

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich der zirkadianen Wirksamkeit von Tafluprost-Augentropfen  
(Taflotan® sine) mit Latanoprost-Augentropfen (Xalatan®) in der Therapie des  
Offenwinkelglaukoms und der okulären Hypertension

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von Katharina Theresa Rauschkolb-Olk  
aus Mainz

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

28.02.2024

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Glaukom</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Definition und Epidemiologie .....	3
2.1.2 Glaukomformen .....	3
2.1.2.1 Primäres Offenwinkelglaukom.....	3
2.1.2.2 Okuläre Hypertension.....	4
2.1.2.3 Normaldruckglaukom.....	4
2.1.2.4 Pigmentdispersionsglaukom .....	4
2.1.2.5 Pseudoexfoliationsglaukom.....	5
2.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung und Progression eines Offenwinkelglaukoms .....	5
<b>2.2 Augeninnendruck und 24-Stunden-Tagestensioprofil</b> .....	<b>6</b>
2.2.1 Zirkadiane Rhythmik und Einflussfaktoren auf den Augeninnendruck .....	7
2.2.2 Methoden zur Messung des Augeninnendruckes .....	9
2.2.3 Das stationäre 24-Stunden-Tagestensio-Profil.....	12
<b>2.3 Die Cup-to-Disc-Ratio</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4 Der Gesichtsfeldindex „Mean Deviation“</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5 Therapie des Offenwinkelglaukoms</b> .....	<b>17</b>
2.5.1 Allgemeine Therapieprinzipien .....	17
2.5.2 Medikamentöse Therapieoptionen .....	18
2.5.2.1 Prostaglandinanaloga.....	18
2.5.2.2 Latanoprost (Xalatan®).....	20
2.5.2.3 Tafluprost (Taflotan® sine) .....	23
2.5.2.4 Vergleich von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®).....	25
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>

<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>30</b>
<b>3.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>30</b>
3.2.1	Einschlusskriterien.....	31
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	31
<b>3.3</b>	<b>Datenerhebung</b> .....	<b>31</b>
3.3.1	Erhobene Parameter .....	31
3.3.2	Vorgehen bei der Datenerhebung .....	32
<b>3.4</b>	<b>Fallzahl</b> .....	<b>33</b>
<b>3.5</b>	<b>Statistische Methoden</b> .....	<b>33</b>
3.5.1	SPSS .....	33
3.5.2	Deskriptive Statistik .....	34
3.5.3	Inferenzstatistik.....	35
3.5.3.1	Einseitiger T-Test/Welch-Test bei unabhängigen Stichproben.....	35
3.5.3.2	Bonferroni-Holm-Korrektur.....	35
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Statistik</b> .....	<b>37</b>
4.1.1	Verteilung der Geschlechter und des Alters .....	37
4.1.2	Verteilung der Studienaugen: Rechtes oder linkes Auge .....	39
4.1.3	Verteilung der Hauptdiagnosen .....	39
4.1.4	Verteilung des Linsenstatus .....	41
4.1.5	Verteilung des Logarithm of the Minimal Angle of Resolution (Visus).....	41
4.1.6	Verteilung der Pachymetrie .....	42
4.1.7	Verteilung der Cup-to-Disc-Ratio.....	42
4.1.8	Verteilung der Mean Deviation im Gesichtsfeld.....	43
<b>4.2</b>	<b>Deskriptive Statistik der Tagestensioprofile</b> .....	<b>46</b>
4.2.1	Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen .....	46
4.2.2	Deskription der Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten .....	47
4.2.3	Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck.....	54
4.2.4	Fluktuationsspanne .....	56
4.2.5	Druckmaxima.....	58

4.2.6	Druckminima.....	60
<b>4.3</b>	<b>Inferenzstatistik der Tagestensioprofile.....</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
<b>5.1</b>	<b>Studiendesign, Patientenkollektiv und erhobene Parameter.....</b>	<b>64</b>
5.1.1	Retrospektive Kohortenstudie .....	64
5.1.2	Erhobene Parameter und Patientenkollektiv .....	65
5.1.2.1	Fallzahlberechnung.....	65
5.1.2.2	Alter und Geschlecht.....	66
5.1.2.3	Hauptdiagnosen.....	66
5.1.2.4	Linsenstatus.....	67
5.1.2.5	Pachymetrie.....	68
5.1.2.6	Cup-to-Disc-Ratio.....	68
5.1.2.7	Mean Deviation im Gesichtsfeld.....	69
5.1.3	Patientenkollektiv dieser Studie versus Realität.....	71
<b>5.2</b>	<b>Auswertung der Tagestensioprofile .....</b>	<b>72</b>
5.2.1	Allgemeine Überlegungen .....	72
5.2.2	Anzahl der vorliegenden Messungen .....	74
5.2.3	Druckwerte zu einzelnen Messzeitpunkten .....	75
5.2.3.1	Interpretation der erhobenen Daten.....	75
5.2.3.2	Vergleich mit anderen Studien - Latanoprost (Xalatan®).....	78
5.2.3.3	Vergleich mit anderen Studien - Tafluprost (Taflotan® sine).....	80
5.2.3.4	Vergleich mit anderen Studien - Latanoprost (Xalatan®) versus Tafluprost (Taflotan® sine) .....	81
5.2.4	Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck.....	84
5.2.4.1	Interpretation der Daten.....	84
5.2.4.2	Vergleich mit anderen Studien.....	85
5.2.5	Fluktuationsspanne .....	87
5.2.5.1	Interpretation der Daten.....	87
5.2.5.2	Vergleich mit anderen Studien.....	88
5.2.6	Druckmaxima.....	89
5.2.6.1	Interpretation der Daten.....	89
5.2.6.2	Vergleich mit anderen Studien.....	90
5.2.7	Druckminima.....	90

5.2.7.1	Interpretation der Daten.....	90
5.2.7.2	Vergleich mit anderen Studien.....	91
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>93</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>108</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>109</b>
<b>10</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf .....</b>	<b>110</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AGIS	Advanced Glaucoma Intervention Study
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
dB	Dezibel
et al.	Et alii / und andere
GF	Gesichtsfeld
IOD	Intraokularer Druck
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LogMAR	Logarithm of the Minimal Angle of Resolution
MD	Mean Deviation
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NDG	Normaldruckglaukom
OHT	Okuläre Hypertension
PDG	Pigmentdispersionsglaukom
PEXG	Pseudoexfoliationsglaukom
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
s	Sekunden
SD	Standardabweichung/standard deviation
TTP	Tagestensioprofil
z.B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer
°C	Grad Celsius



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen pro Kohorte .....	40
Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der Hauptdiagnosen pro Kohorte .....	40
Abbildung 3: Einschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte (GF-Defekte) anhand der Mean Deviation (MD) pro Kohorte nach Hodapp (Humphrey Field Analyzer) .....	44
Abbildung 4: Einschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte (GF-Defekte) anhand der Mean Deviation (MD) pro Kohorte nach Hodapp (Octopus) .....	45
Abbildung 5: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils .....	49
Abbildung 6: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Taflotan® sine .....	50
Abbildung 7: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Xalatan® .....	50
Abbildung 8: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils .....	52
Abbildung 9: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Taflotan® sine .....	53
Abbildung 10: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Xalatan® .....	53
Abbildung 11: Boxplot - Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	55
Abbildung 12: Boxplot - Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	56
Abbildung 13: Boxplot - Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	58
Abbildung 14: Boxplot - Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Gruppe .....	58
Abbildung 15: Boxplot - Druckmaxima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	60
Abbildung 16: Boxplot - Druckmaxima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	60
Abbildung 17: Boxplot - Druckminima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	62
Abbildung 18: Boxplot - Druckminima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Geschlechter pro Kohorte .....	37
Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Patienten insgesamt.....	38
Tabelle 3: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Tafluprost (Taflotan® sine) .....	38
Tabelle 4: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Latanoprost (Xalatan®).....	39
Tabelle 5: Studienauge – Absolute und relative Häufigkeiten rechtes oder linkes Auge .....	39
Tabelle 6: Linsenstatus pro Kohorte .....	41
Tabelle 7: Visus (Logarithm of the Minimal Angle of Resolution) pro Kohorte.....	41
Tabelle 8: Zentrale Hornhautdicke pro Kohorte .....	42
Tabelle 9: Cup-Disc-Area Ratio pro Kohorte.....	42
Tabelle 10: Mean Deviation pro Kohorte (Humphrey Field Analyzer).....	43
Tabelle 11: Mean Deviation pro Kohorte (Octopus-Perimeter).....	44
Tabelle 12: Gesamteinschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte anhand der Mean Deviation pro Kohorte nach Hodapp .....	46
Tabelle 13: Anzahl der vorliegenden intaokularen Druckmessungen am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	46
Tabelle 14: Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	47
Tabelle 15: Intraokulare Druckwerte am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	48
Tabelle 16: Differenz des Mittelwerts der intraokularen Druckwerte zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) zu den Messzeitpunkten am 1. Tag des Tagestensioprofils .....	48
Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) am 1. Tag des Tagestensioprofils .....	49
Tabelle 18: Intraokulare Druckwerte am 2. Tag des Tagestensioprofils .....	51
Tabelle 19: Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) zu den Messzeitpunkten am 2. Tag des Tagestensioprofils .....	52
Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Differenz der Mittelwerte des intraokularen Drucks zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) am 2. Tag des Tagestensioprofils .....	52
Tabelle 21: Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte.....	54
Tabelle 22: Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte.....	55

Tabelle 23: Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	56
Tabelle 24: Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	57
Tabelle 25: Druckmaxima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	59
Tabelle 26: Druckmaxima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	59
Tabelle 27: Druckminima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	61
Tabelle 28: Druckminima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	61
Tabelle 29: Ergebnisse der Inferenzstatistik der Tagestensioprofile.....	63
Tabelle 30: Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am 3. Tag des Tagestensioprofils .....	108
Tabelle 31: Intraokulare Druckwerte am 3. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte .....	108
Tabelle 32: Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan sine®) und Latanoprost (Xalatan®) zu den Messzeitpunkten am 3. Tag des Tagestensioprofils .....	108

## 1 Einleitung

Das Glaukom ist eine Erkrankung des Sehnervs. Typisch sind eine progrediente Schädigung in Form einer zunehmenden Exkavation und ein fortschreitender Gesichtsfelddefekt (1). Dieser Prozess ist für den Patienten lange asymptomatisch, kann aber im Verlauf zur Erblindung führen (2). Weltweit sind im Jahr 2020 3,6 Millionen Menschen, die 50 Jahre oder älter waren, aufgrund eines Glaukoms erblindet. Damit ist das Glaukom die zweithäufigste Ursache für eine Erblindung weltweit nach der Katarakt (3).

Es gibt verschiedene Formen des Glaukoms. In dieser Dissertation wurden das primäre Offenwinkelglaukom und das Normaldruckglaukom sowie die sekundären Formen Pseudoexfoliationsglaukom und Pigmentdispersionsglaukom an Diagnosen berücksichtigt. Die okuläre Hypertension ist kein Glaukom, kann aber durch eine Progression in eines übergehen und wurde ebenfalls eingeschlossen (1).

Der Hauptrisikofaktor für das Glaukom ist ein erhöhter intraokularer Druck. Er sollte normalerweise bei einem Erwachsenen 10 mmHg bis 21 mmHg betragen (1). Eine Senkung des intraokularen Drucks stellt momentan die einzige Möglichkeit einer Prävention der Progression der Erkrankung dar (4). Häufig wird zur Beurteilung des intraokularen Drucks nur eine Messung beispielsweise während der normalen Praxisöffnungszeiten durchgeführt. Da der intraokulare Druck im Tagesverlauf fluktuiert, kann ein 24-Stunden-Tagestensioprofil mit mehreren Druckmessungen am Tag und in der Nacht die Dynamik des intraokularen Drucks im Vergleich zu einzelnen Messungen besser widerspiegeln und so die Therapieauswahl positiv beeinflussen (5, 6).

In den meisten Fällen erfolgt die Erstlinientherapie topisch medikamentös mit Augentropfen als Monotherapie (7). Hier stehen Präparate aus verschiedenen Substanzklassen zur Auswahl, unter anderem aus der Klasse der Prostaglandinanaloga (8). Sie senken den intraokularen Druck um ca. 25 % bis 35 % und zeigen von allen topisch applizierbaren Substanzklassen den größten Effekt auf den intraokularen Druck (7). Zu den Prostaglandinanaloga gehören auch die beiden Präparate Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine), deren Vergleich der Wirksamkeit in der Senkung des intraokularen Drucks Thema dieser Dissertation ist.

Latanoprost (Xalatan®) enthält den Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid (9). Diese Substanz gilt als Hauptursache für die Entstehung der mit der Glaukomtherapie assoziierten Ocular-Surface-Disease (10). Klinisch kann sich die Ocular-Surface-Disease zum Beispiel anhand folgender Symptome manifestieren: Schmerzen, Jucken, Brennen, ein Fremdkörpergefühl, trockene Augen und vermehrtes Tränen. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt bei Glaukompatienten ca. 30 bis 70 %, im Vergleich zu 5 % bis 30 % in einer von der Altersverteilung ähnlichen Population ohne Glaukomerkrankung (11). Aufgrund der

Beschwerden, die durch Benzalkoniumchlorid ausgelöst werden, kann die Compliance der Patienten bezüglich ihrer Glaukomtherapie sinken und die Erkrankung kann fortschreiten. Folglich scheint es sinnvoll, die Exposition der Glaukompatienten mit Benzalkoniumchlorid möglichst zu reduzieren. Benzalkoniumchlorid-freie Präparate bieten sich hier als Lösungsansatz an (10). Eine Möglichkeit dafür, ist beispielsweise die Verordnung von Tafluprost (Taflotan® sine) anstatt von Latanoprost (Xalatan®). Problematisch sind hier allerdings die höheren Kosten von konservierungsstofffreien im Vergleich mit konservierten Präparaten, was zu einer geringeren Popularität beiträgt (10). Bei der Wahl der lokalen Glaukomtherapie - ob konservierungsstofffrei oder konserviert - sollten allerdings auch keine Kompromisse in der Wirksamkeit des Präparates auf die Senkung des intraokularen Drucks gemacht werden.

Es wurden bereits mehrere Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit der beiden hier genannten Prostaglandinanaloga untersuchen und vergleichen. In einigen dieser Veröffentlichungen wird eine ähnliche Wirksamkeit beider Präparate auf den intraokularen Druck beschrieben (12-18). Eine andere Studie beschreibt eine ähnliche oder sogar etwas verbesserte Wirkung in der Senkung des intraokularen Drucks und wiederum eine weitere attribuiert Tafluprost (Taflotan® sine) sogar eine statistisch größere Wirksamkeit auf den intraokularen Druck als Latanoprost (Xalatan®) (19, 20). Es liegen allerdings nur wenige Studien zum Vergleich der Wirksamkeit der beiden Präparate vor, bei denen ein 24-Stunden-Tagestensioprofil durchgeführt wurde (14, 20). Studien zu der Thematik dieser Dissertation mit einem Druckprofil über 48 Stunden konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Diese Arbeit soll deshalb die Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und von Latanoprost (Xalatan®) auf den intraokularen Druck anhand der Auswertung eines Tagestensioprofils über mindestens 24 Stunden von Patienten mit einem Offenwinkelglaukom oder einer okulären Hypertension vergleichen. Der primäre Endpunkt ist die Prüfung der potenziellen Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) im Vergleich mit der Wirksamkeit von Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils. Die sekundären Endpunkte beschäftigen sich mit der gleichen Fragestellung bei den folgenden Parametern des Tagestensioprofils: die Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am ersten Tag sowie die Senkung der durchschnittlichen 24-Stunden-Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks, die Senkung des durchschnittlichen 24-Stunden-Druckmaximums sowie des durchschnittlichen 24-Stunden-Druckminimums jeweils am ersten und zweiten Tag des Tagestensioprofils.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Glaukom**

#### **2.1.1 Definition und Epidemiologie**

Das Glaukom ist ein Überbegriff für eine Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Die Prävalenz betrug im Jahr 2020 geschätzt ca. 76 Millionen Menschen und sie wird bis 2040 auf ca. 111,8 Millionen ansteigen (21). Die Gemeinsamkeit der Erkrankungen besteht in einer progredienten Schädigung des Sehnervs und den daraus folgenden, ebenfalls progredienten Defekten im Gesichtsfeld. Das Schädigungsmuster setzt sich zusammen aus einer zunehmenden Papillenexkavation und der Apoptose von retinalen Ganglienzellen. Ein erhöhter intraokularer Druck gilt als relevantester Risikofaktor. Wenn der intraokulare Druck 21 mmHg übersteigt, gilt er als erhöht. Allerdings kann auch bei einem intraokularen Druck innerhalb des Normbereichs das Erkrankungsbild eines Glaukoms vorliegen (1). Die Erkrankung ist weltweit der zweithäufigste Grund für eine Erblindung (22). Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen steigendem Alter und der Prävalenz des Glaukoms (23).

#### **2.1.2 Glaukomformen**

Eine erste Einteilung erfolgt in das primäre und in das sekundäre Glaukom (1). Im weiteren Verlauf wird nur auf das primäre Offenwinkelglaukom, die sekundären Formen Pigmentdispersionsglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom sowie auf die okuläre Hypertension und das Normaldruckglaukom eingegangen. Glaukome mit Winkelblock sowie Glaukome kongenitaler Genese sind in dieser Studie ausgeschlossen und es wird deshalb in den folgenden Abschnitten nicht weiter auf sie eingegangen.

##### **2.1.2.1 Primäres Offenwinkelglaukom**

Das primäre Offenwinkelglaukom hat die höchste globale Prävalenz aller Glaukomformen mit 3,05 % (24). Es handelt sich um eine chronische, progressive Atrophie des Sehnervs. Dabei ist die Morphologie der Papille und der Ganglienzellschicht der Retina in charakteristischer Weise verändert. Es liegen keine anderen ursächlichen Erkrankungen oder kongenitale Fehlbildungen vor. Im Gegensatz zum Winkelblockglaukom ist der Kammerwinkel beim primären Offenwinkelglaukom offen. Eine Erhöhung des intraokularen Drucks beim Offenwinkelglaukom entsteht vermutlich durch eine Verlegung des Kammerwasserabflusses auf der Ebene des Trabekelmaschenwerks (25). Der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns ist individuell unterschiedlich, liegt aber meist nach dem 40. Lebensjahr. Es wurden diverse Genloci beschrieben, die mit dem primären Offenwinkelglaukom assoziiert sind (zum Beispiel MYOC, OPTN, WDR36, CAV1). Allerdings ist bisher in 90 % der Fälle des primären

Offenwinkelglaukom weiterhin keine genetische Ursache identifizierbar (26). Die Ätiologie ist also größtenteils weiterhin unklar (27).

#### **2.1.2.2 Okuläre Hypertension**

Die Diagnose okuläre Hypertension ist zu stellen, wenn der intraokulare Druck dauerhaft über der Grenze von 21 mmHg liegt, aber keine klinischen Symptome vorliegen, die für ein Glaukom typisch sind (28). Die Papille und die Untersuchung des Gesichtsfelds müssen Normalbefunde aufweisen. Folglich ist die okuläre Hypertension keine Unterart des Glaukoms. Allerdings kann sich aus der okulären Hypertension ein Glaukom entwickeln. Das Progressionsrisiko liegt bei 9,5 % pro fünf Jahre (29). Ein höheres Risiko für eine Progression liegt beispielsweise bei älteren, männlichen und afrikanisch stämmigen Patienten sowie bei hohem intraokularem Druck vor (30).

#### **2.1.2.3 Normaldruckglaukom**

Bei einem dauerhaften intraokularen Druck unter 21 mmHg, aber dennoch vorhandenen glaukomtypischen Gesichtsfelddefekten und Papillenschaden wird von einem Normaldruckglaukom gesprochen (31). Das Normaldruckglaukom wird als Variante des primären Offenwinkelglaukoms eingestuft (1). Es gibt verschiedene Theorien bezüglich der Ätiologie. Diskutiert werden beispielsweise die Rolle eines Perfusionsdefizits des Auges, einer Gefäßdysregulation, einer geringeren Toleranz des erkrankten Auges gegenüber eines eigentlich normwertigen intraokularen Druck, eines Druckgradienten an der Lamina cribrosa und einer beeinträchtigten Liquorzirkulation (32). Es besteht zum Beispiel ein Zusammenhang zwischen dem Normaldruckglaukom und Migräne sowie erniedrigtem Blutdruck. Die Erkrankung beginnt meist ab dem 35. Lebensjahr. Das Normaldruckglaukom kommt gehäuft in asiatischen Ländern vor. Es weist eine stärkere Assoziation mit dem OPTN-Gen auf als das primäre Offenwinkelglaukom (33).

#### **2.1.2.4 Pigmentdispersionsglaukom**

Beim Pigmentdispersionsglaukom besteht ein pathologischer Kontakt zwischen Iris und Zonulafasern. Hierdurch kommt es zu Ablagerungen von Irispigment an verschiedenen Strukturen des Auges, zum Beispiel an Hornhautendothel und Trabekelwerk (34). Typische klinische Befunde sind die Krukenberg-Spindel, die durch eine Phagozytose von Pigmentgranula durch das Endothel der Hornhaut entsteht und das Kirchenfensterphänomen, das aufgrund von fehlendem Pigment in der Iris bei Beleuchtung des Auges sichtbar wird. Das Trabekelwerk und der Ansatz der Zonulafasern an der Linse weisen eine verstärkte Pigmentierung auf (1). Tritt ein Pigmentdispersionssyndrom gemeinsam mit einer glaukomatösen Optikusatrophie auf, spricht man von einem Pigmentdispersionsglaukom (27).

Es handelt sich um ein sekundäres Offenwinkelglaukom bei dem durch eine Abflussbehinderung des Kammerwassers der intraokulare Druck ansteigt (34, 35). Häufig betroffen sind 40- bis 60-jährige myope Männer (36).

#### **2.1.2.5 Pseudoexfoliationsglaukom**

Das Pseudoexfoliationsglaukom stellt die häufigste diagnostizierte Ursache für ein sekundäres Offenwinkelglaukom dar (37). Kausal für das Pseudoexfoliationsglaukom ist das Pseudoexfoliationssyndrom. Dabei handelt es sich um eine systemische Erkrankung, bei der sich fibrilläres, extrazelluläres Material (PEX-Material) in verschiedenen Organen ablagert. Okuläre Strukturen, besonders der vordere Augenabschnitt, können betroffen sein (vor allem vordere Linsenkapsel, Pupillarsaum). Ablagerungen von PEX-Material im Kammerwinkel können eine Abflussbehinderung bedingen und den intraokularen Druck ansteigen lassen (33, 37). Oft liegen größere Schwankungen des intraokularen Drucks und höhere Druckmaxima vor als bei anderen Glaukomformen (1). Die Konversionsrate von einem Pseudoexfoliationssyndrom zu einem Pseudoexfoliationsglaukom liegt bei 30 % innerhalb von zehn Jahren (38). Bei Manifestation des Pseudoexfoliationsglaukoms sind die Patienten meist über 60 Jahre alt (33). Die Erkrankung ist mit Veränderungen im LOXL1-Gen assoziiert sowie mit den Genloci CACNA1A und FLT1-POMP (39, 40).

#### **2.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung und Progression eines Offenwinkelglaukoms**

Die im Folgenden genannten Risikofaktoren gelten sowohl für das primäre als auch für das sekundäre Offenwinkelglaukom, da in den meisten Studien nicht zwischen den beiden Formen unterschieden wird (27). Der bekannteste und als einziger manipulierbare Risikofaktor ist der intraokulare Druck. Es besteht allerdings kein Konsensus, ob die Höhe des mittleren intraokularen Drucks oder des maximalen intraokularen Drucks dabei von größerer Relevanz ist. Die Rolle der Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks als Risikofaktor für die Entstehung des Offenwinkelglaukoms wird ebenfalls kontrovers diskutiert (41). Das Risiko an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken, steigt pro mmHg der Erhöhung des intraokularen Drucks bei Kaukasiern um ca. 11 % (27). Ein steigendes Lebensalter korreliert mit einer Zunahme von Inzidenz und Prävalenz des primären Offenwinkelglaukoms. Ab dem 85. bis zum 89. Lebensjahr zeigt die Inzidenz wieder eine sinkende Tendenz (2). Bei Männern besteht laut eines systematischen Reviews ein 33 % höheres Risiko für ein Offenwinkelglaukom als bei Frauen (42). Ebenfalls von Relevanz ist die ethnische Zugehörigkeit. So weist zum Beispiel die afrikanischstämmige Bevölkerung eine höhere Prävalenz für das Offenwinkelglaukom auf als die europäische Bevölkerung (43). Eine positive Familienanamnese, eine niedrige zentrale Hornhautdicke und eine Myopie steigern ebenfalls das Risiko für eine Glaukom-Erkrankung (30, 44, 45). Bei Vorliegen eines Pseudoexfoliationssyndroms potenziert sich die



Auftretenswahrscheinlichkeit eines Offenwinkelglaukoms (46). Ein niedriger okulärer Perfusionsdruck scheint Studien zufolge einen weiteren Risikofaktor für das Offenwinkelglaukom darzustellen (47, 48). Der okuläre Perfusionsdruck wird aus der Differenz des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks und des intraokularen Drucks berechnet (48). Laut einer retrospektiven Studie ist die Progression eines Glaukomschadens beim primären Offenwinkelglaukom mit einer hohen Variabilität und extremen Abfällen des mittleren systemischen arteriellen Blutdrucks im Tagesverlauf assoziiert. Strukturelle Schäden scheinen eher bei nächtlicher Hypotension aufzutreten (49).

Die Datenlage zu einigen Faktoren ist umstritten. Dazu zählen Diabetes mellitus, arterieller Blutdruck (Hypertension und Hypotension), obstruktive Schlafapnoe, Raynaud-Syndrom und Migräne (27, 50-54). Bezüglich des Rauchens als Risikofaktor besteht ebenfalls Uneinigkeit (55). Risikofaktoren für eine Progression des Offenwinkelglaukoms sind zum Beispiel ein erhöhter intraokularer Druck, Pseudoexfoliation, eine niedrige zentrale Hornhautdicke, das Alter und Papillenrandblutungen (33).

## **2.2 Augeninnendruck und 24-Stunden-Tagestensioprofil**

Der intraokulare Druck wird hauptsächlich durch das Zusammenspiel der Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel sowie des trabekulären und uveoskleralen Abflusses des Kammerwassers aufrechterhalten (1). Er ist essentiell für die Formerhaltung des Auges und die Refraktion und unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit verschiedenen Einflussfaktoren (56). Nachts wird weniger Kammerwasser sezerniert als am Tag (57). Normalerweise liegt der intraokulare Druck in der augengesunden Population zwischen 10 mmHg und 21 mmHg (1). Die zirkadiane Fluktuationsspanne überschreitet normalerweise nicht 6 mmHg. Bei Glaukompatienten liegt die Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks häufig über 10 mmHg (58).

Einmalige Messungen des intraokularen Drucks spiegeln nur eine Momentaufnahme wider. Der tatsächliche intraokulare Druck des Patienten während seines Alltags bleibt dabei weiterhin unbekannt. Es können weder Werte unter sportlicher Betätigung, beim Schlafen zuhause oder bei verschiedenen Ernährungsgewohnheiten erfasst werden (56). Das 24-Stunden-Tagestensioprofil hat die Aufgabe, die zirkadianen Schwankungen des intraokularen Drucks wiederzugeben. Je mehr Messungen am Tag und während der Nacht erfolgen, desto genauer kann das tatsächliche, individuelle 24-Stunden-Tagestensioprofil des Patienten ermittelt werden. Dennoch bleiben die zuvor genannten Einschränkungen teilweise bestehen, da während eines Tagestensioprofils in der Regel keine kontinuierlich messenden Tonometer genutzt werden, sondern mehrere Messungen des intraokularen Drucks in bestimmten Zeitabständen erfolgen und der Patient für nächtliche Messungen aufgeweckt werden muss (59). Mittels eines Kontaktlinsensensors könnte man beispielsweise kontinuierlich den

intraokularen Druck im Alltag messen (56). Trotzdem sind auch bereits Informationen von Tagestensioprofilen ohne kontinuierliche Methoden sehr wertvoll für die Glaukomdiagnostik und die Auswahl und Evaluation der Therapieoptionen bei Glaukompatienten (5).

### 2.2.1 Zirkadiane Rhythmik und Einflussfaktoren auf den Augeninnendruck

Die Höhe des intraokularen Drucks bleibt nicht gleich, sondern variiert innerhalb von 24 Stunden (6). Laut einigen Studien zeigt sich bei unbehandelten Glaukom- und gesunden Patienten eine zirkadiane Rhythmik im Tagestensioprofil, die mit der Aktivität des Nucleus suprachiasmaticus synchronisiert ist (41, 60). Meist liegt diese Rhythmik in Form eines niedrigeren mittleren intraokularen Drucks über den Tag im Vergleich zu einem höheren mittleren intraokularen Druck nachts vor. Auch die Sekretion des Kammerwassers folgt einem zirkadianen Rhythmus, der maßgeblich durch das sympathische Nervensystem mit seinem ebenfalls zirkadianen Rhythmus reguliert wird. Über den Tag ist die Kammerwassersekretion höher als in der Nacht und beeinflusst maßgeblich die Höhe des intraokularen Drucks (41). Laut anderen Daten wird der maximale intraokulare Druck häufig morgens um 10:00 Uhr gemessen; Konstas et al. konstatieren außerdem, dass es diverse Ausnahmen von dieser Regel gibt und der maximale intraokulare Druck theoretisch zu jedem Zeitpunkt auftreten kann (57). Die Existenz eines 24-Stunden-Rhythmus des intraokularen Drucks und seine genaue Charakterisierung sind weiterhin unklar (6).

Durch eine Erhöhung des episkleralen Venendruckes im Liegen steigt der intraokulare Druck im Vergleich zur sitzenden Position um 1,4 mmHg bis 8,6 mmHg an. Die Erhöhung des intraokularen Drucks ist bei Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom ausgeprägter als bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und Patienten mit okulärer Hypertension. Bei gesunden Patienten ist der Unterschied am geringsten (56). Die zuvor genannten zirkadianen Schwankungen sind allerdings unabhängig von der Körperposition und können sowohl bei Messungen des intraokularen Drucks im Sitzen als auch im Liegen beobachtet werden (61). Puls und Atmung führen zu geringen Oszillationen des intraokularen Drucks. Eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 10 mmHg führt zu einem Anstieg des intraokularen Drucks um 1 mmHg. Auch eine Zunahme des zentralen Venendruckes um 1 mmHg korreliert mit einem Anstieg um 0,8 mmHg (41). Das Valsalva-Manöver hat einen den zentralen Venendruck steigernden Effekt. Ein Anstieg des intraokularen Drucks um bis zu 20 mmHg ist hier möglich (1).

Des Weiteren kommt es kurzfristig beim normalen Blinzeln zu einer Erhöhung von 1 mmHg bis 2 mmHg. Bei häufigem Blinzeln hintereinander fällt der intraokulare Druck um bis zu 2 mmHg durch einen Massageeffekt am Auge. Ebenfalls führen Augenbewegungen zu einem kurzen Anstieg des intraokularen Drucks (41).

Die Größe der Pupille hat auch einen Einfluss. So erhöht eine Mydriasis, induziert durch einen einstündigen Aufenthalt in einem dunklen Raum, den intraokularen Druck für zehn Minuten um 4 mmHg (41). Bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom führt eine medikamentöse Mydriasis ebenfalls zu einer akuten Erhöhung des intraokularen Drucks. In einer Studie erhöhte er sich bei 116 Augen nach Gabe von Augentropfen mit den Wirkstoffen Tropicamid und Phenylephrin-Hydrochlorid durchschnittlich um 2,9 mmHg (SD 5,40 mmHg). Hier war der einzige signifikante Risikofaktor für eine Erhöhung des intraokularen Drucks nach medikamentöser Mydriasis nur der Einsatz von Miotika (62).

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei 28,3 % der Augen mit Pseudoexfoliationsglaukom und 16,7 % der Augen mit primärem Offenwinkelglaukom ein signifikanter Anstieg des intraokularen Drucks von 2 mmHg oder mehr nach Gabe der gleichen Augentropfen zur Mydriasis beobachtet werden konnte (63).

Wenn innerhalb eines kurzen Zeitraumes eine große Menge an Wasser getrunken wird, dann steigt der intraokulare Druck. Dieses Phänomen macht man sich beim Water-Drinking-Test zunutze (10 ml/kg Körpergewicht Wasser trinken), da eine hohe Korrelation zwischen dem Maximum des intraokularen Drucks beim Water-Drinking-Test und dem zirkadianen Maximum besteht (56). Alkohol, Cannabis und einige Anästhetika (zum Beispiel Ketamin) haben einen hypotensiven Effekt auf den intraokularen Druck (41). Dahingegen ist die Datenlage zum Effekt von Kaffeekonsum (Koffein) uneindeutig. Einige Studien berichten von einem zu vernachlässigenden Effekt, andere von einer Erhöhung um bis zu 4 mmHg (55).

In Regionen mit gemäßigttem Klima zeigt sich ein Unterschied im intraokularen Druck von Sommer zu Winter. Im Sommer ist der intraokulare Druck ca. 1 mmHg bis 5 mmHg niedriger als im Winter. Außerdem beschrieben Shapiro et al. einen Anstieg des intraokularen Drucks um 2,5 mmHg pro 0,6 °C Erhöhung der Körpertemperatur (41).

Sportliche Aktivitäten, wie beispielsweise Joggen oder Fahrradfahren wirken hypotensiv auf den intraokularen Druck. Für bis zu eine Stunde kann er um 1 mmHg bis zu 5,6 mmHg gesenkt werden (56). Die Ergebnisse einiger Studien weisen auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem intraokularen Druck und dem Body-Mass-Index hin (55). Gleichmaßen haben Sexualhormone einen Einfluss auf den intraokularen Druck.

Studien deuten darauf hin, dass Östrogen während der prämenopausalen Zeit, während einer Schwangerschaft und bei einer postmenopausalen Hormontherapie eine den intraokularen Druck senkende Wirkung hat. Die Wirkung von Testosteron muss noch weiter exploriert werden (64). Der Melaninspiegel beeinflusst ebenfalls die Höhe des intraokularen Drucks. Ein hoher Spiegel führt zu einer Drucksenkung (65).

Auch zwischen der Plasmakonzentration des körpereigenen Cortisols und der zirkadianen Rhythmik des intraokularen Drucks besteht ein Zusammenhang. Es wird eine Phasendifferenz zwischen dem maximalen Druck und dem maximalen Cortisol-Plasmaspiegel von drei

Stunden beobachtet (66). Bei Erwachsenen ohne Augenerkrankungen besteht bei 35 % eine Steroid-Response. Der intraokulare Druck steigt bei Anwendung von Steroiden um mindestens 6 mmHg. Bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom liegt diese „Responder-Rate“ bei über 90 % (33). Zwei bis vier Wochen nach Absetzen der Therapie normalisiert sich typischerweise der intraokulare Druck wieder. Bei systemischer Administration der Steroide besteht ein niedrigeres Risiko für eine Druckerhöhung als bei topisch-okulärer Anwendung (67).

Bei Glaukompatienten und Patienten mit okulärer Hypertension wird der intraokulare Druck und seine Rhythmik zusätzlich durch die eingesetzte Therapie beeinflusst. Die Medikation kann das Aussehen der Tagesdruckkurve verändern und Fluktuationen maskieren (59). Weitere Medikamente, die bei systemischer Gabe einen Effekt auf den intraokularen Druck haben, sind zum Beispiel Betablocker (Senkung), ACE-Hemmer, Sartane, Statine, Biguanide und Sulfonylharnstoffe (Erhöhung). Die Effekte sind nur bei den genannten Antidiabetika minimal größer als 1 mmHg, bei den anderen genannten Substanzen sind sie niedriger (68). Auch der Linsenstatus der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension hat Auswirkungen auf den Druck. Die globale Prävalenz der Katarakt beträgt 15,5 %. In der Altersgruppe der über 75-jährigen liegt sie sogar bei 45,9 %. Die Diagnosen Glaukom und Katarakt kommen in der älteren Bevölkerung in nicht wenigen Fällen gleichzeitig vor (25). In einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich bei 50 Patienten mit Offenwinkelglaukom präoperativ nach einer Wash-Out-Periode der Glaukommedikation ein durchschnittlicher intraokularer Druck von 26,6 mmHg (SD 4,2). Es folgte eine Katarakt-Operation mit Phakoemulsifikation. Drei Jahre postoperativ nach erneuter Wash-Out-Periode betrug der durchschnittliche intraokulare Druck 20,6 mmHg (SD 5,3), was die hypotensive Wirkung einer Katarakt-Operation belegt (69). Laut eines Reviews besteht ein Zusammenhang zwischen der Phakoemulsifikation und einer Langzeitsenkung des intraokularen Drucks um 2 mmHg bis 4 mmHg (70). Bei Patienten mit okulärer Hypertension oder primärem Offenwinkelglaukom besteht ein proportionaler Zusammenhang der Höhe des präoperativen intraokularen Drucks mit der Senkung nach der Operation (25, 71). Auch bei Patienten ohne Glaukom wird in der Literatur von Drucksenkungen für bis zu fünf Jahre nach Katarakt-Operationen berichtet (72).

### **2.2.2 Methoden zur Messung des Augeninnendruckes**

Der intraokulare Druck kann sowohl in einem ambulanten Setting als auch im stationären Bereich sowie im häuslichen Umfeld ermittelt werden. Es gibt diverse Methoden und unterschiedliche Messgeräte zur Messung des intraokularen Drucks. Der Goldstandard ist die Applanationstonometrie nach Goldmann (41). Zu den weiteren Methoden zählen

beispielsweise die dynamische Konturtonometrie, die Non-Kontakt-Tonometrie, der Ocular Response Analyser, die Pneumotonometrie, die Rebound-Tonometrie und der Tono-Pen (73). Bei der Goldmann Applanationstonometrie befindet sich der Patient in sitzender Position vor der Spaltlampe, an die das Tonometer gekoppelt ist. Nach dem Tropfen eines Lokalanästhetikums und Fluorescein wird die zentrale Kornea über einer Fläche mit einem Durchmesser von 3,06 mm mit einem Tonometerköpfchen, das zwei Prismen enthält, abgeflacht. Dabei sieht der Untersucher unter blauem Licht zwei fluoreszierende Halbkreise. Durch das Drehen an einem Knopf nähert der Untersucher die Halbkreise so lange aneinander an, bis sich die Innengrenzen gerade so berühren. Dann kann der intraokulare Druck auf einer Skala ermittelt werden (1, 73). Basierend auf dem Imbert-Fickschen-Gesetz, laut dem der Druck in einem sphärischen Objekt multipliziert mit der Größe einer abgeflachten Fläche gleich der Kraft ist, die benötigt wurde um diese Abflachung zu bewirken, kann so der intraokulare Druck aus dieser Untersuchung abgeleitet werden. Das Gesetz gilt in vollkommener Ausprägung aber nur, wenn das sphärische Objekt trocken, unendlich dünn und komplett flexibel und elastisch ist. Diese Beschreibung trifft auf das Auge aber nicht in vollem Maße zu (74).

Aus diesem Grund beeinflussen verschiedene Parameter die Goldmann Applanationstonometrie. Dazu gehört die zentrale Hornhautdicke. Sie liegt im Durchschnitt bei Kaukasiern bei ca. 550  $\mu\text{m}$ . Bei einer geringen zentralen Hornhautdicke wird der intraokulare Druck unterschätzt, bei einer hohen wird er überschätzt. Es gibt Korrekturtabellen, die diese Gegebenheit berücksichtigen. Weitere Fehlerquellen sind die Nutzung des falschen Okulars während der Messung, zu wenig oder zu viel Fluorescein, ein überschießender Tränenfluss, Druck gegen den Messarm durch zum Beispiel Wimpern, Kalibrierungsfehler des Tonometers, ein Stromaödem der Kornea und ein Astigmatismus. Auch wiederholte Messungen in einem kurzen Zeitraum, Blinzeln und das Valsalva-Manöver können den gemessenen intraokularen Druck verfälschen (75).

In einer Studie von Kotecha et al. wurde unter anderem mit der Goldmann Applanationstonometrie zwei Messungen von jeweils zwei verschiedenen Untersuchern an 100 Augen von 100 Patienten durchgeführt. Die mittlere Intra-Observer-Variabilität lag bei 1,7 mmHg und die mittlere Inter-Observer-Variabilität bei 0,4 mmHg (76). Dielemans und Kollegen ermittelten die Inter-Observer-Variabilität der Goldmann Applanationstonometrie anhand von drei Messungen von zwei Untersuchern in einem Abstand von zehn Minuten. Die Messergebnisse von 79 Augen von 40 Patienten wurden ausgewertet und die mittlere Inter-Observer-Variabilität lag bei der jeweils ersten Messung bei 1,79 mmHg (SD 2,41) und somit höher als bei Kotecha et al. Die mittlere Intra-Observer-Variabilität wurde durch eine sehr ähnliche Methodik ermittelt, mit dem Unterschied, dass nach zehn Minuten anstatt eines anderen Untersuchers der gleiche Untersucher eine erneute Messreihe durchführte. Ein Wert

von 1,64 mmHg (SD 2,07) wurde beim Vergleich der ersten Messung der beiden Messreihen an 44 Augen von 22 Patienten ermittelt und ist vergleichbar mit dem Ergebnis von Kotecha et al. (76, 77). In einer Studie von Thorburn et al. lag der Unterschied des von zwei verschiedenen Untersuchern mittels Goldmann Applanationstonometrie gemessenen intraokularen Drucks in 40 % der Messreihenpaare bei 2 mmHg oder höher und bei 17 % bei 3 mmHg oder mehr. Die Daten zur Intra-Observer-Variabilität aus dieser Studie zeigten, dass in 8 % der Messreihenpaare ein Unterschied von 2 mmHg oder höher und bei 2 % ein Unterschied von 3 mmHg oder mehr vorlag (78).

Die Präzision, die Einfachheit ihrer Einbindung in die Untersuchung des Patienten an der Spaltlampe und die niedrige Intra- und Inter-Observer-Variabilität zählen zu den Vorteilen der Goldmann Applanationstonometrie (79). Ein Nachteil der Methode ist, dass die Messung nur in sitzender Position vor der Spaltlampe durchführbar ist. Einige Patienten können diese Position nicht einnehmen und sie entspricht ebenfalls nicht der physiologischen Haltung während der Nacht (41).

Für Messungen bei Kindern, Patienten, die die notwendige Körperposition vor der Spaltlampe nicht einnehmen können, anästhesierte oder bettlägerige Patienten wurde das Perkins-Tonometer entwickelt (79). Auch bei Patienten mit Adipositas kann der Einsatz des Perkins-Tonometers sinnvoll sein (80). Es funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie die Goldmann Applanationstonometrie, ist aber nicht an eine Spaltlampe gekoppelt also folglich portabel und kann sowohl an Patienten in aufrechter als auch in liegender Position zur Messung des intraokularen Drucks benutzt werden (81). Die Messung mittels Perkins-Tonometer erfordert eine ruhige Hand des Untersuchers und das Stillhalten des Patienten. Die Anwendung benötigt etwas Übung, kann aber schnell erlernt werden.

Whitty et al. bestimmten bei 32 Patienten zunächst im Liegen und danach im Sitzen mit dem Perkins-Tonometer den intraokularen Druck am rechten und linken Auge. Danach erfolgte eine Messung mittels Goldmann Applanationstonometrie an beiden Augen. Es wurde beim Vergleich der Werte bei allen Messungen eine hohe Korrelation festgestellt. Am niedrigsten war der Korrelationskoeffizient zwischen der Perkins-Messung im Liegen und der Goldmann Applanationstonometrie am rechten Auge mit einem Wert von 0,912. Der höchste Korrelationskoeffizient lag beim Vergleich der Perkins-Messung im Liegen und der Goldmann Applanationstonometrie am linken Auge vor. Die Korrelation lag bei 0,98. Alle mit dem Perkins-Tonometer gemessenen Werte waren niedriger als die mittels Goldmann Applanationstonometrie erhobenen Werte. Die geringste mittlere Differenz lag beim Vergleich der Messung mittels Perkins-Tonometer im Sitzen und der Goldmann Applanationstonometrie am rechten Auge mit 0,94 mmHg (SD 0,29) vor. Die höchste wurde zwischen der Messung mittels Perkins-Tonometer im Sitzen und der Goldmann Applanationstonometrie am linken

Auge ermittelt. Die mittlere Differenz lag bei 1,52 mmHg (SD 0,31). Differenzen dieser Größenordnung werden als akzeptabel beschrieben (82).

Baskett et al. verglichen ebenfalls die Messung mittels Goldmann Applanationstonometrie und Perkins-Tonometer. Bei der Auswertung von 103 Augen zeigte sich ein hoher Korrelationskoeffizient von 0,91 (83). Arora und Kollegen verglichen in ihrer Studie die Werte von den rechten Augen von 100 Patienten. Es erfolgten bei jedem Patienten je drei Messungen mittels Goldmann Applanationstonometrie und Perkins-Tonometer im Sitzen. Die mittlere Differenz zwischen den Goldmann-Applanationstonometrie-Messungen und den Messungen mit dem Perkins-Tonometer lag bei 0,22 mmHg (SD 0,44). Es wurde eine eindeutige Korrelation zwischen den gemessenen Druckwerten mit den beiden verschiedenen Messgeräten bestätigt. Das Perkins-Tonometer wird in dieser Studie sowie in weiteren Studien als vergleichbar mit dem Goldstandard Goldmann Applanationstonometrie angesehen (79, 83).

Der Kontaktlinsensensor Triggerfish® von Sensimed stellt eine neue Methode dar, mit der eine große Anzahl an Messwerten über einen Zeitraum von 24 Stunden erhoben werden können. Allerdings misst dieser Kontaktlinsensensor nicht den intraokularen Druck, sondern Veränderungen der abgeleiteten elektrischen Spannung, die mit Veränderungen des intraokularen Drucks korrelieren. Es gibt keine allgemein gültige Formel für die Umrechnung in den intraokularen Druck, was die Interpretation der Messkurven des Kontaktlinsensensors deutlich erschwert (84).

### **2.2.3 Das stationäre 24-Stunden-Tagestensioprofil**

Da die Senkung des intraokularen Drucks die einzig bekannte klinische Therapieoption zur Verhinderung der Entstehung und der Progression eines Glaukomschadens darstellt, ist es sinnvoll, die individuellen Eigenschaften der Druckkurve des Patienten zu kennen. Dafür ist ein Tagestensioprofil notwendig. So können eine angemessene individuelle Therapie und ein Therapieziel ausgewählt werden (85).

Verschiedene Medikamente haben eine unterschiedliche Wirksamkeit zum Beispiel in der Senkung des mittleren und minimalen intraokularen Drucks mit einer Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Applikation. Anhand eines Tagestensioprofils kann für den Patienten beispielsweise der optimale Anwendungszeitpunkt ermittelt werden (6). Vor allem bei Glaukompatienten, die trotz eines „adäquaten“ intraokularen Drucks eine Progression der Erkrankung aufweisen, kann ein 24-Stunden-Tagestensioprofil aufschlussreich sein und zuvor unbekannte Druckspitzen aufzeigen. Andere Indikationen sind Patienten mit einem fortgeschrittenen Glaukom unter Maximaltherapie und junge Glaukompatienten, da sie ein erhöhtes Risiko für eine Erblindung haben. Ein 24-Stunden-Tagestensioprofil hat in zwei Studien in 36 % bis 79 % zu einem Wechsel der Glaukom-Therapie geführt (57).

Das einmalige Messen des intraokularen Drucks während der Praxisöffnungszeiten kann keine Fluktuationen erkennen. Häufig wird bei dieser Messung auch nicht der tatsächliche maximale Druck erhoben, weil das Tagesmaximum oft außerhalb der Praxisöffnungszeiten liegt (86). Fogagnolo und Kollegen zeigten anhand der Auswertung von 24-Stunden-Tagestensioprofil, dass in der Subgruppe ihrer Studie mit 30 unbehandelten Glaukompatienten der maximale intraokulare Druck zu 42 % außerhalb des Zeitraumes von 09:00 Uhr bis 18:00 Uhr lag und anhand von vier Messungen mittels Goldmann Applanationstonometrie während dieser Zeitspanne nicht ermittelt werden konnte. Außerdem konnten die Parameter mittlerer intraokularer Druck, maximaler intraokularer Druck und die Fluktuationsspanne nur zu 20 % korrekt erhoben werden (87).

Die Studienlage ist unklar, ob die Höhe der Fluktuation einen unabhängigen Risikofaktor für die Progression des Glaukoms darstellt. Daten aus der Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) zeigten aber einen Zusammenhang zwischen der Langzeit-Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks und der Progression des Gesichtsfeldverlustes bei Patienten mit niedrigem mittlerem intraokularem Druck (88). 64 % von 149 Patienten mit okulärer Hypertension und einer Fluktuationsspanne von mehr als 5 mmHg entwickelten in einer anderen Studie einen Gesichtsfelddefekt innerhalb von vier Jahren, wohingegen Jonas et al. keinen Zusammenhang zwischen der Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks und der Glaukomprogression bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension feststellen. Nur der mittlere intraokulare Druck sei relevant für die Progression (89).

Um den minimalen, den maximalen intraokularen Druck und die Fluktuationsspanne möglichst genau zu bestimmen, ist die Durchführung eines Tagestensioprofils über mindestens 24 Stunden ratsam. So können zusätzlich zu Messungen während des Tages auch nächtliche Werte erhoben werden, sodass die genannten Parameter genauer bestimmt werden können (87). Zimmermann et al. kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Kurz- und Langzeitreproduzierbarkeit der gemessenen intraokularen Druckwerte während eines Tages-Profils des intraokularen Drucks ausgewertet anhand von einem Tagestensioprofil an zwei konsekutiven Tagen sowie einer Wiederholung dieses Tagestensioprofils über 48 Stunden zu einem Zeitpunkt im Median zwölf Monate nach dem ersten Tagestensioprofil als moderat bis gut einzuschätzen ist. Die Kurzzeitreproduzierbarkeit, bemessen anhand des Intraklassenkorrelationskoeffizienten von intraokularen Druckwerten zu den einzelnen Messzeitpunkten jeweils am ersten und zweiten Tag desselben Tagestensioprofils, liegt zwischen 0,23 und 0,93. In der Studie wird deshalb empfohlen, ein Profil über 48 Stunden durchzuführen, um die individuellen Fluktuationen des intraokularen Drucks des Patienten noch besser einschätzen zu können (59).



Außerdem wird die Aussagekraft von Studien, die verschiedene Glaukomtherapien anhand des intraokularen Drucks vergleichen und evaluieren, durch die Durchführung eines 24-Stunden-Tagestensioprofils verbessert, da bei alleiniger Auswertung der intraokularen Druckmessungen über den Tag der tatsächliche Unterschied in der Wirksamkeit verborgen bleiben kann (57).

24-Stunden-Tagestensioprofile haben auch Nachteile. Sie verursachen hohe Kosten und können nur an wenigen Zentren weltweit durchgeführt werden. Des Weiteren werden die gemessenen Druckwerte eventuell durch die dafür notwendige Hospitalisierung des Patienten mit anderem Tagesablauf, Lichtexposition während der Messung in der Nacht und einen gestörten Schlaf verfälscht (87). Es ist möglich, dass gemessene hohe nächtliche Werte als Artefakte anzusehen sind, da beim Aufwachen des Patienten Veränderungen der Augenstellung, im Lidruck und im choroidalen Blutvolumen auftreten, die einen Anstieg des intraokularen Drucks auslösen können (90). Häufig werden die Messungen in Intervallen von zwei Stunden durchgeführt. Kurzzeitige Fluktuationen des intraokularen Drucks über Sekunden und Minuten werden so übersehen (91). Außerdem erfolgen die nächtlichen Messungen meist mit einem anderen Messgerät als am Tag, da die Goldmann Applanationstonometrie nicht am liegenden Patienten erfolgen kann. Wenn nicht alle Messungen durch den gleichen Untersucher durchgeführt werden, kann auch die Inter-Observer-Variabilität das 24-Stunden-Tagestensioprofil verzerren.

Bei Patienten, die schon vor dem 24-Stunden-Tagestensioprofil eine topische Glaukomtherapie getropft haben, ist zu beachten, dass die Compliance während des stationären Tagestensioprofils eventuell höher ausfällt als in der Realität zu Hause. So spiegeln womöglich die Parameter des erhobenen Tagestensioprofils nicht die reale Druckkurve im Alltag des Patienten wider (59). Außerdem gibt es kein Standardvorgehen für die Durchführung eines 24-Stunden-Tagestensioprofils, das überall zur Anwendung kommt. Die Anzahl und Zeitpunkte der Messungen sowie die Körperposition zu den Messzeitpunkten kann variieren, ebenso die Auswahl des Tonometers und der Ort der Messungen (zum Beispiel zu Hause, stationär) (58).

### **2.3 Die Cup-to-Disc-Ratio**

Ein Merkmal des Glaukoms ist die fortschreitende Abnahme des neuroretinalen Randsaumes des Sehnervenkopfes. Sie kann diffus, lokalisiert oder in gemischter Form vorkommen (73). Aus diesem Grund ist die Dokumentation von Veränderungen im Aussehen des Sehnervenkopfes von großer Bedeutung in der Diagnostik des Glaukoms und für die Verlaufskontrolle (92). Der Heidelberg Retina Tomograph (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ist eines der Geräte, die zur Untersuchung des Sehnervenkopfes

eingesetzt werden. Der Sehnervenkopf und das umliegende Gewebe werden mit einem Laser gescannt und eine zwei- und dreidimensionale Abbildung der Topografie wird erstellt (93).

Die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph stellt eine objektive und reproduzierbare Untersuchungsmethode dar (94). Das Gerät liefert eine Vielzahl an Parametern, die die Topografie des Sehnervenkopfes beschreiben. Einer dieser Parameter ist die Cup-to-Disc-Ratio (95). Sie kann entweder anhand des vertikalen oder horizontalen Durchmessers des Sehnervs in Relation zum Durchmesser der Exkavation des Sehnervs berechnet werden oder die Kalkulation erfolgt anhand der jeweiligen Flächen (96, 97).

In dieser Arbeit wurde die Cup-to-Disc-Ratio, die anhand der Flächen berechnet wurde, verwendet. Bei der Cup-to-Disc-Ratio wird der Quotient der Fläche der Exkavation des Sehnervenkopfes (Cup), in der keine Axone vorhanden sind, und der Fläche des Sehnervenkopfes insgesamt (Disc) berechnet (96, 97). Je größer die Cup-to-Disc-Ratio, desto schwerwiegender ist höchstwahrscheinlich auch der Glaukomschaden am Sehnervenkopf (98).

In der European Glaucoma Prevention Study zählte die Cup-to-Disc-Ratio zu den mittels Heidelberg Retina Tomograph erhobenen Parametern, die signifikant die Entstehung eines Offenwinkelglaukoms über einen Zeitraum von fünf Jahren prognostizieren konnte (93). Des Weiteren zeigt die Cup-to-Disc-Ratio eine Korrelation mit dem Gesichtsfeldverlust (99). Eine Asymmetrie des neuroretinalen Randsaumes des Sehnervenkopfes zwischen den beiden Augen gilt als Anzeichen für ein Glaukom. Eine Differenz der Cup-to-Disc-Ratio von mehr als 0,2 wird als verdächtig eingestuft (95).

Ein Nachteil der Cup-to-Disc-Ratio ist ihre Abhängigkeit von der Größe des Sehnervenkopfes. Große Papillen, bei denen meist auch von einer größeren Cup-to-Disc-Ratio auszugehen ist, die aber einen normalen neuroretinalen Randsaum aufweisen können, werden wahrscheinlicher als glaukomatös eingeschätzt. Umgekehrt ist es bei kleinen Papillen. Sie werden häufiger mit ihrer kleineren Cup-to-Disc-Ratio als - eventuell fälschlicherweise - gesund eingeschätzt (98). So ist auch in der gesunden Bevölkerung eine hohe Variabilität der Cup-to-Disc-Ratio vorhanden. Dies erschwert die Erkennung eines Glaukoms anhand der Cup-to-Disc-Ratio (96).

## **2.4 Der Gesichtsfeldindex „Mean Deviation“**

Die Gesichtsfelduntersuchung stellt eine essenzielle Komponente der Diagnostik des Glaukoms dar. Eine Verfolgung des Krankheitsverlaufes und verlaufs-basierte Therapieentscheidungen können mithilfe der Gesichtsfelduntersuchung erfolgen. Meist wird bei Glaukompatienten eine standardisierte, automatische Perimetrie durchgeführt. In Europa sind der Humphrey Field Analyzer und das Octopus-Perimeter die hierfür am meisten verwendeten Geräte.

Es gibt verschiedene Gesichtsfeldindizes, die quantitativ die Testergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung zusammenfassen. Die Mean Deviation (beim Humphrey Field Analyzer)/der Mean Defect (beim Octopus-Perimeter), im Folgenden nur Mean Deviation genannt, zählt zu diesen Indizes. Per Definition ist die Mean Deviation der Mittelwert der Differenz der erhobenen Schwellenwerte aller gemessenen Punkte und der normalen, alterskorrelierten Empfindlichkeitswerte (73). Sie gibt einen globalen Wert für die totale Größe des Gesichtsfeldverlustes in der Einheit Dezibel (dB) an. Normalerweise beträgt die Mean Deviation 0 dB bis -2 dB (im Humphrey Field Analyzer) (100). Ereignis- oder trendgestützt kann auch eine Progressionsanalyse für den Gesichtsfeldverlust mittels Mean Deviation erfolgen. Für den Nachweis einer Progression werden meist mindestens fünf Untersuchungen des Gesichtsfelds eines Patienten benötigt. Im Early Manifest Glaucoma Trial wiesen Augen mit einer Mean Deviation von -4 dB (im Humphrey Field Analyzer) oder schlechter eine schnellere Progression auf, als Augen mit einer besseren Mean Deviation zu Beginn der Studie (101).

Für eine Zuordnung des Glaukoms in Stadien gibt es verschiedene Einteilungssysteme. Die Befunde der Gesichtsfelduntersuchung fließen hier maßgeblich mit ein. Eine simple Einteilung des glaukomatösen Gesichtsfelddefektes einzig anhand der Mean Deviation kann aus der Hodapp-Klassifikation abgeleitet werden. Die Einteilung erfolgt in einen frühen glaukomatösen Gesichtsfelddefekt (Mean Deviation  $\leq$  6 dB), einen moderaten Defekt (6 dB < Mean Deviation  $\leq$  12 dB) und einen fortgeschrittenen Defekt (Mean Deviation > 12 dB) (102). Aptel und Kollegen teilten in ihrer Studie die Patienten anhand der Mean Deviation aus Untersuchungen mit dem Humphrey Field Analyzer in verschiedene Gruppen ein: frühes Glaukom (Mean Deviation > -6 dB), mittelgradiges Glaukom (Mean Deviation -6 dB bis -12 dB), fortgeschrittenes Glaukom (Mean Deviation -12 dB bis -18 dB) und hochgradiges Glaukom (Mean Deviation < -18 dB) (103). In der Los Angeles Latino Eye Study zeigte die Mean Deviation eine gute Korrelation mit der Lebensqualität und der Qualität des Sehens der Patienten (101).

Ein Nachteil der Gesichtsfelduntersuchung mittels Humphrey Field Analyzer und Octopus-Perimeter sind Fluktuationen der Ergebnisse bei wiederholten Testungen. Zu den Ursachen der Variabilität gehört die Pupillengröße sowie ein Lerneffekt beim Patienten. Der zuletzt genannte Effekt ist bei Patienten, die nicht zum ersten Mal eine Gesichtsfelduntersuchung bekommen als klein einzuschätzen (104). Die Mean Deviation kann ebenfalls nicht zwischen einer lokalisierten und diffusen Veränderung im Gesichtsfeld unterscheiden. Bei der Diagnose Katarakt liegen diffuse perimetrische Defekte vor, die fälschlicherweise für eine Glaukomprogression gehalten werden können (105). Seol et al. zeigten, dass sich die Mean Deviation in ihrer Studienpopulation von 60 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom durchschnittlich signifikant um 2,37 dB (SD 2,56 dB) nach Katarakt-Chirurgie verbesserte. Vor

der Operation lag die mittlere Mean Deviation bei - 12,85 dB (SD 6,44 dB), danach bei - 10,46 dB (SD 6,9 dB) (106). Auch andere Medientrübnungen können die Mean Deviation beeinflussen, was zu einer falsch hohen Schätzung der Glaukomprogressionsrate beitragen kann (107).

## 2.5 Therapie des Offenwinkelglaukoms

### 2.5.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Das Ziel jeder antiglaukomatösen Therapie ist die Erhaltung der Sehkraft des Patienten (7). Die Progressionsrate des Gesichtsfeldverlustes beträgt ca. 1,3 % pro Jahr (108). Durch eine Therapie soll diese Tendenz verlangsamt und so die Lebensqualität in Form der Sehkraft erhalten werden. Jede Therapie muss individuell auf den Patienten angepasst werden. Eine aggressivere Therapie ist beispielsweise notwendig bei jungen Glaukompatienten und bei starken Gesichtsfeldausfällen (7).

Momentan besteht die einzige klinische Therapieoption zur Neuroprotektion des Sehnervens in der Senkung des intraokularen Drucks (109). Die Therapie sollte zunächst als topische Monotherapie begonnen werden (8). Die Laser-Trabekuloplastik kann ebenfalls als Primärtherapie eingesetzt werden. Sie erfolgt allerdings häufiger nach einer unzureichenden Reduktion des intraokularen Drucks durch die medikamentöse Therapie oder aufgrund einer schlechten Verträglichkeit. Es wird unterschieden zwischen der Argonlaser-Trabekuloplastik und der selektiven Laser-Trabekuloplastik (7). Die Zyklotokoagulation kommt als Alternative zu einer Abfluss-Operation oder bei Versagen einer Operation zum Einsatz (1). An operativen Therapien des Offenwinkelglaukoms stehen die Trabekulektomie, die Kanaloplastik, Schlauchimplantate und verschiedene Verfahren der „Minimal invasiven Glaukomchirurgie“ (MIGS) zur Auswahl (1, 7).

Da die Erkrankung aber auch bei einem intraokularen Druck im eigentlichen Normalbereich und unter einer den intraokularen Druck senkenden Therapie fortschreiten kann, besteht der Bedarf an anderen Therapieoptionen zur Neuroprotektion (7). Für diese Aufgabe werden beispielsweise die Substanzen Memantin (NMDA-Rezeptor-Antagonist), Brimonidin (selektiver  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten), Gingko biloba, Calciumkanalblocker und Stickstoffmonoxidsynthaseinhibitoren diskutiert. Studien zur Wirksamkeit liefern allerdings uneindeutige Ergebnisse (110).

Der intraokulare Zieldruck sollte individuell so eingestellt werden, dass die Progressionsrate des Gesichtsfeldverlustes verringert wird. Um den Therapieerfolg zu überwachen und um zu Beginn die individuelle Progressionsrate zu ermitteln, müssen regelmäßig augenärztliche Kontrollen stattfinden. Hierfür sind Gesichtsfelduntersuchungen notwendig. Einflussfaktoren auf die Höhe des intraokularen Zieldrucks sind vorbestehende Glaukomschäden, die Höhe

des unbehandelten intraokularen Drucks, die Progressionsrate, das Alter und die Lebenserwartung sowie vorhandene Risikofaktoren. Außerdem sind die Präferenzen des Patienten und die Nebenwirkungen der Behandlung zu berücksichtigen (7).

Verschiedene Ansätze zur Festlegung des intraokularen Zieldrucks werden diskutiert. Zum einen besteht die Möglichkeit einen Schwellenwert für den intraokularen Druck festzulegen, der auf alle Patienten angewendet wird. Eine prozentuale Reduktion kann ebenfalls zur Anwendung kommen, dabei werden Werte zwischen 20 % und 40 % angestrebt, je nach vorhandenen Risikofaktoren für eine Progression des Glaukoms (28, 111). Eine weitere Option ist die Berechnung des Zieldrucks mithilfe einer vorgegebenen Formel (111, 112).

## 2.5.2 Medikamentöse Therapieoptionen

Die Therapie sollte zunächst als topische Monotherapie begonnen werden (8). Zu den Therapeutikaklassen der ersten Wahl gehören in der Wirksamkeit absteigend folgende topisch-wirksame Substanzen: Prostaglandinanaloga (z.B. Latanoprost (Xalatan®), Tafluprost (Taflotan® sine)), nicht selektive Betablocker (z.B. Timolol), alpha-2 selektive adrenerge Agonisten (z.B. Brimonidin, Clonidin), selektive Beta-1-Blocker (z.B. Betaxolol) und topische Carboanhydrasehemmer (z.B. Brinzolamid, Dorzolamid) (113). Systemische Carboanhydrasehemmer können ebenfalls eingesetzt werden (z.B. Acetazolamid) und senken den intraokularen Druck um 30 % bis 40 % (7). Meist ist der Einsatz aber auf einen kurzen Zeitraum beschränkt, beispielsweise bei einem Glaukomanfall und nicht als Dauertherapie. Als Nebenwirkung kann eine Azidose auftreten (1). Außerdem sind als Zweitlinientherapeutika noch die Gruppe der Parasympathomimetika (z.B. Pilocarpin) und die Gruppe der Osmotika (z.B. Glycerol, Mannitol) zu nennen (1, 7). Die höchste Reduktion des intraokularen Drucks der topisch-wirksamen Substanzen kann durch Prostaglandinanaloga erreicht werden (25 % bis 35 %). Die geringste Reduktion der genannten Substanzklassen erreichen die topischen Carboanhydrasehemmer mit 20 % (7).

Sollte durch eine Monotherapie der angestrebte Zieldruck nicht erreicht werden oder treten Nebenwirkungen auf, sollte zu einer anderen Monotherapie gewechselt werden, bevor eine Kombinationstherapie begonnen wird (7). Dabei wird empfohlen anstatt mehrerer Einzelpräparate Fixkombinationen zu verschreiben, um zum Beispiel eine höhere Therapieadhärenz zu erreichen und um die Therapie zu vereinfachen (114).

### 2.5.2.1 Prostaglandinanaloga

Die Prostaglandinanaloga (z.B. Latanoprost (Xalatan®), Tafluprost (Taflotan® sine)) wurden in den 1990er Jahren entwickelt und sind Bestandteil der Erstlinientherapie des Offenwinkelglaukoms und der okulären Hypertension (7, 115). Sie leiten sich strukturell vom körpereigenen Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ab (116). Davon abzugrenzen sind die Prostimide

(Bimatoprost), die auch zur Substanzklasse der Prostaglandinanaloga zählen, aber nicht am Prostaglandinrezeptor binden (115). Die Wirkstoffgruppe entfaltet ihre Wirkung direkt am Ziliarmuskel und führt zudem zu einem Remodeling der Extrazellulärmatrix. So wird der uveosklerale und trabekuläre Abfluss des Kammerwassers verstärkt, was in einer Senkung des intraokularen Drucks um ca. 25 % bis 35 % resultiert (7, 117).

Im Gegensatz zu den meisten anderen topischen Antiglaukomatosa müssen die Prostaglandinanaloga nur ein Mal pro Tag getropft werden (118). Nach der ersten Gabe beginnt die drucksenkende Wirkung nach zwei bis vier Stunden. Das Wirkmaximum ist bei Anwendung am Abend am nächsten Morgen erreicht (7). Die Wirkung hält für 24 Stunden an (119). Außerdem wird durch die abendliche Anwendung eines Prostaglandinanalogs im Vergleich mit der morgendlichen Anwendung ein niedrigerer intraokularer Druck im Tagesverlauf erreicht (120).

In der Senkung des intraokularen Drucks unterscheiden sich die unterschiedlichen Prostaglandinanaloga laut der European Glaucoma Society um nicht mehr als 1 mmHg (7). Studien zeigen, dass eine Reduktion des intraokularen Drucks um 1 mmHg das Risiko einer Glaukomprogression um ca. 10 % senken kann (89).

Die Wirkstoffgruppe kann auch als Teil einer Kombinationstherapie angewendet werden, beispielsweise zusammen mit dem unselektiven Betablocker Timolol. So wird eine additive, den Druck senkende Wirkung erreicht (121). Die Non-Responder-Rate (Senkung des intraokularen Drucks < 10 %) bei Normaldruckglaukom-Patienten, die mit Latanoprost (Xalatan®), Travoprost, Tafluprost oder Bimatoprost behandelt werden, liegt bei 0 % bis 15 % (122). Bei Non-Respondern besteht aber dennoch die Möglichkeit, dass sie auf ein anderes Präparat der gleichen Wirkstoffklasse ansprechen (123).

Bei den Prostaglandinanaloga sind lokale und systemische Nebenwirkungen zu unterscheiden. Zu den lokalen Nebenwirkungen kosmetischer Art am Auge gehören die konjunktivale Hyperämie, eine gesteigerte Irispigmentierung (hauptsächlich bei gemischtfarbigen Augen, z.B. grün-braun), eine vermehrte Pigmentierung der periokulären Haut, die Atrophie des periorbitalen Fettgewebes sowie ein verändertes Wachstum der Wimpern (dunkler und länger) (7, 117, 124, 125). Weitere lokale Nebenwirkungen sind Juckreiz, Fremdkörpergefühl, Stechen und Brennen (7). Zu den schwerwiegenderen okulären Nebenwirkungen gehört beispielsweise das zystoide Makulaödem. Es tritt häufiger bei pseudophaken oder aphaken Patienten sowie bei einer Ruptur der Hinterkapsel auf und ist nach Absetzen der Prostaglandinanaloga reversibel. Das Risiko, ein zystoides Makulaödem unter Therapie mit einem Prostaglandinanalogs zu entwickeln, ist selbst bei Vorhandensein von Risikofaktoren als sehr niedrig einzuschätzen (124). Auch wenn ein Zusammenhang zwischen einer topischen Glaukomtherapie und einer okulären Herpes-Simplex-Infektion in einigen Case-Reports suggeriert wird, ist die Wahrscheinlichkeit einer Reaktivierung der

Infektion als gering einzuschätzen. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 93.869 Glaukompatienten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer topischen Glaukomtherapie und der okulären Herpes-Simplex-Infektion gezeigt werden (126-128).

Eine weitere mögliche, aber seltene Nebenwirkung der Glaukomtherapie mit Prostaglandinanaloga ist die Uveitis anterior (124). Systemische Nebenwirkungen treten nur sehr selten auf. Prostaglandinanaloga haben bei topischer Anwendung nur eine niedrige Plasmakonzentration und eine kurze Halbwertszeit (116). Es kann dennoch in seltenen Fällen zu Dyspnoe, Brustschmerzen, einer Exazerbation von Asthma bronchiale und zu Benommenheit kommen oder auch zu Muskel-, Rücken- und Kopfschmerzen (7, 116, 129). Es ist davon auszugehen, dass die aufgezählten Nebenwirkungen, in teils unterschiedlicher Ausprägung, bei allen unterschiedlichen Prostaglandinanaloga auftreten können (124).

#### 2.5.2.2 Latanoprost (Xalatan®)

Latanoprost (Xalatan®) gehört zur Therapeutikaklasse der Prostaglandinanaloga und ist ein Ester-Prodrug des Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . Es kam 1996 als erste Substanz seiner Klasse auf den Markt und macht einen großen Anteil der verordneten Prostaglandinanaloga aus (130).

Die Anwendung erfolgt typischerweise mit einem Tropfen, ein Mal pro Tag am Abend. Das Wirkungsmaximum ist ca. zwölf Stunden nach der Applikation erreicht (131). Die Anwendung morgens ist - wie die am Abend - wirksam über 24 Stunden, die abendliche Anwendung weist aber eine niedrigere 24-Stunden-Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks (4,4 mmHg SD 1,8 versus 5,7 mmHg SD 2,4) auf (89).

Laut einer Metaanalyse senkt eine Monotherapie mit Latanoprost (Xalatan®) den mittleren intraokularen Druck bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension in einem Zeitraum von einem Monat bis zwölf Monaten um 22 % bis 39 % (125). Der mittlere maximale intraokulare Druck wird um durchschnittlich ca. 31 % reduziert, der mittlere minimale intraokulare Druck um ca. 28 % (113).

Latanoprost (Xalatan®) enthält den Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 0,02 % (9, 15). Benzalkoniumchlorid ist Bestandteil von ca. 70 % aller ophthalmologischen Präparate (11). Es ist antimikrobiell wirksam und verlängert so die Haltbarkeit der Pharmazeutika (132). Benzalkoniumchlorid ist nicht für alle lokalen Nebenwirkungen verantwortlich. Auch der Wirkstoff und der Zustand der Augenoberfläche des Patienten sind von Relevanz (7). Allerdings wird Benzalkoniumchlorid als Hauptursache für die Entstehung der mit der Glaukomtherapie assoziierten Ocular-Surface-Disease angesehen (10). Tränenfilminstabilität, Epithelschäden und Entzündung führen zu den Symptomen der Ocular-Surface-Disease (133). Dazu zählen unter anderem Schmerzen, Jucken, Brennen, Fremdkörpergefühl, trockene Augen, vermehrtes Tränen sowie eine klinisch

erhöhte Tear-Break-Up-Time (11). In der allgemeinen Bevölkerung liegt die Prävalenz der Ocular-Surface-Disease zwischen ca. 5 % bis 30 %. Bei Glaukumpatienten wird eine deutlich höhere Prävalenz von 45 % bis 60 % angegeben (10).

Bei konservierungsstofffreien Präparaten wird im Vergleich mit konservierten Präparaten eine deutlich niedrigere Prävalenz von Symptomen der Ocular-Surface-Disease angenommen (134). So zeigte sich zum Beispiel in einer Studie, in der unter anderem Benzalkoniumchlorid-freies Latanoprost und Benzalkoniumchlorid-enthaltendes Latanoprost (Xalatan®) verglichen wurden, unter der Therapie ohne Benzalkoniumchlorid eine Verbesserung der Fluorescein-Anfärbung der Kornea. Auch die Symptome Stechen, Brennen, Schmerzen verringerten sich (16).

Durch die Symptome der durch Benzalkoniumchlorid ausgelösten Ocular-Surface-Disease kommt es zu einer verschlechterten Therapieadhärenz und folglich zu einer möglicherweise schlechteren Kontrolle des intraokularen Drucks (10). Bei chronischer Benzalkoniumchlorid-Exposition kann eine Entzündung des okulären Gewebes entstehen sowie konsekutiv eine subkonjunktivale Fibrose. Die Folge ist ein schlechteres Outcome von zukünftig eventuell notwendigen chirurgischen Glaukom-Eingriffen bei betroffenen Patienten (10).

Es wird die Hypothese diskutiert, dass Benzalkoniumchlorid die Wirksamkeit von topischen Antiglaukomatosa verstärkt (133). Diese Annahme kann durch mehrere Studien widerlegt werden. Eine koreanische Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit von konserviertem und konservierungsstofffreiem Latanoprost in der mittleren Reduktion des intraokularen Drucks, um hier nur eines der Beispiele anzuführen (16).

Zahlreiche weitere Veröffentlichungen beschäftigen sich mit dem Vergleich der Wirksamkeit von Latanoprost (Xalatan®) mit verschiedenen anderen topischen Therapeutika. Die Kriterien für eine Einstufung als besser, gleich oder schlechter wirksam sind dabei teilweise unterschiedlich. Es folgt die Zusammenfassung der heterogenen Erkenntnisse einiger Studien und Metaanalysen: Latanoprost (Xalatan®) ist sowohl Timolol als auch Dorzolamid, Brimonidin, Unoproston, Betaxolol, Brinzolamid, Tafluprost (mit Konservierungsstoffen) und den Kombinationstherapien Timolol mit Dorzolamid und Timolol mit Pilocarpin in seiner den intraokularen Druck senkenden Wirkung überlegen (113, 125, 135-138). Das Prostaglandinanalogen Bimatoprost zeigt in zwei Studien eine gleichwertige Wirksamkeit auf den intraokularen Druck wie Latanoprost (Xalatan®) (125, 139). Die Ergebnisse von vier weiteren Studien sagen allerdings Bimatoprost eine größere Wirksamkeit nach als Latanoprost (Xalatan®) (113, 135, 140, 141). Travoprost und Latanoprost (Xalatan®) besitzen laut fünf Veröffentlichungen eine äquivalente Wirksamkeit (125, 135, 137, 139, 140). Von einer schlechteren Wirksamkeit von Latanoprost (Xalatan®) verglichen mit der Wirksamkeit von Travoprost berichtet eine Studie (141). In der Metaanalyse von van der Valk et al. ist Latanoprost (Xalatan®) Travoprost in der Senkung des maximalen intraokularen Drucks



überlegen. Konträr verhalten sich die Ergebnisse in Bezug auf die Senkung des minimalen intraokularen Drucks (113). Grundsätzlich beschreiben Denis et al., dass ein höherer intraokularer Ausgangsdruck mit einer größeren Drucksenkung durch Latanoprost (Xalatan®) assoziiert ist (142). Die zitierten Studien setzen sich alle mit Daten von Patienten mit Offenwinkelglaukom und/oder okulärer Hypertension auseinander (113, 125, 135-142).

Daten aus Japan belegen auch die Wirksamkeit von Latanoprost (Xalatan®) auf den intraokularen Druck beim Normaldruckglaukom anhand von Messungen alle drei Stunden über 24 Stunden. Der mittlere intraokulare Druck während des Tages sank im Vergleich zu keiner Therapie signifikant von 13,9 mmHg (SD 1,9) auf 11,9 mmHg (SD 1,7). Auch der maximale und minimale intraokulare Druck während des Tages sowie die mittlere Tagesfluktuation sank signifikant durch Latanoprost (Xalatan®) (143). Im Vergleich mit Bimatoprost zeigte sich unter Latanoprost (Xalatan®) beim Normaldruckglaukom laut Quaranta et al. kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit auf den mittleren intraokularen Druck über 24 Stunden und auf den intraokularen Druck der einzelnen Messungen alle zwei Stunden über 24 Stunden (144). Latanoprost (Xalatan®) wies eine superiore 24-Stunden-Wirksamkeit auf, verglichen mit Timolol 0,5 % zwei Mal am Tag bei Patienten mit Normaldruckglaukom (145).

Die Nebenwirkungsprofile von verschiedenen Präparaten zur Senkung des intraokularen Drucks sind ebenfalls Bestandteil von Forschungen. Es werden zum Beispiel in einer Metaanalyse ähnliche Inzidenzen an Nebenwirkungen bei Latanoprost (Xalatan®), Bimatoprost, Unoproston, Dorzolamid und Brimonidin beschrieben (125). Die konjunktivale Hyperämie zählt zu den am häufigsten genannten Nebenwirkungen von Prostaglandinanaloga (146). Unter Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) tritt diese Nebenwirkung seltener auf als unter der Therapie mit Bimatoprost (125, 135, 139, 140). Dasselbe gilt im Vergleich von Latanoprost (Xalatan®) mit Travoprost (135, 137, 139, 140). Eine Studie berichtet von weniger Schmerzen und Pruritus am Auge bei der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) als bei der Therapie mit Travoprost (135). Außerdem beschreibt eine weitere Veröffentlichung eine ähnliche Inzidenz von „Discomfort“ und Wimpernwachstum bei den beiden zuletzt genannten Prostaglandinanaloga (140). Zimmerman et al. schildern unter Latanoprost (Xalatan®) weniger Tränen der Augen und Juckreiz als unter der Therapie mit Travoprost oder Bimatoprost. Im Vergleich zu Bimatoprost verbessert Latanoprost (Xalatan®) zusätzlich noch die Symptome trockenes Auge und Stechen. Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von sechs Monaten ist in dieser Studie die konjunktivale Hyperämie mit einer Inzidenz von 2 % die häufigste Nebenwirkung der Monotherapie mit Latanoprost (Xalatan®). Die am häufigsten beobachtete systemische Nebenwirkung sind Kopfschmerzen mit ca. 0,3 %. Der häufigste Grund für das Absetzen der Monotherapie mit Latanoprost (Xalatan®) sind Augenschmerzen und konjunktivale Hyperämie mit jeweils 1 %, gefolgt von einem Brennen der Augen mit 0,7 % (129).

### 2.5.2.3 Tafluprost (Taflotan® sine)

Taflotan® sine ist die konservierungsstofffreie Version von Tafluprost und enthält kein Benzalkoniumchlorid (147). Es ist das erste topische Prostaglandinanalogen ohne Konservierungsstoffe, das auf den Markt kam (146). Tafluprost (Taflotan® sine) ist wie Latanoprost (Xalatan®) ebenfalls ein Ester-Prodrug des Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (148). Es unterscheidet sich aber in seiner chemischen Struktur von anderen Prostaglandinanaloga. Anstatt einer Hydroxyl-Gruppe an der Position des Kohlenstoffatoms mit der Nummer 15, wie beispielsweise bei Latanoprost (Xalatan®), finden sich bei Tafluprost (Taflotan® sine) zwei Fluoratome (13). Die Affinität von Tafluprost (Taflotan® sine) zum Prostaglandin-F-Rezeptor, ist zwölf Mal höher als die von Latanoprost (Xalatan®) (149). Die Dosis von einem Tropfen pro Tag in das zu behandelnde Auge wird empfohlen, der größte Effekt auf den intraokularen Druck ist zehn bis zwölf Stunden nach der Verabreichung zu erwarten (133).

Um den Vergleich der Wirksamkeit der konservierungsstoffhaltigen und konservierungsstofffreien Variante eines Präparates auf den intraokularen Druck aus dem vorherigen Absatz aufzugreifen: Auch im Fall von Tafluprost wird hier von einer äquivalenten Wirksamkeit beider Varianten des Präparates auf die Reduktion des intraokularen Drucks berichtet (147). Zudem kommt ein Review zu Studien aus den Jahren 2003 bis 2012 zu dem Ergebnis, dass Tafluprost (Taflotan® sine), genau wie seine konservierungsstoffhaltige Variante, eine hohe Effektivität in der Senkung des intraokularen Drucks vorzuweisen hat (150).

In den folgenden Studien wird die Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) auf den intraokularen Druck bei unbehandelten Glaukompatienten und unbehandelten Patienten mit okulärer Hypertension dargelegt: Erb et al. dokumentieren nach sechs bis zwölf Wochen der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 440 Patienten eine Senkung des mittleren intraokularen Drucks von 22,6 mmHg auf 16,7 mmHg. Bei den insgesamt 2123 Patienten der Studie sind auch 14 Engwinkelglaukom-Patienten eingeschlossen (151). Rossi und Kollegen berichten von einer mittleren Reduktion des intraokularen Drucks von 5,5 mmHg (26,5 %) nach sechs Monaten der Therapie (152). Zu einem ähnlichen Resultat kommen Milla et al. in ihrer Studie. Nach drei Monaten zeigt sich eine mittlere Senkung des intraokularen Drucks bei Patienten mit okulärer Hypertension um 22,2 % und bei Glaukompatienten um 29,5 % (153). Eine Veröffentlichung von Lanzl et al. berichtet von einer Reduktion des mittleren intraokularen Drucks von 23,6 mmHg auf 16,8 mmHg, was einer Senkung um 28,8 % nach drei Monaten entspricht. Hier wurde nicht festgelegt, ob Tafluprost (Taflotan® sine) morgens oder zur Nacht angewendet wird (154). Die Reduktion des mittleren intraokularen Drucks liegt in weiteren Veröffentlichungen in einem ähnlichen Bereich. Einer Studie von Pfeiffer et al. kann eine durchschnittliche Senkung des intraokularen Drucks während des Tages durch Tafluprost (Taflotan® sine) um 28 % (7,23 mmHg) nach drei Monaten entnommen werden und Seo und

Kollegen berichten bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom nach sechs Monaten von einer Senkung um 25 %, was 4,73 mmHg entspricht (155, 156). In einer Studie von Cho et al. wurden nur Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom eingeschlossen. Tafluprost (Taflotan® sine) senkt den mittleren intraokularen Druck (15,7 mmHg versus 12,5 mmHg), den maximalen (20,6 mmHg versus 15,2 mmHg), den minimalen intraokularen Druck (11,6 mmHg versus 10,6 mmHg) sowie die Fluktuationsspanne (8,6 mmHg versus 4,6 mmHg) nach zwei Wochen der Therapie statistisch signifikant. Die Ergebnisse basieren auf 24-Stunden-Tagestensioprofilen, die mit einem Icare-ONE Rebound-Tonometer erstellt wurden (157).

Diverse Veröffentlichungen befassen sich mit dem Vergleich der Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) auf den intraokularen Druck mit der Wirksamkeit von anderen Präparaten. So berichtet eine Studie von der Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber konservierungsstofffreiem Timolol in der Reduktion des intraokularen Drucks (158). Gegenüber der konservierungsstofffreien Fix-Kombination Dorzolamid und Timolol konnte in einer Veröffentlichung eine höhere Senkung des mittleren intraokularen Drucks durch Tafluprost (Taflotan® sine) gezeigt werden, wohingegen die Drucksenkung durch die konservierungsstofffreie Fix-Kombination aus Tafluprost und Timolol der Senkung durch eine Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) in einer anderen Studie überlegen ist (155, 156). Nach einem Wechsel von Monotherapien mit topischen Betablockern, alpha-2 selektiven adrenergen Agonisten, Carboanhydrasehemmern oder anderen Prostaglandinanaloga zu einer Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) zeigen Erb et al. eine weitere Reduktion des intraokularen Drucks (151). Zwei weitere Studien kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass die den Druck senkende Wirkung von Tafluprost (Taflotan® sine) und von anderen Prostaglandinanaloga vergleichbar ist, bzw. dass keine signifikanten Veränderungen im intraokularen Druck zwischen den Therapien vorhanden sind (13, 153). Bimatoprost im speziellen scheint gegenüber Tafluprost (Taflotan® sine) eine zusätzliche Reduktion des intraokularen Drucks zu bewirken (13). Das Review von Swymer und Kollegen zieht aus der Studienlage Stand 2012 den Schluss, dass Tafluprost (Taflotan® sine) genauso effektiv wirkt wie andere Substanzen, die in der Therapie des Glaukoms und der okulären Hypertension genutzt werden. Im speziellen kann aber nicht von einer klinischen überlegenen Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber anderen Prostaglandinanaloga ausgegangen werden (146).

Zur Verträglichkeit und zu den Nebenwirkungen von Tafluprost (Taflotan® sine) zeigen einige der zuvor im Zusammenhang mit der Wirksamkeit genannten Studien ebenfalls Erkenntnisse. Mehrere Autoren kommen anhand ihrer Ergebnisse zu dem Resultat, dass Tafluprost (Taflotan® sine) für Patienten, die Nebenwirkungen durch konservierungsstoffhaltige Augentropfen haben, sogar allergisch auf sie reagieren und/oder empfindliche und trockene

Augen, einen vorteilhaften Effekt haben könnte (146, 150, 151, 158). Die Verträglichkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) wird in einer Veröffentlichung von Erb et al. von den Patienten in 85,7 % als sehr gut oder gut beziffert, bei Lanzl et al. sind es 91,4 % (151, 154). Die Häufigkeit der konjunktivalen Hyperämie wird von Pfeiffer et al. als 3,2 % und von Lanzl et al. als 0,7 % angegeben (154, 155). Außerdem erwähnen Lanzl et al., dass die Hyperämie in anderen Studien bei Bimatoprost, Travoprost und Latanoprost häufiger aufgetreten sei (154). Ergebnisse von Erb et al. zeigen unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) auch eine verbesserte generelle Verträglichkeit im Vergleich zur Therapie mit anderen Prostaglandinanaloga, Betablockern, alpha-2 selektiven adrenergen Agonisten und Carboanhydrasehemmern (151). Laut eines Reviews scheint Tafluprost (Taflotan® sine) ein besseres Nebenwirkungsprofil als andere Prostaglandinanaloga zu besitzen (146). Auch Milla et al. beschreiben eine Symptomverbesserung (Hyperämie, Keratitis) nach dem Switch von einem anderen Prostaglandinanalogen auf Tafluprost (Taflotan® sine) (153).

Auf der anderen Seite beschreibt eine Studie eine ähnliche Inzidenz lokaler Nebenwirkungen von Tafluprost (Taflotan® sine) und anderen konservierungsstoffhaltigen Prostaglandinanaloga (13). Im Vergleich mit konservierungsstoffhaltigem Tafluprost und konservierungsstofffreiem Timolol tritt unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) häufiger eine konjunktivale Hyperämie auf (147, 158).

Rossi et al. evaluierten mit Hilfe von konfokaler Mikroskopie die Hornhäute von Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder Normaldruckglaukom, die für 36 Monate Tafluprost (Taflotan® sine) angewendet haben, nachdem sie entweder zuvor Therapie-naiv waren oder konserviertes Bimatoprost oder konserviertes Travoprost angewendet hatten und ein Therapiewechsel erfolgen sollte und von Patienten die zuvor Therapie-naiv waren und dann eines der beiden zuvor genannten konservierten Prostaglandinanaloga angewendet haben. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Tafluprost (Taflotan® sine) die Struktur der Kornea nicht signifikant verändert und dass bei einem Wechsel zu Tafluprost (Taflotan® sine) nach einer Therapie mit konserviertem Bimatoprost oder konserviertem Travoprost die zuvor beobachteten Veränderungen der Kornea verbessert werden (159).

#### **2.5.2.4 Vergleich von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®)**

Einige Studien vergleichen die Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®). Aus Ergebnissen der im folgenden beschriebenen Studien kann eine vergleichbare Wirksamkeit in der Senkung des intraokularen Drucks von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) abgeleitet werden (12-15, 17, 18).

Im Jahr 2012 wurden die Ergebnisse der dreimonatigen prospektiven Studie von Janulevičienė et al. über Daten von 30 Patienten mit der Diagnose Offenwinkelglaukom veröffentlicht. Der

mittlere intraokulare Druck bei Studienstart von 16,4 mmHg, noch unter Einfluss von Latanoprost (Xalatan®), blieb fast unverändert und lag nach drei Monaten unter Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 16,3 mmHg (12).

Die im vorherigen Abschnitt bereits genannte Studie von Ranno et al. zeigte in einer Subgruppe mit 29 Patienten weder einen Unterschied im mittleren intraokularen Druck während des Tages (nach drei Monaten Tafluprost (Taflotan® sine) 16,6 mmHg versus nach mindestens drei Monaten Latanoprost (Xalatan®) 16,5 mmHg) noch zu einzelnen Messzeitpunkten (8:00 Uhr, 11:00 Uhr, 14:00 Uhr, 17:00 Uhr, 20:00 Uhr) (13).

Konstas und Kollegen veröffentlichten 2013 einen Artikel zu ihrer prospektiven, randomisierten, Beobachter verblindeten Cross-Over-Studie. Der Fokus liegt auf der 24-Stunden-Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine), verglichen mit der von Latanoprost (Xalatan®) bei 38 neudiagnostizierten Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Die Grundlage der Studie bilden 24-Stunden-Tagestensioprofile mit sechs Messungen im Abstand von vier Stunden am Tag. Beide Therapeutika weisen einen ähnlichen mittleren 24-Stunden-Druck (Tafluprost (Taflotan® sine) 17,8 mmHg; Latanoprost (Xalatan®) 17,7 mmHg) und einen ähnlichen mittleren maximalen 24-Stunden-Druck (Tafluprost (Taflotan® sine) 19,5 mmHg versus Latanoprost (Xalatan®) 19,7 mmHg) auf. Zu den einzelnen Messzeitpunkten liegt ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die 24-Stunden-Fluktuationsspanne liegt bei Tafluprost (Taflotan® sine) mit 3,2 mmHg signifikant niedriger als bei Latanoprost (Xalatan®) (3,8 mmHg). Andererseits senkt Latanoprost (Xalatan®) den durchschnittlichen minimalen 24-Stunden-Druck um einen höheren Betrag als Tafluprost (Taflotan® sine) (15,9 mmHg versus 16,3 mmHg). Zusammengefasst haben beide Präparate eine ähnliche Wirksamkeit auf den 24-Stunden-Druck (14).

Eine dreimonatige, prospektive, Beobachter-verblindete Studie von Tokuda und Kollegen liefert ebenfalls Daten zum Vergleich der Wirksamkeit der zwei Prostaglandinanalogen-Präparate. Zwischen dem intraokularen Druck unter Monotherapie mit Latanoprost (Xalatan®) und dem Druck unter Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 20 Patienten, fand sich kein signifikanter Unterschied (Latanoprost (Xalatan®) 16,6 mmHg versus Tafluprost (Taflotan® sine) 15,9 mmHg (15).

Hagras und Kollegen führten eine prospektive, randomisierte, Crossover-Studie mit 30 Patienten mit der Diagnose primäres Offenwinkelglaukom durch, deren intraokularer Druck zuvor medikamentös kontrolliert im Zielbereich lag. 15 Patienten tropften nach einer Washout-Phase von einem Monat zunächst für zwei Monate lang Tafluprost (Taflotan® sine) und dann nach einer erneuten Washout-Phase Latanoprost (Xalatan®), die andere Hälfte der Patienten umgekehrt. Zwischen den beiden Gruppen konnte während der fünfmonatigen Studiendauer

kein statistisch signifikanter Unterschied in der Senkung des intraokularen Drucks festgestellt werden (18).

Auch Park et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass keine signifikanten Unterschiede in der Senkung des Drucks durch Tafluprost (Taflotan® sine) im Vergleich mit der Senkung durch Latanoprost (Xalatan®) vorlagen (beide Change from Baseline nach zwölf Wochen 0,03 mmHg). Es handelt sich bei der Studie um eine multizentrische, prospektive, interventionelle, nicht-randomisierte, kontrollierte Studie, in der 107 Glaukom-Patienten mit Ocular-Surface-Disease, die zuvor Latanoprost (Xalatan®) angewendet haben, eingeschlossen wurden. Unter anderem wendeten 37 dieser Patienten in den folgenden zwölf Wochen Tafluprost (Taflotan® sine) an und 36 von ihnen tropften in diesem Zeitraum weiterhin Latanoprost (Xalatan®) (17).

2021 wurde eine koreanische, multizentrische, randomisierte, Beobachter-verblindete, kontrollierte klinische Studie mit Patienten mit der Diagnose Offenwinkelglaukom und Patienten mit der Diagnose okuläre Hypertension veröffentlicht. Nach zwölf Wochen der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) lag der durchschnittliche intraokulare Druck bei Patienten in dieser Subgruppe bei 14,53 mmHg und somit höher als in der Subgruppe unter Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) (13,71 mmHg). Eine der Schlussfolgerungen der Studie ist, dass sowohl Tafluprost (Taflotan® sine) als auch Latanoprost (Xalatan®) den intraokularen Druck suffizient reduzieren (16).

Uusitalo und Kollegen sprechen in ihrer Metaanalyse über zwei klinische Phase-3b-Studien von einer aufrechterhaltenen bzw. leicht verbesserten den intraokularen Druck senkenden Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®). Noch unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) lag der intraokulare Druck bei 16,6 mmHg, im Vergleich zu 15,7 mmHg nach zwölf Wochen der Anwendung von Tafluprost (Taflotan® sine) (19).

Hommer et al. kommen zu dem Ergebnis, dass durch Tafluprost (Taflotan® sine) bei Patienten mit schlecht-kontrolliertem intraokularem Druck und/oder schlechter Verträglichkeit der vorherigen Medikation eine weitere Reduzierung des intraokularen Drucks erreicht werden kann. Nach dem Wechsel von Latanoprost (Xalatan®) zu Tafluprost (Taflotan® sine) ist der mittlere intraokulare Druck nach zwölf Wochen von 16,2 mmHg auf 14,8 mmHg gesunken (160).

Eine weitere Studie von Konstas et al. zeigt eine größere 24-Stunden-Wirksamkeit auf den intraokularen Druck von Tafluprost (Taflotan® sine) verglichen mit Latanoprost (Xalatan®). Es kommt unter der Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) zu einer größeren Reduktion des mittleren (21,9 mmHg versus 22,2 mmHg) und maximalen intraokularen Drucks (23,9 mmHg versus 24,5 mmHg) sowie zu einer Verschmälerung der Fluktuationsspanne des 24-Stunden-Drucks (3,9 mmHg versus 4,6 mmHg). Der mittlere intraokulare Druck während

des Tages ist bei beiden Therapien identisch (22,3 mmHg). Nachts zeigt sich aber eine bessere Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) (21,5 mmHg versus 22,1 mmHg). Ein Einschlusskriterium dieser Studie ist, dass der intraokulare Druck unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) nicht suffizient kontrolliert ist und bei einer Messung um 10:00 Uhr über 20 mmHg liegt. Das sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (20).

Zum Vergleich der Verträglichkeit der beiden Prostaglandinanaloga liefert die Literatur ebenfalls Daten. Ranno et al. beschreiben zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) keinen Unterschied in der konjunktivalen Hyperämie und der Keratitis punctata superficialis (13). In der Studie von Konstas und Kollegen aus dem Jahr 2013 besteht zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz einzelner Nebenwirkungen. Die häufigste Nebenwirkung beider Präparate ist hier die konjunktivale Hyperämie (14). Kim et al. stellen fest, dass Tafluprost (Taflotan® sine) insgesamt keine signifikant bessere Verträglichkeit aufweist als Latanoprost (Xalatan®). Das Symptom Schmerzhaftigkeit verbesserte sich aber signifikant unter Tafluprost (Taflotan® sine) verglichen mit Latanoprost (Xalatan®) (16).

Die Metaanalyse von Uusitalo et al. liefert ebenfalls Informationen zur Verträglichkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®). Ein Einschlusskriterium für die Patienten der beiden inkludierten Studien sind zwei Symptome oder ein Symptom und ein Anzeichen der Ocular-Surface-Disease während der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®). Die Auswertung der Daten zeigt eine signifikante Reduktion von Symptomen und Anzeichen der Ocular-Surface-Disease unter Tafluprost (Taflotan® sine) verglichen mit Latanoprost (Xalatan®). So betragen zum Beispiel die Inzidenzen der Symptome Irritation/Brennen/Stechen, Fremdkörpergefühl, Tränen, Jucken, Trockenheitsgefühl unter Tafluprost (Taflotan® sine) noch ein Drittel der Ausgangswerte unter Latanoprost (Xalatan®) und der Schweregrad der konjunktivalen Hyperämie beträgt unter Tafluprost (Taflotan® sine) noch die Hälfte im Vergleich mit Latanoprost (Xalatan®). 72 % der Patienten bevorzugten Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) (19).

Hommer et al. zeigen in einer Subgruppe ihrer Studie einen deutlichen Anstieg der Patienten ohne die Nebenwirkung konjunktivale Hyperämie unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) verglichen mit Latanoprost (Xalatan®). Der prozentuale Anteil an Patienten ist fast verdoppelt (45,6 % unter Latanoprost (Xalatan®), 88,2 % nach zwölf Wochen unter Tafluprost (Taflotan® sine)) (160).

In einer Veröffentlichung von Janulevičienė et al. sind nur Patienten eingeschlossen, die unter Behandlung mit Latanoprost (Xalatan®) entweder eine jeweils abnormale Tränenfilmosmolarität, eine Anfärbung der Hornhaut mittels Fluorescein, Tear-Break-Up-Time

oder subjektive Beschwerden vorweisen. Die Studie kommt zu dem Resultat, dass ein Medikationswechsel von Latanoprost (Xalatan®) zu Tafluprost (Taflotan® sine) die Tränenfilmosmolarität normalisieren, subjektive Beschwerden verbessern, die Anfärbung der Kornea mit Fluorescein vermindern und die Tear-Break-Up-Time verbessern kann (12).

In einer Studie von Konstas et al. aus dem Jahr 2017 wird ebenfalls eine bessere Verträglichkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) im Vergleich mit Latanoprost (Xalatan®) beschrieben. Die Aussage wird durch eine verbesserte Tear-Break-Up-Time, eine verbesserte Anfärbung der Kornea mit Fluorescein und ein besseres Ergebnis des Schirmer-I-Tests sowie eine signifikant niedrigere Anzahl an Nebenwirkungen validiert (20).

Tokuda et al. berichten von einer Verbesserung der Funktion der kornealen und konkunktivalen Epithelbarriere durch den Wechsel von Latanoprost (Xalatan®) zu Tafluprost (Taflotan® sine) und von einer Verbesserung von Parametern der Keratitis punctata superficialis. Es zeigt sich ein Trend zu einer Verlängerung der Tear-Break-Up-Time (15).



### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurden Patienten für zwei Kohorten rekrutiert. Patienten in der einen Kohorte wendeten eine Monotherapie mit Latanoprost (Xalatan®) an, Patienten der anderen Kohorte eine Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine). Die Tagestensioprofile und weitere Daten von 34 Augen unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) und 59 unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) wurden erhoben.

Es wurde keine Zustimmung des Ethikkomitees für diese Studie benötigt, da nur retrospektiv Routinedaten von Patienten, die einen stationären Aufenthalt für ein Tagestensioprofil in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz hatten, erhoben und ausgewertet wurden. Keine dritten Personen hatten während des Prozesses Einblick in die Originaldaten. Die Auswertung erfolgte anonymisiert.

Der primäre Endpunkt dieser Dissertation ist die Prüfung der potenziellen Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit von Taflotan® sine (Tafluprost) im Vergleich mit der Wirksamkeit von Xalatan® (Latanoprost) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensiofilms. Als sekundäre Endpunkte sind die Prüfung der potenziellen Nicht-Unterlegenheit von Taflotan® sine (Tafluprost) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am ersten Tag des Tagestensiofilms im Vergleich mit der Senkung durch Xalatan® (Latanoprost) zu nennen. Des Weiteren wird auch eine Nicht-Unterlegenheit der Wirksamkeit von Taflotan® sine (Tafluprost) im Vergleich mit der Wirksamkeit von Xalatan® (Latanoprost) in der Senkung der durchschnittlichen 24-Stunden-Fluktuationsspanne am ersten und zweiten Tag, in der Senkung des durchschnittlichen 24-Stunden-Maximum-Augeninnendrucks am ersten und zweiten Tag sowie des durchschnittlichen 24-Stunden-Minimum-Augeninnendrucks am ersten und zweiten Tag geprüft.

#### **3.2 Patientenkollektiv**

Die folgenden Kriterien definieren das Patientenkollektiv.

### 3.2.1 Einschlusskriterien

- Patient ist zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils mindestens 18 Jahre alt
- Diagnose primäres Offenwinkelglaukom, okuläre Hypertension, Normaldruckglaukom, Pigmentdispersionsglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom im Studienauge
- Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) 1x/Tag am Abend am Studienauge seit mindestens vier Wochen
- Tagestensioprofil über mindestens 24 Stunden an einem oder beiden Augen

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- Andere, den intraokularen Druck senkende Therapien am Studienauge in den letzten vier Wochen
- Glaukom-Operationen in der Vergangenheit am Studienauge
- Zustand nach Keratoplastik am Studienauge
- Zustand nach Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) am Studienauge
- Zustand nach akutem Winkelblockanfall
- Zustände am Studienauge, die eine Applanationstonometrie unmöglich machen
- Topische oder systemische Steroide
- Fehlender 24-Uhr-Wert im Tagestensioprofil

## 3.3 Datenerhebung

### 3.3.1 Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden in einer Excel-Tabelle erhoben:

- Geschlecht
- Hauptdiagnose: primäres Offenwinkelglaukom, okuläre Hypertension, Normaldruckglaukom, Pigmentdispersionsglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom
- Antiglaukomatöse topische Therapie: Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®)
- Rechtes Auge oder linkes Auge als Studienauge
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils
- Datum des Tages der Aufnahme des Patienten zur Durchführung des Tagestensioprofils
- Messwert des intraokularen Drucks (in mmHg) um 8:00 Uhr, 14:00 Uhr, 18:00 Uhr, 21:00 Uhr und 00:00 Uhr am Aufnahmetag bis zur Entlassung
- Linsenstatus des Studienauges zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils (phak oder pseudophak)

- Visus zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils als Dezimalvisus oder Tafelvisus
- Zentrale Hornhautdicke in  $\mu\text{m}$  am Studienauge
- Cup-to-Disc-Ratio am Studienauge
- Mean Deviation in der Gesichtsfelduntersuchung mittels Humphrey Field Analyzer oder Octopus-Perimeter am Studienauge

### 3.3.2 Vorgehen bei der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe des SAP-Systems der Universitätsmedizin Mainz. Zunächst wurde eine Liste von Patienten erstellt, die folgende Kriterien erfüllen: Diagnose H40.0 (Glaukom) oder H40.1 (Primäres Weitwinkelglaukom) nach ICD-10-GM Version 2019, Alter der Patienten mindestens 18 Jahre oder älter, stationärer Aufenthalt in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz mit Aufenthaltsdauer von zwei bis drei Tagen von 2010 bis 2016, Tagestensioprofil in der Rubrik Funktionsdiagnostik im Archiv innerhalb von SAP vorhanden. Im nächsten Schritt fand eine Selektion anhand von Arztbriefen, archivierten Untersuchungsbefunden und Akteneinträgen dieser Patienten anhand der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien statt. Alle benötigten Parameter wurden daraufhin in einer Excel-Tabelle festgehalten. Es wurde die Version 16.51 von Microsoft® Excel für Mac verwendet. Es wurden nur die Daten des neuesten, zu den Ein- und Ausschlusskriterien passenden, stationären Aufenthaltes eines Patienten berücksichtigt. Waren beide Augen des Patienten geeignet, wurden die Daten zu beiden Augen zunächst erfasst.

Die Augeninnendruckmessung erfolgte um 08:00 Uhr und um 14:00 Uhr durch den Stationsarzt, um 18:00 Uhr, um 21:00 Uhr und um 00:00 Uhr durch den diensthabenden Arzt. Alle Messungen von 08:00 Uhr bis einschließlich 21:00 Uhr erfolgten mittels Goldmann Applanationstonometrie am sitzenden Patienten an der Spaltlampe. Die Messung um 00:00 Uhr erfolgte mit dem Perkins-Tonometer am liegenden Patienten, nachdem dieser kurz zuvor von einer Krankenschwester geweckt wurde. Zu jedem Messzeitpunkt wurde ein Messwert dokumentiert.

Die Untersuchung der Cup-to-Disc-Ratio erfolgte mit dem Heidelberg Retina Tomograph und der spätere Zugriff auf die Daten mit Hilfe des Heidelberg Eye Explorers (HEYEX2). Es wurde die Cup-to-Disc-Ratio, die aus den Flächen des Sehnervs und seiner Exkavation berechnet wurde, erhoben.

Eine Gesichtsfelduntersuchung fand bei den Patienten entweder mit dem Humphrey Field Analyzer oder dem Octopus-Perimeter statt. Erhoben wurde die Mean Deviation bei beiden Gerätetypen. Einige Patienten erhielten zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes für das Tagestensioprofil keine Gesichtsfelduntersuchung und/oder keine Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph. Hier wurden die Messungen berücksichtigt, die zeitlich am nächsten zum erhobenen Tagestensioprofil lagen.

Bedingungslos akzeptiert wurden Daten aus einem Zeitraum von bis zu einem Jahr vor dem Tagestensioprofil sowie Daten von bis zu einem Jahr danach. Lag nur außerhalb dieses definierten Zeitraums eine Gesichtsfelduntersuchung oder eine Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph vor, wurde anhand des Visus und der Gesichtsfelduntersuchung oder der Cup-to-Disc-Ratio aus einer Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph die Verwendbarkeit beurteilt. Lagen keine klinisch relevanten Veränderungen bei den vorhandenen Parametern im Vergleich zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils vor, wurde der fehlende Wert (Mean Deviation oder Cup-to-Disc-Ratio) erhoben.

Der Visus wurde zunächst in Form des Dezimalvisus erhoben. Bei wenigen Patienten lag der Visus als Tafelvisus vor und wurde als solcher erhoben. Danach erfolgte eine Umrechnung in den LogMAR-Visus (Logarithm of the Minimal Angle of Resolution) anhand der ETDRS Charts von Precision Vision.

Bei der Datenerhebung gab es einige Patienten, bei denen beide Augen als potenzielle Studiaugen in die Tabelle aufgenommen wurden. Für die statistische Auswertung wurde bei diesen Patienten immer das rechte Auge als Studiauge ausgewählt.

### **3.4 Fallzahl**

Der primäre Endpunkt dieser statistischen Doktorarbeit ist die Prüfung der Hypothese, dass die Wirksamkeit von Taflotan® sine (Tafluprost) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils der Wirksamkeit von Xalatan® (Latanoprost) nicht unterlegen ist.

Es wurde die Fallzahl für einen Nichtunterlegenheitstest berechnet. Dabei wurde angenommen, dass beide Therapien gleich wirksam sind und in beiden Kohorten eine Normalverteilung des intraokularen Drucks mit einer Standardabweichung von 2,4 mmHg vorliegt. Die Kalkulation erfolgte für das Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  und eine Power von 80%. Es wurde eine Nichtunterlegenheitsschranke von 1,5 mmHg angenommen. So ergab sich eine Fallzahl von 33 Patienten pro Kohorte, von denen jeweils ein Auge ausgewertet wird. Die Fallzahlberechnung erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz (IMBEI).

### **3.5 Statistische Methoden**

#### **3.5.1 SPSS**

Zunächst wurde die Excel-Tabelle in SPSS Version 27.0.1.0 überführt und das Messniveau der einzelnen Variablen (metrisch, nominal, ordinal) festgelegt. Zudem fand eine Beschriftung

aller Variablen statt. Im nächsten Schritt wurden alle Fälle auf ihre Validität geprüft. Bei doppelten Fällen wurde einer der Fälle aus der Tabelle entfernt. Außerdem wurde das Datum des Tagestensioprofils auf Plausibilität geprüft.

### 3.5.2 Deskriptive Statistik

Zur statistischen Deskription des Patientenkollektivs wurden bei den nominalen Variablen „Geschlecht“, „Studienauge“, „Hauptdiagnose“ und „Linsenstatus“ die absoluten und prozentualen Häufigkeiten berechnet. Für die Variable „Hauptdiagnosen“ wurde zur Übersicht ein Balkendiagramm für die absoluten und prozentualen Häufigkeiten erstellt. Bei den metrisch skalierten Variablen „Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils“, „Visus (LogMAR-Visus)“, „Hornhautdicke“, „Cup-to-Disc-Ratio“, „Mean Deviation im Humphrey Field Analyzer“ und „Mean Deviation im Octopus-Perimeter“ wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und der Median berechnet.

Für „Mean Deviation im Humphrey Field Analyzer“ und „Mean Deviation im Octopus-Perimeter“ erfolgte zusätzlich noch eine Darstellung der absoluten Häufigkeiten mithilfe der vereinfachten Version der Klassifikation nach Hodapp. Beim Humphrey Field Analyzer stellen negativere Werte der Mean Deviation größere Gesichtsfelddefekte dar und im Octopus-Perimeter stehen positivere Werte der Mean Deviation für einen stärkeren Defekt. Die Klassifikation nach Hodapp wurde daran angepasst und es erfolgte eine Darstellung als Balkendiagramm.

Für die deskriptive Statistik der Tagestensioprofile wurde zu Beginn die Anzahl der vorliegenden Druckmessungen zu den einzelnen Uhrzeiten am ersten und zweiten Tag des Tagestensioprofils in absoluter und prozentualer Häufigkeit berechnet. Als nächstes folgte die Deskription der Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten an beiden Tagen des Tagestensioprofils mithilfe des Mittelwertes und der Standardabweichung, sowie mit Minimum, Maximum und Median. Die gleichen statistischen Merkmale wurden für den mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck, die Fluktuationsspanne, sowie für die Druckmaxima und -minima jeweils für beide Tage des Tagestensioprofils separat berechnet. Im Fall des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks wurde für jeden Patienten der individuelle durchschnittliche 24-Stunden-Augeninnendruck anhand aller fünf Messzeitpunkte berechnet. Anhand dieser Werte wurde dann der mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) ermittelt.

Die individuelle Fluktuationsspanne wurde als Differenz zwischen dem höchsten gemessenen und dem niedrigsten gemessenen intraokularen Druck der fünf Messungen pro Tag des Tagestensioprofils definiert. Bei diesen Variablen erfolgte zusätzlich noch eine Darstellung als Boxplots. So können Lage- und Streuungsmaße graphisch dargestellt werden. Die untere Linie der Box zeigt das 25%-Perzentil an, die obere Linie das 75%-Perzentil. Die Strecke

dazwischen nennt man Interquartilabstand. Die Linie, die die Box in zwei Hälften teilt, ist der Median. Die Striche, auch „Whisker“ genannt, haben in beide Richtungen maximal die 1,5-fache Länge des Interquartilabstandes. Werte außerhalb dieser Range werden als einzelne Punkte dargestellt. Alle Grafiken wurden mit Excel (Version 16.51 von Microsoft® Excel für Mac) erstellt.

### 3.5.3 Inferenzstatistik

Auch für die Inferenzstatistik wurde SPSS genutzt. Es soll die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils (primärer Endpunkt) geprüft werden. Zusätzlich soll ebenfalls die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am ersten Tag des Tagestensioprofils sowie in der Senkung der durchschnittlichen 24-Stunden-Fluktuationsspanne, in der Senkung des durchschnittlichen maximalen 24-Stunden-Drucks sowie des durchschnittlichen minimalen 24-Stunden-Drucks jeweils am ersten und zweiten Tag des Tagestensioprofils geprüft werden. Es wurden die folgenden statistischen Methoden genutzt.

#### 3.5.3.1 Einseitiger T-Test/Welch-Test bei unabhängigen Stichproben

Die erhobenen Daten der Tagestensioprofile erfüllen die Voraussetzungen für die Durchführung eines einseitigen T-Tests bzw. Welch-Tests bei unabhängigen Stichproben. Diese Tests dienen dem Vergleich der Mittelwerte. Es wurde ein einseitiges 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Anhand des Levene-Tests erfolgte die Prüfung der Daten auf Varianzhomogenität. Lag die Signifikanz dieses Tests unter 0,2, sprach dies für eine Varianzungleichheit und es wurde der Welch-Test durchgeführt. Lag sie über 0,2, konnte von einer Varianzhomogenität ausgegangen werden und es wurde der T-Test durchgeführt.

Für eine Testung der Daten auf Nicht-Unterlegenheit wurde eine Nicht-Unterlegenheitsschranke von 1,5 mmHg festgelegt. Von Nicht-Unterlegenheit kann also nur ausgegangen werden, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist und sowohl die Mittelwertsdifferenz von Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) als auch das einseitige Konfidenzintervall die -1,5 mmHg nicht unterschreitet.

#### 3.5.3.2 Bonferroni-Holm-Korrektur

Um der Alphafehlerakkumulierung bei multiplem Testen entgegenzuwirken, wurde die Bonferroni-Holm-Korrektur auf die zuvor errechneten p-Werte angewendet. Die p-Werte werden dafür anhand ihrer Größe sortiert und der kleinste p-Wert mit der Anzahl  $n$  an Testungen, die insgesamt durchgeführt werden, multipliziert. Der nächsthöhere p-Wert wird

mit  $n-1$  multipliziert, der danach mit  $n-2$ . Dieses Schema wird mit den restlichen  $p$ -Werten wiederholt. So erhält man korrigierte  $p$ -Werte, die wieder anhand des Signifikanzniveaus von 0,05 beurteilt werden können.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Statistik

In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) gibt es insgesamt 34 Patienten und in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) 59 Patienten. Insgesamt wurden 93 Patienten in die Studie eingeschlossen.

#### 4.1.1 Verteilung der Geschlechter und des Alters

In Tabelle 1 ist die Verteilung der Geschlechter pro Kohorte aufgelistet. Folgende Informationen gehen aus der Tabelle hervor: Von den insgesamt 93 Patienten in dieser Studie sind 35 Patienten männlich (38 %) und 58 Patienten weiblich (62 %). Die Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) besteht aus 34 Patienten, von denen 11 Patienten männlich (32 %) und 23 Patienten weiblich (68 %) sind. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) sind 59 Patienten, davon 24 männlich (41 %) und 35 weiblich (59 %).

Geschlecht	Tafluprost (Taflotan® sine)	Latanoprost (Xalatan®)	Insgesamt
männlich	11 (32 %)	24 (41 %)	35 (38 %)
weiblich	23 (68 %)	35 (59 %)	58 (62 %)
Patienten pro Kohorte	34	59	93

Tabelle 1: Verteilung der Geschlechter pro Kohorte

Alle Tagestensioprofile wurden im Zeitraum vom 07. Januar 2005 bis einschließlich 09. Juli 2019 durchgeführt. Tabelle 2 zeigt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zur Kohorte. Aus ihr geht hervor, dass das Alter zum Zeitpunkt der Durchführung des Tagestensioprofils aller in dieser Studie inkludierten Patienten im Durchschnitt 63,6 Jahre (SD 11,2) beträgt. Der jüngste Patient ist 29 Jahre alt und der älteste 83 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt bei den Männern liegt bei 62,5 Jahren (SD 11,4). Bei den Frauen liegt er bei 64,2 Jahren (SD 11,2).



Kohorte	Statistik	Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils (in Jahren)
Insgesamt	Mittelwert (SD)	63,6 (11,2)
n=93, 0 fehlend	Minimum	29
	Median	64
	Maximum	83
→ alle Männer	Mittelwert (SD)	62,5 (11,4)
n=35, 0 fehlend	Minimum	35
	Median	64
	Maximum	83
→ alle Frauen	Mittelwert (SD)	64,2 (11,2)
n=58, 0 fehlend	Minimum	29
	Median	64
	Maximum	81

Tabelle 2: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Patienten insgesamt

In Tabelle 3 wird das Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) berichtet. Hier beträgt der Altersdurchschnitt 64,2 Jahre (SD 9,5). Der jüngste Patient ist 45 Jahre alt, der älteste 80 Jahre alt. Die Männer in dieser Patientenkohorte weisen ein durchschnittliches Alter von 66,2 Jahren (SD 10,3) auf. Die Frauen sind im Durchschnitt 63,3 Jahre alt (SD 9,2).

Kohorte	Statistik	Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils (in Jahren)
Tafluprost (Taflotan® sine)	Mittelwert (SD)	64,2 (9,5)
n=34, 0 fehlend	Minimum	45
	Median	63,5
	Maximum	80
→ Männer	Mittelwert (SD)	66,2 (10,3)
n=11, 0 fehlend	Minimum	45
	Median	67
	Maximum	80
→ Frauen	Mittelwert (SD)	63,3 (9,2)
n=23, 0 fehlend	Minimum	49
	Median	62
	Maximum	78

Tabelle 3: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Tafluprost (Taflotan® sine)

In Tabelle 4 wird das Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) berichtet. Hier liegt ein durchschnittliches Alter von 63,2 Jahren (SD 12,2) vor. Der jüngste Patient ist 29 Jahre alt, der älteste 83 Jahre alt. Bei den Männern

dieser Kohorte beträgt das Durchschnittsalter 60,8 Jahre (11,7), bei den Frauen 64,9 Jahre (SD 12,4).

Kohorte	Statistik	Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils (in Jahren)
Latanoprost (Xalatan®)	Mittelwert (SD)	63,2 (12,2)
n=59, 0 fehlend	Minimum	29
	Median	64
	Maximum	83
→ Männer	Mittelwert (SD)	60,8 (11,7)
n=24, 0 fehlend	Minimum	35
	Median	62
	Maximum	83
→ Frauen	Mittelwert (SD)	64,9 (12,4)
n=35, 0 fehlend	Minimum	29
	Median	67
	Maximum	81

Tabelle 4: Alter zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils - Latanoprost (Xalatan®)

#### 4.1.2 Verteilung der Studienaugen: Rechtes oder linkes Auge

Tabelle 5 zeigt prozentual und absolut, wie häufig das rechte oder das linke Auge das Studienauge ist. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) ist das Studienauge 29 Mal das rechte Auge und 5 Mal das linke Auge. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt die folgende Verteilung vor: 53 Mal ist das rechte Auge das Studienauge und 6 Mal ist das linke Auge das Studienauge.

Kohorte	Tafluprost (Taflotan® sine)	Latanoprost (Xalatan®)
Rechtes Auge	29 (85 %)	53 (90 %)
Linkes Auge	5 (15 %)	6 (10 %)
Insgesamt	34 (100 %)	59 (100 %)

Tabelle 5: Studienauge – Absolute und relative Häufigkeiten rechtes oder linkes Auge

#### 4.1.3 Verteilung der Hauptdiagnosen

Die in dieser Studie erfassten Hauptdiagnosen umfassen das primäre Offenwinkelglaukom, das Normaldruckglaukom, die okuläre Hypertension, das Pigmentdispersionsglaukom und das Pseudoexfoliationsglaukom. Durch die statistische Analyse der erhobenen Diagnosen ergeben sich die folgenden Häufigkeiten (auf ganze Zahlen gerundet): Bei den insgesamt 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) liegt 18 Mal (53 %) ein primäres Offenwinkelglaukom vor, 8 Mal (24 %) ein Normaldruckglaukom, 4 Mal (12 %) eine okuläre

Hypertension, 3 Mal (9 %) ein Pseudoexfoliationsglaukom und 1 Mal (3 %) ein Pigmentdispersionsglaukom. Bei den 59 Patienten in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) sind 28 Patienten (47 %) an einem primären Offenwinkelglaukom erkrankt, 13 Patienten (22 %) an einem Normaldruckglaukom, 7 Patienten (12 %) an einer okulären Hypertension, 6 Patienten (10 %) an einem Pseudoexfoliationsglaukom und 5 Patienten (8 %) an einem Pigmentdispersionsglaukom. Die Informationen sind in Abbildung 1 und 2 zu finden.

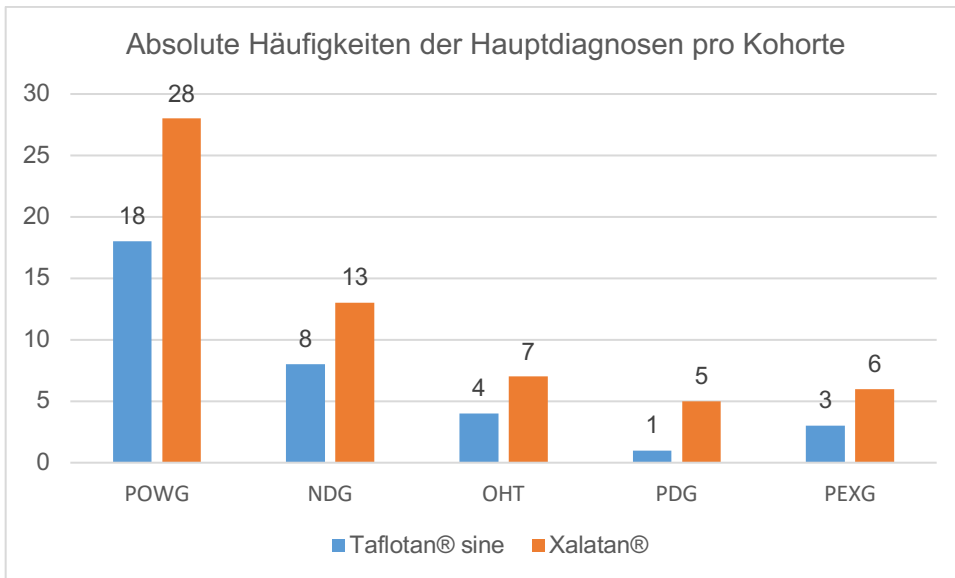


Abbildung 1: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen pro Kohorte

POWG = primäres Offenwinkelglaukom, NDG = Normaldruckglaukom, OHT = okuläre Hypertension, PDG = Pigmentdispersionsglaukom, PEXG = Pseudoexfoliationsglaukom

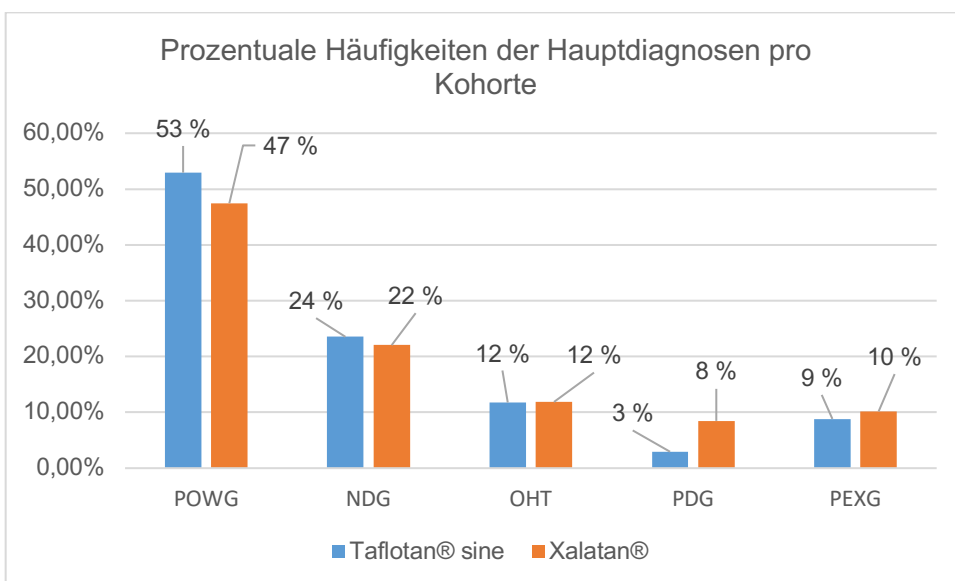


Abbildung 2: Prozentuale Häufigkeiten der Hauptdiagnosen pro Kohorte

#### 4.1.4 Verteilung des Linsenstatus

In Tabelle 6 ist der Linsenstatus des Studienauges der Patienten in den beiden Kohorten (auf ganze Zahlen gerundet) aufgelistet. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) ist das Studienauge zum Zeitpunkt des jeweiligen Tagestensioprofils bei 22 (65 %) der insgesamt 34 Patienten phak und bei 12 Patienten (35 %) pseudophak. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) gibt es 53 (90 %) Patienten, bei denen das Studienauge phak ist und 6 (10 %), bei denen es pseudophak ist.

Linsenstatus	Tafluprost (Taflotan® sine)	Latanoprost (Xalatan®)
phak	22 (65 %)	53 (90 %)
pseudophak	12 (35 %)	6 (10 %)
Summe	34 (100 %)	59 (100 %)

Tabelle 6: Linsenstatus pro Kohorte

#### 4.1.5 Verteilung des Logarithm of the Minimal Angle of Resolution (Visus)

Tabelle 7 liefert folgende Informationen zum Status des Visus pro Kohorte zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils: Der Mittelwert des LogMAR-Visus liegt in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei 0,1 (SD 0,14) und in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) bei 0,14 (SD 0,26). Das Minimum entspricht hier dem schlechtesten Visus und das Maximum dem besten Visus. Der minimale Visus beträgt in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) 0,50, der maximale 0,00. In der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) liegt der minimale Visus bei 1,30 und der maximale bei -0,20.

Kohorte	Statistik	Visus (LogMAR)
Tafluprost (Taflotan® sine)	Mittelwert (SD)	0,10 (0,14)
n=34, 0 fehlend	Minimum	0,50
	Median	0,05
	Maximum	0,00
Latanoprost (Xalatan®)	Mittelwert (SD)	0,14 (0,26)
n=58, 1 fehlend	Minimum	1,30
	Median	0,10
	Maximum	-0,20

Tabelle 7: Visus (Logarithm of the Minimal Angle of Resolution) pro Kohorte

#### 4.1.6 Verteilung der Pachymetrie

Anhand der Tabelle 8 ist zu berichten, dass die Hornhautdicke im Durchschnitt in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) 521,8 µm (SD 30,3) beträgt. Das Minimum der Hornhautdicke liegt bei 450 µm, das Maximum bei 585 µm. Der Mittelwert der Hornhautdicke in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt bei 523,1 µm (SD 36,0), das Maximum bei 617 µm und das Minimum bei 404 µm.

Kohorte	Statistik	Zentrale Hornhautdicke (in µm)
Tafluprost (Taflotan® sine)	Mittelwert (SD)	521,8 (30,3)
n=33, 1 fehlend	Minimum	450,0
	Median	525,0
	Maximum	585,0
Latanoprost (Xalatan®)	Mittelwert (SD)	523,1 (36,0)
n=59, 0 fehlend	Minimum	404,0
	Median	526,0
	Maximum	617,0

Tabelle 8: Zentrale Hornhautdicke pro Kohorte

#### 4.1.7 Verteilung der Cup-to-Disc-Ratio

Tabelle 9 listet die deskriptive Statistik der Cup-to-Disc-Ratio pro Kohorte zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils auf. Der Mittelwert der Cup-to-Disc-Ratio bei den Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) liegt bei 0,43 (SD 0,18) und die Cup-to-Disc-Ratio beträgt minimal 0,04 und maximal 0,80. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) beträgt der Mittelwert der Cup-to-Disc-Ratio 0,45 (SD 0,18). Der kleinste Wert ist 0,00, der größte Wert ist 0,80.

Kohorte	Statistik	Cup-to-Disc-Ratio
Tafluprost (Taflotan® sine)	Mittelwert (SD)	0,43 (0,18)
n=33, 1 fehlend	Minimum	0,04
	Median	0,44
	Maximum	0,80
Latanoprost (Xalatan®)	Mittelwert (SD)	0,45 (0,18)
n=59, 0 fehlend	Minimum	0,00
	Median	0,46
	Maximum	0,80

Tabelle 9: Cup-Disc-Area Ratio pro Kohorte

#### 4.1.8 Verteilung der Mean Deviation im Gesichtsfeld

Bei allen 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) sowie bei allen 59 Patienten der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt eine Gesichtsfelduntersuchung vor. Die Untersuchung erfolgte entweder mittels Humphrey Field Analyzer oder mittels Octopus-Perimeter. Beim Humphrey Field Analyzer beschreiben kleinere Werte einen größeren Defekt, wohingegen beim Octopus-Perimeter größere Werte einen größeren Defekt zeigen. Eine Einschätzung der Gesichtsfelddefekte erfolgt anhand der Mean Deviation nach einer vereinfachten Version der Klassifikation nach Hodapp.

In Tabelle 10 ist die deskriptive Statistik zur Mean Deviation pro Kohorte der Patienten, die mittels des Humphrey Field Analyzers untersucht wurden, zu sehen. 14 der 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) erhielten eine Gesichtsfelduntersuchung mit dem Humphrey Field Analyzer. Der Mittelwert der Mean Deviation liegt in dieser Subgruppe bei -2,30 dB (SD 3,77 dB). Der Wertebereich von Minimum bis Maximum erstreckt sich von -11,60 dB bis 2,25 dB. 21 der 59 Patienten der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) erhielten eine Gesichtsfelduntersuchung mit dem Humphrey Field Analyzer. Der Mittelwert der Mean Deviation liegt in dieser Subgruppe bei -2,55 dB (SD 6,64 dB). Das Minimum der Mean Deviation liegt bei -21,42 dB, das Maximum bei 7,00 dB.

Kohorte	Statistik	Mean Deviation im Humphrey Field Analyzer (in dB)
Tafluprost (Taflotan® sine)	Mittelwert (SD)	-2,30 (3,77)
n=14	Minimum	-11,60
	Median	-1,38
	Maximum	2,25
Latanoprost (Xalatan®)	Mittelwert (SD)	-2,55 (6,64)
n=21	Minimum	-21,42
	Median	-0,37
	Maximum	7,00

Tabelle 10: Mean Deviation pro Kohorte (Humphrey Field Analyzer)

Die Abbildung 3 zeigt eine Einschätzung der glaukomatösen Gesichtsfelddefekte der Patienten, die mit dem Humphrey Field Analyzer untersucht wurden, anhand der Mean Deviation mithilfe der vereinfachten Klassifikation nach Hodapp. Im Fall der 14 Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine), die eine Gesichtsfelduntersuchung mittels Humphrey Field Analyzer bekamen, liegt zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils 12 Mal ein früher glaukomatöser Gesichtsfelddefekt vor und 2 Mal ein moderater Defekt. Bei den 21 Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®), die mit dem

Humphrey Field Analyzer untersucht wurden, liegt 18 Mal ein früher, 1 Mal ein moderater und 2 Mal ein fortgeschrittener glaukomatöser Gesichtsfelddefekt vor.

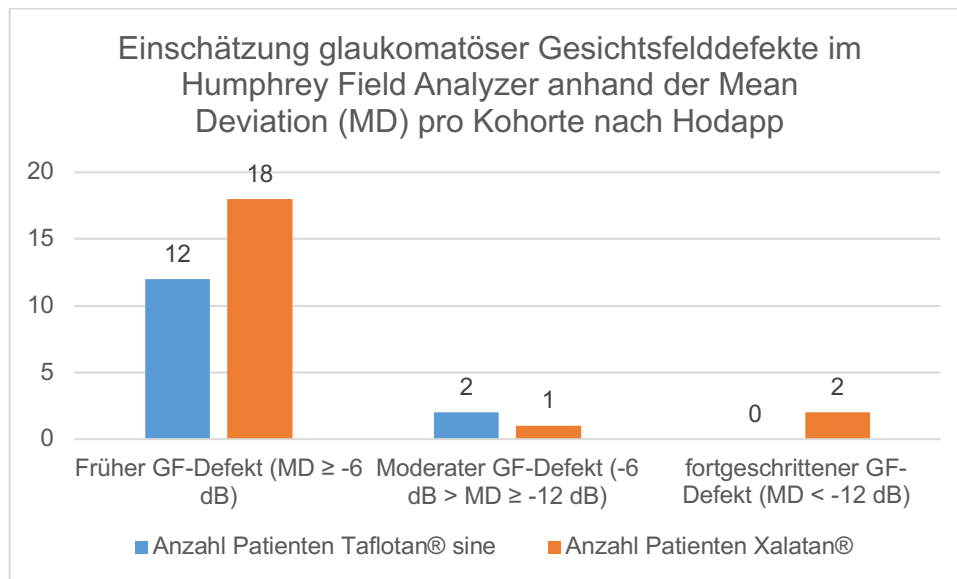


Abbildung 3: Einschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte (GF-Defekte) anhand der Mean Deviation (MD) pro Kohorte nach Hodapp (Humphrey Field Analyzer)

Tabelle 11 zeigt Daten zur Mean Deviation pro Kohorte der Patienten, die mittels Octopus-Perimeter untersucht wurden. 20 der 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) erhielten eine Gesichtsfelduntersuchung mit dem Octopus-Perimeter. Der Mittelwert der Mean Deviation liegt in dieser Subgruppe bei 3,31 dB (SD 4,62 dB). Der Wertebereich von Minimum bis Maximum erstreckt sich von -1,70 dB bis 17,1 dB. 38 der 59 Patienten der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) erhielten eine Gesichtsfelduntersuchung mit dem Octopus-Perimeter. Der Mittelwert der Mean Deviation liegt in dieser Subgruppe bei 4,67 dB (SD 4,92 dB). Das Minimum der Mean Deviation beträgt -1,30 dB und das Maximum 18,30 dB.

Kohorte	Statistik	Mean Deviation im Octopus-Perimeter (in dB)
Tafluprost (Taflotan® sine) n=20	Mittelwert (SD)	3,31 (4,62)
	Minimum	-1,70
	Median	2,35
	Maximum	17,10
Latanoprost (Xalatan®) n=38	Mittelwert (SD)	4,67 (4,92)
	Minimum	-1,30
	Median	3,20
	Maximum	18,30

Tabelle 11: Mean Deviation pro Kohorte (Octopus-Perimeter)

Abbildung 4 zeigt eine Einschätzung der glaukomatösen Gesichtsfelddefekte der Patienten, die mit dem Octopus-Perimeter untersucht wurden, anhand der Mean Deviation mithilfe der vereinfachten Klassifikation nach Hodapp.

Im Fall der 20 Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine), die eine Gesichtsfelduntersuchung mittels Octopus-Perimeter bekamen, liegt zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils 17 Mal ein früher glaukomatöser Gesichtsfelddefekt vor, 2 Mal ein moderater Defekt und 1 Mal ein fortgeschrittener glaukomatöser Gesichtsfelddefekt. Bei den 38 Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®), die mit dem Octopus-Perimeter untersucht wurden, liegt 28 Mal ein früher, 5 Mal ein moderater und 5 Mal ein fortgeschrittener glaukomatöser Gesichtsfelddefekt vor.

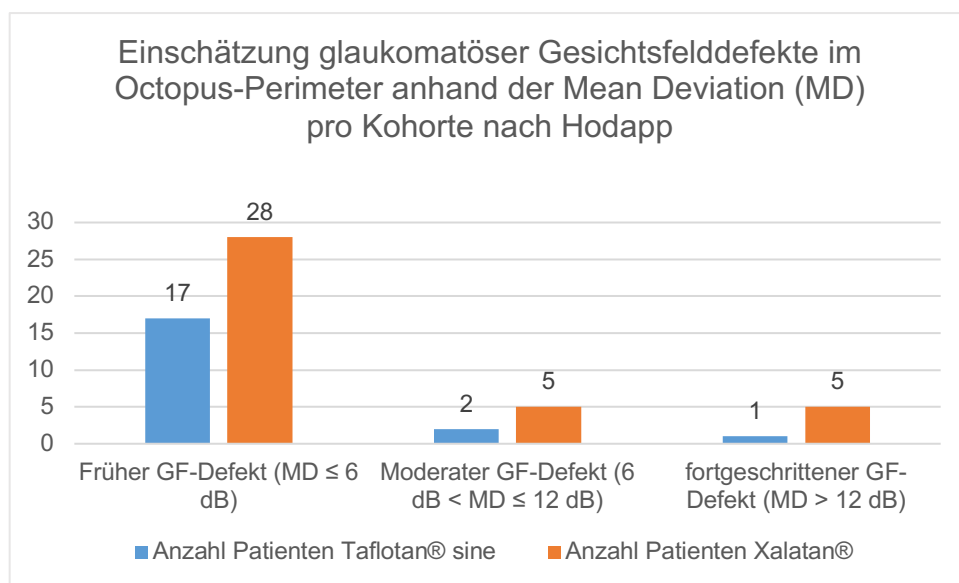


Abbildung 4: Einschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte (GF-Defekte) anhand der Mean Deviation (MD) pro Kohorte nach Hodapp (Octopus)

Tabelle 12 zeigt eine Gesamteinschätzung des Schweregrades des Gesichtsfelddefekts jeweils in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) anhand der Mean Deviation. Als Grundlage dient auch hier die vereinfachte Klassifikation nach Hodapp. Ein früher Gesichtsfelddefekt liegt in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei 85 %, ein moderater Gesichtsfelddefekt bei 12 % und ein fortgeschrittener Gesichtsfelddefekt bei 3 % der Patienten vor. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) besteht bei 78 % der Patienten ein früher, bei 10 % ein moderater und bei 12 % ein fortgeschrittener Gesichtsfelddefekt.



<b>Einschätzung der Mean Deviation nach Hodapp</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine)</b> (Anzahl an Patienten)	<b>Latanoprost (Xalatan®)</b> (Anzahl an Patienten)
Früher Gesichtsfelddefekt	29 (85 %)	46 (78 %)
Moderater Gesichtsfelddefekt	4 (12 %)	6 (10 %)
Fortgeschrittener Gesichtsfelddefekt	1 (3 %)	7 (12 %)
Insgesamt	34 (100 %)	59 (100 %)

Tabelle 12: Gesamteinschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte anhand der Mean Deviation pro Kohorte nach Hodapp

## 4.2 Deskriptive Statistik der Tagestensioprofile

### 4.2.1 Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen

Die Tabelle 13 zeigt die Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am ersten Tag des Tagestensioprofils zu den einzelnen Messzeitpunkten pro Kohorte. Um 08:00 Uhr wurde nur bei 13 der insgesamt 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) (38 %) eine Messung des intraokularen Drucks durchgeführt. Um 14:00 Uhr erfolgte eine Messung bei 91 %, um 18:00 Uhr bei 97 %, um 21:00 Uhr bei 94 % und um 00:00 Uhr bei 100 % der insgesamt 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine). In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) wurde der intraokulare Druck am ersten Tag des Tagestensioprofils um 08:00 Uhr bei 13 der insgesamt 59 Patienten (22 %) gemessen. Um 14:00 Uhr erfolgte eine Messung bei 98 %, um 18:00 Uhr bei 95 % und um 21:00 Uhr, sowie um 00:00 Uhr bei 100 % der insgesamt 59 Patienten dieser Kohorte.

<b>Kohorte</b>	<b>08:00 Uhr</b>	<b>14:00 Uhr</b>	<b>18:00 Uhr</b>	<b>21:00 Uhr</b>	<b>00:00 Uhr</b>
Tafluprost (Taflotan® sine)	13 (38 %)	31 (91 %)	33 (97 %)	32 (94 %)	34 (100%)
Latanoprost (Xalatan®)	13 (22 %)	58 (98 %)	56 (95 %)	59 (100%)	59 (100%)

Tabelle 13: Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Tabelle 14 zeigt die Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am zweiten Tag des Tagestensioprofils zu den einzelnen Messzeitpunkten pro Kohorte. Zu allen fünf Messzeitpunkten wurde bei allen 34 Patienten der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) (100 %) am zweiten Tag des Tagestensioprofils eine Messung durchgeführt. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) erfolgte um 08:00 Uhr bei 98 %, um 14:00 Uhr bei 97 %, um 18:00 Uhr bei 93 %, um 21:00 Uhr bei 95 % und um 00:00 Uhr bei 100 % der insgesamt 59 Patienten dieser Kohorte eine Messung.

Kohorte	08:00 Uhr	14:00 Uhr	18:00 Uhr	21:00 Uhr	00:00 Uhr
Tafluprost (Taflotan® sine)	34 (100 %)	34 (100 %)	34 (100 %)	34 (100 %)	34 (100 %)
Latanoprost (Xalatan®)	58 (98 %)	57 (97 %,)	55 (93 %)	56 (95 %)	59 (100%)

Tabelle 14: Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

#### 4.2.2 Deskription der Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten

Tabelle 15 stellt den Mittelwert der intraokularen Druckmessung und die Standardabweichung sowie den minimalen intraokularen Druck, den maximalen intraokularen Druck und den Median zu den fünf einzelnen Messzeitpunkten am ersten Tag des Tagestensioprofils für die Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und die Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) dar. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) wird der höchste Mittelwert des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils um 08:00 Uhr sowie um 14:00 Uhr verzeichnet. Er liegt bei 15,0 mmHg (SD 08:00 Uhr 3,3 mmHg, SD 14:00 Uhr 4,0 mmHg). In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) beträgt der höchste Mittelwert 14,8 mmHg und kann dem Messzeitpunkt 14:00 Uhr (SD 3,1 mmHg) sowie 00:00 Uhr (SD 3,4 mmHg) zugeordnet werden. Innerhalb des Zeitraums von einschließlich 08:00 Uhr bis 00:00 Uhr am ersten Tag des Tagestensioprofils befindet sich der Mittelwert des intraokularen Drucks zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) in einem Bereich von 14,2 mmHg (SD 3,8 mmHg) bis 15,0 mmHg (SD 08:00 Uhr 3,3 mmHg, SD 14:00 Uhr 4,0 mmHg). In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) geht dieser Bereich von 14,1 mmHg (SD 18:00 Uhr 3,1 mmHg SD 21:00 Uhr 2,9 mmHg) bis 14,8 mmHg (SD 3,1 mmHg).

<b>Uhrzeit intraokulare Druckmessung 1. Tag</b>	<b>Kohorte</b>	<b>Mittelwert intraokularer Druck (SD) (in mmHg)</b>	<b>Minimum intraokularer Druck (in mmHg)</b>	<b>Maximum intraokularer Druck (in mmHg)</b>	<b>Median intraokularer Druck (in mmHg)</b>
08:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	15,0 (3,3)	12,0	24,0	14,0
08:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,7 (3,5)	10,0	20,0	16,0
14:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	15,0 (4,0)	9,0	24,0	14,0
14:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,8 (3,1)	8,0	26,0	14,0
18:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	14,6 (4,1)	7,0	25,0	14,0
18:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,1 (3,1)	9,0	23,0	14,0
21:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	14,2 (3,8)	10,0	27,0	13,3
21:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,1 (2,9)	8,0	20,0	14,0
00:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	14,9 (4,7)	6,0	26,0	14,0
00:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,8 (3,4)	8,0	24,0	14,0

Tabelle 15: Intraokulare Druckwerte am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Tabelle 16 zeigt die Differenzen der gemessenen intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten zwischen der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) am ersten Tag des Tagestensioprofils.

<b>Uhrzeit intraokulare Druckmessung 1. Tag des Tagestensioprofils</b>	<b>Differenz des Mittelwerts des intraokularen Drucks (Latanoprost – Tafluprost) (in mmHg)</b>
08:00 Uhr	-0,3
14:00 Uhr	-0,2
18:00 Uhr	-0,5
21:00 Uhr	-0,1
00:00 Uhr	-0,1

Tabelle 16: Differenz des Mittelwerts der intraokularen Druckwerte zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) zu den Messzeitpunkten am 1. Tag des Tagestensioprofils

In der folgenden Tabelle (Tabelle 17) erfolgt die Darstellung der Differenzen der intraokularen Druckwerte zwischen den beiden Kohorten für den ersten Tag des Tagestensioprofils unter der Berücksichtigung aller Messzeitpunkte.

Tag des Tagestensioprofils	Mittelwert Differenz der Mittelwerte (SD) (in mmHg)	Minimale Differenz der Mittelwerte (in mmHg)	Maximale Differenz der Mittelwerte (in mmHg)	Mediane Differenz der Mittelwerte (in mmHg)
1. Tag des Tagestensioprofils	-0,24 (0,17)	-0,1	-0,5	-0,2

Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) am 1. Tag des Tagestensioprofils

Abbildung 5 stellt graphisch die Mittelwerte des intraokularen Drucks zu den fünf Messzeitpunkten am ersten Tag des Tagestensioprofils unter Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) dar.

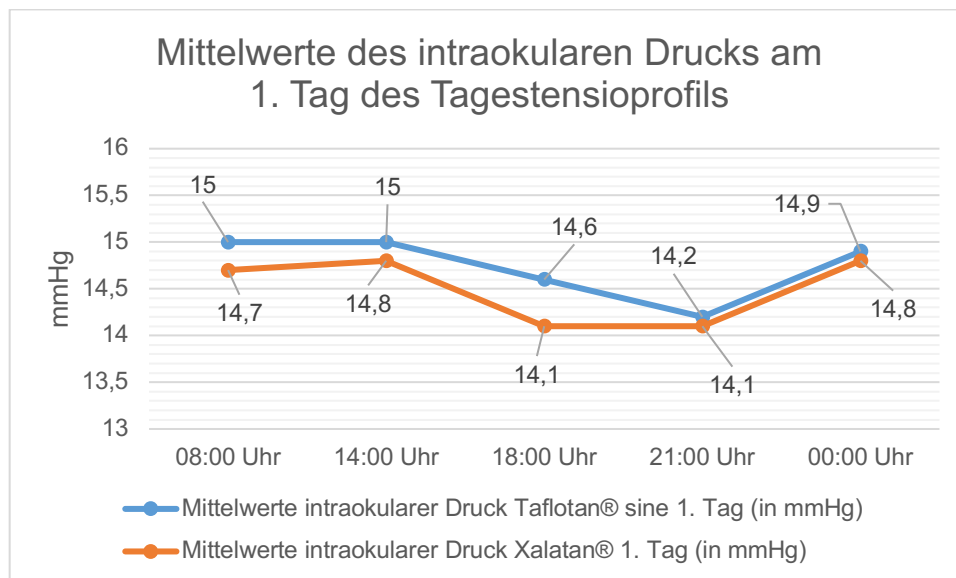


Abbildung 5: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils

Abbildung 6 zeigt noch einmal graphisch nur die Mittelwerte des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine), inklusive der Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten. Abbildung 7 zeigt dasselbe für die Kohorte unter Xalatan®.

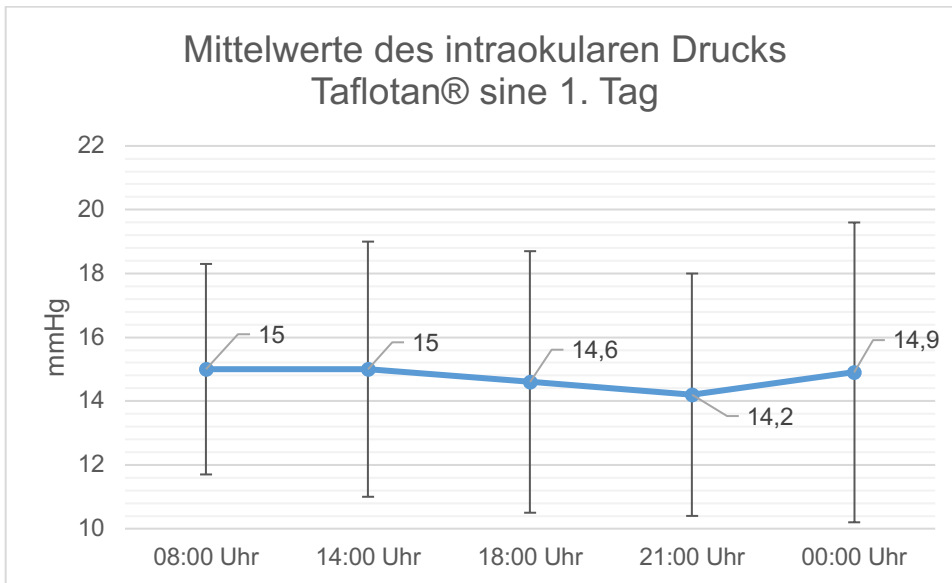


Abbildung 6: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Taflotan® sine

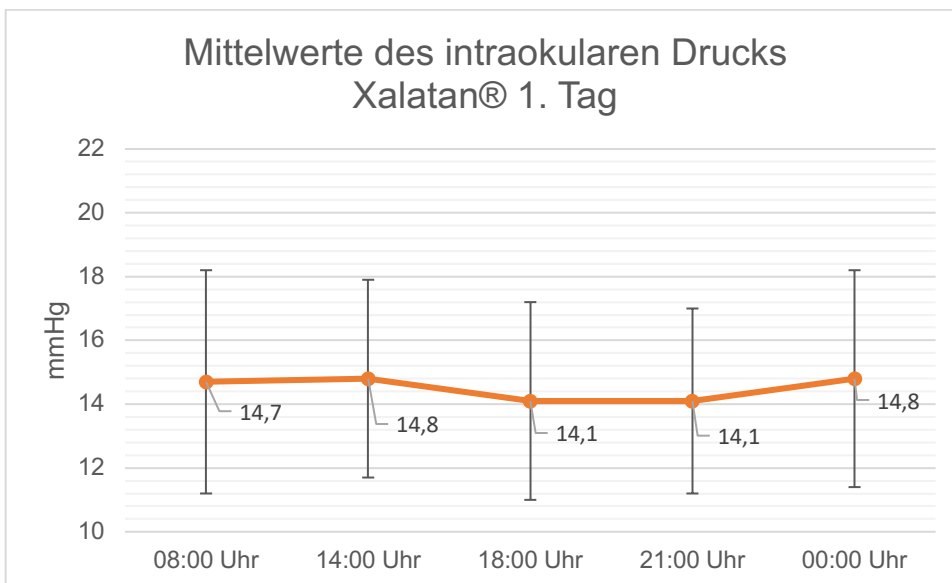


Abbildung 7: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Xalatan®

Tabelle 18 stellt den Mittelwert der intraokularen Druckmessung und die Standardabweichung, sowie das Minimum, das Maximum und den Median des intraokularen Drucks zu den fünf einzelnen Messzeitpunkten am zweiten Tag des Tagestensioprofils für die Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und die Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) dar. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) wird mit 15,2 mmHg (SD 4,9 mmHg) der höchste Mittelwert des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils um 08:00 Uhr erreicht. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt der höchste Mittelwert um 00:00 Uhr vor. Der Wert

beträgt 14,5 mmHg (SD 3,0 mmHg). Innerhalb des Zeitraums von einschließlich 08:00 Uhr bis 00:00 Uhr am zweiten Tag des Tagestensio Profils befindet sich der Mittelwert des intraokularen Drucks zu den einzelnen Messzeitpunkten in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) in einem Bereich von 13,5 mmHg (SD 3,4 mmHg) bis 15,2 mmHg (SD 4,9 mmHg). In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) beginnt dieser Bereich bei 13,7 mmHg (SD 2,9 mmHg) und endet bei 14,5 mmHg (SD 3,0 mmHg).

Uhrzeit intraokulare Druckmessung 2. Tag	Kohorte	Mittelwert intraokularer Druck (SD) (in mmHg)	Minimum intraokularer Druck (in mmHg)	Maximum intraokularer Druck (in mmHg)	Median intraokularer Druck (in mmHg)
08:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	15,2 (4,9)	10,0	32,0	14,0
08:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	13,9 (2,5)	8,0	22,0	14,0
14:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	15,1 (4,3)	10,0	27,0	14,0
14:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,3 (3,4)	8,0	27,0	14,0
18:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	14,2 (4,0)	8,0	26,0	14,0
18:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,0 (3,4)	8,0	26,0	14,0
21:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	13,5 (3,4)	8,0	23,0	13,0
21:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	13,7 (2,9)	9,0	23,0	14,0
00:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	14,6 (3,7)	8,0	24,0	14,0
00:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	14,5 (3,0)	8,0	26,0	15,0

Tabelle 18: Intraokulare Druckwerte am 2. Tag des Tagestensio Profils

Tabelle 19 zeigt die Differenzen der Mittelwerte der gemessenen intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten zwischen der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) am zweiten Tag des Tagestensio Profils.

Uhrzeit intraokulare Druckmessung 2. Tag des Tagestensio Profils	Differenz des Mittelwerts des intraokularen Drucks (Latanoprost - Tafluprost) (in mmHg)
08:00 Uhr	-1,3
14:00 Uhr	-0,8
18:00 Uhr	-0,2
21:00 Uhr	0,2
00:00 Uhr	-0,1

Tabelle 19: Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) zu den Messzeitpunkten am 2. Tag des Tagestensio Profils

In Tabelle 20 erfolgt die weiterführende deskriptive Statistik zu den Differenzen der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen den beiden Kohorten am zweiten Tag des Tagestensio Profils.

Tag des Tagestensio Profils	Mittelwert Differenz der Mittelwerte (SD) (in mmHg)	Minimale Differenz der Mittelwerte (in mmHg)	Maximale Differenz der Mittelwerte (in mmHg)	Mediane Differenz der Mittelwerte (in mmHg)
2. Tag des Tagestensio Profils	-0,44 (0,60)	-0,1	-1,3	-0,2

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Differenz der Mittelwerte des intraokularen Drucks zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) am 2. Tag des Tagestensio Profils

Abbildung 8 stellt die Mittelwerte des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensio Profils zu den fünf Messzeitpunkten graphisch dar.

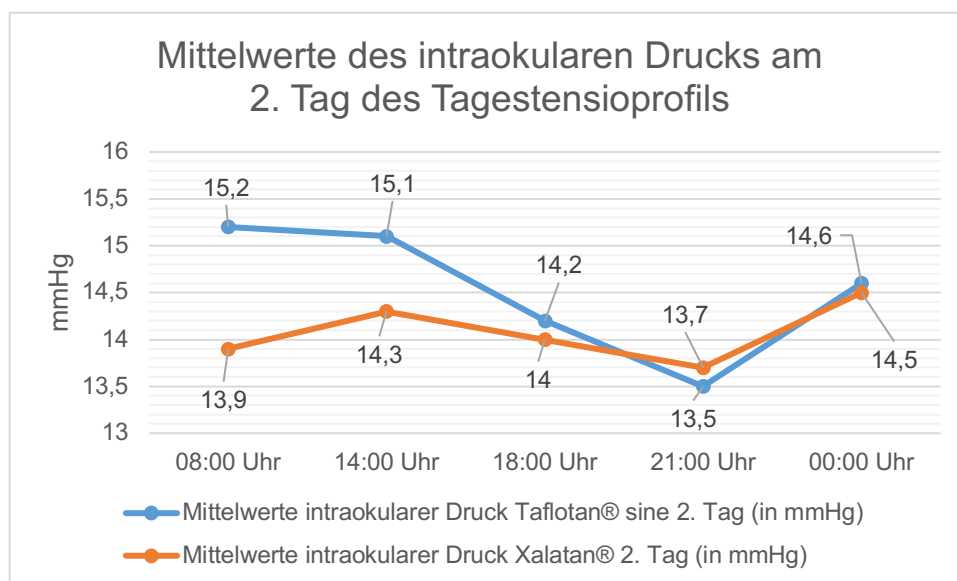


Abbildung 8: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensio Profils

Abbildung 9 zeigt noch einmal graphisch nur die Mittelwerte des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) inklusive der Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten. Abbildung 10 zeigt dasselbe für die Kohorte unter Xalatan®.

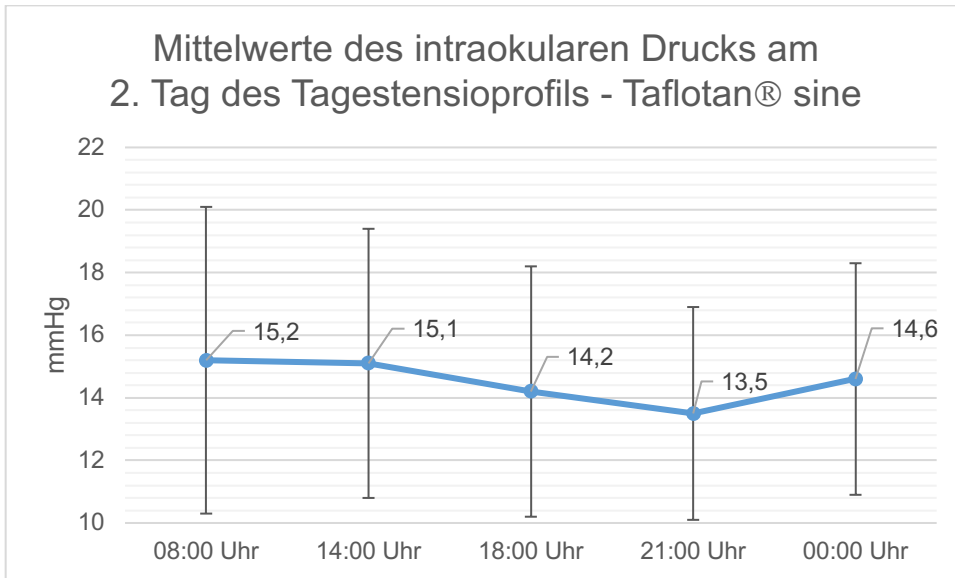


Abbildung 9: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Taflotan® sine

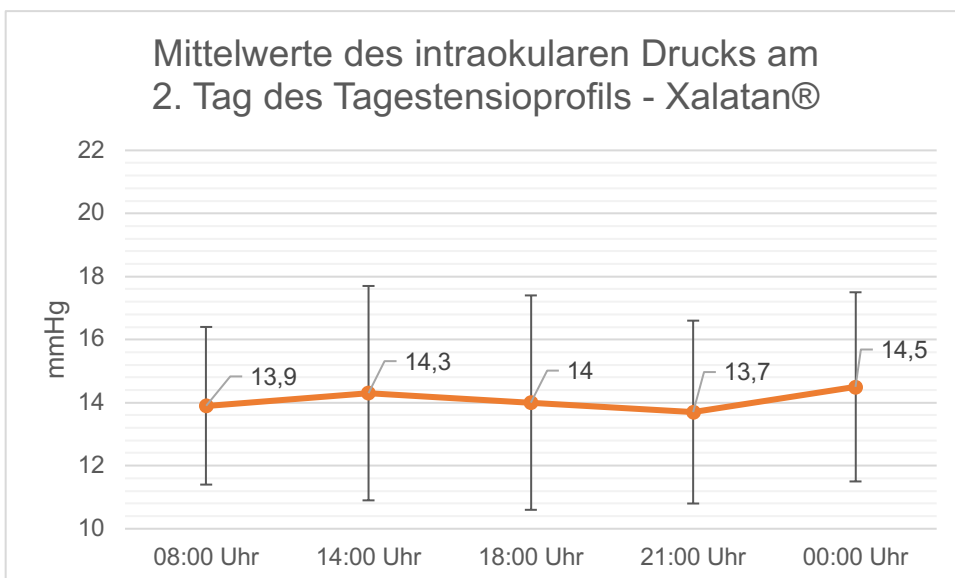


Abbildung 10: Mittelwerte des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils mit Standardabweichungen - Xalatan®



### 4.2.3 Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck

In Tabelle 21 sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks sowie das Ergebnis des Welch-Tests am ersten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte angegeben. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) beträgt der Mittelwert des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am ersten Tag des Tagestensioprofils 14,7 mmHg (SD 3,5 mmHg). Die Werte des mittleren Augeninnendrucks reichen von minimal 9,3 mmHg bis maximal 25 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) beträgt der Mittelwert am ersten Tag des Tagestensioprofils 14,5 mmHg (SD 2,6 mmHg). Das Minimum des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks liegt bei 9,7 mmHg, das Maximum bei 23 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck 1. Tag	Latanoprost (Xalatan®) n=59	Tafluprost (Taflotan® sine) n=34	Differenz (Latanoprost - Tafluprost)	Einseitiges 95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Mittelwert (SD) (in mmHg)	14,5 (2,6)	14,7 (3,5)	-0,2	-1,3,∞	0,165 <sup>*×</sup>
Minimum (in mmHg)	9,7	9,3			
Median (in mmHg)	14,4	13,8			
Maximum (in mmHg)	23,0	25,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 21: Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

In Tabelle 22 sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum und das Ergebnis des Welch-Tests des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte aufgeführt. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils beträgt der Mittelwert des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) 14,5 mmHg (SD 3,4 mmHg). Der Bereich von Minimum bis Maximum reicht von 9,4 mmHg bis 23,4 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt der Mittelwert 14,1 mmHg (SD 2,3 mmHg). Das Minimum des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks beträgt 10 mmHg und das Maximum beträgt 22,4 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck 2. Tag	Latanoprost (Xalatan®) n=59	Tafluprost (Taflotan® sine) n=34	Differenz (Latanoprost - Tafluprost)	Einseitiges 95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Mittelwert (SD) (in mmHg)	14,1 (2,3)	14,5 (3,4)	-0,4	-1,5, ∞	0,235 <sup>*×</sup>
Minimum (in mmHg)	10,0	9,4			
Median (in mmHg)	14,4	13,8			
Maximum (in mmHg)	22,4	23,4			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 22: Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Abbildung 11 stellt den mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) mittels Boxplots dar. Abbildung 12 macht dies für den mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck am zweiten Tag des Tagestensioprofils.

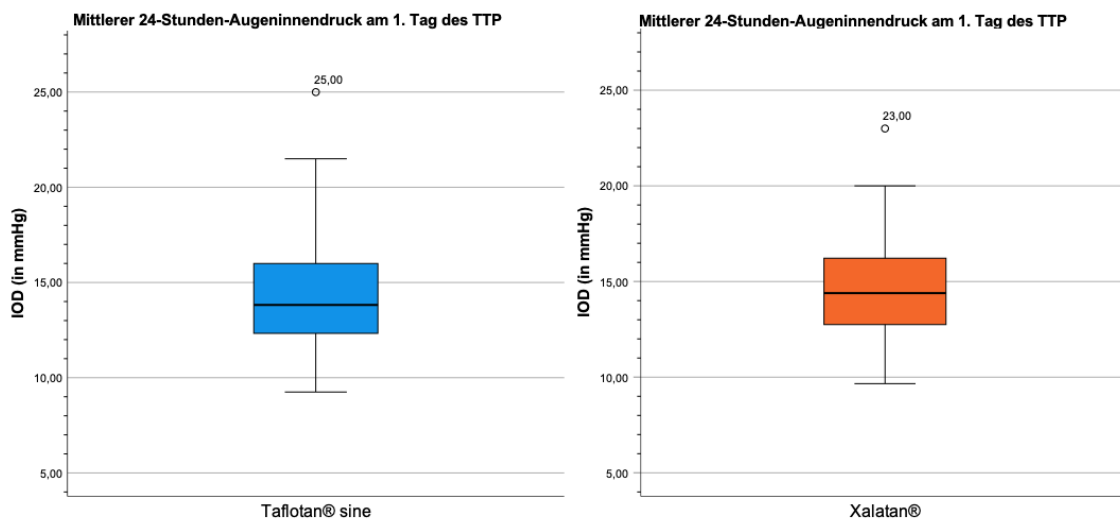


Abbildung 11: Boxplot - Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

TTP = Tagestensioprofil, IOD = intraokularer Druck

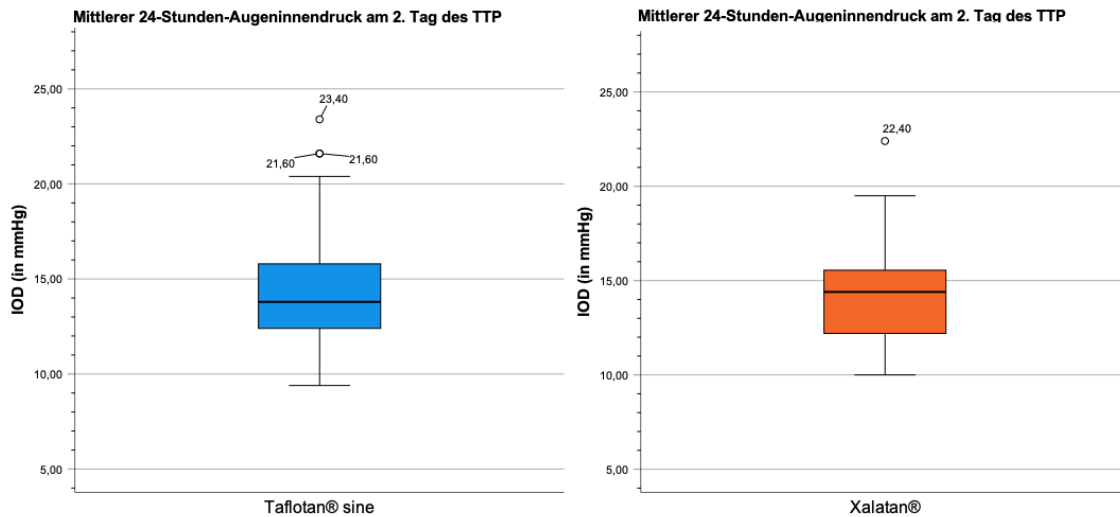


Abbildung 12: Boxplot - Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

#### 4.2.4 Fluktuationsspanne

In Tabelle 23 sind die Mittelwerte und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und Median sowie das Ergebnis des Welch-Tests für die Fluktuationsspanne (maximaler intraokularer Druck - minimaler intraokularer Druck) des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte angegeben. In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) beträgt der Mittelwert der Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils 5,1 mmHg (SD 2,9 mmHg). Die Fluktuationsspanne reicht in dieser Kohorte von minimal 1 mmHg bis maximal 11 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) beträgt der Mittelwert der Fluktuationsspanne am ersten Tag des Tagestensioprofils 4,3 mmHg (SD 2,2 mmHg). Das Minimum liegt wie in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei 1 mmHg. Das Maximum beträgt 10 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

Fluktuationsspanne 1. Tag	Latanoprost (Xalatan®) n=59	Tafluprost (Taflotan® sine) n=34	Differenz (Latanoprost - Tafluprost)	Einseitiges 95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Mittelwert (SD) (in mmHg)	4,3 (2,2)	5,1 (2,9)	-0,8	-1,7, ∞	0,314 <sup>*×</sup>
Minimum (in mmHg)	1,0	1,0			
Median (in mmHg)	4,0	4,5			
Maximum (in mmHg)	10,0	11,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 23: Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

In Tabelle 24 sind die Mittelwerte und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und Median sowie das Ergebnis des Welch-Tests für die Fluktuationsspanne (maximaler intraokularer Druck – minimaler intraokularer Druck) des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte angegeben. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils beträgt der Mittelwert der Fluktuationsspanne in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) 5,7 mmHg (SD 3,1 mmHg). Der Bereich von Minimum bis Maximum reicht von 2 mmHg bis 18 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt der Mittelwert der Fluktuationsspanne am zweiten Tag des Tagestensioprofils bei 4,9 mmHg (SD 2,2 mmHg). Das Minimum beträgt 2 mmHg und das Maximum beträgt 15 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

<b>Fluktuationsspanne 2. Tag</b>	<b>Latanoprost (Xalatan®) n=59</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine) n=34</b>	<b>Differenz (Latanoprost - Tafluprost)</b>	<b>Einseitiges 95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
Mittelwert (SD) (in mmHg)	4,9 (2,2)	5,7 (3,1)	-0,8	-1,8, ∞	0,236 <sup>*×</sup>
Minimum (in mmHg)	2,0	2,0			
Median (in mmHg)	5,0	5,0			
Maximum (in mmHg)	15,0	18,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 24: Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Abbildung 13 stellt die Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) mittels Boxplots dar. Abbildung 14 macht dies für die Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils.

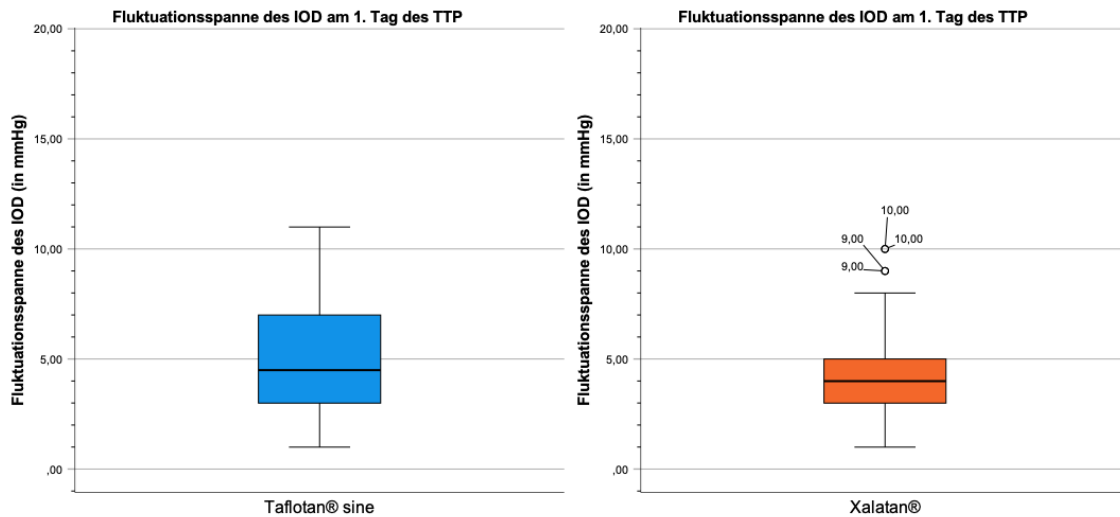


Abbildung 13: Boxplot - Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

TTP = Tagestensioprofil, IOD = intraokularer Druck

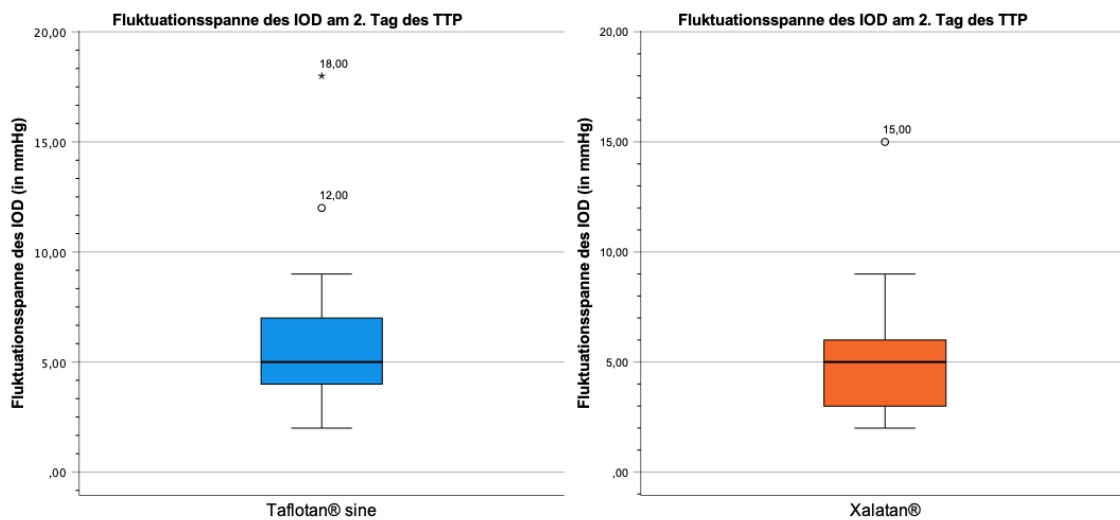


Abbildung 14: Boxplot - Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Gruppe

#### 4.2.5 Druckmaxima

Tabelle 25 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum, Median und das Ergebnis des Welch-Tests der Druckmaxima des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte. Der Mittelwert der Druckmaxima des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) beträgt 17,2 mmHg (SD 4,3 mmHg). Die Spanne von Minimum bis Maximum beginnt bei 11 mmHg und endet bei 27 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt der Mittelwert der Druckmaxima am ersten Tag des

Tagestensioprofils bei 16,8 mmHg (SD 3,1 mmHg). Das Minimum beträgt 10 mmHg und das Maximum 26 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

<b>Druckmaxima 1. Tag</b>	<b>Latanoprost (Xalatan®) n=59</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine) n=34</b>	<b>Differenz (Latanoptost - Tafluprost)</b>	<b>Einseitiges 95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
Mittelwert (SD) (in mmHg)	16,8 (3,1)	17,2 (4,3)	-0,4	-1,7, ∞	0,344 <sup>×</sup>
Minimum (in mmHg)	10,0	11,0			
Median (in mmHg)	17,0	16,0			
Maximum (in mmHg)	26,0	27,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 25: Druckmaxima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Tabelle 26 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und Median sowie das Ergebnis des Welch-Tests der Druckmaxima des intraokularen Drucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils liegt der Mittelwert der Druckmaxima in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei 17,7 mmHg (SD 4,7 mmHg). Der minimale Wert beträgt 17,5 mmHg und der maximale Wert 32 mmHg. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils beträgt der Mittelwert der Druckmaxima der Patienten in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) 16,7 mmHg (SD 3,2 mmHg). Der minimale Wert der Druckmaxima liegt bei 11 mmHg und der maximale Wert bei 27 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

<b>Druckmaxima 2. Tag</b>	<b>Latanoprost (Xalatan®) n=59</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine) n=34</b>	<b>Differenz (Latanoptost - Tafluprost)</b>	<b>Einseitiges 95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
Mittelwert (SD) (in mmHg)	16,7 (3,2)	17,7 (4,7)	-1,0	-2,5, ∞	0,284 <sup>×</sup>
Minimum (in mmHg)	11,0	10,0			
Median (in mmHg)	16,0	17,5			
Maximum (in mmHg)	27,0	32,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 26: Druckmaxima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Abbildung 15 stellt die Druckmaxima des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) mittels Boxplots dar. Die Abbildung 16 macht dies für die Druckmaxima des am zweiten Tag des Tagestensioprofils.

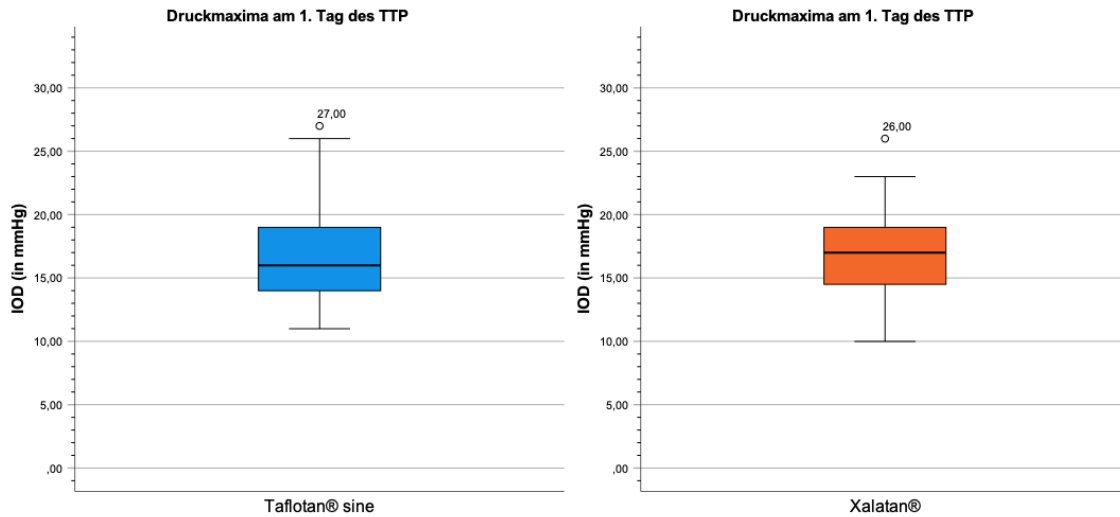


Abbildung 15: Boxplot - Druckmaxima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

TTP = Tagestensioprofil, IOD = intraokularer Druck

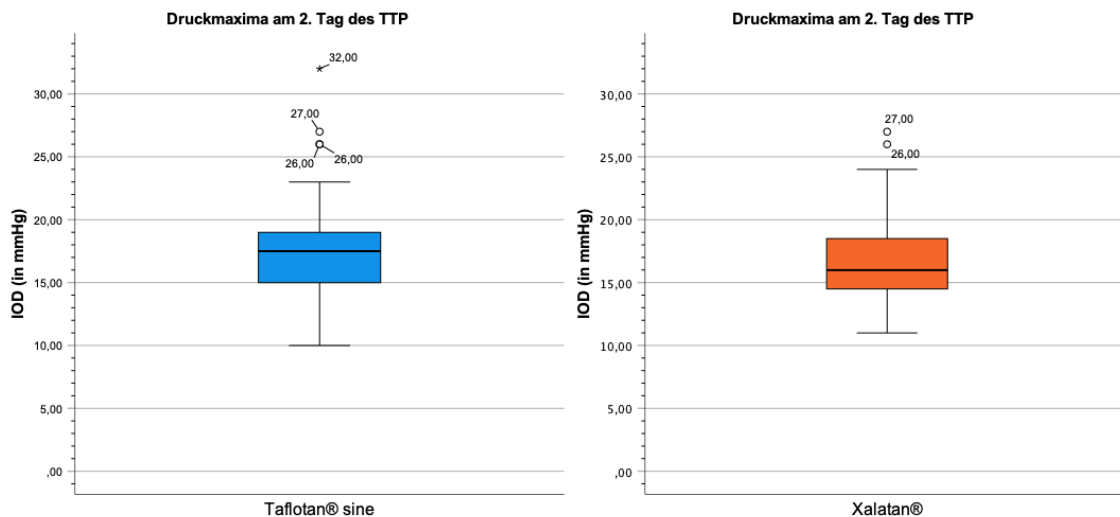


Abbildung 16: Boxplot - Druckmaxima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

#### 4.2.6 Druckminima

Tabelle 27 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und Median sowie das Ergebnis des T-Tests der Druckminima am ersten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte. Der Mittelwert der Druckminima am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) beträgt 12,1 mmHg (SD 3,2 mmHg). Die Spanne von Minimum bis Maximum beginnt bei 6 mmHg und

endet bei 24 mmHg. In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt der Mittelwert der Druckminima am ersten Tag des Tagestensioprofils bei 12,5 mmHg (SD 2,5 mmHg). Das Minimum beträgt 8 mmHg und das Maximum 19 mmHg. Im T-Test zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $0,05 > p = 0,008$ ).

<b>Druckminima 1. Tag</b>	<b>Latanoprost (Xalatan®) n=59</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine) n=34</b>	<b>Differenz (Latanoprost - Tafluprost)</b>	<b>Einseitiges 95%- Konfidenz- intervall</b>	<b>p-Wert</b>
Mittelwert (SD) (in mmHg)	12,5 (2,5)	12,1 (3,2)	0,4	-0,6, ∞	0,008* <sup>Δ</sup>
Minimum (in mmHg)	8,0	6,0			
Median (in mmHg)	12,0	12,0			
Maximum (in mmHg)	19,0	24,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>Δ</sup> T-Test

Tabelle 27: Druckminima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Tabelle 28 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung sowie Minimum, Maximum und Median sowie das Ergebnis des Welch-Tests der Druckminima am zweiten Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils liegt der Mittelwert der Druckminima in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei 12 mmHg (SD 2,8 mmHg). Der minimale Wert beträgt 8 mmHg und der maximale Wert 22 mmHg. Am zweiten Tag des Tagestensioprofils beträgt der Mittelwert der Druckminima der Patienten in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) 11,8 mmHg (SD 2,3 mmHg). Der minimale Wert der Druckminima liegt bei 8 mmHg und der maximale Wert bei 18 mmHg. Das Ergebnis des Welch-Tests zeigt keine statistische Signifikanz.

<b>Druckminima 2. Tag</b>	<b>Latanoprost (Xalatan®) n=59</b>	<b>Tafluprost (Taflotan® sine) n=34</b>	<b>Differenz (Latanoprost-Tafluprost)</b>	<b>Einseitiges 95%- Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Mittelwert (SD) (in mmHg)	11,8 (2,3)	12,0 (2,8)	-0,2	-1,1, ∞	0,060* <sup>×</sup>
Minimum (in mmHg)	8,0	8,0			
Median (in mmHg)	12,0	11,5			
Maximum (in mmHg)	18,0	22,0			

\* Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert, <sup>×</sup> Welch-Test

Tabelle 28: Druckminima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte



Abbildung 17 stellt die Druckminima am ersten Tag des Tagestensioprofils der Patienten aus der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Patienten aus der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) mittels Boxplots dar. Die Abbildung 18 macht dies für die Druckminima am zweiten Tag des Tagestensioprofils.

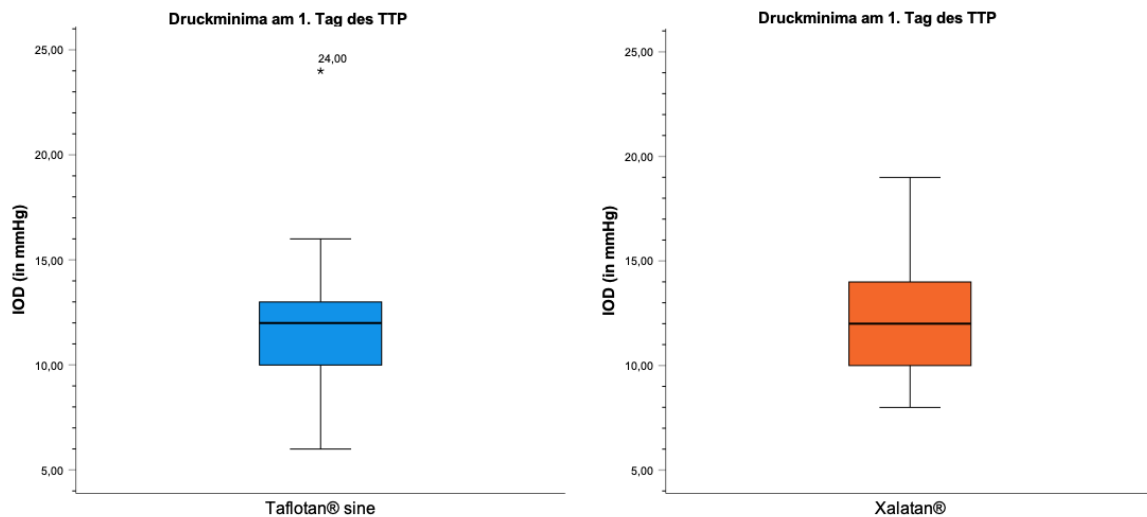


Abbildung 17: Boxplot - Druckminima am 1. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

TTP = Tagestensioprofil, IOD = intraokularer Druck

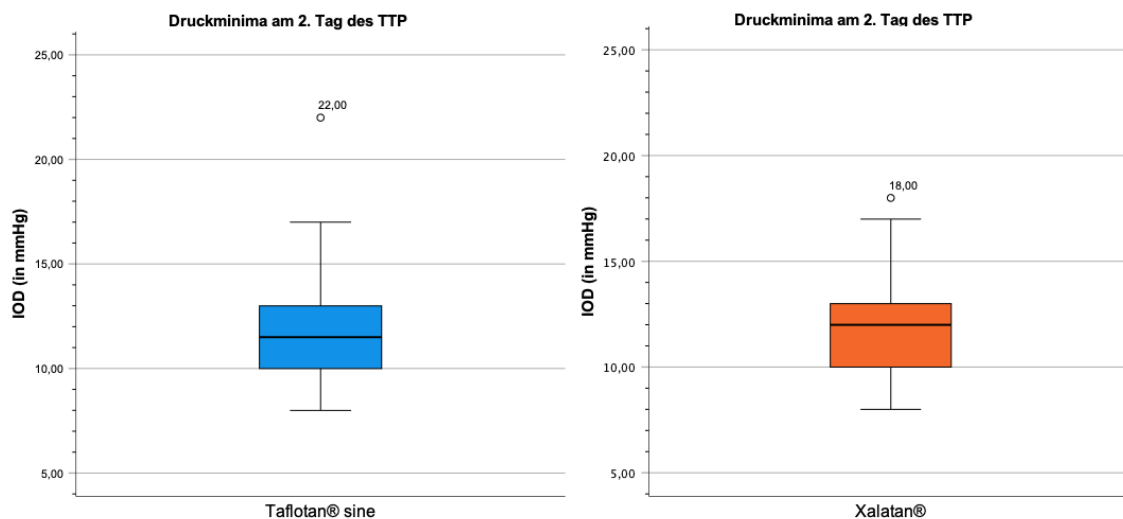


Abbildung 18: Boxplot - Druckminima am 2. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

### 4.3 Inferenzstatistik der Tagestensioprofile

In Tabelle 29 sind die Ergebnisse der analysierenden Statistik der Tagestensioprofile aufgelistet. Es wurde bei allen Parametern aufgrund von Varianzheterogenität ein einseitiger Welch-Test durchgeführt, außer bei dem Parameter „Mittlere Druckminima am 1. Tag“ des Tagestensioprofils. Hier liegt Varianzhomogenität vor und es wurde ein einseitiger T-Test

angewendet. Alle angegebenen p-Werte sind Bonferroni-Holm-korrigiert. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde bei dem Parameter „Mittlere Druckminima am 1. Tag“ des Tagestensioprofils erreicht (Latanoprost (Xalatan®) 12,5 mmHg SD 2,5 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 12,1 mmHg SD 3,2; 95%-KI -0,6,∞, p = 0,008). Alle anderen getesteten Parameter erreichten keine statistische Signifikanz.

Parameter	Latanoprost (Xalatan®) (SD) (in mmHg)	Tafluprost (Taflotan® sine) (SD) (in mmHg)	Mittlere Differenz (Latanoprost - Tafluprost) (in mmHg)	Einseitiges 95%- Konfidenz- intervall	p-Wert *
Mittelwert mittlerer 24-Stunden- Augeninnendruck 1. Tag <sup>×</sup>	14,5 (2,6)	14,7 (3,5)	-0,2	-1,3, ∞	0,165
Mittlere Fluktuationsspanne 1. Tag <sup>×</sup>	4,3 (2,2)	5,1 (2,9)	-0,8	-1,7, ∞	0,314
Mittlere Druckmaxima 1. Tag <sup>×</sup>	16,8 (3,1)	17,2 (4,3)	-0,4	-1,7, ∞	0,344
Mittlere Druckminima 1. Tag <sup>△</sup>	12,5 (2,5)	12,1 (3,2)	0,4	-0,6, ∞	0,008
Mittelwert mittlerer 24-Stunden- Augeninnendruck 2. Tag <sup>×</sup>	14,1 (2,3)	14,5 (3,4)	-0,4	-1,5, ∞	0,235
Mittlere Fluktuationsspanne 2. Tag <sup>×</sup>	4,9 (2,2)	5,7 (3,1)	-0,8	-1,8, ∞	0,236
Mittlere Druckmaxima 2. Tag <sup>×</sup>	16,7 (3,2)	17,7 (4,7)	-1,0	-2,5, ∞	0,284
Mittlere Druckminima 2. Tag <sup>×</sup>	11,8 (2,3)	12,0 (2,8)	-0,2	-1,1, ∞	0,060
* Bonferroni-Holm korrigierte p-Werte <sup>×</sup> Welch-Test <sup>△</sup> T-Test					

Tabelle 29: Ergebnisse der Inferenzstatistik der Tagestensioprofile

## 5 Diskussion

Es gibt einige Veröffentlichungen, die die Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des intraokularen Drucks untersuchen und vergleichen. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus des intraokularen Drucks kann die Durchführung von mehreren Messungen im Verlauf des Tages und der Nacht zu einem genaueren Verständnis der tatsächlichen Effekte einer Glaukomtherapie auf den intraokularen Druck beitragen (5). Allerdings konnten in der Literatur keine Studien gefunden werden, die einen Vergleich der Wirksamkeit beider Präparate anhand von Tagestensioprofilen über mehr als 24 Stunden durchführen. Latanoprost (Xalatan®) ist eines der am häufigsten verschriebenen Prostaglandinanaloga, enthält aber den Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid. Einige Studien zeigen eine bessere Verträglichkeit von Präparaten ohne Konservierungsstoffe und folglich auch eine verbesserte Compliance der Patienten (130). Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Dissertation mit dem Vergleich der Wirksamkeit in der Senkung des intraokularen Drucks von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) anhand von Tagestensioprofilen an zwei konsekutiven Tagen.

### 5.1 Studiendesign, Patientenkollektiv und erhobene Parameter

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Aspekte des Studiendesigns, des Patientenkollektivs und der erhobenen Parameter thematisiert und kritisch analysiert.

#### 5.1.1 Retrospektive Kohortenstudie

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Von Vorteil bei diesem Studiendesign ist, dass keine neuen Daten generiert werden müssen, wie im Fall einer prospektiven Studie, sondern Daten aus vorhandenen Quellen extrahiert werden können. Dies stellt eine Zeit- und Kostenersparnis dar. Unvollständige, fehlende oder unsauber dokumentierte Daten stellen allerdings einen Nachteil retrospektiver Studien dar. Auf die Qualität der Daten kann während der Erhebung kein Einfluss mehr genommen werden. Außerdem kann es zu einem Selektionsbias kommen. Dabei führt eine unterschiedliche Zusammensetzung der Kohorten, zum Beispiel bei dieser Dissertation beim Schweregrad der Glaukom-Erkrankungen, zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Dadurch kann das Ergebnis weniger repräsentativ für die Gesamtpopulation sein. Des Weiteren können Confounder nicht ausgeschlossen werden. Generell können retrospektive Studien nur hinweisende Ergebnisse zu potenziellen Zusammenhängen liefern und sie nicht beweisen (161).

## 5.1.2 Erhobene Parameter und Patientenkollektiv

### 5.1.2.1 Fallzahlberechnung

Laut der initialen Fallzahlberechnung für diese Dissertation werden in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) und in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) jeweils 33 Patienten benötigt, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % eine Power von 80 % zu erreichen. Für diese Berechnung wurde davon ausgegangen, dass in beiden Kohorten eine Normalverteilung des intraokularen Drucks mit einer Standardabweichung von 2,4 mmHg vorliegt und dass beide Prostaglandinanaloga gleich wirksam sind. Der primäre Endpunkt ist die Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks am zweiten Tag des Tagestensioprofils. Hier liegt die berechnete Standardabweichung in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) allerdings bei 3,4 mmHg. Die für die Fallzahlberechnung angenommene Standardabweichung ist folglich deutlich niedriger als die festgestellte Standardabweichung. In der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) ergibt sich eine Standardabweichung von 2,3 mmHg, ein etwas niedrigerer Wert als die zu Beginn angenommene Standardabweichung. Die höhere Standardabweichung in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine), als die für die Fallzahlberechnung angenommenen 2,4 mmHg reduziert die reale Power dieser Studie. Da die Standardabweichung in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) 0,1 mmHg unterhalb der zu Beginn angenommenen 2,4 mmHg liegt, steigert dies die Power allerdings wieder um einen unbekanntem, jedoch vermutlich geringen Betrag. Zusätzlich sind bei der Beurteilung der Power der Studie auch die Fallzahlen in den beiden Kohorten zu berücksichtigen.

In der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) sind 34 Patienten inkludiert und in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) 59 Patienten. Die berechnete Fallzahl von 33 Patienten pro Kohorte wird somit in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) um einen Patienten überschritten und in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) um 26 Patienten. Durch die höhere Patientenzahl kann die Power ebenfalls verbessert werden. Dieselben Prinzipien können auch auf die Beurteilung der Power der Studie im Fall der sekundären Endpunkte angewendet werden. Auch hier weichen die Standardabweichungen teilweise von den zu Beginn für die Fallzahlberechnung festgelegten 2,4 mmHg ab. Die genannten Punkte sollten bei der Interpretation der Ergebnisse kritisch berücksichtigt werden.

Eine andere Nicht-Unterlegenheitsstudie zu Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) von Konstas et al. nutzt eine Standardabweichung von 2,8 mmHg für ihre Fallzahlberechnung (14). Eine Standardabweichung von 2,4 mmHg scheint in dieser Dissertation eine zu optimistische Abschätzung gewesen zu sein. Für die Testung auf Nicht-Unterlegenheit wurde für die Fallzahlberechnung eine Nicht-Unterlegenheitsschranke von

1,5 mmHg festgelegt. In anderen Studien aus der Literatur zu topischen Antiglaukomatosa findet diese Nicht-Unterlegenheitsschranke ebenfalls Anwendung (129, 158, 162). Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass bei einer höheren Probandenanzahl, wie es in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) der Fall ist, Ausreißer des intraokularen Drucks nach oben oder nach unten in den Tagestensioprofilen den Mittelwert weniger stark beeinflussen als bei einer niedrigeren Probandenanzahl wie in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine).

#### 5.1.2.2 Alter und Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Kohorten weicht bei den Frauen um 9 % und bei den Männern ebenfalls um 9 % voneinander ab. Dieser Unterschied wird für die Interpretation der Ergebnisse als nicht relevant eingestuft. Bezüglich der Altersverteilung der Patienten in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) und in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) bestehen ebenfalls keine als relevant einzuschätzenden Unterschiede zwischen den beiden Kohorten (Mittelwerte: Tafluprost (Taflotan® sine) 64,2 Jahre SD 9,5, Latanoprost (Xalatan®) 63,2 Jahre SD 12,2).

#### 5.1.2.3 Hauptdiagnosen

Es wurden Patienten mit den Diagnosen primäres Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, okuläre Hypertension, Pigmentdispersionsglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom in dieser Studie eingeschlossen. Allerdings sind die genannten Diagnosen in den beiden Kohorten zwar teils zu ähnlichen, aber nicht zu gleichen prozentualen Anteilen vertreten. In ihrer prozentualen Häufigkeit sehr ähnlich sind die Diagnosen Normaldruckglaukom, okuläre Hypertension und Pseudoexfoliationsglaukom. Es besteht eine maximale Differenz von 2 %, was für die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten von Vorteil ist. Bei den Diagnosen primäres Offenwinkelglaukom und Pigmentdispersionsglaukom besteht eine prozentuale Differenz zwischen den Kohorten von 6 % und 5 %, wobei das primäre Offenwinkelglaukom prozentual häufiger in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) vorkommt und das Pigmentdispersionsglaukom in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®). Da das prozentuale Vorkommen des Pseudoexfoliationsglaukom, bei dem häufig besonders hohe intraokulare Druckwerte mit einer großen Fluktuationsspanne vorliegen, zwischen beiden Kohorten nicht deutlich divergiert, kann von einer guten Vergleichbarkeit der Kohorten bezüglich der Hauptdiagnosen und der hierdurch beeinflussten intraokularen Druckwerte ausgegangen werden (1).

Eine deutlich höhere prozentuale Häufigkeit des Normaldruckglaukom in einer Kohorte im Vergleich mit der anderen, hätte ebenfalls einen signifikanten Effekt auf die Differenzen des intraokularen Drucks zwischen den beiden Kohorten und somit womöglich auch auf das

Ergebnis der Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®). Bei einem prozentual deutlich höheren Anteil von Normaldruckglaukom-Patienten in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) als in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) hätte die Testung eventuell die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) bestätigt, da definitionsgemäß beim Normaldruckglaukom der intraokulare Druck auch ohne therapeutische Maßnahmen unterhalb von 21 mmHg liegt (1). Die intraokularen Druckwerte wären in diesem Fall also in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) aufgrund der Divergenz der prozentualen Verteilung der Hauptdiagnosen zwischen den beiden Kohorten niedriger als in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®).

Auf der anderen Seite könnte bei umgekehrten Verhältnissen aufgrund der Verteilung der Hauptdiagnosen die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) irrtümlich nicht bestätigt werden. Der Grund dafür wäre allerdings vermutlich nicht die tatsächliche Wirksamkeit des Präparates, sondern die nicht vergleichbare Verteilung der Hauptdiagnosen. Da diese Konstellation aber in dieser Studie nicht in relevantem Umfang vorliegt, kann die genannte Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

Eine weitere Möglichkeit der Datenauswertung wäre eine Darstellung der intraokularen Druckwerte anhand der verschiedenen Hauptdiagnosen gewesen. So hätte überprüft werden können, ob sich der intraokulare Druck in den beiden Kohorten auch tatsächlich typisch für die Unterart der Hauptdiagnose verhält, unter der Einschränkung, dass der intraokulare Druck ebenfalls durch Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) beeinflusst wird. In dieser Studie wurde aufgrund der teils geringen Fallzahl pro Unterart der Hauptdiagnose von dieser Art der Auswertung abgesehen.

#### 5.1.2.4 Linsenstatus

Da nach einer extrakapsulären Kataraktextraktion oder Phakoemulsifikation eine Langzeitsenkung des intraokularen Drucks um ca. 2 bis 4 mmHg oder teilweise drei Jahre postoperativ noch um bis zu 6 mmHg beobachtet werden kann, sollten die prozentualen Häufigkeiten phaker und pseudophaker Patienten in den beiden Kohorten dieser Studie kritisch beurteilt werden (69, 70). Es besteht eine Differenz in der prozentualen Häufigkeit phaker Patienten zwischen den beiden Kohorten. In der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) sind 25 % mehr pseudophake Patienten eingeschlossen als in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®). Es kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass bei einer gleichen prozentualen Verteilung phaker und pseudophaker Patienten in den beiden Kohorten der intraokulare Druck in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) höher liegen würde als in dieser Studie. Die ungleiche Verteilung im Linsenstatus der Patienten kompromittiert die

Vergleichbarkeit der beiden Kohorten und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der beiden Kohorten zu gewährleisten, wäre entweder ein Einschluss nur phaker oder nur pseudophaker Patienten möglich gewesen oder ein Einschluss der prozentual gleichen Anzahl phaker und pseudophaker Patienten pro Kohorte. Beide Möglichkeiten sind allerdings für das reale klinische Kollektiv wenig repräsentativ und wurden deshalb in dieser Studie nicht angewendet.

#### 5.1.2.5 Pachymetrie

Die durchschnittliche zentrale Hornhautdicke von Kaukasiern mit 550  $\mu\text{m}$  wird in beiden Kohorten um ca. 30  $\mu\text{m}$  unterschritten (75). Bei einer Abweichung der zentralen Hornhautdicke um - 50  $\mu\text{m}$  wird der tatsächliche intraokulare Druck um ca. 1 mmHg bis 2 mmHg unterschätzt (1). Es gibt Tabellen, um den mittels Goldmann Applanationstonometrie ermittelten intraokularen Druck unter Berücksichtigung der zentralen Hornhautdicke zu korrigieren. Diese Korrektur wurde aber weder bei der initialen Messung des intraokularen Drucks noch bei der Datenerhebung durchgeführt. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass in dieser Studie der reale intraokulare Druck allein aufgrund der durchschnittlichen zentralen Hornhautdicke, ohne Beachtung anderer Faktoren, um ca. 0,6 mmHg bis 1,2 mmHg unterbewertet wurde (1).

Da in beiden Kohorten die durchschnittliche zentrale Hornhautdicke und auch ihr Median eine große Ähnlichkeit aufweisen, hat der geschilderte Sachverhalt allerdings keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®), da hier eher eine ungleiche Verteilung der zentralen Hornhautdicke zwischen den Kohorten einen Einfluss zeigen würde. Dennoch sollte bei der generellen Interpretation der intraokularen Druckwerte die durchschnittlich niedrigere zentrale Hornhautdicke als in der kaukasischen Normalbevölkerung beachtet werden.

Weil die zentrale Hornhautdicke einen so deutlichen Effekt auf den mittels Goldmann Applanationstonometrie gemessenen intraokularen Druck hat, wurde vor Beginn der Datenerhebung ein Zustand nach Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) oder ein Zustand nach Keratoplastik am Studienaughorn als Ausschlusskriterium definiert. Zusätzlich wären eine minimal benötigte zentrale Hornhautdicke und eine maximal tolerierte als Einschlusskriterien sinnvoll gewesen, um den Einfluss der zentrale Hornhautdicke auf die Höhe des gemessenen intraokularen Drucks zu begrenzen.

#### 5.1.2.6 Cup-to-Disc-Ratio

In der Planungsphase dieser Studie wurde festgelegt, dass die Cup-to-Disc-Ratio der Patienten als Maß für die demografische Beschreibung des Schweregrades des Glaukom-

Schadens am Sehnervenkopf in den beiden Kohorten erhoben und ausgewertet werden soll. Laut der statistischen Auswertung der Cup-to-Disc-Ratio liegt in der Kohorte mit Tafluprost (Taflotan® sine) und in der Kohorte mit Latanoprost (Xalatan®) ein vergleichbarer Schweregrad vor. Allerdings muss die Abhängigkeit der Cup-to-Disc-Ratio von der Größe des Sehnervenkopfes bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Zudem können fokale Defekte die Cup-to-Disc-Ratio unbeeinflusst lassen, aber dennoch für das Gesichtsfeld von Relevanz sein (98, 99).

In dieser Studie wurde die Cup-to-Disc-Area-Ratio erhoben. In anderen Veröffentlichungen wurde teilweise die lineare Cup-to-Disc-Ratio beschrieben oder es wurde nicht näher ausgeführt, um welche Cup-to-Disc-Ratio es sich genau handelt (14, 93).

In den Guidelines der European Glaucoma Society wird empfohlen, nicht die Cup-to-Disc-Ratio zur Einschätzung des Sehnervenkopfes zu verwenden, sondern eine Einschätzung anhand des neuroretinalen Randsaums zu treffen (102). Die Disc Damage Likelihood Skale stellt zum Beispiel eine Möglichkeit dar, den Sehnervenkopf anhand der Breite des neuroretinalen Randsaums an seiner schmalsten Stelle zu beurteilen und glaukomatöse Schäden am Sehnervenkopf zu klassifizieren. Im Gegensatz zur Cup-to-Disc-Ratio berücksichtigt die Disc Damage Likelihood Skale auch die Größe des Sehnervenkopfes und weist eine höhere Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit vor (163). Folglich wäre die Disc Damage Likelihood Skale im Vergleich mit der Cup-to-Disc-Ratio eventuell der aussagekräftigere Parameter zur Beurteilung des Sehnervenkopfes in der Studienpopulation gewesen, allerdings findet die Disc Damage Likelihood Skale im klinischen Alltag an der Universitätsmedizin Mainz wenig Anwendung und konnte aus diesem Grund nicht flächendeckend erhoben werden.

Eine Einschätzung der Schädigung des Sehnervenkopfes anhand sowohl der Disc Damage Likelihood Skale als auch der Cup-to-Disc-Ratio hätte die Aussagekraft der Ergebnisse weiter verbessern können. Bei einigen wenigen Patienten erfolgte zum Zeitpunkt des Tagestensioprofils keine Untersuchung mittels Heidelberg Retina Tomograph und/oder keine Dokumentation der Cup-to-Disc-Ratio. Hier wurde, wie in den Methoden dieser Dissertation beschrieben, vorgegangen. Hätte man nur die Cup-to-Disc-Ratio erhoben, die tatsächlich während des stationären Aufenthaltes für das Tagestensioprofil gemessen wurde, wäre die Auswertung dieses Parameters möglicherweise noch aussagekräftiger gewesen. Das Studienkollektiv wäre allerdings auch schlechter beschrieben worden, da bei geringerer Fallzahl Ausreißer sowohl nach oben als auch nach unten den Mittelwert stärker beeinflussen.

#### 5.1.2.7 Mean Deviation im Gesichtsfeld

Ebenso wie die Cup-to-Disc-Ratio sollte die Mean Deviation in der Gesichtsfelduntersuchung dabei helfen, das Studienkollektiv zu charakterisieren und zusätzlich Schäden im Gesichtsfeld



zu quantifizieren. In der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz werden sowohl der Humphrey Field Analyzer als auch das Octopus-Perimeter für Gesichtsfelduntersuchungen genutzt. Meist erfolgt die Untersuchung der Patienten im klinischen Alltag nur mit einem der beiden Geräte, sodass es nicht möglich war, für das gesamte Patientenkollektiv die Mean Deviation anhand der Messwerte des gleichen Gerätes zu erheben. In der Literatur wird betont, dass der Vergleich der Ergebnisse von zwei verschiedenen Geräten für die Gesichtsfelduntersuchung schwierig ist, aufgrund von einer fehlenden Standardisierung der Untersuchungsumstände (164, 165).

In der Datenauswertung zeigte sich in der Gesamteinschätzung glaukomatöser Gesichtsfelddefekte anhand der Mean Deviation pro Kohorte nach Hodapp, dass sich in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) (11,86 %) ein höherer Anteil an Patienten mit als fortgeschritten einzustufenden Defekten befindet als in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) (2,94 %). Allerdings kann aus dieser Information kein direkter Rückschluss auf den Schweregrad der Glaukomerkrankung gezogen werden. Die Mean Deviation wird ebenso beeinflusst von einer okulären Medientrübung wie die Katarakt (105). Es wurde zwar in dieser Dissertation erhoben, ob die eingeschlossenen Patienten phak oder pseudophak waren, aber bei phaken Patienten nicht, ob eine Katarakt zum Untersuchungszeitpunkt vorlag und bei pseudophaken nicht, ob ein Nachstar vorlag oder ob andere Medientrübungen vorhanden waren. Somit tragen Medientrübungen bei Patienten dieser Studie einen undefinierbaren Anteil zur Mean Deviation in der Gesichtsfelduntersuchung bei, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden sollte. Da zu den Risikofaktoren für die Kararakt-Entwicklung das Alter zählt, ist anzunehmen, dass bei einem durchschnittlichen Alter von ca. 63 Jahren in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) und ca. 64 Jahren in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) bei einem Teil der älteren, phaken Patienten mit einer Katarakt zu rechnen ist (166).

Für eine genauere Einschätzung des Gesichtsfelds hätten beispielsweise zusätzlich im Humphrey Field Analyzer die Pattern Standard Deviation, die mehr mit fokalen Defekten korreliert und der Visual Field Index (VFI), der weniger von Medientrübungen beeinflusst wird, erhoben werden können (167). Bei Patienten, die mittels Octopus-Perimeter untersucht wurden, wäre eine Auswertung der sLV (square root of loss variance), die wie die Pattern Standard Deviation eher lokale Defekte anzeigt, zusätzlich aufschlussreich gewesen.

Um eine höhere Aussagekraft der Mean Deviation zu erreichen, wäre eine Definition von Kriterien für die Zuverlässigkeits-Indizes in der Gesichtsfelduntersuchung (falsch-negative und falsch-positive Antworten, Fixationsverluste) von Vorteil gewesen. Allerdings sollte davon abgesehen werden, nur anhand dieser Parameter eine Gesichtsfelduntersuchung für nicht auswertbar zu erklären (102). Ein Lerneffekt ist im Fall dieses Patientenkollektivs in der

Gesichtsfelduntersuchung zu vernachlässigen, da die Mehrheit der Patienten schon multiple Voruntersuchungen vorzuweisen hatte.

### 5.1.3 Patientenkollektiv dieser Studie versus Realität

Eine Monotherapie mit lokalen Prostaglandinanaloga oder Betablockern steht an erster Stelle in der Therapie des Glaukoms (102). Glaukompatienten, bei denen eine Monotherapie mit lokalen Prostaglandinanaloga wie Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) zur Senkung des intraokularen Drucks und Progressions-Kontrolle ausreichend ist und bei denen bisher keine Ergänzung der Therapie um weitere lokal-wirksame Präparate oder die Durchführung einer Glaukomoperation notwendig geworden ist, können meist ambulant durch einen Augenarzt betreut werden. Bei Patienten unter lokaler Monotherapie, die stationär für ein Tagestensioprofil aufgenommen werden, wird die Indikation für diese weiterführende Untersuchung von einem Augenarzt gestellt. Sollte der intraokulare Druck unter der Monotherapie zufriedenstellend gesenkt sein und keine subjektive oder objektive Progression des Glaukoms vorliegen, ist ein Tagestensioprofil nicht notwendig. Wenn folglich davon ausgegangen wird, dass erst bei Auffälligkeiten ein stationäres Tagestensioprofil durchgeführt wird, stellen die Patienten dieser Studie einen für die Gesamtheit der Glaukompatienten unter Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) oder mit Latanoprost (Xalatan®) nicht ubiquitär-repräsentativen Anteil dar.

Es ist denkbar, dass die erhobenen intraokularen Druckwerte möglicherweise aus diesem Grund höher sind als im realen Gesamtkollektiv außerhalb der Studie. Wäre dies eine prospektive Studie, bei der Patienten mit Tafluprost (Taflotan® sine) als Therapie oder Latanoprost (Xalatan®) eingeschlossen und danach bei allen Patienten ein Tagestensioprofil durchgeführt wurde, wäre in diesem Punkt eine bessere Repräsentativität im Vergleich mit der Realität gegeben. Da retrospektiv in vielen Fällen nicht mehr ersichtlich war, welche genau die Indikation für das stationäre Tagestensioprofil war, konnte diese Information nicht erhoben werden. Bei einem Mittelwert der Druckmaxima am ersten Tag des Tagestensioprofils in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) von 17,2 mmHg (SD 4,3 mmHg) und einem Maximum von 27 mmHg sowie in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) von 16,8 mmHg (SD 3,1 mmHg) und einem Maximum von 26 mmHg kann aber davon ausgegangen werden, dass bei einigen Patienten die Indikation für das Tagestensioprofil ein unzureichend kontrollierter intraokularer Druck war.

Laut zwei Studien, die Konstas et al. zitieren, führte ein 24-Stunden-Tagestensioprofil in 36 % bis 79 % der Fälle zu einem Wechsel der Glaukomtherapie (57). Die Information, ob ein Therapiewechsel nach Durchführung des Tagestensioprofils erfolgt ist, wurde in dieser Studie nicht erhoben, wäre aber informativ, da ein Wechsel für eine individuell unzureichende Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) spräche. Besonders

der prozentuale Anteil von Therapiewechseln nach dem Tagestensioprofil in den beiden Kohorten wäre wissenswert, obwohl die Interpretation im Fall einer retrospektiven Studie erschwert wäre.

Die intraokularen Druckwerte des ersten Tages des Tagestensioprofils spiegeln vermutlich die realen Werte der Patienten in ihrem Alltag außerhalb der Klinik in der Hinsicht besser wider, als dass die Patienten die Augentropfen am Vorabend der stationären Aufnahme noch selbstständig applizieren mussten. Im stationären Bereich wird die korrekte Applikation durch das pflegerische Personal sichergestellt. Da der Fokus dieser Studie aber auf dem Vergleich der Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) liegt, muss für den Hauptendpunkt die vorherige, fehlerfreie Applikation der Augentropfen zum angeordneten Zeitpunkt gewährleistet sein. Aus diesem Grund wird hierfür der zweite Tag des Tagestensioprofils ausgewertet. Dennoch kann ein stationäres Tagestensioprofil, während dem fünf Messungen pro Tag durchgeführt werden, nicht gänzlich die tatsächliche zirkadiane Dynamik des intraokularen Drucks des Patienten in seinem normalen außerklinischen Alltag zum Ausdruck bringen (59). Patienten können zum Beispiel sportliche Aktivitäten, denen sie normalerweise nachgehen würden, im Krankenhaus nicht ausüben. Der hypotensive Effekt auf den intraokularen Druck entfällt folglich (56). Auch wenn eine kontinuierliche Messung, die dann womöglich auch im außerklinischen Setting eingesetzt werden kann, zum Beispiel mit dem Kontaktlinsensensor Triggerfish® von Sensimed bisher im Klinikalltag nicht eingesetzt wird und ein System, das den intraokularen Druck in der Einheit mmHg angibt, praktikabler wäre, ist es sicher, dass nur ein solcher Ansatz der tatsächlichen Dynamik des intraokularen Drucks gerecht werden kann und wir nur so zukünftig ein besseres Verständnis der Dynamik erreichen können (84).

## 5.2 Auswertung der Tagestensioprofile

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Aspekte der erhobenen Daten der Tagestensioprofile diskutiert und mit der Literatur verglichen sowie verschiedene Problematiken erläutert. Mögliche Gründe, warum die Daten dieser Studie eventuell von denen anderer Studien abweichen, werden bei der ersten Nennung der Studie in den folgenden Abschnitten erörtert und gelten sofern nicht explizit ausgeschlossen auch für die folgenden Erwähnungen in Bezug auf andere Parameter des Tagestensioprofils.

### 5.2.1 Allgemeine Überlegungen

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass nicht alle intraokularen Druckmessungen während des Tagestensioprofils vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden. So werden die Werte um 18:00 Uhr, 21:00 Uhr und um 00:00 Uhr nicht wie die

restlichen Werte des Tagestensioprofils vom Stationsarzt, sondern vom diensthabenden Augenarzt gemessen. Hier kann unter Umständen auch eine Differenz im Skill-Level der Untersucher vorliegen. Außerdem liegt ein Bias vor, da die vorherigen Messwerte für den Untersucher einsehbar sind. Folglich hat auch die Inter- und Intra-Observer-Variabilität die erhobenen Werte beeinflusst. Laut Studien kann dieser Effekt im Fall der Inter-Observer-Variabilität einen Betrag von durchschnittlich 0,4 mmHg bis 1,79 mmHg ausmachen und im Fall der Intra-Observer-Variabilität 1,64 mmHg bis 1,7 mmHg (76, 77).

Während des stationären Aufenthaltes für das Tagestensioprofil lag unter Umständen temporär bei einigen Patienten eine medikamentöse Mydriasis vor. Dies war zum Teil unzureichend dokumentiert und konnte deshalb nicht sinnvoll erhoben werden. Da eine medikamentöse Mydriasis (zum Beispiel mit Tropicamid und Phenylephrin-Hydrochlorid) bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom aber nachweislich durchschnittlich eine Erhöhung des intraokularen Drucks von 2,9 mmHg (SD 5,4) verursacht, könnte eine Applikation während des Tagestensioprofils eine Verfälschung der Werte verursacht und die tatsächliche Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) auf den intraokularen Druck verschleiern (62). Dies sind methodische Schwachpunkte, die am retrospektiven Design dieser Studie liegen. Eine große Stärke und Besonderheit dieser Studie ist, dass intraokulare Druckwerte über 48 Stunden erhoben und ausgewertet wurden.

Eine ebenfalls anhand von Daten von Patienten der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführte Studie von Zimmermann et al. in einem Zeitraum, der sich teilweise mit dem dieser Studie überschneidet, kommt zu dem Ergebnis, dass die Kurz- und Langzeit-Reproduzierbarkeit von Werten während eines Tagestensioprofils größtenteils als moderat einzuschätzen ist und plädiert deshalb für die Durchführung eines Tagestensioprofils über 48 Stunden (59).

Durch die getrennte Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) anhand der verschiedenen Parameter des Tagestensioprofils an zwei konsekutiven Tagen kann auch eine rudimentäre Aussage über die Kurzzeit-Reproduzierbarkeit der intraokularen Druckwerte im Vergleich vom ersten mit dem zweiten Tag des Tagestensioprofils gemacht werden. So besteht beispielsweise in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) zwischen den beiden Tagen eine Differenz des Mittelwerts des mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck von 0,2 mmHg und in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) eine Differenz von 0,4 mmHg. Bei der Betrachtung der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten liegen die Werte insgesamt, beide Kohorten eingeschlossen am zweiten Tag des Tagestensioprofils zwischen 0,8 mmHg niedriger bis 0,2 mmHg höher.

Der um 00:00 Uhr gemessene Wert ist möglicherweise durch das Aufwecken der Patienten verfälscht (90). Außerdem ist dies der einzige Wert, der während des Tagestensioprofils mit

dem Perkins-Tonometer in liegender Position und nicht mittels Goldmann Applanationstonometrie im Sitzen gemessen wurde. Da in der Literatur Messungen mit dem Perkins-Tonometer als vergleichbar mit dem Goldstandard der Goldmann Applanationstonometrie beschrieben werden, sollte dieser Umstand zu keiner signifikanten Einschränkung in der Vergleichbarkeit der intraokularen Druckwerte führen (79, 83).

In einigen Veröffentlichungen, die in den folgenden Abschnitten für einen Vergleich mit dieser Studie genutzt werden, wurden Patienten mit Glaukom-Operationen die in einem Zeitraum von länger als sechs Monate oder manchmal auch nur drei Monate vor Beginn der Studie stattgefunden haben, nicht ausgeschlossen (13, 17, 20). In dieser Studie sind allerdings nur Patienten ohne jegliche Glaukom-Operationen in der Vergangenheit eingeschlossen, sodass die Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) auf den intraokularen Druck ohne den Einfluss von operativen Maßnahmen zur Drucksenkung beurteilt werden kann. Denn eine Studie zeigte, dass auch 20 Jahre nach einer Trabekulektomie der intraokulare Druck bei 57 % der Patienten ohne weitere Medikation unter 21 mmHg lag und die Operation den intraokularen Druck nach wie vor beeinflusst (168).

Während der Literaturrecherche fiel auf, dass es nur wenige Studien mit Tagestensioprofilen konsekutiv über einen Zeitraum von 48 Stunden gibt, weshalb es schwierig war, genaue Vergleichswerte für die intraokularen Druckwerte zu finden.

Eine weitere Problematik stellte die Unkenntnis der Baseline des intraokularen Drucks der Patienten ohne jegliche Therapie in dieser Studie für Vergleiche mit der Literatur dar. Da beispielsweise bei einer sehr hohen Baseline sehr niedrige Werte tendenziell durch Prostaglandinanaloga nicht erreicht werden können, hat die Baseline des intraokularen Drucks einen Einfluss auf den Druck, der unter lokaler Therapie gemessen wird. Sichtbar wird dieses Phänomen zum Beispiel in der Studie von Hagrais et al.: In der Gruppe mit einer höheren Baseline ist auch der intraokulare Druck unter lokaler Therapie höher als in der Gruppe mit der niedrigeren Baseline (18).

### **5.2.2 Anzahl der vorliegenden Messungen**

Bei der Betrachtung der Daten zur Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen pro Uhrzeit und Tag des Tagestensioprofils fällt auf, dass um 08:00 Uhr am ersten Tag die wenigsten Messungen pro Uhrzeit während der gesamten Dauer des Tagestensioprofils erfolgt sind. Während zu allen anderen Messzeitpunkten sowohl in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) als auch in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) intraokulare Druckwerte von ca. 91 % bis 100 % der Patienten erhoben werden konnten, lag der 08:00-Uhr-Wert am ersten Tag in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) nur bei 38 % und in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) nur bei 22 % der eingeschlossenen Patienten vor. Gründe hierfür sind ein teils verspätetes Eintreffen der Patienten im Krankenhaus und der

zeitkonsumierende Prozess der stationären Aufnahme sowie Voruntersuchungen (zum Beispiel Gesichtsfelduntersuchung, OCT), die durchgeführt werden, bevor der Patient sich auf die Station begibt, auf der die intraokulare Druckmessungen für das Tagestensioprofil durchgeführt werden. Der intraokulare Druck wird erst nach den genannten anderen Untersuchungen gemessen, damit das Ergebnis der Untersuchungen nicht durch das Berühren der Hornhaut, was für die Druckmessung notwendig ist, negativ beeinflusst wird. So kann es zu einer verspäteten Messung oder einem gänzlichen Wegfall der 08:00-Uhr-Messung kommen. Diese Problematik für die Datenerhebung des ersten Druckwertes des Tagestensioprofils ist bereits durch Zimmermann et al. vorbeschrieben, allerdings lässt sich aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Studie auch hier kein Lösungsansatz umsetzen. Die deutlich geringere Anzahl fehlender intraokularen Druckwerte zu den Messzeitpunkten am ersten und zweiten Tag um 14:00 Uhr, 18:00 Uhr, 21:00 Uhr und um 08:00 Uhr am zweiten Tag des Tagestensioprofils ist beispielsweise durch eine Abwesenheit des Patienten zu dieser Uhrzeit zu erklären. Fehlende Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten führen zu einer Reduktion der Power (59).

Messungen mittels Goldmann Applanationstonometrie zwischen 08:00 Uhr und 18:00 Uhr können auch ambulant bei einem Augenarzt durchgeführt werden. Da der nächtliche, mittels Perkins-Tonometer im Liegen gemessene 00:00-Uhr-Wert in der Regel nur stationär gemessen werden kann und somit den wichtigsten Informationsgewinn im Vergleich zu einem im ambulanten Bereich möglichen Tagestensioprofil mit lediglich Messungen während den Öffnungszeiten darstellt, wurde ein fehlender 00:00-Uhr-Wert als Ausschlusskriterium festgelegt. Hier liegen in dieser Studie 100 % der Messungen vor. Durch die Messung um 21:00 Uhr und 00:00 Uhr können die Parameter Druckminimum, -maximum, -mittelwert und die Fluktuationsspanne unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) präziser ermittelt werden und weniger Druckspitzen werden übersehen (87).

### **5.2.3 Druckwerte zu einzelnen Messzeitpunkten**

#### **5.2.3.1 Interpretation der erhobenen Daten**

Die intraokularen Druckwerte, die am ersten Tag des Tagestensioprofils bis zur ersten Applikation zur Nacht von Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) auf der Station durch das medizinische Personal gemessen wurden, spiegeln maßgeblich die vorherige Applikation der Therapie im häuslichen Umfeld wider. Das Wirkmaximum ist bei beiden Präparaten nach ca. zwölf Stunden erreicht, sodass bei Applikation zur Nacht das Wirkmaximum auf den intraokularen Druck schätzungsweise im Verlauf des folgenden Morgens erreicht werden sollte (131, 133). Allerdings wurde in dieser Studie der höchste, durchschnittliche intraokulare Druck am ersten Tag des Tagestensioprofils bei den Patienten in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) unter anderem bei der ersten Messung um

08:00 Uhr beobachtet (15,0 mmHg, SD 3,3). Dieser hohe intraokulare Druck im frühen Tagesverlauf könnte Ausdruck einer Incompliance der Patienten im häuslichen Setting sein. Die Augentropfen könnten zum Beispiel entweder nicht benutzt worden sein oder es könnte eine fehlerhafte Handhabung vorliegen. Hier kann eine erneute Demonstration und Anleitung sinnvoll sein sowie ein Gespräch mit den Patienten bezüglich ihrer Compliance und möglichen Gründen für ihre Incompliance. Es sollte aber, wie zuvor beschrieben, bei der Interpretation und Einordnung der 08:00-Uhr-Werte am ersten Tag des Tagestensioprofils berücksichtigt werden, dass ein großer Teil der intraokularen Druckwerte fehlt und deshalb Ausreißer sowohl nach oben als auch nach unten einen größeren Einfluss auf den Mittelwert haben.

Bei der Einschätzung der durchschnittlichen Werte um 00:00 Uhr sollte berücksichtigt werden, dass die Messung als einzige nicht mit der Goldmann Applanationstonometrie im Sitzen sondern mit dem Perkins-Tonometer im Liegen durchgeführt wurde. Somit sind die Werte zu diesem Zeitpunkt in Relation mit den mittels Goldmann Applanationstonometrie gemessenen Werten als minimal falsch-niedrig einzuschätzen, da das Perkins-Tonometer im direkten Vergleich mit der Goldmann Applanationstonometrie niedrigere Werte misst (82). Die in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) gemessenen hohen durchschnittlichen intraokularen Druckwerte an beiden Tagen um 00:00 Uhr sind womöglich erklärbar durch eine Erhöhung des episkleralen Venendrucks im Liegen (56).

In der Literatur wird außerdem diskutiert, ob hohe nächtliche intraokulare Druckwerte eventuell nur Artefakte sind, die durch das Aufwecken des Patienten für die Messung bedingt sind (86). Aptel und Kollegen zeichneten zwei Mal den Signalverlauf mittels eines Kontaktlinsensensors an einem Auge von zwölf gesunden Freiwilligen über einen Zeitraum von 24 Stunden auf. Einmal schliefen die Probanden dabei in der Nacht ungestört durch und am Partnerauge wurde der intraokulare Druck nicht gemessen, beim anderen Mal wurde der intraokulare Druck am Partnerauge mittels Non-Kontakt-Tonometrie gemessen, wofür sie nachts stündlich geweckt wurden. Es zeigte sich in beiden Fällen ein vergleichbarer Rhythmus des intraokularen Drucks über 24 Stunden. Bei stündlichem Aufwecken konnte ein Signalanstieg bei der Messung mittels Kontaktlinsensensor beobachtet werden (169). Es gibt zur Zeit keine Formel zur Umrechnung des Outputs des Kontaktlinsensensor in den intraokularen Druck in der Einheit mmHg (84). Die im Durchschnitt mitunter niedrigsten intraokularen Druckwerte im Verlauf des ersten Tages des Tagestensioprofils wurden in beiden Kohorten bei der Messung um 21:00 Uhr aufgezeichnet (Tafluprost (Taflotan® sine) 14,2 mmHg, SD 3,8; Latanoprost (Xalatan®) 14,1 mmHg, SD 2,9). Der zweittiefste, durchschnittliche intraokulare Druck lag in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) um 18:00 Uhr vor (14,6 mmHg, SD 4,1). Da die 18:00-Uhr- und die 21:00-Uhr-Messung von allen Messungen während des Tagestensioprofils den größten zeitlichen Abstand zur letzten Applikation von Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) aufweisen und der anzunehmende Zeitpunkt

des Wirkungsmaximums zu diesen Uhrzeiten bereits deutlich überschritten ist, passen diese Daten ebenfalls nicht zum zuvor antizipierten Zeitpunkt des Druckminimums (131, 133).

Am zweiten Tag des Tagestensioprofils liegt in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) weitestgehend dieselbe zeitliche Reihenfolge von höchstem zu niedrigstem gemessenem intraokularem Druck wie am ersten Tag des Tagestensioprofils vor. Der höchste durchschnittliche intraokulare Druck wurde am zweiten Tag um 08:00 Uhr gemessen (15,2 mmHg, SD 4,9), darauf folgten die Werte um 14:00 Uhr, 00:00 Uhr, 18:00 Uhr und der durchschnittlich niedrigste Wert um 21:00 Uhr (13,5 mmHg, SD 3,4). Bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom zeigte sich in einer anderen Studie ebenfalls häufig ein Druck-Peak am Morgen (170). Diese Gemeinsamkeit könnte eine reproduzierbare zirkadiane Rhythmik implizieren, allerdings sind 48 Stunden ein zu kurzer Zeitraum, um das zu verifizieren. Dafür müssten vermutlich Daten von deutlich mehr Tagestensioprofilen der gleichen Patienten ausgewertet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass dies ein zufälliger Befund ist, ist sehr groß, vor allem da in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) dieses Phänomen nicht beobachtet werden kann. An vermeintlicher Reproduzierbarkeit der Rhythmik des intraokularen Drucks fällt hier lediglich auf, dass der Wert um 21:00 Uhr an beiden Tagen in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) ebenso wie in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) zu den niedrigsten gemessenen durchschnittlichen intraokularen Druckwerten zählt.

In der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) ist der durchschnittliche intraokulare Druck des Tagestensioprofils bei Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte am zweiten Tag immer niedriger als zur gleichen Uhrzeit am ersten Tag. Eine Erklärung dafür könnte eine bessere Compliance der Patienten im stationären Bereich als zuhause sein, da die Augentropfen während des stationären Aufenthaltes durch das Klinikpersonal appliziert werden (59). Eine Studie berichtet von einer Nichteinhaltung der angeordneten Glaukomtherapie von 30,3 % der beobachteten Patienten (171).

In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) ist der durchschnittliche intraokulare Druck des Tagestensioprofils bei Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte am zweiten Tag nicht immer niedriger als zur gleichen Uhrzeit am ersten Tag. Ein möglicher Grund kann die niedrigere Patientenzahl in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) als in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) sein, sodass der Effekt nicht gezeigt werden kann.

Die durchschnittliche Differenz des intraokularen Drucks zwischen der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) und der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) (Latanoprost - Tafluprost) zu den einzelnen Messzeitpunkten am ersten Tag des Tagestensioprofils beträgt -0,24 mmHg (SD 0,17) und am zweiten Tag -0,44 mmHg (SD 0,60). Vor allem um 08:00 Uhr am zweiten Tag des Tagestensioprofils sowie um 14:00 Uhr am selben Tag liegt der durchschnittliche intraokulare Druck in der Kohorte unter Tafluprost



(Taflotan® sine) mit einer Differenz von 1,3 mmHg und 0,8 mmHg im Vergleich mit der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) deutlich höher. Der einzige Messzeitpunkt, zu dem der durchschnittliche intraokulare Druck in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) niedriger ist als in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®), ist um 21:00 Uhr am zweiten Tag des Tagestensioprofils. Die Differenz zwischen den Kohorten beträgt zu diesem Zeitpunkt -0,2 mmHg.

Ob die genannten Differenzen im intraokularen Druck zwischen den beiden Kohorten einen tatsächlichen klinischen Unterschied für den Patienten ausmachen, bleibt ungewiss. Da aber eine Reduktion des intraokularen Drucks um 1 mmHg das Risiko einer Glaukomprogression um ca. 10 % senkt, sollte die Suffizienz der Therapie regelmäßig klinisch geprüft werden (89). De facto ist für die Beurteilung der individuellen Suffizienz der Wirksamkeit einer lokalen Therapie in Bezug auf die Höhe des intraokularen Drucks aber zum Beispiel die Höhe des unbehandelten Drucks und der vorbestehende Glaukomschaden von Bedeutung sowie die Kenntnis des gewünschten Zielbereichs des intraokularen Drucks (7). Aufgrund der fehlenden statistischen Testung kann an dieser Stelle keine Aussage über die statistische Signifikanz der hier beschriebenen und diskutierten Ergebnisse gemacht werden.

#### 5.2.3.2 Vergleich mit anderen Studien - Latanoprost (Xalatan®)

In einer sechsmonatigen, randomisierten, doppelblinden Studie von Watson et al. in der Latanoprost (Xalatan®) und Timolol bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension verglichen werden, wurde nach 26 Wochen in der Kohorte, die während des genannten Zeitraumes Latanoprost (Xalatan®) zur Nacht angewendet hatte, mit dem Mittelwert von drei Goldmann-Appplanationstonometrie-Messungen um 09:00 Uhr bei 137 Patienten durchschnittlich ein intraokularer Druck von 17,1 mmHg (SD 2,8), um 13:00 Uhr bei 133 Patienten ein intraokularer Druck von 16,5 mmHg (SD 2,8) und um 17:00 Uhr bei der gleichen Anzahl von Patienten wie bei der vorherigen Messung ein intraokularer Druck von 16,5 mmHg (SD 2,7) gemessen (172). Da die Patienten in dieser Studie ihre Medikation selbstständig appliziert haben, erfolgt der Vergleich der Druckwerte am besten mit den Ergebnissen vom ersten Tag des Tagestensioprofils dieser Studie, respektive mit den Werten um 08:00 Uhr, 14:00 Uhr und 18:00 Uhr (172).

In dieser Studie zeigen sich zu allen drei Uhrzeiten durchschnittlich niedrigere Werte als in der Studie von Watson. Ursächlich für diesen Unterschied könnte sein, dass in der genannten Studie als Einschlusskriterium definiert wurde, der intraokulare Druck der Patienten müsse bei Messungen vor Beginn der Studie mindestens 22 mmHg betragen. Außerdem waren Patienten mit der Diagnose Normaldruckglaukom nicht teil der Studie, sondern nur Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom und okulärer Hypertension (31). Weitere Unterschiede zwischen den Studien sind zum

Beispiel, dass bei Watson und Kollegen nur Patienten in einem Alter von mindestens 40 Jahren eingeschlossen wurden und wenn beide Augen eines Patienten auswertbar waren, der verwendete intraokulare Druckwert anhand des Mittelwertes aus beiden Augen bestimmt worden ist. Des Weiteren wurde der Augeninnendruck zu jeder Uhrzeit drei Mal gemessen und der Mittelwert dieser Messungen für die weitere Datenauswertung verwendet (172). Da mehrmaliges Messen des intraokularen Drucks in einem kurzen zeitlichen Abstand zu einem temporären Abfall des Drucks führen kann, ist der reale intraokulare Druck in der Studie von Watson et al. womöglich sogar noch etwas höher als beschrieben (75).

In einigen Studien in denen Angaben zur Höhe des intraokularen Drucks unter einer Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) gemacht werden, sind keine Informationen zum genauen Zeitpunkt der Messung angegeben und die Messung wurde nur ein Mal am Tag durchgeführt, was die Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Studie deutlich erschwert, da der intraokulare Druck im Tagesverlauf schwankt (6, 136). In anderen Studien wird die Angabe gemacht, die Messungen seien nicht immer zum gleichen Zeitpunkt erfolgt, was denselben Effekt auf die Vergleichbarkeit hat (142, 160). Dennoch kann die Aussage getroffen werden, dass die durchschnittlichen intraokularen Druckwerte unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) in der Studie von Rao und Kollegen bei der Messung nach sechs Wochen und drei Monaten (14,83 mmHg SD 2,3; 14,54 mmHg SD 2,78) auf eine Nachkommastelle gerundet innerhalb des Bereichs liegen, in dem sich der intraokulare Druck während des gesamten stationären Aufenthaltes für das Tagestensioprofil aus dieser Studie befindet (13,7 mmHg bis 14,8 mmHg). Der durchschnittliche intraokulare Druckwert bei der Messung nach vier Wochen der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) liegt außerhalb dieses Bereiches (15,65 mmHg SD 2,03) und der Wert nach zwei Wochen ist nicht für einen Vergleich geeignet, da die Patienten in dieser Studie bereits mindestens für vier Wochen Latanoprost (Xalatan®) angewendet haben mussten. Außerdem wurden im Gegensatz zu dieser Studie in der von Rao et al. nur Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom eingeschlossen, was bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten ist (136).

Denis et al. stratifizierten die Ergebnisse ihrer großen prospektiven, multizentrischen, unkontrollierten Phase-IV-Studie mit insgesamt 572 zuvor unbehandelten Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, okulärer Hypertension, Pseudoexfoliationsglaukom oder Pigmentdispersionsglaukom nach drei Monaten der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) anhand der unbehandelten Baseline des intraokularen Drucks. Auch hier ist keine Angabe zum Zeitpunkt der Messung erfolgt. Konträr zu dieser Studie wurde nicht nur die Goldmann Applanationstonometrie genutzt, sondern es wurden einige Messungen auch mittels Air-Pulse-Tonometer gemessen (142). Die Messwerte von Goldmann Applanationstonometrie und Air-Pulse-Tonometrie weisen allerdings einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Die Differenz zwischen den beiden Methoden lag in einer Studie von Kouassi Rebourts et al. bei

1,08 mmHg, mittels Goldmann Applanationstonometrie wurden die niedrigeren Werte gemessen (173). Bei einer Baseline des intraokularen Drucks von 20 mmHg bis weniger als 24 mmHg lag der durchschnittliche Druck nach drei Monaten der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) bei 16 mmHg (SD 2,3) und bei einer Baseline von mindestens 24 mmHg lag er bei 17,5 mmHg (SD 3,2). Damit liegen die durchschnittlichen intraokularen Druckwerte über dem oben genannten Bereich, in dem die Werte in dieser Studie liegen. Die Vergleichbarkeit ist aber eingeschränkt aufgrund der unterschiedlichen Messmethodik und des Fehlens von Patienten mit Normaldruckglaukom in der Studie von Denis und Kollegen, wohingegen in dieser Studie ca. 20 % der Patienten in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) die Diagnose Normaldruckglaukom haben (142).

### 5.2.3.3 Vergleich mit anderen Studien - Tafluprost (Taflotan® sine)

Auch in Studien, die den intraokularen Druck unter einer Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) evaluieren, wird häufig der Zeitpunkt der Messung nicht angegeben. Auch in diesem Fall wird so die Vergleichbarkeit mit dieser Studie reduziert. Deshalb wird für die folgenden Vergleiche zunächst die Angabe des Bereichs, in dem der intraokulare Druck durchschnittlich in dieser Studie liegt, gemacht und er erfolgt nicht mit Werten zu einzelnen Uhrzeiten (151, 154, 156). In der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) liegt der durchschnittliche intraokulare Druck insgesamt während beider Tage des Tagestensioprofils zwischen 13,5 mmHg (SD 3,4) und 15,2 mmHg (SD 4,9). Die Patienten dieser Studie mussten, um eingeschlossen zu werden, für mindestens vier Wochen Latanoprost (Xalatan®) oder Tafluprost (Taflotan® sine) tropfen. Es konnte aber retrospektiv anhand der vorhandenen Dokumentation nicht mehr erfasst werden, über welchen Zeitraum sie insgesamt das Medikament angewendet haben. Aus diesem Grund werden die intraokularen Druckwerte anhand in anderen Studien ermittelten Werten nach vier Wochen oder mehr verglichen.

In der Untergruppe mit 440 zuvor unbehandelten Glaukompatienten aus der prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie von Erb et al. lag der durchschnittliche intraokulare Druck nach sechs bis zwölf Wochen der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 16,7 mmHg (SD 2,7) und somit tendenziell etwas höher als in dieser Studie. Zu den Glaukom-Arten in der Studie von Erb und Kollegen zählen auch bei 4,5 % der insgesamt 2123 Patienten Arten, die in dieser Studie nicht inkludiert sind (151).

Rossi et al. führten mit neudiagnostizierten 28 Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom eine einfach-verblindete Beobachtungsstudie durch. Der Druck wurde mittels Goldmann Applanationstonometrie drei Mal zwischen 9:00 Uhr und 12:00 Uhr gemessen und der Mittelwert aller Messungen wurde für die weitere Datenauswertung verwendet. Nach einem Monat der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) lag der durchschnittliche intraokulare Druck im Studienkollektiv bei 14,6 mmHg (SD 2,7) und nach

sechs Monaten bei 15,1 mmHg (SD 1,7) und somit innerhalb des Bereiches, der auch in dieser Studie beobachtet wurde (152).

Zusätzlich zu einem Fehlen der Angabe des Zeitpunktes der Messung mangelt es in der Studie von Lanzl et al. an einer Vorgabe, ob Tafluprost (Taflotan® sine) von den Patienten morgens oder zur Nacht appliziert werden soll. Außerdem wurden neben den Glaukom-Arten, die in dieser Studie eingeschlossen sind, in der prospektiven, nicht-interventionellen, nicht-randomisierten, multizentrischen Beobachtungsstudie von Lanzl und Kollegen auch zum Beispiel Patienten mit Engwinkelglaukom inkludiert. Bei 579 nicht vorbehandelten Patienten lag der durchschnittliche intraokulare Druck nach drei Monaten bei 16,8 mmHg (SD 2,9) und folglich über dem Bereich dieser Studie. Allerdings wurde, wenn beide Augen die Einschlusskriterien erfüllten, im Gegensatz zu dieser Studie nicht immer das rechte Auge, sondern das mit dem höheren intraokularen Druck ausgewählt (154).

In einer retrospektiven Analyse von Seo et al., bei der 33 Augen mit einem neudiagnostizierten primären Offenwinkelglaukom oder Normaldruckglaukom unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) ausgewertet wurden, lag der durchschnittliche intraokulare Druck nach einem Monat bei 14,37 mmHg (SD 1,38), nach drei Monaten bei 13,89 mmHg (SD 1,66) und nach sechs Monaten bei 14,18 mmHg (SD 1,69) - also innerhalb der Grenzen, in denen der intraokulare Druck in dieser Studie durchschnittlich lag (156).

#### **5.2.3.4 Vergleich mit anderen Studien - Latanoprost (Xalatan®) versus Tafluprost (Taflotan® sine)**

Zunächst erfolgt der Vergleich der durchschnittlichen intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten am ersten Tag des Tagestensioprofils mit anderen Studien, in denen ebenfalls Uhrzeiten zu den Messungen angegeben wurden.

Ranno et al. berichten in ihrer prospektiven, klinischen Studie über einen durchschnittlichen intraokularen Druck bei 29 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom mit mindestens dreimonatiger Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) von 15,9 mmHg (SD 2,6) um 08:00 Uhr, 15,6 mmHg (SD 2,3) um 11:00Uhr, 16 mmHg (SD 2,4) um 14:00 Uhr, 16,1 mmHg (SD 1,8) um 17 Uhr und 16,7 mmHg (SD 2,6) um 20:00 Uhr. Die Werte liegen zu allen Uhrzeiten höher als zu vergleichbaren Zeiten in dieser Studie. Die Messung um 11:00 Uhr hat in dieser Studie kein Korrelat. Um 17:00 Uhr und um 20:00 Uhr gemessene Werte aus der Studie von Ranno et al., werden mit der Messung um 18:00 Uhr und um 21:00 Uhr in dieser Studie verglichen. Die Differenzen zu den einzelnen vergleichbaren Uhrzeiten liegen zwischen minimal 1,2 mmHg (08:00 Uhr und 14:00 Uhr) und maximal 2,6 mmHg (21:00 Uhr). Nach drei Monaten der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) lag der durchschnittliche intraokulare Druck um 08:00 Uhr bei 16 mmHg (SD 2,3), um 11:00 Uhr bei 16,1 mmHg (SD 2,4), um 14:00 Uhr bei 16,5 mmHg (SD2,4), um 17:00 Uhr bei 16,8 mmHg (SD 2,1) und um 20:00 Uhr bei 17,4 mmHg

(SD 1,8). Auch hier erfolgt der Vergleich wie zuvor beschrieben. Wie in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegen die durchschnittlichen intraokularen Druckwerte zu den vergleichbaren Zeitpunkten in dieser Studie deutlich niedriger als in der genannten Studie. Die Differenz liegt zwischen 1 mmHg (08:00 Uhr) und 3,2 mmHg (20:00/21:00 Uhr).

Im Gegensatz zu dieser Studie sind bei Ranno und Kollegen nur Patienten eingeschlossen, die unter Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) einen intraokularen Druck unter 21 mmHg aufweisen, ihren Zieldruck erreicht haben und Symptome einer Ocular-Surface-Disease angeben (13). Außerdem konnte in der Publikation keine Angabe des Zeitpunktes der Applikation der Medikation gefunden werden, was die Vergleichbarkeit der intraokularen Druckwerte zwischen den Studien reduziert, da dies zu unterschiedlichen Wirkmaxima führt (13, 131, 133).

Zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) wurde in der Studie von Ranno et al. zwischen intraokularen Druckwerten zu den einzelnen Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden, allerdings sei die Fallzahl für diese Testung auch zu niedrig gewesen (13). In dieser Studie kann aufgrund fehlender Testung keine Aussage zur statistischen Signifikanz getroffen werden.

In der prospektiven, Beobachter-verblindeten, Vergleichsstudie mit Crossover-Design von Konstas et al. wurden unter anderem während eines Tagestensioprofils über 24 Stunden nach mindestens drei Monaten der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) und eines Tagestensioprofils nach 3 Monaten der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) niedrigere durchschnittliche intraokulare Druckwerte unter Tafluprost (Taflotan® sine) zu fünf von sechs Messzeitpunkten verzeichnet. Um 02:00 Uhr und 06:00 Uhr bei den Messungen im Liegen mittels Perkins-Tonometer wies das Ergebnis zusätzlich auch statistische Signifikanz auf. Die durchschnittlichen Werte zu den einzelnen Uhrzeiten liegen allerdings alle in einem Bereich von 21,1 mmHg und 22,8 mmHg, was im Fall der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) an dem Einschlusskriterium liegt, dass die Kontrolle des intraokularen Drucks durch Latanoprost (Xalatan®) insuffizient und der Druck bei einer Messung um 10:00 Uhr über 20 mmHg betragen musste. Ein Vergleich der zu den einzelnen Zeitpunkten gemessenen Werte mit den Werten dieser Studie, ist aufgrund der sich deutlich unterscheidenden Einschlusskriterien nur eingeschränkt möglich (20).

Eine weitere Studie von Konstas et al. eignet sich besser für einen Vergleich. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, Untersucher-verblindete, kontrollierte Crossover-Studie, bei der Daten von 38 neu diagnostizierte Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension ausgewertet wurden. Die Patienten wurden einer Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) oder Tafluprost (Taflotan® sine) für drei Monate zugeteilt, danach wurde die Therapie für weitere drei Monate gewechselt. Nach jeweils drei Monaten wurden Tagestensioprofile durchgeführt mit Messungen alle vier Stunden, davon zwei mittels Perkins-

Tonometer im Liegen in der Nacht. Die durchschnittlichen intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten liegen unter Latanoprost (Xalatan®) zwischen 17,3 mmHg und 18 mmHg sowie bei Tafluprost (Taflotan® sine) zwischen 17,5 mmHg und 18,4 mmHg und damit im gesamten Umfang über dem Bereich, indem sich der durchschnittliche intraokulare Druck während des gesamten Tagestensioprofils in dieser Studie befindet.

Der Unterschied in der Höhe des intraokularen Drucks zu einzelnen Messzeitpunkten zwischen dieser Studie und der von Konstas et al. könnte teilweise durch das Einschlusskriterium verursacht sein, laut dem nur Patienten an der Studie von Konstas et al. teilnehmen konnten, deren intraokularer Druck bei zwei Messungen in einem Bereich von 24 mmHg bis 33 mmHg lag. Somit wurden im Gegensatz zu dieser Studie Patienten mit Normaldruckglaukom ausgeschlossen (14).

In zwei weiteren Publikationen wurden ebenfalls Messungen mit Zeitangabe durchgeführt. Die Messung wurde um 15:00 Uhr durchgeführt und wird mit der Messung um 14:00 Uhr in dieser Studie verglichen (12, 19). In der prospektiven Untersucher-verblindeten Studie von Janulevičienė et al. ist der Zeitpunkt der Tropfenapplikation nicht angegeben, was einen Vergleich erschwert. Bei 60 Augen von 30 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom oder Pigmentdispersionsglaukom wurde nach mindestens einem Monat der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) ein durchschnittlicher intraokularer Druck von 16,4 mmHg (SD 3) und nach einer darauffolgenden Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) wurde nach sechs Wochen ein Wert von 16,2 mmHg (SD 2,7) und nach zwölf Wochen ein Wert von 16,3 mmHg (SD 2,3) festgestellt. Zwischen der Messung unter Latanoprost (Xalatan®) und den beiden unter Tafluprost (Taflotan® sine) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Am ersten Tag des Tagestensioprofils dieser Studie besteht um 14:00 Uhr eine ähnliche Differenz zwischen den Therapien wie bei Janulevičienė et al., am zweiten Tag besteht eine deutlich größere Differenz (12).

Die Metaanalyse von Uusitalo et al. fasst die Ergebnisse von zwei multizentrischen, klinischen Phase-IIIb-Studien zusammen. Bei 339 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom oder okulärer Hypertension wurde nach mindestens sechs Monaten der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) ein durchschnittlicher intraokularer Druck von 16,6 mmHg (SD 2,6) und nach einem darauffolgenden Wechsel zu Tafluprost (Taflotan® sine) nach sechs Wochen Werte von 16 mmHg (SD 2,3) und nach zwölf Wochen von 15,7 mmHg (SD 2,5) gemessen. Im Gegensatz dazu ist in dieser Studie um eine vergleichbare Uhrzeit kein niedrigerer durchschnittlicher intraokularer Druckwert von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) zu beobachten (19).

Kim et al. publizierten die Ergebnisse ihrer multizentrischen, randomisierten, Untersucher-verblindeten, aktiv kontrollierten, klinischen Studie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, bei denen nach einer vierwöchigen Washout-Periode ein intraokularer

Druck zwischen 15 mmHg und 35 mmHg gemessen wurde und danach 40 Patienten eine Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) angewendet haben sowie 42 Patienten Latanoprost (Xalatan®). Die Druckmessung erfolgte um 10:00 Uhr, der Mittelwert aus drei Messungen wurde verwendet, wozu es in dieser Studie kein genaues Korrelat gibt. Allerdings liegt der nach vier, acht und zwölf Wochen der Monotherapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®) gemessene durchschnittliche intraokulare Druck innerhalb des Bereiches, in dem der Druck zu den einzelnen Messzeitpunkten während der gesamten Dauer des Tagestensioprofils dieser Studie lag. Kim et al. merken an, dass die Baseline des intraokularen Drucks in ihrer Studie niedriger liege als in anderen Studien, was die Wirksamkeit und Ansprechempfindlichkeit beeinflussen könne (16). In dieser Studie ist die unbehandelte Baseline der Patienten nicht bekannt. Es könnte aufgrund der ähnlichen intraokularen Druckwerten im Vergleich mit der Studie von Kim et al. die Hypothese aufgestellt werden, dass in der Studienpopulation dieser Studie ebenfalls ein niedrigerer unbehandelter intraokularer Druck als in anderen Studien vorliegt (16).

#### **5.2.4 Mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck**

##### **5.2.4.1 Interpretation der Daten**

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Prüfung, ob Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) im Vergleich mit Latanoprost (Xalatan®) in der Wirksamkeit auf den mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck am zweiten Tag des Tagestensioprofils vorliegt. Mittels einseitigem Welch-Test konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden (Latanoprost (Xalatan®) 14,1 mmHg SD 2,3 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 14,5 mmHg SD 3,4; 95%-KI -1,5,∞, p = 0,235). Das Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz und somit konnte der primäre Endpunkt dieser Studie nicht erreicht werden. Dennoch kann anhand der deskriptiven Statistik die Aussage getroffen werden, dass am zweiten Tag des Tagestensioprofils in den beiden Kohorten ähnliche mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck vorgefunden wurden. Die Differenz (-0,4 mmHg) zwischen den beiden Kohorten ist von fraglicher klinischer Relevanz. Einer der sekundären Endpunkte dieser Studie ist die gleiche Fragestellung für den ersten Tag des Tagestensioprofils. Auch hier konnte die Hypothese nicht bestätigt werden. Es kam zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis (Latanoprost (Xalatan®) 14,5 mmHg SD 2,6 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 14,7 mmHg SD 3,5; 95%-KI -1,3,∞, p = 0,165), obwohl die Differenz zwischen dem mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck am ersten Tag zwischen Latanoprost (Xalatan®) und Tafluprost (Taflotan® sine) sogar geringer ist als am zweiten Tag des Tagestensioprofils (-0,2 mmHg versus -0,4 mmHg). An beiden Tagen des Tagestensioprofils ist aber die Standardabweichung der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) deutlich größer als die in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®). Da die

Standardabweichung unter anderem von der Fallzahl abhängig ist, wäre es möglich, dass bei gleicher Fallzahl in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) wie in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) in beiden Kohorten eine vergleichbare Standardabweichung vorliegen würde.

Konstas et al. kamen in einer Studie zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, die einen mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck von 16 mmHg bis 17 mmHg oder weniger aufwiesen, in 75 % der Fälle keine Progression des Glaukoms innerhalb von fünf Jahren nachgewiesen werden konnte. Da der mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck im Fall dieser Studie an beiden Tagen des Tagestensioprofils in beiden Kohorten sogar deutlich unter diesem Bereich liegt, kann davon ausgegangen werden, dass ebenfalls ein hoher prozentualer Anteil der Patienten innerhalb von fünf Jahren keine Progression erfahren wird. Allerdings gibt es in dieser Studie auch Patienten, deren mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck über 16 mmHg bzw. 17 mmHg liegt. Für sie ist diese Aussage nicht zu pauschalisieren und die Progressionsrate ist in diesem Fall vermutlich höher. Zu beachten ist ebenfalls, dass im Gegensatz zur Studie von Konstas et al. in dieser Studie auch zusätzlich zum primären Offenwinkelglaukom andere Glaukom-Arten inkludiert sind (174).

#### 5.2.4.2 Vergleich mit anderen Studien

In den folgenden drei zitierten Studien liegt der mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck sowohl unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) als auch unter der mit Latanoprost (Xalatan®), über dem in dieser Studie beobachteten Wert. Das ist vermutlich auf die unterschiedlichen Studienpopulationen aufgrund anderer Ein- und Ausschlusskriterien sowie auf die unterschiedlichen Studiendesigns zurückzuführen (13, 14, 20). Auf die Diskrepanzen wurde bereits im Abschnitt zu den durchschnittlichen intraokularen Druckwerten zu den einzelnen Messzeitpunkten eingegangen.

In der bereits im vorherigen Abschnitt zitierten Studie von Konstas et al. wird von einer ähnlichen Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) über 24 Stunden berichtet, hier besteht keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Prostaglandinanaloga. Der mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck liegt unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 17,8 mmHg (SD 2,2 mmHg) und unter Latanoprost (Xalatan®) bei 17,7 mmHg (SD 2,1), also deutlich über dem mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck, der in beiden Kohorten in dieser Studie beobachtet wurde. Eine zusätzliche nächtliche Druckmessung mittels Perkins-Tonometer im Gegensatz zu dieser Studie vergrößert die Aussagekraft des mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck in der Studie von Konstas et al. verglichen mit der dieser Studie etwas (14).

Ranno et al. berichten ebenfalls von keinem statistisch signifikanten Unterschied im mittleren Tages-Augeninnendruck beim Vergleich von Patienten unter Therapie mit Tafluprost



(Taflotan® sine) (16,6 mmHg, SD 2,0) und Latanoprost (Xalatan®) (16,5 mmHg, SD 2,3). Hier erfolgte aber im Gegensatz zu dieser Studie keine nächtliche Druckmessung, sondern es gab nur Messungen zwischen 08:00 Uhr und 20:00 Uhr, was die Aussagekraft des berichteten mittleren Tages-Augeninnendruck senkt (13). In dieser Zeitspanne könnten deutlich abweichende Werte übersehen worden sein (87).

In einer weiteren Studie von Konstas et al. wurde eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren 24-Stunden-Augeninnendrucks nach dem Wechsel von Latanoprost (Xalatan®) (22,2 mmHg, SD 2,9), wodurch der intraokulare Druck insuffizient kontrolliert wurde, zu einer Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) beobachtet (21,9 mmHg, SD 3,2) (20). Die Differenz zwischen dem mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) liegt in dieser Studie sowohl am ersten als auch am zweiten Tag des Tagestensio Profils in einem ähnlichen Bereich.

Im Vergleich mit dem mittleren Tages-Augeninnendruck unter zur Nacht angewendetem Latanoprost (Xalatan®), der von Alm et al. in ihrer randomisierten, doppelt-verblindeten, multizentrischen Vergleichsstudie angegeben wird (16,2 mmHg bzw. 16,4 mmHg), liegt in dieser Studie an beiden Tagen des Tagestensio Profils ein niedrigerer mittlerer 24-Stunden-Augeninnendruck vor. Patienten mit Normaldruckglaukom und somit niedrigeren intraokularen Druckwerten waren allerdings in der Studie von Alm und Kollegen nicht eingeschlossen. Außerdem wurde der intraokulare Druck nicht über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen, sondern es flossen nur Messwerte von 08:00 Uhr, 12:00 Uhr und 16:00 Uhr in die Berechnung ein (175).

Fogagnolo und Kollegen zeigten anhand der Auswertung von 24-Stunden-Tagestensio Profilen, dass anhand von vier Messungen im Sitzen mittels Goldmann Applanationstonometrie zwischen 09:00 Uhr und 18:00 Uhr der mittlere intraokulare Druck von Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom nur in 20 % der Fälle korrekt erhoben werden konnte. Die genannte Studie unterstützt die Hypothese, dass in dieser Studie der berichtete mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck mit höherer Wahrscheinlichkeit näher am wahren Wert liegt, als der Wert aus der Studie von Alm und Kollegen (87, 175).

Watson et al. berechneten den „diurnal“ intraokularen Druck ebenfalls nur anhand von drei Messungen, die über den Tag verteilt waren (09:00 Uhr, 13:00 Uhr, 17:00 Uhr), außerdem wurden keine Patienten mit Normaldruckglaukom in die Studie aufgenommen. Der Wert liegt nach sechs Monaten der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) bei 16,7 mmHg (SD 2,6) und damit über dem in dieser Studie beobachteten mittleren 24-Stunden-Augeninnendruck unter Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) (172).

Cho et al. ließen die Patienten in ihrer Studie den intraokularen Druck mit einem Icare-ONE-Tonometer alle vier Stunden für 24 Stunden zu Hause im Sitzen selbst messen. Wie in dieser Studie wurden die Daten aller rechten Augen ausgewertet, in diesem Fall von 22 zuvor

therapie-naiven Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom. Die Werte unter Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) wurden nach zwei Wochen der Anwendung evaluiert, möglicherweise war zu diesem Zeitpunkt noch nicht die volle Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) etabliert. Der mittlere 24-Stunden-Augeninnendruck betrug 12,5 mmHg (SD 0,6) und liegt damit deutlich unter dem Wert in dieser Studie. Es bestehen allerdings auch Unterschiede in den Studienpopulationen, die zu der Diskrepanz beitragen könnten: Es besteht eine Differenz von 18,34 Jahren zwischen dem durchschnittlichen Alter der Patienten zwischen den Studien, die Patienten in dieser Studie sind im Durchschnitt älter und die Messmethode ist eine andere. Beim Vergleich von Messungen mittels Goldmann Applanationstonometrie und Icare-ONE wird in der Literatur angegeben, dass durchschnittlich der intraokulare Druck mittels Goldmann Applanationstonometrie um 0,1 mmHg höher gemessen wurde als mit dem Icare-ONE-Tonometer (157).

## 5.2.5 Fluktuationsspanne

### 5.2.5.1 Interpretation der Daten

Die individuelle zirkadiane Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks beträgt bei einem Menschen mit gesunden Augen maximal 6 mmHg, bei Glaukompatienten liegt sie häufig über 10 mmHg (58). Da die Datenlage zwar unklar ist, aber die Möglichkeit besteht, dass die Fluktuationsspanne einen Risikofaktor für eine Progression des Glaukoms darstellt, ist die Kenntnis dieses Parameters von hoher Bedeutung. Prostaglandinanaloga senken die Fluktuationsspanne stärker als andere antiglaukomatöse Medikamente (89).

Bei der Beurteilung der Fluktuationsspanne sollte auch berücksichtigt werden, in welchem Bereich der intraokulare Druck fluktuiert. Eine Fluktuationsspanne in einem niedrigeren Bereich, ist womöglich positiver einzuschätzen als dieselbe in einem höheren Bereich, da die einzige klinische Therapieoption zur Neuroprotektion des Sehnervens die Senkung des intraokularen Drucks ist (109).

In dieser Studie lag am ersten und am zweiten Tag des Tagestensioprofils zwischen der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) und der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) eine Differenz der mittleren Fluktuationsspanne von - 0,8 mmHg vor. In der Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in Bezug auf die mittlere Fluktuationsspanne mittels einseitigem Welch-Test konnte weder für den ersten (Latanoprost (Xalatan®) 4,3 mmHg SD 2,2 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 5,1 mmHg SD 2,9; 95%-KI -1,7, ∞, p = 0,314) noch für den zweiten Tag des Tagestensioprofils (Latanoprost (Xalatan®) 4,9 mmHg SD 2,2 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 5,7 mmHg SD 3,1; 95%-KI - 1,8, ∞, p = 0,236) ein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Folglich kann nicht von einer Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung der mittleren Fluktuationsspanne des

intraokularen Drucks ausgegangen werden. Der sekundäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Dennoch kann anhand der Daten die Aussage getroffen werden, dass in dieser Studie bei den Patienten sowohl in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) als auch in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) die mittlere Fluktuationsspanne am ersten und zweiten Tag des Tagestensioprofils in einem Bereich liegt, in dem auch die Fluktuationsspanne bei Personen ohne Glaukom liegt (58).

#### 5.2.5.2 Vergleich mit anderen Studien

Grundsätzlich besteht die Problematik, dass in unterschiedlichen Studien die Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks anhand von verschiedenen Methoden und über unterschiedliche Zeiträume (Stunden, Tage, Monate, Jahre) berechnet wird. Das könnte auch eine Erklärung für die unklare Datenlage zu der Fluktuationsspanne als Risikofaktor für die Progression des Glaukoms sein (176). Aus diesem Grund wird im folgenden Abschnitt die Fluktuationsspanne dieser Studie nur mit wenigen anderen Studien, die aber eine sehr ähnliche Methodik aufweisen, verglichen.

In einer Studie von Konstas et al. aus dem Jahr 2013 hat Tafluprost (Taflotan® sine) eine statistisch signifikant niedrigere 24-Stunden-Fluktuationsspanne als Latanoprost (Xalatan®) erzielt. Sie lag unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) bei 3,2 mmHg und unter Latanoprost (Xalatan®) bei 3,8 mmHg, was im Fall beider Prostaglandinanaloga niedriger ist als sowohl am ersten Tag als auch am zweiten Tag des Tagestensioprofils in dieser Studie. Das Ergebnis von Konstas et al. war im Gegensatz zu dem Ergebnis dieser Studie von statistischer Signifikanz. Die Fluktuationsspanne wurde anhand der gleichen Methodik berechnet wie in dieser Studie, allerdings wurden sechs Messzeitpunkte in die Berechnung einbezogen, im Vergleich zu fünf in dieser Studie (14).

Eine weitere Studie von Konstas et al. liefert ebenfalls Daten zur mittleren Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks unter Tafluprost (Taflotan® sine) oder Latanoprost (Xalatan®). Hier betragen die Werte unter Tafluprost (Taflotan® sine) 3,9 mmHg (SD 1,3) und unter Latanoprost (Xalatan®) 4,6 mmHg (SD 1,6). Verglichen mit Latanoprost (Xalatan®) wurde die 24-Stunden-Fluktuationsspanne unter Tafluprost (Taflotan® sine) statistisch signifikant stärker reduziert. Bei der Beurteilung der Werte muss beachtet werden, dass der intraokulare Druck vor Beginn der Studie durch Latanoprost (Xalatan®) nur insuffizient kontrolliert worden ist. Die Fluktuationsspanne unter Latanoprost (Xalatan®) in der Studie von Konstas et al. liegt mittig zwischen dem Wert vom ersten und vom zweiten Tag des Tagestensioprofils in dieser Studie. Die mittlere Fluktuationsspanne unter Tafluprost (Taflotan® sine) liegt an beiden Tagen des Tagestensioprofils höher als in der Studie von Konstas und Kollegen (20).

In der bereits erwähnten Studie von Cho et al., bei der die Patienten ihren intraokularen Druck durch Selbstmessung zuhause mittels Icare-ONE-Tonometer ermittelt haben, wurde während

einer Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) eine mittlere Fluktuationsspanne von 4,6 mmHg (SD 2,6) beobachtet. Das sind etwas niedrigere Werte, als sie in dieser Studie ermittelt wurden (157).

## 5.2.6 Druckmaxima

### 5.2.6.1 Interpretation der Daten

Das Maximum des intraokularen Drucks eines Glaukompatienten liegt häufig außerhalb der Praxisöffnungszeiten, weshalb ein 24-Stunden-Tagestensioprofil zur Erkennung des wahren Wertes beiträgt (89). Anhand der fünf Messwerte, die pro Tag des Tagestensioprofils in dieser Studie erhoben wurden, kann das Druckmaximum exakter ermittelt werden als anhand weniger Messungen nur während der gängigen Praxisöffnungszeiten. Noch mehr Messzeitpunkte oder sogar eine kontinuierliche Messung könnten die Qualität und Aussagekraft der Daten aber noch weiter verbessern (86).

Am ersten Tag des Tagestensioprofils lag eine Differenz von -0,4 mmHg zwischen der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) und der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) vor, am zweiten Tag betrug die Differenz -1 mmHg. Anhand eines einseitigen Welch-Test konnte weder für den ersten (Latanoprost (Xalatan®) 16,8 mmHg SD 3,1 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 17,2 mmHg SD 4,3; 95%-KI -1,7, ∞,  $p = 0,344$ ) noch für den zweiten Tag (Latanoprost (Xalatan®) 16,7 mmHg SD 3,2 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 17,7 mmHg SD 4,7; 95%-KI -2,5, ∞,  $p = 0,284$ ) eine Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in Bezug auf das mittlere Druckmaximum gezeigt werden. Dieser sekundäre Endpunkt konnte somit nicht erreicht werden.

In einer Studie von Konstas und Kollegen kam es bei 78 % der Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und einem 24-Stunden-Druckmaximum von 18 mmHg innerhalb von fünf Jahren zu keiner Progression des Glaukoms. Durchschnittlich liegt bei dem Patientenkollektiv dieser Studie an beiden Tagen des Tagestensioprofils in beiden Kohorten ebenfalls ein Druckmaximum unter 18 mmHg vor. Bei einigen Patienten sind aber auch deutlich höhere Druckmaxima erhoben worden, sodass der prozentuale Anteil von Patienten ohne Progression nicht ohne Weiteres auf die Daten dieser Studie übertragen werden kann (174).

Eine weitere interessante Information wäre gewesen, bei wie vielen Patienten in dieser Studie das Druckmaximum pro Zeitpunkt der Messung aufgetreten ist. Durchschnittlich liegt das Druckmaximum bei der Gesamtheit der Patienten in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) an beiden Tagen des Tagestensioprofils bei der Messung um 08:00 Uhr vor, in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) am ersten Tag um 14:00 Uhr und am zweiten Tag um 00:00 Uhr.

### 5.2.6.2 Vergleich mit anderen Studien

Konstas et al. berichten in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 von einem Druckmaximum von 19,5 mmHg unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) und von 19,7 mmHg unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®). Für diesen Parameter konnte keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden genannten Prostaglandinanaloga nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu ist in dieser Studie in beiden Kohorten ein niedrigeres Druckmaximum zu beobachten, wobei unter Tafluprost (Taflotan® sine) die höheren intraokularen Druckwerte aufgetreten sind (14).

In einer zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls von Konstas und Kollegen veröffentlichten Studie, beträgt das Druckmaximum unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) durchschnittlich 23,9 mmHg (SD 3,5) und unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) 24,5 mmHg (SD 3,3). Es wurde eine statistisch signifikante größere Senkung des Druckmaximums unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) im Vergleich mit Latanoprost (Xalatan®) nachgewiesen. Der intraokulare Druck war bei den eingeschlossenen Patienten zuvor allerdings auch durch Latanoprost (Xalatan®) nur insuffizient kontrolliert gewesen, was die höheren Werte erklärt. Der Vergleich ist deshalb nur eingeschränkt möglich, dennoch fallen die Werte verglichen mit dieser Studie deutlich höher aus (20).

Daten zum Druckmaximum unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) finden sich außerdem noch in der Studie von Cho und Kollegen (Selbstmessung, Icare-ONE-Tonometer). Hier wird von 15,2 mmHg (SD 2,9) berichtet, was niedriger ist, als es in dieser Studie beobachtet wurde. Die Differenz zum mittleren Druckmaximum am ersten Tag des Tagestensioprofils dieser Studie beträgt 2 mmHg und zum zweiten Tag 2,5 mmHg (157).

### 5.2.7 Druckminima

#### 5.2.7.1 Interpretation der Daten

Am ersten Tag des Tagestensioprofils konnte für den Parameter mittleres Druckminimum anhand eines einseitigen T-Tests die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) gezeigt werden (Latanoprost (Xalatan®) 12,5 mmHg SD 2,5 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 12,1 mmHg SD 3,2; 95%-KI -0,6, ∞, p = 0,008). Für den zweiten Tag des Tagestensioprofils gilt dies nicht (Latanoprost (Xalatan®) 11,8 mmHg SD 2,3 versus Tafluprost (Taflotan® sine) 12,0 mmHg SD 2,8; 95%-KI -1,1, ∞, p = 0,060). Das Ergebnis erreichte knapp keine statistische Signifikanz, dennoch liegen die Werte in beiden Kohorten mit einer Differenz von -0,2 mmHg (Latanoprost (Xalatan®) versus Tafluprost (Taflotan® sine) sehr nah beieinander. Von allen im Voraus formulierten Endpunkten konnte nur der sekundäre Endpunkt in Bezug auf das Druckminimum am ersten Tag des Tagestensioprofils erreicht werden. Eine Reproduzierbarkeit dieses Ergebnis für den zweiten

Tag des Tagestensio Profils ist nicht gegeben, was die Relevanz eines Tagestensio Profils über einen Zeitraum von 24 Stunden hinaus unterstreicht.

Zur speziellen Rolle des 24-Stunden-Druckminimums konnten in der Literatur nur wenig Informationen gefunden werden. Die Lage des Druckminimums bestimmt aber gemeinsam mit dem Druckmaximum die 24-Stunden-Fluktuationsspanne des intraokularen Drucks. Da hohe Fluktuationsspannen eine potenziell nachteilige Rolle in der Progression eines Glaukoms spielen können, ist deshalb auch die Kenntnis des individuellen Druckminimums eines Patienten von Bedeutung (89). Auch in Bezug auf das Druckminimum wäre eine interessante zusätzliche Information, bei wie vielen Patienten in dieser Studie das Druckminimum pro Zeitpunkt der Messung aufgetreten ist. Grundsätzlich kann anhand der Daten dieser Studie die Aussage getroffen werden, dass in dem Patientenkollektiv sowohl in der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) als auch in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) am ersten und am zweiten Tag des Tagestensio Profils, das durchschnittliche Druckminimum immer bei der Messung um 21:00 Uhr aufgetreten ist.

In anderen Studien ist dieses Muster nicht zu erkennen. Hier finden sich die durchschnittlichen Druckminima eines Tages bei Latanoprost (Xalatan®) in einer Studie um 14:00 Uhr und in einer anderen Studie um 14:00 Uhr bzw. um 18:00 Uhr (14, 20). Bei Tafluprost (Taflotan® sine) finden sich in drei Studien drei unterschiedliche Zeitpunkte des durchschnittlichen Druckminimums, 02:00 Uhr, 06:00 Uhr und 22:00 Uhr (14, 20, 157).

#### 5.2.7.2 Vergleich mit anderen Studien

In einer Studie aus dem Jahr 2013 berichten Konstas et al. von einem durchschnittlichen Druckminimum unter Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) von 15,9 mmHg und mit Tafluprost (Taflotan® sine) von 16,3 mmHg. Latanoprost (Xalatan®) bewirkt ein statistisch signifikant niedrigeres 24-Stunden-Druckminimum als Tafluprost (Taflotan® sine). Im Vergleich dazu sind in dieser Studie in beiden Kohorten deutlich niedrigere Druckminima beobachtet worden und das Druckminimum unter Tafluprost (Taflotan® sine) ist am ersten Tag des Tagestensio Profils sogar niedriger als in der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®). Am zweiten Tag des Tagestensio Profils ist wie in der Studie von Konstas und Kollegen das Druckminimum unter Latanoprost (Xalatan®) niedriger als unter Tafluprost (Taflotan® sine) (14).

In einer anderen Studie von Konstas et al. aus dem Jahr 2017 liegt das Druckminimum unter Latanoprost (Xalatan®) und unter Tafluprost (Taflotan® sine) aus bereits genannten Gründen nochmals deutlich höher als in dieser Studie. Unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) beträgt das Druckminimum 19,9 mmHg (SD 2,7) und unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) 20,1 mmHg (SD 2,8). Die Differenz der beiden Werte zeigte keine statistische Signifikanz. Die Differenz zwischen den Druckminima der beiden Therapien ist identisch mit der am zweiten Tag des Tagestensio Profils in dieser Studie (- 0,2 mmHg) (20).

Cho und Kollegen liefern für das Druckminimum unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) weitere Daten. Das durchschnittliche Druckminimum liegt hier bei 10,6 mmHg (SD 2,4) und damit unter dem Druckminimum, das am ersten oder am zweiten Tag des Tagestensioprofils in dieser Studie erreicht wurde (157).

## 6 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Kohortenstudie erfolgte der Vergleich der zirkadianen Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) auf den intraokularen Druck in der Therapie des Offenwinkelglaukoms und der okulären Hypertension anhand von Real-Life-Daten. Diverse Studien beschäftigen sich ebenfalls mit diesem Thema, allerdings nur anhand eines Tagestensio Profils über 24 Stunden oder anhand einzelner Messungen (13, 14, 16, 20). Es wurden die Daten von 34 Patienten unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) und von 59 Patienten unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®) ausgewertet, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die keines der Ausschlusskriterien zutraf.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Testung auf Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-intraokularen-Drucks am zweiten Tag des Tagestensio Profils. Die Nicht-Unterlegenheitsschranke betrug 1,5 mmHg und galt auch für die sekundären Endpunkte. Der primäre Endpunkt wurde in der statistischen Testung nicht erreicht.

Die sekundären Endpunkte waren die Testung der Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des mittleren 24-Stunden-intraokularen-Drucks am ersten Tag sowie in der Senkung der durchschnittlichen 24-Stunden-Fluktuationsspanne, in der Senkung des durchschnittlichen 24-Stunden-Maximums sowie des durchschnittlichen 24-Stunden-Minimums jeweils am ersten und zweiten Tag des Tagestensio Profils. Lediglich der sekundäre Endpunkt in Bezug auf die Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) in der Senkung des durchschnittlichen 24-Stunden-Minimums des intraokularen Drucks am ersten Tag des Tagestensio Profils erreichte in der Testung statistische Signifikanz. Durch das Fehlen eines statistisch signifikanten Ergebnisses in der Testung des gleichen Parameters für den zweiten Tag, wird die Relevanz eines Tagestensio Profils über einen Zeitraum von 48 Stunden unterstrichen.

Außerdem wurden mittels einer deskriptiven Methodik die durchschnittlichen intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten während beider Tage unter der Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) verglichen. Während aller Messzeitpunkte war der mittlere intraokulare Druck unter Therapie mit Tafluprost (Taflotan® sine) nur um 21:00 Uhr am zweiten Tag des Tagestensio Profils niedriger als der Wert unter der Therapie mit Latanoprost (Xalatan®). Generell lag eine durchschnittliche Differenz der mittleren intraokularen Druckwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten zwischen der Kohorte unter Latanoprost (Xalatan®) und der unter Tafluprost (Taflotan® sine) von - 0,24 mmHg (SD 0,17) am ersten Tag und von - 0,44 mmHg (SD 0,6) am zweiten Tag vor.



In der Literatur werden beim Vergleich der Wirksamkeit der beiden Prostaglandinanaloga auf den intraokularen Druck anhand verschiedener Parameter von teils unterschiedlichen Ergebnissen berichtet. Das Spektrum reicht von einer vergleichbaren Wirksamkeit der beiden Präparate bis zu einer statistisch signifikant größeren Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) auf den intraokularen Druck im Vergleich mit Latanoprost (Xalatan®). Teils wurden niedrigere intraokulare Druckwerte unter den beiden Therapien als in dieser Studie gemessen, teils lagen sie in einem ähnlichen Bereich und teils darüber (12-20). Die meisten anderen Studien zeigen aber eine ähnliche Wirksamkeit von Tafluprost (Taflotan® sine) und Latanoprost (Xalatan®) (12-18). Unterschiede bei den Ein- und Ausschlusskriterien sowie in der Methodik der Studien sind beim Vergleich zu beachten.

Anhand der Daten dieser Studie kann zum Großteil nicht von einer Nicht-Unterlegenheit von Tafluprost (Taflotan® sine) gegenüber Latanoprost (Xalatan®) ausgegangen werden. Vor allem beim mittleren 24-Stunden-intraokularen-Druck am ersten und zweiten Tag des Tagestensioprofils, bei den mittleren Druckmaxima am ersten Tag, bei den mittleren Druckminima am ersten und am zweiten Tag ist die mittlere Differenz zwischen der Kohorte unter Tafluprost (Taflotan® sine) und der unter Latanoprost (Xalatan®) allerdings von fraglicher klinischer Relevanz. Dennoch ist Tafluprost (Taflotan® sine) eine wirksame Therapieoption, solange der intraokulare Druck des damit behandelten Glaukompatienten unter der Therapie im individuellen Zielbereich liegt (7). Auch für Patienten mit Beschwerden im Rahmen einer Ocular-Surface-Disease und anderen Nebenwirkungen, die Augenoberfläche betreffend unter einer konservierungsmittelhaltigen lokalen Therapie, kann Tafluprost (Taflotan® sine) eine Behandlungsoption darstellen (12, 15, 19, 20, 160).

## 7 Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Glaukom. In: Augenheilkunde [E-Book]. 32 ed. Berlin: Springer, Berlin, Heidelberg; 2019. p. 410-447.
2. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*. 2019;19(1):851.
3. Study GBaViCaVLEGotGBoD. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e60.
4. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225-34.
5. Mansouri K, Tanna AP, De Moraes CG, Camp AS, Weinreb RN. Review of the measurement and management of 24-hour intraocular pressure in patients with glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):171-86.
6. Konstas AG, Kahook MY, Araie M, Katsanos A, Quaranta L, Rossetti L, et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. *Adv Ther*. 2018;35(11):1775-804.
7. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):130-95.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, 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.
9. Muz OE, Dagdelen K, Pirdal T, Guler M. Comparison of BAK-preserved latanoprost and polyquad-preserved travoprost on ocular surface parameters in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 2021.
10. Konstas AG, Labbé A, Katsanos A, Meier-Gibbons F, Irkec M, Boboridis KG, et al. The treatment of glaucoma using topical preservative-free agents: an evaluation of safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(4):453-66.
11. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2021:1-8.
12. Janulevičienė I, Derkač I, Grybauskienė L, Paulauskaitė R, Gromnickaitė R, Kuzmienė L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:103-9.

13. Ranno S, Sacchi M, Brancato C, Gilardi D, Lembo A, Nucci P. A prospective study evaluating IOP changes after switching from a therapy with prostaglandin eye drops containing preservatives to nonpreserved tafluprost in glaucoma patients. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:804730.
14. Konstas AG, Quaranta L, Katsanos A, Riva I, Tsai JC, Giannopoulos T, et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(12):1510-5.
15. Tokuda N, Kitaoka Y, Matsuzawa A, Tsukamoto A, Sase K, Sakae S, et al. Changes in Ocular Surface Characteristics after Switching from Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost to Preservative-Free Tafluprost or Benzalkonium Chloride-Preserved Tafluprost. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3540749.
16. Kim JM, Park SW, Seong M, Ha SJ, Lee JW, Rho S, et al. Comparison of the Safety and Efficacy between Preserved and Preservative-Free Latanoprost and Preservative-Free Tafluprost. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6).
17. Park SW, Lee J, Kook MS. Efficacy, Safety and Patient-Reported Outcomes with Preservative-Free (PF) Tafluprost or PF-Dorzolamide/Timolol Compared with Preserved Latanoprost: A Prospective Multicenter Study in Korean Glaucoma Patients with Ocular Surface Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2).
18. Hagraas SM, Al-Duwailah OKH, Nassief MA, Abdelhameed AG. Crossover randomized study comparing the efficacy and tolerability of preservative-free Tafluprost 0.0015% to Latanoprost 0.005% in patients with primary open-angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(9):2475-80.
19. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, Astakhov Y, Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:445-54.
20. Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, Marinopoulos K, Voudouragkaki IC, Panayiotou D, et al. 24-Hour Efficacy and Ocular Surface Health with Preservative-Free Tafluprost Alone and in Conjunction with Preservative-Free Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Open-Angle Glaucoma Patients Insufficiently Controlled with Preserved Latanoprost Monotherapy. *Adv Ther*. 2017;34(1):221-35.
21. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020;12(11):e11686.
22. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
23. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoff Mann EM. [Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening]. *Ophthalmologe*. 2020;117(11):1149-60.

24. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
25. Melancia D, Abegão Pinto L, Marques-Neves C. Cataract surgery and intraocular pressure. *Ophthalmic Res*. 2015;53(3):141-8.
26. Youngblood H, Hauser MA, Liu Y. Update on the genetics of primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019;188:107795.
27. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127.
28. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, 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; discussion 829-30.
29. Pfeiffer N. [Results of the "Ocular hypertension treatment study"]. *Ophthalmologe*. 2005;102(3):230-4.
30. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
31. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):563-74.
32. Killer HE, Pircher A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):924-30.
33. Höhn R, Pfeiffer N. Klassifikation, Genetik und Epidemiologie der Glaukome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(7):931-48.
34. Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *Int Ophthalmol*. 2019;39(7):1651-62.
35. Alvarado JA, Murphy CG. Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(12):1769-78.
36. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):154-60.
37. Nobl M, Mackert M. [Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(9):1139-55.
38. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma*. 2002;11(6):517-24.

39. Taghavi E, Daneshvar R, Noormohammadi Z, Modarresi SM, Sedaghat MR. Association of LOXL1 Gene Polymorphisms with Exfoliation Glaucoma Patients. *Iran J Public Health*. 2019;48(10):1827-37.
40. Aung T, Ozaki M, Lee MC, Schlötzer-Schrehardt U, Thorleifsson G, Mizoguchi T, et al. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nat Genet*. 2017;49(7):993-1004.
41. Aptel F, Weinreb RN, Chiquet C, Mansouri K. 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res*. 2016;55:108-48.
42. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
43. Miller E. Race and the risk of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(6):909-10.
44. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1640-5.
45. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(4):49.
46. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1319-24.
47. Kim KE, Oh S, Baek SU, Ahn SJ, Park KH, Jeoung JW. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):10056.
48. Schmidl D, Werkmeister R, Garhöfer G, Schmetterer L. [Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015;232(2):141-6.
49. Melgarejo JD, Eijgen JV, Wei D, Maestre GE, Al-Aswad LA, Liao CT, et al. Progression of functional and structural glaucomatous damage in relation to diurnal and nocturnal dips in mean arterial pressure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1024044.
50. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72-8.
51. Primus S, Harris A, Siesky BA, Guidoboni G. Diabetes: a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1621-2.
52. Skrzypecki J, Ufnal M, Szaflik JP, Filipiak KJ. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J*. 2019;26(1):8-12.
53. Keenan TD, Goldacre R, Goldacre MJ. Associations between obstructive sleep apnoea, primary open angle glaucoma and age-related macular degeneration: record linkage study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):155-9.

54. Grzybowski A, Och M, Kanclerz P, Leffler C, Moraes CG. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *J Clin Med.* 2020;9(3).
55. Huber-van der Velden KK. [Influence of Luxury Foodstuffs on Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(2):185-90.
56. Kim YW, Park KH. Exogenous influences on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(9):1209-16.
57. Konstas AG, Katsanos A, Quaranta L, Mikropoulos DG, Tranos PG, Teus MA. Twenty-four hour efficacy of glaucoma medications. *Prog Brain Res.* 2015;221:297-318.
58. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(6):643-62.
59. Zimmermann M, Giers BC, Beck A, Bell K, Zimmermann H, Hechtner M, et al. Short- and long-term agreement and reproducibility of 48-hours intraocular pressure measurements in glaucoma patients. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):262.
60. Ikegami K, Shigeyoshi Y, Masubuchi S. Circadian Regulation of IOP Rhythm by Dual Pathways of Glucocorticoids and the Sympathetic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):26.
61. Liu JH, Boulogny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(10):4439-42.
62. Shaw BR, Lewis RA. Intraocular pressure elevation after pupillary dilation in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(8):1185-8.
63. Atalay E, Tamçelik N, Arici C, Özkök A, Dastan M. The change in intraocular pressure after pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation glaucoma, primary open angle glaucoma, and eyes of normal subjects. *Int Ophthalmol.* 2015;35(2):215-9.
64. Patel P, Harris A, Toris C, Tobe L, Lang M, Belamkar A, et al. Effects of Sex Hormones on Ocular Blood Flow and Intraocular Pressure in Primary Open-angle Glaucoma: A Review. *J Glaucoma.* 2018;27(12):1037-41.
65. Ciulla L, Moorthy M, Mathew S, Siesky B, Verticchio Vercellin AC, Price D, et al. Circadian Rhythm and Glaucoma: What do We Know? *J Glaucoma.* 2020;29(2):127-32.
66. Weitzman ED, Henkind P, Leitman M, Hellman L. Correlative 24-hour relationships between intraocular pressure and plasma cortisol in normal subjects and patients with glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(10):566-72.
67. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012;47(2):66-80.
68. Ho H, Shi Y, Chua J, Tham YC, Lim SH, Aung T, et al. Association of Systemic Medication Use With Intraocular Pressure in a Multiethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):196-202.

69. Laspas P, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Larrosa JM, Fea A, Lemij H, et al. Three-Year Results of Hydrus Microstent with Phacoemulsification. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(6):440-2.
70. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1902-13.
71. Kung JS, Choi DY, Cheema AS, Singh K. Cataract surgery in the glaucoma patient. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(1):10-7.
72. Vizzeri G, Weinreb RN. Cataract surgery and glaucoma. Current opinion in ophthalmology. 2010;21(1):20-4.
73. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 1: Patient Examination. 2014. In: European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition [Internet]. PubliComm.
74. Gloster J, Perkins E. The validity of the Imbert-Fick law as applied to applanation tonometry. *Experimental eye research*. 1963;2(3):274-83.
75. Rüfer F. [Sources of error in Goldmann applanation tonometry]. *Ophthalmologe*. 2011;108(6):546-52.
76. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1572-5.
77. Dielemans I, Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Reliability of intraocular pressure measurement with the Goldmann applanation tonometer in epidemiological studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32(3):141-4.
78. Thorburn W. The accuracy of clinical applanation tonometry. *Acta ophthalmologica*. 1978;56(1):1-5.
79. Arora R, Bellamy H, Austin M. Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:605-10.
80. dos Santos MG, Makk S, Berghold A, Eckhardt M, Haas A. Intraocular pressure difference in Goldmann applanation tonometry versus Perkins hand-held applanation tonometry in overweight patients. *Ophthalmology*. 1998;105(12):2260-3.
81. Perkins ES. Hand-held applanation tonometer. *Br J Ophthalmol*. 1965;49(11):591-3.
82. Whitty HP. Trial results of a hand-held applanation apparatus. *Br J Ophthalmol*. 1969;53(10):664-9.
83. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc*. 1986;57(11):832-4.
84. Dunbar GE, Shen BY, Aref AA. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor: efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:875-82.

85. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, Tello C, Ritch R. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):793-7.
86. Liu JH, Weinreb RN. Monitoring intraocular pressure for 24 h. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(5):599-600.
87. Fogagnolo P, Orzalesi N, Ferreras A, Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2209-15.
88. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008;115(7):1123-9.e3.
89. Konstas AG, Quaranta L, Bozkurt B, Katsanos A, Garcia-Feijoo J, Rossetti L, et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther.* 2016;33(4):481-517.
90. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, Twa MD, Loving RT, Rex KM, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(13):2707-12.
91. Mansouri K, Weinreb RN. Ambulatory 24-h intraocular pressure monitoring in the management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):214-20.
92. Kesen MR, Spaeth GL, Henderer JD, Pereira ML, Smith AF, Steinmann WC. The Heidelberg Retina Tomograph vs clinical impression in the diagnosis of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):613-6.
93. Miglior S, Zeyen T, Hoffmann EM, Torri V, Rulli E, Floriani I, et al. Predictive value of heidelberg retina tomograph parameters for the development of glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):265-76.e1.
94. Harju M, Kurvinen L, Saari J, Vesti E. Change in optic nerve head topography in healthy volunteers: an 11-year follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):818-21.
95. Li H, Healey PR, Tariq YM, Teber E, Mitchell P. Symmetry of optic nerve head parameters measured by the heidelberg retina tomograph 3 in healthy eyes: the Blue Mountains Eye study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):518-23.e1.
96. Tatham AJ, Weinreb RN, Zangwill LM, Liebmann JM, Girkin CA, Medeiros FA. The relationship between cup-to-disc ratio and estimated number of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3205-14.
97. Tomlinson A, Phillips C. Ratio of optic cup to optic disc. In relation to axial length of eyeball and refraction. *The British journal of ophthalmology.* 1969;53(11):765.
98. Danesh-Meyer HV, Gaskin BJ, Jayusundera T, Donaldson M, Gamble GD. Comparison of disc damage likelihood scale, cup to disc ratio, and Heidelberg retina tomograph in the diagnosis of glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(4):437-41.



99. Bochmann F, Howell JP, Meier C, Becht C, Thiel MA. The disc damage likelihood scale (DDLS): interobserver agreement of a new grading system to assess glaucomatous optic disc damage. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009;226(4):280-3.
100. Valente C, D'Alessandro E, Lester M. Classification and Statistical Trend Analysis in Detecting Glaucomatous Visual Field Progression. *J Ophthalmol.* 2019;2019:1583260.
101. Forchheimer I, de Moraes CG, Teng CC, Folgar F, Tello C, Ritch R, et al. Baseline mean deviation and rates of visual field change in treated glaucoma patients. *Eye (Lond).* 2011;25(5):626-32.
102. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(Suppl 1):1-169.
103. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud JM, El Chehab H, Delbarre M, Chiquet C, et al. Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma - ProgF study 1. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):e615-20.
104. Werner EB, Petrig B, Krupin T, Bishop KI. Variability of automated visual fields in clinically stable glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(6):1083-9.
105. Diaz-Aleman VT, Anton A, de la Rosa MG, Johnson ZK, McLeod S, Azuara-Blanco A. Detection of visual-field deterioration by Glaucoma Progression Analysis and Threshold Noiseless Trend programs. *British Journal of Ophthalmology.* 2009;93(3):322-8.
106. Seol BR, Jeoung JW, Park KH. Changes of visual-field global indices after cataract surgery in primary open-angle glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60(6):439-45.
107. Cho JW, Sung KR, Yun SC, Na JH, Lee Y, Kook MS. Progression detection in different stages of glaucoma: mean deviation versus visual field index. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(2):128-33.
108. Pereira ML, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS, Kwon YH. Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2232-40.
109. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-79.
110. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd006539.
111. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(6):615-26.
112. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma.* 1997;6(2):133-8.
113. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005;112(7):1177-85.

114. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, Holló G, Katsanos A, Denis P, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1445-60.
115. Ishida N, Odani-Kawabata N, Shimazaki A, Hara H. Prostanoids in the therapy of glaucoma. *Cardiovasc Drug Rev.* 2006;24(1):1-10.
116. Arranz-Marquez E, Teus MA. Prostanoids for the management of glaucoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(6):801-8.
117. Lee AJ, McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:741-64.
118. Dikopf MS, Vajaranant TS, Edward DP. Topical treatment of glaucoma: established and emerging pharmacology. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(9):885-98.
119. Yu A, Welge-Lüssen U. [Mechanisms, clinical profile and role of prostaglandin and prostamide analogues in antiglaucomatous therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2013;230(2):127-32.
120. Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(1):15-20.
121. Xing Y, Zhu L, Zhang K, Huang S. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229682.
122. Inoue K, Setogawa A, Tomita G. Nonresponders to Prostaglandin Analogs Among Normal-Tension Glaucoma Patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(2):90-6.
123. Gandolfi SA, Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology.* 2003;110(3):609-14.
124. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl1:S93-105.
125. Perry CM, McGavin JK, Culy CR, Ibbotson T. Latanoprost : an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2003;20(8):597-630.
126. Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(3):401-3.
127. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):602-4.
128. Bean G, Reardon G, Zimmerman TJ. Association between ocular herpes simplex virus and topical ocular hypotensive therapy. *J Glaucoma.* 2004;13(5):361-4.

129. Zimmerman TJ, Stewart WC. Intraocular pressure, safety, and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from monotherapy treatments. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003;19(5):405-15.
130. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1967-85.
131. Larsson LI, Mishima HK, Takamatsu M, Orzalesi N, Rossetti L. The effect of latanoprost on circadian intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S90-6.
132. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-34.
133. Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M, Konstas AGP. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs.* 2018;78(1):39-64.
134. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341-9.
135. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sng CC, Wong HT, Yip LW, et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48(12):1585-93.
136. Rao S, Narayanan PV. A Randomised Open Label Comparative Clinical Trial on the Efficacy of Latanoprost and Timolol in Primary Open Angle Glaucoma. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(1):Fc13-5.
137. Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34(8):755-64.
138. Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol.* 1997;41 Suppl 2:S105-10.
139. Eyawo O, Nachegea J, Lefebvre P, Meyer D, Rachlis B, Lee CW, et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:447-56.
140. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16597.
141. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, Mimaud V, Berdeaux G. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(3):601-8.
142. Denis P, Baudouin C, Bron A, Nordmann JP, Renard JP, Rouland JF, et al. First-line latanoprost therapy in ocular hypertension or open-angle glaucoma patients: a 3-month efficacy analysis stratified by initial intraocular pressure. *BMC Ophthalmol.* 2010;10:4.

143. Ishibashi S, Hirose N, Tawara A, Kubota T. Effect of latanoprost on the diurnal variations in the intraocular and ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2006;15(5):354-7.
144. Quaranta L, Pizzolante T, Riva I, Haidich AB, Konstas AG, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure and blood pressure levels with bimatoprost versus latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(9):1227-31.
145. Costagliola C, Parmeggiani F, Virgili G, Lamberti G, Incorvaia C, Perri P, et al. Circadian changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after timolol or latanoprost in Caucasians with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(3):389-96.
146. Swymer C, Neville MW. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1506-10.
147. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008;242:14-9.
148. Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:163-70.
149. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res*. 2004;78(4):767-76.
150. Liu Y, Mao W. Tafluprost once daily for treatment of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:7-14.
151. Erb C, Lanzl I, Seidova SF, Kimmich F. Preservative-free tafluprost 0.0015% in the treatment of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2011;28(7):575-85.
152. Rossi GC, Pasinetti GM, Raimondi M, Ricciardelli G, Scudeller L, Blini M, et al. Efficacy and ocular surface tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015%: a 6-month, single-blind, observational study on naïve ocular hypertension or glaucoma patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(4):519-25.
153. Milla E, Stirbu O, Rey A, Duch S, Buchacra O, Robles A, et al. Spanish multicenter tafluprost tolerability study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):826-31.
154. Lanzl I, Hamacher T, Rosbach K, Ramez MO, Rothe R, Růžicková E, et al. Preservative-free tafluprost in the treatment of naive patients with glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:901-10.
155. Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K, Saarela V, Liinamaa J, Uusitalo H, et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of

tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014;31(12):1228-46.

156. Seo du R, Ha SJ. Comparison of Ocular Pulse Amplitude Lowering Effects of Preservative-Free Tafluprost and Preservative-Free Dorzolamide-Timolol Fixed Combination Eyedrops. *Biomed Res Int.* 2015;2015:435874.

157. Cho SY, Kim YY, Yoo C, Lee TE. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60(1):27-34.

158. Chabi A, Varma R, Tsai JC, Lupinacci R, Pigeon J, Baranak C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(6):1187-96.

159. Rossi GCM, Scudeller L, Lumini C, Mirabile AV, Picasso E, Bettio F, et al. An in vivo confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy. *Sci Rep.* 2019;9(1):4282.

160. Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:623-31.

161. Bestehorn K. Prospektive und retrospektive Studien – ein Überblick. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, editors. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 83-5.

162. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(1):12-9.

163. Cheng KKW, Tatham AJ. Spotlight on the Disc-Damage Likelihood Scale (DDLs). *Clin Ophthalmol.* 2021;15:4059-71.

164. Zeyen T, Roche M, Brigatti L, Caprioli J. Formulas for conversion between Octopus and Humphrey threshold values and indices. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology.* 1995;233(10):627-34.

165. Papp A, Kis K, Németh J. Conversion formulas between automated-perimetry indexes as measured by two different types of instrument. *Ophthalmologica.* 2001;215(2):87-90.

166. Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *Lancet.* 2005;365(9459):599-609.

167. Sousa MC, Biteli LG, Dorairaj S, Maslin JS, Leite MT, Prata TS. Suitability of the Visual Field Index according to Glaucoma Severity. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015;9(3):65-8.

168. Lim R. The surgical management of glaucoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(2):213-31.

169. Aptel F, Tamisier R, Pépin JL, Mottet B, Hubanova R, Romanet JP, et al. Hourly awakening vs continuous contact lens sensor measurements of 24-hour intraocular pressure:

effect on sleep macrostructure and intraocular pressure rhythm. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(10):1232-8.

170. Sihota R, Saxena R, Gogoi M, Sood A, Gulati V, Pandey RM. A comparison of the circadian rhythm of intraocular pressure in primary phronic angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma and normal eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53(4):243-7.

171. Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-Reported Nonadherence with Glaucoma Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019;35(4):223-8.

172. 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):126-37.

173. Kouassi Rebours AC, Kouassi FX, Soumahoro M, Koman Chiatse Ellalie CE, Alla Ngoran Siméon KRA, Agbohoun RP. [Comparison of Goldmann tonometry with air-puff tonometry. A study of 159 patients in Abidjan]. *J Fr Ophtalmol.* 2021;44(1):41-7.

174. Konstas AG, Quaranta L, Mikropoulos DG, Nasr MB, Russo A, Jaffee HA, et al. Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(1):26-32.

175. 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):1743-52.

176. 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. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):80-4.

## 8 Anhang

Kohorte	Anzahl intraokularer Druckmessungen 08:00 Uhr
Tafluprost (Taflotan® sine)	7
Latanoprost (Xalatan®)	18

Tabelle 30: Anzahl der vorliegenden intraokularen Druckmessungen am 3. Tag des Tagestensioprofils

Uhrzeit intraokulare Druckmessung 3. Tag des Tagestensioprofils	Kohorte	Mittelwert intraokularer Druck (SD) (in mmHg)	Minimum intraokularer Druck (in mmHg)	Maximum intraokularer Druck (in mmHg)	Median intraokularer Druck (in mmHg)
08:00 Uhr	Tafluprost (Taflotan® sine)	15,4 (3,4)	11,0	21,0	14,0
08:00 Uhr	Latanoprost (Xalatan®)	13,6 (3,4)	9,0	23,0	14,0

Tabelle 31: Intraokulare Druckwerte am 3. Tag des Tagestensioprofils pro Kohorte

Uhrzeit intraokulare Druckmessung 3. Tag des Tagestensioprofils	Differenz des Mittelwertes des intraokularen Drucks (Latanoprost - Tafluprost) (in mmHg)
08:00 Uhr	-1,8

Tabelle 32: Differenz der Mittelwerte der intraokularen Druckwerte zwischen Tafluprost (Taflotan sine®) und Latanoprost (Xalatan®) zu den Messzeitpunkten am 3. Tag des Tagestensioprofils

## **9 Danksagung**

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation sowie für die durchweg freundliche Betreuung.

Ebenfalls möchte ich mich beim IMBEI für die statistische Beratung bedanken.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich immer wieder ermutigt und unterstützt haben.



## 10 Tabellarischer Lebenslauf

Name	Katharina Theresa Rauschkolb-Olk
Geburtsdatum	30.10.1997
Geburtsort	Mainz
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulbildung	
2003-2007	Albert-Schweitzer-Schule, Ginsheim (Grundschule)
2007-2015	Immanuel-Kant-Schule, Rüsselsheim (Gymnasium)
01/2013-12/2013	Auslandsschuljahr Onehunga Highschool, Auckland, Neuseeland
Studium	
10/2015-11/2022	Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Praktika/Famulaturen/Praktisches Jahr	
07/2015-09/2015	Krankenpflegepraktikum an der Universitätsmedizin Mainz, Station für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie
09/2016	Krankenpflegepraktikum an der Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
02/2018-03/2018	Famulatur Allgemeinmedizin Praxis Dr. med. Dorothea Krallinger
08/2018-09/2018	Famulatur Augenheilkunde Augenärzte Ingelheim Gemeinschaftspraxis
02/2020-03/2020	Famulatur Augenheilkunde Augenklinik des Klinikum Darmstadt
08/2020-09/2020	Famulatur Innere Medizin Krankenhaus Ingelheim, Abteilung Innere Medizin
11/2021-10/2022	Praktisches Jahr an der Universitätsmedizin Mainz Abteilungen Chirurgie, Innere Medizin, Augenheilkunde
Berufliche Tätigkeiten	
Seit 03/2023	Assistenzärztin Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universitätsmedizin Mainz

Sonstige Tätigkeiten

04/2018-09/2021

Pflegehelferin in der Notaufnahme der Augen- und HNO-  
Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz