

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang:

2015-01-01-D-144 Tafluprost + Timolol

Stand: Dezember 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tafluprost + Timolol zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom oder der okulären Hypertension

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafluprost + Timolol ATC Taptiqom®	Geplantes Anwendungsgebiet: „Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.“
Monotherapeutika	
Beta-Blocker	
Betaxolol-HCl S01ED02 BETOPTIMA® Augentropfen 5mg/ml	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Weitwinkelglaukom sowie okulärer Hypertension, Sekundärglaukom, wie z. B. Glaukom nach Kataraktextraktion. (Stand: Mai 2013)
Carteolol S01ED02 Arteoptic® 1% Augentropfen	- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) - Chronisches Weitwinkelglaukom (Lauer-Taxe, Stand: 03.11.2008)
Levobunolol S01ED03 VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% Augentropfen, VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 %/0,5 % O.K. Augentropfen	VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. (Stand: September 2012) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 %/0,5 % O.K. ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. (Stand: Januar 2014)
Metipranolol S01ED04 Betamann® 0,1%, 0,3% 0,6% Betamann 0,3% EDO	Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten Glaukom-Sonderformen wie Kapselhäutchen-Glaukom, Pigment-Glaukom, juvenilem und hämorrhagischem Glaukom ist ein Therapieversuch angezeigt. Hinweis: Die Therapie des Glaukoms mit Betamann®-Präparaten sollte mit Betamann® 0,1% begonnen werden. Bei Bedarf kann auf höhere Konzentrationen gewechselt werden. (Stand: März 2011) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform:

	Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten Glaukom-Sonderformen wie Kapselhäutchen-Glaukom, Pigment-Glaukom, juveniles und hämorrhagisches Glaukom ist ein Therapieversuch angezeigt. Hinweis: Die Therapie des Glaukoms mit Betamann -Präparaten sollte mit Betamann 0,1 % begonnen werden. Bei Bedarf kann auf höhere Konzentrationen gewechselt werden. (Stand: Dezember 2008)
Timolol S01ED01 Arutimol_ Augentropfen 0,25 %/- 0,5 % TimoEDO 0,25 %/0,5 %	– Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) – Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) – Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) – Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen (Stand: Dezember 2008) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: – Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension) – Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) – Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) – Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen (Stand: Dezember 2008)
Prostaglandin-Analoga/ Prostamide	
Bimatoprost (Prostamid) S01EE03 LUMIGAN 0,1mg/ml Augentropfen LUMIGAN® 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker). (Stand: Dezember 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker). (Stand: Dezember 2013)
Latanoprost S01EE01 Xalatan® 0,005% Augentropfen Monoprost 50µg/ml Augentropfen EDO	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom. (Stand: Januar 2014) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Zur Senkung des Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom Patienten mit okulärer Hypertension. (Lauer-Taxe, Stand: 07.11.2012)
Tafluprost S01EE05 TAFLOTAN® 15 Mikrogramm/ml TAFLOTAN®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Als Monotherapie bei Patienten: • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern.

sine	TAFLOTAN wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren. (Stand: August 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Als Monotherapie bei Patienten: • für die Augentropfen ohne Konservierungsmittel besser geeignet sind • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern. TAFLOTAN sine wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren. (Stand: August 2013)
Travoprost S01EE04 TRAVATAN®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: April 2014)
Kombinationstherapeutika	
Timolol + Bimatoprost S01ED51 GANFORT 0,3mg/ml + 5mg/ml Augentropfen GANFORT® 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen. (Stand: Oktober 2013) Konservierungsmittelfreie Darreichungsform: Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen. (Stand: Oktober 2013)
Timolol + Latanoprost S01ED51 Xalacom®	Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend wirksam sind. (Stand: Juni 2014)
Timolol + Travoprost S01ED51 DuoTrav®	Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: September 2014)

Quellen: Fachinformationen, Lauer-Taxe

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche:

Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Abschnitt II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet" der Tabelle.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.12.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 226 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **30** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **7** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien

National Health and Medical Research Council 2010 [5]. Guidelines for the Screening, Prognosis, Diagnosis, Management and Prevention of Glaucoma.	– Recherche bis: Mitte 2008 – Evidence strongly supports using ocular examination to detect adverse reactions to eye drops, and secondary causes of glaucoma. (Evidenzgrad A) – Evidence supports using a preservative-free preparation when hypersensitivity to topical medication is identified during review. (Evidenzgrad B) – Evidence strongly supports using a topical prostaglandin analogue or beta-blocker in the initial management of glaucoma unless contraindicated. (Evidenzgrad A) ¹ – Evidence strongly supports carbonic anhydrase inhibitors and alpha2-agonists as second and third choice medication management, with dosing regimens of two to three times daily. (Evidenzgrad A) – Evidence strongly supports using combination preparations, rather than separate instillations of individual medications, to improve patient adherence. (Evidenzgrad B) There is no evidence however, showing that one combination preparation is more effective than any other for reaching target intraocular pressure. (Evidenzgrad A)
---	---

¹ Erläuterung Evidenzgrade, siehe Anhang

		Preparations by class	Mechanism of action	Efficacy	Daily dosage	Wash-out period	Order of treatment choices
		Prostaglandin analogues Latanoprost 0.005% Travoprost 0.004% Bimatoprost 0.03%	Increase aqueous outflow	25-30%	1x	4-6 weeks	FIRST
		Beta-blockers <i>Non-selective agents</i> Timolol 0.25%, 0.5%, 0.1% Levobunolol 0.25% <i>Selective agents</i> Betaxolol 0.25%, 0.5%	Decrease aqueous production	20-25%	1x to 2x	2-5 weeks	FIRST
		Proprietary-fixed combinations Combigan (brimonidine 0.2%/timolol 0.5%) Cosopt (dorzolamide 2%/timolol 0.5%) DuoTrav (travoprost 0.004%/timolol 0.5%) Xalacom (latanoprost 0.005%/timolol 0.5%)	As for individual components	25-30%	2x 2x 1x 1x	As for individual components	SECOND
		Alpha2-agonists Brimonidine 0.2% Apraclonidine 0.5%	Increase aqueous outflow and decrease aqueous production	20-25%	2x to 3x	1-3 weeks	SECOND
		Carbonic anhydrase inhibitors Topical Dorzolamide 2% Brinzolamide 1%	Decrease aqueous production	15-20%	2x to 3x	1 week	SECOND
NICE, 2009 [4]. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension.	– Recherche bis: August 2008 – Offer a preservative-free preparation to people with OHT or suspected COAG and an allergy to preservatives only if they are at high risk of conversion to COAG (IOP more than 25 and up to 32 mmHg and CCT less than 555 micrometres; or IOP more than 32 mmHg). – Consider offering people with COAG who are intolerant to a prescribed medication: • alternative pharmacological treatment (a prostaglandin analogue, beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) or • a preservative-free preparation if there is evidence that the person is allergic to the preservative. [Anm.: Für die o.g. Empfehlungen zur Unverträglichkeit von Konservierungsstoffen lag keine direkte klinische Evidenz vor. Die Einschränkung bei Patienten mit OHT/ Verdacht auf COAG beruht auf ökonomischen Überlegungen.] – Offer alternative pharmacological treatment (a prostaglandin analogue, beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) to treated patients with OHT (ocular hypertension) or suspected COAG (chronic open angle glaucoma) whose IOP (intra-ocular pressure) cannot be reduced sufficiently to prevent the risk of progression to sight loss.						

	More than one agent may be needed concurrently to achieve target IOP. Prostaglandin analogues vs. beta-blockers Prostaglandine senken den IOP nach 6 bis 36 Monaten signifikant aber nicht klinisch relevant mehr als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Prostaglandine senken den IOP nach 6 bis 12 Monaten bei signifikant mehr Patienten auf ein akzeptables Maß als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 bis 12 Monaten bei signifikant mehr Patienten zu Hyperaemie als Betablocker. (HIGH QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 Monaten zu signifikant weniger respiratorischen unerwünschten Ereignissen als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Prostaglandin analogues versus carbonic anhydrase inhibitors No studies meeting the inclusion criteria were identified which compared prostaglandin analogues to carbonic anhydrase inhibitors. Prostaglandin analogues versus sympathomimetics Prostaglandine sind signifikant wirksamer bzgl. der IOP Reduktion nach 6 – 12 Monaten als Sympathomimetika. (LOW QUALITY) Prostaglandine führen nach 6 Monaten zu signifikant weniger allergischen Reaktionen als Sympathomimetika. (MODERATE QUALITY) Carbonic anhydrase inhibitors vs. beta-blockers Carbonanhydrase Inhibitoren sind signifikant weniger wirksamer als Betablocker bzgl. IOP Reduktion nach 12 - 18 Monaten, aber der Unterschied ist eher nicht klinisch relevant. (LOW QUALITY) Sympathomimetics vs. beta-blockers Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Wirksamkeit. (LOW QUALITY) Sympathomimetika führen zu signifikant mehr allergischen Reaktionen nach 12 Monaten als Betablocker. (MODERATE QUALITY) Fixed combinations of carbonic anhydrase inhibitors + betablockers vs. prostaglandin analogues: Kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. IOP zwischen Kombination Carbonanhydrase-Hemmern + Betablockern und Prostaglandin Monotherapie. (MODERATE QUALITY) Prostaglandine haben signifikant mehr Hyperaemien als Kombination Carbonanhydrase-Hemmern + Betablockern. (MODERATE QUALITY) Fixed combination of prostaglandin analogues plus beta-blockers versus prostaglandin analogues: Kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. IOP und Nebenwirkungen (respiratorisch, kardiovaskulär, Hyperämie) (VERY
--	---

	LOW/LOW QUALITY) – Fixed combination of prostaglandin analogues plus beta-blockers versus betablockers: Kombination Prostaglandine + Betablocker ist signifikant wirksamer als Betablocker Monotherapie bzgl. Anzahl der Patienten mit IOP <18mmHg. (VERY LOW QUALITY) Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. IOP Reduktion und Nebenwirkungen (respiratorisch, kardiovaskulär, Hyperämie) (VERY LOW/LOW QUALITY) – Fixed combination of sympathomimetics plus beta-blockers versus betablockers: Statistisch signifikanter Unterschied für Kombination bzgl Response (IOP <17,5mmHg) und Nebenwirkungen (allergische Reaktion und Hyperämie) (HIGH QUALITY) Evidenzgraduierungen (nach GRADE): High Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect Moderate Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate Low Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate Very low Any estimate of effect is very uncertain
--	---

Systematische Reviews²

Quaranta et al., 2013 [6]. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis.	– Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Prostaglandin-Timolol Kombinationen – Recherche bis: Februar 2012 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 18 Studien eingeschlossen (N=6141) – Prostaglandin + Timolol signifikant größere IOP Reduktion als Timolol Monotherapie – Prostaglandin + Timolol signifikant größere IOP Reduktion als Prostaglandin Monotherapie – Latanoprost Kombination tendenziell größere IOP Reduktion als Bimatropost oder Travopost Kombinationen – Fixed Combinations signifikant geringere IOP Reduktion als Unfixed Combinations – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben signifikant
---	---

² Die systematischen Reviews enthalten keine Ergebnisse zu Patienten, die keine Konservierungsmittel vertragen.

	geringeres Hyperämie Risiko als die Prostaglandin Monotherapie. – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben signifikant höheres Hyperämie Risiko als die Timolol Monotherapie. – Fixed Combinations haben nicht-signifikant geringeres Hyperämie Risiko als Unfixed Combinations
Boland et al., 2013 [2]. Comparative Effectiveness of Treatments for Open-Angle Glaucoma.	– Fragestellung: Wirksamkeit von Behandlungen für Offenwinkelglaukom – Recherche bis: Juli 2012 – Einschluss von systematischen Reviews, kontrollierten Studien (und Beobachtungsstudien für Nebenwirkungen) – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – Travoprost und Latanoprost erzielen signifikant höhere IOP Reduktion als Timolol (keine Angaben zur klinischen Relevanz der Reduktion) – Bimatoprost erzielt zum Teil signifikant höhere IOP Reduktion als Latanoprost und Travoprost, aber die Ergebnisse sind nicht homogen – Bimatoprost führt zu signifikant mehr Hyperämien als Latanoprost. – Travoprost und Latanoprost erzielen vergleichbare IOP Reduktion. [Anmerkung: Die anderen möglichen Medikamente werden nicht erwähnt.]
Aptel et al., 2012 [1]. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials.	– Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Prostaglandin-Timolol Kombinationen – Recherche bis: August 2010 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 20 Studien eingeschlossen (N=4684) – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen erzielen eine höhere IOP Reduktion als die Prostaglandin Monotherapie. – Die Prostaglandin-Timolol Kombinationen haben geringere Hyperämie Inzidenz als die Prostaglandin Monotherapie. – Die direkten Vergleiche von Kombinationstherapien zeigen tendenziell größere IOP Reduktion (klinische Relevanz unklar) von Bimatoprost + Timolol versus Latanoprost + Timolol bzw. Travoprost + Timolol. – Die Vielzahl möglicher Kombinationen von Medikamenten, Messzeitpunkten, Dosierungen, etc erschwert die Interpretation.
Webers et al., 2010	– Fragestellung: Wirksamkeit von Prostaglandin-Betablocker

[7]. The Intraocular Pressure-Lowering Effect of Prostaglandin Analogs Combined with Topical -Blocker Therapy.	Kombinationen – Recherche bis: August 2009 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 29 Studien eingeschlossen (N=3461) – Die Prostaglandin-Betablocker Kombinationen senken den IOP signifikant stärker als die Betablocker Monotherapie. – Die Vielzahl möglicher Kombinationen von Medikamenten, Messzeitpunkten, Dosierungen, etc erschwert die Interpretation.
Cheng et al., 2009 [3]. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost.	– Fragestellung: Wirksamkeit von Latanoprost Kombinationen versus Latanoprost Monotherapie – Recherche bis: Oktober 2008 – Einschluss von RCT, Einschlusskriterien beschrieben – Standardisierte Qualitätsbeurteilung – 9 Studien eingeschlossen (N=410) – Latanoprost Kombinationen signifikant wirksamer bzgl. IOP Reduktion als Monotherapie – Latanoprost + Timolol tendenziell wirksamer als Kombination mit Brimodin, Brinzolamid, oder Dorzolamid

Anhang

Evidengrade des National Health and Medical Research Council

	A	B	C	D
Component	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Evidence base¹	One or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with low risk of bias	One or two level II studies with low risk of bias or a SR/multiple level III studies with low risk of bias	One or two level III studies with low risk of bias, or level I or II studies with moderate risk of bias	Level IV studies, or level I to III studies/SRS with high risk of bias
Consistency²	All studies consistent	Most studies consistent and inconsistencies may be explained	Some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	Evidence is inconsistent
Clinical impact	Very large	Substantial	Moderate	Slight or restricted
Generalisability	Population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	Population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	Population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population ³	Population/s studied in body of evidence differ to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	Directly applicable to Australian healthcare context	Applicable to Australian healthcare context with few caveats	Probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	Not applicable to Australian healthcare context

SR = Systematic review; several = more than two studies

¹ Level of evidence determined from the NHMRC evidence hierarchy

² If there is only one study, rank this component as 'not applicable'

³ For example, results in adults that are clinically sensible to apply to children OR psychosocial outcomes for one cancer that may be applicable to patients with another cancer

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am **04.12.2014**

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Glaucoma, Open-Angle] explode all trees	1271
2	MeSH descriptor: [Ocular Hypertension] explode all trees	2489
3	open angle glaucoma*:ti,ab,kw	2310
4	ocular hypertension*:ti,ab,kw	1658
5	#1 or #2 or #3 or #4	3721
6	#5 from 2009-2014	745

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	("Glaucoma, Open-Angle"[MeSH]) OR "ocular hypertension"[MeSH]	44191
2	(Open Angle[Title/Abstract]) AND glaucoma*[Title/Abstract]	8750
3	"Open Angle glaucoma"[Title/Abstract]	8451
4	(ocular[Title/Abstract]) AND hypertension*[Title/Abstract]	4836
5	"ocular hypertension"[Title/Abstract]	3811
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	46908
7	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])	3986681
8	#6 AND #7	12121
9	(#8) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	255
10	(#8) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	192
11	#9 OR #10	308
12	(#11) AND ("2009/12/01"[PDAT] : "2014/12/04"[PDAT])	152

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.12.2014

#	Suchfrage	Treffer
1	("Glaucoma, Open-Angle"[MeSH]) OR "ocular hypertension"[MeSH]	44191
2	(Open Angle[Title/Abstract]) AND glaucoma*[Title/Abstract]	8750
3	"Open Angle glaucoma"[Title/Abstract]	8451
4	(ocular[Title/Abstract]) AND hypertension*[Title/Abstract]	4836

5	"ocular hypertension*" [Title/Abstract]	3811
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	46908
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline* [Title])	52
8	(#7) AND ("2009/12/01" [PDAT] : "2014/12/04" [PDAT])	22

Literatur:

1. **Aptel F, Cucherat M, Denis P.** Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22 (1): 5-18.
2. **Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins BS, Vollenweider D, Chelladurai Y, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA.** Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158 (4): 271-9.
3. **Cheng JW, Li Y, Wei RL.** Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. *Ophthalmic Res* 2009; 42 (2): 99-105.
4. **National Collaborating Center for Acute Care.** Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension (CG85). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009; <http://guidance.nice.org.uk/CG85/NICEGuidance/pdf/English>, Zugriff am 04.12.2014.
5. **National Health and Medical Research Council (Australian Government).** Screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma. Canberra (AUS): National Health and Medical Research Council 2010; <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp113-cp113b>, Zugriff am 04.12.2014.
6. **Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, Floriani I.** Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29 (4): 382-9.
7. **Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS.** The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2010; 117 (11): 2067-74.