



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-161 (Latanoprost/Netarsudil)

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

Netarsudil / Latanoprost

Zur Reduzierung des intraokulären Drucks (IOP) bei Offenwinkelglaukom und okulärer 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.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- nicht angezeigt¹

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Tafluprost/Timolol
Beschluss des G-BA vom 18. Juni 2015 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII: Für 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 zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) profitieren, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Festbetragsgruppen:

- Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analog, Gruppe 1“, in Stufe 2 (Wirkstoffe: Bimatoprost; Latanoprost; Tafluprost; Travoprost)
- Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“, in Stufe 3 (Wirkstoffkombinationen: Bimatoprost + Timolol; Latanoprost + Timolol; Travoprost + Timolol)
- Festbetragsgruppe „Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2
- Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“, in Stufe 3
- Festbetragsgruppe „Acetazolamid, Gruppe 1“, in Stufe 1
- Festbetragsgruppe „Pilocarpin, Gruppe 1“, in Stufe 1
- Festbetragsgruppe „Beta-Rezeptorenblocker, Gruppe 5“, in Stufe 2 (Wirkstoffe: Timolol, Betaxolol,

¹ Alternative Behandlungsansätze wie die Laserchirurgie (z.B. Lasertrabekuloplastik) oder operative Eingriffe (z.B. Trabekulektomie, Trabekulotomie, Kryo- oder Fotokoagulation des Ziliarkörpers) werden im Allgemeinen erst nach Versagen medikamentöser Therapie bzw. zwingenden Kontraindikationen eingesetzt.

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

Netarsudil / Latanoprost

Zur Reduzierung des intraokulären Drucks (IOP) bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Levobunolol, Metipranolol, Carteolol)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Netarsudil / Latanoprost Kein ATC-Code / S01EE01 Roclatan®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt
Prostaglandin-Analoga / Prostanamide:	
Latanoprost S01EE01 Generisch	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom.
Bimatoprost (Prostanamid) S01EE03 Lumigan® Eindosen oK / Mehrdosen mK	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).
Travoprost S01EE04 Travatan®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom. Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis < 18 Jahren mit okulärer Hypertension oder kindlichem Glaukom.
Tafluprost S01EE05 Taflotan® / Taflotan sine Eindosen "sine" /	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension. Als Monotherapie bei Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • die nur unzureichend auf die Therapie erster Wahl ansprechen • die die Therapie erster Wahl nicht vertragen oder Kontraindikationen dafür aufweisen. Als Zusatzmedikation zu Betablockern.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mehrdosen	TAFLOTAN wird angewendet bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren.
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga / Prostaglandin und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:	
Latanoprost/ Timolol S01ED51 Generisch	Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und mit okulärer Hypertension, die auf topisch angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend ansprechen. (Latanoprost comp. Abz, 10/2014)
Bimatoprost / Timolol S01ED51 Ganfort® Eindosen /Mehrdosen	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf die topische Anwendung von Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen.
Travoprost / Timolol S01ED51 DuoTrav®	DuoTrav ist indiziert 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).
Carboanhydrasehemmer, z.B.:	
Acetazolamid S01EC01 Diamox® Tabl./ parenteral	Tabl.: Glaukom, Ödeme unterschiedlicher Genese, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie. Parenteral: Glaukom, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Azidose, Epilepsie.
Dorzolamid S01EC03 Generisch	Dorzolamid Heumann 20mg/ml Augentropfen sind indiziert: – als Zusatztherapie zu Betablockern, – als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, – zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei: okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom. (Dorzolamid Heumann, 04/2012)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Brinzolamid S01EC04 Generisch	Brinzolamid-ratiopharm ist zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks indiziert bei: <ul style="list-style-type: none"> • okulärer Hypertension • Offenwinkelglaukom als Monotherapie für erwachsene Patienten, die auf Beta-Rezeptorenblocker nicht ansprechen, oder bei denen Beta-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder als Zusatztherapie zu Beta-Rezeptorenblockern oder Prostaglandin-Analoga. (Brinzolamid-ratiopharm, 03/2015).
Kombinationen von Carboanhydrasehemmer und Sympathomimetika, wie z.B.:	
Brinzolamid / Brimidon S01EC24 Simbrinza®	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie eine unzureichende IOD Senkung bewirkt.
Dorzolamid/ Timolol S01ED51 Arutidor® + generisch	Indiziert für die Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder pseudoexfoliativem Glaukom oder sekundärem Offenwinkelglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreichend ist.
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:	
Timolol S01ED01 Arutimol®	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Augeninnendruck (okulare Hypertension) • Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom) • Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom) • Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen
Betaxolol S01ED02 Betoptima®	Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Weitwinkelglaukom sowie okulärer Hypertension, Sekundärglaukom, wie z. B. Glaukom nach Kataraktextraktion.
Levobunolol S01ED03 Vistagan® Liquifilm OK	VISTAGANR Liquifilm ist zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) und des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt.
Metipranolol	Erhöhter Augeninnendruck, chronisches Weitwinkelglaukom, Glaukom bei fehlender Linse sowie zur Drucksenkung nach Linsenentfernung. Bei bestimmten

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

S01ED04 Betamann® Eindosen /Mehrdosen	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.
Carteolol S01ED05 Arteoptic®	Arteoptic Augentropfen sind zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) sowie des chronischen Weitwinkelglaukoms angezeigt. Arteoptic 1% Augentropfen wird angewendet bei Erwachsenen.
Kombinationen von Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Parasympathomimetika, wie z.B.:	
Metipranolol /Pilocarpin S01EB51 Normoglaucom®	Alle Glaukomformen, bei denen eine ausreichende Drucksenkung mit Pilocarpin oder Beta-Rezeptorenblockern allein nicht erzielt werden kann (Eng- und Weitwinkelglaukom).
Sympathomimetika in der Glaukomtherapie, z.B.:	
Clonidin S01EA04 Clonid ophthal®	Okuläre Hypertension sowie alle Formen des Glaukoms.
Brimonidin S01EA05 Generisch	Senkung des erhöhten intraokularen Drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. <ul style="list-style-type: none"> • Als Monotherapie bei Patienten, bei denen eine Therapie mit topischen Betablockern kontraindiziert ist. • Als Zusatztherapie zu anderen intraokulär drucksenkenden Arzneimitteln, wenn der Zielwert für den intraokulären Druck nicht mit einer einzelnen Substanz erreicht werden kann. (Brimonidin Ratiopharm, 06/2015)
Apraclonidin S01EA03 IOPIDINE®	als Zusatztherapeutikum zur Kurzzeitbehandlung des chronischen Glaukoms bei Patienten indiziert, deren bestehende Therapie die Höchstdosierung erreicht hat, die jedoch auf eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks (IOD) angewiesen sind, um eine Laserbehandlung oder eine Glaukomoperation hinauszuzögern.
Parasympathomimetika; z.B.	
Pilocarpin S01EB01 Pilomann®	<ul style="list-style-type: none"> – Chronisches Offenwinkelglaukom (chronisches Weitwinkelglaukom) – Chronisches Winkelblockglaukom (chronisches Engwinkelglaukom) – Akuter Glaukomanfall

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– Pupillenverengung (Miosis) nach Pupillenerweiterung durch Mydriatika bzw. nach Operationen
Carbachol S01EB02 Isopto®-Carbachol	Zur Senkung des Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom. ISOPTO®-CARBACHOL sollte vor allem bei Patienten angewendet werden, die eine Unverträglichkeit gegen Pilocarpin entwickelt haben, oder bei ungenügender Wirkung von Pilocarpin. ISOPTO®-CARBACHOL kann zur alleinigen Therapie oder in Kombination mit anderen Antiglaukomatosa, wie z. B. Betablockern, eingesetzt werden.
	Kombinationen von Parasympathomimetika und Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, wie z.B.:
Pilocarpin/ Timolol S01EB51 TP®-Ophthal	Alle Glaukomformen und zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks, wenn eine ausreichende Senkung des Augeninnendruckes mit Pilocarpin oder einem Betarezeptorenblocker alleine nicht erzielt werden kann.
	Kombinationen von Parasympathomimetika und Sympathomimetika, wie z.B.:
Pilocarpin/ Phenylephrin S0EB21 Glauko-Biciron®	Chronisches Offenwinkelglaukom (Glaucoma chron. simplex), das einer lokalen medikamentösen Behandlung zugänglich ist.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-161 (Latanoprost/Netarsudil)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews	8
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen	21
Anhang	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IOP	Intraocular Pressure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OH(T)	ocular hypertension
OR	Odds Ratio
PGA	Prostaglandin-Analoga
POAG	primary open angle glaucoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference

1 Indikation

Zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärem Offenwinkel-glaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *erhöhter Augeninnendruck* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 944 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [4] i.V.m. G-BA, 2016 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 5 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X AM-RL vom 20. Februar 2020

Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird die Festbetragsgruppe „Prostaglandin-Analoga, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt eingefügt:

„Stufe: 2

Wirkstoff: Prostaglandin-Analoga

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe (Vergleichsgrößen):

Bimatoprost (163,4), Latanoprost (50), Tafluprost (15), Travoprost (40)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung)“

G-BA, 2019 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 vom 15. August 2019

I. In der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe

„Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe: 3

Wirkstoff: Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Bimatoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,3; 5);

Latanoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,05; 5);

Tafluprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,015; 5);

Travoprost + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (0,04; 5)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung)

G-BA, 2016 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach §35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Carboanhydrasehemmer,

Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

„Stufe: 2

Wirkstoff: Carboanhydrasehemmer

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Brinzolamid (10), Dorzolamid (Dorzolamid hydrochlorid) (20)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

Darreichungsformen: Augentropfen, Augentropfen (Lösung), Augentropfen-suspension“

G-BA, 2016 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach §35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 eingefügt:

„Stufe: 3

Wirkstoff: Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Brinzolamid + Timolol (Timolol hydrogenmaleat) (10; 5); Dorzolamid + Timolol (Dorzolamid hydrochlorid; Timolol hydrogenmaleat) (20; 5)

Gruppenbeschreibung: Ophthalmika

G-BA, 2015 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. Juni 2015 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage XII:- Tafluprost/Timolol

Anwendungsgebiet

Tafluprost/Timolol (Taptiqom®) wird zur 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 angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kombinationstherapie aus Beta-Blocker + Prostaglandinanalogen oder Beta-Blocker + Prostanoid als freie oder fixe Kombination.

Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformationen entsprechen

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der freien Kombination von Tafluprost und Timolol

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Liu Y et al. 2019 [7].

Efficacy and Safety of Brinzolamide as Add-On to Prostaglandin Analogues or β -Blocker for Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

This study was used to assess the efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues (PGAs) or β -blocker in treating patients with glaucoma or OHT who fail to adequately control IOP.

Methodik

Population:

Criteria:

- patients aged > 18 years;
- a clinical diagnosis of glaucoma (POAG, exfoliation glaucoma, pigmentary glaucoma) or OHT in at least one eye (study eye);
- the patients without lowering IOP adequately by the monotherapies of antiglaucomatous drugs (PGA: IOP \geq 18 mmHg; β -blocker: IOP \geq 20 mmHg) or the patients with IOP \geq 20 mmHg without medication (including washout schedule);
- the patients using brinzolamide as a monotherapy or a combination therapy for safety analysis;
- no history of glaucoma surgery before the study;
- Snellen visual acuity \geq 0.1 or Snellen score \geq 20/100 in the study eye(s);

Intervention:

- Brinzolamide

Komparator:

- Other anti-glaucoma agents as add-on treatment

Endpunkte:

- IOP changes from baseline
- Mean diurnal IOP at the end of treatment duration
- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Library, and clinicaltrials.gov from inception to October 4, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 26 RCTs
 - n patients = 5683
 - 11 articles: study drugs added on PAG
 - 2 articles: study drugs added on timolol
 - 1 article: study drugs added on the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker

Charakteristika der Population:

Supplementary Table 1 Characteristics of included studies¶

Author (year)	Interventions	Participants	Age (years)	Type of diagnosis			Background therapy	Follow-up (weeks)
				POAG (%)	OHT (%)	Others (%)		
Sall et al., 2000¶	Brinzolamide 1% tid	N:133	63.8±12.1	70¶	217	7¶	Monotherapy	12
	Dorzolamide 2% tid	N:131	64.0±13.3	(21.3)	(66.0)	(2.1)		
Kaback et al., 2008¶	Brinzolamide 1% bid	N:173	NR	211¶	126	9¶	Monotherapy	24
	Timolol 0.5% bid	N:173	NR	(61.0)	(36.4)	(2.6)		
Silver et al., 1998¶	Brinzolamide 1% bid	N:150	NR	300¶	206	6¶	Monotherapy	12
	Brinzolamide 1% tid	N:148	NR					
	Dorzolamide 2% tid	N:149	NR					
	Timolol 0.5% bid	N:65	NR					
March et al., 2000¶	Brinzolamide 1% bid	N:153	63±11.6	136¶	82¶	10¶	Monotherapy	72
	Timolol 0.5% bid	N:75	59.9±13.2	(59.6)	(36.0)	(4.4)		
HOLLÓ et al., 2006¶	Brinzolamide 1% bid	N:95	63.9±11.7	139¶	52¶	1¶	Add-on to travoprost 0.004%	12
	Timolol 0.5% bid	N:97	62.2±10.4	(72.4)	(27.1)	(0.5)		
Reis et al., 2006¶	Brinzolamide 1% bid	N:16	57.4±10.0	46¶	6¶	0¶	Add-on to travoprost 0.004%	4
	Brimonidine 0.2% bid	N:16	54.0±12.0	(88.5)	(11.5)	(0)		
	Timolol 0.5% bid	N:20	62.1±10.1					
Miura et al., 2008¶	Brinzolamide 1% bid	N:16	66.4±11.2	20¶	3¶	9¶	Add-on to latanoprost	12
	Timolol 0.5% bid	N:16	63.5±11.5	(62.5)	(9.4)	(28.1)		
Pfeiffer et al., 2011¶	Brinzolamide 1% bid	N:96	62.7±10.6	NR	NR	NR	Add-on to travoprost 0.004%	12
	Timolol 0.5% bid	N:93	65.5±13.5					
Aihara et al., 2017¶	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:92	62.5±11.9	154¶	35¶	0¶	Add-on to PAG	8
	Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:97	64.1±12.4	(81.5)	(19.0)	(0)		
Nakamura et al., 2009¶	Brinzolamide 1% bid	N:20	65.7±10.2	22¶	6¶	12¶	Add-on to latanoprost 0.005%	4
	Dorzolamide 1% bid	N:20	65.7±10.2	(55)	(15)	(30)		
Manni et al., 2009¶	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:192	65.3 ± 10.9	240¶	88¶	32¶	Monotherapy	12
	Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:168	64.2 ± 10.2	(66.7)	(24.4)	(8.9)		



Martinez et al., 2009	Brinzolamide 1% bid Dorzolamide 2% tid	N:76 N:70	63.7±7.4 64.0±8.2	146 (100)	0 (0)	0 (0)	Add-on to timolol 240 0.5%	8 8	8 8
Tsukamoto et al., 2005	Brinzolamide 1% bid Dorzolamide 1% tid	N:25 N:27	61.7±9.0 62.1±8.9	52 (100)	0 (0)	0 (0)	Add-on to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker	8 8	8 8
Michaud et al., 2001	Brinzolamide 1% tid Dorzolamide 1% tid	N:104 N:109	NR NR	128 (60.1)	71 (33.3)	14 (6.6)	Add-on to timolol 12 0.5%	8 8	8 8
Bourmias et al., 2009	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.15% tid Dorzolamide 2% tid	N:39 N:41 N:40	66.3±8.6 64.9±7.6 65.6±8.0	NR NR	NR NR	0 (0)	Add-on to PAG	16 16	8 8
Sezgin-Akçay et al., 2013	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:57 N:57	54.8±8.5 55.7±5.4	40 (69.4)	12 (21.6)	5 (9.0)	Monotherapy	12 12	8 8
NCT02325518-2016	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Dorzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid	N:98 N:101	63.1±11.8 64.4±12.3	NR NR	NR NR	0 (0)	Add-on to PAG	8 8	8 8
Aung et al., 2014 NCT01310777	Brinzolamide 1% bid Brimonidine 0.2% bid	N:191 N:175	64.1±11.2 64.3±11.6	66 (18.0)	279 (76.2)	21 (5.7)	Monotherapy	24 24	8 8
Katz et al., 2013 NCT01297517	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:224 N:216	65.0±10.0 64.3±10.8	304 (69.1)	136 (30.9)	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
NCT01297920-2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:234 N:235	NR NR	NR NR	NR NR	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
Nguyen et al., 2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:229 N:232	64.2±10.3 64.9±10.5	344 (74.6)	117 (25.4)	0 (0)	Monotherapy	12 12	8 8
Day et al., 2008 NCT00440141	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.1% tid	N:20 N:20	57.5±14.1 60.0±11.6	3 (7.5)	32 (80)	5 (12.5)	Add-on to latanoprost 0.005%	12 12	8 8
Feldman et al., 2007	Brinzolamide 1% bid Brimonidine 0.15% bid	N:84 N:79	64.0±10.25 62.91±9.34	109 (66.9)	48 (29.4)	6 (3.7)	Add-on to travoprost 0.004%	12 12	8 8
NCT00961649-2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:44 N:41	NR NR	NR NR	NR NR	0 (0)	Monotherapy	6 6	8 8
Whitson et al., 2013	Brinzolamide 1% tid Brimonidine 0.2% tid	N:229 N:232	64.2±10.3 64.9±10.5	342 (74.2)	117 (25.4)	0 (0)	Monotherapy	24 24	8 8
Konstas et al., 2013	Brinzolamide 1% / timolol 0.5% FC bid Brimonidine 0.2% / timolol 0.5% FC bid	N:50 N:50	64.2±9.8 64.2±9.8	33 (66.0)	0 (0)	17 (34.0)	Add-on to travoprost 0.004%	12 12	8 8

Qualität der Studien:

Ergebnisse zur Qualitätsbewertung siehe Anhang (Abbildung 1)

Studienergebnisse:

Efficacy analysis

Brinzolamide vs. Timolol

- Likewise, the mean diurnal IOPs at the end of treatment duration **did not differ** between brinzolamide and timolol (WMD 0.38 mmHg, 95%CI [-0.18 to 0.94], P = 0.18, I = 21%)

Brinzolamide vs. Dorzolamide

- The mean diurnal IOPs at the end were also **similar** (WMD 0.07 mmHg, 95%CI [-0.20 to 0.34], P = 0.63, I = 0%).

Brinzolamide vs. Brimonidine

- With regard to the mean diurnal IOPs at the end, brinzolamide was lower in twice daily subgroup (WMD -1.20 mmHg, 95%CI [-1.31 to 1.08], P < 0.00001, I = 0%), brimonidine was lower in thrice daily subgroup (WMD 1.41 mmHg, 95%CI [1.02 to 1.80], P < 0.00001, I = 0%), and the results were also consistent with their IOP changes.

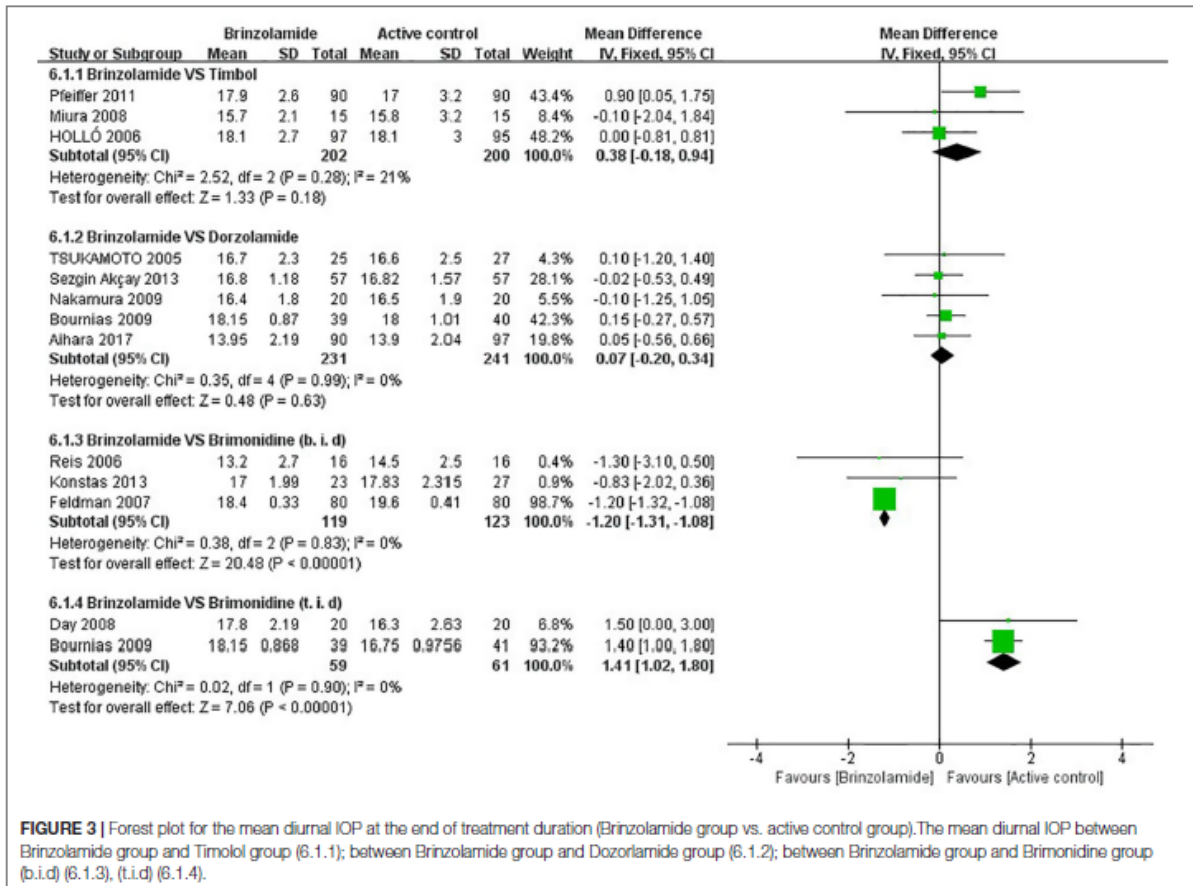


FIGURE 3 | Forest plot for the mean diurnal IOP at the end of treatment duration (Brinzolamide group vs. active control group). The mean diurnal IOP between Brinzolamide group and Timolol group (6.1.1); between Brinzolamide group and Dorzolamide group (6.1.2); between Brinzolamide group and Brimonidine group (b.i.d) (6.1.3), (t.i.d) (6.1.4).

Safety analysis

Blurred vision and conjunctival hyperemia

- Compared with active comparators (dorzolamide, brimonidine), a greater proportion of patients suffered from blurred vision in brinzolamide.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² %
			Brinzolamide	Comparator			
Blurred vision	Brinzolamide VS timolol	3	489	323	2.43 [0.95, 5.76]	0.07	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	9	988	993	3.24 [1.89, 3.60]	<0.00001	0
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,287	1,260	4.38 [1.36, 14.17]	0.01	63

- For conjunctival hyperemia, the incidence was significantly increased in brinzolamide compared to timolol.

Conjunctival hyperemia	Brinzolamide VS timolol	3	367	363	2.20 [1.14, 4.23]	0.02	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	1	98	101	1.03 [0.07, 16.25]	0.98	—
	Brinzolamide VS brimonidine	4	885	865	0.72 [0.31, 1.71]	0.46	0

Occurrence of Taste Abnormality

- Compared with timolol and brimonidine the reports of occurrence of taste abnormality were significantly higher in brinzolamide.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² /%
			Brinzolamide	Comparator			
Occurrence of taste abnormality	Brinzolamide VS timolol	3	489	323	6.41 [1.51, 27.16]	0.01	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	6	808	806	1.04 [0.69, 1.56]	0.85	0
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,243	1,219	9.61 [5.23, 17.67]	<0.00001	5

Ocular Discomfort, Eye Pain, and Ocular Hyperemia

- Ocular discomfort and eye pain were analyzed to have significantly lower incidences in brinzolamide compared to dorzolamide.
- For ocular hyperemia, the incidence was significantly lower in brinzolamide than brimonidine.

Outcome	Interventions	Studies, (n)	Participants analyzed, n		RR (95% CI)	P value	I ² /%
			Brinzolamide	Comparator			
Ocular discomfort (burning and stinging)	Brinzolamide VS timolol	4	586	418	0.74 [0.27, 1.98]	0.55	52
	Brinzolamide VS dorzolamide	7	711	719	0.21 [0.14, 0.31]	<0.00001	0
	Brinzolamide VS brimonidine	3	90	90	0.85 [0.29, 2.48]	0.76	0
Eye pain	Brinzolamide VS timolol	2	324	232	0.88 [0.24, 3.20]	0.85	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	2	277	274	0.25 [0.07, 0.88]	0.03	56
	Brinzolamide VS brimonidine	9	1,103	1,075	1.05 [0.61, 1.81]	0.88	0
Ocular hyperemia	Brinzolamide VS timolol	2	324	250	3.02 [0.48, 19.10]	0.24	0
	Brinzolamide VS dorzolamide	4	545	540	0.45 [0.18, 1.10]	0.08	13
	Brinzolamide VS brimonidine	8	1,053	1,025	0.41 [0.23, 0.73]	0.002	45

Others

There were **no significant differences** in the incidence of occurrence of conjunctivitis, eye pruritus, foreign body sensation in eyes, and treatment-related AEs when we compared brinzolamide with active comparators (timolol, dorzolamide, and brimonidine).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that brinzolamide, as add-on to PGAs or β -blocker, could significantly decrease IOP of people with refractory glaucoma or OHT, and the AEs of brinzolamide were tolerable. Therefore, it could be used as a replacement therapy for patients whose IOP became uncontrollable with a PGA or timolol alone; or as an alternative treatment to patients with contraindications of timolol and brimonidine.

3.4 Leitlinien

NICE 2017 (last update 2019) [8].

Glaucoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

NICE intends to update the guideline on the diagnosis and management of chronic open-angle glaucoma (CG85) partially. This will include case finding and referral from primary to secondary care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: ja

Recherche/Suchzeitraum:

- till 24 January 2017: Medline, Embase, and the Cochrane Library

LoE und GoR

- word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations
- Bewertung der Evidenz: Risk of Bias assessment + GRADE

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
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

Empfehlungen

Neue Empfehlungen nach Update 2017:



Recommendations	30. Take into account any cognitive and physical impairments when making decisions about management and treatment. [2017] <u>Treatment for people with OHT</u> 31. Offer a generic prostaglandin analogue (PGA)¹⁷ to people with IOP of 24 mmHg or more (OHT) if they are at risk of visual impairment within their lifetime (see recommendation 12). [2017] 32. Do not offer treatment to people with OHT who are not at risk of visual impairment in their lifetime. Advise people to continue regular visits to their primary eye care professional, at clinically appropriate intervals. [2017] 33. Offer another pharmacological treatment to people with an IOP of 24 mmHg or more who cannot tolerate their current treatment. The first choice should be an alternative generic PGA, if available, and if this is not tolerated, offer a beta-blocker. If none of these options is tolerated, offer non-generic PGA, carbonic anhydrase inhibitors, sympathomimetics, miotics or a combination of treatments. [2017]
<u>Treatment for people with COAG</u> 36. Offer a generic PGA¹⁹ to people with COAG. [2017]	

Eleven studies were added to the previous 34 studies included in the original glaucoma guideline. The studies included comparisons of different classes of medicine including beta-blockers, prostaglandin analogues, sympathomimetics and carbonic anhydrase inhibitors with each other, no treatment or a placebo. Fixed combinations and separate combinations of these medicines were also compared with monotherapy. Evidence was also found comparing preservative free medicines with medicines containing preservatives. The evidence from these studies ranged from very low to high quality. This was based on a number of contributory factors including risk of bias, imprecision due to wide confidence intervals, indirectness of the outcomes or population and inconsistency in the point estimate of meta-analysed outcomes. The majority of the high quality evidence was found for outcomes reporting change in IOP from baseline or the number of people achieving a specific level of IOP reduction in a number of comparisons. High quality evidence was also found for treatment discontinuation. A clinical benefit was found between prostaglandin analogues versus no treatment; carbonic anhydrase inhibitors versus no treatment and sympathomimetics versus beta-blockers for the outcomes visual field progression and conversion to COAG but this evidence was rated as moderate to very low quality. The committee discussed the potential influence of publication bias on the direction and magnitude of the study results. Funnel plots that were constructed to assess against potential publication bias for outcomes containing more than 5 studies, showed no significant effect being observed (appendix K). No evidence was found for the outcomes: optic nerve head damage, progression of optic nerve head damage, normal or suspicious to abnormal optic nerve head, health related quality of life, vision loss, normal visual field to visual field defect and glaucoma visual field loss. Where studies reported both allergic reaction and hyperaemia, we only extracted allergic reaction to avoid overreporting of these outcomes. The results of the NMA showed that prostaglandin analogues were the most clinically effective treatment for lowering IOP.

Empfehlungen aus dem Jahr 2009 (teilweise aktualisiert 2017; keine Hinweise zur dahinterliegenden Evidenz)

37. Check that there are **no relevant comorbidities** or potential drug interactions before offering pharmacological treatment. [2009]

39. Offer people with advanced COAG, **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated. Offer them information on the risks and benefits associated with surgery. [2009, amended 2017]

40. Offer people who present with advanced COAG and who are listed for surgery, **interim treatment with a generic PGA**. [2009, amended 2017]

42. Offer **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated to people with COAG who are at **risk of progressing to sight loss** despite treatment. Offer them information on the risks and benefits associated with surgery. [2009, amended 2017]

43. Offer a **drug from another therapeutic class (beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) to people with an IOP of 24 mmHg or more whose current treatment is not reducing IOP sufficiently** to prevent the risk of progression to sight loss. Topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP. [2009, amended 2017]

44. Offer preservative-free **eye drops** to people who have an allergy to preservatives or people with clinically significant and symptomatic ocular surface disease, but only if they are at high risk of conversion to COAG. [2009, amended 2017]

45. Ask about adherences to treatment and check the eye drop instillation technique in people with COAG whose IOP has not been reduced sufficiently to prevent the risk of progression to sight loss despite pharmacological treatment. If adherence and eye drop instillation technique are satisfactory, offer 1 of the following:

- a **drug from another therapeutic class** (a beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic); topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP
- **laser trabeculoplasty**
- **surgery** with pharmacological augmentation (MMC) as indicated.

If the drug treatment option is chosen, after trying drugs from 2 therapeutic classes, consider offering surgery with pharmacological augmentation (MMC) as indicated or laser trabeculoplasty. [2009, amended 2017]

46. Consider offering people with COAG who cannot tolerate a treatment:

- a drug from another therapeutic class (a beta-blocker, carbonic anhydrase inhibitor or sympathomimetic) or
- preservative-free eye drops if there is evidence that the person is allergic to the preservative or has clinically significant and symptomatic ocular surface disease.

If the drug treatment option is chosen, after trying drugs from 2 therapeutic classes, consider offering surgery with pharmacological augmentation (MMC) as indicated or laser trabeculoplasty. [2009, amended 2017]

48. Offer people with COAG who prefer not to have surgery or for whom surgery is not suitable:

- pharmacological treatment; topical drugs from different therapeutic classes may be needed at the same time to control IOP
- laser trabeculoplasty or cyclodiode laser treatment. [2009, amended 2017]

Referenzen:

5. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752

6. Ang GS, Kersey JP, Shepstone L, Broadway DC. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomised controlled trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2008; 92(8):1129-1133

9. Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twicedaily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2014; 121(12):2348-2355

15. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2017; 176:61-69

18. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *Journal of Glaucoma*. 1999; 8(1):24-30

22. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(1):138-147

23. Camras CB, Sheu WP, Group. USL-BS. Latanoprost or brimonidine as treatment for elevated intraocular pressure: multicenter trial in the United States. *Journal of Glaucoma*. 2005; 14(2):161-167

40. Epstein DL, Krug JH, Jr., Hertzmark E, Remis LL, Edelstein DJ. A long-term clinical trial of timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 1989; 96(10):1460-1467

41. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Whitson JT, Turner FD et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology*. 2002; 109(5):998-1008

42. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, Motolese I, Iester M, Bagaglia SA et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2014; 92(2):e133-140

43. Fuchsjäger-Mayrl G, Georgopoulos M, Hommer A, Weigert G, Pemp B, Vass C et al. Effect of dorzolamide and timolol on ocular pressure: blood flow relationship in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010; 51(3):1289-1296

45. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385(9975):1295-1304

46. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, Nordmann JP, Trost E, Sullivan EK et al. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Journal of Glaucoma*. 2001; 10(5):414-422

54. Heijl A, Bengtsson B. Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a doublemasked, randomised trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000; 238(11):877-883

57. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H, Group. FCI. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2002; 120(7):915-922

58. Hollo G, Hommer A, Anton Lopez A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 30(6):468-475
64. Kamal D, Garway-Heath D, Ruben S, O'Sullivan F, Bunce C, Viswanathan A et al. Results of the betaxolol versus placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2003; 241(3):196-203
66. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DP, Vuori ML, group. Els. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *Journal of Glaucoma*. 2002; 11(2):90-96
72. Kitazawa Y. The effect of timolol on topographic features of the optic disk in ocular hypertension. *Chibret International Journal of Ophthalmology*. 1990; 7(1):14-17
74. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study G. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2011; 151(4):671-681
79. Leblanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Brimonidine Study Group 2. Ophthalmology*. 1998; 105(10):1960-1967
85. Manni G, Centofanti M, Parravano M, Oddone F, Bucci MG. A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0.03% versus the association of timolol 0.5% and latanoprost 0.005% in glaucomatous patients. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2004; 242(9):767-770
86. March WF, Ochsner KI. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *American Journal of Ophthalmology*. 2000; 129(2):136-143
87. Martin E, JM M-d-l-C, Garcia-Feijoo J, Troyano J, Larrosa JM, Garcia-Sanchez J. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye*. 2007; 21(2):164-168
89. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE. A 12-month, randomized, doublemasked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106(3):550-555
92. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I et al. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005; 112(3):366-375
94. Mills KB. Blind randomised non-crossover long-term trial comparing topical timolol 0.25% with timolol 0.5% in the treatment of simple chronic glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1983; 67(4):216-219
105. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *American Journal of Ophthalmology*. 2001; 132(4):472-484
111. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Weiner A, Davis AA et al. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *American Journal of Ophthalmology*. 2001; 132(6):860-868
113. Ozturk F, Ermis SS, Inan UU. Comparison of the ocular hypotensive effects of bimatoprost and timolol-dorzolamide combination in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85(1):80-83
117. Pfeiffer N, Group. ELFCs. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2002; 240(11):893-899
118. Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Honrubia FM. Latanoprost vs combined therapy with timolol plus dorzolamide in open-angle glaucoma: A 24-month study. *Annals of Ophthalmology*. 2005; 37(1):33-36
125. Rismanchian A, Eslami F, Moeini H, Attarzade H, Naderibeni A. Efficacy of the latanoprost versus timolol/dorzolamide combination therapy in patients with primary open angle glaucoma. *Saudi Medical Journal*. 2008; 29(3):384-387
132. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology*. 1991; 98(3):301-307
133. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Chronic Brimonidine Study Group. Archives of Ophthalmology*. 1997; 115(7):847-852
134. Schwartz B, Lavin P, Takamoto T, Araujo DF, Smits G. Decrease of optic disc cupping and pallor of ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica Supplement*. 1995; 73(Suppl 215):5-21

135. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twicedaily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2006; 124(9):1230-1238
137. Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta Ophthalmologica*. 2010; 88(1):142-149
146. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Archives of Ophthalmology*. 1995; 113(8):1009-1016
152. Tomita G, Araie M, Kitazawa Y, Tsukahara S. A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients. *Eye*. 2004; 18(10):984-989
153. Tsai J-C, Chang H-W. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: A prospective, unmasked study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 21(6):475-482
158. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *British Journal of Ophthalmology*. 2010; 94(1):80-84
159. Vetrugno M, Cardascia N, Cantatore F, Sborgia C. Comparison of the effects of bimatoprost and timolol on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: A prospective, open-label, randomized, two-arm, parallel-group study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2004; 65(6):444-454
160. Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103(1):126-137
162. Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, McMenemy MG, Goode SM. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1053-1060
- 158-160 ,162

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, Monat 2021)
am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	[mh "intraocular pressure"]
2	[mh "ocular hypertension"]
3	Glaucoma:ti,ab,kw
4	((Ocular OR intraocular) AND (pressure OR Tension OR hypertension)):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	"intraocular pressure" [mh]
2	"ocular hypertension" [mh]
3	glaucoma[tiab]
4	(ocular[tiab] OR intraocular[tiab]) AND (pressure[tiab] OR Tension[tiab] OR hypertension[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR

#	Suchfrage
	(((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.06.2021

#	Suchfrage
1	"intraocular pressure" [mh]
2	"ocular hypertension" [mh]
3	glaucoma[tiab]
4	(ocular[tiab] OR intraocular[tiab]) AND (pressure[tiab] OR tension[tiab] OR hypertension[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Carboanhydrasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2687/2016-08-18_AM-RL-IX-X_Carboanhydrasehemmer_G1S2_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Carboanhydrasehemmern mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 18. August 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2688/2016-08-18_AM-RL-IX-X_Kombi-Carboanhydrasehemmer-Timolol_G1S3_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung, Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Kombinationen von Prostaglandin-Analoga Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2589/2016-05-19_AM-RL-IX-X_Prostaglandin-Analoga_G1S2_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 5 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3 nach Anlage X AM-RL vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4188/2020-02-20_AM-RL-IX_Aktualisierung-Vergleichsgroessen-5-Festbetragsgruppen_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3932/2019-08-15_AM-RL-IX_Prostaglandin-Analoga-Timolol_G1S3_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Juni 2015 - Tafluprost/Timolol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-154/2015-06-18_Geltende-Fassung_Tafluprost_Timolol_D-144.pdf.
7. **Liu Y, Zhao J, Zhong X, Wei Q, Huang Y.** Efficacy and safety of brinzolamide as add-on to prostaglandin analogues or β -blocker for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2019;10:679.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Glaucoma: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 09.06.2021]. (NICE guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/evidence/full-guideline-pdf-4660991389>.

Anhang

Abbildung 1: Risk of Bias Assessment in Liu et al. 2019 [7]

Supplementary Table 2 Risk of bias included trials¶

Study¶	Random- sequence- generation¶	Allocation- concealment¶	Blinding¶	Incomplete- outcome- data¶	Selective¶ outcome- reporting¶	ITT¶	Lost- to- follow-up¶	¶
Sall-et-al.,2000- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Kaback-et-al.,2008- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Silver-et-al.,1998¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
March-et-al.2000¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
HOLLÖ-et-al.,2006- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Reis-et-al.,2006¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Miura-et-al.,2008¶	L¶	L¶	U¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Pfeiffer-et-al.,2011¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Aihara-et-al.,2017- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Nakamura-et-al.,2009¶	U¶	U¶	U¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Manni-et-al.,2009- ¶	L¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Martinez-et-al.2009¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Tsukamoto-et-al.,- 2005- ¶	U¶	U¶	H¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Michaud-et-al.,2001- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Bournias-et-al.,2009¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Sezgin-Akçay-et- al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
NCT02325518-2016¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Aung-et-al.,2014- NCT01310777- ¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Katz-et-al.2013¶ NCT01297517- ¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
NCT01297920-2013- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Nguyen-et-al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Day-et-al.,2008¶ NCT00440141- ¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶
Feldman-et-al.,2007¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
NCT00961649-2013- ¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Whitson-et-al.2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	L¶	L¶	¶
Konstas-et-al.,2013¶	U¶	U¶	L¶	L¶	L¶	H¶	L¶	¶

U=Unclear risk of bias, L=Low risk of bias, H=High risk of bias, ITT=Intent to treat¶

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-161

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Das primäre Offenwinkelglaukom ist definiert als chronisch progressive Optikusneuropathie, die als gemeinsame Merkmale morphologische Veränderungen der Papille und der retinalen Nervenfaserschicht aufweisen, ohne dass andere okuläre Erkrankungen oder kongenitale Anomalien vorliegen. Ziel jeder Behandlung ist es, einen progressiven Untergang retinaler Ganglienzellen mit einem progressiven Gesichtsfeldverlust zu verhindern. Aktuell kann die Progression der Erkrankung bestenfalls aufgehalten oder verzögert werden, eine Heilung des Offenwinkelglaukoms bzw. die Reversibilität der Gesichtsfelddefekte sind nicht möglich.

Die Epidemiologie und relevante Risikofaktoren des Offenwinkelglaukoms wurden zuletzt in einer S2e-Leitlinie (AWMF-Register Nr.045-015) ausführlich dargestellt [1]. Zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms oder okulärer Hypertension ist keine aktuelle AWMF-Leitlinie veröffentlicht. Eine Leitlinie der „European Glaucoma Society“ (2) gibt Empfehlungen zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms und der okulären Hypertension, allerdings ohne vorherige Durchführung einer systematischen Literaturrecherche.

Die Regulation des Augeninnendrucks ist bisher der einzige beeinflussbare Risikofaktor für die Verschlechterung eines Gesichtsfelddefektes beim primären Offenwinkelglaukom (3,4) oder für die Konversion einer okulären Hypertension in ein primäres Offenwinkelglaukom (5). Die unter einer Therapie gemessenen Werte des Augendrucks stellen somit einen sinnvollen primären Endpunkt einer Wirksamkeitsstudie dar. Patient-reported Outcomes (PROs) stehen nur mit starken Einschränkungen zur Verfügung, zumal die Erkrankung – obwohl Ursache zahlreicher Erblindungen (6) - in aller Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Symptomen einhergeht.

Die EGS-Guideline empfiehlt zur Senkung des Augendrucks zunächst eine Monotherapie mit Augentropfen. Für die Therapie mit Prostaglandin-Analoga ist die größte Drucksenkung beschrieben (7), gefolgt von Betablockern, Rho-Kinase-Hemmern, Alpha-adrenergen Agonisten und Carboanhydrasehemmern. In der EGS-Guideline wird eine Monotherapie bei Therapieeinleitung mit einem Prostaglandin-Analoga oder einem Beta-Blocker empfohlen (2).

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigte auf, dass Netarsudil (Rho-Kinase-Hemmer) und Latanoprost (Prostaglandin-Analoga) eine ähnliche Drucksenkung erzielen können, die Kombination beider Medikamente erreicht einen zusätzlichen Effekt auf den Augeninnendruck (8). Diese beiden Netarsudil-Präparate haben im letzten Jahr den Zulassungsprozess der EMA durchlaufen.

Der Behandlungsstandard in Deutschland bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, ist die Intensivierung der Lokalthherapie mit einer weiteren Wirkstoffgruppe die häufigste Option.

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

Bei einer nicht ausreichenden Regulation des Augeninnendrucks unter Monotherapie mit einem Prostaglandin ist eine weitere Drucksenkung durch Hinzufügen einer weiteren Wirkstoffgruppe wie – wahrscheinlich am häufigsten in Deutschland - ein Beta-Blocker erzielbar (8), sollten keine Kontraindikationen wie Asthma bronchiale oder arterieller Hypotonie vorliegen und die Nebenwirkungen der Therapie toleriert werden. Andernfalls stehen weitere Wirkstoffgruppen zur Therapie-Ergänzung zur Verfügung. Eine solche Therapieergänzung wird in der Versorgungspraxis umgesetzt, Daten zu genauen Häufigkeiten liegen für Deutschland noch nicht vor.

Eine alternative Behandlung ist die Durchführung einer Laser-Trabekuloplastik [2]. Hier ist jedoch das abweichende Risiko- und Komplikationsprofil eines laser-chirurgischen Verfahrens und die kürzere Nachbeobachtung klinischer Studien zu berücksichtigen.

Für die Durchführbarkeit und Adhärenz der Therapie sind die Notwendigkeit und Anzahl der Tropfapplikationen relevante Faktoren. Für häufigere Anwendungen, insbesondere im Lauf eines Tages sind Hürden und die ansteigende Rate lokaler Nebenwirkungen im Rahmen der meist dauerhaften Therapie über viele Jahre zu berücksichtigen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt, sind das Vorliegen von Kontraindikationen gegen weitere mögliche Wirkstoffgruppen (Beta-Blocker, Alpha-Agonisten, Carboanhydrase-Hemmer), das Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffgruppen, die lokale Verträglichkeit, die Häufigkeit der täglichen Tropfengabe sowie die erwartbare Drucksenkung (10). Relevant bei der Auswahl der Medikamente kann auch sein, ob die Medikamente konservierungsmittelfrei und als Kombinationspräparat verfügbar sind. Dies ist deswegen wichtig, weil es Allergien auf Konservierungsmittel gibt und weil Konservierungsmittel die Bindehaut schädigen können, insbesondere bei Patienten mit trockenem Auge (11), und damit auch den Erfolg einer später erforderlichen Operation reduzieren können. Neben der geringeren Konservierungsmittelmenge haben Kombinationspräparate den Vorteil einer besseren Adhärenz (12), denn zwischen der Gabe von zwei verschiedenen Augentropfen sollten mindestens 10-15 Minuten liegen, damit beide Augentropfen gut wirken können.

Im Falle von Kontraindikationen, Unverträglichkeit von Wirkstoffgruppe(n) oder keiner ausreichenden Drucksenkung unter Kombinationstherapie, ggf. auch unter Kombinationstherapie mit drei oder vier Wirkstoffgruppen, sind interventionelle Verfahren zur weiteren Drucksenkung indiziert, hierunter zählt die Glaukom-Chirurgie mit Laser oder Operation.

Für eine klinische Prüfung und Bewertung der Wirksamkeit ist ein Vergleich innerhalb der Therapiemodalitäten sinnvoll. Erstens kann nicht allen Patienten zugemutet werden, angesichts des abweichenden Risikoprofils (bis hin zu Verlust des Auges nach einer Operation) sich einer invasiven Glaukomchirurgie zu unterziehen. Nicht erst in der Zukunft dürfte es hier noch weitere Abstufungen geben, z.B. in Form des Risikos eines Laserverfahrens oder der Verabreichung eines Wirkstoff-Implantats. Zweitens muss berücksichtigt werden, dass die lokale Unverträglichkeit gegenüber einzelnen Wirkstoffen oder Konservierungsmitteln und die Möglichkeit systemischer Nebenwirkungen

Kontaktdaten

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA)

Indikation gemäß Beratungsantrag

...zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, Intraocular Pressure) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

aufgrund vorbestehender Grunderkrankungen (AV-Block, COPD, Alter) zu unterschiedlichen Gruppen mit einer Behandlungsmöglichkeit beträgt, ohne dass die Datenlage zu den einzelnen Ausschlusskriterien als ausreichend bewertet werden darf. Auch zeigen die verschiedenen Prostaglandin-Analoga in ihrer Drucksenkung eine unterschiedliche Wirkung: Bimatoprost zeigt nach Daten einer Meta-Analyse eine stärkere Drucksenkung als Latanoprost und Travoprost, wenngleich deutlich mehr Nebenwirkungen als Latanoprost (13).

Referenzen:

1. AWMF. Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des Offenwinkelglaukoms. S2e-Leitlinie von DOG und BVA. [Zuletzt abgerufen am 05.06.2021]. Online verfügbar unter : <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/045-015.html>
2. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th Edition. [Zuletzt abgerufen am 05.06.2021] . Online verfügbar unter: <http://www.eugs.org>. 2020. <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>
3. Heijl A et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120(10):1268-79.
4. Founti et al. Risk factors for visual field deterioration in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. Ophthalmology 2020; 127(12):1642-1651.
5. Kass MA 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(6):701-13.
6. Claessen H et al. Markedly decreasing incidence of cause-specific blindness in Saxony (Eastern Germany). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021; 259(5):1089-1101.
7. Li et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A systematic review and network meta-analysis. Ophthalmology 2016; 123(1):129-40.
8. Asrani et al. Fixed-dose combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase 3 MERCURY-1 and -2. Adv Ther 2020; 37(4):1620-31.
9. Orme et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Curr Med Res Opin 2010; 26(3):511-28.
10. Schuster et al. The diagnosis and treatment of glaucoma. Dtsch Arztebl Int. 2020; 117(13):225-34.
11. Katz et al. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. Clin Ophthalmol 2010;4:1253-61.
12. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed travoprost 0.004%/timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial. Am J Ophthalmol 2017; 176:61-69.
13. Tang et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: a meta-analysis. Medicine 2019; 98(30):e16597.