performed in two Ophthalmological Departments of the University of Rome (Bucci et al., 2005)¹³ in 37 POAG patients for the duration of 120 days. According to the study protocol, PNT was applied at first in one eye (first eye) on day 0 and 7, and, subsequently on days 90 and 97, whilst the contralateral control eye (second eye) was submitted to PNT on days 30 and 37.

Aim of the study was to determine the efficacy and safety of PNT in reducing IOP following wash-out of the pharmacological regimen. On the basis of the data obtained, IOP was shown to be reduced at every post-PNT control. The maximum reduction in the first eye was observed on days 1 and 60 (19-20%); on day 120 an IOP reduction of about 16% as compared with the basal values was noted. 27 patients (73%) completed the protocol. 34 patients (92%) showed at least one transient topical side-effect, most probably due to PNT, in the immediate following days after PNT. The most common were conjunctival hyperemia (70%) and conjunctival haemorrhage (38%) which resolved within two days without sequelae.

Ceruti et al in 2006¹⁴ followed for 120 days fourteen POAG patients submitted to PNT in combination with a topical antiglaucomatous treatment to evaluate its efficacy and safety and to analyze the anatomic changes induced by this technique using ultrasound biomicroscopy (UBM) in order to demonstrate the possible mechanisms of the PNT tension-lowering effect.

Ceruti e coll nel 2006¹⁴ hanno seguito per 120 giorni 14 pazienti affetti da POAG trattati con la tecnica della PNT in combinazione con trattamento locale per valutare l'efficacia e la sicurezza del metodo e per analizzare le alterazioni anatomiche dovute al trattamento mediante l'UBM. È stato trattato un solo occhio, mentre il controlaterale serviva da controllo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un singolo PNT il giorno 0 e 7 giorni dopo. È stata osservata una riduzione media della IOP, statisticamente significativa ($P<0.05$) rispetto al valore base ($22,8 \pm 1,8$ mmHg) nei giorni 14 (14%), 60 (19,3%), 120 (15,8%) con la massima riduzione media della IOP al giorno 8 (21%). Non sono stati osservati effetti collaterali indesiderabili. L'esame UBM non evidenziava variazioni significative della profondità della camera anteriore e dell'ampiezza dell'angolo camerulare. Al contrario si osservava una significativa riduzione ($P<0.05$) dello spessore del corpo ciliare. Tale dato sembra confermare un possibile miglioramento del deflusso dell'umore acqueo indotto dalla PNT attraverso il trabecolato senza allargare le vie del deflusso uveo-sclerale.

Brogioni e coll nel 2006¹⁵ hanno effettuato due PNT a distanza di 7 giorni in 20 pazienti affetti da POAG dopo averli sottoposti alla curva tonometrica e all'esame UBM che è stato eseguito successivamente al giorno 30 dopo PNT. Veniva trattato un solo occhio dei pazienti che erano in trattamento farmacologico con beta-bloccanti (I° gruppo) o con prostaglandine (II° gruppo). È stata osservata una riduzione della IOP del 17% dopo 30 giorni dalla PNT con riduzione concomitante delle fluttuazioni della curva tonometrica. L'esame UBM ha evidenziato al 30° giorno dopo le due PNT una riduzione significativa ($P<0.001$) dell'ampiezza angolare del 10%, che è stata calcolata sulla base della differenza di ampiezza angolare espressa in gradi tra il valore pre-PNT ed il valore dopo 30 giorni dalle due PNT. La riduzione dell'ampiezza angolare potrebbe essere concomitante ad un'apertura della rete trabecolare con riduzione della resistenza al deflusso. Non è significativo un possibile effetto sul deflusso uveosclerale, perché la riduzione della IOP non è statisticamente differente negli occhi trattati con prostaglandine rispetto a quelli trattati con beta-bloccanti.

Prigione e coll. nel 2006¹⁶ hanno trattato 83 pazienti affetti dal POAG in uno studio condotto in Ghana mediante due trattamenti con PNT ed hanno osservato una riduzione statisticamente significativa ($P<0.001$) della IOP dopo 24 ore e dopo 7 giorni del 17,32%. Nel 19,28% sono state osservate delle emorragie sottocongiuntivali

which is believed to act by improving aqueous humor outflow. Only one eye for each patient was chosen to receive PNT, while the fellow eye was used as an intra-subject control. All patients underwent a single PNT on day 0 and after 7 days. A statistically significant ($P<0.05$) mean IOP reduction from the baseline ($22,8 \pm 1,8$ mmHg) was observed on days 14 (14%), 60 (19,3%), 120 (15,8%), with the greater significant mean IOP reduction on day 8 (21%). No adverse events occurred after PNT. The UBM examination did not show significant changes either in anterior chamber depth or angle width. On the contrary, a statistically significant reduction ($P<0.05$) in ciliary body thickness at $1000\mu\text{m}$ from the scleral spur was noted. On the Authors' opinion, the UBM analysis seems to confirm a possible improvement of aqueous outflow through the trabecular meshwork, without widening of the uveoscleral pathways. Brogioni et al in 2006¹⁵ performed two PNT treatments 7 days apart in 20 POAG patients after having performed a tonometric curve and an UBM examination, the latter being carried out at day 30 after PNT. Only one of the patients eyes was submitted to the technique. The patients were under pharmacological therapy with β -blockers (1st group) and prostaglandins (2nd group). A 17% IOP reduction was observed after 30 days from PNT application together with a reduction in tonometric curve fluctuations. The UBM examination evidenced on day 30 a statistically significant 10% reduction ($P<0.001$) in angle width, which was calculated on the basis of the difference of the angle width expressed in grades between the pre-PNT value and the 30-days post-PNT value. On the Authors' opinion the reduction in angle width could be concomitant with an opening of the trabecular network and subsequent reduction in outflow resistance. A possible effect on uveoscleral outflow is not demonstrated, since IOP lowering is not statistically different in eyes treated with prostaglandins as compared with β -blockers treated eyes.

Prigione et al. in 2006¹⁶ submitted 83 POAG patients to two PNT treatments in a prospective study carried out in Ghana. A statistically significant 17,32% IOP reduction ($P<0.001$) after 24 hours and 7 days was observed. No significant side-effects were found except for 16 cases (19,28%) of subconjunctival haemorrhages which resolved without sequelae. On the Authors' opinion, this technique could be useful in developing countries where the compliance of medical therapy is low for logistic and cultural reasons.

conseguenti alla PNT e che si risolvevano senza sequele. Gli AA sottolineano l'importanza di questa tecnica per ridurre la IOP in quei Paesi in via di sviluppo dove la compliance è scarsa. Dorigo e coll. nel 2006¹⁷ hanno applicato la PNT nei giorni 0 e 7 a 10 pazienti affetti da POAG o OH in trattamento farmacologico antiglaucomatoso e osservato l'andamento della IOP a vari intervalli di tempo sino a 120 giorni dalle due PNT. La IOP si è ridotta da un valore medio di 20 ± 4.47 a 16 ± 1.73 mmHg (riduzione del 20%). Gli esami perimetrichi e l'esame OCT dopo 4 mesi non hanno evidenziato variazioni significative. Vi sono stati degli effetti collaterali locali legati al trattamento con PNT (edema congiuntivale, senso di corpo estraneo). Gli AA concludono che la manipolazione terapeutica con PNT potrebbe eliminare la eccessiva matrice extracellulare migliorando la facilità di deflusso e di conseguenza riducendo la IOP.

L'esatto meccanismo di azione con cui la PNT porta alla riduzione della IOP non è stato ancora determinato. Si ipotizza che essa agisca sul trabecolato, coinvolgendo uno stiramento della zonula che a sua volta produce un certo grado di alterazione del trabecolato sia fisiologicamente, attraverso mediatori chimici, sia attraverso una apertura meccanica dei pori trabecolari. Un altro dato a favore di questo meccanismo sta nel fatto che pazienti che rispondono bene al Latanoprost rispondono bene anche alla PNT.

In base ai differenti studi clinici che hanno valutato la sicurezza e l'effetto ipotensivo oculare della PNT in pazienti con diagnosi di POAG o OH si deduce che sono stati trattati in totale 676 occhi, in cui il metodo è stato applicato come monoterapia oppure come supplemento al trattamento farmacologico locale.

Il presente studio si è prefisso di valutare se tre trattamenti con PNT, a distanza di 7 giorni l'uno dall'altro, in concomitanza con una monoterapia locale, fossero capaci di abbassare ulteriormente la IOP e di mantenere costanti i livelli tonometrici così ottenuti per un periodo di osservazione di 180 giorni. Il motivo per cui si è voluto proporre questa sequenza di trattamenti con PNT si basa sul presupposto di tentare di ottenere la "target pressure" per ciascun paziente e di migliorare la sua compliance, riducendo il numero di instillazioni giornaliere.

Materiali e metodi

Sono stati presi in considerazione 16 pazienti affetti da POAG, di cui 9 femmine e 7 maschi,

Dorigo et. in 2006¹⁷ applied PNT on day 0 and 7 to 10 patients suffering from POAG or OH under antiglaucomatous topical treatment and observed the behavior of IOP at different time intervals up to 120 days following the two applications. IOP was shown to be reduced from a mean value of 20 ± 4.47 to 16 ± 1.73 (20% reduction). The perimetric and OCT investigations evidenced no significant changes after 4 months. Some topical side-effects due to PNT (conjunctival oedema, foreign body sensation) were recorded. The Authors conclude that the PNT manipulation could be able to eliminate the excessive extracellular matrix thus improving aqueous humor outflow and, consequently, lowering IOP.

The exact mechanism of ocular tension-lowering action of IOP has not yet been determined. One hypothesis suggests that PNT may involve stretching of the zonule, which produces a corresponding change in the trabecular meshwork, either physiologically through chemical mediators, or through a mechanical opening of the trabecular pores. Additional evidence that the mechanism of action involves improvement in outflow is that patients who respond well to Latanoprost, also seem to do well with PNT. On the basis of the different clinical studies which evaluate the safety and ocular tension-lowering efficacy of PNT in patients diagnosed with POAG or OH, a total of 676 eyes were treated either as monotherapy or as addition to a topical pharmacological treatment.

Aim of the present study was to evaluate if three PNT treatments, applied every seven days, in concomitance with a topical monotherapy, were able to further reduce IOP and to maintain the IOP levels for an observation time of 180 days. The sequence of PNT treatments was proposed trying to obtain the "target pressure" for each patient and to improve its compliance by reducing the number of daily instillations.

Material and method

Sixteen patients (9 females and 7 males), mean age 55.75 ± 14.13 years, suffering from POAG, on topical monotherapy (8 with β -blockers, 3 with carbonic anhydrase inhibitors, 5 with prostaglandins) for a total of 30 eyes were studied.

Inclusion criteria

- Informed consent
- IOP: 20 to 25 mmHg at screening visit

con età media di $55,75 \pm 14,13$ anni, affetti da POAG, in monoterapia locale (8 con beta-blocanti, 3 con inibitori dell'anidrasi carbonica e 5 con prostaglandine).

Criteri di inclusione

- Consenso informato
- IOP compresa tra 20 e 25 mmHg alla visita di screening
- Differenza di IOP tra i due occhi non superiore a 5 mmHg
- Perimetria automatica standardizzata con difetto medio < 12 dB
- Età < 18 anni

Criteri di Esclusione

- Miopia ≥ 6 D
- Anamnesi di malattie retiniche
- Degenerazione maculare senile
- Patologie corneali
- Pazienti sottoposti ad intervento di trabeculectomia
- Pazienti sottoposti a cheratoplastica perforante
- Diabete con retinopatia diabetica
- Anamnesi di IOP elevata per cause diverse dal GPAA (glaucoma congenito, glaucoma ad angolo stretto, glaucoma post-traumatico, glaucoma post-uveitico)
- Congiuntiviti infettive, cheratiti o blefariti nei 30 giorni precedenti la visita di screening

Alla visita di screening vengono effettuati i seguenti esami:

- biomicroscopia del segmento anteriore
- acuità visiva
- misurazione della IOP alle 9 e alle 10 a.m.
- gonioscopia
- oftalmoscopia
- perimetria automatica standardizzata (SAP)

I pazienti esaminati continuano ad effettuare la propria monoterapia locale e vengono trattati nei due giorni precedenti la PNT e nella settimana successiva con diclofenac collirio (una goccia tra volte al giorno). La Tetrizolina collirio (tre volte al giorno) viene instillata dopo la PNT nelle ore successive e nei due giorni seguenti.

Il Protocollo prevede:

- giorno 0 Visita 1 (1° PNT)
- giorno 1 Visita 2
- giorno 7 Visita 3 (2° PNT)
- giorno 8 Visita 4
- giorno 30 Visita 5 (3° PNT)
- giorno 31 Visita 6
- giorno 90 Visita 7
- giorno 120 Visita 8

- Difference between the two eyes not higher than 5 mmHg
- Automated standardized perimetry (SAP). MD < 12 dB
- Age: <18 years

Exclusion criteria

- Myopia ≥ 6 D
- Macular age-related degeneration
- Corneal diseases
- Eyes submitted to trabeculectomy
- Eyes submitted to perforating keratoplasty
- Diabetes with diabetic retinopathy
- Anamnesis for high IOP not caused by POAG (congenital glaucoma, narrow-angle glaucoma, post-traumatic glaucoma, post-uveitis glaucoma)
- Infectious conjunctivitis, keratitis, blepharitis 30 days prior to the screening visit.

At the screening visit the following examinations were performed:

- Biomicroscopy of the anterior eye segment
- Visual acuity
- Measurement of IOP at 9.00 and 10.00 a.m.
- Gonioscopy
- Ophthalmoscopy
- Automated standardized perimetry (SAP)

The patients continued to use their topical monotherapy. Two days prior to PNT and one week after diclofenac eyedrops were instilled three times daily. Tetrizoline eyedrops (three times daily) were instilled for three days post-PNT treatment.

The study protocol was the following:

- day 0 Visit 1 (1st PNT)
- day 1 Visit 2
- day 7 Visit 3 (2nd PNT)
- day 3 Visit 4
- day 30 Visit 5 (3rd PNT)
- day 31 Visit 6
- day 90 Visit 7
- day 120 Visit 8
- day 150 Visit 9
- day 180 Visit 10

The PNT application was performed under topical anesthesia (4% lidocaine). The ocular hypotensive effect was evaluated on the basis of IOP change prior to and after PNT and in the following days according to the study protocol. Safety of PNT was established by observing changes in visual acuity, gonioscopy, ophthalmoscopy and SAP. Possible topical and systemic side-effect were also recorded.

Paired and unpaired sample two-tailed t-tests were used to compare continuous normal variables for within-group and between group

- giorno 150 Visita 9
- giorno 180 Visita 10

L'intervento di PNT viene eseguito in anestesia locale (lidocaina 4%).

L'efficacia ipotensiva oculare della PNT viene valutata in base alla variazione della IOP prima e dopo la PNT e nei giorni successivi come da protocollo.

La sicurezza del trattamento viene valutata osservando eventuali alterazioni dell'acuità visiva, dell'aspetto gonioscopico e del disco ottico e della SAP. Vengono registrati gli eventuali eventi avversi sia locali che generali.

L'analisi statistica si è avvalsa del Test "t" di Student per dati appaiati; è stato considerato significativo un $P < 0.01$.

Risultati

Nella tabella I sono illustrati i risultati, elaborati statisticamente, nei riguardi dei valori tonometrici medi ottenuti a distanza di, rispettivamente, 2 e 24 ore dall'applicazione di tre PNT (I°, II° e III°). È possibile osservare che vi è stata una riduzione statisticamente significativa della IOP a tutti gli intervalli di tempo considerati ($P=0.001$), ad eccezione delle 24 ore dopo la II° PNT ($P=0.014$).

La tabella II mostra i risultati, elaborati statisticamente, nei riguardi dei valori tonometrici medi dopo la I°, II° e III° PNT e, successivamente, a distanza di 90, 120, 150 e 180 giorni dalla I° PNT. È possibile osservare come vi sia stata una riduzione, statisticamente significativa ($P=0.001$) della IOP a tutti gli intervalli di tempo considerati. Dopo 180 giorni si osserva una lieve tendenza ad un graduale ritorno ai valori di base. La fig. 1 illustra la rappresentazione grafica dei dati descritti nella tabella II.

Per quanto riguarda eventuali effetti collaterali

changes; a $P < 0.01$ was considered statistically significant.

Results

Table I illustrates the statistically elaborated results of the mean tonometric values obtained 12 and 24 hours following the application of the three PNT treatments (I, II and III). It may be observed that there was a statistically significant ($P=0.001$) IOP reduction at every time interval considered, except at 24 hours following the IInd PNT ($P=0.014$).

Table II reports the statistically elaborated results of the mean tonometric values after the st, IInd and IIIrd PNT and, at 90, 120, 150 and 180 days after the 1st PNT. It may be observed that at every time interval considered there was a statistically significant ($P=0.001$) IOP reduction. After 180 days a slight tendency to a gradual re-establishment of the baseline values was noted.

Fig. 1 illustrates the graphic representation of the data described in Table II.

As far as possible side-effects are concerned, with the exception of a moderate conjunctival hyperemia which resolved within 48 hours without sequelae, no adverse undesirable effects were observed following the three PNT treatments. In particular, no angle-closure, visual field worsening, visual acuity reduction and optic nerve damage were recorded.

Comment

In conclusion, the study was able to demonstrate that the sequence of PNT treatments at days 0, 7 and 30 allows to obtain a further statistically significant ($P=0.001$) IOP reduction.

Tab. I - Elaborazione statistica dei valori tonometrici medi dopo tre PNT, a distanza di 2 e 24 ore.

PNT	Nº occhi	Tempo	IOP media di base	\pm D.S.	IOP media dopo PNT	\pm D.S.	"t"	P
I°	30	0>2 h	18.46	1.95	14.31	1.81	6.041	0.00
	30	0>24 h	18.46	1.95	14.00	1.73	6.626	0.00
II°	30	0>2h	15.20	1.93	13.73	1.90	2.102	0.00
	30	0>24h	15.20	1.93	14.06	1.38	2.542	0.01
III°	30	0>2h	16.20	1.97	13.73	1.33	4.025	0.00
	30	0>24h	16.20	1.97	13.80	1.32	3.920	0.00

Tab. II - Elaborazione statistica dei valori tonometrici medi dopo tre PNT (I°, II° e III°) e dopo, rispettivamente, 90, 120, 150 e 180 giorni dal trattamento con PNT I°.

PNT	Nº occhi	Confronto statistico	IOP media di base	\pm D.S.	"t"	P
I°	30		18.46	1.95		
II°	30	I°>II°	15.20	1.93	6.287	0.001
III°	30	I°>III°	16.20	1.97	4.314	0.001
90 gg	30	I°>90gg	16.05	1.82	8.905	0.001
120 gg	30	I°>120gg	15.40	1.44	6.680	0.001
150 gg	30	I°>150gg	16.00	1.36	5.475	0.001
180 gg	30	I°>180gg	16.75	1.32	3.843	0.001

locali, se si eccettua una modesta iperemia congiuntivale che si è risolta in seconda giornata senza sequelae, non sono stati riscontrati effetti avversi dopo le tre PNT in nessuno dei 30 occhi studiati. In particolare non si sono avuti casi di chiusura d'angolo, peggioramento del campo visivo, modificazione dell'acuità visiva o danni al nervo ottico.

Commento

In sintesi, è stato possibile stabilire che le sequenze del trattamento con PNT a 0,7 e 30 giorni consente di ottenere una ulteriore, statisticamente significativa ($P=0.001$), riduzione della IOP (16,58%) che si mantiene per la durata di 180 giorni, in 30 occhi affetti da POAG in monoterapia farmacologica. Questo in linea con gli

which was maintained for 180 days in 30 POAG eyes under pharmacological monotherapy. Thus, the purpose of "target pressure" characteristic for each individual, that is a clinically significant IOP reduction (18% compared to baseline values) could be fulfilled. In the subsequent time intervals the percentage reduction in IOP was shown to be less (16,58%) after 150 days from the first PNT treatment. Thereafter, IOP showed a gradual tendency to re-establish pre-treatment values, even though a reduction of 9,27% persists after 180 days.

No topical undesirable side-effects were observed except for a moderate conjunctival hyperemia which resolves within 2-3 days without sequelae.

The patients willingly accepted to be submitted to the three treatments, on the basis of the informed consent.

Effetti sulla IOP di tre trattamenti PNT

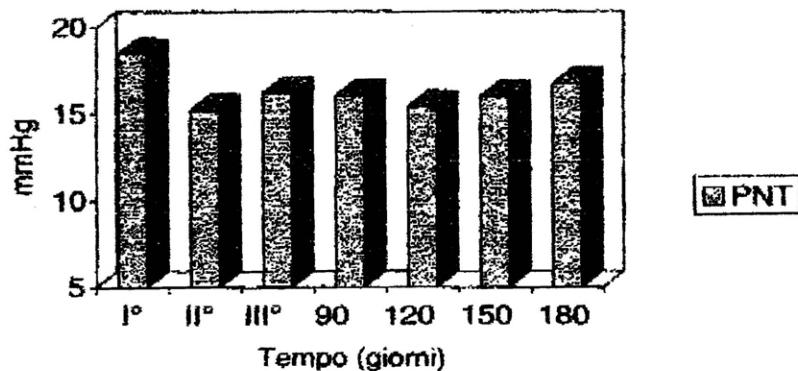


Fig. 1 - Effetti medi sulla IOP della sequenza di tre trattamenti con PNT sino a 180 giorni dopo il I° PNT.
Mean effects on IOP following the sequence of three PNT treatment up to 180 days following the 1st PNT.

obiettivi di "target pressure" (valori di IOP a non rischio individuale) che si sono prefissi di ottenere una riduzione clinicamente significativa (18% rispetto ai valori basali). Nei periodi seguenti le percentuali di riduzione della IOP tendono a diminuire (16,50% dopo 150 giorni dal 1° trattamento con PNT). Successivamente, la IOP tende gradualmente a risalire ai valori antecedenti ai trattamenti, pur rimanendo una riduzione del 9,27% dopo 180 giorni dal 1° trattamento con PNT.

Non si sono osservati effetti collaterali indesiderati a livello locale se si eccettua una modesta iperemia congiuntivale che si è risolta nel giro di 2-3 giorni. I pazienti, dietro consenso informato, si sono sottomessi volentieri ai tre trattamenti.

Quindi, la PNT si è mostrata una utile procedura non invasiva per ottenere una significativa riduzione della IOP, con il grande vantaggio che essa può essere ripetuta per tre volte a distanza di 90 giorni a tutto vantaggio della compliance del paziente glaucomatoso.

La selezione degli occhi da trattare deve essere molto accurata tenendo conto delle condizioni retiniche e del grado di miopia del paziente.

Dato che gli occhi dei pazienti presi in considerazione erano sotto monoterapia locale a base di beta-bloccanti o inibitori dell'anidrasi carbonica o prostaglandine che non è stata interrotta, si è potuto ottenere una ulteriore riduzione della IOP (16,58 %), in linea con gli obiettivi presi preposti.

Therefore, PNT treatment was shown to be a non-invasive useful technique in order to obtain a satisfying IOP reduction with the possibility of repeating the procedure three times over 90 days and improving the compliance of the POAG patients.

Selection of eyes to be treated should be very scrupulous taking in consideration the grade of myopia and the retinal conditions.

Since the pharmacological monotherapy (β -blockers, carbonic anhydrase inhibitors, prostaglandins) was not discontinued, PNT proved to be able to further reduce IOP, fulfilling the purpose of the study.

Bibliografia - References

- 1) Hart W.J., Yablonski M., Kass M.A.: *Multivariate analysis of the risk of glaucomatous field loss*. Arch Ophthalmol, 1979; 99: 1455-58.
- 2) Wilson R., Walker A.M., Dueker D.K. et al.: *Risk factors for rate of progression of glaucomatous visual field loss: a computer-based analysis*. Arch Ophthalmol, 1982; 100: 737-41.
- 3) O'Brien C., Schwartz B., Tanamoto T. et al.: *Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma*. Am J Ophthalmol, 1991; 111: 491-500.
- 4) Hattenhauer M.G., Johnson D.M., Ing H.H. et al.: *The probability of blindness from Open-angle Glaucoma*. Ophthalmology, 1998; 105: 2009-2103.
- 5) Quigley H.A., Nickells R.W., Kerrigan L.A. et al.: *Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis*. IOVS, 1995; 36: 774-786.
- 6) Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R.: *Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers*. Ophthalmology, 1988; 95: 357-363.
- 7) Leske M.C.: *The epidemiology of Open-angle Glaucoma: a review*. Am J Epidemiol, 1983; 118: 166-191.
- 8) Bonomi L., Marchini C., Marrappa M. et al.: *Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: The Foggia-Numerik Study*. Ophthalmology, 1998; 105: 209-215.
- 9) Ghafour I.M., Allan D., Foulds W.S.: *Common causes of blindness and visual handicap in the West of Scotland*. Br J Ophthalmol, 1988; 72: 209-213.
- 10) Ekström C., Haglund B.: *Chronic Open-angle Glaucoma and advanced visual fields defects in a defined population*. Acta Ophthalmol, 1991; 69: 574-580.

- 11) Tuck M.W., Crick R.P.: *The age distribution of Primary Open-angle Glaucoma*. Ophthalmic Epidemiol, 1998; 5: 173-183.
- 12) Avalos Urdan G., Bores L.D., Livecchi J.T.: *Pneumotrabeculoplasty. A new method to treat Primary Open-angle Glaucoma and reduce the number of concomitant medications*. Ann Ophthalmol, 2005; 1: 37-46.
- 13) Bucci M.G., Centofanti M., Oddone F. et al.: *Pilot study to evaluate the efficacy and safety of pneumatic trabeculoplasty in glaucoma and ocular hypertension*. Eur J Ophthalmol, 2005; 15: 347-352.
- 14) Ceruti P., Marraffa M., Morbio R. et al.: *Efficacy of pneumatic Trabeculoplasty in Primary Open-angle Glaucoma*. Abstract ARVO Meeting, Fort Lauderdale, USA, 2006.
- 15) Brogioni C., Capponi A.L., Pellegrini F. et al.: *Effetti della Pneumotrabeculoplastica (PNT) nel Glaucoma Primario ad angolo aperto*. Boll Ocul. 2006, in pubblicazione.
- 16) Prigione G., Hesse A., Lester M. et al.: *Safety and efficacy of pneumatic trabeculoplasty in African population*: Abstract ARVO Meeting, Fort Lauderdale, USA, 2006.
- 17) Dorigo M.T., Countis G., Maritan V.: *Pneumatic Trabeculoplasty (PNT). A new Method for Primary Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension*. Atti XX Riunione A.I.S.G. Bologna, 2006.

Autore Corrispondente

D.ssa ALOISA LIBRANDO
Via Santa Maria Goretti, 38
00199 Roma