

Travoprost, ein neues Prostaglandin-Analogon zur Glaukombehandlung

A. Hommer¹, V. Huber-Spitzky¹ und St. Kaminski²

¹ Augenabteilung, Krankenanstalt „Sanatorium Hera“, Wien

² Univ.-Klinik für Augenheilkunde und Optometrie Wien

Zusammenfassung. Mit Travoprost 0,004% steht uns ein weiteres sehr potentes Antiglaukomatogramm zur Verfügung. Mit der einmal täglichen Gabe abends ist in der Monotherapie eine Drucksenkung von zumindest 30% des Ausgangswertes zu erwarten. Dies ist deutlich besser als mit topischen Betablockern. Im Vergleich zu Latanoprost ist eine zumindest gleichwertige Effektivität zu erwarten. Die additive Drucksenkung zu Betablockern und Brimonidin erweitert die Einsatzmöglichkeiten beträchtlich. Als einziger, aber nicht zu vernachlässigender Nachteil ist die doch deutlich höhere Inzidenz der Bindehauthyperämie zu erwähnen. Die Patienten sollen dahingehend vor Therapiebeginn aufgeklärt werden. Die Toleranz diesbezüglich ist dann deutlich verbessert.

Schlüsselwörter: Intraokularer Druck, Travoprost, Prostaglandine, Offenwinkelglaukom, okuläre Hypertension.

Travoprost, a new prostaglandin analogue for glaucoma treatment

Summary. Travoprost – given qd in the evening –, as an esterified PGF_{2α} analogue is a highly selective potent prostaglandin-F-receptor agonist. It is superior to *Timolol* 0.5% b. i. d.

(8.0–8.9 mm Hg vs 6.3–7.9 mm Hg) and at least as *equally* effective in lowering the intraocular pressure compared to *Latanoprost* (0.005%) in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. It is given once daily in the evening. The most frequent reported treatment related adverse event is ocular hyperemia in a *predominantly* mild to moderate grading. Eye lash changes and iris hyperpigmentation is observed approximately in the same rate as *Latanoprost*.

Key words: Intraocular pressure, Travoprost, prostaglandines, open-angle glaucoma, ocular hypertension.

Einleitung

Prostaglandine wurden als drucksenkende Medikamente Mitte der Neunzigerjahre eingeführt. Die erste zugelassene Wirksubstanz war Unoproston 1994 in Japan, seit 1996 steht Latanoprost weltweit für die klinische Anwendung zur Verfügung. Als Neuentwicklung kommt in diesem Jahr das synthetische PGF_{2α}-Analogon Travoprost 0,004% auf den Markt. Im Folgenden wird, aufbauend auf den bisher vorliegenden Studien, einerseits der Wirkmechanismus erklärt, andererseits werden die Arbeiten über Wirkung als Monotherapie

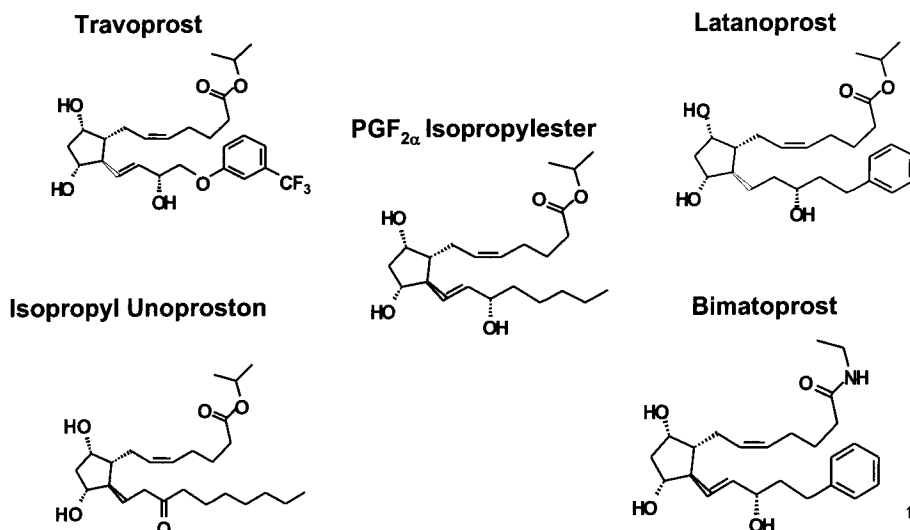


Abb. 1. Chemische Strukturen der Prostaglandin-Analoga im Vergleich mit PGF_{2α}-Isopropylester

und Kombinationstherapie sowie das bisher bekannte Nebenwirkungsprofil zur Bewertung des Stellenwertes von Travoprost für den praktizierenden Augenarzt diskutiert.

Strukturwirkungsbeziehungen der Prostaglandin-Analoga

Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) stellt einen natürlich vorkommenden Abkömmling der Arachidonsäure dar, fungiert als potenter FP-Rezeptor-Agonist und senkt den intraokulären Druck durch Erhöhung des Kammerwasserabflusses über trabekuläre und uveosklerale Wege. $PGF_{2\alpha}$ kann jedoch selbst nicht als Antiglukomatosum eingesetzt werden, weil es einerseits praktisch nicht durch die Kornea penetriert und andererseits durch seine Nichtselektivität gleichzeitig andere, unerwünschte Prostaglandin-Rezeptoren aktiviert, und dadurch ernsthafte Nebenwirkungen hervorgerufen werden [1].

Strukturell leitet sich Travoprost wie alle anderen synthetischen Prostaglandin-Analoga direkt von $PGF_{2\alpha}$ ab, wobei durch entsprechende Modifikationen am $PGF_{2\alpha}$ -Molekül sowohl die Penetrationsfähigkeit durch die Kornea als auch die für den klinischen Einsatz als Antiglukomatosum notwendige Selektivität erzielt wird [2].

In Abb. 1 sind die im klinischen Einsatz befindlichen Prostaglandin-Analoga Travoprost, Latanoprost, Isopropyl

Unoproston und Bimatoprost (ein Prostanoid) im Vergleich zu $PGF_{2\alpha}$ -Isopropylester dargestellt. Alle Substanzen zeigen die folgenden gemeinsamen Strukturmerkmale: einen fünf-gliedrigen Ring, der 2 Hydroxyl-Gruppen trägt und an dem außerdem zwei Ketten hängen, die α -Kette („die obere“) und die β -Kette („die untere“) [3].

Die α -Ketten sind bei allen Substanzen völlig ident, lediglich Bimatoprost liegt nicht als Isopropylester, sondern als N-Ethylamid („Prostanoid“) vor. Die so erhaltenen Derivate penetrieren nun im Gegensatz zu den freien Säuren wesentlich besser durch die Hornhaut, zeigen aber selbst als Prodrugs keine Aktivität als FP-Agonisten, sondern werden erst wieder durch entsprechende Enzyme der Kornea zu den aktiven freien Säuren hydrolysiert.

Für Bimatoprost wird ein eigenständiger Wirkmechanismus an bisher uncharakterisierten Prostanoidrezeptoren angenommen [4]. Andererseits zeigen Laboruntersuchungen an humanen und bovinen Hornhautpräparaten, dass innerhalb von 24 Stunden durch Amidaseaktivität pro Gramm Gewebe 40 μ g der freien Bimatoprost-Säure entstehen, welche pharmakologisch als herkömmlicher FP-Agonist imponiert (siehe Abb. 2 und Tabelle 1) [5]. Inwieweit am Menschen Bimatoprost ausschließlich als Prostanoid augendrucksenkend wirksam ist, wird noch Gegenstand zahlreicher Unter-

Tabelle 1. Bindungsaffinität der FP-Agonisten an ausgewählten Prostaglandinrezeptoren

Rezeptor-Bindungsaffinität (K_i , nM)							
Substanz	FP	DP	EP 1	EP 3	EP 4	IP	TP
Travoprost (Säure)	52 \pm 2	46,000	9,540	3,500	41,000	> 90,000	> 120,000
$PGF_{2\alpha}$	129 \pm 12	18,000	600	24	400	500,000	200,000
Latanoprost (Säure)	92 \pm 14	26,000	2,000	7,900	75,000	> 90,000	> 60,000
Unoproston (Säure)	5649 \pm 893	> 43,000	12,000	15,200	22,000	> 30,000	> 30,000
Bimatoprost (Säure)	83	> 90,000	95	1,270	26,000	> 100,000	> 100,000

Adapted from M. R. Hellberg, et al., J. Ocular Pharm. Ther. 17(5): 421–432 (2001); Data on File, ALCON Labs. Inc.

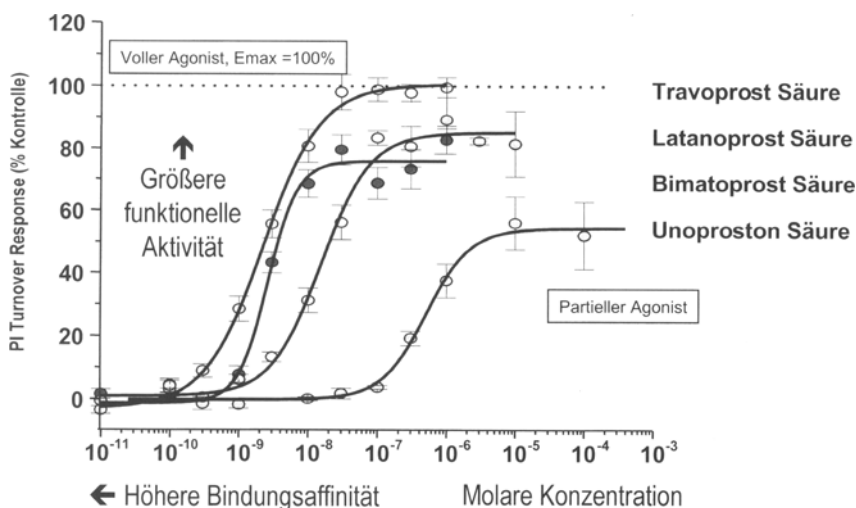


Abb. 2. Funktionelle Aktivität von Travoprost und anderen FP-Agonisten.

(Adapted from B. W. Griffin, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281[2]: 845–85 [1997] and M. R. Hellberg, et al., J. Ocular Pharm. Ther. 17[5]: 421–432 [2001]; Data on File, ALCON Labs. Inc.)

suchungen sein. Eine Identifizierung der entsprechenden Rezeptoren, die für die klinische Wirksamkeit verantwortlich zeichnen sollen, ist noch ausständig.

Zum Teil erheblich unterscheiden sich die β -Ketten der verschiedenen Analoga, wodurch primär die Differenzierung der Präparate in pharmakologischer Potenz und Selektivität bedingt ist. Außer Unoproston weisen alle synthetischen Analoga eine aliphatische Seitenkette mit Hydroxyl-Gruppe und aromatischem Ring auf, welcher bei Travoprost zusätzlich noch eine Trifluormethylgruppe trägt und über eine Sauerstoffbrücke mit dem aliphatischen Teil der β -Kette verbunden ist [2].

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Travoprost

In vitro besitzt Travoprost-Säure mit einer Hemmkonstante K_i von 52 ± 2 nM die größte Bindungsaffinität zum Prostaglandin-FP-Rezeptor (Tabelle 1) [1]. Die Affinität korreliert mit dem Kehrwert der Hemmkonstante, das heißt, je kleiner die K_i , desto größer die Affinität [6].

Als echter Vollagonist zeigt Travoprost auch die höchste funktionelle Potenz (gemessen wurde die Stimulierung der Inositol-Phosphat-Synthese in Swiss-3T3-Zellen, Travoprost- $E_{\max} = 100\%$) unter allen bisher erwähnten $PGF_{2\alpha}$ -Analoga, ohne nennenswerte Affinität oder Aktivität an anderen Rezeptoren (Abb. 2) [2].

Diese pharmakologischen Eigenschaften begründen weitgehend das klinische Profil von Travoprost und seine Differenzierung von Latanoprost.

In vivo wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Travoprost mit Hilfe der laserinduzierten okulären Hypertension am Affen untersucht. Diese betrug je nach Frequenz der Verabreichung und gewählter Konzentration bis zu 30% [1].

In zwei unabhängigen Dosisfindungsstudien am Menschen wurde Travoprost in steigenden Konzentrationen bis zu 60 Mikrogramm pro Milliliter (0,006%), jeweils einmal täglich, verabreicht. Das Dosiswirkungs-Plateau von Travoprost und damit die optimale Stärke für den klinischen Einsatz wurde bei einer Konzentration von 40 Mikrogramm pro Milliliter (0,004%) bestimmt [7]. In die weitere Entwicklung wurde zwar auch noch eine niedrigere Konzentration (0,0015%) mitgeführt, welche jedoch nicht die Marktreife erlangte. In allen Phase-III-Studien wurde Travoprost einmal täglich am Abend verabreicht. Dies entspricht auch der empfohlenen Dosierung laut Fachinformation.

Travoprost wird als Isopropylester-Prodruq nach topischer okulärer Gabe durch Esterasen in der Kornea rasch zur biologisch aktiven Säure hydrolysiert. Die Senkung des intraokulären Drucks tritt ungefähr 2 Stunden nach dem Eintropfen ein, die maximale Wirkung nach 12 Stunden. Die Drucksenkung hält mindestens 24 Stunden an. Studien am Kaninchen ergaben ein bis zwei Stunden nach der topischen Applikation von Travoprost maximale Wirkstoffspiegel von 20 ng/g freie Säure im Kammerwasser. Die Kammerwasserkonzentration nahm mit einer Halbwertszeit von ungefähr 1,5 Stunden ab.

30 Minuten nach dem Eintropfen werden beim Menschen Plasma-Spitzenkonzentrationen von maximal 25 pg/ml erreicht. Die Elimination erfolgt schnell, die Plasmawerte liegen bereits eine Stunde später unter der Nachweisgrenze von 10 pg/ml.

Nach subkutaner Gabe von 0,1 mg/kg Travoprost wurden 95% der Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden und zu 34% in Harn und 61% in Fäzes identifiziert [2].

Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance nicht weniger als 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig [8].

Klinisches Profil von Travoprost

Das klinische Studienprogramm von Travoprost mit insgesamt ca. 2.800 Patienten beinhaltet neben den beiden bereits erwähnten Dosisfindungsstudien vier multizentrische Doppelblindstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Travoprost. Drei der vier Studien in Phase III wurden ausschließlich in US-amerikanischen Zentren durchgeführt, die vierte wurde hauptsächlich in Europa implementiert.

Wirksamkeit in Monotherapie

Vergleich Travoprost vs. Timolol

Mit Travoprost 40 mcg/ml einmal täglich (abends) wurden in der europäischen Studie ($n = 573$ Patienten, ca. 98% weiße Rasse) Drucksenkungen bis zu 9 mmHg (33%) erzielt. Im Durchschnitt wurde der intraokulare Druck (IOD) mit Travoprost um 8,0 bis 8,9 mmHg gesenkt, das war signifikant ($p \leq 0,0001$) stärker als in der Timolol-0,5%-Vergleichsgruppe mit einer Drucksenkung von 6,3–7,9 mmHg bei zweimal täglicher Gabe [9].

Bei 63,3% der Travoprost-Patienten, aber nur 47,1% in der Timolol-Gruppe konnte ein IOD von 17 mmHg oder darunter bzw. eine Senkung vom Ausgangswert um mindestens 30% erzielt werden. Auch diese Werte unterscheiden sich mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,0001$) [2].

Vergleich Travoprost vs. Latanoprost [10]

In einer zwölfmonatigen, prospektiven, doppelt maskierten randomisierten Parallelgruppenstudie an 801 Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension wurde Travoprost 40 mcg/ml einmal täglich (abends) und 15 mcg/ml einmal täglich (abends) mit Latanoprost 0,005% einmal täglich (abends) und Timolol 0,5% zweimal täglich verglichen. Die mittleren Ausgangsdruckwerte lagen je nach Tageszeit zwischen 24,1 und 27,0 mmHg und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte jeweils um 8 Uhr und 20 Uhr, wobei die Studienmedikation für die Patienten zur Maskierung in den drei Prostaglandin-Armen in der Früh Placebo enthielt. Die Druckmessungen an den Kontrolltagen (jeweils nach 0,5, 1,5, 3, 4,5, 6, 9 und 12 Monaten) erfolgten um 8 Uhr (unmittelbar vor Verabreichung der Morgendosis), 10 Uhr und 16 Uhr (unmittelbar vor Verabreichung der Abenddosis).

Ergebnisse: Nach 0,5 Monaten lag der durchschnittliche IOD um 16 Uhr (20 Stunden nach dem Eintropfen) in der Travoprost-40-mcg/ml-Gruppe bei 17,5 mmHg und damit um 1,2 mmHg niedriger (mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,0012$) als bei den Latanoprost-Patienten (18,7 mmHg). Bei den Folgekontrollen lagen alle weiteren durchschnittlichen IOD-Werte in der Travoprost-40-mcg/ml-Gruppe stets numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant,

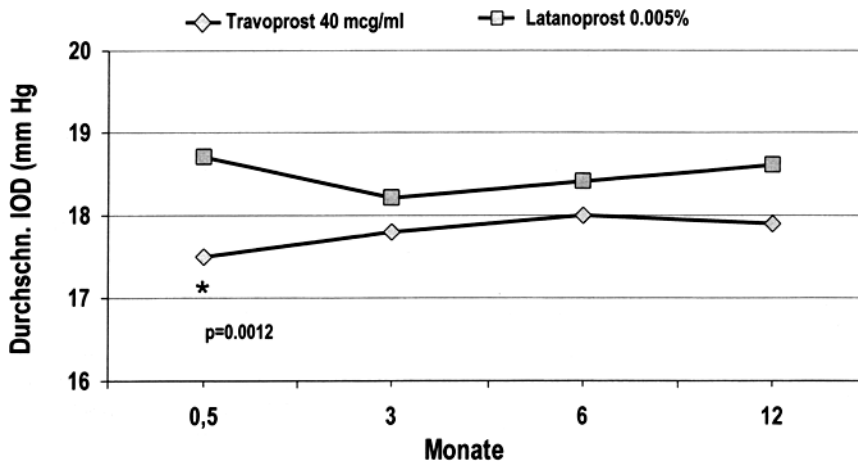


Abb. 3. Travoprost vs. Latanoprost. Durchschnittlicher IOD um 16 Uhr. (Adapted from Netland, P. A., et al, Am. J. Ophthalmol. 132[4]: 472–484 [2001].)

unter jenen von Latanoprost (17,5–18,0 mmHg vs. 18,2–18,6 mmHg; Abb. 3).

Betrachtet man die gepoolten IOD-Werte um 8, 10 und 16 Uhr, so ergeben sich stets niedrigere Druckwerte für Travoprost 40 mcg/ml als für Latanoprost 0,005%, welche aber lediglich um 16 Uhr statistische Signifikanz erreichen (17,7 mmHg vs. 18,5 mmHg; p = 0,0191; Abb. 4).

Die Responderraten (nach Definition: IOD-Werte ≤ 17 mmHg oder IOD-Senkung vom Ausgangswert um ≥ 30%) unterschieden sich ebenfalls mit statistischer Signifikanz: 54,7% der Patienten in der Travoprost-40-mcg/ml-Gruppe erreichten dieses Kriterium im Vergleich zu 49,6% der Latanoprost-Patienten (p = 0,0430).

Bemerkenswert ist der Umstand, dass Travoprost in der Subgruppe der afroamerikanischen Patienten in dieser Studie besonders gut wirkte: Die IOD-Senkung war in dieser Patientenpopulation um bis zu 2,4 mmHg bzw. 4,6 mmHg stärker ausgeprägt als mit Latanoprost bzw. Timolol. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese Subanalyse auf Daten von jeweils nur 40–49 Patienten pro Arm beruht und deshalb diese Ergebnisse erst in großangelegten prospektiven Studien nachvollzogen werden müssen. Erste Erklärungsmodelle beziehen Überlegungen zur Phenotypie, genetische Faktoren sowie die Rolle der Irispigmentierung ein. Für die Anwendung von Travoprost in Österreichs Augenordinationen und

Krankenhäusern hat dies aber vermutlich ohnehin eher eine untergeordnete Bedeutung.

Wirksamkeit in der Kombinationstherapie

Travoprost wurde in klinischen Studien auch in Kombination mit Timolol [11] sowie Brimonidin [12] untersucht.

Da in der zu einem frühen Entwicklungszeitpunkt durchgeführten Brimonidin/Travoprost-Kombinationsstudie Travoprost einerseits in der nicht marktgeführten Dosierung von 15 mcg/ml und darüber hinaus zweimal täglich verabreicht worden war, können aus heutiger Sicht keine definitiven Schlüsse bezüglich der Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie unter Verwendung der zugelassenen Dosierungen gezogen werden. Jedenfalls wurden stärkere IOD-Senkungen in der Brimonidin/Travoprost-Kombination beobachtet, als mit Travoprost alleine, bei guter Verträglichkeit und Sicherheit. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: okuläre Hyperämie und Blepharitis: je 12%.

Die Verabreichung von Travoprost einmal täglich (abends), zusätzlich zu Timolol 0,5% zweimal täglich, wurde hingegen in einer aussagekräftigen placebokontrollierten 6-Monats-Studie untersucht. 427 Patienten, die auf eine 3-wöchige Timolol-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten und im Schnitt noch immer einen IOD von ca. 25 mmHg aufwiesen, erhielten zusätzlich zu Timolol 0,5% b.i.d. Travoprost (einmal täglich am Abend). Mit Travoprost

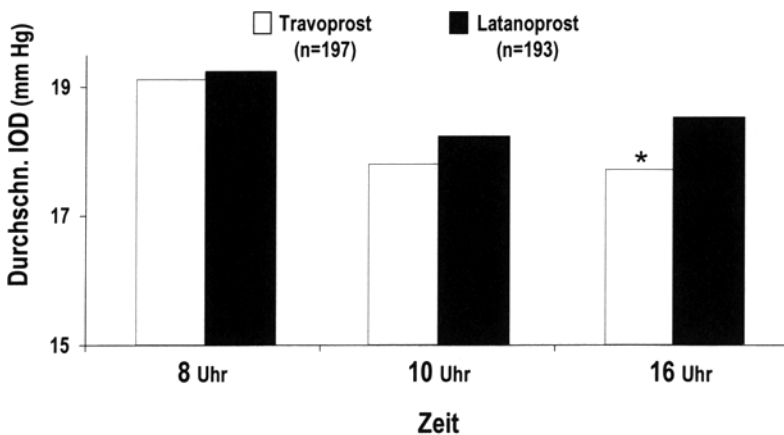


Abb. 4. Travoprost vs. Latanoprost. Durchschnittlicher IOD, alle Kontrolltage gepoolt. (Adapted from Netland, P. A., et. al, Am. J. Ophthalmol. 132(4): 472–484 [2001].)

*p=0.0191

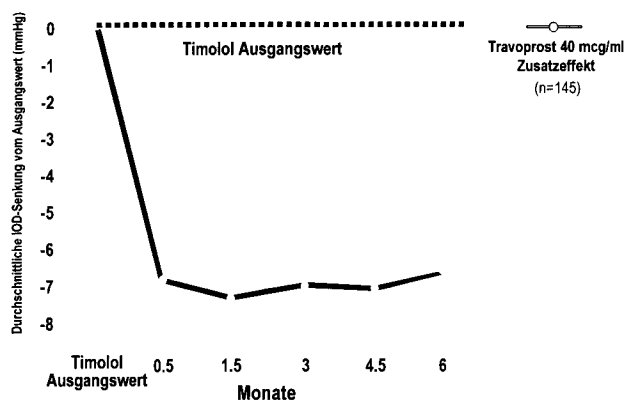


Abb. 5. Travoprost zusätzlich zu Timolol. Durchschnittliche zusätzliche IOD-Senkung um 8 Uhr. (Adapted from Orengo-Nania, S., et. al, Am. J. Ophthalmol. 132[6]: 860-868 [2001].)

40 mcg/ml konnte eine starke zusätzliche IOD-Senkung um bis zu 7,2 mmHg erzielt werden (Abb. 5).

48,0% der Patienten erreichten mit dieser Kombination einen Druck von 17 mmHg oder eine IOD-Senkung um mindestens 30%, während dies lediglich in 10% bei Fortführung der Timolol-Monotherapie (+Placebogabe am Abend) innerhalb der 6 Studienmonate der Fall war.

Sicherheit und Verträglichkeit von Travoprost [2]

Es traten in klinischen Studien keine ernsthaften ophthalmologischen oder systemischen Nebenwirkungen auf, die mit Travoprost in direktem Zusammenhang standen.

Die Hyperämie, die man bereits von anderen Prostaglandin-Analoga kennt, stellte auch die Hauptnebenwirkung von Travoprost dar. Eine FP-Rezeptor-vermittelte Hyperämie kann als kosmetischer Effekt betrachtet werden, weil sie durch eine reine Vasodilatation der konjunktivalen Gefäße bedingt ist und nicht als Folge von entzündlichen oder allergischen Prozessen zu werten ist. Sie wurde unter Travoprost in allen Studien zwar bei jedem zweiten bis dritten Patienten beobachtet, war jedoch bei mehr als 90% der Patienten leicht ausgeprägt und nahm mit Fortdauer der Behandlung ab. Lediglich 2,5% brachen die Therapie wegen einer Hyperämie ab. Im Vergleich zu Latanoprost trat diese Nebenwirkung in der direkten Vergleichsstudie unter Travoprost deutlich häufiger auf (49,5% vs. 27,6%). Dies ist im Einklang mit dem Unterschied in der pharmakologischen Aktivität und der damit verbundenen größeren Potenz und möglicherweise leicht stärkeren klinischen Wirksamkeit von Travoprost zu erklären.

Die von der Latanoprost-Therapie hinlänglich bekannte Veränderung des Wimpernwachstums („dunkler, länger, dicker, mehr“) wurde auch unter Travoprost mittels computerunterstützter Fotodokumentation häufiger festgestellt, führte jedoch in weniger als 1% der Fälle zu Beschwerden durch Patienten. Die Trichiasis und Distichiasis stellen somit eher ein kosmetisches Problem dar.

Eine Veränderung der Irispigmentierung wurde in der amerikanischen 12-Monats-Studie unter Travoprost 40 mcg/ml etwas seltener beobachtet als unter Latanoprost (3,1% vs. 5,2%) und trat in den anderen Studien weniger bis gar nicht auf. Insgesamt ergibt sich für diese Nebenwirkung unter Travoprost 40 mcg/ml eine Inzidenz von 2–3%. Langzeitbeobachtungen fehlen aber noch.

Diskussion

Aufgrund der exzellenten Drucksenkung mit nur einmal täglicher Gabe, der relativ harmlosen und meist reversiblen lokalen Nebenwirkungen und sehr seltener systemischer Nebenwirkungen werden Prostaglandine weltweit immer häufiger als Ersttherapie eingesetzt. Travoprost 0,004% senkt in der Monotherapie den IOD deutlich besser als der bisherige „gold Standard“ Betablocker. Im Vergleich zu Latanoprost wird zwar eine ebenfalls bessere Drucksenkung postuliert, diese ist aber nur bei der 16-Uhr-Messung festzustellen. Es gibt keine Messdaten von anderen Nachmittagszeiten oder am Abend, bei denen ein statistisch signifikant besserer drucksenkender Effekt bewiesen wird. Eine Messung zu anderen Nachmittags- und Abendzeiten würde den stärkeren drucksenkenden Effekt überzeugend bestätigen.

Der bessere drucksenkende Effekt von Travoprost 0,004% bei Afroamerikanern ist ungeklärt. Er ist aber aufgrund der höheren Inzidenz, des bekannt rapideren Krankheitsverlaufs bei dieser Population und der höheren Erblindungsrate nicht ganz verwunderlich und möglicherweise genetischer Natur [13, 14].

Ein Vorteil im Vergleich zu Latanoprost ist die Lagerung von Travoprost bei Zimmertemperatur. Latanoprost soll im ungeöffneten Zustand im Eiskasten aufgehoben werden. Die Wimpernveränderungen sind dosisabhängig und führen wohl kaum zum Abbruch der Therapie mit Travatan. Anders stellt sich die Situation bei der Bindehauthyperämie dar. Diese ist zwar in der Intensität meist nur gering bis moderat, aber mit 38–50% der Patienten doch sehr häufig. Die Veränderungen sind meist als reaktive Hyperämie zu werten, allergische Reaktionen sind nur selten zu diagnostizieren. Die Erfahrung zeigt, dass einerseits ein aufklärendes Gespräch mit dem Patienten vor Therapiebeginn die Beschwerden über die Rötung deutlich reduziert und andererseits diese lokale unerwünschte Wirkung im Laufe der Zeit auch bei Nichtabsetzen der Medikation interessanterweise deutlich geringer wird. Es gibt in den bisher vorliegenden Studien keine Berichte über Makulaödem und Iritis. Wir haben aber auch keine detaillierten Informationen, ob solche Risikopatienten bisher kontrolliert behandelt wurden.

Literatur

- Hellberg MR, Sallee V, McLaughlin MA et al (2001) Preclinical efficacy of Travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist. *J Ocular Pharm Ther* 17(5): 421–432
- Data on File, ALCON Laboratories, Inc.
- Sharif NA, Davis TL, Williams GW (1999) [³H]AL-5848 ([³H]9β-(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of Travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. *J Pharm Pharmacol* 51: 685–694
- Cantor LB (2001) Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Exp Opin Invest Drugs* 10(4): 721–731
- Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA (2001) Product Information, 17-phenyl trinor prostaglandin F_{2α} ethyl amide. (www.caymanchem.com/pdffiles/16820.pdf)
- Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A (1996) Taschenatlas der Pharmakologie (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York), 3. Auflage: 56
- Garadi R, Silver T, Landry T et al (2000) Travoprost: A new once-daily dosed prostaglandin for the reduction of elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: S 831
- TRAVATAN Fachinformation (2002)

9. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen J-E et al (2001) Comparison of topical Travoprost eye drops given once daily and Timolol 0,5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 10(5): 414–422
10. Netland PA, Landry Th, Sullivan EK et al (2001) Travoprost compared with Latanoprost and Timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 132(4): 472–484
11. Orengo-Nania S, Landry Th, von Tress M (2001) Evaluation of Travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intra-ocular pressure while using Timolol 0,5%. *Am J Ophthalmol* 132(6): 860–868
12. Kothe AC, Ripp KM, Sharma V et al (2001) IOP-lowering efficacy and safety of Travoprost BID vs. concomitantly dosed Travoprost BID and Brimonidin BID vs. Placebo in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Southeast Asia Regional Glaucoma Meeting, Alcon Thailand Exhibition Booth (Abstract)
13. Sommer A, Tielsch JM, Katz J et al (1991) Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med* 325: 1412–1417
14. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J: Racial variations in the prevalence of open angle glaucoma. The Baltimore Eye Study. *JAMA* 266: 369–374

Korrespondenz: Dr. A. Hommer, Sanatorium Hera, Augenheilkunde, Löblichgasse 14, 1090 Wien.