

AUS DER KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE
DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. GRISANTI

**3-Jahres-Analyse von Augeninnendruck, Lokalthherapie und Komplikationen bei
Patienten nach kombinierter CyPass- und Cataract-Operation**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
Der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Vera Borwitzky
aus Hamburg

Lübeck 2017

1. Berichterstatterin: PD Dr. med. Swaantje Grisanti
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Klinger
Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.2018
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.7.2018
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Glaukom: Definition und Vorkommen.....	5
1.2 Formen des Glaukoms.....	6
1.3 Kammerwasser - Abflusswege und Dynamik -.....	7
1.4 Glaukomdiagnostik.....	8
1.5 Medikamentöse Therapie.....	10
1.6 Laserverfahren.....	11
1.7 Filtrierende chirurgische Verfahren zur Drucksenkung.....	12
1.8 Tube-Shunts/Antiglaukomatöse Implantate.....	13
1.9 MIGS – Minimal Invasive Glaucoma Surgery –.....	15
1.10 chirurgische- nicht MIGS - Verfahren, die in den suprachoroidalen Raum drainieren.....	22
1.11 Thema der Dissertation.....	25
2. Material und Methoden.....	26
2.1 Studie/Patientenrekrutierung.....	26
2.2 Mikrostent.....	28
2.3 Operative Technik.....	29
2.4 Studienschwerpunkte.....	30
2.5 Statistische Analyse.....	30
2.6 Definition der Erfolgsrate.....	35
3. Ergebnisse.....	36
3.1 Patientenstruktur.....	36
3.2 IOD-Entwicklung/Entwicklung der Anzahl drucksenkender Medikamente.....	36
3.3 Entwicklung der IOD-/Antiglaukomatosa-Reduktion.....	37
3.4 Ergebnis der Erfolgsrate.....	38
3.5 Einfluss eines drucksenkenden Folge-Eingriffs.....	38
3.6 Einfluss einer Vor-OP.....	40
3.7 Getrennte Analyse der Fälle ohne Folgeeingriff.....	40
3.8 Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD ≥ 21 mmHg.....	42
3.9 Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD < 18 mmHg.....	43
3.10 Auftreten unerwünschter Ereignisse.....	44
3.11 graphische Darstellung der Ergebnisse.....	45-51
4. Diskussion.....	52
4.1 Kurze Zusammenfassung der Langzeit-Ergebnisse (nach 24 und 36 Monaten).....	52
4.2 Vergleich mit den Ergebnissen bisheriger Studien.....	52
4.3 Effekt der Kataraktoperation auf den IOD.....	59
4.4 Notwendigkeit weiterer drucksenkender Eingriffe.....	59
4.5 Grenzen und Schwächen der Studie.....	61
4.6 Fazit und Ausblick.....	63
5. Zusammenfassung.....	65
6. Literaturverzeichnis.....	66
7. Anhang.....	70-79
7.1 Tabellen Nr. 1-5 u. A1-A8.....	70-76
7.2 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	77

7.2.1 Tabellen.....	77
7.2.2 Abbildungen.....	78
8. Lebenslauf.....	80
9. Danksagung.....	81

1. Einleitung

1.1 Glaukom: Definition und Vorkommen

Glaukom ist ein Überbegriff für eine pathophysiologisch heterogene Gruppe von Augenerkrankungen, denen gemeinsam ist, dass bei ihnen eine Neuropathie des Sehnerven (Nervus Opticus) vorliegt. Häufig ist ein für die Papille relativ zu hoher intraokularer Druck (IOD) die Ursache. Unbehandelt führt die Optikusneuropathie zu verminderter Sehfähigkeit mit fortschreitender Einschränkung des Gesichtsfeldes bis hin zur Erblindung.

Die Optikusneuropathie wird anhand eines charakteristischen Papillenbefundes diagnostiziert und ist in manchen Fällen bereits vor Beginn einer Gesichtsfeldeinschränkung oder einer Minderung der Sehschärfe (Visus) erkennbar. Dies wird als Präperimetrisches Glaukom bezeichnet.¹⁴

Der normale intraokulare Druck liegt durchschnittlich bei 15 mmHg.³⁸ Nach den Empfehlungen der European Glaucoma Society soll sich der therapeutisch angestrebte Augeninnendruck („Zieldruck“) nach dem Ausmaß des bereits bestehenden Sehnervenschadens, der Lebenserwartung des Patienten, der Schnelligkeit der Progression sowie nach der Höhe des unbehandelten IOD richten.¹⁶

Im Hinblick auf die Hauptursachen einer Sehminderung steht das Glaukom, auch „Grüner Star“ genannt, mit einem Anteil von 2% weltweit an dritter Stelle. Die ersten beiden Hauptursachen sind unkorrigierte Kurz-, Weit- oder Stabsichtigkeit mit einem Anteil von 43% und nicht operierte Katarakte mit 33%.⁶⁷ Die Zahl der Glaukompatienten betrug im Jahr 2012 in Deutschland etwa 972.000.⁶⁹ 0,4% der 40- bis 54-jährigen Menschen in Deutschland haben einen durch Glaukom verursachten nachgewiesenen Sehnervenschaden, die Zahl derer, die wegen einer okulären Hypertension dringend augenärztlich kontrolliert werden muss, liegt annähernd doppelt so hoch.⁷ Neben der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) und der diabetischen Retinopathie ist das Glaukom in den Industrienationen eine der häufigsten Erblindungsursachen und in Deutschland der zweithäufigste Grund für Blindengeldbezug.⁷

1.2 Formen des Glaukoms

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) macht den größten Anteil der Erwachsenenglaukome aus. 90% der Glaukome sind primäre OWG. Das Normaldruckglaukom wird nicht als eigene Entität sondern als Teil des Spektrums der OWG angesehen und ist definiert als eine fortschreitende glaukomtypische Sehnervenveränderung bei normalen Augendruckwerten bis maximal 20 mmHg, bei oft nebenbefundlich erniedrigtem Blutdruck.

Primäre Winkelblockglaukome, auch genannt Pupillarblock- oder Engwinkelglaukome, machen hingegen nur einen Anteil von 5% aus. Seltener sind kindliche oder kongenitale Glaukome mit einem Anteil von 1%. Neben den primären Formen gibt es sekundäre Glaukomformen, die als Folge einer anderen Augenerkrankung oder einer Verletzung entstanden sind.

Glaukom-Risikofaktoren sind unter anderem ein erhöhter Augeninnendruck von mehr als 21 mmHg, starke Fluktuationen des IOD, Myopie (Kurzsichtigkeit), eine flache vordere Augenkammer, altersbedingte anatomische Veränderungen der Linsendicke durch Volumenzunahme, Glaukome in der Familienanamnese, eine geringe Hornhautdicke sowie Augenpathologien wie das Pseudoexfoliationssyndrom.

Das primäre chronische Offenwinkelglaukom beginnt mit fortgeschrittenem Lebensalter. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Dabei liegt ein erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk bei offenem Kammerwinkel vor. In der Regel werden die Augendruckerhöhungen von den Betroffenen jedoch nicht bemerkt, weshalb das Glaukom auch als „stiller Dieb des Sehens“ bezeichnet wird. Symptome können jahrelang fehlen, während es im Bereich des neuroretinalen Gewebes des Sehnerven zu druckbedingten Schäden kommt. Zu funktionellen Ausfällen in der Perimetrie (Gesichtsfelduntersuchung) kommt es häufig erst, wenn bereits mehr als 40% des neuroretinalen Randsaumgewebes geschädigt ist.¹⁴ Bleibt die Drucksteigerung über Jahre hinweg unbehandelt, kann dies zu unwiederbringlicher Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung führen.

Beim primären akuten Winkelblockglaukom kommt es zu einer plötzlichen anfallsartigen Erhöhung des IOD um das Mehrfache seines Normalwertes auf bis zu 50 mmHg und mehr. Kammerwasserproduktion und Trabekelwiderstand sind hier i.d.R. nicht gestört. Ursächlich ist unter anderem eine anatomisch flache Augenkammer, wodurch Kammerwasser sich in der hinteren Augenkammer staut und dazu führt, dass die periphere Iris druckbedingt nach vorne vor das Trabekelwerk gedrängt wird und folglich den Kammerwinkel verlegt. Dann liegt eine akute Abflussblockade des Kammerwassers vor und der IOD steigt massiv an. Dieser sogenannte Pupillarblock kann durch Pupillenerweiterung, induziert durch Mydriatika oder in dunkler Umgebung, ausgelöst werden, insbesondere bei kurzem Auge oder dicker Augenlinse. Das primäre Winkelblockglaukom geht mit akuter Symptomatik wie starken Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, verminderter Sehkraft, verschwommenem Sehen mit Farbringen um Lichtquellen, Bindehauthyperämie und einer entrundeten Pupille einher. Der Pupillarblock ist ein Notfall, der sofortiger Behandlung zur Augendrucksenkung, wie z.B. einer peripheren Iridotomie, bedarf.

Da sich meine Dissertation nicht mit der Therapie des Engwinkelglaukoms beschäftigt, wird diese Glaukomform lediglich an dieser Stelle kurz erläutert.

1.3 Kammerwasser - Abflusswege und Dynamik

Das Kammerwasser wird in den Ziliarkörperzotten vom nicht-pigmentierten zweischichtigen Ziliarepithel gebildet und in die hintere Augenkammer sezerniert. Pro Minute werden durchschnittlich 2-6 μl produziert³⁸, wobei die Produktionsrate spät morgens am höchsten und in der Nacht am niedrigsten ist.⁴⁹ Durch die Pupille gelangt das Kammerwasser von der hinteren in die vordere Augenkammer. Allerdings fließt es nicht kontinuierlich, sondern eher stoßweise pulsierend. Das liegt daran, dass ein physiologischer Pupillarwiderstand überwunden werden muss, der dadurch bedingt ist, dass die Iris der Linsenvorderfläche aufliegt. Erst wenn sich in der hinteren Augenkammer durch angesammeltes Kammerwasser der Druck ausreichend erhöht hat, kann die Iris von der Linse abgehoben werden und das Kammerwasser fließen.

Aus dem Kammerwinkel in der vorderen Augenkammer fließt das Kammerwasser zu etwa 85 % durch das Trabekelwerk in den Schlemm'schen Kanal ab.³⁸ Über 20 bis 30 radiäre

Kollektorkanäle fließt es von dort aus in die episkleralen Kammerwasservenen ins venöse System.

Zu etwa 15% fließt das Kammerwasser uveoskleral ab³⁸: Es fließt über die Sklera, entlang supraziliärer und suprachoroidaler Räume und von dort über choroidale Gefäße ins venöse System.

Im Gegensatz zum trabekulären Abfluss ist die uveosklerale Abflussrate nur gering abhängig vom bestehenden Augendruck.⁶¹ Aussagen darüber, wie hoch der Anteil des uveoskleralen Abflusses am gesamten Kammerwasserabfluss ist, variieren jedoch in der Literatur mit Angaben zwischen 15 bis 57 %.^{38, 62, 63, 43}

Veränderungen der Kammerwasserdynamik im Alter:

Mit fortschreitendem Alter verlangsamt sich die Kammerwasserflussrate um 2,4% pro Dekade.⁹ Auch nimmt die Menge an extrazellulärem Matrix-Material, das sich im juxtakanikular- trabekulären Gewebe ablagert, im Alter zu, was einen erhöhten trabekulären Abflusswiderstand bedingt.¹⁹ Bei Patienten mit POWG sei nach Gabelt et al. die Menge an trabekulär abgelagertem Matrixmaterial größer als bei gleichaltrigen gesunden Augen.¹⁹

Nicht nur der trabekuläre, sondern auch der uveosklerale Abfluss nimmt nach Toris et al. mit fortschreitendem Alter signifikant ab (1,10 vs. 1,52 $\mu\text{l}/\text{min}$).⁶² Die angeführten Zitate machen plausibel, warum die Inzidenz von Glaukom und das Risiko, an diesem zu erkranken, mit fortschreitendem Alter ansteigt.

1.4 Glaukomdiagnostik

Die Glaukomdiagnostik umfasst die Augeninnendruckmessung (Tonometrie), welche häufig im Rahmen eines Tagesdruckprofils durchgeführt wird, um das Ausmaß an IOD-Schwankungen beurteilen zu können. Darüberhinaus erfolgt die ophthalmoskopische und apparative Beurteilung des Sehnervenkopfes (Papille), die Beurteilung des Kammerwinkels (Gonioskopie) und die Untersuchung des Gesichtsfeldes (Perimetrie).

Die Augeninnendruckmessung sollte mittels Goldmann-Appplanationstonometrie erfolgen, da dies die exaktesten und reproduzierbarsten Werte liefert. Hierbei wird, nach Lokalanästhesie der Hornhaut (Kornea), der Hornhautapex durch einen Messkopf abgeflacht. Der dazu notwendige Kraftaufwand steht in Relation zum Augeninnendruck, ist allerdings auch abhängig von den biomechanischen Eigenschaften bzw. von der Dicke der Kornea.

Ophthalmoskopisch kann der Sehnervenkopf beurteilt werden, der je nach Glaukomstadium unterschiedlich fortgeschrittene Pathologien aufweist. Dazu gehören unter anderem eine vergrößerte Papillenexkavation, Papillenrandblutungen, bajonettförmiges Abknicken der Gefäße sowie ein reduzierter neuroretinaler Randsaum. Zusätzlich zur ophthalmoskopischen Untersuchung werden heutzutage auch andere standardisierte Verfahren zur Beurteilung der Papillenschädigung herangezogen, wie beispielsweise die Optische Kohärenztomographie (OCT), die Heidelberg Retina-Tomographie (HRT) oder die Frequency Doubling Technology (FDT).

Bei der Perimetrie können Gesichtsfeldausfälle (Skotome) detektiert werden. Je nachdem, ob es sich um einen Suchtest, um frühe oder fortgeschrittene Glaukomstadien handelt, werden unterschiedliche perimetrische Verfahren angewandt, wie Rauschfeldperimetrie, automatische Rasterperimetrie oder bei sehr eingeschränktem Sehvermögen die kinetische Handperimetrie am Goldmann-Perimeter.

Die Beurteilung des Kammerwinkels erfolgt unter Gonioskopie. Je nach Glaukomform kann der Kammerwinkel offen und überwiegend unauffällig (POWG) oder verlegt bzw. eingeengt sein, wie beim Winkelblock-Glaukom. Manche Glaukomformen zeigen dysgenetische Kammerwinkel, wie etwa die kindlichen oder kongenitalen Glaukome. Andere haben typischerweise eine vermehrte Pigmentierung, wie etwa das Pigmentdispersionsglaukom. Darüberhinaus können Verklebungen (vordere Synechien) bei sekundären oder schon vor-operierten Augen gefunden werden.

Die diagnostischen Ergebnisse geben in ihrer Gesamtheit Aufschluss darüber, ob eine der Glaukomformen vorliegt und wenn ja, wie weit diese bereits fortgeschritten ist.

1.5 Medikamentöse Therapie:

Therapeutisch gibt es die Möglichkeit, den Augeninnendruck medikamentös mit Augentropfen, durch Laserverfahren oder durch chirurgische Eingriffe zu senken.

Die initiale Therapie des frühen Stadiums und auch die ergänzende Therapie fortgeschrittener Glaukomstadien ist hierzulande die topisch-medikamentöse Drucksenkung, deren pharmakologische Wirkstoffe auf unterschiedliche Weise zu einer okularen Drucksenkung führen:

Zum einen kann die Kammerwasserproduktion medikamentös gedrosselt werden, was durch folgende Wirkstoffe induziert wird:

- *β-Blocker* hemmen b-rezeptorvermittelt die Stimulation der Na⁺-K⁺-ATPase in Zellen des Ziliarkörpers,
- *Carboanhydrasehemmer* hemmen Bicarbonataustauscher an Zellen des Ziliarkörpers. Der verminderte Ausstrom von Chloridionen führt hierbei dazu, dass weniger Flüssigkeit sezerniert wird.
- *Sympathomimetika* aktivieren die α-rezeptor-vermittelte Hemmung der Na⁺-K⁺-ATPase in Zellen des Ziliarkörpers

Zum anderen induzieren weitere Wirkstoffe, dass der Abfluss des Kammerwassers verbessert wird:

- *Cholinergika, Parasympathomimetika (Miotika) und Prostaglandinderivate* verbessern auf unterschiedliche Weise den Abfluss am Trabekelmaschenwerk,
- *Sympathomimetika und Prostaglandinderivate* erhöhen den uveoskleralen Abfluss des Kammerwassers

Unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Glaukomtherapie:

Die Therapie mit multiplen Augentropfen mehrmals täglich birgt negative Auswirkungen auf die Qualität/Quantität des Tränenfilms und die Oberflächenbeschaffenheit der Kornea.³⁹ Zudem beschrieben Baudouin et al.⁵, dass sich bei Patienten unter pharmakologischer Glaukom-Langzeittherapie erhöhte Entzündungszeichen an

konjunktivalen Epithelzellen zeigten, besonders bei jenen unter Therapie mit mehreren Substanzen.⁵

Des Weiteren wirkt sich die Notwendigkeit mehrerer drucksenkender Augentropfen negativ auf die Compliance des Patienten aus. Nordstrom analysierte anhand einer Studie, dass in 50% der Fälle bereits nach sechs Monaten die verschriebene Lokaltherapie nicht fortgeführt wurde.⁴⁴

1.6 Laserverfahren: ALT, SLT, CPC

Das Prinzip der *Argon-Laser-Trabekuloplastik* (ALT) ist, dass multiple Laserherde im vorderen Anteil des Trabekelmaschenwerks gesetzt werden, welche eine Erweiterung im Trabekelwerk bewirken und auf diese Weise den trabekulären Abfluss des Kammerwassers verbessern. Erwirkt wird dies, indem die gesetzten Lasernarben eine narbige Kontraktion herbeiführen, wodurch sich die Zwischenräume des Trabekelmaschenwerks erweitern. Nach erfolgter ALT verbessert sich der Kammerwasserabfluss um 35-80%.⁷¹ Der Augeninnendruck wird um etwa 20-30% gesenkt. Allerdings wirkt diese Behandlung nur temporär und es gibt eine hohe Rate an Therapieversagern.⁶⁰

Die *SLT* (*Selektive-Laser-Trabekuloplastik*), die, anstatt mit einem Argon-Laser, mit einem 532-nm-Neodymium-YAG-Laser durchgeführt wird, ist ein schonenderes drucksenkendes Laserverfahren. Bei der SLT wird nur etwa 1% der Energie verwendet, die bei der ALT zum Einsatz kommt (50 mJ bei der SLT vs. 4400 mJ bei der ALT während einer 180°-Lasertherapie).⁶⁶ Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass bei der SLT lediglich die pigmentierten Zellen des Trabekelmaschenwerks angeregt werden, die Strukturen und Zellen des trabekulären Maschenwerks werden aber nicht thermisch geschädigt wie bei der ALT.³⁷

Alvarado und seine Arbeitsgruppe zeigten anhand ihrer Versuche, dass durch die SLT Monozyten aktiviert werden und eine wichtige Rolle bei der erreichten Drucksenkung durch dieses Verfahren spielen.²

Auch mittels SLT kann eine durchschnittliche temporäre Augendrucksenkung um etwa 20-30% erreicht werden.⁶⁸ In Studien, die die SLT mit der ALT verglichen, zeigte sich, dass beide Verfahren in etwa das gleiche Ausmaß an okularer Drucksenkung erzielen.^{33, 52, 8, 12}

Bei der *Cytophotokoagulation (CPC)* wird mittels eines 810 nm Diodenlasers kammerwasser-produzierendes, nicht-pigmentiertes Ziliarkörperepithel zerstört. Durch diesen zyklodestruktiven Eingriff wird die Kammerwasserproduktion gedrosselt.

1.7 Filtrierende chirurgische Verfahren zur Drucksenkung

Der ‚Goldstandard‘ drucksenkender Operationen bei fortgeschrittenem (Offenwinkel)-Glaukom ist die *Trabekulektomie*.

Durch die Trabekulektomie wird ein nicht-physiologischer Abflussweg für das Kammerwasser geschaffen. Während des Eingriffs wird zunächst die Bindehaut (Konjunktiva) eröffnet und dann ein lamelläres Skleraläppchen im Bereich des Hornhautrandes präpariert. Im Bereich des Trabekelmaschenwerkes wird dann von außen eine Öffnung in die Vorderkammer geschaffen und ein Stück Iris herausgeschnitten (Iridektomie). So kann das Kammerwasser direkt von den Ziliarkörperzotten durch die Augenvorderkammer unter dem Skleradeckel hindurch bis unter die Bindehaut fließen. Durch diesen Flüssigkeitsstrom von Kammerwasser wölbt sich die Bindehaut vor, es bildet sich das sogenannte Filter- oder Sickerkissen. Die grundsätzliche Funktionsweise dieser angelegten Struktur orientiert sich an der eines Druckventils: Ein intraokularer Druck oberhalb einer gewissen Schwelle führt zu einem vermehrten Durchfluss durch den Skleradeckel, sodass vermehrt Kammerwasser abfließen kann. Bei niedrigem Intraokulardruck fließt weniger Flüssigkeit heraus. Da durch die Wundheilung ein Großteil der Filterkissen vernarbt, wird intraoperativ Mitomycin C auf die Sklera zur Fibroblastenhemmung appliziert. Falls das Sickerkissen im postoperativen Verlauf vernarbt, kann versucht werden, dieses mechanisch wieder zu eröffnen und es wird zur weiteren Fibrosehemmung subkonjunktivales 5-Fluoruracil (5-FU) appliziert.^{68,70} Das Problem einer Vernarbung des Filterkissens wird dadurch jedoch nicht komplett eliminiert. Zudem kann das Filterkissen auch noch nach Jahren kleine Mikroläsionen entwickeln, die zu Eintrittspforten für Bakterien werden und okulare Infektionen, wie eine Durchwanderungsendophthalmitis, auslösen können.¹³

Das Ausmaß der okularen Drucksenkung, das durch eine Trabekulektomie erreicht werden kann, ist auch langfristig groß. Gedde et al.²² fanden einen mittleren

postoperativen IOD von $12,6 \pm 5,9$ mmHg nach fünf Jahren. Allerdings birgt dieses Verfahren, wie eben bereits in Ansätzen thematisiert, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten verschiedenster Komplikationen und der drucksenkende Effekt geht mit einem verminderten Sicherheitsprofil einher. Azuara-Blanco et al.⁴ beschreiben in ihrem Review die häufig auftretenden frühen und späten postoperativen Komplikationen nach erfolgter Trabekulektomie und diskutieren mögliche therapeutische Interventionen für diese Komplikationen. Sowohl früh als auch spät postoperativ bestehe das Risiko, dass zu große Mengen an Kammerwasser filtriert werden, was zur Hypotonie führe. Auch kann die Verwendung von Antimetaboliten wie 5-FU zu Undichtigkeiten des Filterkissens führen.⁵⁹ Allerdings minimiert die Verwendung von Antimetaboliten das Risiko, dass sich um das Filterkissen durch Wachstumsreaktionen des umgebenden Gewebes eine Kapsel („Tenonzyste“) bildet. Trotz der Verwendung von Antimetaboliten beschreiben Prata et al. eine Abkapselungs-Rate von 18,7% unter 5-FU und eine Rate von 13,3% unter Verwendung von Mitomycin C.⁴⁸

1.8 Tube-Shunts/Antiglaukomatöse Implantate:

Zunächst galten Implantate in der Glaukomchirurgie als eine therapeutische Option bei refraktärem Glaukom, bei welchem die Trabekulektomie nicht erfolgreich war.¹⁴ Mittlerweile hat sich diese Form drucksenkender Verfahren jedoch zunehmend als Alternative zur Trabekulektomie etabliert⁴⁵ und wurde unter anderem von Gedde et al. in der vergleichenden Tube versus Trabekulektomie-Studie (TVT) analysiert.²¹ Nach Gedde et al.'s Analysen traten schwerwiegende Komplikationen hier mit etwa gleicher Häufigkeit bei beiden Verfahren auf.²¹

Bei den ersten drucksenkenden Implantaten, wie z.B. der Ahmed oder Baerveldt Glaucoma Valve, wird das Kammerwasser über einen dünnen Silikonschlauch aus der vorderen Augenkammer zu einer episkleral implantierten Fußplatte hinter den Äquator des Bulbus abgeleitet.¹⁰ Die episklerale Platte fungiert als eine Art Reservoir zur Drainage von Kammerwasser und ist daher in seiner Funktionsweise dem Filterkissen bei der Trabekulektomie ähnlich. Wenn sich ausreichend Kammerwasser in dem künstlichen Reservoir angesammelt hat, wird es vom Gefäßsystem um das Reservoir herum resorbiert. Es wurden verschiedene Formen dieser Implantate entwickelt, darunter

Formen mit Ventil (*Ahmed Glaucoma Valve, AGV, New World Medical, Ranchos Cucamonga, CA*) und ohne Ventil (*Baerveldt Glaucoma Implant, BGI, Abbott Medical Optics, Abbott Park, IL*): Im Falle eines vorhandenen Ventils sorgt dieses dafür, dass die Menge an drainiertem Kammerwasser druckabhängig begrenzt ist, um eine Hypotonie zu vermeiden. Wenn der intraokulare Druck unter ein bestimmtes Niveau abfällt, schließt sich das Ventil.

Implantate, die dieses Ventil nicht besitzen, werden intraoperativ bis kurze Zeit nach der Implantation temporär verschlossen, damit eine initiale Hypotonie nicht eintritt.

Beide Implantatformen wurden im Rahmen einer Studie (ABC-Studie) miteinander verglichen¹⁰: Bei den Augen mit Ahmed Glaucoma Valve hatte sich der mittlere Ausgangs-IOD nach einem Jahr von 30 auf 15,4 mmHg reduziert. Für diese Gruppe wurde eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 16,4% ermittelt, dass es zum Scheitern des Therapieerfolgs komme, was als eine ungenügende Drucksenkung von weniger als 20% vom Ausgangsdruck, eine notwendige Re-OP oder eine eingetretene Visusminderung definiert wurde. Bei den Augen mit Baerveldt Glaucoma Implant war der mittlere Ausgangsdruck von 30 auf 13,2 mmHg abgesunken und die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Scheitern des Therapieerfolgs lag bei 12,3%. Postoperativ benötigte die Baerveldt-Gruppe mehr Folge-Eingriffe als die Ahmed-Gruppe.

Der Vergleich zwischen Trabekulektomie und dieser Art von ‚Schlauch-Implantaten‘ in einer Studie von Gedde et al.²² zeigte, dass beide Verfahren nach fünf Jahren in etwa das gleiche Ausmaß an IOD-Senkung und Medikamentenreduktion erzielten. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für ein Scheitern des Therapieerfolgs nach fünf Jahren betrug 29,8% für die ‚Schlauch‘-Gruppe und 46,9% für die Trabekulektomie-Gruppe. Da auch die Rate notwendiger Folgeeingriffe bei der ‚Schlauch‘-Gruppe niedriger war als bei der Trabekulektomie-Gruppe (9% versus 29%), stellte sich das erstere in dieser Studie als das erfolgreichere der beiden Verfahren dar.



Abb.1a Ahmed Glaucoma Valve

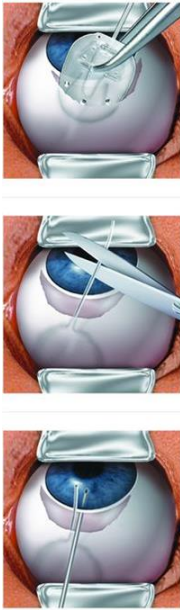


Abb.1b Ahmed Glaucoma Valve- Implantationsvorgang-

Quelle von a und b: <http://www.newworldmedical.com/product-fp7>

1.9 MIGS – Minimal Invasive Glaucoma Surgery – Minimal-invasive Glaukomchirurgie

In den letzten 10 Jahren hat sich die Glaukomchirurgie deutlich verändert und weiterentwickelt. Ursächlich hierfür sind die Entwicklungen in der Minimalinvasiven Glaukomchirurgie. Hier werden mittels Kleinschnitt-Technik Implantate gesetzt und dabei die vernarbungsfreudige Bindehaut und Sklera umgangen.

Der Vorteil der MIGS-Verfahren ist, dass der Zugangsweg für die Implantation „ab interno“ erfolgt. Das bedeutet, dass die Implantation über einen kleinen, ca. 1-2 mm breiten Einschnitt am Rand der Kornea (Parazentese) oder über den sogenannten „Phakotunnel“ erfolgt. Dies ist ein in der Regel 1,8 – 2,4 mm breiter Einschnitt, ebenfalls in die Hornhaut, welcher für die Phakoemulsifikation und Linsen-Implantation im Rahmen der Kataraktoperation genutzt wird. Die Bindehaut und die Sklera werden bei den MIGS-Verfahren nicht eröffnet, sodass postoperativ keine Probleme durch Wundheilungsprozesse und Vernarbung entstehen. Dies ist ein typisches Problem der „größeren“ filtrierenden Operationen.

Allen MIGS-Verfahren ist gemeinsam, dass sie ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzen, bei allerdings nicht so starker Drucksenkung im Vergleich zu den filtrierenden Verfahren.

Falls die Augendrucksenkung durch die MIGS doch noch nicht ausreichend war, kann danach immer noch an der unversehrten Bindehaut operiert werden.

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der verschiedenen MIGS- Verfahren kurz beschrieben.

iStent (Glaukos, Laguna Hills, California)

Ein möglicher Ansatzpunkt, den IOD zu senken, ist es, den Abfluss des Kammerwassers über den Schlemm'schen Kanal im Kammerwinkel zu erhöhen. Ein Beispiel hierfür ist der **iStent**. Er ist mit weniger als 1 mm Länge der kleinste Stent, der im menschlichen Körper implantiert wird. Der iStent ist ein mit Heparin beschichteter Stent aus Titan und wird ab interno durch das trabekuläre Maschenwerk in den Schlemm'schen Kanal implantiert. So wird das trabekuläre Maschenwerk umgangen und Kammerwasser direkt in den Schlemm'schen Kanal geleitet, von wo es über Kollektorkanäle ins venöse System gelangt. Unterstützt wird dieser Ansatz durch Studien (z.B. Zhau⁷²), die erhöhte Resistenzen im juxtakanikulär- trabekulären Maschenwerk als eine der wichtigen Ursachen für den erhöhten IOD bei POWG finden. 2011 beschrieben Samuelson et al.⁵³ folgende Studienergebnisse: an 240 Augen wurden zwei Kohorten miteinander verglichen. Nach 12 Monaten hatten 72 % der Augen, die einen iStent und eine Katarakt-OP erhielten, einen IOD unter 21 mmHg, ohne eine zusätzliche medikamentöse Drucksenkung zu benötigen. Bei 65% dieser Gruppe ließ sich eine IOD Reduktion um 20%, ohne Verwendung zusätzlicher Antiglaukomatosa, verzeichnen. Dies traf bei den Augen, die lediglich eine Katarakt-OP erhielten, nur auf 48% der Fälle zu. Nach 24 Monaten betrug laut Craven et al.¹¹ bei 61% der iStent-Kohorte der mittlere IOD weniger als 21 mmHg ohne zusätzlich benötigte Medikation. Das traf in der Kohorte mit alleiniger Katarakt-OP auf 50% der Fälle zu.

Sowohl nach Manasses⁴⁰ als auch nach SooHoo⁵⁶ sei das Sicherheitsprofil des iStents „exzellent“. Komplikationen, wie eine falsche Positionierung oder Stent-Obstruktion, traten zwar auf, allerdings nur in seltenen Fällen.⁵⁶

2015 analysierten Katz et al.³⁵, welchen Effekt die Implantation mehrerer iStents hat: 119 Augen wurden randomisiert in drei Gruppen, die entweder einen, zwei oder drei iStents implantiert bekamen. Die Implantationen wurden nicht mit einer Katarakt-OP kombiniert.

Hierbei zeigte sich mit jedem zusätzlichen iStent eine signifikant höhere IOD-Reduktion nach 18 Monaten. Die zweite Generation des iStents, genannt **iStent Inject** (Glaukos), beinhaltet bereits die initiale Implantation zweier Stents. Voskanyan et al.⁶⁵ analysierten folgende Studienergebnisse: 99 Augen, deren IOD unter zweifacher Medikation nicht ausreichend kontrolliert war, wurden zwei iStents Inject implantiert. Nach 12 Monaten ließ sich bei 66% der Fälle ein IOD <18 mmHg ohne zusätzliche Medikation verzeichnen. 81 % hatten einen IOD <18 mmHg unter Verwendung von einem oder keinem Medikament.

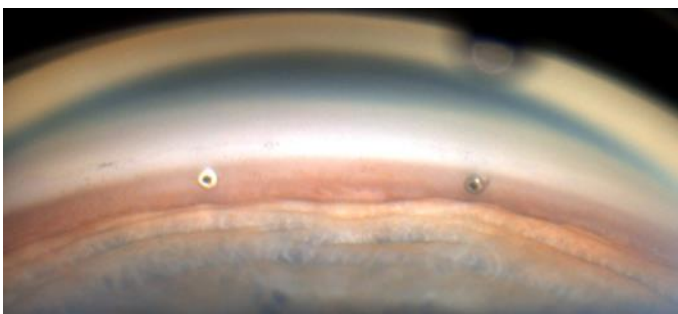


Abb. 2a: ein iStent- Implantat

Abb. 2b: zeigt zwei implantierte iStents. (2a und b: Bildmaterial der Firma Glaukos)

Hydrus Mikrostant

Der Hydrus Mikrostant (Ivantis Inc, Irvine, Calif.) ist deutlich länger als der iStent und beinhaltet daher nicht nur die Funktion eines trabekulären Bypasses wie der iStent, sondern dehnt zudem den Schlemm'schen Kanal über mehrere Millimeter etwas auf und stützt diesen wie eine Art inneres Gerüst. So wird der Zugang auf mehr Kollektorkanäle ausgeweitet und einer Kollabierung des Schlemm'schen Kanals entgegengewirkt. Hays et al.²⁵ zeigten ex vivo, dass mittels eines Hydrus-Mikrostents eine mindestens genauso hohe Abflusssteigerung (Abflussfazität) von Kammerwasser erreicht werden kann, wie durch zwei iStents (74% vs. 34%).

Pfeiffer et al.⁴⁶ beschrieben Ergebnisse einer Studie, in welcher an 100 Augen zwei Gruppen miteinander verglichen wurden: Die eine Gruppe bekam neben einer Katarakt-OP einen Hydrus-Mikrostant implantiert, die andere Kontrollgruppe erhielt nur eine Katarakt-OP. Nach 24 Monaten hatte sich bei 80% der Augen mit Hydrus-Stent der mittlere Ausgangs-IOD um 20% reduziert, 73% benötigten keine drucksenkende Medikation zu diesem postoperativen Zeitpunkt. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes

von zwei Jahren traten bei 9 von 48 Augen mit Hydrus- Stent vordere Synechien (Verwachsungen/Verklebungen) im Bereich des Implantationsortes auf. In einem Fall wurde bei dieser Gruppe ein zweiter drucksenkender Eingriff durchgeführt. Ebenso wurde bei einem Auge ein persistierender Visusverlust von mehr als zwei Zeilen verzeichnet. Bei keinem der Augen kam es zu Hypotonien oder zur Dislokation des Implantats.

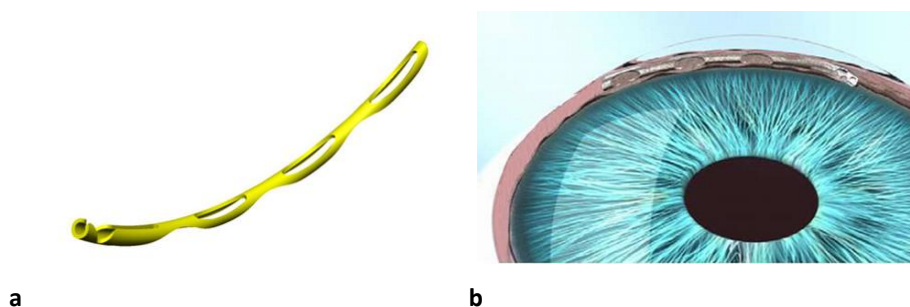


Abb. 3: Hydrus Mikrostent a) schematische Darstellung b) positioniert im Schlemm Kanal
(Bildmaterial der Firma Ivantis)

XEN Gel Stent

Der XEN GEL Stent (Allergan, Deutschland) ist ein MIGS-Verfahren, das die Drainage von Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer in den subkonjunktivalen Raum ermöglicht. Die Funktionsweise ist ähnlich wie bei der filtrierenden Trabekulektomie, aber mit dem Unterschied, dass die OP durch einen ab-interno Zugang erfolgt, unter Schonung der Bindehaut. Der Stent hat eine Zylinder-Form, ist 6 mm lang mit einem Lumen von 45 nm (aktuelle Version) und besteht aus einem gelatineartigen Material mit Kollagen-Bestandteilen, um Fremdkörperreaktionen zu vermeiden. In der Regel wird zusätzlich zur Implantation Mitomycin C (MMC) appliziert, um Vernarbungsreaktionen der Bindehaut vorzubeugen.

Mittlerweile wurden verschiedene Versionen mit unterschiedlichen Lumina und Längen entwickelt. Bezüglich der aktuellen Version, dem Xen 45 mit 4 nm Lumen und 6 mm Länge, wurden Studienergebnisse von Sheybani⁵⁴ vorgestellt: 31 Augen mit OWG wurde ein XEN-45 mit MMC-Injektion implantiert und mit einer Katarakt-OP kombiniert. Der mittlere präoperative IOD betrug $20,8 \pm 4,6$ mmHg bei einer mittleren Anzahl von $2,7 \pm 1$ Medikamenten. 12 Monate nach XEN-45-Implantation hatte sich der mittlere IOD auf

13,1± 3,6 mmHg reduziert, bei mittlerer Anzahl von 0,9 ± 1,1 Medikamenten. Es traten keine Komplikationen auf.

Das Besondere dieser XEN-45-Version ist, dass das Risiko einer postoperativen Hypotonie vermindert wird. Mit Hilfe des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes wurden Lumen und Länge des Implantats so konstruiert, dass ein primärer Widerstand von 6-8 mmHg nach XEN-45-Implantation besteht.⁵⁵

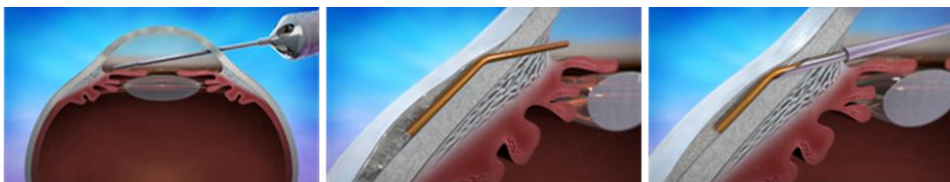


Abb. 4a: XEN-Gel Stent -Implantationsvorgang-

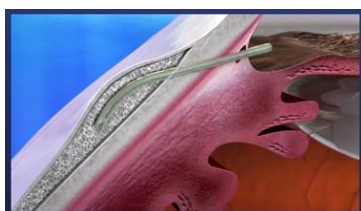


Abb. 4b: XEN-Gel Stent in finaler Position

Quelle: <https://www.xengelstent.com/about-xen>

Ab interno Kanalooplastik

Als minimalinvasive Alternative zur bisherigen Kanalooplastik unter externem Zugangsweg existieren seit kurzem neue Verfahren, bei denen eine Kanalooplastik mit internem Zugangsweg durchgeführt wird. Körber beschrieb 2016 zwei neue Verfahren von Kanaloplastiken ab interno³⁶: Bei beiden Verfahren werden sowohl das Trabekelmaschenwerk als auch der Schlemm'sche Kanal und distale Kollektorkanäle zunächst sondiert und dann unter Applikation von Viskoelastikum (Healon GV) dilatiert. Dadurch wird der trabekuläre Kammerwasserabfluss erhöht und kollabierte Bereiche trabekulärer Abflusskanäle wieder entfaltet. Die beiden Verfahren unterscheiden sich darin, welches Katheter- bzw. Sondierungssystem für den eben beschriebenen Vorgang verwendet wird. Bei der einen sog. ABIC (Ab Interno Canaloplasty) wird der iTRACK 250 Mikrokatheter (Ellex) zur Sondierung und zur Dilatation verwendet; bei der zweiten Methode, genannt Visco360-Katheter-System (SightSciences, Vertrieb durch MEye-Tech), wird Viskoelastikum bereits vorher in das Instrument eingebracht und während der

Dilatation herausgepumpt, sodass Sondierung und Dilatation in einem Arbeitsgang erfolgen können. Körper beschrieb folgende erste Studienergebnisse ³⁶: Bei den 22 Augen, die eine ABIC mit dem iTRACK-Katheter erhalten hatten, verringerte sich der mittlere präoperative Ausgangsdruck nach 12 Monaten um 17% von $18,78 \pm 5,6$ mmHg auf $15,6 \pm 2,9$ mmHg. Die Medikamente verringerten sich von durchschnittlich 2,1 auf 0,18. Bei den 16 Patienten, die mit dem Visco360-Verfahren behandelt wurden, betrug die Nachbeobachtungszeit lediglich 8 Monate. Nach sechs Monaten zeigte sich eine IOD Reduktion um 23% vom mittleren Ausgangsdruck und die mittlere Anzahl benötigter Medikamente hatte sich nach diesem Zeitraum von 2,4 auf 0 verringert. Als einzige Komplikation nannte Körper eine begrenzte Descemetolyse am Limbus nach erfolgter ABIC, die keiner Intervention bedurfte und nach 10 Wochen resorbiert war.

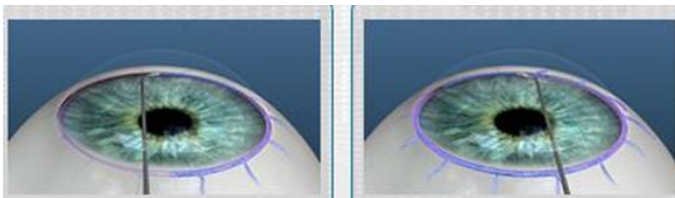
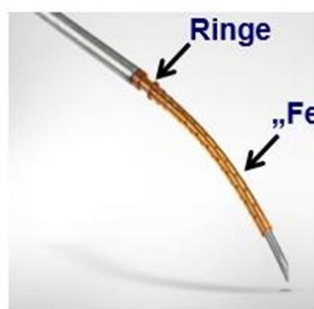


Abb. 5: Ab-interno Kanaloplastik (Visco 360 System): Der vorn abgerundete Katheter wird in den Schlemm'schen Kanal eingeführt. Anhand des am Griff befindlichen Rädchens wird der Katheter nun 180° durch den Kanal vorgeschoben.

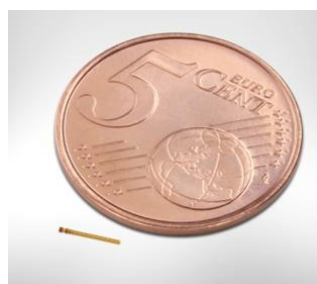
Gleichzeitig wird Viskoelastikum in den Kanal gedrückt. Der gleiche Vorgang wird für die andere Seite wiederholt, um eine gleichmäßige Behandlung des vollen Umfangs im Schlemm'schen Kanal zu gewährleisten. (Bild und Textquelle: <https://www.meyetech.de/produkte/glaukom/visco360.html>)

CyPass Mikrostent

Das CyPass-Implantat (vormals Fa. *Transcend Medical*, jetzt *Alcon Pharma GmbH*) ist ein gefensterter Mikrostent aus biokompatiblen Polyamid. Seine Länge beträgt 6,35 mm bei einem Außendurchmesser von 510 µm. Dadurch, dass der CyPass wie eine Art Verbindungsstück in den supraziliaren Raum implantiert wird, kann der suprachoroidale Kammerwasserabfluss aus der vorderen Augenkammer erhöht und der IOD folglich gesenkt werden. Der permanente Abfluss von Kammerwasser in Richtung Supraziliarraum ist möglich, weil ein negatives Druckgefälle zwischen vorderer Augenkammer und supraziliarem Raum besteht.¹⁵ Im Verlauf meiner Dissertation werden unter anderem die von Vold et al.⁶⁴, Grisanti et al.²³ und Höh et al.²⁸ beschriebenen Studienergebnisse zu diesem Mikrostent zitiert und das Implantationsverfahren ausführlich dargestellt (siehe Methoden und Diskussion).

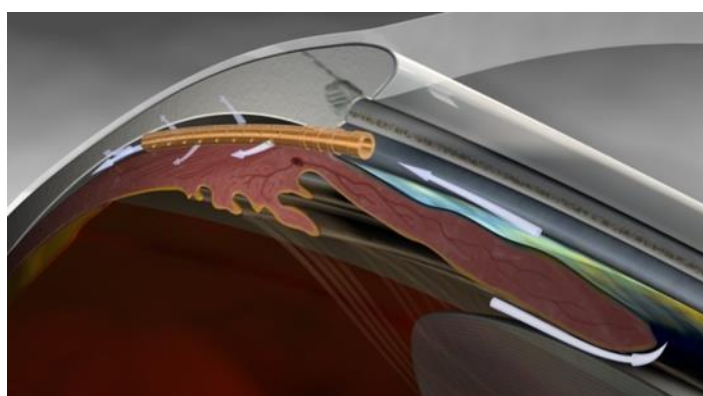


a)



b)

Abb. 6: CyPass, a) schematische Darstellung b) Größenvergleich



c) Implantation in den suprachoroidalen Raum

(6a, b und c: Bildmaterial der Firma Alcon)

iStent Supra

Der iStent Supra (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA) wird genau wie der CyPass über einen internen Zugangsweg in den supraziliaren Raum implantiert (MIGS-Verfahren). Er ist ein leicht gebogenes Röhrenchen mit geriffelter Oberfläche, bestehend aus Polyethersulfon und ist von innen mit Heparin beschichtet. Sein Lumen misst 0,16-0,17 mm. Jünemann³² beschrieb 2013 folgende Studienergebnisse: Von 73 Augen mit mittlerem Ausgangs-IOD von 20,4 mmHg unter Medikation ließen sich nach 12 Monaten an 42 Augen Beobachtungen durchführen. Bei 98% von ihnen reduzierte sich der IOD um 20% bei Benötigung eines Medikamentes, um den IOD stabil zu halten. Der mittlere IOD betrug nach 12 Monaten 13,2 mmHg (Reduktion um 47%). Der Dokumentation nach kam es zu keinerlei Komplikationen während dieses Zeitraums. Ergebnisse weiterer Studien liegen nach meiner aktuellen Recherche (März 2017) nicht vor.



Abb. 7a: iStent supra- Implantat

(Zur Verfügung gestellt von Chris Calcaterra, Glaukos)

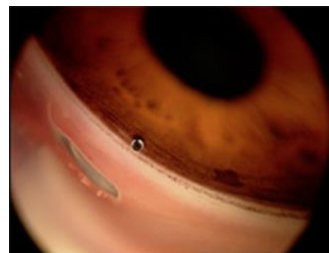


Abb. 7b: Implantierter iStent supra

(Bildmaterial der Firma Glaukos)

1.10 Andere drucksenkende chirurgische Verfahren, die in den suprachoroidalen Raum drainieren (und nicht zu den MIGS-Verfahren gehören)

Die Grund-Idee beim CyPass geht auf frühe Studien zur Zyklodialyse zurück, daher finden diese - heute in der Regel nicht mehr verwendeten - Verfahren hier eine kurze Darstellung:

Die Zyklodialyse gehörte zu den frühen chirurgischen Verfahren, die darauf abzielten, den Abfluss über den uveoskleralen Weg zu steigern. Die Beobachtung, dass eine Ablösung der Aderhaut vom Ziliarkörper zur Senkung des intraokularen Drucks führte, wurde erstmalig im Jahre 1900 von Fuchs et al.¹⁸ in der Literatur beschrieben. Bei Fuchs et al. handelte es sich zunächst lediglich um eine choroidale Ablösung, die als Komplikation unter einer Kataraktextraktion auftrat. Bei der Zyklodialyse wird der Ziliarkörper von der Sklera über einen äußeren Zugang partiell getrennt. Damit wird ein Kammerwasserfluss zwischen vorderer Augenkammer und suprachoroidalem Raum ermöglicht. Angetrieben wird dieser Fluss durch ein Druckgefälle von 1-5 mmHg, das zwischen diesen beiden Räumen herrscht.¹⁵ 1905 beschrieb Heine²⁶ ein solches Verfahren und wies gleichzeitig auf die hohe Rate schwerwiegender Komplikationen, wie Hypotonie, hin, die hierunter auftraten. Des Weiteren berichtete er über dramatische schmerzhafteste Augendruck-Anstiege, wenn sich der geschaffene Zyklodialyse-Spalt durch Vernarbungsprozesse verschloss.

2007 berichteten Jordan et al.³¹ von Studienergebnissen bezüglich eines ab interno Zyklodialyse- Verfahrens: Das Verfahren wurde an 28 Augen mit bisher therapie-

resistentem Glaukom durchgeführt. Im Mittel waren bei diesen Augen bereits vier drucksenkende Eingriffe erfolgt und der Ausgangs-IOD betrug 34,3 mmHg. Postoperativ war der mittlere IOD auf 14,6 mmHg abgesunken. Nach einer mittleren postoperativen Zeit von 383,6 Tagen ließ sich bei 14,3% ein IOD unter 21 mmHg verzeichnen, wenn die drucksenkende Medikation fortgeführt wurde. 75% benötigten nach einem mittleren postoperativen Zeitraum von 6 Monaten jedoch einen erneuten drucksenkenden Eingriff. Bezüglich aufgetretener Komplikationen wurden keine Fälle von postoperativen Hypotonien, lokalen Infektionen, Endophthalmitiden oder Visusminderungen beschrieben. Bei sechs Augen traten allerdings anhaltende Blutungen der vorderen Augenkammer auf, bei fünf Augen kam es zu postoperativen akuten Erhöhungen des intraokularen Drucks.

Der SOLX Gold micro Shunt (SOLX Ltd., Waltham, MA) ist 5,2 x 3,2 mm groß, bei einer Dicke von 44 µm. Er besteht aus zwei Platten, die zusammengefügt kleine Kanäle beinhalten, welche Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer in den suprachoroidalen Raum leiten. Da er über einen äußeren Zugang zwischen vorderer Augenkammer und suprachoroidalen Raum implantiert wird, zählt er zu den nicht filtrierenden ab externo-Verfahren. Allein aus dem Grund, dass für die Implantation des SOLX Gold Shunts sowohl die Konjunktiva als auch die Sklera durch einen Schnitt von außen eröffnet werden²⁶, besteht das Risiko von Vernarbungsprozessen, die den Therapieerfolg vermindern.⁵⁰ Vor allem können initiierte Wundheilungs- und Entzündungsprozesse weitere im Verlauf notwendige filtrierende Verfahren, wie eine Trabekulektomie, in ihrem Erfolg kompromittieren. Langzeitstudien zeigten zudem relativ schlechte Ergebnisse. Bei der von Hueber et al.³⁰ analysierten Studie an 31 Patienten zeigten sich folgende Resultate: Nach 4 Jahren erfüllten 97% der Studienaugen nicht das Erfolgskriterium, welches definiert war als ein IOD <21 und > 5 mmHg und als eine IOD-Reduktion um 20%. Der mittlere Ausgangsdruck hatte sich nach diesem Zeitraum von von 26,58 auf 27,19 mmHg erhöht und es traten schwerwiegende Komplikationen wie eine Netzhautablösung, Endophthalmitis, suprachoroidale Hämorrhagien und Rubeosis iridis auf. Wodurch das Scheitern des Gold Shunts bedingt war, analysierten sowohl Agnifili et al.¹ histologisch und Berk et al.⁶ elektronenmikroskopisch. Beide stellten

Vernarbungsreaktionen fest, die um das Implantat herum eingetreten waren und auch zu einer Verstopfung der kleinen Kanäle innerhalb des Implantats geführt hatten.

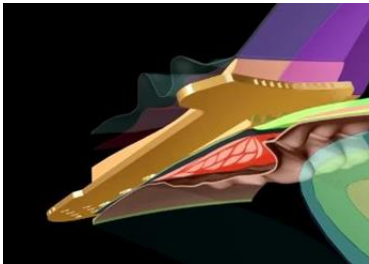


Abb. 8:

3-dimensionale schematische Darstellung eines implantierten Gold Shunts (Quelle: <http://www.solx.com/content/solx-gold-shunt>)

Ein etwas neueres, nicht filtrierendes, jedoch ab-externo-, Verfahren, das den suprachoroidalen Raum zur Senkung des IOD einbezieht, ist der STARflow.

Der STARflow (iSTAR Medical, Isnes, Belgium) hat eine Größe von 8 x 5 mm. Er besteht aus einem silikonhaltigen Material, das Mikroporen enthält, durch welche Kammerwasser hindurchfließen kann. An einem Ende hat er eine ambossähnliche Form, die dazu beitragen soll, dass das Implantat nicht verrutscht. Pourjavan et al.⁴⁷ beschrieben 2013 erste Fallberichte: An drei Patienten ergaben sich nach 12 Monaten folgende Resultate: Der mittlere Ausgangs-IOD von 37 mmHg hatte sich auf 14,3 mmHg reduziert, die mittlere Anzahl benötigter Medikamente betrug präoperativ 3,25 und reduzierte sich nach 12 Monaten auf 1,5 Medikamente. Während des Studienverlaufes traten keine schwerwiegenden implantatbedingte Komplikationen oder Sehminderungen auf.

Seit Oktober 2014 läuft eine prospektive europäische multizentrische Studie²⁰ mit größerer Fallzahl an Patienten, deren Ergebnisse noch ausstehen.



Abb. 9: Ein STARflow- Implantat auf einer Fingerspitze

(Zur Verfügung gestellt von Cecile Roy Ph.D., iStar Medical)

1.11 Thema der Dissertation

Ziel meiner Dissertation war es, Langzeit-Ergebnisse von über 3 Jahren nach CyPass Implantation von Patienten aus der Universitäts-Augenklinik Lübeck auszuwerten. Bisher gibt es in der Peer-reviewed Literatur noch keine Daten über einen so langen Zeitraum.

Betrachtet habe ich hierbei das Ausmaß der Augeninnendruck- und Medikamentenreduktion, sowie das Auftreten von Komplikationen und notwendigen Folgeeingriffen während eines postoperativen Zeitraums von 36 Monaten. Im zweiten Schritt sollen die von mir analysierten Ergebnisse mit den bisher publizierten CyPass-Studien, soweit dies möglich ist, verglichen werden.

2. Methodenteil

2.1 Studie/Patientenrekrutierung

100 Patienten-Augen mit primärem Offenwinkelglaukom (Schaffer Grad 3 und 4), die auch eine Katarakt-OP benötigten, nahmen als Fallkontingent der Universität zu Lübeck an der multizentrischen prospektiven Anwendungsbeobachtungsstudie CYCLE- (*CyPass-Clinical Experience, Transcent Medical, 191 Jefferson Drive, Menlo Park, CA 94025 USA*) teil. Das Studienprotokoll richtete sich nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki; die Ethikkommission der Universität zu Lübeck hatte keine Bedenken (bezüglich des gestellten Antrags vom 10.09.2010).

Alle Patienten gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.

Einschlusskriterien der Studie waren:

- die Fähigkeit der Teilnehmenden, die Studienanforderungen zu verstehen bzw. ihnen nachkommen zu können.
- koexistente Katarakt auf dem Studienaue
- Glaukom auf dem Studienaue, bei welchem der IOD unter bestehender Therapie nicht ausreichend gesenkt war, oder bei multiplen Augentropfenunverträglichkeiten.

Nicht eingeschlossen werden durften Patienten bei:

- akutem Kammerwinkelverschluss, Engwinkelglaukom, Uveitis, Neovaskularisationsglaukom oder Normaldruckglaukom auf dem Studienaue.

Alle Studienteilnehmer wurden präoperativ ophthalmologisch komplett untersucht (Anamnese, Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie, IOD-Messung nach Goldmann, Visus-Bestimmung, Gonioskopie).

Das standardisierte Studienprotokoll sah neben der prä- und intraoperativen-, die postoperative Untersuchung nach einem Tag, 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten, 18 Monaten, 24 Monaten und 36 Monaten vor.

Im Fokus jeder Untersuchung standen:

- jeweiliger IOD-Wert.
- die Anzahl der benötigten Antiglaukomatosa (Anzahl der Augeninnendruck-senkenden Augentropfen-Präparate).
- Auftreten und Auftretenszeitpunkt möglicher auftretender Komplikationen. (siehe die Auflistung der möglichen Komplikationen Nr. 1-15 S. 71 Tab. 4).
- die Erfassung notwendiger Folge-Eingriffe (drucksenkende OP oder Laserverfahren, anderweitige notwendige Eingriffe am Studienauge).

In die statistische Analyse meiner Arbeit habe ich, neben den präoperativen, die intraokularen Druckwerte der Messungen nach 6, 12, 24 und 36 Monaten nach der CyPass-Implantation und die jeweilige Anzahl benötigter Antiglaukomatosa zu diesen Zeitpunkten mit einbezogen. Bei Auftreten jeglicher Komplikationen oder Folge-Eingriffe zu irgendeinem Zeitpunkt der Beobachtung flossen die Ereignisse in die statistische Auswertung mit ein.

Studienabbruch/ Ausschlusskriterien:

Patienten, die einen weiteren drucksenkenden Eingriff (Trabekulektomie, zweiter CyPass, Zytphotokoagulation, Kanaloplastik o.a.) im Verlauf benötigten, wurden ab dem Zeitpunkt des Zweiteingriffes von einer Behandlung im Rahmen der Studie ausgeschlossen.

Selbst nach erfolgtem Behandlungsausschluss im Rahmen der Studie sind die Patienten weiter in ihrem Therapieverlauf in der elektronischen Datenbank des Universitätsklinikums Lübeck protokolliert worden und in meine statistische Analyse mit einbezogen worden. (Dies betrifft die Erfolgsrate, die IOD-Reduktion und die Anzahl notwendiger Antiglaukomatosa).

In bestimmten Anzahlen von Fällen (siehe Tabelle 3 „Gründe für Studienabbruch“ S. 70) kam es zum Abbruch der Studie, wenn sich ein Patient im Verlauf gegen seinen weiteren Verbleib in der Studie entschied, oder wenn Teilnehmer aus unbekanntem oder Migrationsgründen den Untersuchungsterminen fern blieben.

Eine Analyse der Erfolgsrate habe ich in jenen Fällen dennoch durchgeführt, bei welchen lediglich der 36- Monats-Untersuchungstermin nicht wahrgenommen wurde.

Jene Teilnehmer, die vor der 24-Monats Untersuchung abbrachen, wurden bei der Analyse der Erfolgsrate und der IOD-Reduktion als „unbekannt“ deklariert.

Jeglicher verfrühter Studienabbruchgrund (Tod, Umzug/Migration, schwere nicht okuläre Erkrankung, eigener Entschluss oder unbekanntes Fernbleiben der Untersuchung) wurde festgehalten (siehe Tabelle 3, S. 70).

2.2 Mikrostent

Das CyPass-Implantat (zum Studien-Zeitpunkt Firma *Transcend Medical*, Jetzt: Firma Alcon) ist ein gefensterter Mikrostent aus biokompatiblen Polyamid, der im Jahre 2008 CE zertifiziert wurde. Seine Länge beträgt 6,35 mm, sein Außendurchmesser beträgt 510 μm .

Aufgrund seiner materiellen Beschaffenheit passt er sich der Krümmung des Führungsdrahtes auf seinem Einführungsweg in den supraziliaren Raum gut an, was seine Implantation erleichtert und das Risiko, sklerale Strukturen zu beschädigen, vermindert. An seinem proximalen Ende besitzt er Retentions-/Positionierungs-Ringe, welche den Mikrostent nach der Implantation in Position halten.

Der Cypass stellt ein suprachoroidales Verbindungsstück zwischen vorderer Augenkammer und Supraziliarraum dar. Aufgrund eines negativen Druckgefälles (3-4 mmHg) zwischen vorderer Augenkammer und supraziliarem Raum, wird ein permanenter Abfluss von Kammerwasser in Richtung des supraziliaren Raumes geschaffen, was einen alternativen (nicht-trabekulären) Abflussweg des Kammerwassers darstellt und zur Senkung des intraokularen Drucks beiträgt.

2.3 Operative Technik

Zum Zeitpunkt der Operation wurde die drucksenkende okuläre-Medikation gestoppt. Die Katarakt-OP wurde von Herrn Professor Salvatore Grisanti und Frau PD Doktor Swaantje Grisanti am Uniklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, nach dem dortigen standardisierten Phakoemulsifikationsverfahren durchgeführt.

Implantiert wurden intraokuläre Linsen der Firma *Bausch und Lomb, Berlin, Deutschland* (Typ „*Akreos Adapt AO*“ oder „*Akreos Mi 60*“).

Die CyPass-Implantation erfolgte entweder über den Phakotunnel oder über Anlage einer Parazentese temporal oben. Falls nicht schon vor der Phakoemulsifikation erfolgt, wurde Lidocain intracamerale eingegeben.

Um unter Gonioskopie den Blick in den Kammerwinkel zu erleichtern, wurde Acetylcholin Chlorid (*Miochol, Bausch und Lomb, 10 mg/ml*) zum Zweck der Pupillen-Konstriktion intracamerale eingegeben. Zur Stabilisierung folgte die intracamerale Eingabe von Viskoelastikum (*Healon, Abbott Medical Optics, Santa Ana, Calif.*).

Der Mikrostent wurde auf einen retraktilen Führungsdraht des Applikators gesteckt, mit dem Implanteur folgend in die vordere Augenkammer hinein gegangen und das Gonioskop (*Swan Jacobs Gonioprisma, Firma Ocular Instruments, Bellevue, Washington, USA*) aufgesetzt.

Unter gonioskopischer Kontrolle wurde der Mikrostent nasal unten in den supraziliären Raum implantiert. Nach Absetzen des Stents vom Führungsdraht wurde dessen Lage überprüft. (Ein bis drei Positionieringsringe müssen erkennbar sein). Der Führungsdraht wurde zurückgezogen und der zugehörige Applikator vom Auge entfernt. Das Viskoelastikum wurde mittels Irrigation und Aspiration ausgespült, gefolgt vom Freezen der Parazentesen (Aufquellen mit Flüssigkeit um durchgeführte Parazentesen zu verschließen).

Im Anschluss wurden topische Antibiotika (Ofloxacin oder Gentamicin) und Steroide (Dexamethason) verabreicht.

Postoperativ erfolgten Visuskontrolle, IOD-Messung, Spaltlampenuntersuchung (1 Tag-, 1 Woche,- 1 Monat nach Implantation) und die fortgeführte Gabe der lokalen Antibiotika und Steroide über mehrere Wochen.

2.4 Studienschwerpunkte

Primäre Zielgröße der CYCLE- Studie waren das Auftreten möglicher Komplikationen nach der Cypass-Implantation, die Entwicklung des intraokularen Druckes und die Anzahl der notwendigen Antiglaukomatosa, um den Augeninnendruck auf einem stabilen Niveau zu halten.

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse dienten die Patientendaten aus der Dokumentation im Rahmen der CYCLE-Studie (zur Verfügung gestellt von Frau PD Dr. Swaantje Grisanti aus dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Augenheilkunde). Des Weiteren wurde für nähere und aktuellere Patientendaten die elektronische Datenbank des Lübecker Universitätsklinikums herangezogen.

Zur Ausführung der statistischen Analyse habe ich das Statistikprogramm SPSS der Softwarefirma IBM, Armonk, New York, USA verwendet, zusätzliche Tabellen erstellte ich mit Microsoft Word (Redmond, Washington, USA), mit der Version von 2016. Bei meiner statistischen Auswertung beriet mich der Diplom- Statistiker Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck.

Eine deskriptive statistische Auswertung der mittleren IOD-Entwicklung und der Anzahl der benötigten Antiglaukomatosa über die Zeit wurde durchgeführt und graphisch in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Bei der deskriptiven statistischen Analyse mittels SPSS wurden die Voreinstellungen des Programms beibehalten. Für deskriptiv-statistische Ergebnisse wurden hierbei nur Fälle einbezogen, bei denen alle Messwerte komplett vorhanden waren (listenweiser Fallausschluss), diese Ergebnisse wurden im Ergebnisteil meiner Arbeit herangezogen und stimmen mit den Messwerten der grafischen Darstellungen überein. Im Anhang finden sich zum Vergleich die Werte, die sich unter dem Einschluss aller Fälle ergaben (paarweiser Fallausschluss).

Zur Beurteilung der Komplikationsrate im postoperativen Therapieverlauf wurde eine deskriptive statistische Auswertung der mittleren Auftretenshäufigkeit der einzelnen möglichen Komplikationen durchgeführt und tabellarisch (Tabelle 4, S. 71) dargestellt.

Re-Eingriff-freie postoperative Zeit:

Für die Komplikation eines notwendigen Glaukom-Folge-Eingriffes wurde unter Betrachtung des jeweiligen Auftretenszeitpunktes eine Kaplan-Meier-Kurve berechnet und die mittlere postoperative Re-OP-freie Zeit als Median ermittelt.

Hierbei wurde in Gruppen getrennt zwischen Patienten, die vor der CyPass-Implantation bereits mindestens eine, und solchen, die keine Glaukom-Operation gehabt hatten, und im zweiten Schritt, eine getrennte Betrachtung nach dem jeweiligen Zeitraum der vorhandenen Diagnose des Glaukoms (mehr als 2 oder 2 Jahre vs. weniger als 2 Jahre).

Da mit fortschreitender Beobachtungsdauer der Studie die Anzahl der Beobachtungen an Studienaugen abnahm, entschied ich mich dafür, bei den Patienten, die dem 24- bzw. 36-Monats-Untersuchungstermin fern blieben, auf spätere/aktuellere Messdaten zurückzugreifen, auch wenn diese Daten über den Beobachtungszeitraum der Studie hinaus erhoben wurden. So wurde es möglich, mit den vorhandenen Daten einen ungefähren Wert für die Re-Eingriff-freie Zeit nach CyPass-Implantation zu analysieren.

Prüfung auf eine signifikante IOD-/Medikamentenreduktion:

Die mittlere IOD-Reduktion und die mittlere Reduktion der Anzahl benötigter Antiglaukomatosa wurden nicht-parametrisch getestet mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanzniveau $\alpha=0,05$; das Hodges-Lehmann Konfidenzintervall für den Median wurde zum Konfidenzgrad 95% ermittelt. Anschließend wurden die acht p-Werte mit dem nach Bonferroni adjustierten Signifikanzniveau ($0,05/8=0,00625$) verglichen, um das multiple Signifikanzniveau 0,05 einzuhalten.

Getrennte Analyse aller Fälle ohne drucksenkenden Folgeeingriff:

Des Weiteren wurde eine getrennte Analyse nur von den Fällen durchgeführt, die nach der CyPass-Implantation keinen weiteren druckreduzierenden Eingriff im Verlauf gehabt hatten. Die Analyse beinhaltete:

- die Entwicklung des IOD und die Anzahl benötigter Antiglaukomatosa
- die Testung der IOD-/Antiglaukomatosa-Reduktion nach Wilcoxon mit Bestimmung des Hodges Lehmann-Konfidenzintervalls und
- die Überprüfung der Signifikanz unter Adjustierung nach Bonferroni wegen multiplen Testens

Auch diese Ergebnisse wurden grafisch dargestellt.

Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD ≥ 21 mmHg:

Da andere durchgeführte CyPass-Studien die beobachteten Augen in zwei Kohorten (Kohorte 1: Ausgangs-IOD ≥ 21 mmHg und Kohorte 2: Ausgangs-IOD <21 mmHg)^{23, 28} unterschieden, nahm ich eine getrennte Analyse entsprechend der Kohorte 1 vor (von 41 Fällen). Dadurch ließen sich analysierte Studienergebnisse dieser Subgruppe besser vergleichen.

Auch diese Analyse beinhaltete:

- die Entwicklung des IOD und die Anzahl benötigter Antiglaukomatosa (inkl. graphischer Darstellung)
- die Testung der IOD-/Antiglaukomatosa-Reduktion (nach 24 und 36 postoperativen Monaten) nach Wilcoxon mit Bestimmung des Hodges Lehmann-Konfidenzintervalls und
- die Ermittlung der jeweiligen Erfolgsraten bei dieser Subgruppe.

Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD < 18 mmHg:

Bei 22 der 100 Augen war das primäre Behandlungsziel, die Anzahl der benötigten Antiglaukomatosa zu reduzieren. Ich führte daher eine getrennte Analyse dieser Subgruppe durch. Analysiert wurde die Entwicklung der Anzahl benötigter drucksenkender Medikamente präoperativ und nach 6, 12, 24 und 36 Monaten. Des Weiteren ermittelte ich die mittlere Medikamentenreduktion nach den genannten postoperativen Zeiträumen und prüfte im zweiten Schritt die ermittelten Werte nach 12, 24 und 36 Monaten auf ihre Signifikanz (exakte 2-seitige Signifikanz auf Signifikanzniveau $\alpha=0,05$), indem ich den nicht-parametrischen Test für verbundene Stichproben nach Wilcoxon anwandte. Um mehr Fälle analysieren zu können, sind, anders als bei den bisherigen Analysen, unter den 22 Fällen auch jene mit teilweise fehlenden Daten mit einbezogen worden (paarweiser Fallausschluss). Diese Ergebnisse sind auch graphisch dargestellt. Im Anhang finden sich zum Vergleich die Werte, die sich ergaben, wenn nur die 14 Fälle mit kompletten Daten mit einbezogen wurden (listenweiser Fallausschluss, siehe Tabelle A7-8, S. 75,76).

Wenn nicht anders angegeben, ist das arithmetische Mittel \pm 1 Standardabweichung (SD) in die Grafiken eingezeichnet und im Text oder in Tabellen angegeben. Alle 95%-Konfidenzintervalle wurden mit KI abgekürzt.

Einfluss vorher erfolgter drucksenkender Eingriffe:

Um den jeweiligen Einfluss des Faktors „Vor-OP“ auf die mittlere IOD-Reduktion zu ermitteln, wurde eine Analyse anhand eines allgemeinen linearen Modells durchgeführt. Hierbei wurden als Innersubjektfaktoren die jeweiligen Zeiträume zwischen den IOD-Messungen benannt (1-4). In der Varianzanalyse für wiederholte Messungen wurden die während der Nachbeobachtung durchgeführten Glaukom-OPs als eigener, zeitveränderlicher Innersubjektfaktor berücksichtigt. Als Zwischensubjektfaktor wurde hierbei die Bedingung: -Vor-OP gehabt oder nicht gehabt- gewählt. Außerdem wurde nach dem IOD vor Implantation adjustiert.

Folgend wurden die Innersubjekteffekte und die Zwischensubjekteffekte geschätzt und 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Im letzten Schritt erfolgten paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der jeweiligen IOD-Reduktion („ Δ IOD“), um herauszufinden, inwieweit eine Vor-OP ein Einfluss-nehmender Faktor bei der bereits analysierten mittleren IOD-Reduktion war. Das Ergebnis wurde grafisch dargestellt, indem die geschätzten Randmittel von „ Δ -IOD“ gegen die Zeit aufgetragen wurden (siehe Abb. 5, S. 50).

Einfluss nachfolgender drucksenkender Eingriffe:

Um den Effekt einer/s weiteren drucksenkenden-OP/Laserverfahrens im Verlauf der Studie auf die Entwicklung der mittleren IOD-Reduktion und auf die Entwicklung der mittleren Reduktion der Anzahl benötigter Antiglaukomatosa zu ermitteln, wurde eine Analyse gemischter Modelle, im Sinne einer Interaktionsanalyse, vollzogen.

Hierbei wurden die jeweiligen festen Effekte (auf die mittlere Reduktion benötigter Anzahlen an Antiglaukomatosa und auf die mittlere IOD-Reduktion) rechnerisch geschätzt (Tests vom Typ 3 auf feste Effekte).

Ermittlung der Erfolgsrate:

Die Erfolgsrate von den Fällen, die mindestens den Untersuchungstermin nach 24 Monaten wahrnahmen, wurde nach zuvor festgelegter Definition (siehe folgende Seite: „Definition Erfolgsrate“), analysiert. Anteile der Erfolgsraten wurden inklusive exaktem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper u. Pearson berechnet und angegeben.

6. Definition der Erfolgsrate:

Kompletter Erfolg
IOD \leq 21mmHg oder Reduktion um $>20\%$ vom präoperativen Wert ohne zusätzlichen Glaukom-Folgeeingriff, <u>bei Reduktion oder gleicher Anzahl</u> benötigter Antiglaukomatosa.
Partieller Erfolg
IOD \leq 21mmHg oder Reduktion um $>20\%$ vom präoperativen Wert ohne zusätzlichen Glaukom-Folgeeingriff, aber mit <u>erhöhter</u> Anzahl benötigter Antiglaukomatosa im Vergleich zu präoperativ.
Therapieversager
Glaukom-Folgeeingriff war erforderlich
Unbekannt
Bei nicht Erscheinen zum Untersuchungstermin nach 24 Monaten.

Abb. Nr. 1

3. Ergebnisse

3.1 Patientenstruktur

In meine Auswertung wurden 100 Patientenaugen eingeschlossen. Unter den Teilnehmern waren 41 männlich, 59 weiblich. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der CyPass-Implantation 71,8 Jahre mit einem niedrigsten Alter von 42,3 Jahren und einem Höchstalter von 96 Jahren.

37 Studienaugen hatten bereits mindestens einen drucksenkenden Eingriff erhalten. Bei 92 Augen war die Diagnose „Glaukom“ vor mehr als zwei Jahren gestellt worden, bei 8 Augen vor zwei oder weniger Jahren.

Der mittlere Ausgangs-Intraokular-Druck betrug $20,66 \text{ mmHg} \pm 5,28 \text{ mmHg}$ und erstreckte sich innerhalb eines Bereiches von minimal 10 mmHg bis maximal 48 mmHg. Die mittlere Anzahl benötigter antiglaukomatöser Substanzen betrug präoperativ $2,13 \pm 1,31$ und erstreckte sich innerhalb eines Bereiches von 0 bis 5.

Von den 100 Studienaugen konnte nach 6 Monaten das Ergebnis von 91 Augen ausgewertet werden, nach 12 Monaten das von 85 Augen, nach 24 Monaten das von 78 Augen und nach 36 Monaten das von 58 Augen.

3.2 IOD-Entwicklung/Entwicklung der Anzahl drucksenkender Medikamente:

(Abb. 1a, 2a, S. 45,46)

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse basieren auf der Analyse der 55 Fälle, bei denen alle Daten komplett vorhanden waren. Diese Ergebnisse sind auch für die graphische Darstellung verwendet worden. Zum Vergleich sind die Ergebnisse einer Analyse aller Fälle (inklusive der Fälle mit inkompletten Daten, paarweiser Fallauschluss) im Anhang tabellarisch aufgeführt (Tabellen A1-2, S. 72).

6 Monate nach CyPass-Implantation betrug der mittlere IOD $15,47 \text{ mmHg} \pm 6,55$. Das Ergebnis der nicht parametrischen Testung (Wilcoxon-Test) ergab eine signifikante Reduktion ($p=1,10 \cdot 10^{-10}$) vom mittleren präoperativen IOD-Wert ($20,11 \pm 4,92 \text{ mmHg}$)

um 4,5 mmHg im Median (KI: 6,0 bis 3,5 mmHg). Ebenfalls signifikant war eine Reduktion der mittleren Anzahl an Antiglaukomatosa von $1,93 \pm 1,34$ auf $0,53 \pm 0,90$ Präparate. In der nicht parametrischen Testung nach Wilcoxon ergab sich eine signifikante Reduktion vom Ausgangswert um 1,5 Präparate im Median (KI: 2,0 bis 1,0), ($p=7,51 \cdot 10^{-18}$).

Nach 12 Monaten betrug der mittlere IOD $14,67 \text{ mmHg} \pm 3,74$ mit signifikanter Reduktion ($p=8,54 \cdot 10^{-12}$) um 5 mmHg im Median (KI: 6,0 bis 4,0 mmHg). Im Mittel wurden $1,13 \pm 1,09$ drucksenkende Antiglaukomatosa benötigt mit einer signifikanten ($p=1,52 \cdot 10^{-7}$) mittleren Reduktion vom Ausgangswert um 1 Medikament (KI: 1,0 bis 0,5).

Nach 24 Monaten betrug der mittlere IOD $15,45 \text{ mmHg} \pm 6,77$ mit signifikanter Reduktion ($p=8,54 \cdot 10^{-12}$) um 6 mmHg im Median (KI: 7,0 bis 4,5 mmHg). Im Mittel wurden $1,35 \pm 1,28$ drucksenkende Antiglaukomatosa benötigt mit einer signifikanten ($p=0,0009$) mittleren Reduktion vom Ausgangswert um 0,5 Medikamente im Median (KI: 1 bis 0,5).

Nach 36 Monaten betrug der mittlere IOD $14,72 \text{ mmHg} \pm 3,15$ mit signifikanter Reduktion ($p=1,20 \cdot 10^{-11}$) um 5 mmHg (KI: 6,5 bis 4 mmHg). Es ergab sich keine signifikante Reduktion der Antiglaukomatosa mehr ($p=0,719$), die mittlere Anzahl benötigter Medikamente betrug zu diesem Zeitpunkt $1,8 \pm 1,4$.

3.3 Entwicklung der IOD-/Antiglaukomatosa-Reduktion:

(Abb. 3a, 4a, S. 47,48)

Im Verlauf hat sich der mittlere IOD folgend entwickelt: Nach 6 Monaten hatte er sich um $4,64 \pm 7,70 \text{ mmHg}$ reduziert (23,1%, bezogen auf den präoperativen IOD-Wert), nach 12 Monaten um $5,44 \pm 4,62 \text{ mmHg}$ (27,1%), nach 24 Monaten um $4,65 \pm 8,12 \text{ mmHg}$ (23,1%) und nach 36 Monaten um $5,38 \pm 5,22 \text{ mmHg}$ (26,8%).

Die Anzahl benötigter antiglaukomatöser Substanzen entwickelte sich folgendermaßen: Nach 6 Monaten hatte sich die mittlere Anzahl um $1,40 \pm 1,33$ (73,7%) reduziert. Nach 12 Monaten reduzierte sich die Anzahl benötigter Substanzen um $0,80 \pm 1,42$ (42,1%). Nach 24 Monaten hatte sich die mittlere Anzahl um $0,58 \pm 1,77$ Substanzen (30,1%), nach 36 Monaten um $0,18 \pm 1,8$ Substanzen (9,3%) verringert.

Die Reduktion (in der Anzahl benötigter Antiglaukomatosa) nahm also im Verlauf des Beobachtungszeitraums zunehmend ab und war nach 36 Monaten nicht mehr signifikant ($p=0,719$). Wenn man die vier p-Werte der Antiglaukomatosa-Reduktion nach Bonferroni adjustiert, ist die Reduktion der Antiglaukomatosa nach 24 Monaten letztmalig signifikant vorhanden ($0,05/8=0,00625$, $p=0,00085 < 0,00625$).

Die mittlere IOD Reduktion blieb annähernd auf konstantem Niveau (von 5,5 mmHg, bezogen auf den präoperativen Wert). Diese war selbst nach erfolgter Bonferroni-Adjustierung (s.o.) nach 36 Monaten noch signifikant ($p=1,20 \cdot 10^{-11} < 0,00625$).

3.4 Ergebnis der Erfolgsrate:

Von 100 Augen musste bei 16 Fällen die Erfolgsrate als unbekannt deklariert werden, da sie nicht bis zum 24-Monats-Untersuchungstermin beobachtet werden konnten.

37 von 100 Augen waren Therapieversager und benötigten einen drucksenkenden Folgeeingriff im Beobachtungszeitraum bis zum 36ten postoperativen Monat.

20 Augen wiesen nach 36 Monaten einen **partiellen** Erfolg auf (IOD \leq 21mmHg oder Reduktion um $> 20\%$ vom präoperativen Wert ohne zusätzlichen Glaukom-Folgeeingriff, aber mit erhöhter Anzahl benötigter Antiglaukomatosa im Vergleich zu präoperativ).

27 Augen wiesen nach 36 Monaten einen **kompletten** Erfolg auf (IOD \leq 21 mmHg oder Reduktion um $> 20\%$ vom präoperativen Wert ohne zusätzlichen Glaukom-Folgeeingriff, bei Reduktion oder gleicher Anzahl benötigter Antiglaukomatosa). Folglich war unter den 84 beurteilbaren Augen die komplette Erfolgsrate 32,1% (KI: 22,4% bis 43,2%). Die partielle Erfolgsrate war 23,81 % (KI: 15,2% bis 34,3%). Zusammen ließ sich also bei 55,9 % ein Erfolg verzeichnen. 44% (KI: 33,2% bis 55,3%) der 84 Augen benötigten einen weiteren drucksenkenden Eingriff.

3.5 Einfluss eines drucksenkenden Folge-Eingriffs

(Abb. 6a-c, S. 50,51)

Da 38 Fälle im Verlauf einen drucksenken Folgeeingriff benötigten, wurde dieser Verlauf näher analysiert, und zwar auch über 3 Jahre hinaus, soweit die Daten vorlagen:

Mittels einer Kaplan-Meier Kurve ließ sich die mittlere Re-Eingriff-freie Zeit im Median darstellen und berechnen: Der Median der Re-Eingriff freien Zeit lag bei 3,16 Jahren, der geschätzte Mittelwert betrug $3,09 \pm 0,27$ Jahre. Nach 3,16 Jahren waren nur noch 6 Augen unter Beobachtung, die längste beobachtete Zeit betrug 5,10 Jahre.

Gleiche Kaplan-Meier Kurven wurden nochmals getrennt für die Fälle dargestellt, die mindestens einen drucksenkenden Eingriff vor der CyPass Implantation gehabt hatten (37 Fälle) und denen, die keinen Eingriff vorher gehabt hatten (63 Fälle). Die mittlere Re-Eingriff freie Zeit betrug bei der Gruppe, die keine drucksenkende-Vor-OP gehabt hatte $3,04 \pm 0,33$ Jahre. Bei der Gruppe mit mindestens einem Vor-Eingriff lag die mittlere Re-Eingriff freie Zeit bei $2,21 \pm 0,20$ Jahren. Die Testung auf einen signifikanten Zusammenhang (mittels Log Rank Test nach Mantel u. Cox) zwischen Re-Eingriff freier Zeit und einer zuvor erfolgten Vor-OP, ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang (mit $p=0,963$).

Gleiche Berechnungen wurden zudem getrennt nach der Dauer des Glaukoms durchgeführt: In Gruppe 1 war das Glaukom seit höchstens 2 Jahren bekannt, in Gruppe 2 seit mehr als 2 Jahren.

Für die Gruppe mit Glaukom seit mehr als zwei Jahren (92 Fälle) betrug der Median für die mittlere Re-OP-freie Zeit $3,12 \pm 0,27$ Jahre. Für die andere Gruppe mit Glaukom seit zwei Jahren oder weniger (8 Fälle) lag der Median bei $1,86 \pm 0,43$ Jahren. Auch hier ergab die Testung (Log Rank Mantel Cox Gesamtvergleich) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer des Glaukoms und Re-Eingriff freier Zeit (mit $p=0,46$).

Nachdem der nicht parametrische Test eine signifikante mittlere IOD-Reduktion um 5 mmHg nach 36 Monaten gezeigt hat, ist es relevant, inwieweit ein druckreduzierender Folgeeingriff auf dieses Ergebnis Einfluss genommen hat. Denn die nicht parametrische Testung verbundener Stichproben mittels Wilcoxon-Test wurde an allen Fällen vorgenommen, darunter auch die Fälle, die im Verlauf einen Folgeeingriff erhalten hatten. Dieser Einfluss wurde im gemischten Modell als fester Effekt auf die IOD-Reduktion getestet und erwies sich als nicht signifikant ($p=0,492$). Auch in diesem Modell bleibt das bisher analysierte Ergebnis einer mittleren IOD-Reduktion von 5 mmHg nach 36 Monaten (nach CyPass-Implantation) vom Faktor Re-Eingriff unbeeinflusst bestehen.

3.6 Einfluss Vor-OP

(Abb. 5, S. 50)

Des Weiteren ist relevant zu betrachten, inwieweit druckreduzierende Eingriffe, die vor der CyPass-Implantation erfolgt waren, einen Einfluss auf das analysierte Ergebnis einer IOD-Reduktion (Δ IOD) hatten. Hierfür wurde anhand eines gemischten linearen Modells die geschätzten Randmittel der IOD-Reduktion getrennt nach zwei Gruppen (-Vor-Eingriff gehabt vs. nicht gehabt-) berechnet. Bei der Gruppe, die vor CyPass-Implantation bereits einen druckreduzierenden Eingriff gehabt hatte, ergab sich eine mittlere Druckdifferenz von $5,89 \pm 1,09$ mmHg (KI: 3,71 bis 8,08 mmHg). Bei der Gruppe ohne Voreingriff betrug die mittlere Druckdifferenz $4,49 \pm 0,86$ mmHg (KI: 2,77 bis 6,21 mmHg). Es ergab sich also ein Unterschied in der Druckdifferenz zwischen den beiden Gruppen von 1,4 mmHg (KI: -1,4 bis 4,2 mmHg). Die anschließend durchgeführte univariate Testung (ANOVA), die auf paarweisem Vergleich der geschätzten Randmittel basierte, ergab jedoch keinen signifikanten Effekt des Faktors Vor-Eingriff auf die IOD –Reduktion (der ermittelte p-Wert betrug 0,318). Dass der vorliegende Unterschied in der IOD-Reduktion zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant war, erwies sich für jeden der vier postoperativen Zeitintervalle (6-,12,-24,-36-Monate nach CyPass-Implantation ($p > 0,225$)).

3.7 Getrennte Analyse der Fälle ohne Folgeeingriff:

(Abb. 2b, 3b, 4b; S. 46,47,49)

Die bisher dargestellten Ergebnisse der IOD-Entwicklung bzw. der Anzahl benötigter Antiglaukomatosa bezogen sich auf alle Fälle. Im zweiten Schritt wurden diese Entwicklungen nur von den Fällen analysiert, die keinen weiteren drucksenkenden Eingriff im Verlauf benötigten (33 Fälle mit kompletten Daten, die Werte unter Einbezug inkompletter Daten nach paarweisem Fallausschluss sind in Tabelle A3-4 auf S. 74 aufgeführt):

Der mittlere präoperative IOD betrug $19,30 \pm 5,27$ mmHg und reduzierte sich nach 6 Monaten auf $13,91 \pm 4,21$ mmHg. Die mittlere präoperative Anzahl benötigter antiklaukomatöser Substanzen betrug $1,70 \pm 1,26$ und reduzierte sich nach 6 Monaten

auf $0,52 \pm 0,87$. Im Wilcoxon Test ergab sich eine mittlere signifikante Reduktion des IOD um 5,0 mmHg im Median (KI: 6,5 bis 3,5 mmHg, mit $p=6,85 \cdot 10^{-8}$) und eine mittlere signifikante Reduktion der Anzahl an Antiglaukomatosa von 1,5 im Median (2 bis 1 Substanzen, mit $p=6,69 \cdot 10^{-10}$).

Nach 12 Monaten betrug der mittlere IOD $13,76 \pm 2,88$ mmHg, bei einer mittleren Anzahl benötigter Antiglaukomatosa von $0,82 \pm 1,04$. Hier ergab sich im Wilcoxon Test eine mittlere signifikante Reduktion des IOD um 5,0 mmHg im Median (KI: 6,5 bis 3,5 mmHg, mit $p=3,33 \cdot 10^{-8}$) und eine mittlere signifikante Reduktion der Anzahl an Antiglaukomatosa um eine Substanz im Median (1,5 bis 0,5 Substanzen, mit $p=0,7 \cdot 10^{-5}$).

Nach 24 Monaten betrug der mittlere IOD $14,24 \pm 3,39$ mmHg, bei einer mittleren Anzahl benötigter Antiglaukomatosa von $1,42 \pm 1,23$ Medikamente. Im Wilcoxon Test ergab sich eine mittlere signifikante Reduktion des IOD um 5,0 mmHg im Median (KI: 6,5 bis 3,5 mmHg, mit $p=2,57 \cdot 10^{-8}$), aber keine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Substanzen ($p= 1,07$).

Nach 36 Monaten betrug der mittlere IOD $15,39 \pm 3,32$ mmHg, bei einer mittleren Anzahl benötigter Antiglaukomatosa von $1,91 \pm 1,38$ Medikamenten. Im Wilcoxon Test ergab sich eine mittlere signifikante Reduktion des IOD um 3,5 mmHg im Median (5,5 bis 2,0 mmHg, mit $p=0,26 \cdot 10^{-4}$), aber keine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Substanzen. ($p= 0,305$).

Wenn man wegen multiplen Testens eine Adjustierung nach Bonferroni durchführt, war die IOD-Reduktion nach 36 Monaten signifikant (mit $p=0,26 \cdot 10^{-4} < 0,625 \cdot 10^{-2}$), genau wie bei der Analyse aller Fälle (inklusive derer mit Folgeeingriff im Verlauf). Der Median der mittleren IOD-Reduktion nach 36 Monaten betrug mit 3,5 mmHg jedoch 1,5 mmHg weniger (vgl. 5 mmHg signifikante IOD-Reduktion im Median nach 36 Monaten bei der Analyse aller Fälle).

Adjustiert man die p-Werte nach Bonferroni, die sich auf die Reduktion notwendiger Medikamente beziehen, ergibt sich bei den Fällen ohne Folgeeingriff die letztmalige signifikante Reduktion an Medikamenten nach 12 Monaten (mit $p=0,7 \cdot 10^{-5} < 0,625 \cdot 10^{-2}$). Bei der Analyse aller Fälle traf dies dagegen nach 24 Monaten zu.

3.8 Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD ≥ 21 mmHg:

(Abb. 1c, 2c, 3c, 4c)

Da andere durchgeführte CyPass-Studien die beobachteten Augen in zwei Kohorten (Kohorte 1: Ausgangs-IOD ≥ 21 mmHg und Kohorte 2: Ausgangs-IOD < 21 mmHg)^{23,28} unterschieden, nahm ich eine getrennte Analyse entsprechend der Kohorte 1 vor (von 41 Augen). Dadurch ließen sich analysierte Studienergebnisse dieser Subgruppe besser mit denen von Grisanti/Höh et al.^{23,28} analysierten Ergebnissen vergleichen. Es zeigten sich bei dieser Subgruppe (41 von 100 Augen) folgende Ergebnisse: *Die folgend aufgeführten Ergebnisse der IOD-Entwicklung bzw. der Anzahl benötigter Medikamente basieren auf einer Analyse der Fälle, deren Daten komplett vorhanden waren (listenweiser Fallausschluss, Analyse anhand der Daten von 21 der 41 Augen).*

Zum Vergleich sind die Ergebnisse einer Analyse aller Fälle (inklusive der Fälle mit inkompletten Daten als paarweiser Fallausschluss) im Anhang tabellarisch aufgeführt (Tabellen A5-6, S. 74).

Der mittlere Ausgangs-IOD betrug $24,52 \pm 4,67$ mmHg, bei einer mittleren Anzahl von $2 \pm 1,5$ Medikamenten.

Nach 6 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 8,48 mmHg (34,6%) auf $16,05 \pm 4,68$ mmHg reduziert. Im Mittel wurden $0,62 \pm 1,02$ Medikamente benötigt (Reduktion um 1,4 Medikamente).

Nach 12 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 8,67 mmHg (35,4%) auf $15,86 \pm 4,82$ mmHg reduziert. Im Mittel wurden $1,48 \pm 1,03$ Medikamente benötigt (Reduktion um 0,6 Medikamente).

Nach 24 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 8,24 mmHg (33,6%) auf $16,29 \pm 3,62$ mmHg reduziert. Im Mittel wurden zu diesem Zeitpunkt $1,8 \pm 1,2$ Medikamente benötigt, es ergab sich keine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Medikamente. Letztmalig signifikant war eine Reduktion nach 12 Monaten um 0,5 Medikamente im Median (KI: 1,0 bis 0, $p=0,018$). 18,2% (6 von 33 noch beobachteten Augen) waren zu diesem Zeitpunkt medikationsfrei, 21,2% benötigten ein drucksenkendes Medikament und 36,4% brauchten zwei Medikamente, um den Zieldruck zu erreichen.

Nach einem postoperativen Zeitraum von 36 Monaten hatte sich der mittlere IOD um $9,10 \pm 5,25$ mmHg (37,1%) auf $15,43 \pm 3,25$ mmHg reduziert, im Mittel wurden $2,3 \pm 1,3$ Medikamente getropft. Nach 36 Monaten benötigten 8,7% (2 von 23 noch beobachteten Augen) keine drucksenkende Medikation, während 13% ein Medikament und 30,4% zwei Medikamente benötigten.

Sowohl die IOD-Reduktion nach 24 als auch die nach 36 Monaten waren signifikant (mit $p=1,63 \cdot 10^{-9}$ und $p=2,38 \cdot 10^{-7}$). Im Median ergab sich eine signifikante IOD Reduktion nach 24 Monaten von 9 mmHg (KI: 10,5 bis 7 mmHg) und nach 36 Monaten von 8,5 mmHg (KI: 10,5 bis 7 mmHg).

Eine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Medikamente zeigte sich nach 24 und nach 36 Monaten nach der CyPass Implantation nicht mehr.

Die Erfolgsrate ließ sich bei der Subgruppe mit Ausgangs-IOD > 21 mmHg an 37 der 41 Augen analysieren: Bei 18,9% konnte ein kompletter Erfolg, bei 21,6% ein partieller Erfolg erreicht werden.

Bei 59,5% (22 von 37 Augen) wurde jedoch innerhalb des Zeitraums von 36 Monaten ein zweiter drucksenkender Eingriff durchgeführt.

3.9 Getrennte Analyse der Fälle mit einem Ausgangs-IOD < 18 mmHg:

(Abb. 2d, 4d, S. 47,49)

Bei den 22 Augen, deren Ausgangs-IOD weniger als 18 mmHg betrug, war das primäre Behandlungsziel, die notwendigen Augentropfenpräparate zu reduzieren.

Nach 12 Monaten hatte sich die mittlere Anzahl benötigter Antiglaukomatosa von $2,59 \pm 1,10$ auf $0,79 \pm 1,13$ Medikamente signifikant reduziert ($p=0,12 \cdot 10^{-3}$). Im Gegensatz zu präoperativ hatte sich die Anzahl der Fälle, die keine drucksenkende Medikation mehr benötigten, von einem auf 12 gesteigert. 54,5% dieser Subgruppe waren medikationsfrei (12 der noch 19 beobachteten Augen).

Nach einem Zeitraum von 24 Monaten postoperativ betrug die mittlere Anzahl benötigter Antiglaukomatosa $1,31 \pm 1,58$. Es ergab sich eine signifikante Reduktion um $1,13 \pm 1,50$ Medikamente im Vergleich zu präoperativ ($p=0,011$). 36,4% (8 der noch 16 beobachteten Augen) der genannten Subgruppe brauchten zu diesem Zeitpunkt keine drucksenkende Medikation.

Nach 36 postoperativen Monaten betrug die mittlere Anzahl notwendiger Medikamente $1,71 \pm 1,64$. Die Medikamentenreduktion war nach diesem Zeitraum nicht mehr signifikant ($p=0,205$). Dennoch betrug der Anteil derer, die nach diesem Zeitraum keine drucksenkende Medikation benötigten, 22,7% (5 der noch 14 beobachteten Augen). Von den 22 Augen benötigten 5 einen weiteren drucksenkenden Eingriff im Verlauf der Beobachtungszeit von 36 Monaten.

3.10 Auftreten unerwünschter Ereignisse:

Während des Beobachtungszeitraums von 36 Monaten nach CyPass-Implantation kam es zum Auftreten folgender unerwünschter Ereignisse:

Eine der am häufigsten aufgetretenen Komplikationen war ein IOD-Anstieg von mehr als 10 mmHg im Vergleich zum präoperativen Ausgangsdruck (15% von 100 Augen). Bei 8% war dies ein temporärer Druckanstieg, der sich nach einmaliger medikamentöser Drucksenkung regulierte, bei 6% der 100 Augen kehrten die Druckanstiege wieder. Zweithäufigstes unerwünschtes Ereignis war eine Obstruktion des Implantats (13%), Des Weiteren kam es bei 6% der 100 Augen im Verlauf zu einer Visusreduktion, allerdings war bei lediglich 1% die Sehverschlechterung evtl. durch die CyPass-Implantation/Phakoemulsifikation bedingt (Irvine-Gass-Syndrom). Bei den restlichen 5% resultierte der Visusverlust aus anderen okularen Erkrankungen (Posteriore Ischämische Opticusneuropathie, Uveitis, Epiretinale Gliose, Meningeom mit Opticusbeteiligung). Bei 4 von 100 Augen traten Erkrankungen der Netzhaut auf. Lediglich bei einem dieser Augen war diese Komplikation möglicherweise durch die CyPass-Implantation/Phakoemulsifikation bedingt (Irvine-Gass-Syndrom). Bei 2 von 100 Augen trat eine transiente Hypotonie ($< 6\text{mmHg}$, > 1 Monat postoperativ), jedoch ohne hypotone Makulopathie, auf. Außerdem kam es bei jeweils einem Auge zu einer Abflachung der Vorderkammer und zu einer Dekompensation der Kornea. In keinem der Fälle traten unerwünschte Ereignisse wie persistierender Vorderkammerreiz, Endophthalmitis, Hyphäma, Aderhautblutung oder korneales Ödem auf. Bei keinem der 100 Augen musste der CyPass explantiert werden. 38 % der 100 Augen benötigten im Verlauf des Beobachtungszeitraums von 36 Monaten einen weiteren drucksenkenden Eingriff.

Abb. 1a

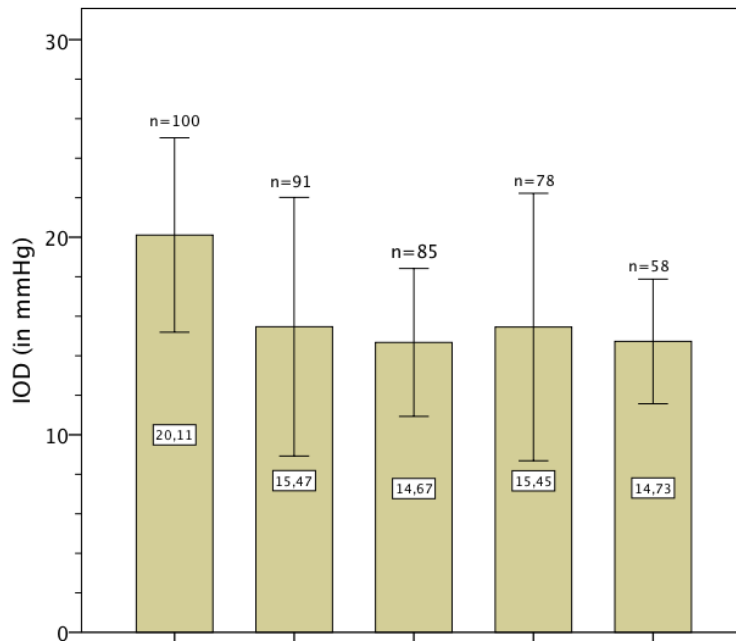
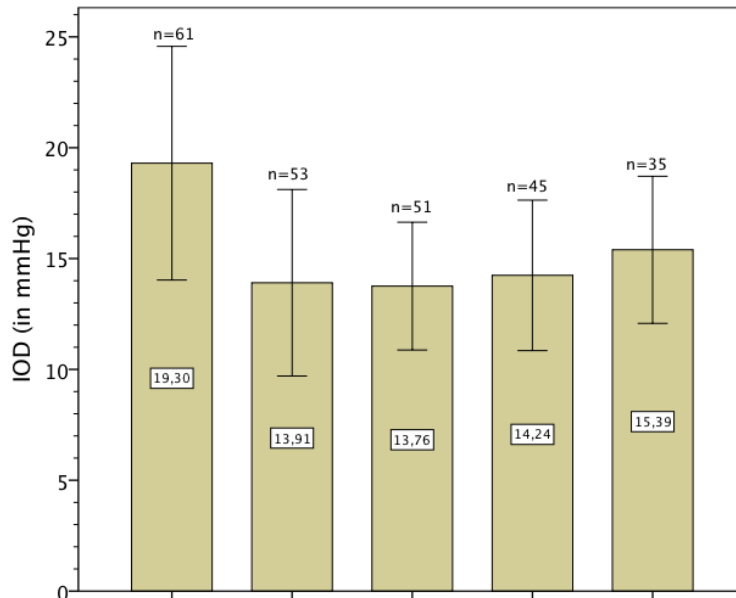


Abb. 1

Balkendiagramme der Höhe des Augeninnendrucks (mmHg) präoperativ und an den postoperativen Nachbeobachtungsterminen nach 6 bis 36 Monaten. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD.

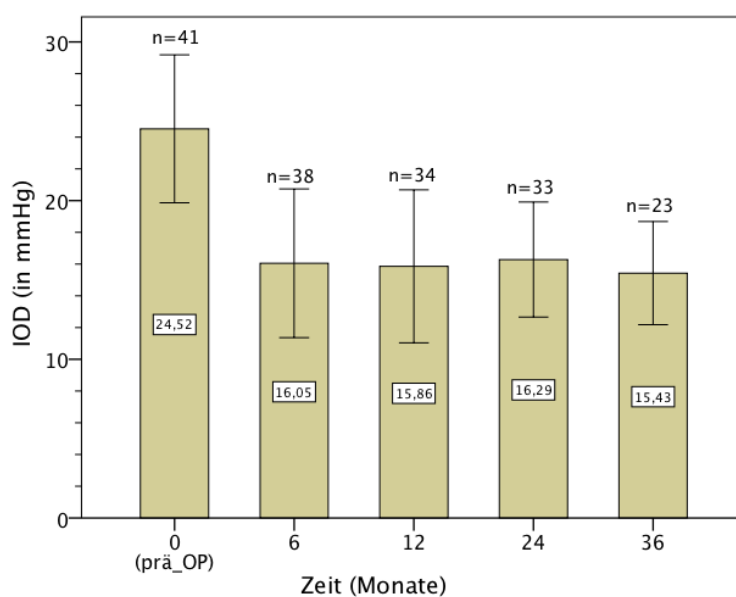
a) Für alle Studienaugen

Abb. 1b



b) Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff während der gesamten Beobachtungszeit von 36 Monaten.

Abb. 1c



c) Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg.

Abb. 2a

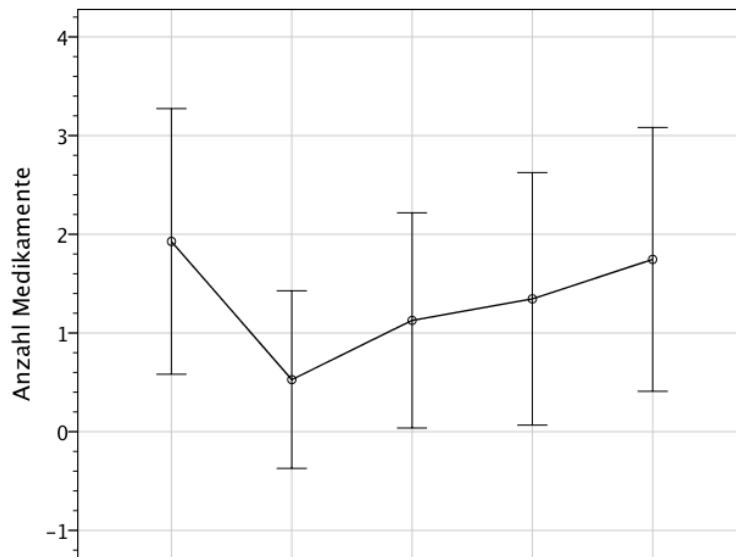
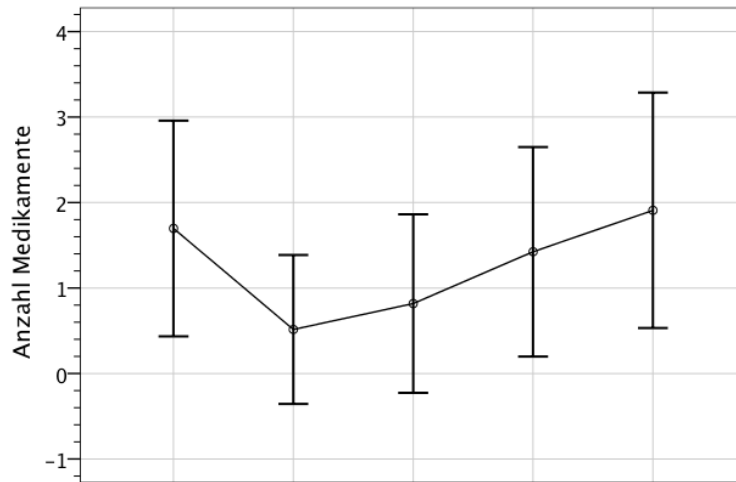


Abb. 2

Anzahl der benötigten drucksenkenden Medikamente präoperativ und an den postoperativen Nachbeobachtungsterminen nach 6 bis 36 Monaten. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD. Polygonzug durch die arithmetischen Mittelwerte für:

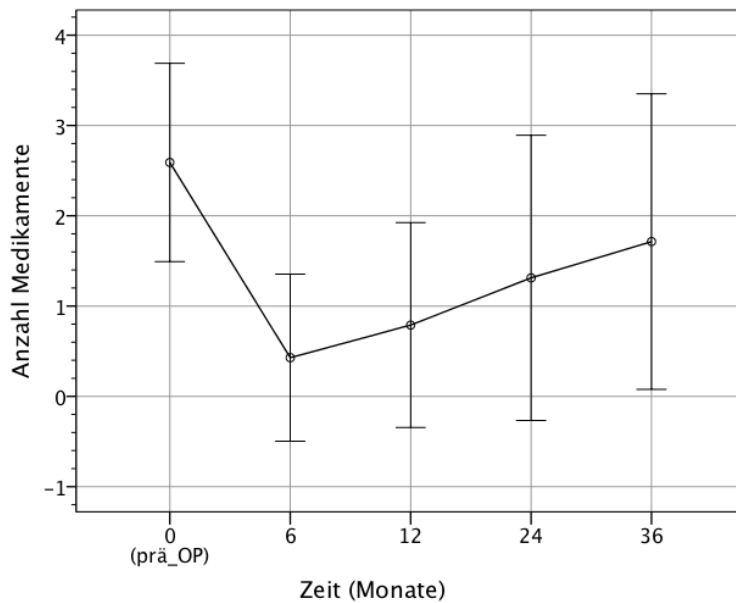
a) alle Studienaugen ($n = 100$ präoperativ, 91 nach 6, 85 nach 12, 78 nach 24 und 58 nach 36 Monaten).

Abb. 2b



b) die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff während der gesamten Beobachtungszeit von 36 Monaten. ($n = 61$ präoperativ, 53 nach 6, 51 nach 12, 45 nach 24 und 35 nach 36 Monaten).

Abb. 2c



c) die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg. ($n = 41$ präoperativ, 38 nach 6, 34 nach 12, 33 nach 24 und 23 nach 36 Monaten).

Abb. 2d

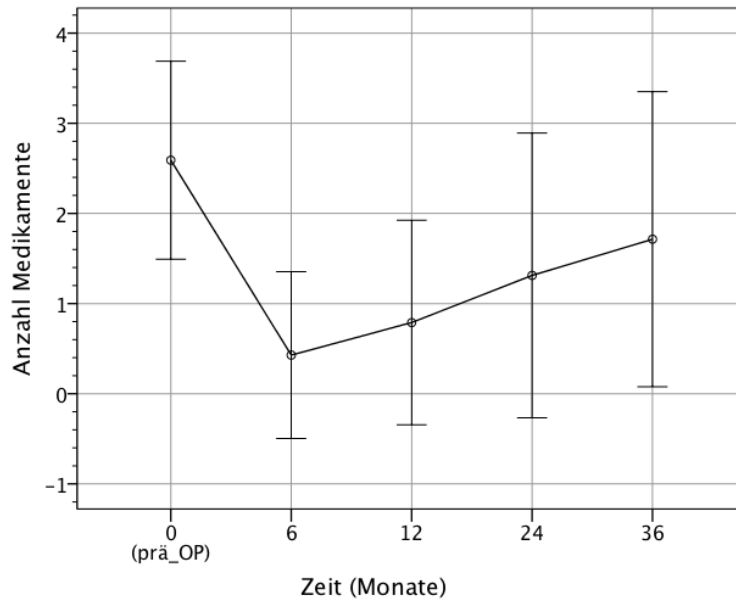


Abb. 2

Anzahl der benötigten drucksenkenden Medikamente präoperativ und an den postoperativen Nachbeobachtungsterminen nach 6 bis 36 Monaten. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD. Polygonzug durch die arithmetischen Mittelwerte für:

d) die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg. (n = 22 präoperativ, 21 nach 6, 19 nach 12, 16 nach 24 und 14 nach 36 Monaten).

Abb. 3a

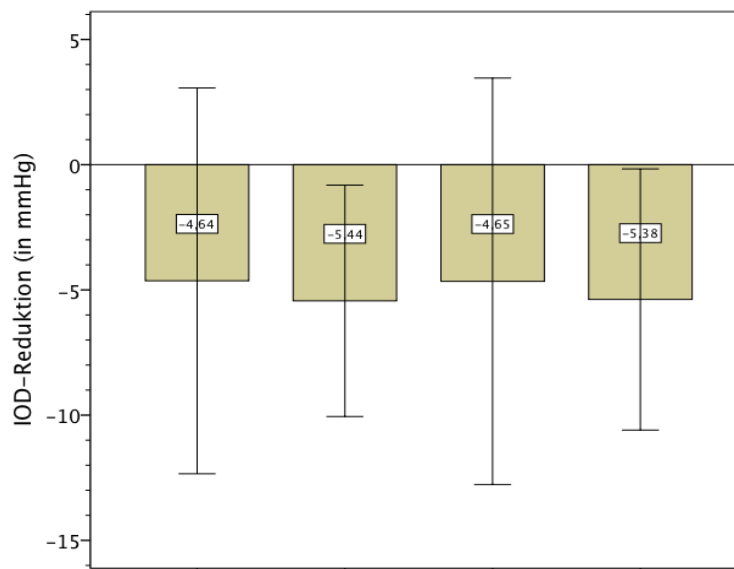
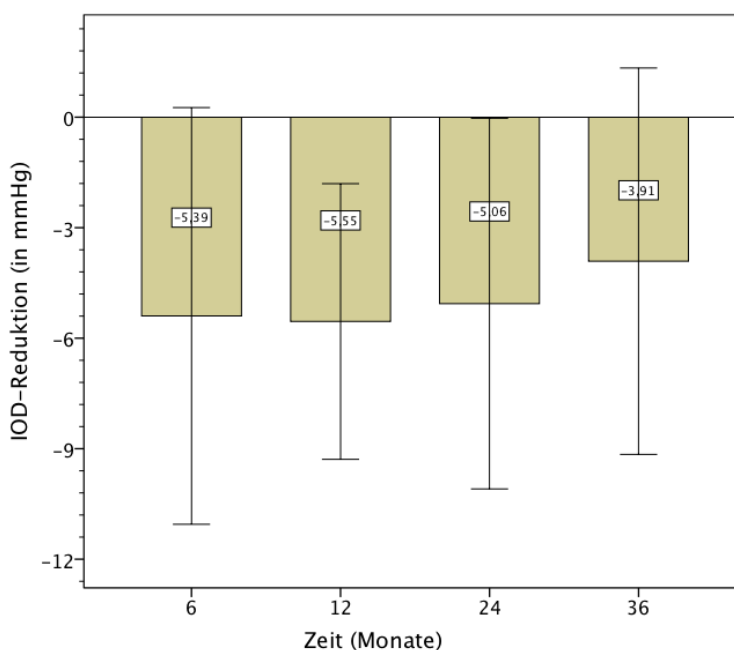


Abb. 3

Balkendiagramm der Augeninnendruckreduktion (mmHg) im Vergleich zu präoperativ zu den Nachbeobachtungsterminen. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD.

a) Für alle Studienaugen. (n = 100 präoperativ, 91 nach 6, 85 nach 12, 78 nach 24 und 58 nach 36 Monaten; alle $p \leq 1,20 \cdot 10^{-11}$).

Abb. 3b



b) Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff während der gesamten Beobachtungszeit von 36 Monaten. (n = 61 präoperativ, 53 nach 6, 51 nach 12, 45 nach 24 und 35 nach 36 Monaten; alle $p \leq 0,26 \cdot 10^{-4}$).

Abb. 3c

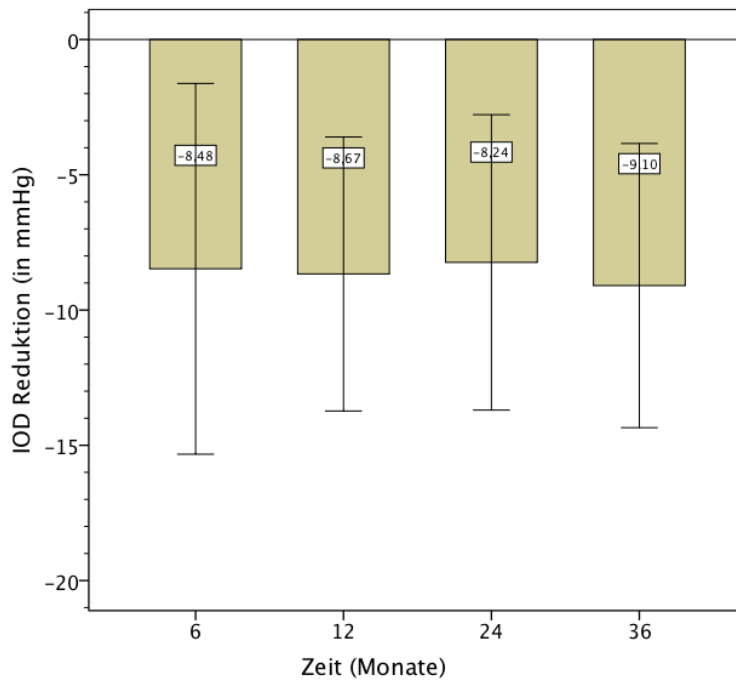


Abb. 3

Balkendiagramm der Augeninnendruckreduktion (mmHg) im Vergleich zu präoperativ zu den Nachbeobachtungsterminen.

Fehlerbalken zeigen ± 1 SD.

c) Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg. (n = 41 präoperativ, 38 nach 6, 34 nach 12, 33 nach 24 und 23 nach 36 Monaten; alle $p \leq 2,38 \cdot 10^{-7}$).

Abb. 4a

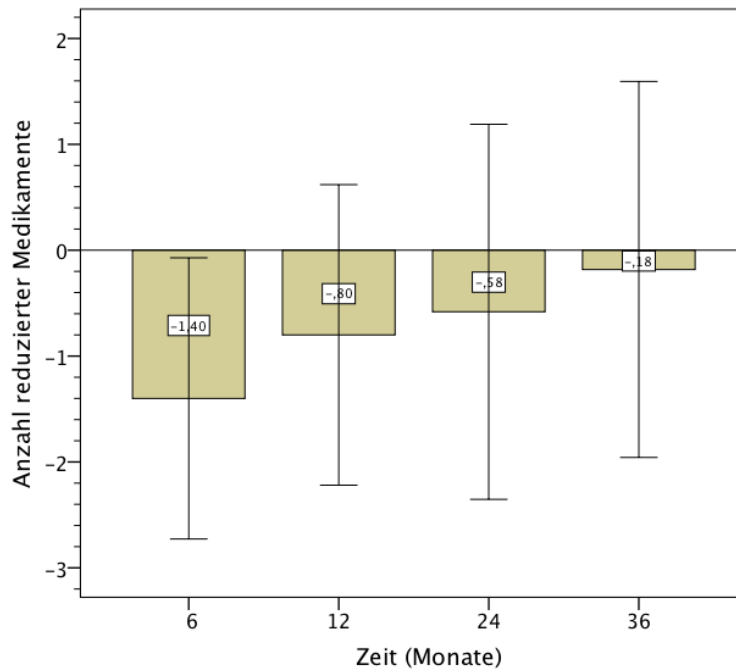


Abb. 4

Balkendiagramm der reduzierten drucksenkenden Medikamente (Anzahl) im Vergleich zu präoperativ zu den Nachbeobachtungsterminen nach 6 bis 36 Monaten postoperativ. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD

a) Für alle Studienaugen (n = 100 präoperativ, 91 nach 6, 85 nach 12, 78 nach 24 und 58 nach 36 Monaten). Nach drei postoperativen Jahren ist der Unterschied in der Anzahl drucksenkender Medikamente im Vergleich zum Ausgangswert nicht mehr statistisch signifikant.

Abb. 4b

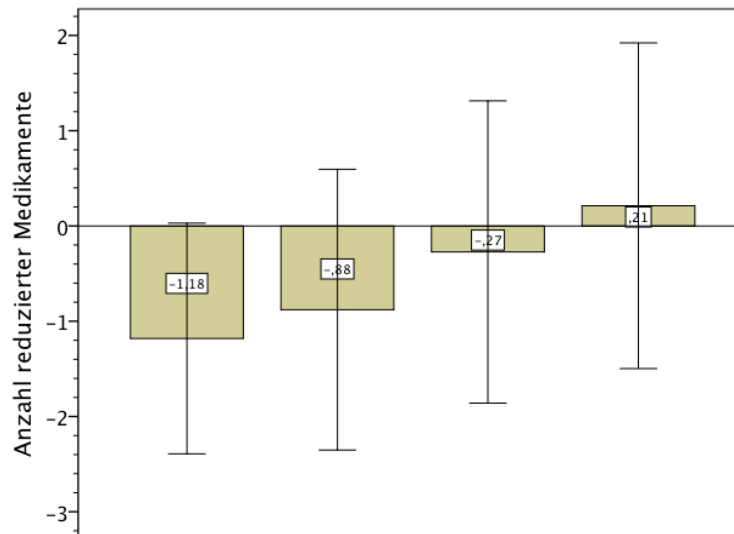


Abb. 4c

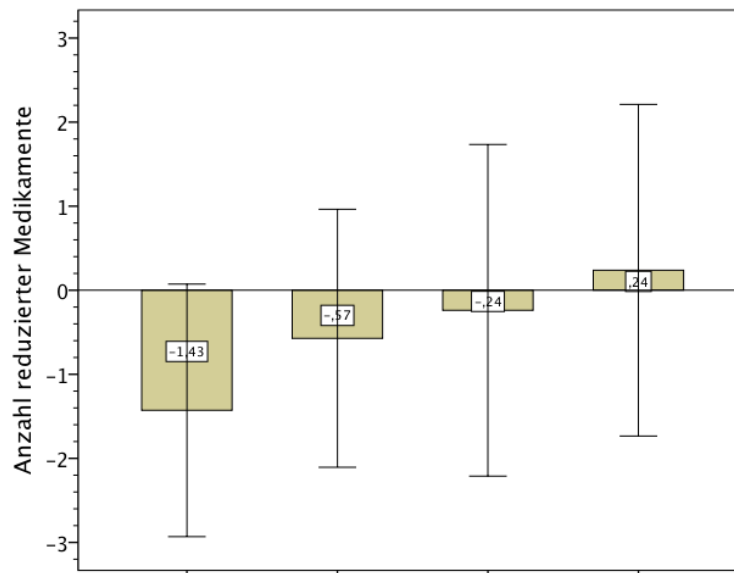


Abb. 4d

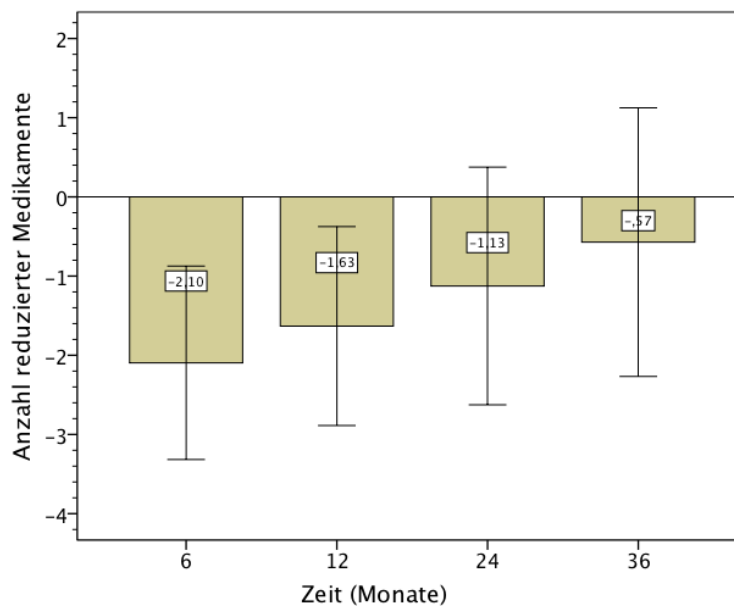


Abb. 4

Balkendiagramm der reduzierten drucksenkenden Medikamente (Anzahl) im Vergleich zu präoperativ zu den Nachbeobachtungsterminen nach 6 bis 36 Monaten postoperativ. Fehlerbalken zeigen ± 1 SD

b) Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff während der gesamten Beobachtungszeit von 36 Monaten. (n = 61 präoperativ, 53 nach 6, 51 nach 12, 45 nach 24 und 35 nach 36 Monaten). Letztmalig signifikant war eine Medikamentenreduktion um eine Substanz im Median nach 12 Monaten ($p = 0,7 \cdot 10^{-5}$).

c) Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg. (n = 41 präoperativ, 38 nach 6, 34 nach 12, 33 nach 24 und 23 nach 36 Monaten). Letztmalig signifikant war eine Medikamentenreduktion um 0,5 Medikamente im Median nach 12 Monaten ($p = 0,018$).

d) Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg. (n = 22 präoperativ, 21 nach 6, 19 nach 12, 16 nach 24 und 14 nach 36 Monaten). Letztmalig signifikant war die mittlere Reduktion um 1,13 Medikamente nach 24 Monaten ($p = 0,011$).

Abb. 5

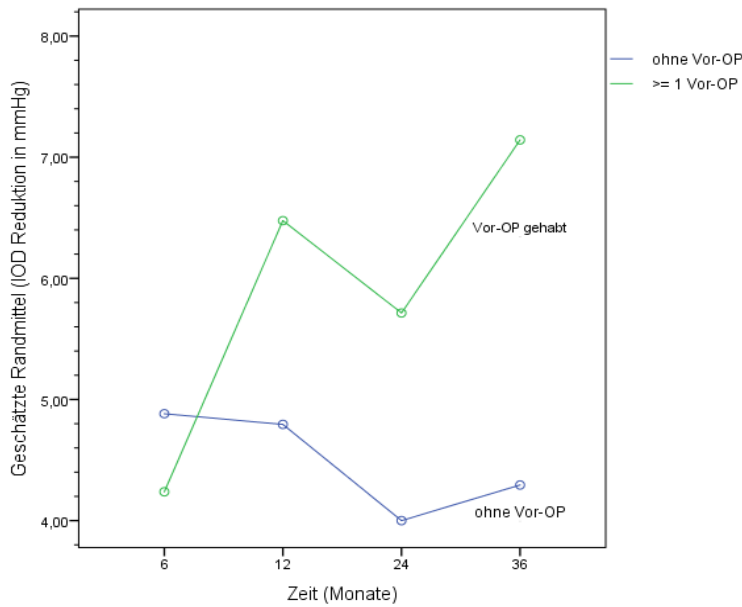


Abb. 5

Geschätzte Randmittel der IOD-Reduktion (mmHg) nach 6,-12,-24,-und 36 Monaten. ≥ 1 drucksenkender Eingriff vor der CyPass-Implantation (grün) und ohne Voreingriff (blau). Im Mittel der Nachbeobachtung $p = 0,225$.

Abb. 6a

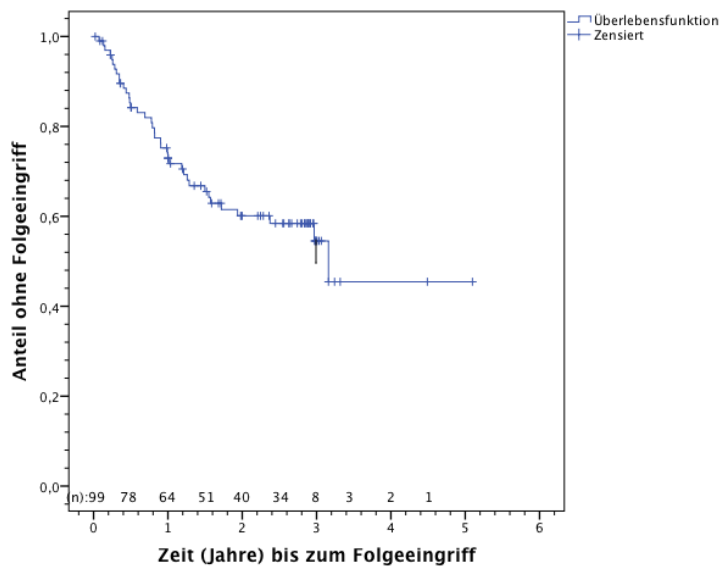


Abb. 6

Kaplan Meier Kurven für die Zeit ohne einen weiteren drucksenkenden Eingriff nach der CyPass-Implantation.

a) alle Studienaugen: $3,09 \pm 0,20$ Jahre, Median 3,16 Jahre.

Abb. 6b

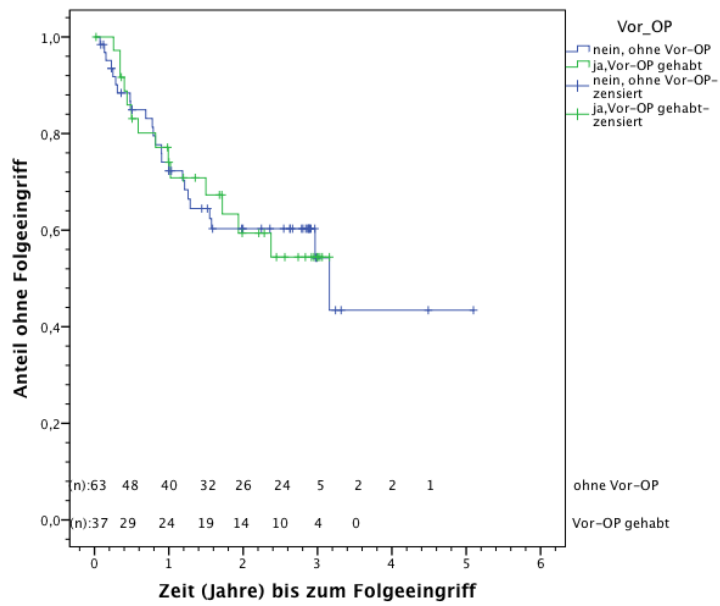
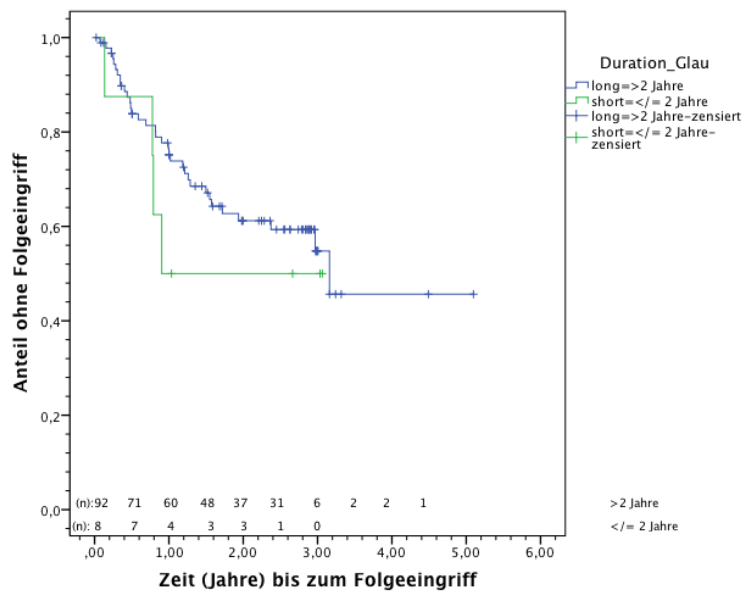


Abb. 6
Kaplan Meier Kurven für die Zeit ohne einen weiteren drucksenkenden Eingriff nach der CyPass-Implantation.

b) mit (grün) und ohne (blau) drucksenkenden Voreingriff ($p = 0,96$).

Abb. 6c



c) nach einer Glaukomdauer von < 2 Jahren (grün) bzw. ≥ 2 Jahren (blau) ($p = 0,46$).

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse nach einem postoperativen Zeitraum von 24 und 36 Monaten:

Der mittlere IOD hatte sich nach 24 Monaten um 4,7 mmHg (23,1%) im Vergleich zum Ausgangs-IOD reduziert. Das entspricht einer signifikanten Reduktion um 6 mmHg im Median bei signifikanter Reduktion um 0,5 drucksenkende Medikamente.

Nach einem postoperativen Zeitraum von 36 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 5,4 mmHg (27%) reduziert. Das entspricht einer signifikanten IOD-Reduktion von 5 mmHg im Median bei gleicher mittlerer Anzahl benötigter Antiglaukomatosa wie präoperativ.

Bei 32,1% der Augen konnte 36 Monate nach CyPass-Implantation ein kompletter Erfolg erreicht werden (IOD <21 mmHg oder Reduktion um <20% bei reduzierter oder gleicher Anzahl benötigter Medikamente wie präoperativ).

Ein partieller Erfolg wurde von 23,8% der Augen erreicht (IOD \leq 21 mmHg oder Reduktion um >20% vom präoperativen Wert ohne zusätzlichen Glaukom-Folgeeingriff, aber mit erhöhter Anzahl benötigter Antiglaukomatosa im Vergleich zu präoperativ).

44% benötigten einen weiteren drucksenkenden Eingriff während des Zeitraums von 36 postoperativen Monaten.

Da alle Patienten ohne Versorgung mit dem CyPass eine anderweitige, in der Regel invasivere, Operation benötigt hätten, konnte bei 56% der Patienten durch die minimalinvasive CyPass-OP ein größerer Eingriff vermieden werden.

4.2 Vergleich mit den Ergebnissen bisheriger Studien

Höh et al.²⁷ veröffentlichten 2013 eine der ersten CyPass-Studienergebnisse. In diese Studie waren 184 Augen eingeschlossen, unterteilt in zwei Kohorten (Gruppe 1: mit kontrolliertem Ausgangs-IOD < 21 mmHg, n= 93; Gruppe 2: mit unkontrolliertem Ausgangs-IOD > 21mmHg, n= 91). Nach 6 Monaten zeigte sich in der Kohorte mit unkontrolliertem IOD eine signifikante mittlere IOD-Reduktion von 37 % (auf $15,6 \pm 0,53$) mit Reduktion der mittleren Anzahl benötigter Medikamente um 50% (auf $0,9 \pm 0,15$). Bei der Kohorte, deren Ausgangs-IOD initial < 21 mmHg war, ließ sich nach 6 Monaten die Anzahl drucksenkender Medikamente um 71,4% (auf $0,6 \pm 0,07$ Medikamente) signifikant

reduzieren. Die häufigsten aufgetretenen Komplikationen während eines Zeitraumes von 6 Monaten waren eine frühe postoperative transiente Hypotonie (13,8%), die jedoch, bis auf einen Fall, nicht länger als einen Monat anhielt, und transiente IOD-Anstiege (> 10 mmHg vom Ausgangswert, 10,5%). Im Falle transienter Hypotonien gingen diese in keinem der Fälle mit einer Abflachung der Vorderkammer einher.

Komplikationen wie hypotone Makulopathie, Korneales Ödem länger als 1 Monat, suprachoroidale Hämorrhagien, Netzhautablösungen, Irisatrophie oder Endophthalmitis traten nicht auf. Zudem musste kein CyPass explantiert werden.

Von Juli 2011 bis März 2015 wurde die zwei-Jahres Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität des CyPass Mikrostent in den USA als prospektive RCT-Multicenter Studie durchgeführt („COMPASS“ Two-year-multicenter interventional randomized clinical trial, RCT)⁶⁴. Von insgesamt 505 Augen wurde bei 129 nur eine Phakoemulsifikation durchgeführt, bei 374 wurde zusätzlich zur Phakomulsifikation ein CyPass implantiert. Von den 374 Augen, die neben der Phakoemulsifikation einen Cypass implantiert bekamen, ergab sich nach 24 Monaten eine mittlere IOD-Reduktion von 7,4 mmHg, 85 % dieser Gruppe benötigte nach zwei Jahren keine Antiglaukomatosa mehr. Dieses Ergebnis erscheint zunächst besser, verglichen mit dem Resultat der von mir analysierten Studiendaten: Ich analysierte eine IOD-Reduktion von 4,7 mmHg nach 24 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt benötigten 26 der noch in Beobachtung stehenden 78 Augen keine Antiglaukomatosa mehr (33,3%), 17,9% benötigten eine antiglaukomatöse Substanz während 22 Augen (28,2%) zwei Antiglaukomatosa benötigten, um den IOD auf den Zieldruck zu senken. Die Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der benötigten Antiglaukomatosa der beiden Studien liegt u.a. in der postoperativen Therapiefreiheit des Operateurs in der CyCLE Studie, welche dieser Dissertation zugrunde liegt. Da es sich bei den am UKSH Lübeck ausgewerteten Patienten häufig um fortgeschrittene Glaukomstadien handelte, war ein niedriger Zieldruck erforderlich. Daher wurde hier schon ab einem geringeren postoperativen IOD wieder eine Lokalthherapie angesetzt. Zudem handelte es sich in Lübeck häufig um voroperierte, therapie-refraktäre Augen, was auch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben könnte. Bezüglich des Studiendesigns ist die COMPASS Studie als statistisch aussagekräftiger einzustufen. (randomisiert-multizentrisch, 505 Subjekte vs. nicht-randomisiert-unizentrisch, 100

Subjekte). Allerdings bezog die COMPASS-Studie nur Patienten mit einem Ausgangs-IOD von 21-33 mmHg mit ein, d.h. mit wesentlich höherem mittleren Ausgangs-IOD von 24,4 mmHg. Bei den Lübecker Patienten lag der Ausgangs-IOD im Mittel bei 21 mmHg und bei 22% der Patienten sogar unter 18 mmHg. Bei den Patienten mit IOD unter 18 mmHg war das Operations-Ziel die Tropfenreduktion bei multipler Augenropfenunverträglichkeit. Zudem ist der Vorteil der von mir analysierten Studie, dass sich Analysen über einen längeren postoperativen Zeitraum machen ließen und somit nützliche Resultate bezüglich notwendiger Folgeeingriffe und Andauern der Effektivität liefern.

2014 veröffentlichten Höh et al.²⁸ und Grisanti et al.²³ Ergebnisse einer prospektiven Multicenterstudie (CyCLE-Studie, 136 Fälle), an der auch die Augenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, teilnahm. Die in diesen Arbeiten beschriebene Studie unterteilte wiederum zwei Kohorten mit unterschiedlichem Ausgangs-IOD (Kohorte 1 > 21 mmHg, n=51; Kohorte 2 < 21mmHg, n=85). Bei allen Augen erfolgte die CyPass-Implantation in Kombination mit einer Katarakt-OP.

Nach 12 Monaten zeigten sich folgende Ergebnisse: In der Kohorte mit einem Ausgangs-IOD > 21 mmHg hatte sich der mittlere IOD von 25,5 mmHg auf 16,6 mmHg reduziert (um 34,9%). Die mittlere Anzahl benötigter Antiglaukomatosa reduzierte sich von 2,2 auf 1,1 Medikamente (Reduktion um 1,1 Medikament). 55% der noch beobachteten 38 Augen brauchten keine zusätzliche medikamentöse Drucksenkung zu diesem Zeitpunkt. In der Kohorte mit Ausgangs-IOD < 21 mmHg hatte sich der mittlere IOD von 16,4 mmHg nur auf 15,4 mmHg reduziert (um 3,9%). Die mittlere Anzahl benötigter Antiglaukomatosa reduzierte sich dagegen von 2 auf 0,5 Medikamente (Reduktion um 1,5 Medikamente). 64% von 72 Augen war nach 12 Monaten medikationsfrei.²³ Laut Höh et al.²⁸ waren sowohl die Reduktion der Medikamentenanzahl als auch die Reduktion des IOD nach 12 Monaten signifikant.

Nach 24 Monaten ergab sich in der Kohorte mit einem Ausgangs-IOD > 21 mmHg (n=23) eine IOD-Reduktion von 37% (9,7 mmHg) mit Verringerung der Medikamentenanzahl um 1 Medikament. Beide Reduktionen waren bei dieser Kohorte nach 24 Monaten

signifikant.²⁸ 40% der 23 Augen benötigten nach 24 Monaten keine zusätzliche drucksenkende Medikation.²³

Bei der zweiten Kohorte mit Ausgangs-IOD < 21 mmHg (n=59) blieb der IOD mit einem mittleren Wert von 16,1 mmHg nach 24 Monaten konstant. Die Anzahl benötigter Medikamente hatte sich dagegen um 0,9 signifikant reduziert (auf eine mittlere Anzahl von 1,1 Medikamente). 42% der 59 Augen waren nach 24 Monaten Medikations-frei.

Bezüglich dieser Ergebnisse nach 24 Monaten ergab die Analyse in dieser Arbeit eine mittlere IOD-Reduktion um 23,1% vom Ausgangswert mit signifikanter Reduktion der Medikamente um 0,5 Substanzen. Die Ursache für die Unterschiede gegenüber den oben zitierten Arbeiten liegt darin, dass in der hier vorliegenden Dissertation nicht zwischen hohem und niedrigem Ausgangs-IOD unterschieden wurde, sondern alle Ausgangsdrücke zwischen 10 und 48 mmHg zusammen analysiert wurden. Insofern ist das Ergebnis dieser Dissertation im Sinne eines „Mittelwertes“ zwischen den beiden Kohorten aufzufassen und daher mit den genannten Studien in Einklang zu bringen.

Grisanti und Höh analysierten, dass 42% der 59 Augen mit Ausgangs-IOD < 21 mmHg bzw. 40% der Augen mit Ausgangs-IOD > 21 mmHg nach 24 Monaten keine medikamentöse Drucksenkung mehr benötigten.^{23, 28} Bei den von mir analysierten Fällen benötigten 33,3% nach 24 Monaten und 22,4% nach 36 Monaten keine Antiglaukomatosa mehr, während dieser Anteil präoperativ bei 16% lag. Allerdings bezieht dieses Ergebnis Augen mit ein, die einen weiteren drucksenkenden Eingriff im Verlauf benötigten. Unter den Augen, die in unserer Studie keinen zweiten Eingriff (während des Beobachtungszeitraums von 36 Monaten) gehabt hatten, waren 28,9% nach 24 Monaten medikationsfrei. Nach 36 Monaten traf dies bei den Augen ohne Zweiteingriff auf 20% zu. Dieses Ergebnis ist wiederum dadurch zu erklären, dass 22 von 100 Augen sehr niedrige Ausgangsdrücke (< 18 mmHg) und damit auch sehr niedrige Zieldrücke hatten. Hier wurde dann frühzeitig wieder eine Medikation angesetzt, um den individuellen Zieldruck zu erreichen. Dennoch war nach dem minimal-invasiven Verfahren jeder dritte Patient nach 2 Jahren und jeder fünfte Patient nach 3 Jahren noch „tropfenfrei“, was die Lebensqualität deutlich erhöht.

Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, analysierte ich die Ergebnisse nur von den Fällen, deren Ausgangsdruck ≥ 21 mmHg war, entsprechend der Kohorte 1 bei Grisanti et al.²³ Hier zeigten sich folgende Ergebnisse: Der mittlere Ausgangs-IOD betrug 24,52 mmHg, bei einer mittleren Anzahl von 2 Medikamenten. Nach 24 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 8,2 mmHg (33,6%) auf 16,3 mmHg reduziert. Im Mittel wurden zu diesem Zeitpunkt 1,8 Medikamente benötigt, es ergab sich keine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Medikamente. Letztmalig signifikant war eine Reduktion um 0,5 Medikamente im Median nach 12 Monaten. 18,2% waren zu diesem Zeitpunkt medikationsfrei, 21,2% benötigten ein drucksenkendes Medikament und 36,4% brauchten zwei Medikamente, um den Zieldruck zu erreichen.

Nach einem postoperativen Zeitraum von 36 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 9,1 mmHg (37,1%) auf 15,4 mmHg reduziert, im Mittel wurden 2,3 Medikamente benötigt. Nach 36 Monaten benötigten 8,7% keine drucksenkende Medikation, während 13% ein Medikament und 30,4% zwei Medikamente benötigten.

Sowohl die IOD-Reduktion nach 24 als auch nach 36 Monaten waren signifikant ($p \leq 2,38 \cdot 10^{-7}$). Im Median ergab sich eine signifikante IOD Reduktion nach 24 Monaten von 9 mmHg und nach 36 Monaten von 8,5 mmHg.

Eine signifikante Reduktion in der Anzahl drucksenkender Medikamente zeigte sich nach 24 und 36 Monaten nach der CyPass Implantation nicht mehr.

Die Erfolgsrate ließ sich bei dieser Subgruppe an 37 der 41 Augen analysieren: bei 18,9% konnte ein kompletter Erfolg, bei 21,6% konnte ein partieller Erfolg erreicht werden.

Wie bereits beschrieben, war bei 22 der 100 Augen das primäre Behandlungsziel, die Anzahl der drucksenkenden Medikamente zu reduzieren. Die Analyse dieser Subgruppe, mit einem Ausgangs-IOD von weniger als 18 mmHg, ergab gute Resultate: Über die Hälfte von ihnen benötigte nach 12 postoperativen Monaten keine medikamentöse Drucksenkung mehr (54,5%). Während präoperativ noch 45,5% von ihnen drei drucksenkende Medikamente benötigten, traf dies zu diesem Zeitpunkt nur noch auf 9,1% zu. Mit einer signifikanten mittleren Reduktion um 1,63 Medikamente konnte für die meisten von ihnen das Behandlungsziel erfüllt werden. Auch nach 24 Monaten postoperativ waren 36,4% medikationsfrei und die mittlere Anzahl notwendiger

Medikamente ließ sich um 1,13 drucksenkende Substanzen signifikant reduzieren. Bei dieser Subgruppe bringt die CyPass-Implantation also auch nach zwei Jahren noch einen deutlichen therapeutischen Nutzen.

Obwohl sich nach einem Zeitraum von drei postoperativen Jahren keine signifikante Medikamentenreduktion mehr verzeichnen ließ, profitierten 22,7%, indem sie keine drucksenkende Tropftherapie mehr in Anspruch nehmen mussten. Allerdings benötigten auch 21,4% nach diesem Zeitraum wieder vier Antiglaukomatosa.

Wie bereits in den Methoden beschrieben, basieren diese Ergebnisse auf einer Analyse, bei der auch Fälle mit fehlenden Daten mit einbezogen wurden (paarweiser Fallausschluss). Die ermittelten Werte, die sich ergeben, wenn nur die 14 Fälle mit lückenlosen Daten in der Analyse berücksichtigt werden (listenweiser Fallausschluss), unterscheiden sich jedoch nicht wesentlich von den Werten, die sich ergeben, wenn alle 22 Fälle (mit fehlenden Werten) in die Analyse mit einfließen. Lediglich die Medikamentenreduktion nach 6 Monaten ist unter paarweisem Fallausschluss höher als unter listenweisem Fallausschluss (-2,10 versus -1,79) und bei Berücksichtigung aller 22 Fälle mit fehlenden Daten ist die Anzahl der benötigten Medikamente präoperativ höher als bei Berücksichtigung nur der 14 Fälle mit lückenlosen Daten (2,29 versus 2,59). Dieser Unterschied ist möglicherweise zufällig, mag aber auch darauf hindeuten, dass gerade die Fälle, die nach 6 Monaten mit einer deutlichen Medikamentenreduktion profitierten und zufrieden waren, es nicht mehr für relevant hielten, zu den Nachbeobachtungsterminen zu erscheinen.

Vergleich der Komplikationsraten:

Die bisher zitierten Studien analysierten auch die Sicherheit des Mikrostents und ergaben schlussfolgernd, dass die kombinierte Kataraktoperation und CyPass-Implantation ein „sicheres, mikroinzisionales Verfahren“ sei.²³ An Komplikationen, die während des Zeitraumes von 24 Monaten am häufigsten auftraten, führten Grisanti et al. folgende Raten auf: transiente Hypotonie 15,4%, Stent-Obstruktion (gonioskopisch erkennbar) 8,8%, IOD-Anstieg über 10 mmHg 4,4%. In 11% der Fälle wurde ein zweiter drucksenkender Eingriff benötigt. Es zeigten sich keine Fälle von Endophthalmitis,

hypotoner Makulopathie oder suprachoroidaler Blutung, bei keinem der 136 Augen musste der CyPass explantiert werden.

In unserer Studie kam es zu etwas höheren Komplikationsraten, die jedoch in der Regel nicht durch den CyPass bedingt waren, sondern durch Komorbiditäten. Darüber hinaus führt der längere Beobachtungszeitraum von 36 Monaten zu einer höheren Wahrscheinlichkeit an möglichen auftretenden Augenbegleiterkrankungen. Ein IOD-Anstieg wurde bei 15% der Augen beobachtet und eine Visusverschlechterung in 6%. Davon waren 5% nicht CyPass-korreliert, aber 1%, entsprechend 1 Patient, zeigte ein Irvine-Gass-Syndrom, welches wahrscheinlich durch die Phakoemulsifikation während der CyPass-Implantation verursacht ist. Netzhauterkrankungen zeigten sich bei 4% der Patienten. Davon waren 3% von der CyPass-Implantation unabhängig und der eine bereits erwähnte Patient mit dem Irvine-Gass-Syndrom. Bei 13% der Augen trat eine Obstruktion des Implantates auf. Während unserer Beobachtungszeit von 36 Monaten traten kein persistierender Vorderkammerreiz, keine Endophthalmitis, kein Hyphäma, keine Aderhautblutung oder korneales Ödem auf. Auch musste, wie bei Grisanti et al. beschrieben, bei keinem der 100 Augen der CyPass explantiert werden. Bezüglich des Auftretens transienter Hypotonien zeigen unsere Ergebnisse ein deutlich geringeres Auftreten dieser Komplikation (2% vs. 15,4%).

Wie bereits vermehrt beschrieben, benötigten 38% der beobachteten Augen unserer Studie einen weiteren drucksenkenden Eingriff im Verlauf, was wiederum an den niedrigen Zieldrücken liegen mag. Daher wurde hier schon ab einem geringeren post-operativen IOD wieder ein weiterer druckreduzierender Eingriff durchgeführt, um keine Schädigung des Sehnervs zu riskieren. Auch muss an dieser Stelle wiederholt angeführt werden, dass es sich bei vielen Augen unserer Studie um vor-operierte, therapie-refraktäre Augen handelte.

Garcia Feijoo et al.²⁰ beschrieben 2015 weitere Ergebnisse einer CyPass-Studie (DUETTE). Diese Studie schloss 65 Patienten mit unkontrolliertem IOD (21-35 mmHg) unter Therapie ein. Davon vollendeten 55 Augen die 12 Monatskontrolle. Im Gegensatz zu den von mir analysierten Daten hatte keiner der Patienten einen drucksenken Eingriff vor der CyPass-Implantation gehabt. Auch wurde die CyPass-Implantation nicht mit einer Katarakt-OP kombiniert, sondern als alleinige Maßnahme durchgeführt.

Der mittlere Ausgangs-IOD betrug in der DUETTE-Studie 24,5 mmHg bei einer mittleren Anzahl von 2,2 Medikamenten und hatte sich nach 12 Monaten auf 16,4 mmHg reduziert (34,7%). Auch die mittlere Anzahl benötigter Medikamente hatte sich auf 1,4 (um 0,6 Medikamente) signifikant reduziert. Mit unkontrolliertem Ausgangs-IOD, unter Ausschöpfung der medikamentösen Therapie, hätten alle 55 Fälle ursprünglich einen konventionellen chirurgischen Eingriff benötigt. In einem Zeitraum von 12 Monaten brauchten 53 Augen keinen zweiten chirurgischen Eingriff.

Komplikationen, die am häufigsten auftraten, waren eine transiente IOD-Erhöhung > 30 mmHg (11%), ein transientes Hyphaema (6%) und eine Progression der Katarakt (12%). In dieser Studie ist die relative Anzahl an IOD-Anstiegen vergleichbar mit den in dieser Arbeit beschriebenen.

4.3 Effekt der Kataraktoperation auf den IOD

Sowohl das Vorkommen von Glaukom als auch das von Katarakt steigen mit zunehmendem Alter. Somit ist die Behandlungsbedürftigkeit beider Erkrankungen zum gleichen Zeitpunkt häufig gegeben.^{58, 51} Der Effekt der Phakoemulsifikation auf den intraokularen Druck muss auch bei meinen Ergebnissen betrachtet werden: Augustinus berichtet in seiner Review-Arbeit über eine IOD-Senkung von 1,5 mmHg nach erfolgter Katarakt-OP.³ Es ist daher anzunehmen, dass ein Teil der IOD-Senkung auch bei den in meiner Arbeit analysierten Patienten durch die Kataraktoperation zustande kommt. In der COMPASS-Studie wird in der Kontrollgruppe mit alleiniger Katarakt-Operation die IOD-Senkung sogar mit 5,4 mmHg angegeben (Zitat Vold et al.⁶⁴, 2016).

4.4 Notwendigkeit weiterer drucksenkender Eingriffe

Die Rate der Fälle, die einen weiteren druckreduzierenden Eingriff im Verlauf benötigten, lag mit 38 von 100 Fällen relativ hoch. Letztendlich wurden jedoch durch die Cypass-Implantation invasivere komplikationsreichere Verfahren wie die Trabekulektomie hinausgezögert, denn die mittels Kaplan-Meier analysierte Re-Eingriff-freie Zeit nach CyPass-Implantation lag bei 3,16 Jahren im Median. Wenn man die Komplikationsrate bei

konventionellen Verfahren wie der Trabekulektomie betrachtet, ist allein dieses Resultat als positiv zu werten. Darüber hinaus konnte bei den verbliebenden 62 Fällen ein invasiveres Verfahren durch den CyPass vermieden werden. Während die Komplikationsrate beim CyPass als sehr gering einzustufen ist und die potentiell auftretenden Komplikationen auch weniger schwerwiegend sind verglichen mit denen nach Trabekulektomie, ist es sinnvoll, zunächst diese minimalinvasive Chirurgie zu nutzen. Auch die Operation selbst, die im Falle des Mikrostents in der Regel in Lokalanästhesie durchgeführt wird und nur wenige Minuten dauert, ist verglichen mit den filtrierenden Operationen, die deutlich länger dauern, invasiver sind und meistens in Vollnarkose durchgeführt werden, erheblich angenehmer für den Patienten. Das Problem der Trabekulektomie sind häufig auftretende Vernarbungen des Sickerkissens, die den Erfolg dieses chirurgischen Verfahrens herabsetzen.

In einem Review beschreibt Panarelli (2013)⁴⁵ die Probleme, die eine durchgeführte Trabekulektomie mit sich bringen kann: Jegliche weitere Eingriffe stellen fortan ein Risiko für das Sickerkissen dar, dass dieses sich infiziert und nicht mehr funktioniert. Er kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine Trabekulektomie oder die Implantation eines Tubes ein geeignetes Verfahren sei für fortgeschrittene, schwerere Glaukom-Stadien, um den IOD deutlich zu senken und so am effektivsten einem drohenden Visusverlust entgegen zu wirken. Der drucksenkende Effekt, der durch eine Trabekulektomie erzielt werden kann, ist höher als bei MIGS-Verfahren (siehe Einleitung, Zitat Gedde et al.²²)

Häufig war bei Fällen der von mir analysierten Studie ein weiterer gering-invasiver Eingriff wie Zyklphotokoagulation, Kanaloplastik oder ein zweiter CyPass ausreichend, um den IOD auf einem stabilen Niveau zu halten. Gerade bei fortgeschrittenem Alter, was auf die Mehrheit der Patienten zutrifft, profitieren Patienten von minimalinvasiven Verfahren, die weniger postoperative Nachkontrollen erfordern und keine größere postoperative Wundheilungsproblematik nach sich ziehen. Auch Katz beschreibt in seinem Review die Idee, dass die Kombination mehrerer (verschiedener) MIGS-Verfahren, welche auf unterschiedlichen Wegen zur Reduktion des IOD führen, den drucksenkenden Effekt deutlich erhöhen könne.³⁴ Möglichkeiten ergeben sich darin, dass bei verschiedenen Abflusswegen des Kammerwassers der jeweilige Abfluss verbessert werden kann.

Nachteilig zu bewerten ist, dass nach meiner Analyse spätestens drei Jahre nach CyPass-Implantation der IOD zwar gesenkt wurde, die Anzahl der notwendigen Medikamente sich jedoch wieder auf das präoperative Niveau erhöht hat. In einigen Fällen waren sogar mehr Medikamente nötig als präoperativ, um den IOD auf stabilem Niveau zu halten. Der Grund hierfür liegt bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv darin, dass es sich häufig um schon fortgeschrittene Glaukomstadien handelte, die einen niedrigen Zieldruck erreichen mussten. Um dies zu erreichen, wurde die zusätzliche Medikation als erforderlich angesehen und unterlag dem Ermessen des Operateurs. Außerdem wurde ein invasiveres Verfahren durch die erhöhte Anzahl drucksenkender Medikamente nach einem längerem postoperativem Zeitraum umgangen.

4.5 Grenzen und Schwächen der Studie

Unter den Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 37% bereits mindestens einen drucksenkenden Eingriff vor der CyPass-Implantation gehabt. (s. Tabelle 2 „Vor-OPs“, S. 71). Damit sind die Ergebnisse unserer Studie bezüglich IOD-senkendem Potential des CyPass nicht direkt mit anderen Studienergebnissen vergleichbar. Ein Versuch, den Störfaktor ‚Voreingriffe‘ abzuschwächen, war die jeweilige Überprüfung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Voreingriffen und Re-Eingriff freier Zeit gab, oder ob der Faktor Vor-OP einen signifikanten Effekt auf die im Wilcoxon Test berechnete signifikante IOD Reduktion hatte (siehe Methoden). In beiden Punkten erwies sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang bzw. Effekt. Die fehlende Signifikanz in einer kleinen Stichprobe schließt Effekte aber nicht völlig aus.

Ein ähnliches Problem wie bei dem Einfluss von druckreduzierenden Voreingriffen ergab sich daraus, dass 38% der Fälle einen druckreduzierenden Folgeeingriff im Verlauf erhielten, die statistische Auswertung jedoch alle Fälle mit einbezog. Im Hinblick darauf wurde auch hier die Überprüfung eines möglichen Effektes erfolgter Folgeeingriffe auf die analysierte IOD-Reduktion durchgeführt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Effekt. Trotzdem wurden im zweiten Schritt gleiche statistische Analysen noch einmal nur von den Fällen vorgenommen, die keinen weiteren Folgeeingriff gehabt hatten, um diese Ergebnisse gesondert mit denen der Gesamtauswertung zu vergleichen.

Interessanterweise zeigte sich hierbei, dass im Gegensatz zur Auswertung aller Fälle, nach 24 Monaten keine signifikante Reduktion der Antiglaukomatosa mehr nachgewiesen werden konnte. Nach Analyse an der Gesamtheit aller Fälle war dies erst nach 36 Monaten der Fall. Insofern profitierten die Patienten, die nur einen CyPass ohne Folgeeingriff erhielten, zwar nach mehr als 2 Jahren noch von der IOD-Senkung, nicht aber mehr von der Reduktion der Tropftherapie. Hier wäre in Zukunft die Auswertung eines noch größeren Patientenkollektivs sinnvoll, um eine statistisch gesichertere Aussage zu treffen.

Um eine definitive Aussage bezüglich der mittleren Folgeeingriff-freien Zeit nach der ersten CyPass-Implantation zu machen, reichte die Anzahl der Daten bei der Kaplan-Meier Analyse nicht aus. Eher kann das Ergebnis einer mittleren Re-Eingriff-freien Zeit von 3,16 Jahren im Median einen Anhaltswert liefern, denn nur neun von 100 Fällen wurden länger als drei Jahre beobachtet. Folgende weitere Analysen könnten nach längerem Beobachtungszeitraum eine genauere Aussage treffen. Meines Wissens gibt es keine Studien, die solch eine „Mikrostent-Überlebenskurve“ mit einer ausreichenden Datenmenge analysiert haben.

Auch wenn sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erfolgtem Voreingriff und der Länge der Re-Eingriff-freien Zeit ergab, sollen die durchaus unterschiedlichen Ergebnisse bei den Gruppen mit und ohne Voreingriff näher betrachtet werden: Bei der Gruppe mit Voreingriff betrug die mittlere Re-Eingriff-freie Zeit 2,21 Jahre und bei der Gruppe ohne Voreingriff 3,04 Jahre. Der Grund für dieses Ergebnis liegt darin, dass in der Gruppe mit Voreingriff die schwerer zu therapierenden Augen enthalten sind, die mehrere und frühzeitigere drucksenkende Eingriffe benötigten.

Die Ergebnisse der Re-Eingriff-freien Zeit unterschieden sich auch zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Glaukomdauer: Hier beträgt die Re-Eingriff-freie Zeit bei den Augen mit Glaukom seit zwei oder weniger Jahren im Median 1,86 Jahre und bei den Augen mit vorhandenem Glaukom seit mehr als zwei Jahren 3,12 Jahre. In einem früheren Glaukomstadium erfolgte somit eher ein drucksenkender Folgeeingriff. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Größe bei den eben diskutierten Gruppen sehr unterschiedlich war (92 mit Glaukom seit mehr als zwei Jahren versus 8 Augen mit Glaukom seit zwei oder weniger Jahren).

Bezüglich der Studienaugen fällt auf, dass die Verteilung des Ausgangs-IOD unter den Teilnehmern sehr heterogen war und sich über einen breiten Bereich erstreckte (10-48 mmHg). Bei 22% der Studiensubjekte lag der Ausgangs-IOD unter 18 mmHg. Bei anderen CyPass-Studien wurden dagegen erst Patienten mit Ausgangs-IOD > 18 mmHg eingeschlossen. (COMPASS-Studie⁶⁴). Allerdings werden in einer Veröffentlichung von Studienergebnissen durch Grisanti et al. und Höh et al. auch zwei Studiengruppen beschrieben, in der die eine Gruppe Patienten mit Ausgangs-IOD < 21 mmHg (im Mittel 16,4 mmHg,) beinhaltete.^{23, 28} Durch mehr Subjekte dieser zitierten Studie ließen sich zwei Gruppen bilden (<21 mmHg, 16,4 mmHg im Mittel versus >21 mmHg Ausgangs-IOD, 25,4 mmHg im Mittel) und die Ergebnisse konnten differenzierter betrachtet werden. Mit einem mittleren Ausgangs-IOD von 20,66 mmHg bei der von mir analysierten Studie, befindet sich dieser in etwa in der Mitte zwischen den zwei Gruppen der eben zitierten Studie.

4.6 Fazit und Ausblick

Insgesamt betrachtet, stellt der supraziliare gefensterter CyPass Mikrostrom ein minimal-invasives Verfahren dar, um den Augeninnendruck zu senken und zwar über einen alternativen Abflussweg des Kammerwassers. Angriffspunkt bei diesem Verfahren ist nicht eine Verbesserung des trabekulären Abflusses, wie beispielsweise durch den iStent, sondern eine Erleichterung des supraziliaren Abflusses über den suprachoroidalen Raum. Die nachgewiesene signifikante IOD-Reduktion von 5 mmHg nach 36 Monaten im Median bedeutet eine nicht so effektive IOD-Senkung wie dies bei filtrierenden Verfahren, wie etwa der Trabekulektomie oder der Tubes, der Fall ist. Allerdings birgt dieses MIGS-Verfahren bei milden bis moderaten Glaukomstadien die Chance, eine bereits ausreichende Drucksenkung zu erzielen ohne die Möglichkeiten für weitere drucksenkende Eingriffe einzuschränken oder den Patienten dem Risiko schwerwiegender Komplikationen auszusetzen. Auch für die angesprochene Kombination verschiedener MIGS-Verfahren, die an unterschiedlichen Punkten ansetzen (supraziliar wie CyPass, trabekulär wie iStent oder subkonjunktival wie XEN-Gelimplanat) stellt der CyPass einen neuen wichtigen Teilbereich dar.

Der Cypass eignet sich zudem auch zur Verwendung vor oder nach weiteren gering invasiven Eingriffen, die nicht zu den MIGS-Verfahren zählen. Dazu gehören unter anderem die CPC, die eine Reduktion der Kammerwasserproduktion bewirkt, sowie die SLT oder die Kanaloplastik, die beide zu einer Verbesserung des trabekulären Kammerwasserabflusses führen. Vor allem die CPC oder SLT wurde in unserer Studie häufig als zweites drucksenkendes Verfahren gewählt.

Wie bereits beim iStent wurde auch in unserer Studie gelegentlich ein zweiter CyPass implantiert, um das Ausmaß der Drucksenkung zu verbessern. Studienergebnisse, wie sie bereits für die einzeitige Verwendung multipler iStents existieren (Katz et al.³⁵), gibt es für den CyPass jedoch noch nicht.

Es bedarf weiterer Langzeitdaten von CyPass-Studien sowie Langzeitdaten anderer MIGS-Verfahren, um besser beurteilen zu können, wann und wenn ja, wie viele von welchen MIGS-Verfahren für den individuellen Patienten effektiv sind.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Entwicklungen in der minimalinvasiven Glaukomchirurgie, wie z.B. der CyPass Mikrostent, ermöglichen es mittels Kleinschnitttechnik zu operieren, ohne die Bindehaut des Auges zu eröffnen.

Methoden

Es werden Langzeitdaten von 100 Augen nach kombinierter CyPass- und Katarakt-Operation analysiert. In die statistische Auswertung wurden die intraokulare Druckentwicklung, die Anzahl der benötigten drucksenkenden Medikamente sowie das Auftreten von Komplikationen während der postoperativen Zeiträume nach 6, 12, 24 und 36 Monaten mit einbezogen. Des Weiteren erfolgte eine Subgruppen-Analyse der Fälle, die keinen drucksenkenden Folgeeingriff benötigten, und jener Fälle, deren Ausgangsdruck ≥ 21 mmHg oder < 18 mmHg betrug.

Ergebnisse

Präoperativ betrug der mittlere intraokulare Druck (IOD) 20,66 mmHg bei einer mittleren Anzahl von 2,13 Medikamenten. Nach 24 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 4,7 mmHg (23,1%) im Vergleich zum Ausgangsdruck reduziert. Das entspricht einer signifikanten Reduktion um 6 mmHg im Median bei signifikanter Reduktion um 0,5 drucksenkende Medikamente. Nach einem postoperativen Zeitraum von 36 Monaten hatte sich der mittlere IOD um 5,4 mmHg (27%) reduziert, was einer signifikanten IOD-Reduktion von 5 mmHg im Median entspricht.

Der Anteil der Augen, die keine medikamentöse Drucksenkung benötigten, hatte sich nach dem Eingriff von 16% präoperativ auf 33,3% nach 24 Monaten und auf 22,4% nach 36 Monaten gesteigert. 44% benötigten jedoch einen weiteren drucksenkenden Eingriff während des Zeitraums von 36 postoperativen Monaten.

Diskussion

Der CyPass Mikrostent führt bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer zufriedenstellenden Drucksenkung, ohne die Möglichkeiten für weitere drucksenkende Eingriffe einzuschränken oder den Patienten dem Risiko schwerwiegender Komplikationen auszusetzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Agnifili L, Costagliola C, Figus M et al. (2012) Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(1), 143-9
2. Alvarado JA, Yeh RF, Franse-Carman L et al. (2005) A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 89, 1500-1505
3. Augustinus CJ, Zeyen T (2012) The effect of phacoemulsification and combined phaco/glaucoma procedures on the intraocular pressure in open angle glaucoma. A review of the literature. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 320, 51-66
4. Azuara-Blanco A, Katz LJ (1998) Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 43, 93-126
5. Baudouin C, Liang H, Hamard P et al. (2008) The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *J Ophthalmol* 115(1), 109-15
6. Berk TA, Tam DY, Werner L et al. (2015) Electron microscopic evaluation of a gold glaucoma micro shunt after explantation. *J Cat Ref Surg* 41(3), 674-80
7. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. – Statistiken-Glaukom- (<http://cms.augeninfo.de/nc/hauptmenu/presse/statistiken/statistik-glaukom.html>) (Tag des Zugriffs: 23.03.2017)
8. Best U, Domack H, Schmidt V (2007) Pressure reduction after selective laser trabeculoplasty with two different laser systems and after argon laser trabeculoplasty – a controlled prospective clinical trial on 284 eyes. *Klin Monbl Augenheilkd* 224, 173-179
9. Brubaker RF (1991) Flow of aqueous humor in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32, 3145-66
10. Budenz DL, Barton K, Fever WJ et al. (2011) Treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt comparison (ABC) study after one year of follow up. *Ophthalmology* 118 (3), 443-52
11. Craven ER, Katz LJ, Wells JM et al., iStent Study Group (2012) Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild to moderate open-angle glaucoma and cataract: two year follow up. *J Cat Ref Surg* 38, 1339-45
12. Damji KF, Bovell AM, Hodge WG et al. (2006) Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 90, 1490-1494
13. DeBry PW, Perkins TW, Heatley G et al. (2002) Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with mitomycin. *Arch Ophthalmol* 120, 297-300
14. Dietlein, T, Hemann M, Jordan J (2009) Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Dtsch Aerztebl* 106(37), 597-606
15. Emi K, Pederson JE, Toris CB (1989) Hydrostatic pressure of suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30, 233-8
16. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma (www.eugs.org/eng/egs_guidelines2.asp) (Tag des Zugriffs: 28.03.2017)
17. Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL et al. (1991) Long-term efficacy of repeat argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 98, 1061-1065
18. Fuchs E (1900) Ablösung der Aderhaut nach Staroperation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 51, 199-224
19. Gabelt BT, Kaufmann PL (2005) Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 24, 612-37
20. Garcia-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, et al. (2015) Supraciliary micro-stent implantation for open-angle glaucoma failing topical therapy: 1-year results of a multicenter study. *Am J Ophthalmol* 159(6), 1075-1081

21. Gedde SJ, Schiffman J, Feuer WJ et al. (2009) Three year follow-up of the Tube versus Trabeculectomy Study. *Am J Ophthalmol* 148, 670-84
22. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ et al. (2012) Tube versus Trabeculectomy Study Group Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow up. *Am J Ophthalmol* 153, 789-803
23. Grisanti S, Margolina E, Hoeh H et al. (2014) Supraziliärer Mikrostent bei Offenwinkelglaukom *Der Ophthalmologe* 111, 548-552
24. Grisanti S, Wegner S, Knoth J (2014) Minimalinvasive Glaukomchirurgie mit dem CyPass Mikro-Stent. *Der Augenspiegel* Okt 2014, 26-27
25. Hays CL, Gulati V, Fan S et al. (2014) Improvement in outflow facility by two novel microinvasive glaucomery surgery implants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(3), 1893-1900
26. Heine L (1905) Cyclodialyse, eine neue Glaukomoperation. *Dtsch Med Wochenschr* 31, 824-6
27. Höh H, Ahmed IK, Grisanti S et al. (2013) Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *J Cat Ref Surg* 39, 431-437
28. Höh H, Grisanti S, Grisanti S et al. (2014) Two year clinical experience with the CyPass micro-stent: safety and surgical outcomes of a novel supraciliary micro-stent. *Klin Monbl Augenheilkd* 231(4), 377-81
29. Hong BK, Winer JC, Martone JF et al. (2009) Repeat selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma* 18, 180-183
30. Hueber A, Roters S, Jordan JF et al. (2013) Retrospective analysis of the success and safety of gold micro shunt implantation in glaucoma. *BMC Ophthalmology* 13, 35
31. Jordan JF, Dietlein TS, Dinslage S et al. (2007) Cyclodialysis ab interno as a surgical approach to intractable glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(8), 1071-6
32. Jünemann A (2013) Twelve-month outcomes following ab interno implantation of suprachoroidal stent and postoperative administration of travoprost to treat open angle glaucoma. Amsterdam, Netherlands: 31st Congress of the Europ Soc Cat Ref Surg, Oct 2013
33. Juzych MS, Chopra V, Banitt MR et al. (2004) Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 111, 1853-1859
34. Katz L (2015) Are two MIGS surgeries better than one? *Rev Ophthalmol* 3, 1-2
35. Katz LJ, Erb C, Carceller GA et al. (2015) Prospective, randomized study of one, two or three trabecular bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 9, 2313-2320
36. Körber N (2016) Kanalplastik ab interno - zwei neue Verfahren -. *DGII-Aktuell* Ausgabe 2016, S. 8
37. Kramer T, Noecker R, (2001) Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology* 108, 773-779
38. Lang GK (2008) Glaukom. In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 4. Auflage, S. 225-265, Thieme, Stuttgart
39. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN (2008) Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 17(5), 350-5
40. Manasses DT, Au L (2016) The new era of glaucoma micro-stent surgery. *Ophthalmol Ther* 5(2), 135-146
41. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A et al. (2004) Selective vs. argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye* 18, 498-502
42. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G et al. (2006) Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 15, 124-130

43. Mishima HK, Kiuchi Y, Takamatsu M et al. (1997) Circadian intraocular pressure management with latanoprost: diurnal and nocturnal intraocular pressure reduction and increased uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 41, 139-144
44. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E et al. (2005) Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 140(4), 598-606
45. Panarelli J (2013) Surgery: Trending Towards the Tube. *Rev Ophthalmol* 1, 5-9
46. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la Casa JM et al. (2015) A randomized trial of Schlemm's Canal microstent with phacoemulsification for reducing intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 122 (7), 1283-93
47. Pourjavan S, Collignon N, De Groot V (2013) STARflow TM glaucoma implant: 12 month clinical results. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 91, 252
48. Prata JA, Minckler DS, Baerveldt G et al. (1995) Trabeculectomy in pseudophakic patients. Postoperative 5-fluorouracil versus intraoperative mitomycin C antiproliferative therapy. *Ophthalmic Surg* 26, 73-77
49. Reiss GR, Lee DA, Topper JE et al. (1984) Aqueous humor flow during sleep. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25, 776-8
50. Rekas M, Pawlik B, Grala B et al. (2013) Clinical and morphological evaluation of gold micro shunt after unsuccessful surgical treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 27, 1214-7
51. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG et al. (2006) Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47, 4254-4261
52. Russo V, Barone A, Cosma A et al. (2009) Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 19, 429-434
53. Samuelson TW, Katz IJ, Wells JM et al. US iStent Study Group (2001) Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phakoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* 118, 459-67
54. Sheybani A, Ahmed IK (2015) Ab interno gelatin stent with mitomycin-C combined with cataract surgery for treatment of open-angle glaucoma: 1-year results. Presented at ASCRS 2015
55. Sheybani A, Reitsamer H, Ahmed IK (2015) Fluid dynamics of a novel micro-fistula implant for the surgical treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(8), 4789-4795
56. SooHoo JR, Seibold LK, Radcliffe et al. (2014) Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Can J Ophthalmol* 49, 528-533
57. STARflo European Safety and Efficacy Study (iSTAR Medical): Prospective, non-comparative, multi-center clinical trial to evaluate the safety and efficacy of the STARflow glaucoma implant in patients with refractory open angle glaucoma (First received: 21.Oct. 2014, finished on 14. Mar. 2017)
58. The Eye Diseases Prevalence Research Group (2004) Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122, 487-494
59. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group (1989) Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 108, 625-635
60. Threlkeld A, Hertzmark E, Sturm R et al. (1996) Comparative study of the efficacy of argon laser trabeculoplasty for exfoliation and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 5, 311-316
61. Toris CB (2010) Pharmacotherapies for glaucoma. *Curr Mol Med* 10, 824-840
62. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL et al. (1999) Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 127, 407-12
63. Townsend DJ, Brubaker RF (1980) Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19, 256-66

64. Vold S, Ahmed I, Craven E et al., for the CyPass Study Group (2016) Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology* 123, 2103-2112
65. Voskayan L, Garcia-Feijoo J, Belda JI et al. (2014) Prospective, unmasked evaluation of the iStent inject system for open-angle glaucoma: synergy trial. *Adv Ther* 31(2), 189-201
66. Wegner A, Khoramnia R, Klopfer M (2011) Lasertrabekuloplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228, R45-56
67. WHO Media centre: Visual impairment and blindness. Factsheet Nr. 282, updated Aug. 2014
68. Wilkins M, Indar A, Wormald R (2005) Intra-operative Mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 4. Art. No. CD002897
69. Wolfram C, Pfeiffer N (2012) Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland (http://www.dog.org/wpcontent/uploads/2013/03/DOG_Weissbuch_2012_fin.pdf) (Tag des Zugriffs: 23.03.2017)
70. Wormald R, Wilkins M, Bunce C (2001) Postoperative 5-Fluoruracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 3. Art. No. 001132
71. Yablonski ME, Cook DJ, Gray J (1985) A fluorometric study of the effect of argon laser trabeculoplasty on aqueous humor dynamics. *Am J Ophthalmol* 99, 579-582
72. Zhou J, Smedley GT (2005) A trabecular bypass flow hypothesis. *J Glaukoma* 14, 74-83

Tabelle 1

Ausgangskriterien aller Patienten (n=100)	
Ausgangskriterien	
mittleres Alter	71,8 Jahre
Bereich	42,3-96 Jahre
	n = % (von allen 100 Fällen)
Geschlecht	
Männl.	41
Weibl.	59
Patienten mit 0 Medikamenten	16
Patienten mit 1 Medikament	16
Patienten mit 2 Medikamenten	22
Patienten mit 3 Medikamenten	32
Patienten mit 4 Medikamenten	13
Patienten mit 5 Medikamenten	1
Patienten mit Glaukom-Voreingriff	37
Vergangene Zeit seit diagnostiziertem Glaukom	
seit >2 Jahren	92
seit </= 2 Jahren	8

Tabelle 2

Glaukom-Vor-Eingriffe der Studienteilnehmer		
Gesamtanzahl		52
Art des Eingriffes:	% (aller Vor-OPs)	n
SLT	19,2	10
CPC	19,2	10
LTP	3,8	2
Periphere Laser Iridotomie	5,8	3
Trabekulektomie	9,6	5
Viscokanalastomie	5,8	3
Iridotomie	1,9	1
Kanaloplastik	5,8	3
Cypass	28,8	15

Tabelle 3

Gründe für Studienabbruch	
Grund	n = % (von 100 Teilnehmern)
Unbekannt	9
Tod	3
schwere andere Krankheit	2
Migration	3
Entscheidung des Patienten	13
Nach Studienausschluss wegen Re-OP nicht mehr zu weiteren Untersuchungen anwesend gewesen	8
Gesamtanzahl Studienabbrecher	38

Tabelle 4

Unerwünschte Ereignisse	
Ereignis	n (eingetretene Fälle) = %-Anteil (von der Gesamtzahl aller aufgetretenen Komplikationen unter den 100 Fällen während des Beobachtungszeitraums von 36 Monaten)
Aderhautblutung	0 (%)
IOD-Anstieg >10mmHg im Vergleich zu prä_OP	15 (%)
-einmalig	8 (%)
-wiederkehrend	6 (%)
Vorderkammerabflachung	1 (%)
Sehverschlechterung (>10 Buchstaben, 2 Zeilen)	6 (%) (insg.)
-evtl. durch -Phako/Cypass:	1 (%)
-nicht CyPass/Phako bedingt:	5 (%)
Hypotonie (<6mmHg)	2 (%)
Obstruktion des Implantats	13 (%)
Persistierender Vorderkammerreiz	0 (%)
Endophthalmitis	0 (%)
Hyphäma (>1Tag post OP)	0 (%)
Korneales Ödem	0 (%)
Hornhautdekomensation	1 (%)
Netzhauterkrankungen	4 (%) (insg.)
- evtl durch Phako/Cypass:	1 (%)
- nicht CyPass/Phako bedingt:	3 (%)
Nachfolgender Glaukom-Eingriff	38 (%)
Andere notwendige Augen-OP	1 (%)
Explantation des Implantats	0 (%)

Tabelle 5

Art des Re-Glaukom-Eingriffs im Studienverlauf		
	% (v. allen Teilnehmern)	n
Anzahl an Re-Glaukom-Eingriffen gesamt	38	38
	% (von Gesamtanzahl der Re-Eingriffe)	n
Anzahl an Laser-Eingriffen (SLT, CPC)	18,42	7
Anzahl an operativen Eingriffen (Trabekulektomie, Kanaloplastik, 2.CyPass...)	81,57	31

Deskriptive Statistik paarweise: Ergebnisse aller Fälle

Tabelle A 1

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD prä_OP	100	10	48	20,66	5,28
Antigl prä_OP	100	0	5	2,13	1,32
IOD_6M	91	5	50	15,82	5,72
Antigl_6M	90	0	3	0,63	1,10
IOD_12M	85	5	45	15,68	5,11
Antigl_12M	85	0	4	1,17	1,16
IOD_24M	78	6	55	15,26	6,03
Antigl_24M	78	0	4	1,42	1,26
IOD_36M	58	9	24	14,81	3,10
Antigl_36M	58	0	4	1,81	1,33
Gültige Anzahl (listenweise)	55				

IOD= Intraokularer Druck

Antigl= Antiglaukomatosa

M= Monate

Tabelle A 2: Reduktionen

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD-prä_6M_mmHg	91	-30	30	4,92	7,70
Antigl_6M	90	-1	4	1,49	1,30
IOD-prä_12M_mmHg	85	-27	33	4,94	6,62
Antigl_12M	85	-3	4	0,90	1,42
IOD-prä_24M_mmHg	78	-39	35	5,50	8,12
Antigl_24M	78	-3	5	0,68	1,70
IOD-prä_36M_mmHg	58	-4	22	5,41	5,15
Antigl_36M	58	-4	5	0,10	1,78
Gültige Anzahl (listenweise)	55				

IOD= Intraokularer Druck

Antigl= Antiglaukomatosa

M= Monate

Deskriptive Statistik paarweise: Ergebnisse der Fälle ohne Folgeeingriff

Tabelle A 3:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD_prä_OP	61	10	48	20,08	5,80
Antigl_prä_OP	61	0	4	1,92	1,24
IOD_6M	53	5	28	14,58	4,23
Antigl_6M	53	0	3	,45	0,90
IOD_12M	51	9	45	15,31	5,53
Antigl_12M	51	0	4	,80	1,06
IOD_24M	45	6	23	14,58	3,46
Antigl_24M	45	0	4	1,40	1,19
IOD_36M	35	9	24	15,49	3,24
Antigl_36M	35	0	4	1,97	1,36
Gültige Anzahl (listenweise)	33				

IOD= Intraokularer Druck

Antigl= Antiglaukomatosa

M= Monate

Tabelle A 4: Reduktionen

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD-prä_6M_mmHg	53	-8	30	5,42	6,80
Antigl_6M	53	-1	4	1,42	1,32
IOD-prä_12M_mmHg	51	-27	33	4,75	7,24
Antigl_12M	51	-2	3	1,02	1,41
IOD-prä_24M_mmHg	45	-5	35	5,60	6,80
Antigl_24M	45	-3	3	0,40	1,57
IOD-prä_36M_mmHg	35	-4	22	4,00	5,22
Antigl_36M	35	-4	4	-0,31	1,73
Gültige Anzahl (listenweise)	33				

IOD= Intraokularer Druck

Antigl= Antiglaukomatosa

M= Monate

Deskriptive Statistik paarweise:
Ergebnisse der Fälle mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg

Tabelle A 5:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD prä_OP	41	21	48	25,07	5,27
Antigl prä_OP	41	0	4	2,12	1,35
IOD_6M	38	8	27	16,08	4,67
Antigl_6M	37	0	3	0,73	1,10
IOD_12M	34	5	26	16,18	4,42
Antigl_12M	34	0	4	1,44	1,13
IOD_24M	33	11	26	15,45	3,46
Antigl_24M	33	0	4	1,76	1,20
IOD_36M	23	10	23	15,48	3,12
Antigl_36M	23	0	4	2,35	1,19
Gültige Anzahl (listenweise)	21				

IOD= Intraokularer Druck Antigl= Antiglaukomatosa M= Monate

Tabelle A 6: Reduktionen

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IOD-prä_6M_mmHg	41	0	1	0,32	0,47
Antigl_6M	37	-4	1	-1,43	1,30
IOD-prä_12M_mmHg	41	0	1	0,46	0,50
Antigl_12M	34	-4	3	-0,68	1,51
IOD-prä_24M_mmHg	33	-5	35	9,58	6,59
Antigl_24M	33	-3	4	0,49	1,84
IOD-prä_36M_mmHg	23	1	22	9,04	5,03
Antigl_36M	23	-4	3	-0,26	1,89
Gültige Anzahl (listenweise)	21				

IOD= Intraokularer Druck Antigl= Antiglaukomatosa M= Monate

Deskriptive Statistik listenweise:
Ergebnisse der Fälle mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamtsumme	
	H	Prozent	H	Prozent	H	Prozent
Antigl prä OP	14	63,6%	8	36,4%	22	100,0%
Antigl_6M	14	63,6%	8	36,4%	22	100,0%
Antigl_12M	14	63,6%	8	36,4%	22	100,0%
Antigl_24M	14	63,6%	8	36,4%	22	100,0%
Antigl_36M	14	63,6%	8	36,4%	22	100,0%

Antigl= Antiglaukomatosa M= Monate

Tabelle A 7

	Statistik	
Antigl prä OP	Mittelwert	2,29
	Median	3,00
	Standardabweichung	1,14
	Minimum	0
	Maximum	4
Antigl_6M	Mittelwert	0,50
	Median	0,00
	Standardabweichung	1,02
	Minimum	0
	Maximum	3
Antigl_12M	Mittelwert	0,79
	Median	0,00
	Standardabweichung	1,19
	Minimum	0
	Maximum	3
Antigl_24M	Mittelwert	1,21
	Median	0,00
	Standardabweichung	1,63
	Minimum	0
	Maximum	4
Antigl_36M	Mittelwert	1,71
	Median	1,5000
	Varianz	2,681
	Standardabweichung	1,63747
	Minimum	0
	Maximum	4

Deskriptive Statistik listenweise:
 Ergebnisse der Fälle mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg

Tabelle A 8: Reduktionen

		Statistik
AR_6M	Mittelwert	-1,79
	Median	-1,50
	Standardabweichung	1,05
	Minimum	-3
	Maximum	0
AR_12M	Mittelwert	-1,50
	Median	-1,00
	Standardabweichung	1,29
	Minimum	-3
	Maximum	0
AR_24M	Mittelwert	-1,07
	Median	-1,00
	Standardabweichung	1,59
	Minimum	-3
	Maximum	1
AR_36M	Mittelwert	-,57
	Median	0,00
	Standardabweichung	1,70
	Minimum	-4
	Maximum	1

AR= Antiglaukomatosareduktion M= Monate

7.2 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.2.1 Tabellen

- Tabelle 1: Ausgangskriterien aller Patienten
- Tabelle 2: Glaukom-Vor-Eingriffe der Studienteilnehmer
- Tabelle 3: Gründe für Studienabbruch
- Tabelle 4: Unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 5: Art des Re-Glaukom-Eingriffs im Studienverlauf
- Tabelle A1–A2: Deskriptive Statistik paarweise: Ergebnisse aller Fälle
- Tabelle A1: Anzahl der Antiglaukomatosa und Höhe des IOD nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A2: Antiglaukomatosa - und IOD - Reduktion nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A3–A4: Deskriptive Statistik paarweise: Ergebnisse der Fälle ohne Folgeeingriff
- Tabelle A3: Anzahl der Antiglaukomatosa und Höhe des IOD nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A4: Antiglaukomatosa - und IOD - Reduktion nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A5–A6: Deskriptive Statistik paarweise: Ergebnisse der Fälle mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg
- Tabelle A5: Anzahl der Antiglaukomatosa und Höhe des IOD nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A6: Antiglaukomatosa - und IOD - Reduktion nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A7-A8: Deskriptive Statistik listenweise: Ergebnisse der Fälle mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg
- Tabelle A7a: Zusammenfassung der Fallverarbeitung
- Tabelle A7b: Anzahl der Antiglaukomatosa nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen
- Tabelle A8: Antiglaukomatosa - Reduktion nach den jeweiligen postoperativen Zeiträumen

7.2.2 Abbildungen

Abbildungen in der Einleitung

Abb 1a: Ahmed Glaucoma Valve

Abb 1b: Ahmed Glaucoma Valve - Implantationsvorgang -

Abb 2a: iStent- Implantat

Abb 2b: zwei implantierte iStents

Abb 3: Hydrus Mikrostent a) schematische Darstellung des Implantats

b) positioniert im Schlemm Kanal

Abb 4: XEN-Gel Stent a) -Implantationsvorgang-

b) in final implantierter Position

Abb 5: Ab-interno Kanaloplastik (Visco 360 System)

Abb 6: CyPass Mikrostent a) schematische Darstellung des Implantats

b) Größenvergleich

c) Implantation in den suprachoroidalen Raum

Abb 7a: iStent supra- Implantat

Abb 7b: iStent supra in implantierter Position

Abb 8: 3-dimensionale schematische Darstellung eines implantierten Gold Shunts

Abb 9: Ein STARflow- Implantat auf einer Fingerspitze

Abbildungen in Material und Methoden

Abb 1: Definition der Erfolgsrate

Abbildungen in den Ergebnissen

Abb 1: Balkendiagramme der Höhe des Augeninnendrucks präoperativ und an den postoperativen Nachbeobachtungsterminen

Abb 1a: Für alle Studienaugen

Abb 1b: Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff

Abb 1c: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg

Abb 2: Anzahl der benötigten drucksenkenden Medikamente präoperativ und an den postoperativen Nachbeobachtungsterminen

Abb 2a: Für alle Studienaugen

- Abb 1b: Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff
- Abb 1c: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg
- Abb 1d: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg
- Abb 3: Balkendiagramm der Augeninnendruckreduktion im Vergleich zu präoperativ an den Nachbeobachtungsterminen
- Abb 3a: Für alle Studienaugen
- Abb 3b: Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff
- Abb 3c: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg
- Abb 4: Balkendiagramm der reduzierten drucksenkenden Medikamente im Vergleich zu präoperativ zu den Nachbeobachtungsterminen
- Abb 4a: Für alle Studienaugen
- Abb 4b: Für die Studienaugen ohne drucksenkenden Folgeeingriff
- Abb 4c: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von ≥ 21 mmHg
- Abb 4d: Für die Studienaugen mit einem Ausgangsdruck von < 18 mmHg
- Abb 5: Geschätzte Randmittel der IOD-Reduktion nach an den Nachbeobachtungsterminen getrennt dargestellt für die Augen mit und ohne drucksenkendem Eingriff vor der CyPass-Implantation
- Abb 6: Kaplan- Meier- Kurven für die Zeit ohne einen weiteren drucksenkenden Eingriff nach der CyPass-Implantation
- Abb 6a: Für alle Studienaugen
- Abb 6b: Getrennt dargestellt für die Augen mit und ohne drucksenkenden Voreingriff
- Abb 6c: Getrennt dargestellt für die Augen mit Glaukom seit weniger als 2 Jahren bzw. seit 2 oder mehr Jahren

8. Lebenslauf

Persönliche Daten: Vera Borwitzky,
geb. 01.06.1990 in Hamburg, ledig



Anschrift: Mengstraße 42
23552 Lübeck
Tel.: +49- (0)17586267011
E-Mail: vborwitzky@hotmail.de

Eltern: Rainer Borwitzky, geb. 11.11.1948 in Hamburg
Beruf: Pensioniert, ehemaliger Richter am Oberlandesgericht
Hamburg
Barbara Borwitzky, geb. Eckhoff, geb. 05.04.1951 in Hamburg
Beruf: Medizinisch-technische Assistentin

Schulbildung: August 1997 – Juni 2010
abgeschlossen mit Abitur an der Gesamtschule HH – Blankenese

Hochschulstudium: Oktober 2010 bis voraussichtlich Juli 2018
Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Lübeck

Physikum/ 1.Staatsexamen	August 2013
2. Staatsexamen	Oktober 2016

Praktisches Jahr

Mai – September 2017	1. Terial im Fach Innere Medizin an der Universitätsklinik Lübeck
----------------------	--

September – Dezember 2017	2. Terial im Fach Chirurgie an der Universitätsklinik Lübeck
---------------------------	---

Dezember 2017 – April 2018	3. Terial im Wahlfach Augenheilkunde an der Universitätsklinik Lübeck
----------------------------	--

3. Staatsexamen	Juni 2018
-----------------	-----------

9. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. S. Grisanti für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit und die engagierte und tatkräftige Betreuung. Ihre stets freundliche und aufmunternde Art haben mir in großem Maße geholfen, diese Dissertation zu erstellen.

In gleichem Maße danke ich Herrn Prof. Dr. med. S. Grisanti für die Benutzung der Bibliothek in der Klinik für Augenheilkunde und Frau P. Hammermeister, die mir dort stets als Ansprechpartnerin zur Seite stand.

Ein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. rer. pol. R. Vonthein für seine Beratung bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir durch ihre Unterstützung sowohl mein Studium als auch die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.