

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

Vergleich des Behandlungserfolges von Trabekulektomie und Mikroinvasiver
Glaukomchirurgie mittels XEN®-Gel-Stent

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

Vorgelegt von

Ursula Dominique Scherer
aus Augsburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 29.10.2024

für Anna

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Definition Glaukom	2
2.2 Gesellschaftliche Relevanz	3
2.2.1 Epidemiologie.....	3
2.2.2 Sozioökonomische Aspekte.....	4
2.3 Ätiologie und Pathophysiologie	5
2.3.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen	5
2.3.2 Glaukomarten.....	8
2.4 Symptome	9
2.5 Diagnostik.....	9
2.5.1 Spaltlampenuntersuchung	9
2.5.2 Tonometrie.....	10
2.5.3 Gonioskopie.....	11
2.5.4 Papillen- und Retinabegutachtung.....	12
2.5.5 Perimetrie.....	15
2.6 Therapie.....	16
2.6.1 Grundlagen.....	16
2.6.2 Medikamentöse Therapie	17
2.6.3 Lasertherapie.....	19
2.6.4 Chirurgische Therapie	20

3	Material und Methoden.....	25
3.1	Studiendesign und Gesamtkollektiv.....	25
3.2	Einschlusskriterien.....	26
3.3	Ausschlusskriterien.....	26
3.4	Datenerhebung	26
3.5	Statistische Auswertung.....	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Gesamtkollektiv.....	29
4.1.1	Präoperativer IOD.....	29
4.1.2	Altersverteilung.....	30
4.1.3	Verteilung der Einschlussoperationen	32
4.1.4	Geschlechterverteilung	32
4.2	Sekundäre Zielparameter.....	32
4.2.1	Medikation	32
4.2.2	IOD-Reduktion.....	35
4.2.3	Überschreitung des Druckgrenzwertes.....	37
4.2.4	Revisionsoperationen.....	38
4.3	Operationserfolg	43
4.4	Regressionsanalyse	44
5	Diskussion.....	46
5.1	Qualitätseinschränkungen	46
5.2	Studienpopulation.....	46
5.3	Revisionen	48
5.4	Medikation in der Verlaufskontrolle	50
5.5	IOD in der Verlaufskontrolle	51
5.6	Operationserfolg	52

5.7	Korrelationen.....	55
6	Zusammenfassung.....	56
7	Literaturverzeichnis.....	ix
8	Danksagung	xiv
9	Tabellarischer Lebenslauf.....	xv

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
G	Gauge
GON	glaukomatöse Optikusneuropathie
insb.	insbesondere
IOD	intraokularer Druck
L	Liter
MIGS	mikroinvasive Glaukomchirurgie
min	Minute
mind.	mindestens
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONP	Optikusneuropathie
OR	Odds Ratio
OWG	Offenwinkelglaukom
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
PXF	Pseudoexfoliationsglaukom
QALY	qualitätsadjustiertes Lebensjahr
s.	siehe
SD	standard deviation
TE	Trabekulektomie
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem

z. B.

zum Beispiel

ZNS

Zentrales Nervensystem

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Blick durch das Prisma auf die Kornea: Die Zieleinstellung ist noch nicht erreicht, da sich die Außenseiten der Halbkreise berühren; adaptiert nach Spaide et al. (1).	10
Abbildung 2: Grundprinzip der Applanationstonometrie nach Goldmann, adaptiert nach Wiegand et al. (5).	10
Abbildung 3: Strahlengang bei der direkten Gonioskopie; adaptiert nach European Glaucoma Society (4).	11
Abbildung 4: Strahlengang bei der indirekten Gonioskopie; adaptiert nach European Glaucoma Society (4).	11
Abbildung 5: Lasertomographisches Bild der Retina durch OCT; adaptiert nach Grehn (2). ..	14
Abbildung 6: Darstellung der ONP des rechten Auges mittels OCT: Der Pfeil markiert den Nervenfaserverdefekt; adaptiert nach Grehn (2).	15
Abbildung 7: Inferiore Papillenexkavation in Übereinstimmung mit der OCT-Bildgebung; adaptiert nach Grehn (2).	15
Abbildung 8: Verlauf des künstlichen Drainageweges nach TE; adaptiert nach Salmon et al. (3).	20
Abbildung 9: Das Sickerkissen zeigt sich als leichte konjunktivale Vorwölbung mit verringerter Gefäßzeichnung; adaptiert nach Grehn (2).	21
Abbildung 10: Der Skleradeckel grenzt an den superioren Limbus; adaptiert nach Grehn (2).	21
Abbildung 11: Verteilung des IOD in mmHg bei der Einschlussoperation.....	30
Abbildung 12: Altersverteilung in der TE-Kohorte	31
Abbildung 13: Altersverteilung in der XEN®-Kohorte	31
Abbildung 14: Verteilung der Einschlussoperationen.....	32
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum postoperativen Medikationsbeginn	34
Abbildung 16: Anzahl der Wirkstoffgruppen bei der Verlaufskontrolle	35
Abbildung 17: Histogramm zum Test auf Normalverteilung des IOD in der Verlaufskontrolle der TE-Kohorte	36
Abbildung 18: Histogramm zum Test auf Normalverteilung des IOD in der Verlaufskontrolle der XEN®-Kohorte.....	36

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Überschreiten des IOD von 18 mmHg.....	38
Abbildung 20: Übersicht der quantitativen Daten bzgl. der Revisionsoperationen.....	39
Abbildung 21: Boxplot zur Übersicht der quantitativen Daten bezüglich der Revisionsoperationen.....	39
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur ersten Revisionsoperation.....	42
Abbildung 23: Kohortenvergleich bzgl. des Operationserfolges	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung des IOD in mmHg bei der Einschlussoperation	29
Tabelle 2: Altersverteilung in der Studienpopulation	30
Tabelle 3: Geschlechterverteilung in der Studienpopulation	32
Tabelle 4: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Medikation	33
Tabelle 5: Geschätzte Überlebenszeit der Kohorten bzgl. der Medikation.....	33
Tabelle 6: Anzahl der Wirkstoffgruppen bei der Verlaufskontrolle	34
Tabelle 7: IOD in mmHg bei der Verlaufskontrolle	35
Tabelle 8: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Überschreitung des IOD von 18 mmHg.....	37
Tabelle 9: Geschätzte Überlebenszeit in den Kohorten bzgl. der Überschreitung des IOD von 18 mmHg	37
Tabelle 10: Arten und Häufigkeiten der Revisionsoperationen.....	40
Tabelle 11: Präoperativer IOD in mmHg der Revisionsoperationen.....	41
Tabelle 12: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Notwendigkeit einer Revisionsoperation... 41	
Tabelle 13: Geschätzte Überlebenszeit in den Kohorten bzgl. der Notwendigkeit einer Revisionsoperation.....	42
Tabelle 14: Kohortenvergleich bzgl. des Operationserfolges mittels Mann-Whitney-U-Test. 43	
Tabelle 15: Übersicht zur Fallverarbeitung im Regressionsmodell.....	44
Tabelle 16: Kodierung der kategorialen Variablen des Regressionsmodelles	44
Tabelle 17: Klassifikationstabelle von Null- und Prädiktorenmodell	45
Tabelle 18: Koeffizienten der Variablen im Modell	45
Tabelle 19: Signifikanz und OR der Variablen im Modell.....	45

1 Einleitung

Ein wesentliches Verdienst der modernen Medizin ist die Steigerung der Lebenserwartung. Damit einhergehend müssen Mediziner:innen sich vermehrt mit Erkrankungen des mittleren oder fortgeschrittenen Alters auseinandersetzen. Eine dieser Erkrankungen, welche in Gesellschaften mit älter werdenden Bevölkerungen eine immer größere Rolle für die Lebensqualität dieser hinzugewonnenen Jahre am Lebensende spielt, ist die Gruppe der Glaukome. Allein für den Zeitraum zwischen 2013 und 2040 wird eine Zunahme der Zahl der weltweit Betroffenen um 74 % auf 111,8 Millionen erwartet (6). Wenngleich die Zunahme nicht in allen Populationen so dramatisch ausfallen und schwerpunktmäßig auf dem asiatischen und afrikanischen Kontinent anzusiedeln sein wird, ist die Relevanz der Glaukomerkrankung generell als steigend zu beurteilen (6). Die Prävalenz betrug in Deutschland in der Zeit zwischen 2007 und 2012 circa (ca.) 1,34 % mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Frauen und mit steigendem Alter (7). Da Glaukome weltweit die häufigste Ursache für irreversible Erblindung sind, liegt in ihrer Therapie das Potenzial für einen großen Zugewinn an Lebensqualität (8).

Mit einem Teilaspekt der Therapieoptionen befasst sich diese Arbeit. Es sollen mit der Trabekulektomie (TE) und der XEN[®]-Gel-Stent-Implantation zwei operative Therapieverfahren, welche im Zeitraum zwischen dem 11.01.2016 und dem 22.02.2018 an der Augenklinik der Universitätsklinik Mainz zum Einsatz kamen, bezüglich (bzgl.) der benötigten Anschlusstherapie und des Ausmaßes der Reduktion des Augeninnendruckes (intraokularer Druck – IOD) in einem Beobachtungszeitraum von mindestens (mind.) zwei Jahren postoperativ analysiert werden.

Als primärer Zielparameter soll dabei der Operationserfolg dienen, welcher an die Erfüllung dreier Kriterien geknüpft ist: Es darf postoperativ weder eine medikamentöse noch eine operative Therapie notwendig sein und der Grenzwert des IOD von 18 mmHg darf nicht erreicht werden. Als sekundäre Zielparameter dienen der Umfang der medikamentösen Therapie, die Dauer des postoperativen medikationsfreien Intervalls, das Ausmaß der IOD-Reduktion, die Dauer bis zum Anstieg des IOD auf mind. 18 mmHg und Anzahl und Zeitpunkt von eventuellen Revisionsoperationen. Anhand dieser Kategorien sollen die TE- und XEN[®]-Kohorte miteinander verglichen werden, um festzustellen, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, den zu untersuchen in weiterführenden Studien lohnend sein könnte.

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition Glaukom

Eine kurze und bündige Definition der Glaukome gestaltet sich schwierig, da es sich weniger um eine einzelne Erkrankung als vielmehr um einen Formenkreis von Erkrankungen handelt (9). Allen diesen ist gemeinsam, dass sie zu einer Schädigung des Nervus opticus (N. opticus), einer glaukomatösen Optikusneuropathie (GON), führen, welche ohne Behandlung der Ursache voranschreitet und so von Gesichtsfelddefekten zur vollständigen irreversiblen Erblindung führen kann (9). Während im vergangenen Jahrhundert die Erhöhung des IOD, welche in der Ätiologie eine Rolle spielt, oftmals Teil der Definition war, wird davon inzwischen Abstand genommen, da dadurch einerseits Erkrankungen, die mit einer GON ohne Steigerung des IOD einhergehen, nicht berücksichtigt werden und andererseits Patient:innen ohne eine Schädigung des N. opticus bei erhöhtem IOD fälschlicherweise als erkrankt bezeichnet werden müssten (4). Der Grenzwert, ab welchem der IOD als pathologisch gewertet wird, wird in der Regel mit 21 mmHg angegeben, da es sich dabei um eine Entfernung von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert (populationsabhängig ca. 15 mmHg mit einer Standardabweichung von ca. 3 mmHg) handelt, wobei der IOD nur näherungsweise normalverteilt mit einer leichten Rechtsschiefe ist (4). Bei einer Erhöhung des IOD ab 21 mmHg ohne klinische Hinweise auf eine Glaukomerkrankung liegt eine okuläre Hypertension vor, welche in 10 % der Fälle in einem Zeitraum von fünf Jahren in ein Glaukom übergeht (2). Diese Entwicklung ist mit einer Variante des TMCO1-Gens assoziiert (4).

Die GON ist gekennzeichnet durch die Schädigung von Axonen der retinalen Ganglienzellen, was sich als Ausdünnung des neuroretinalen Randsaums und als zunehmende Exkavation der Papille darstellen lässt (9). Beim Voranschreiten der Erkrankung können Gesichtsfeldausfälle auftreten, welche jedoch ohne eine gezielte Diagnostik lange latent bleiben (2). Im Krankheitsverlauf kann es zu einer Schädigung der zentralen Nervenfasern und damit zur Minderung der Sehschärfe bis hin zur Erblindung kommen (9). Die neurodegenerativen Prozesse beschränken sich jedoch nicht auf Anteile des N. opticus, sondern können ebenfalls anterograd weitere Areale des optischen Zentralen Nervensystems (ZNS) wie den visuellen Cortex und das Corpus geniculatum laterale betreffen (10).

2.2 Gesellschaftliche Relevanz

2.2.1 Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass die weltweite Prävalenz der Glaukome in der Altersgruppe der 40- bis 80-Jährigen von 3,54 % (64 Millionen Menschen) im Jahr 2013 bis 2040 auf 111,8 Millionen ansteigen wird (6). Dabei zeigen sich Unterschiede in der Verteilung der Krankheitslast bzgl. der Glaukomarten und der Gewichtung der Risikofaktoren zwischen Populationen, über welche im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben werden soll:

2013 waren 44 Millionen Menschen von einem primären Offenwinkelglaukom (POWG) betroffen, welches somit die häufigste Glaukomform darstellt (7). Bestimmte Gruppen sind einem höheren Risiko für ein POWG ausgesetzt; dazu zählen Männer unabhängig von ihrer genetischen Herkunft (Odds Ratio [OR] 1,36; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] [1,23 – 1,52]), Menschen mit einer afrikanischen genetischen Abstammung im Vergleich zu Menschen mit europäischer genetischer Abstammung (OR 2,80; 95 %-KI [1,83 – 4,06]) und Menschen, welche in Städten leben (OR 1,58; 95 %-KI [1,19 – 2,04]) (6, 11). Die Prävalenz des POWG ist mit 4,20 % (95 %-KI, [2,08 – 7,35]) in Afrika am höchsten, während beim primären Engwinkelglaukom Asien Spitzenreiter ist (1,09 %; 95 %-KI, [0,43 – 2,32]) (11).

Ein höheres Lebensalter stellt insbesondere (insb.) für Menschen mit hispanischer (OR 2,31 je Dekade; 95 %-KI [2,12 – 2,52]) oder europäischer genetischer Herkunft (OR 1,99; 95 %-KI [1,86 – 2,12]), am wenigsten für Menschen mit südasiatischer (OR 1,56; 95 %-KI [1,31 – 1,88]) und ostasiatischer genetischer Abstammung (OR 1,48; 95 %-KI [1,39 – 1,56]) ein Risiko für die Entwicklung eines POWG dar (11).

Die Epidemiologie der deutschen Population weicht in der Gutenberg Gesundheitsstudie nur wenig von gesamteuropäischen Werten ab (7). Es lag eine Prävalenz von 1,34 % vor, mit einem POWG-Anteil von über 90 % (1,2 % der Grundpopulation) (7). Weitere Glaukomarten stellten dementsprechend die Ausnahme dar: Der Verdacht auf ein Engwinkelglaukom wurde nur bei zwei der 5000 Proband:innen gestellt. Zudem wurden lediglich zwölf Fälle eines Pseudoexfoliationsglaukoms (PXF) und 18 Verdachtsfälle eines PXF gefunden, wobei die Untersuchungsbedingungen ohne Mydriasis zu einer verringerten Sensitivität führen können, sodass von der Fehlklassifikation von Engwinkelglaukomen und sekundären Glaukomen auszugehen ist (7). Es wurden einige Risikofaktoren ermittelt, welche mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einhergingen: 60,5 % der an einem Glaukom Erkrankten waren weiblich, mit

60,5 Jahren im Mittel älter als Proband:innen ohne Glaukom (52,1 Jahre) und wiesen als Komorbiditäten mit 59,3 % gehäuft arterielle Hypertonie (45,2 % bei Proband:innen ohne Glaukom) und mit 12,5 % mehr sonstige Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (8,2 % bei Proband:innen ohne Glaukom) auf. Bei der Genussmittelanamnese zeigte sich ein höherer Anteil an Raucher:innen (21,0 %) in der Gruppe der Proband:innen ohne Glaukom im Vergleich zu Glaukomeerkrankten (16,4 %) (7).

2.2.2 Sozioökonomische Aspekte

Die Kosten der Glaukome für das deutsche Gesundheitssystem setzen sich aus der Diagnostik, der Therapie und den Folgekosten der Erblindung zusammen (12). Keine Screeningmethode erfüllt bisher die Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses, sodass keine Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen erfolgte und dementsprechend diese Kosten von Privatpersonen anstelle vom Gesundheitssystem getragen werden (13).

Insbesondere die durch Erblindung verursachten Aufwendungen sind nicht zu vernachlässigen: Da in Deutschland die Therapie der Katarakt durch das Gesundheitssystem ermöglicht wird, stellten 2006 die altersbedingte Makuladegeneration (40,7 %), Glaukome (15,4 %) und die diabetische Retinopathie (9,7 %) die häufigsten Erblindungsursachen dar (14). Die damit verbundenen Kosten sind aufgrund der schlechten Datenlage in Deutschland nur ungefähr abschätzbar und betragen vor ca. 15 Jahren 1 Milliarde Euro pro Jahr für Blindheit unabhängig von ihrer Ursache und damit ca. 150 Millionen Euro für Menschen, die aufgrund einer Glaukomeerkrankung erblindet waren (12). Die angegebenen Kosten setzen sich überwiegend aus Blindengeld und Blindenhilfeszahlungen zusammen (12). Da Produktivitätsausfälle, Pflegeleistungen durch das soziale Umfeld und die Kosten für die Versorgung von blindheitsbedingten Verletzungen nicht veranschlagt werden können, sind diese Zahlen jedoch als konservative Schätzungen zu bewerten (12, 15).

Für eine regelmäßige Kontrolldiagnostik, welche unter anderem (u. a.) Gesichtsfeldkontrollen und Tonometrie beinhaltet, berechnete Grüb 2006 bei 800.000 Glaukomepatient:innen in Deutschland weitere 150 Millionen Euro (12). Dabei ist zu beachten, dass viele Patient:innen Kontrolltermine jedoch nicht in der von Grüb veranschlagten Frequenz wahrnehmen (12).

Schließlich bleiben noch die Kosten der Therapie zu bedenken, welche beispielhaft für eine Patient:innengruppe mit rein medikamentöser (Kombination eines Betarezeptorblockers und

eines Prostaglandinderivates) und für eine Gruppe mit primär operativer Therapie berechnet werden (12). In der chirurgisch versorgten Kohorte wird von einem Therapieversagen von 40 % ausgegangen und dementsprechend für diese Patient:innen auch die zusätzliche medikamentöse Therapie mittels eines Prostaglandinderivates berücksichtigt (12). Unter diesen Annahmen und den Medikamentenpreisen zur Zeit der Veröffentlichung des Papers ergeben sich im Laufe von zehn Jahren 416,20 €/a und Patient:in in der Medikamentengruppe und 418,28 €/a und Patient:in in der Operationsgruppe (12). Unter Einbeziehung der Lebensqualität errechnet Stein \$ 14.179/qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) bei Therapie mit einem Prostaglandinderivat und \$ 16.824/QALY bei Therapie mittels Laser-Trabekuloplastik, sodass letztgenannte Versorgungsoption bei fehlender Adhärenz an die medikamentöse Therapie als Alternative in Betracht kommt (16). Bei derartigen Überlegungen ist jedoch der Beobachtungszeitraum entscheidend, da die Kosten einer POWG-Erkrankung nach dem ersten Therapiejahr sinken und mit zunehmender Krankheitsschwere steigen (17, 18).

Nicht nur rein finanziell durch Medikamentenkosten belasten Glaukomerkrankungen das Gesundheitssystem, sondern auch durch die Bindung von Kapazitäten in der stationären Versorgung: Im Jahr 2014 erfolgten 69.554 stationäre Aufnahmen zur Glaukombehandlung, wobei darin nicht die Aufnahmen zur Behandlung von Folgeerkrankungen, bspw. nach Stürzen infolge von Erblindung, enthalten sind (13). Die sozioökonomischen Folgen der Glaukomerkrankung sind für die deutsche Gesellschaft somit sehr relevant.

2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

2.3.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen

Der N. opticus enthält Neurone, deren Körper im Stratum ganglionare fasciculi optici, der Ganglienzellschicht der Retina, liegen (19). Von ihnen gehen ca. 1,2 Millionen Axone aus, welche bogenförmig auf die Papilla nervi optici zulaufen, um dort zum Kopf des N. opticus zusammenzulaufen, durch die Poren der Lamina cribrosa aus dem Auge auszutreten und myelinisiert zu werden (2, 19). Die Papille wird zur Stabilisierung ringförmig von Kollagen und Elastin umgeben, um eine Aufdehnung der Papille und damit der Lamina cribrosa durch den IOD zu verhindern (20). Als Teil des ZNS liegt der N. opticus umgeben von Pia mater, Subarachnoidalraum, Arachnoidea mater und Dura mater, wobei die drei Hirnhäute zusammen die Opticusscheide bilden (2). Die Dura mater inseriert am Übergang zum Bulbus oculi zur Sklera (2).

Die Lamina cribrosa ist Teil der Sklera und ein kapillarisiertes Trabekelnetz, das die Axone stabilisiert und u. a. über den Zinn-Haller-Gefäßkranz mit Nährstoffen versorgt wird (2, 20).

In diesem Übergangsbereich der Lamina cribrosa findet sich die Grenze zwischen zwei Druckkompartimenten: das Auge, welches durch Sklera und Kornea begrenzt den IOD aufweist, und der Subarachnoidalraum, begrenzt durch die Arachnoidea mater, mit dem Druck des Liquorsystems (10). Wenn die Axone durch eine IOD-Steigerung einem Druckgradienten ausgesetzt werden, können Vorgänge angestoßen werden, welche letztlich in der Apoptose von retinalen Ganglienzellen münden, wodurch ebenfalls deren Axone sterben und die Papille durch den Schwund an Axonen mit dem Voranschreiten der Erkrankung eine zunehmende Exkavation aufweist (2, 10).

Auch die Lamina cribrosa selbst bleibt nicht unberührt und wird infolge des Druckungleichgewichts verdichtet, verschoben und nach dorsal gewölbt, da sie in der Begrenzung des Druckkompartimentes durch Kornea und Sklera die Schwachstelle der Sklera darstellt (10, 20). Durch die Verformung der Lamina cribrosa kann einerseits direkt Stress auf die Axone ausgeübt werden, andererseits indirekt über die Verschlechterung der Blutversorgung über die in der Lamina verlaufenden Gefäße (21). Da die Lamina cribrosa in ihrem inferioren und superioren Anteil schwächer gebaut ist als in ihrem nasalen und temporalen Anteil, sind die Strukturänderungen inferior und superior ausgeprägter; der Aufbau der Lamina cribrosa korreliert insofern mit der zeitlichen Reihenfolge der Gesichtsfeldausfälle im Laufe der Glaukomprogression (21). Dabei unterscheiden sich die Veränderungen in der Dicke der Lamina cribrosa, welche bei Glaukomerkrankungen abnimmt, je nach Glaukomart und Schweregrad der Erkrankung: So weisen Normaldruckglaukome eine geringere Dicke auf als POWGs (22, 23). Ihre Funktion als permeable Barriere stellt die Lamina cribrosa also vor die Herausforderung, einerseits die Axone der retinalen Ganglienzellen möglichst ungehindert und gut vaskularisiert aus dem Auge austreten zu lassen, und andererseits, der Stützfunktion der Sklera als äußerster Augenhülle gerecht zu werden (20).

Durch die Druckbelastung, die durch den IOD ausgeübt wird, und die Zugkräfte am Bindegewebsring um die Papille, welche die Lamina cribrosa dehnen, kommt es zum Umbau und damit zur neuronalen Schädigung (20). Diese mechanische Beanspruchung ist umso größer, je steifer die Sklera ist (20). Damit lassen sich Risikofaktoren wie höheres Lebensalter, afrikanische genetische Abstammung und ein chronisch erhöhter IOD erklären, da diese mit einem Um- oder

Aufbau der Sklera einhergehen, welcher sie unnachgiebiger macht, sodass der IOD an der Lamina cribrosa als der Schwachstelle des Kompartimentes besonders zum Tragen kommt (20).

Wie bereits erwähnt, weist auch die Blutversorgung der Papille und ihrer Umgebung bei Glaukomen Veränderungen auf (24). Die Perfusion wird durch den arteriellen Blutdruck und den IOD beeinflusst, sodass bei niedrigem Blutdruck oder hohem IOD von einer verringerten Perfusion und von einer damit einhergehenden Ischämieeinigung und Gefahr der Schädigung von Zellen, u. a. der retinalen Ganglienzellen, auszugehen ist (25). Dies lässt sich jedoch nicht als eindeutige Korrelation in Studien nachweisen: Ein POWG kann auch bei als physiologisch definierten IOD-Werten auftreten, und bzgl. des Blutdrucks werden in Studien positive, negative und fehlende Korrelationen mit POWG gefunden (25). Es sind somit nicht die Werte der Einflussgrößen an sich, sondern das Versagen von Regulationsmechanismen für die Perfusionsveränderungen bei Glaukomen verantwortlich (25). Die fehlende oder gestörte Autoregulation der Retinagefäße kann sowohl zu einer dauerhaft verringerten Durchblutung als auch zu großen Schwankungen mit überwiegend nächtlichen Perfusionsdruckdefiziten führen, welche die Entstehung und das Voranschreiten von Glaukomen bedingen können (25). Neben dem Perfusionsdruck kann auch die Perfusion an sich gemessen werden und erweist sich im Bereich des Sehnervenkopfes als signifikanter Einflussfaktor auf Veränderungen der Lamina cribrosa und als prädiktiver Faktor für voranschreitende Gesichtsfeldverluste (26, 27). Diese Annahmen zur Rolle der Perfusion in der Pathophysiologie werden davon gestützt, dass die Einnahme von Kalziumantagonisten zur medikamentösen Vasodilatation die Krankheitsprogression von Normaldruckglaukomen verlangsamt (28).

Bedingt durch verschiedene teils wechselseitig wirkende Einflüsse wie den IOD, den Druck des Liquorsystems und die Perfusion kommt es also zu Veränderungen der Lamina cribrosa, sodass mechanischer und ischämischer Stress im Bereich des Sehnervenkopfes ausgeübt wird und sowohl Entzündungen begünstigt als auch axonale Transportmechanismen und die Funktion von Mitochondrien beeinträchtigt werden und dadurch neurotrophe Stoffe im Soma der retinalen Ganglienzellen fehlen, weshalb die Apoptose eingeleitet wird (2, 24). Zudem wird durch die Ansammlung von Kaspasen die Apoptose in den Neuronen aktiviert (24). Das Verhältnis zwischen IOD und Perfusion ist, wie bereits erwähnt, nicht simpel. Einerseits kann ein erhöhter IOD, bzw. ein erniedrigter Liquordruck, direkt oder indirekt durch Veränderungen der Lamina cribrosa zur Kompression oder Schädigung von Kapillaren führen und dadurch die

Perfusion verschlechtern und den retinalen Ganglienzellen schaden, andererseits kann sich die Perfusion ohne erhöhten IOD bspw. myopie-, bradikardie- oder altersbedingt verschlechtern und somit auch unabhängig vom IOD ein Risikofaktor für eine Glaukomerkrankung sein (24, 27, 29).

Letztlich kommt es unabhängig von der Art des Stressors zur Degeneration von Axonen und retrograd zur Schädigung der retinalen Ganglienzellen, welche letztlich in deren Tod mündet (24, 30).

2.3.2 Glaukomarten

Die pathologische Perfusion kann bspw. durch eine systemische Hypotonie, Arteriosklerose, Veränderungen der Lamina cribrosa oder einen erhöhten IOD zustande kommen (2). Dieser wird durch die Kammerwasserproduktion, den Kammerwasserabfluss und von außen wirkenden Druck, zum Beispiel (z. B.) durch episklerale Venen, erzeugt und weist einen circadianen Rhythmus auf (2). Auch osmotisch kann er bspw. durch Ethanol beeinflusst werden (2). Das Epithel des Ziliarkörpers bildet das Kammerwasser und versorgt so Linse und Kornea mit Nährstoffen (2). Das Wasser fließt aus der Hinterkammer an der Linse vorbei, durch die Pupille in die Vorderkammer und strömt schließlich über den Kammerwinkel, welcher mit dem Trabekelwerk gefüllt ist, in den Schlemm-Kanal der Sklera, welcher, dem Umriss des Limbus corneae folgend, einen Kreis um die Kornea bildet (2). Vom Schlemm-Kanal drainiert das Kammerwasser in konjunktivale und sklerale Venen (2). 15 % des Wassers fließen stattdessen über die Choroidea ab, indem sie über Septen des Ziliarmuskels in ihr Venensystem gelangen (2). Das Trabekelwerk ist ein Maschenwerk aus Bindegewebe, welches durch den Brücke-Muskel gespannt werden kann, um den Abflusswiderstand zu verringern und so den IOD zu regulieren (2).

Die Ursachen für einen erhöhten IOD liegen im Abflusssystem des Kammerwassers und werden für die Einteilung der Glaukome genutzt. Zunächst kann zwischen primären Glaukomen und sekundären Glaukomen, welche die Folge einer anderen Erkrankung sind, unterschieden werden (2). Diese können u. a. traumatisch, durch überschießende Angioneogenese, bspw. bei Diabetes mellitus, oder inflammatorisch bedingt sein und werden wie jene nach der Art der Abflussstörung in Offenwinkel- und Winkelblockglaukome unterschieden. Beim POWG ist der Abflussweg bis zum Beginn des Trabekelwerks frei passierbar, jedoch finden sich hyaline Ablagerungen in den Maschen des Trabekelwerks, sodass in diesem Bereich der

Abflusswiderstand steigt (2). Normaldruckglaukome werden zu den POWGs gezählt (2). Ist der Zugang zum Kammerwinkel erschwert, liegt ein Engwinkel- oder Winkelblockglaukom vor (2). Eine Sonderform dieses Pathomechanismus ist der akute primäre Winkelblock, welcher in der Regel als Pupillarblock auftritt und bei welchem die Iris den Kammerwinkel verlegt (31). Bei der chronischen Verlegung bspw. durch Synechien im Kammerwinkelbereich kann es zur Ausbildung eines Glaukoms kommen (2). Als seltene Form ist noch das primäre kongenitale Glaukom zu nennen, bei welchem das Trabekelwerk aufgrund einer fehlerhaften Entwicklung einen zu hohen Abflusswiderstand aufweist (2).

2.4 Symptome

Glaukome sind Neuropathien, welche meist symptomarm voranschreiten; lediglich beim akuten Winkelblock, welcher eigentlich nicht als Glaukom bezeichnet werden kann, solange keine Optikusneuropathie (ONP) vorliegt, sind gravierende Symptome wie schnell progrediente Sehstörungen in Form einer Visusabnahme und der Wahrnehmung bunter Lichthöfe um Lichtquellen, Übelkeit und Erbrechen, Augen- und Kopfschmerzen, Tachykardie und Befunde wie ein Korneaödem, okuläre Hypertension, Pupillenstarre und Augenrötung zu erwarten, welche zu einer ärztlichen Vorstellung und raschen Therapieeinleitung führen können (31, 32).

Bei Glaukomerkrankungen können die visuellen Symptome verschwommenes Sehen, Lichthöfe um Lichtquellen und Sehschwierigkeiten in dunklen Umgebungen umfassen (33). Bei fortgeschrittenen Erkrankungen können Patient:innen sich des peripheren Gesichtsfeldverlustes bewusst werden und Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von Farben und der Abgrenzung von Objekten empfinden (34). Nichtvisuelle Symptome können als okuläres Fremdkörpergefühl, Brennen oder Stechen auftreten (33). Diese Beschwerden können die Lebensqualität stark mindern, wobei dieser Effekt dadurch verstärkt wird, dass auch die psychische Gesundheit, die Autonomie und das soziale Funktionsniveau leiden (35).

2.5 Diagnostik

2.5.1 Spaltlampenuntersuchung

Die Spaltlampenmikroskopie sollte bei der Glaukomdiagnostik insb. die Beurteilung des Kammerwinkels beinhalten, um Hinweise auf das Vorliegen eines Winkelblocks oder das Risiko für die Entwicklung eines Winkelblocks zu erhalten (2). Wenngleich die Gonioskopie dafür das präzisere Verfahren ist, kann eine erste Einschätzung ohne Gonioskopielinsen mittels des Van-

Herick-Tests erfolgen, bei welchem der Kammerwinkeleingang mit der Hornhautdicke verglichen wird und ein Viertel dieser nicht unterschreiten sollte (2).

2.5.2 Tonometrie

Der IOD stellt einen wichtigen Risikofaktor und zugleich therapeutischen Regulationsparameter dar. Zu seiner Bestimmung ist die Applanationstonometrie nach Goldmann die Standardmethode und wurde auch im Rahmen dieser Studie für die Messungen, welche an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden, angewandt (4). Die auf diese Weise gemessenen Werte können jedoch durch eine große Dicke der Kornea oder einen zu geringen Tränenfilm nach oben und durch eine sehr dünne Kornea, ein Ödem im Messbereich oder einen zu ausgeprägten Tränenfilm nach unten verfälscht werden (4). Mithilfe eines Prismas, das an der Spaltlampe angebracht wird, wird Druck auf eine $7,35 \text{ mm}^2$ große Fläche der zuvor betäubten Kornea gebracht (4). Wenn das Prisma mit einem Druck auf die Kornea wirkt, der den entgegenwirkenden IOD aufhebt, flacht die Kornea im Bereich der Kontaktfläche ab und das Prisma liegt vollständig auf der Kornea auf (s. Abbildung 1) (4). Dieser Zustand zeigt sich beim Blick durch die Spaltlampe mit blauem Licht auf den mit Fluoreszein versetzten Tränenfilm als zwei Halbkreise, deren innere Grenzen sich tangieren (s. Abbildung 2) (4). Der Druck kann mittels Drehknopf angepasst werden, bis diese Zieleinstellung erreicht ist (4). Anschließend kann der aufgebrachte Druck am Tonometer abgelesen werden (4).

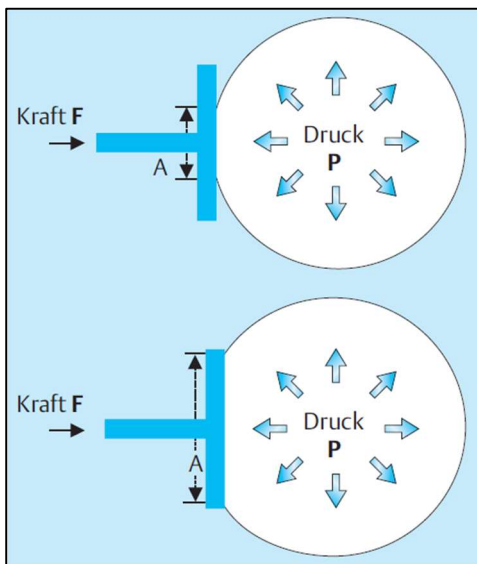


Abbildung 1: Grundprinzip der Applanationstonometrie nach Goldmann, adaptiert nach Wiegand et al. (5).



Abbildung 2: Blick durch das Prisma auf die Kornea: Die Zieleinstellung ist noch nicht erreicht, da sich die Außenseiten der Halbkreise berühren; adaptiert nach Spaide et al. (1).

2.5.3 Gonioskopie

Das Ziel der Gonioskopie ist die Begutachtung des Kammerwinkels, insb. zur Differenzierung zwischen verschiedenen Glaukomarten bei der Erstdiagnose (29). Das Licht aus dem Kammerwinkel trifft in einem Winkel auf der Kornea auf, der zur Totalreflexion an der Kornea-Luft-Grenze führt, sodass Gonioskopiellinsen für die Untersuchung benötigt werden (2). Zwei Methoden werden unterschieden: die direkte, bei welcher die ventrale Seite der Gonioskopiellinse gewölbt ist, und die indirekte Gonioskopie, bei welcher die Lichtstrahlen aus dem Kammerwinkel durch einen Spiegel reflektiert werden und die Gonioskopiellinse senkrecht zur Frontalebene verlassen (2).

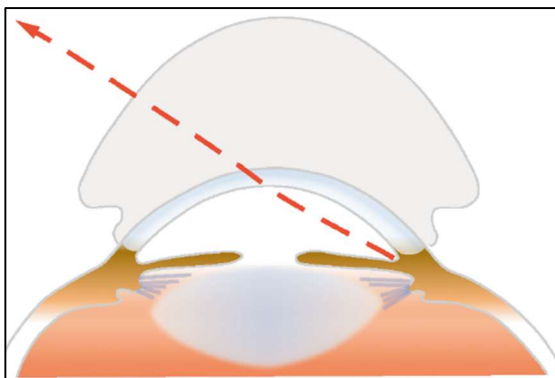


Abbildung 3: Strahlengang bei der direkten Gonioskopie; adaptiert nach European Glaucoma Society (4).

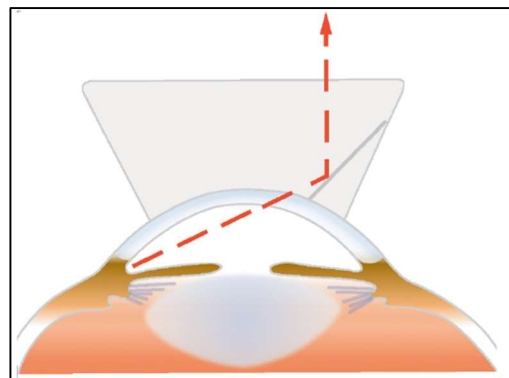


Abbildung 4: Strahlengang bei der indirekten Gonioskopie; adaptiert nach European Glaucoma Society (4).

Bei der Untersuchung ist auf die Irismorphologie, den Winkel zwischen Iris und Kornea, Ausmaß und Art der Pigmentierung des Trabekelnetzwerkes sowie etwaige Neovaskularisationen und Synechien zu achten (2, 4). Insbesondere die Einschätzung des Winkels ist fehleranfällig, da beim versehentlichen Einfall des Spaltlampenlichts durch die Pupille die so provozierte Miosis zu einer Weitung des Winkels und damit zum Verkennen einer eventuell bestehenden Gefahr eines Winkelblocks führen kann (4). Auch die Blickrichtung des untersuchten Auges beeinflusst die Winkelmessung: Der Blick in Richtung des Spiegels bei der indirekten Gonioskopie führt zu einer Überschätzung des Winkels (4). Ebenso kann übermäßiger Druck der Gonioskopiellinse auf die Kornea die Iris nach dorsal verschieben und somit einen größeren Winkel vortäuschen (4).

2.5.4 Papillen- und Retinabegutachtung

Bei der Untersuchung von Retina und Papille wird insb. auf den neuroretinalen Randsaum, das Stratum neurofibrarum mit den Axonen der retinalen Ganglienzellen, den Papillendurchmesser, Blutungen, den Gefäßstatus und eine eventuelle peripapilläre Atrophie geachtet (4). Das Verhältnis von Randsaum zu Durchmesser der Papille zu bestimmen, ist nicht empfohlen, da physiologische Schwankungen des Papillendurchmessers groß sind und deswegen den Quotienten für eine generelle Einordnung der Glaukomschwere unbrauchbar machen (4).

Bei Glaukomen können bzgl. dieser Kategorien folgende Beobachtungen gemacht werden: Durch die Apoptose der retinalen Ganglienzellen sterben deren Axone, sodass die Papille in ihrem Zentrum weniger Substanz aufweist (2). Diese Papillenexkavation ist pathognomonisch für Glaukome und sichert, wenn sie den Papillenrand erreicht, die Diagnose (2). Allerdings gibt es durch die physiologische Streuung der Papillengröße auch gesunde Augen, welche glaukomverdächtig wirken; bis zu 60 % der Fläche von großen Papillen können physiologischerweise exkaviert sein, wobei der neuroretinale Randsaum morphologisch unauffällig sein muss (2). Ebenso können konstitutionell kleine Papillen eine pathologische Exkavation maskieren (4). Zugleich sollte immer der Vergleich zwischen beiden Augen erfolgen und im Falle einer Differenz der Verdacht auf ein Glaukom auf der exkavierteren Seite gestellt werden (2).

Der neuroretinale Randsaum sollte im superioren und inferioren Teil der Papille das größte Volumen aufweisen und der Exkavation somit ein querovales Aussehen verleihen (2). Diesem Sachverhalt wird mit der ISNT-Regel Ausdruck verliehen: Von inferotemporal (I) über superotemporal (S) und nasal (N) nimmt der Randsaum bis zu seiner schmalsten Stelle temporal (T) ab (4). Da die Lamina cribrosa jedoch gerade in diesen Bereichen ihre Schwachstellen hat, sind diese Axone mit ihren Somata am frühesten durch den verformungsbedingten Stress der Lamina cribrosa dem Risiko der Apoptose ausgesetzt (21). Bei Glaukomen präsentiert sich die Exkavation dementsprechend tendenziell längsoval und die ISNT-Regel wird nicht gewahrt (2). Bei großen Papillen verteilen sich die Axone gleichmäßiger über den Papillenrand, sodass bei identischer Verteilung der Vulnerabilität im Vergleich zu mittelgroßen und kleinen Papillen in den Papillenrandregionen die Verteilungsunterschiede nicht so markant fundoskopisch darstellbar sind (4). Eine Besonderheit von Normaldruckglaukomen ist das gehäufte Auftreten von Blutungen im Bereich des neuroretinalen Randsaums, welche mit einem progressiven Krankheitsverlauf assoziiert sind (2, 4).

Nicht nur die Breite, sondern auch die Tiefe des neuroretinalen Randsaums verringert sich, sodass die über ihn ziehenden Gefäße auf einer kürzeren Strecke in die Papille eintreten, was sich in der Fundoskopie als Abknicken auf dem verschmälerten Randsaum anstelle des physiologischen bogenförmigen Verlaufes darstellt (2). Es können zudem Einkerbungen im Randsaum sichtbar werden (4).

Die peripapillären Strukturdefekte der Axone lassen sich mit rotfreiem Licht, welches das silberne, strahlenförmig von der Papille ziehende Streifenmuster des Stratum neurofibrarum sichtbar macht, erkennen (2). Bei einer Schädigung der Axone können lokal begrenzte dunkle Defekte in Spindel- oder Rillenform auftreten (2, 4). Die dunklen Defekte können leichter erkannt werden als eine ubiquitäre Ausdünnung des Stratum neurofibrarum, welche sich als eine starke Kontrastierung von Blutgefäßen gegen einen fleckigen und matten Hintergrund zeigt (4). Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes sollten die Befunde fotografisch dokumentiert werden (4).

Zur Durchführung der Untersuchung empfiehlt sich die indirekte Spaltlampenmikroskopie, da bei der direkten Spaltlampenmikroskopie mittels Dreispiegelglas nach Goldmann kein dreidimensionales Bild entsteht (2). Bei der indirekten Spaltlampenuntersuchung kann eine 78- oder 90-dpt-Lupe ohne Kontakt zur Kornea vor das Auge gehalten werden, sodass keine Lokalanästhesie notwendig ist (2).

Bei den weiteren technischen Möglichkeiten ist insb. die Optische Kohärenztomographie (OCT) zu nennen, bei welcher mit einem Laserstrahl, also mit annähernd monochromatischem Licht, Schnittbilder der Retina mit der Papille und des vorderen Augenabschnittes mit einer Auflösung, welche selbst Rezeptoren sichtbar macht, erzeugt werden (2). Dazu werden die Laufzeiten und das Ausmaß der Reflexion zwischen einem Referenz- und einem Messstrahl verglichen (2). Mittels OCT-Angiographie kann bei einigen Fragestellungen auf die invasive Fluoreszenzangiographie verzichtet und die Perfusion eingeschätzt werden, indem die Erythrozyten durch ihre Bewegung von der statischen Umgebung abgegrenzt werden und so zur Gefäßdarstellung genutzt werden können (2).

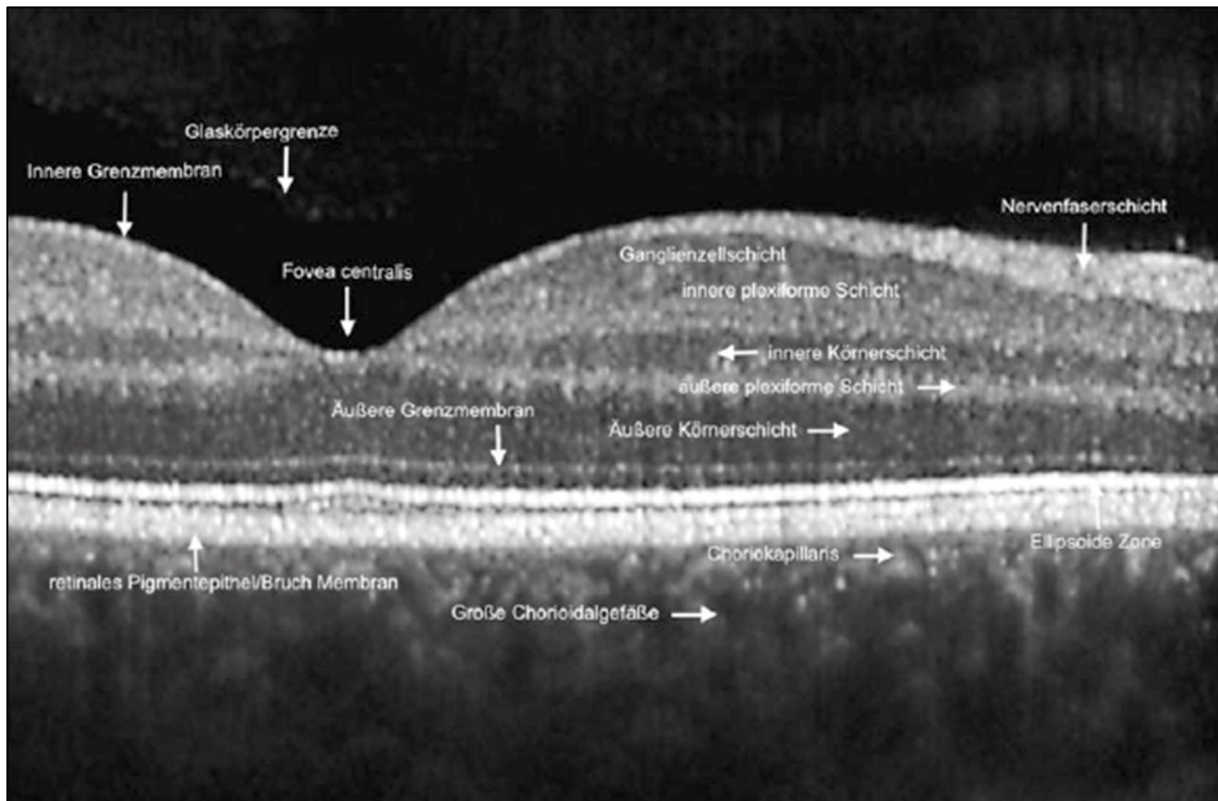


Abbildung 5: Lasertomographisches Bild der Retina durch OCT; adaptiert nach Grehn (2).

Für die Glaukomdiagnostik ist besonders die dreidimensionale Erfassung der Papille von Interesse, um die Progression der Erkrankung quantifizieren zu können (2). Dabei ist unbedingt zu beachten, dass es sich um eine statistische Analyse handelt, welche die gemessenen Daten mit Daten von als gesund klassifizierten Augen vergleicht und nur eingeschränkt mit dem beispielsweise (bspw.) perimetrisch bestimmten Krankheitsstadium übereinstimmt (4). Die automatische Auswertung ist insb. bei stark myopen Augen nicht zuverlässig (4). Die Klinik ist deswegen das entscheidende Kriterium bei der Beurteilung der Messdaten, sodass pathologische Messwerte in der OCT bei fehlenden Gesichtsfeldausfällen und sonstigen unauffälligen Untersuchungsbefunden und fehlenden Risikofaktoren nicht zur Diagnose eines Glaukoms genügen (4).

2 Literaturdiskussion

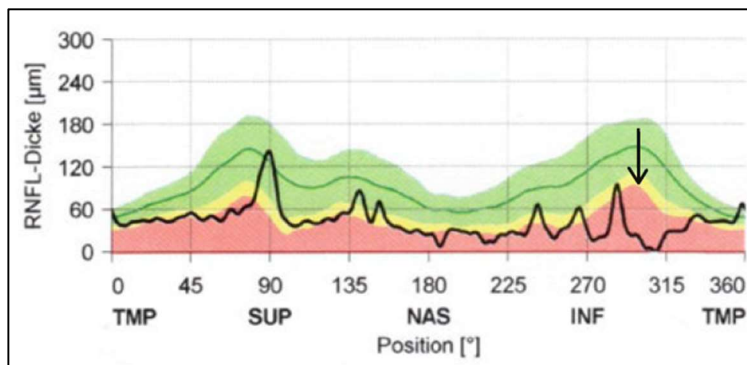


Abbildung 6: Darstellung der ONP des rechten Auges mittels OCT: Der Pfeil markiert den Nervenfaserverdefekt; adaptiert nach Grehn (2).

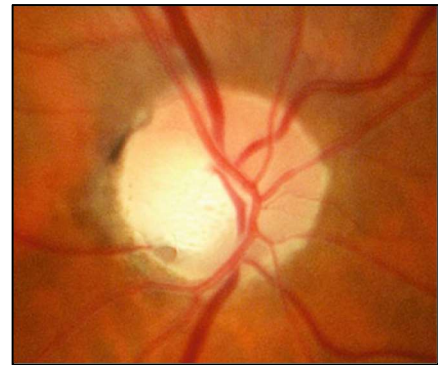


Abbildung 7: Inferiore Papillenexkavation in Übereinstimmung mit der OCT-Bildgebung; adaptiert nach Grehn (2).

2.5.5 Perimetrie

Die Gesichtsfelduntersuchung ist weniger für die Erstdiagnose von Glaukomen, sondern vielmehr für die Verlaufskontrollen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien relevant, da sie in diesen Fällen sensitiver ist als bspw. die Beurteilung des Voranschreitens der Papillenexkavation (2). Allerdings treten Skotome erst bei einem Verlust von über 30 % der Neurone auf, sodass ihre Messung zur Früherkennung von Glaukomen wenig geeignet ist (2).

In der Glaukomdiagnostik bietet sich aufgrund ihrer Präzision und Unabhängigkeit von der Person, welche den Test anleitet, besonders die computergesteuerte statische Perimetrie an (4). Dabei wird mit dem zu untersuchenden Auge eine Markierung fixiert und anschließend mit unbewegten weißen Lichtreizen auf weißem Hintergrund geprüft, ab welcher Helligkeit sie wahrgenommen werden können (2, 4). Wurde ein Lichtreiz nicht erkannt, wird er je nach verwendetem System im Untersuchungsverlauf an derselben Stelle mit gesteigerter Intensität erneut präsentiert; wurde er dagegen beim ersten Mal erkannt, wird er später mit verringerter Intensität präsentiert (2, 4). Die Untersuchung wird in der Glaukomdiagnostik üblicherweise für die zentralen 24° oder 30° durchgeführt, da hier die retinale Ganglionzellichte am größten ist und eine Abwägung zwischen der Größe des getesteten Areals, dem Abstand der Messpunkte und der Konzentrationsfähigkeit der Patient:innen zu treffen ist (4). Bei ausgedehnten Skotomen kann die Perimetrie stattdessen auf die noch funktionsfähigen Bezirke fokussiert werden (4). Die Gesichtsfeldprüfung bleibt bei dieser Methode subjektiv, da sie von der Konzentration und Motivation der Patient:innen abhängt (2). Im Laufe der ersten perimetrischen Untersuchungen zeigt sich durch die zunehmende Vertrautheit mit der Testmethode bei vielen Patient:innen eine Verbesserung der Resultate (4).

Für einen aufwandsarmen Test auf zentrale Gesichtsfeldausfälle kann das Gitternetz nach Amsler genutzt werden (2). Dessen zentrale Markierung wird mit dem zu untersuchenden Auge fixiert und anschließend werden wahrgenommene Lücken im Gitternetz auf diesem eingezeichnet (2).

Üblicherweise sind zentrale Skotome jedoch erst im Endstadium von Glaukomen zu erwarten, sodass der Visus auch bei gravierenden peripheren Schädigungen unauffällig sein kann und die Erkrankung unentdeckt bleibt (2). Die ersten Gesichtsfeldausfälle liegen parazentral und sind dem Verlauf der Nervenfasern folgend bogenförmig (2). Da sie durch zentrale Kompensationsmechanismen nicht als Lücken im Gesichtsfeld wahrgenommen, sondern retuschiert oder durch das andere Auge ausgeglichen werden, können sie bis in fortgeschrittene Stadien nur durch die Perimetrie ausfindig gemacht werden (2). Die Entwicklung beginnt mit einem relativen parazentralen Skotom, das also keinen vollkommenen Ausfall des Sehvermögens im betroffenen Areal, sondern eine Reduktion der Lichtempfindlichkeit darstellt (2). Dieses geht in ein absolutes Skotom über, welches durch die beschriebenen Kompensationsmechanismen nicht wahrgenommen werden kann (2). Anschließend erhält das Skotom Anschluss an die Papille, weitet sich zu einem Sektorskotom und umfasst im weiteren Verlauf fast die gesamte Peripherie, sodass Alltagsaktivitäten durch die mangelnde Orientierung stark erschwert sind (2). Schließlich fällt nach ca. zehn Jahren auch die Makula der ONP zum Opfer, und das Auge erblindet (2).

2.6 Therapie

2.6.1 Grundlagen

Der Fokus liegt im Folgenden auf der häufigsten Glaukomart, dem POWG. Das Therapieziel ist die Verlangsamung des Krankheitsverlaufes (4); bereits zugrunde gegangene Neurone können nicht regeneriert werden (2). Der wichtigste Ansatz in der Therapie ist die Senkung des IOD auf einen individuell festgelegten Zielwert, welcher vom Krankheitsstadium, vom IOD bei Erst-diagnose, von der Progressionsgeschwindigkeit, von Risikofaktoren, potenziellen Nebenwirkungen der Therapie und der Lebenserwartung bestimmt wird (2, 29). Zu den Risikofaktoren gehören bspw. eine Papillenexkavation von mehr als 60 %, Papillenrandblutungen, kardiovaskuläre Komorbiditäten und arterielle Hypotonie (2). Allgemein liegen Zielwerte im Anfangsstadium 20 % unter dem Ausgangswert, mindestens (mind.) jedoch unter 21 mmHg, in mittleren Stadien 30 % unterhalb des initial gemessenen IOD, mind. jedoch unter 18 mmHg und

in späten Stadien unter 15 mmHg, was in der Regel die Indikationsstellung zur operativen Versorgung bedeutet (2, 29). Je nach Progressionsgeschwindigkeit muss der Ziel-IOD im Therapieverlauf weiter angepasst werden (2).

Da die Krankheitsprogression die Lebensqualität stark einschränken kann, ist es wichtig, im Zuge der ganzheitlichen Behandlung auch psychologische Therapieansätze nicht außer Acht zu lassen. Dazu eignen sich besonders autogenes Training, psychologische Betreuung und entspannende Musik. Es gibt Arbeiten, die nahelegen, dass durch die genannten Maßnahmen die Kontrolle der Erkrankung bzgl. des IOD und der Perfusion verbessert und insb. die psychische Belastung gelindert werden kann (36). Durch tägliche Meditation kann der IOD in manchen Fällen zwischen 1,5 mmHg und 6,1 mmHg gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden (36).

2.6.2 Medikamentöse Therapie

Normalerweise stellt jedoch die medikamentöse Therapie den tragenden Pfeiler der Therapie dar. Dabei ist aktuell hauptsächlich die Senkung des IOD das Ziel, da die medikamentöse Unterbindung der Apoptose noch nicht ausgereift ist und die Perfusionsverbesserung nur bei speziellen Ätiologien greift (2). Die medikamentöse Therapie wird als Monotherapie begonnen und kann bei Bedarf auf mehrere Substanzen erweitert werden, bevor die Therapieeskalation mittels Laserbehandlung und operativer Versorgung erfolgt (2). Zur Pharmakotherapie stehen fünf Wirkstoffgruppen zur topischen Anwendung und zwei Gruppen zur systemische Anwendung zur Verfügung (29).

Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analoge wie Latanoprost und Travoprost müssen nur einmal täglich am Abend als Augentropfen appliziert werden und stellen aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen und besten Effektivität bzgl. der IOD-Senkung (bis zu 33 %) im Vergleich mit anderen Wirkstoffgruppen die Erstlinientherapie dar (2, 37, 38). Beim Einsatz von Latanoprost z. B. kann bei Patient:innen mit POWG eine Reduktion des IOD um 4,9 mmHg erwartet werden (39). Durch Konservierungsmittel, insb. Benzalkoniumchlorid, kann es jedoch bei langfristiger Anwendung zu Schäden der Augenoberfläche kommen, sodass Rezepturen ohne oder mit anderen Konservierungsmitteln notwendig sein können (37). Weitere Nebenwirkungen sind konjunktivale Hyperämie, eine Abnahme des periorbitalen Fettgewebes und eine verstärkte Pigmentierung von Iris, periokulärer Haut und Wimpern (29, 38). Je nach Wirkstoff wird der

Kammerwasserabfluss über den uveoskleralen Weg oder auch, mit untergeordneter Bedeutung, über den trabekulären Weg gefördert, indem vermehrt Matrixmetalloproteinasen exprimiert werden und den Aufbau der Extrazellulärmatrix, vor allem (v. a.) des Ziliarkörpers, verändern (40).

Betablocker können bei zweimal täglicher Anwendung den IOD um bis zu 25 % des Ausgangswertes senken, indem sie die Kammerwasserproduktion reduzieren (29, 38). Beispielsweise kann Timolol bei Patient:innen mit POWG den IOD um ca. 3,7 mmHg verringern (39). Allerdings sind sie bei Bradykardie, atrioventrikulären Blöcken II. und III. Grades, Asthma bronchiale und Hypoglykämieeigung bei Diabetes mellitus aufgrund ihrer systemischen Wirkung kontraindiziert (29). Als Nebenwirkungen der Konservierungsmittel oder Betablocker können Brennen, Stechen und Trockenheit der Augen, Photophobie und Fremdkörpergefühl auftreten (38).

Alpha2-Agonisten hemmen als Antisymphotonika die präsynaptische Noradrenalinfreisetzung und vermindern so ebenfalls die Kammerwasserproduktion (2). Mit Brimonidin kann bei Patient:innen mit POWG eine Senkung des IOD um etwa 3,6 mmHg erwartet werden (39).

Auch Carboanhydrasehemmer senken die Kammerwasserproduktion, erreichen allerdings von allen topischen Wirkstoffen die geringsten IOD-Senkungen: Dorzolamid kann den IOD bei Patient:innen mit POWG um 2,49 mmHg, Brinzolamid um 2,42 mmHg reduzieren (39). Zu den Nebenwirkungen gehören konjunktivale Hyperämie, ein metallischer Nachgeschmack, Brennen und korneale Endotheldekompensation (29, 38).

Die fünfte und letzte der lokal applizierten Wirkstoffgruppen sind die Miotika. Sie binden als Parasympathomimetika an postsynaptische muskarinische Acetylcholinrezeptoren, begünstigen damit die Kontraktion des Ziliarmuskels, der bis in das Trabekelwerk reicht, und steigern somit die Maschenweite und verbessern den Kammerwasserabfluss. Als einziger Vertreter dieser Gruppe wird noch Pilocarpin eingesetzt (2). Als Nebenwirkungen können abdominelle Krämpfe, Bronchospasmen und Hypersalivation auftreten (38).

Neuere Wirkstoffe, welche sich nicht in die klassischen Gruppen einteilen lassen, sind Rho-Kinase-Inhibitoren wie Ripasudil und Netarsudil, die den trabekulären Abfluss fördern, die Kammerwasserproduktion verringern und den Druck der episkleralen Venen auf den Bulbus senken (2). Der Mechanismus, welcher den Abfluss des Kammerwassers steigert, ist noch

nicht vollständig geklärt, allerdings können folgende drei Prozesse eine Rolle spielen: Die Endothelzellen des Schlemm-Kanals werden dazu angeregt, Poren zu bilden; die glatten Myozyten im Trabekelwerk werden entspannt; Adhäsionen des Zytoskeletts des Schlemm-Kanals an das Umgebungsgewebe werden reduziert (41).

Systemisch können Carboanhydrasehemmer wie Acetazolamid und osmotisch wirksame Substanzen wie Mannit appliziert werden, werden aber in der Regel nicht als Dauertherapie eingesetzt (29).

Bei Sekundärglaukomen ist die Behandlung der Ursache der leitende Aspekt bei der Wahl der Therapie (2).

2.6.3 Lasertherapie

Wenn das Voranschreiten der ONP mit der medikamentösen Therapie nicht aufzuhalten ist, kann die Therapie mit operativen Verfahren eskaliert werden (29). Grundsätzlich kann eine Laserbehandlung oder ein chirurgischer Ansatz gewählt werden (29).

Je nach Art der Lasertherapie kann entweder die Kammerwasserproduktion gedrosselt oder der Kammerwasserabfluss gefördert werden (29). Bei der Trabekuloplastik werden mithilfe einer Gonioskopielinse Laserstrahlen im Grünbereich an ca. 100 Punkten im Trabekelwerk appliziert, sodass Defekte von 50 µm Durchmesser entstehen, das Kammerwasser besser abfließt und der IOD für einige Jahre um bis zu 8 mmHg gesenkt wird, und ist daher vor allem für noch nicht weit fortgeschrittene Glaukome geeignet (2).

Die Zyklphotokoagulation dagegen zerstört mit einem Infrarotlaser Teile des Epithels des Ziliarkörpers und verringert so die Kammerwasserproduktion (2). Es kann eine IOD-Senkung um 20 % des Ausgangswertes bei 47 % der Patient:innen erwartet werden, allerdings liegen bisher keine ausreichenden Daten vor, um die Zyklphotokoagulation gegenüber chirurgischen Verfahren als ebenbürtige primäre operative Therapieoption zu etablieren (42). Sie stellt daher eher eine Option für terminale Glaukome oder Augen mit nicht vertretbar hohem OP-Risiko dar.

Beide Verfahren können zu okulärer Hypotonie oder bei unzureichender Senkung zu weiterhin persistierender Hypertonie führen (29). Entzündungen und Pupillenveränderungen, welche

mit erhöhter Blendempfindlichkeit einhergehen, können ausgelöst werden (29). Das Komplikationsrisiko könnte beim Einsatz von Mikropulsverfahren verringert werden (43).

2.6.4 Chirurgische Therapie

Chirurgisch stehen die Zyklokryokoagulation, mikroinvasive Eingriffe, nichtfiltrierende Verfahren und filtrierende Techniken zur Auswahl (29). Die Zyklokryokoagulation soll ähnlich wie die Zyklophotokoagulation durch die Zerstörung von Ziliarepithel die Kammerwasserproduktion abschwächen (29). Zu den mikroinvasiven Eingriffen wird u. a. das in dieser Arbeit untersuchte Verfahren der XEN®-Gel-Stent-Implantation gezählt, bei welchem ein Stent im Schlemm-Kanal den Kammerwasserabfluss fördern soll (29). Dagegen gehört das Verfahren der Vergleichskohorte, die TE, zu den filtrierenden Eingriffen, welche die physiologischen Abflusswege durch zusätzliche ergänzen (29). Nichtfiltrierende Operationstechniken umfassen bspw. die tiefe Sklerotomie und die Viskokanalostomie und ermöglichen, den Abfluss zu verbessern, ohne das Auge zu eröffnen (29). Sie haben weniger postoperative Komplikationen, können den IOD jedoch auch nicht so effektiv senken wie filtrierende Operationen (2).

Die TE ist der Goldstandard beim Versagen der medikamentösen und lasertherapeutischen Optionen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, aber auch bei fehlender Adhärenz von Patient:innen an die medikamentöse Therapie kann die Indikation zur TE gestellt werden (2). Obwohl prinzipiell zunächst die anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden sollten, kann sie auch als Primärtherapie zum Einsatz kommen, wenn das Stadium bei Erstdiagnose fortgeschritten und die Lebenserwartung hoch ist (3).

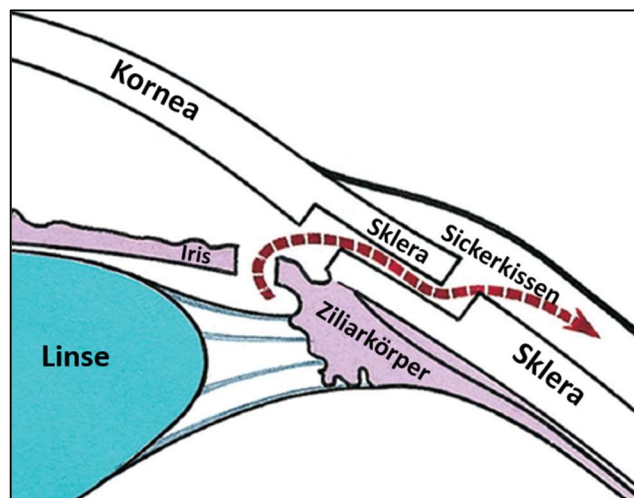


Abbildung 8: Verlauf des künstlichen Drainageweges nach TE; adaptiert nach Salmon et al. (3).

Sie schafft aus der Vorderkammer eine Verbindung nach subkonjunktival zur Resorption des Kammerwassers durch das Lymphsystem und Venen (s. Abbildung 8) (2).

Vier Wochen präoperativ werden topische Glaukommedikamente abgesetzt und durch systemische Carboanhydrasehemmer substituiert, um das Operationsgebiet möglichst reizfrei zu halten (44). Zunächst wird eine Miosis erzeugt und eine Zügelnaht in der Kornea oder dem Musculus rectus superior angebracht (3). Daraufhin werden die Konjunktiva und die Tenonkapsel eröffnet, episklerale Gefäße kauterisiert und ein mit Mitomycin C versetztes Merocelschwämmchen kurzzeitig eingelegt (3, 44). In diesem Bereich werden an den Limbus corneae oder den Fornix conjunctivae angrenzend drei Seiten eines ca. 3 mal 4 mm großen Rechtecks als Deckel aus der Sklera präpariert (3). Der Deckel sollte die Hälfte der Skleradicke umfassen und mit Limbus bzw. Fornix verwachsen sein (2). Am temporalen Kornearand wird eine Inzision durchgeführt und anschließend wird der Zugang im präparierten Sklerabereich zur Vorderkammer geschaffen, indem ein rechteckiger Defekt im Trabekelwerk erzeugt wird (2, 3). Daraufhin wird eine periphere Iridektomie durchgeführt, um zu verhindern, dass der neue Kanal von der Iris verlegt wird, und der entstandene Drainageweg wird mit dem Skleradeckel zugedeckt (2, 3). Dieser muss bei der Fixierung mit Fäden so adjustiert werden, dass die Filtration aus der Vorderkammer möglich ist, aber nicht in einem Ausmaß erfolgt, das zur okulären Hypotonie führen würde (2). Über die korneale Parazentese wird nun Vollelektrolytlösung appliziert, um die Naht zu testen, indem die Vertiefung der Vorderkammer überprüft wird (3). Anschließend wird der Konjunktivaschnitt wasserdicht genäht und erneut Vollelektrolytlösung über die Inzision in der Kornea gegeben, um das neu entstandene subkonjunktivale Reservoir, das Sickerkissen, aufzustellen (2). Abschließend wird ein Glukokortikoid subkonjunktival injiziert (44). Postoperativ werden für einige Wochen Steroide und Antibiotika lokal verabreicht (3). Die Anlage des Kissens erfolgt üblicherweise bei 12 Uhr, um das Risiko von Missempfindungen zu verringern (3).

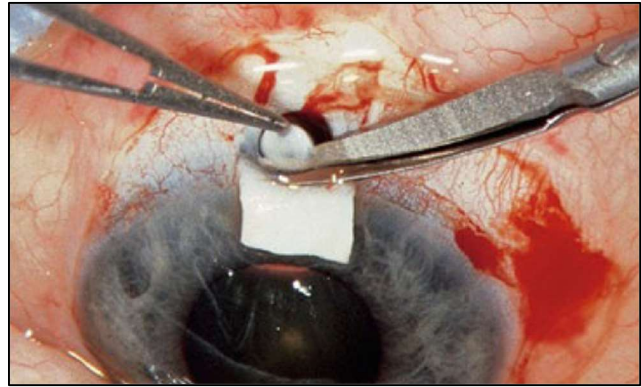


Abbildung 10: Der Skleradeckel grenzt an den superioren Limbus; adaptiert nach Grehn (2).



Abbildung 9: Das Sickerkissen zeigt sich als leichte konjunktivale Vorwölbung mit verringerter Gefäßzeichnung; adaptiert nach Grehn (2).

Spezielle Operationsrisiken der Trabekulektomie sind okuläre Hypotonie sowie Vernarbung des Sickerkissens und damit einhergehend unzureichende Senkung des IOD (2). Die intraoperative Applikation von Mitomycin C oder alternativen Zytostatika und die Ergänzung durch postoperative subkonjunktivale 5-Fluorouracil-Injektionen reduzieren das Risiko für Vernarbungen, welches insb. bei voroperierten Augen, Sekundärglaukomen, medikamentöser Lokaltherapie seit mehr als drei Jahren, Patient:innen mit afrikanischer genetischer Herkunft und Patient:innen unter 65 Jahren erhöht ist (3).

Die XEN[®]-Gel-Stent-Implantation ist eine Variante der mikroinvasiven Glaukomchirurgie (MIGS). Diesen Namen verdient sich die Technik durch die Schonung der Konjunktiva, indem die Kornea den Zugang zur Vorderkammer gewährleistet, und das relativ geringe Trauma (2). Bei der MIGS wird je nach Verfahren der Abflusswiderstand des Schlemm-Kanals mittels Stent, Exzision oder Dilatation reduziert oder ein Stent zur Ziliarkörperbasis oder zum subkonjunktivalen Raum gelegt (2). Der XEN[®]-Gel-Stent führt analog zur TE zur Entstehung eines Sickerkissens, indem er die Vorderkammer durch einen Sklerakanal mit dem subkonjunktivalen Raum verbindet (45). Der Stent weist eine Länge von 6 mm bei einem Lumen von 45 µm und einem Durchmesser von 150 µm auf und ist durch seine Zusammensetzung aus Gelatine, welche durch Glutraldehyd vernetzt ist, hydrophil, nicht immunogen und kaum proinflammatorisch oder profibrotisch (45, 46). Nach Kontakt mit Wasser wird der Stent innerhalb von zwei Minuten so flexibel, dass das Risiko von Komplikationen wie einer Schädigung der Kornea oder Implantatdislokationen gesenkt wird (45). Die Lumengröße verhindert okuläre Hypotonien, indem sie bei einer Kammerwasserproduktion von 2,5 µl/min einen Druck von ca. 8 mmHg aufrechterhält, sodass kein Ventilmechanismus notwendig ist (47).

Der XEN[®]-Gel-Stent ist für Patient:innen mit OWG zugelassen, welche die medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft haben (45). Kontraindikationen sind Voroperationen oder Vernarbungen im Operationsgebiet, Neovaskularisierungen der Iris, Entzündungen im okulären Bereich, das Vorliegen einer Vorderkammer-Intraokularlinse, intraokulares Silikonöl, Glaskörperanteile in der Vorderkammer, verringerte Drainage über episklerale Venen und eine bekannte Neigung zur Keloidbildung (45).

Der Stent ist zusammen mit der benötigten 27 Gauge-(G-)Nadel im sterilen Applikationsgerät verbaut (45). Die Implantation beginnt mit einer Markierung der Konjunktiva im superioren

nasalen Quadranten 2,5 bis 3 mm vom Limbus corneae entfernt (45). Wie auch bei der TE kommt Mitomycin C zu Einsatz, um postoperative Vernarbungen zu reduzieren; es wird im superotemporalen Quadranten subkonjunktival injiziert und nach nasal ausgestrichen, um den Gewebewiderstand im Bereich des zukünftigen Sickerkissens zu reduzieren (45). Es folgen zwei Korneainzisionen von ca. 1,8 mm in den temporalen und ca. 1,0 mm in den superioren Quadranten, die Vorderkammer wird mit kohäsivem Viskoelastikum gefüllt, die Nadel des Applikationsgerätes wird an der unteren größeren Inzision angesetzt und durch die Vorderkammer in Richtung des superioren nasalen Quadranten geschoben (45). Die Position wird mittels Gonioskopielinse geprüft; dabei sollte die Nadel knapp oberhalb des Trabekelwerks auf der Sklera zum Liegen kommen, um Blutungen und Verletzungen von Iris und Korneaendothel zu vermeiden (45, 48). Anschließend wird das Auge mit einem Manipulator, welcher über die zweite korneale Inzision eingeführt wird, stabilisiert, die Sklera mit der 27 G-Nadel durchstoichen und die Nadel bis in den Subkonjunktivalraum vorgeschoben (45). Über die Nadel wird nun der in ihr liegende Stent implantiert, sodass 1,0 mm in der Vorderkammer verbleibt, 3,0 mm den neuen Drainagekanal durch die Sklera bilden und 2,0 mm subkonjunktival außerhalb der Tenonkapsel zum Liegen kommen (45). Daraufhin wird der Applikator komplett zurückgezogen und zur Funktionsprüfung das Sickerkissen aufgestellt, indem zugleich das Viskoelastikum aus der Vorderkammer gespült wird (45). Schließlich werden die Inzisionen der Kornea genäht (45). Postoperativ wird eine medikamentöse Therapie mittels Antibiose und Kortikoiden für einige Wochen durchgeführt (45).

Alternativ kann die Positionierung der Nadel bei der Implantation erleichtert werden und der Einsatz des Viskoelastikums entfallen, wenn *ab externo* vorgegangen wird (48). Dabei verläuft der Inzisionsweg nicht über Kornea, Vorderkammer und Sklera nach subkonjunktival, sondern umgekehrt über Konjunktiva und Sklera in die Vorderkammer (48).

Besondere Risiken der XEN®-Implantation sind die fehlerhafte Lage des Stents mit folgender Verletzung von umliegendem Gewebe, das Zerbrechen des Stents bei der Positionierung, Hypohäma, die Verletzung der Konjunktiva bei der *ab interno* Vorgehensweise, okuläre Hypotonie oder Hypertonie und ein Verschluss des Stents durch Irisgewebe oder Blut (45, 49, 50). Bei leistungssenkenden Veränderungen von Sickerkissen, wie z. B. der Abkapslung des Kissens, kann durch eine erneute Operation, ein *Needling*, versucht werden, die Funktion wieder zu

2 Literaturdiskussion

verbessern (51). Dazu werden mit einer Nadel Septen penetriert oder im Falle von TE-Sickerkissen der Skleradeckel angehoben (51).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Gesamtkollektiv

Diese Studie ist eine retrospektive hypothesenprüfende Kohortenstudie. Als Nullhypothese wird angenommen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten bzgl. des primären Zielparameters – dem Operationserfolg – gibt. Als sekundäre Zielparameter dienen die Anzahl der benötigten Arzneistoffgruppen, die Dauer bis zum Ansetzen des ersten Arzneistoffes nach der Einschlussoperation, das Ausmaß der IOD-Reduktion, die Dauer bis zum Anstieg des IOD ≥ 18 mmHg und die Anzahl der benötigten Revisionsoperationen.

Im ersten Schritt zur Erstellung des primären Gesamtkollektivs wurden alle mittels TE oder XEN[®]-Gel-Stent-Implantation Behandelten identifiziert, deren Operation zwischen dem 11.01.2016 und dem 22.02.2018 durch Prof. Dr. med. Esther Hoffmann oder Dr. med. Panagiotis Chronopoulos an der Augenklinik der Universitätsklinik Mainz erfolgte. Die Identifizierung fand mithilfe der Enterprise-Resource-Planning-Software SAP (SAP AG, Walldorf, Deutschland) statt. Anschließend wurden durch Ein- und Ausschlusskriterien die zunächst ermittelten Patient:innen weiter selektiert. Schließlich umfassten die Kohorten des ersten Erhebungszyklus 89 Augen von 86 Patient:innen in der TE-Kohorte und 82 Augen von 58 Patient:innen in der XEN[®]-Kohorte. Die Daten für diese Arbeit wurden in einem zweiten Erhebungszyklus ab mind. zwei Jahren (Mittelwert 40,5; Modus 46,0; Standardabweichung 7,2) nach der Einschlussoperation erfasst.

In der TE-Kohorte wurde die Daten im Mittel 47,6 Monate (Modus 46,0; Standardabweichung 2,4) und in der XEN[®]-Kohorte 35,3 Monate (Modus 32,0; Standardabweichung 4,8) nach der Einschlussoperation erfasst, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied im Beobachtungszeitraum zwischen den Kohorten besteht ($p < 0,001$).

Durch Ausscheiden von 20 Augen von 19 Patient:innen aus der TE-Kohorte sowie 14 Augen von 11 Patient:innen aus der XEN[®]-Kohorte und Hinzukommen von einem Auge in der TE-Kohorte sowie 26 Augen von 23 Patient:innen aus der XEN[®]-Kohorte aus dem primären Patient:innenkollektiv, welche bei dem ersten Erhebungszyklus nicht erreichbar waren oder nicht teilnehmen wollten, umfasste das Kollektiv für diesen neuen Zyklus 70 Augen von 68 Patient:innen in der TE-Kohorte und 94 Augen von 70 Patient:innen in der XEN[®]-Kohorte. Die Gründe für das Ausscheiden umfassten den Tod von Patient:innen (ein Auge von einer Patientin aus der TE-Kohorte, insgesamt 2 Augen von einem Patienten und einer Patientin aus der

3 Material und Methoden

XEN[®]-Kohorte), veraltete Kontaktdaten (7 Augen von 7 Patient:innen aus der TE-Kohorte, 3 Augen von 3 Patient:innen aus der XEN[®]-Kohorte) und die fehlende Teilnahmebereitschaft oder -möglichkeit aus Unkenntnis der erfragten Parameter (12 Augen von 11 Patient:innen aus der TE-Kohorte, 9 Augen von 6 Patient:innen aus der XEN[®]-Kohorte).

3.2 Einschlusskriterien

Folgenden Kriterien waren notwendigerweise von einem Datensatz zu erfüllen, damit er im Rahmen dieser Studie ausgewertet wurde:

- Operationsort: Die Einschlussoperation wurde an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.
- Operationsmethode: Die Einschlussoperation war eine Trabekulektomie mit Einsatz von Mitomycin C oder XEN[®]-Implantation mit Einsatz von Mitomycin C.
- Zeitraum: Die Einschlussoperation fand zwischen dem 11.01.2016 und dem 22.02.2018 statt.
- Operateur:in: Die Einschlussoperation erfolgte durch Prof. Dr. med. Esther Hoffmann oder Dr. med. Panagiotis Chronopoulos.
- Glaukomart: Es lag ein Offenwinkel- oder Normaldruckglaukom vor.
- Voroperationen: Der Patient oder die Patientin war zuvor nicht mittels einer filtrierenden Operation versorgt worden.

3.3 Ausschlusskriterien

Kriterien, die dazu führten, dass ein Datensatz, obwohl er die Einschlusskriterien erfüllte, nicht in der Studie berücksichtigt wurde, sind:

- die Ablehnung der Teilnahme an der Studie durch den Patienten oder die Patientin
- das Versterben des Patienten oder der Patientin vor dem zweiten Erhebungszyklus
- das Fehlen von Wissen über sämtliche erfragten Parameter, meist weil keine ophthalmologischen Kontrolluntersuchungen wahrgenommen wurden

Weder das Alter noch das Geschlecht waren für den Selektionsprozess zur Erstellung des finalen Gesamtkollektives relevant.

3.4 Datenerhebung

Zu den auf diese Weise ausgewählten Patient:innen wurden Daten erhoben und anonymisiert, indem allen Patient:innen eine Patient:innenummer und jedem Auge eine Fallnummer

zugewiesen wurde. Anschließend wurden die Daten in einer Tabelle der Software Excel Version 2205 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erfasst. Die Daten wurden erhoben, indem überwiegend Patient:innen telefonisch befragt wurden. In einigen Fällen hatten die Patient:innen relevante Daten nicht zur Verfügung und entbanden ihre Ärzt:innen im persönlichen Kontakt von der Schweigepflicht, woraufhin die Auskunft durch die Ärzt:innen erfolgte. Manche Daten waren aus dem ersten Erhebungszyklus vorbekannt oder durch die Enterprise-Resource-Planning-Software SAP (SAP AG, Walldorf, Deutschland) in den digitalen Patient:innenakten einsehbar. Die Informationen, welche telefonisch von Patient:innen mitgeteilt wurden, sind am anfälligsten für Verfälschungen, da nicht immer ein Glaukometer vorhanden war und die Daten der Untersuchungen und der gemessene IOD deswegen in diesen Fällen nach den Erinnerungen der Patient:innen protokolliert wurden. Ein weiterer Faktor, der die Qualität der erhobenen Daten beeinträchtigt, ist die Vielfalt der sie erhebenden Ärzt:innen. In der Regel erfolgte die weitere ophthalmologische Versorgung nach der Einschlussoperation durch niedergelassene Ophthalmolog:innen, sodass bei den Messungen, im Gegensatz zu den Einschlussoperationen, keine einheitlichen Vorgehensweisen garantiert werden können.

Folgende Daten wurden jeweils gesammelt:

- Geburtsdatum
- binäres Geschlecht
- Datum der Einschlussoperation
- Art der Einschlussoperation
- IOD vor der Einschlussoperation
- Anzahl der Arzneistoffgruppen vor der Einschlussoperation
- Anzahl der Arzneistoffgruppen unmittelbar nach der Einschlussoperation
- Datum der Datenerhebung für den zweiten Zyklus
- IOD, der im Rahmen des zweiten Zyklus bestimmt wurde
- Datum der IOD-Bestimmung für den zweiten Zyklus
- Vorliegen eines IOD ≥ 18 mmHg bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung des zweiten Zyklus
- Messdatum eines IOD ≥ 18 mmHg zum ersten Mal nach der Einschlussoperation
- Anzahl der Arzneistoffgruppen, die im Rahmen des zweiten Zyklus erhoben wurden
- Datum des Ansetzens des ersten Arzneistoffes nach der Einschlussoperation
- Datum von Revisionsoperationen

- Art von Revisionsoperationen
- IOD vor und nach Revisionsoperationen

3.5 Statistische Auswertung

Mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 27 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) wurde die Auswertung der Daten durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden in das Programm eingepflegt. Anschließend wurden aus ihnen folgende Variablen berechnet:

- Alter zum Datum der Einschlussoperation
- Operationserfolg
- Zeitraum in Tagen zwischen Einschlussoperation und Ansetzens des ersten Arzneistoffes
- Zeitraum in Tagen zwischen Einschlussoperation und Vorliegen eines IOD ≥ 18 mmHg
- Zeitraum in Tagen zwischen Einschlussoperation und Datum der ersten Revision
- Zeitraum in Tagen zwischen Einschlussoperation und der zweiten Datenerhebung

Die nun vorhandenen Variablen wurden für die Analysen verwandt.

Deskriptive Daten wurden durch Mittelwert, Median, Modus, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie absolute und relative Häufigkeiten vermittelt. Analytische Auswertungen erfolgten mittels logistischer und linearer Regressionen, Kolmogorov-Smirnov-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und Log Rank-Tests. Die auf diese Weise generierten Daten wurden grafisch unter Zuhilfenahme von Balkendiagrammen, Histogrammen, Boxplots, Kaplan-Meier-Kurven, Kreisdiagrammen und Q-Q-Diagrammen sowie tabellarisch veranschaulicht.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

4.1.1 Präoperativer IOD

Das untersuchte Kollektiv setzt sich aus zwei Kohorten zusammen. Die TE-Kohorte enthält 70 Augen von 68 Patient:innen, die XEN®-Kohorte 94 Augen von 70 Patient:innen.

Zwischen den Kohorten zeigte sich ein Unterschied im IOD bei der Indikationsstellung zur Einschussoperation. Im Mittel lag dieser in der TE-Kohorte bei 25,9 mmHg mit einer Standardabweichung von 8,5 mmHg, während er in der XEN®-Kohorte bei 21,8 mmHg mit einer Standardabweichung von 7,1 mmHg lag. Dabei war der Median als gegenüber Ausreißern unempfindlicheres Maß mit 24 mmHg in der TE-Kohorte geringer als in der XEN®-Kohorte mit 20 mmHg. Der geringste IOD der TE-Kohorte lag bei 15 mmHg, der höchste bei 51 mmHg. Auch in der XEN®-Kohorte zeigte sich eine große Spannweite bei dem niedrigsten IOD von 12 mmHg und dem maximalen von 56 mmHg. Der Unterschied ist mit $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant und weist eine mittlere Effektstärke von $r = 0,28$ auf.

Kohorte	gültig	fehlend	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
TE	70	0	25,9	8,5	24,0	15	51
XEN®	76	18	21,8	7,1	20,0	12	56

Tabelle 1: Verteilung des IOD in mmHg bei der Einschussoperation

Zur Veranschaulichung dieses Unterschiedes werden die Werte mittels Boxplot dargestellt. Darin zeigen sich drei der Werte als Ausreißer in der TE-Kohorte, welche somit mehr als den anderthalbfachen Interquartilsabstand oberhalb des dritten Quartils liegen. Auch in der XEN®-Kohorte finden sich zwei Ausreißer, wobei der höhere den dreifachen Interquartilsabstand entfernt liegt und deswegen gesondert als extremer Ausreißer gekennzeichnet ist. Nach unten gibt es in keiner der Kohorten Ausreißer. Der Median liegt in beiden Kohorten in der unteren Hälfte der Box, sodass es sich in beiden Fällen um rechtsschiefe Verteilungen handelt.

4 Ergebnisse

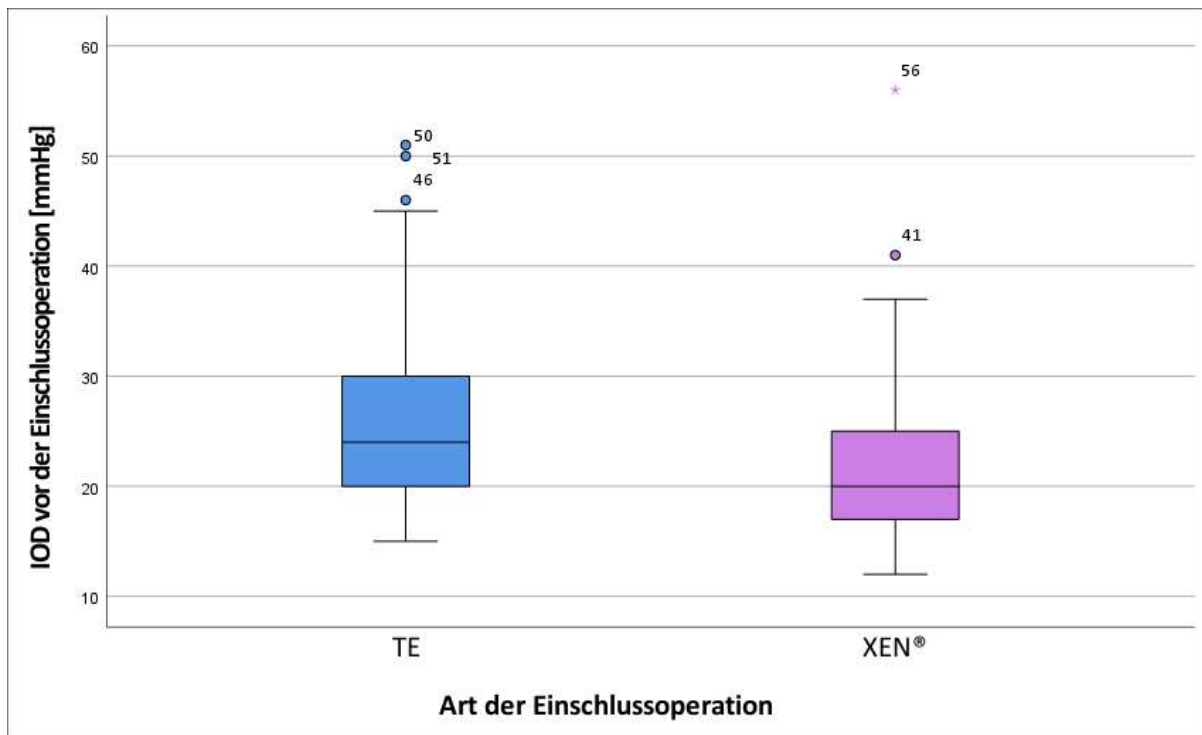


Abbildung 11: Verteilung des IOD in mmHg bei der Einschlussoperation

4.1.2 Altersverteilung

Bezüglich der Altersstruktur ergibt sich ein Mittelwert von 69,0 Jahren für die gesamte Studienpopulation, wobei die TE-Kohorte mit 66,3 Jahren bei einer Standardabweichung von 8,9 Jahren einen niedrigeren Altersdurchschnitt aufweist als die XEN®-Kohorte mit 71,0 Jahren und einer Standardabweichung von 10,0 Jahren. Auch der Median ist mit 67 Jahren in der TE-Kohorte geringer als in der XEN®-Kohorte mit 72 Jahren.

Kohorte	gültig	fehlend	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
TE und XEN®	164	0	69,0	9,8	70	45	92
TE	70	0	66,3	8,9	67	49	83
XEN®	94	0	71,0	10,0	72	45	92

Tabelle 2: Altersverteilung in der Studienpopulation

Die Spannweite ist in der XEN®-Kohorte, deren jüngstes Mitglied mit 45 Jahren und deren ältestes Mitglied mit 92 Jahren aufgenommen wurde, größer. Dagegen liegt das niedrigste Alter in der TE-Kohorte bei 49 Jahren und das höchste bei 83 Jahren. Der Unterschied ist mit $p = 0,003$ im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant bei einer mittleren Effektstärke von $r = 0,23$.

4 Ergebnisse

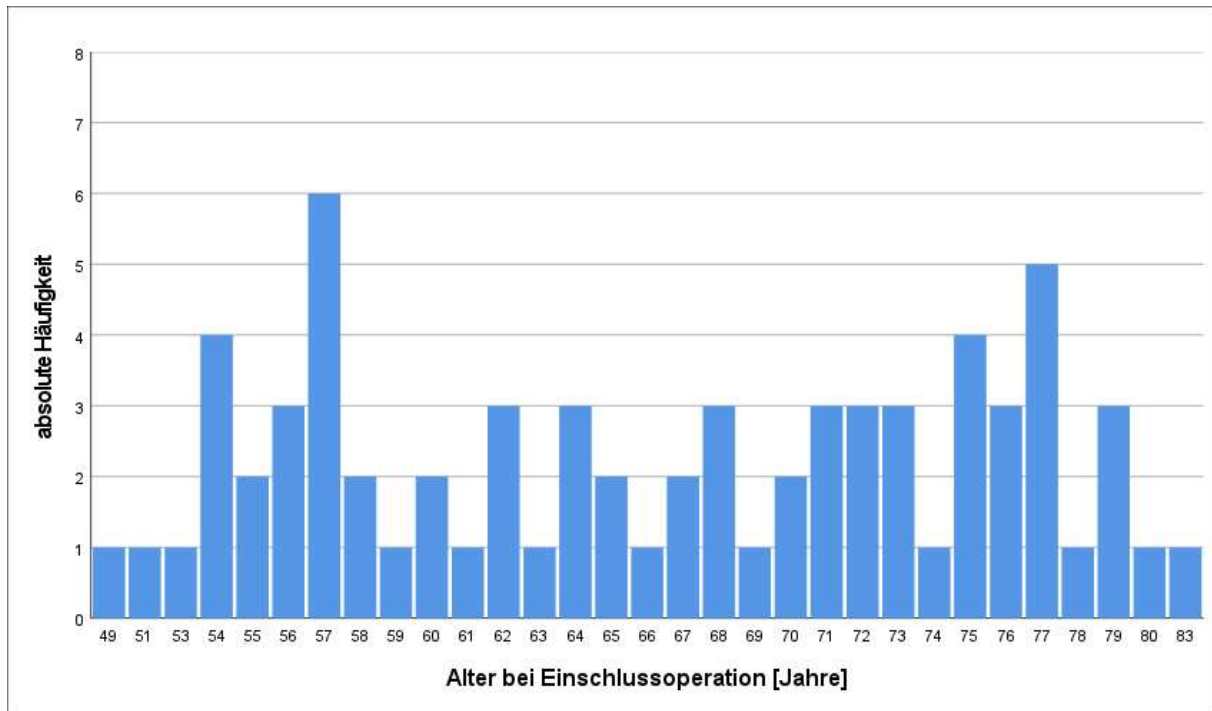


Abbildung 12: Altersverteilung in der TE-Kohorte

In der TE-Kohorte findet sich eine nicht normalverteilte Altersstruktur ($p = 0,032$ im Kolmogorov-Smirnov-Test), während diejenige der XEN[®]-Kohorte normalverteilt ist ($p = 0,148$).

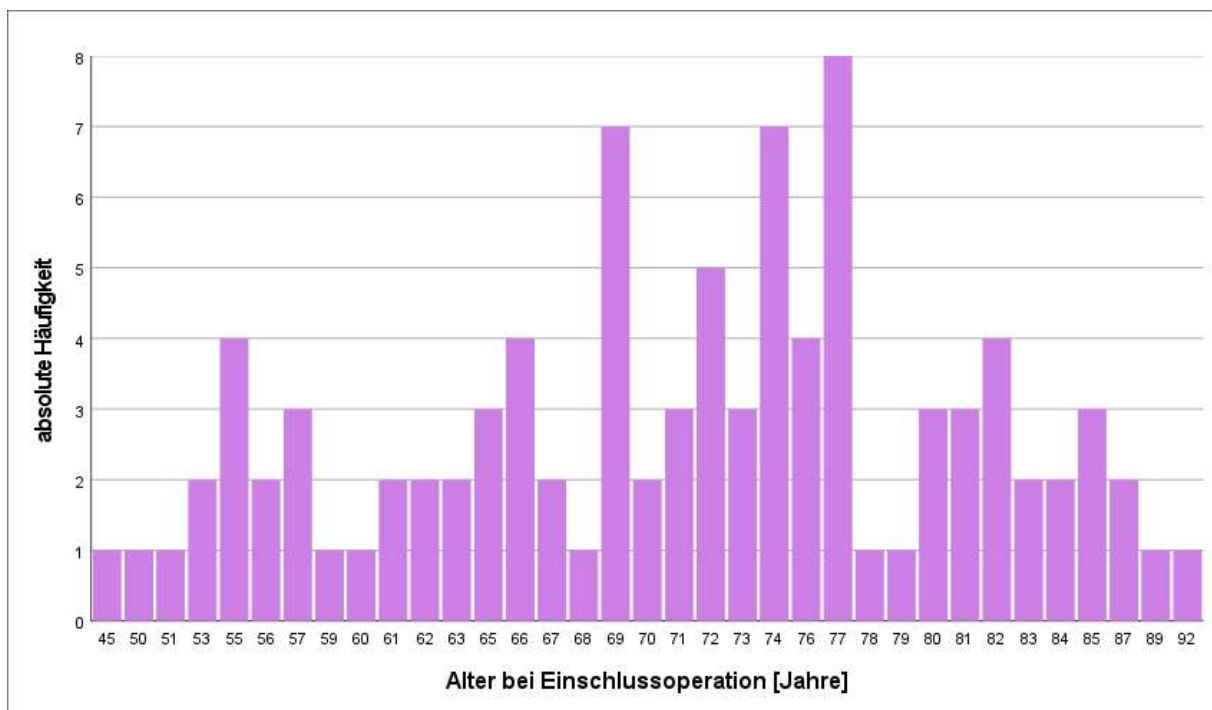
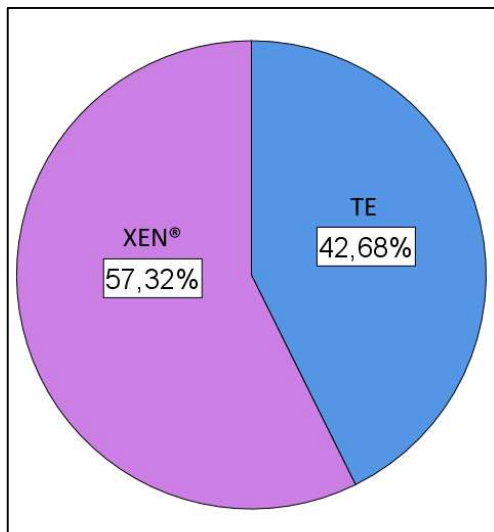


Abbildung 13: Altersverteilung in der XEN[®]-Kohorte

4 Ergebnisse

4.1.3 Verteilung der Einschlussoperationen



Die Kohortengrößen sind nicht identisch. In der XEN®-Kohorte finden sich mit 94 Fällen 24 mehr als in der TE-Kohorte mit 70 Fällen. Das entspricht 57,32 % für den Anteil der XEN®-Kohorte an der gesamten Studienpopulation und 42,68 % für die TE-Kohorte.

Abbildung 14: Verteilung der Einschlussoperationen

4.1.4 Geschlechterverteilung

Auch die Geschlechterverteilung hält sich nicht die Waage. Der Anteil der Augen von Patientinnen liegt im Gesamtkollektiv bei 61,0 % und überwiegt auch jeweils in der TE-Kohorte mit 55,7 % und der XEN®-Kohorte mit 64,9 % den der Patienten. Somit ist die Unausgewogenheit in der XEN®-Kohorte stärker ausgeprägt als in der TE-Kohorte. Absolut finden sich 39 Fälle von Patientinnen und 31 Fälle von Patienten in der TE-Kohorte sowie 61 Fälle von Patientinnen und 33 Fälle von Patienten in der XEN®-Kohorte. Der Unterschied ist mit $p = 0,235$ nicht signifikant.

Kohorte	gültig	fehlend	weiblich		männlich	
			absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
TE und XEN®	164	0	100	61,0 %	64	39,0 %
TE	70	0	39	55,7 %	31	44,3 %
XEN®	94	0	61	64,9 %	33	35,1 %

Tabelle 3: Geschlechterverteilung in der Studienpopulation

4.2 Sekundäre Zielparameter

4.2.1 Medikation

Ein Parameter zur Beurteilung des Erfolges der Operationsverfahren ist die fehlende Notwendigkeit einer medikamentösen Glaukomtherapie. In 17,14 % der Fälle der TE-Kohorte wurde postoperativ im Beobachtungszeitraum mind. eine Arzneistoffgruppe angesetzt. Dieser Anteil lag in der XEN®-Kohorte signifikant höher bei 44,09 % ($p = 0,001$). In einem Fall konnte diese

4 Ergebnisse

Angabe in der XEN®-Kohorte nicht ermittelt werden. In 82,86 % der Fälle erfolgte in der TE-Kohorte eine Zensierung durch das Ende des Beobachtungszeitraumes. In der XEN®-Kohorte lag der Anteil bei 55,91 %.

Kohorte	gültig	fehlend	Ereignisse (absolut)	Ereignisse (relativ)	zensiert (absolut)	zensiert (relativ)
TE	70	0	12	17,14 %	58	82,86 %
XEN®	93	1	41	44,09 %	52	55,91 %

Tabelle 4: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Medikation

Die geschätzte Zeit von Patient:innen in der TE-Kohorte bis zum Ansetzen einer medikamentösen Therapie liegt bei 52,40 Monaten mit einem Standardfehler von 1,44 Monaten und ist somit länger als in der XEN®-Kohorte mit 35,42 Monaten bei einem Standardfehler von 1,83 Monaten. Die 95 %-KI überschneiden sich nicht, sodass es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied handelt.

Kohorte	gültig	fehlend	geschätzte Überlebenszeit in Monaten	Standard- fehler	95 %-KI
TE	70	0	52,40	1,44	[49,59 – 55,22]
XEN®	93	1	35,42	1,83	[31,83 – 39,02]

Tabelle 5: Geschätzte Überlebenszeit der Kohorten bzgl. der Medikation

Für die XEN®-Kohorte lässt sich aufgrund der höheren Anzahl der eingetroffenen Ereignisse zusätzlich der Median bestimmen, welcher bei 43,00 Monaten mit einem Standardfehler von 7,40 Monaten liegt. Das 95 %-KI ist mit [28,49 – 57,51] Monaten sehr breit.

Da die Überlebenskurven keinen Schnittpunkt aufweisen, wird als Signifikanztest der Log-Rank-Test gewählt. Daraus ergibt sich ein p-Wert $< 0,001$, sodass von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der beiden Kohorten auszugehen ist.

4 Ergebnisse

Grafisch ergibt sich aus der Auswertung der Überlebenszeiten folgende Kaplan-Meier-Kurve:

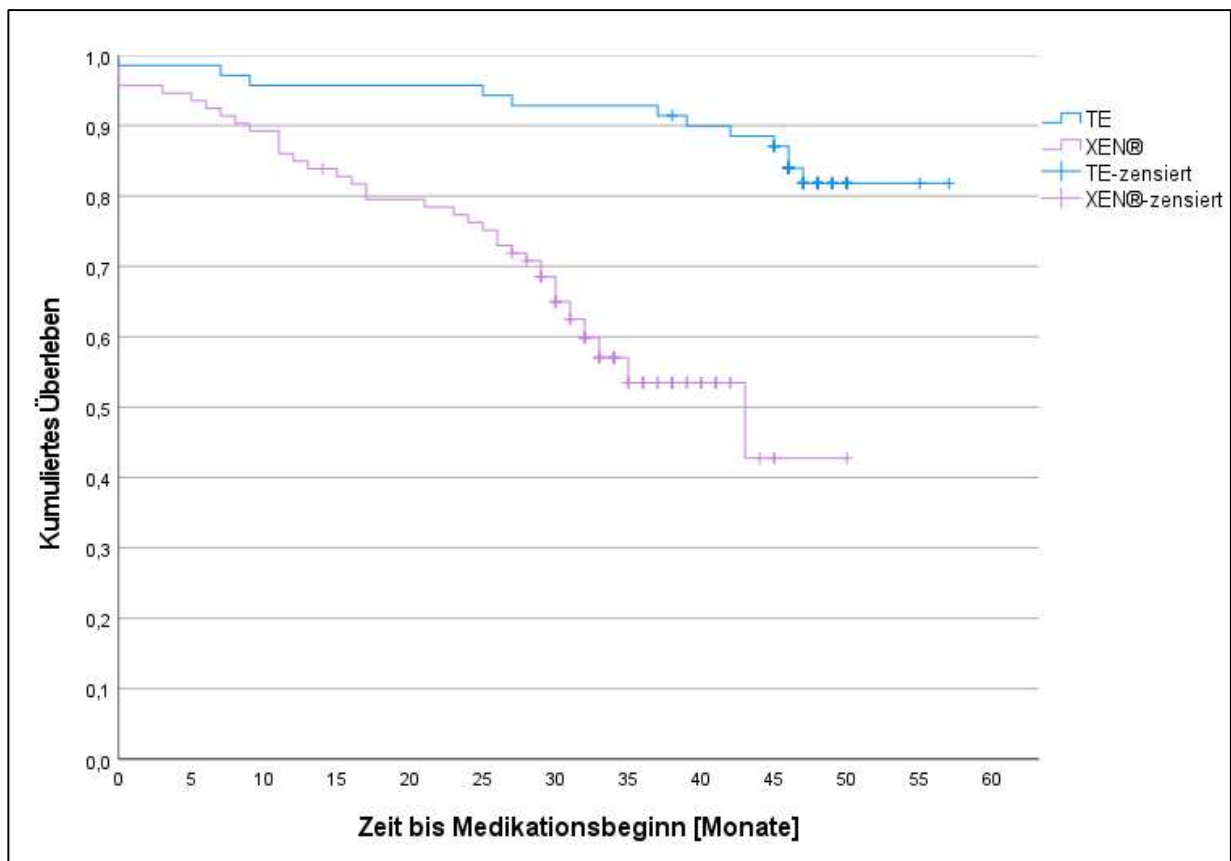


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum postoperativen Medikationsbeginn

Bei der medikamentösen Therapie spielt auch die Anzahl der benötigten Arzneistoffklassen eine Rolle für die Lebensqualität und wird deswegen im Folgenden beleuchtet. Neben dem geringeren Anteil an Fällen, in welchen keine Medikation angesetzt wurde, zeigt sich zudem ein höherer Anteil an Mehrfachmedikationen in der XEN®-Kohorte. Während in der XEN®-Kohorte bspw. 18,28 % eine zweifache und 5,38 % eine dreifache Medikation benötigen, liegen diese Anteile in der TE-Kohorte bei 7,14 % bzw. 2,86 %.

			Anzahl der Wirkstoffgruppen				
Kohorte	gültig	fehlend	0	1	2	3	4
TE	70	0	82,86 %	4,29 %	7,14 %	2,86 %	2,86 %
XEN®	93	1	55,91 %	19,35 %	18,28 %	5,38 %	1,08 %

Tabelle 6: Anzahl der Wirkstoffgruppen bei der Verlaufskontrolle

In absoluten Zahlen entspricht dies 17 Fällen mit zweifacher und 5 Fällen mit dreifacher Medikation in der XEN®-Kohorte im Vergleich zu 5 Fällen mit zweifacher und 2 Fällen mit

4 Ergebnisse

dreifacher Medikation in der TE-Kohorte. Der Unterschied ist mit $p = 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant bei einer mittleren Effektstärke von $r = 0,26$.

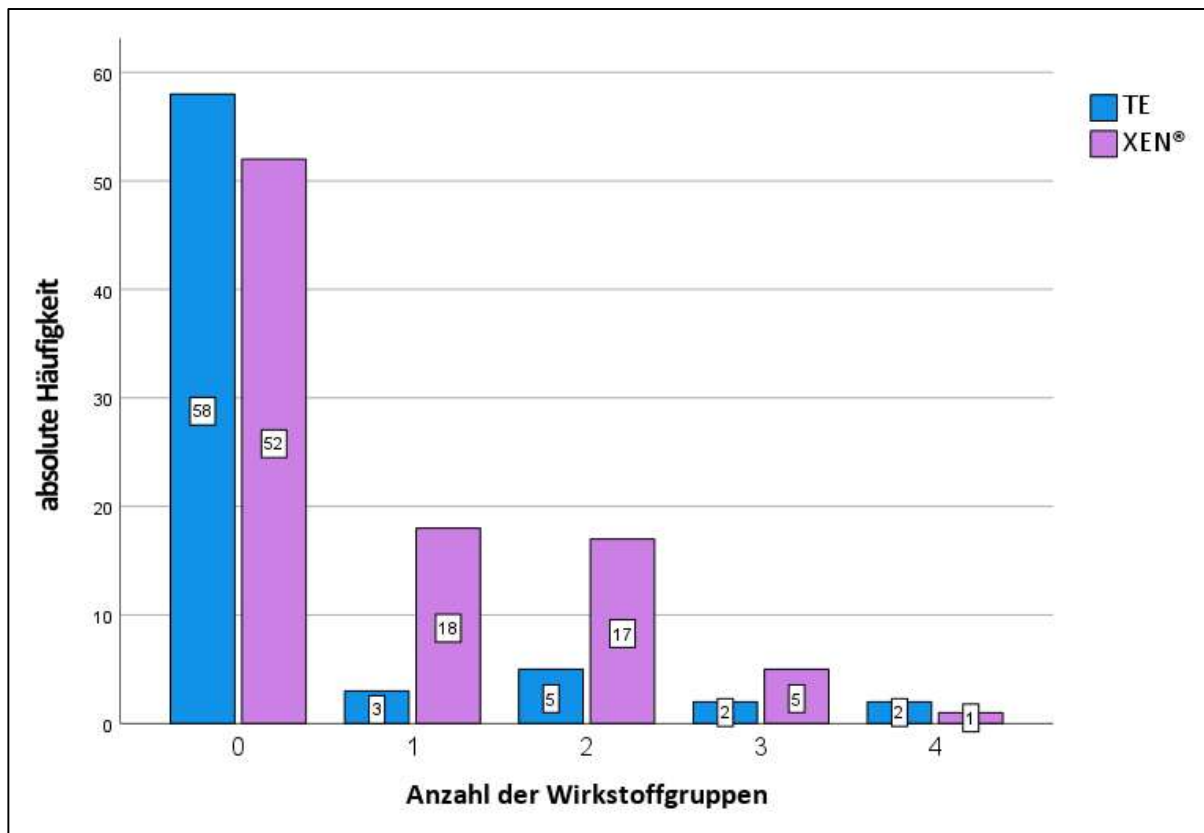


Abbildung 16: Anzahl der Wirkstoffgruppen bei der Verlaufskontrolle

4.2.2 IOD-Reduktion

Der in der Verlaufskontrolle erhobene IOD liegt im Mittel für die TE-Kohorte bei 12,2 mmHg mit einer Standardabweichung von 4,8 mmHg niedriger als in der XEN®-Kohorte, welche einen Mittelwert von 14,9 mmHg bei einer Standardabweichung von 4,2 mmHg aufweist. Dies spiegelt sich auch im Median wider, welcher in der TE-Kohorte bei 12 mmHg unter dem der XEN®-Kohorte mit 14 mmHg liegt. Die 95 %-KI überschneiden sich nicht, was ebenso wie das Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests von $p < 0,001$ und einer mittleren Effektstärke ($r = 0,26$) darauf hinweist, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten besteht.

Kohorte	gültig	fehlend	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum	95 %-KI
TE	70	0	12,2	4,8	12	2	24	[11,09 – 13,36]
XEN®	93	1	14,9	4,2	14	7	32	[14,01 – 15,73]

Tabelle 7: IOD in mmHg bei der Verlaufskontrolle

4 Ergebnisse

Grafisch wird der Unterschied in Histogrammen deutlich. Während die TE-Kohorte annähernd normalverteilte Werte aufweist, zeigt sich in der XEN®-Kohorte eine rechtsschiefe Verteilung mit Ausreißern nach oben.

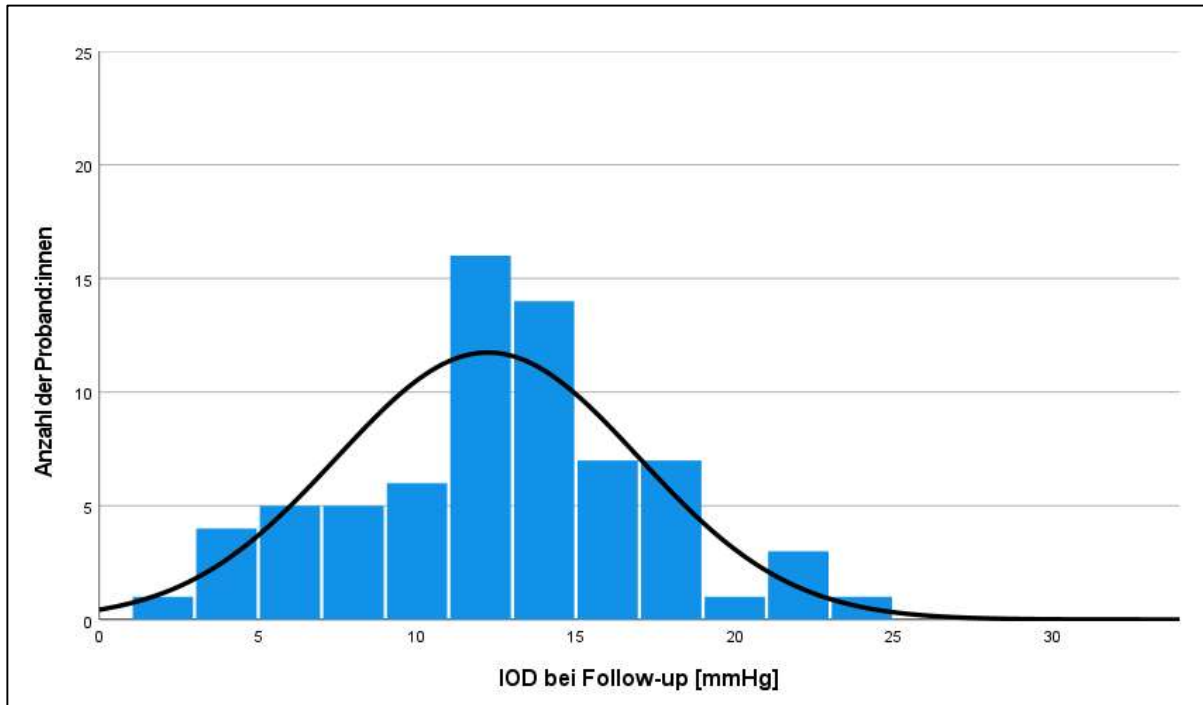


Abbildung 17: Histogramm zum Test auf Normalverteilung des IOD in der Verlaufskontrolle der TE-Kohorte

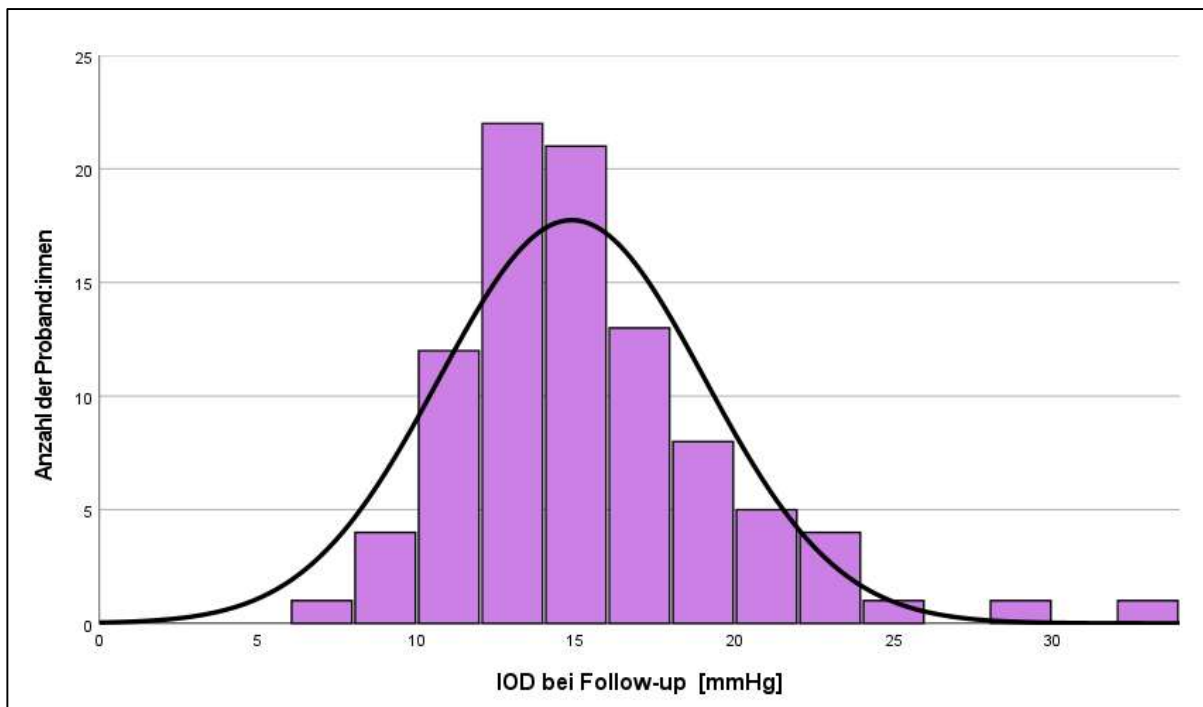


Abbildung 18: Histogramm zum Test auf Normalverteilung des IOD in der Verlaufskontrolle der XEN®-Kohorte

4.2.3 Überschreitung des Druckgrenzwertes

Neben der Senkung des IOD an sich ist im Rahmen dieser Studie insb. der Grenzwert von 18 mmHg, welcher für die Erfüllung der Kriterien des Operationserfolges nicht erreicht werden darf, relevant. Die Daten bzgl. dieses Erfolgsparameters können von den IOD-Werten der Verlaufskontrolle abweichen, da das einmalige gemessene Überschreiten des Grenzwertes im Beobachtungszeitraum bereits als Ereignis gewertet wird, selbst wenn der IOD die restliche Zeit unter dem Grenzwert verblieb.

In 35,29 % der Fälle der TE-Kohorte wurde postoperativ im Beobachtungszeitraum mind. einmalig eine Überschreitung des Grenzwertes von 18 mmHg gemessen. Dieser Anteil lag in der XEN®-Kohorte deutlich höher bei 53,93 % ($p < 0,001$). In 5 Fällen konnte diese Angabe in der XEN®-Kohorte, in 2 Fällen in der TE-Kohorte nicht ermittelt werden. In 64,72 % der Fälle erfolgte in der TE-Kohorte eine Zensierung durch das Ende des Beobachtungszeitraumes. In der XEN®-Kohorte lag der Anteil deutlich niedriger bei 46,07 %.

Kohorte	gültig	fehlend	Ereignisse (absolut)	Ereignisse (relativ)	zensiert (absolut)	zensiert (relativ)
TE	68	2	24	35,29 %	44	64,72 %
XEN®	89	5	48	53,93 %	41	46,07 %

Tabelle 8: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Überschreitung des IOD von 18 mmHg

Die geschätzte Zeit von Patient:innen in der TE-Kohorte bis zum Überschreiten des Grenzwertes ist mit 42,33 Monaten bei einem Standardfehler von 2,64 Monaten länger als diejenige in der XEN®-Kohorte von 26,66 Monaten mit einem Standardfehler von 1,99 Monaten. Die 95 %-KI überschneiden sich nicht, sodass es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied handelt.

Kohorte	gültig	fehlend	geschätzte Überlebenszeit in Monaten	Standard- fehler	95 %-KI
TE	68	2	42,33	2,64	[37,15 – 47,51]
XEN®	89	5	26,66	1,99	[22,76 – 30,56]

Tabelle 9: Geschätzte Überlebenszeit in den Kohorten bzgl. der Überschreitung des IOD von 18 mmHg

Für die XEN®-Kohorte lässt sich aufgrund der höheren Anzahl der eingetroffenen Ereignisse zusätzlich der Median bestimmen, welcher bei 34,00 Monaten mit einem Standardfehler von

4 Ergebnisse

5,94 Monaten liegt. Das 95 %-KI mit [22,36 – 45,64] Monaten umfasst beinahe zwei Jahre. Da die Überlebenskurven keinen Schnittpunkt aufweisen, wird als Signifikanztest der Log-Rank-Test gewählt. Daraus ergibt sich $p = 0,002$, sodass von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der beiden Kohorten auszugehen ist.

Grafisch ergibt sich aus der Auswertung der Überlebenszeiten folgende Kaplan-Meier-Kurve:

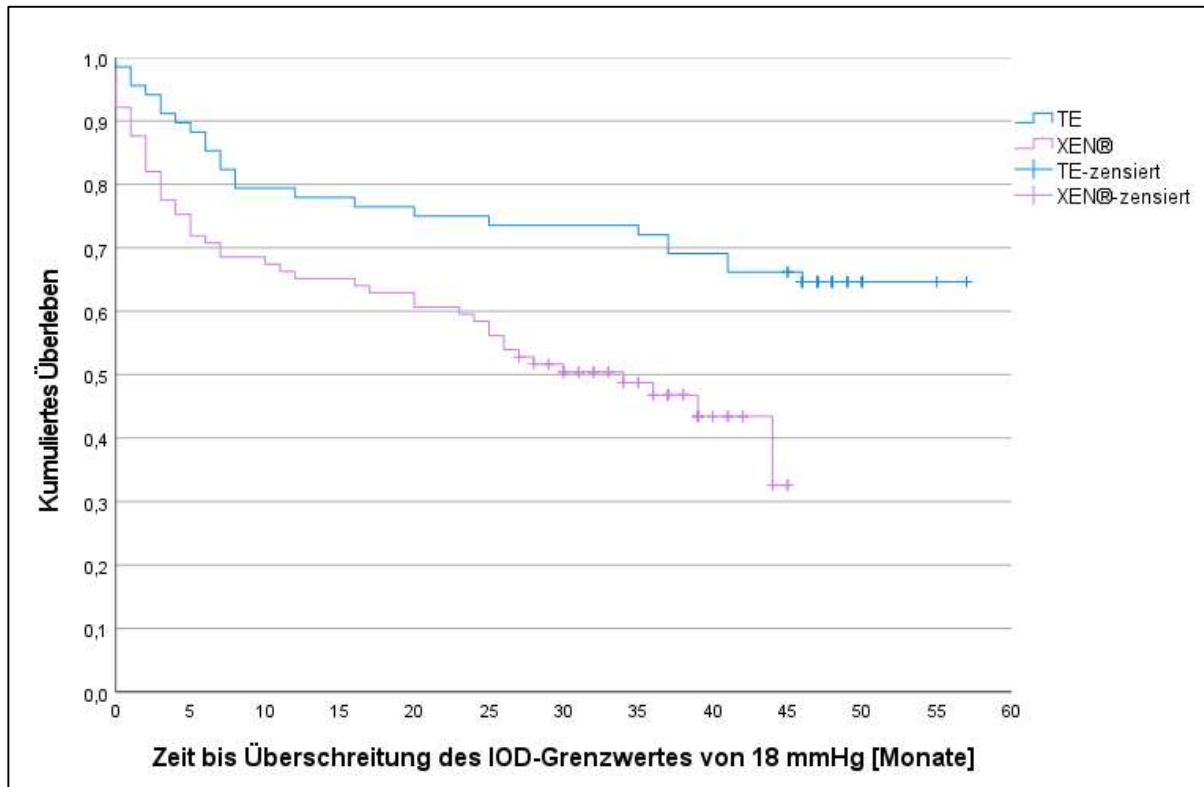


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Überschreiten des IOD von 18 mmHg

4.2.4 Revisionsoperationen

Neben der Medikation und dem IOD bestimmen in dieser Studie Revisionsoperationen als Parameter den Operationserfolg. Im Mittel wurden in der TE-Kohorte 0,56 Revisionsoperationen durchgeführt (Standardabweichung 0,128) und in der XEN®-Kohorte 0,51 (Standardabweichung 0,078). Der Unterschied ist mit $p = 0,740$ nicht signifikant. Maximal wurden sieben Revisionsoperationen an einem Auge der TE-Kohorte notwendig, während es in der XEN®-Kohorte nur vier waren. Die Anzahl der Revisionsoperationen konnte für alle eingeschlossenen Datensätze ermittelt werden.

4 Ergebnisse

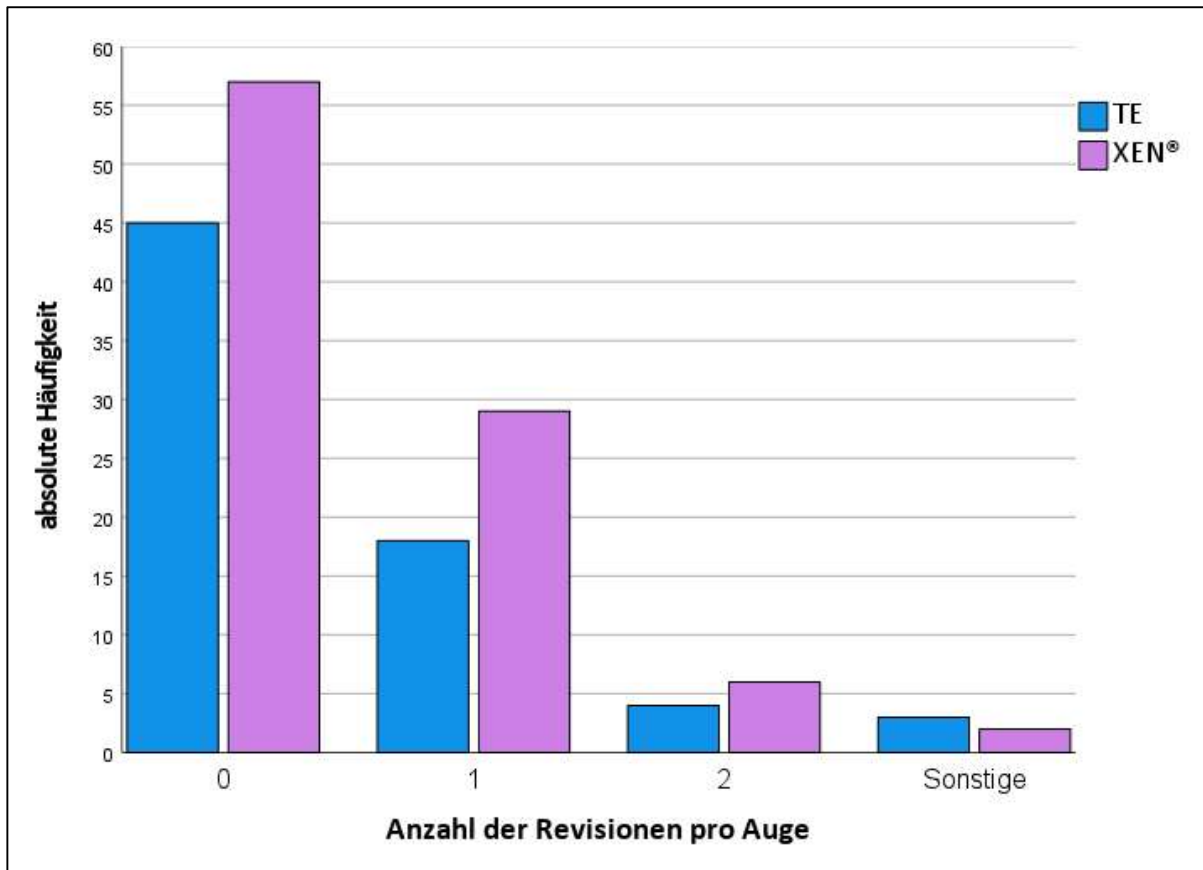
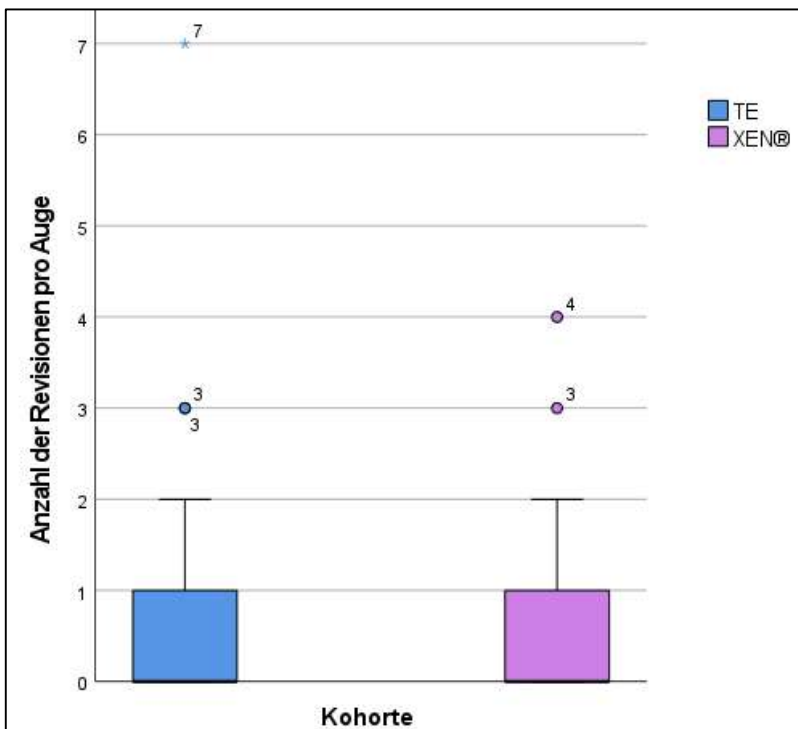


Abbildung 20: Übersicht der quantitativen Daten bzgl. der Revisionsoperationen



Im Boxplot zeigen sich drei der Werte als Ausreißer in der TE-Kohorte, einer von ihnen als extremer Ausreißer (sieben Revisionen). Auch in der XEN®-Kohorte finden sich zwei Ausreißer (drei und vier Revisionen). Die Quartile sind in beiden Kohorten gleich.

Abbildung 21: Boxplot zur Übersicht der quantitativen Daten bezüglich der Revisionsoperationen

4 Ergebnisse

Am häufigsten wurde ein Sickerkissen-*Needling* durchgeführt (49-mal), gefolgt von Sickerkissenrevisionen (13-mal) und Trabekulektomien (10-mal). Alle weiteren Operationsverfahren traten in sehr geringer Fallzahl auf.

Operation	absolute Häufigkeit
TE	10
(Re-)Needling	49
Suturolyse	1
Sickerkissenrevision/Fadennachlegung	13
Neuimplantation XEN®-Stent	1
Replatzierung XEN®-Stent	1
Zyklophotokoagulation	3
Zyklokryokoagulation	2
Kanaloplastik	2
Implantation i-stent	1
Implantation Ahmed® Glaucoma Valve	1
Kapselausschneidung Ahmed® Glaucoma Valve	2
Implantation PreserFlo® MicroShunt	1

Tabelle 10: Arten und Häufigkeiten der Revisionsoperationen

Bei der Indikationsstellung der Revisionsoperationen lag ein weites Spektrum bzgl. des IOD vor. Der niedrigste gemessene Druck lag bei 2 mmHg nach TE und führte zu einer Fadennachlegung. Der maximale Druck lag bei 50 mmHg in der XEN®-Kohorte und wurde mittels TE therapiert. In der überwältigenden Mehrzahl der Fälle wurde eine Revisionsoperation aufgrund eines zu hohen IOD notwendig; Hypotonien stellen die Ausnahme dar. Bei der Auswertung konnten insgesamt sieben Fälle nicht berücksichtigt werden, da die Daten nicht ermittelbar waren. Für die erste Revision liegen mit 57 die meisten auswertbaren Datensätze vor, sodass ein sinnvoller Mittelwert von 21,6 mmHg bei einem Standardfehler von 1,2 mmHg berechenbar ist. Der Median liegt mit 21 mmHg nicht weit entfernt. Die Werte streuen mit einer Standardabweichung von 8,7 mmHg um den Mittelwert. Wie auch im Boxplot erkennbar, finden sich in beiden Kohorten Ausreißer mit bis zu sieben Revisionsoperationen (TE-Kohorte). Die Daten für diese Fälle werden hier zum Zwecke der Vollständigkeit einzeln aufgeführt und nicht zusammengefasst. Es handelt sich dabei ausschließlich um Fälle von Hypertonie, ohne jedoch annähernd in den Extrembereich der ersten Revisionsoperation zu kommen.

4 Ergebnisse

Revision	1	2	3	4	5	6	7
N gültig	57	13	5	2	1	1	1
fehlend	5	2	0	0	0	0	0
Minimum IOD präoperativ	2	14	15	16	20	19	28
Maximum IOD präoperativ	50	40	32	19	20	19	28
Median IOD präoperativ	21,0	24,0	23,0	17,5	20,0	19,0	28,0
Mittelwert IOD präoperativ	21,6	23,7	23,6	17,5	20,0	19,0	28,0
Standardfehler des Mittelwertes	1,2	2,0	2,8	1,5			
Standardabweichung	8,7	7,3	6,2	2,1			

Tabelle 11: Präoperativer IOD in mmHg der Revisionsoperationen

Neben der Anzahl der benötigten Revisionen ist auch die Dauer bis zum ersten Therapieversagen, welches eine solche notwendig macht, für die Lebensqualität von Bedeutung. In 35,71 % der Fälle der TE-Kohorte wurde postoperativ im Beobachtungszeitraum mind. eine Revisionsoperation durchgeführt. Dieser Anteil lag in der XEN®-Kohorte bei 39,36 %. Das Datum der ersten Revision konnte für alle Fälle ermittelt werden. In 64,29 % der Fälle erfolgte in der TE-Kohorte eine Zensierung durch das Ende des Beobachtungszeitraumes. In der XEN®-Kohorte lag der Anteil etwas niedriger bei 60,64 %.

Kohorte	gültig	fehlend	Ereignisse (absolut)	Ereignisse (relativ)	zensiert (absolut)	zensiert (relativ)
TE	70	0	25	35,71 %	45	64,29 %
XEN®	94	0	37	39,36 %	57	60,64 %

Tabelle 12: Ereignisse in den Kohorten bzgl. der Notwendigkeit einer Revisionsoperation

Die geschätzte Zeit von Patient:innen in der TE-Kohorte bis zum Überschreiten des Grenzwertes ist mit 41,99 Monaten bei einem Standardfehler von 2,56 Monaten länger als diejenige in

4 Ergebnisse

der XEN®-Kohorte von 29,90 Monaten mit einem Standardfehler von 1,99 Monaten. Die 95 %-KI überschneiden sich nicht, sodass es sich um einen statistisch signifikanten Unterschied handelt.

Kohorte	gültig	fehlend	geschätzte Überlebenszeit in Monaten	Standard- fehler	95 %-KI
TE	70	0	41,99	2,56	[36,97 – 47,00]
XEN®	94	0	29,90	1,99	[26,00 – 33,80]

Tabelle 13: Geschätzte Überlebenszeit in den Kohorten bzgl. der Notwendigkeit einer Revisionsoperation

Für keine der Kohorten lässt sich der Median bestimmen, da Revisionen zu einem zu geringen Anteil notwendig waren. Da die Überlebenskurven keinen Schnittpunkt aufweisen, wird als Signifikanztest der Log-Rank-Test gewählt. Daraus ergibt sich $p = 0,235$, sodass von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der beiden Kohorten auszugehen ist.

Grafisch lassen sich die Überlebenszeiten in folgender Kaplan-Meier-Kurve darstellen:

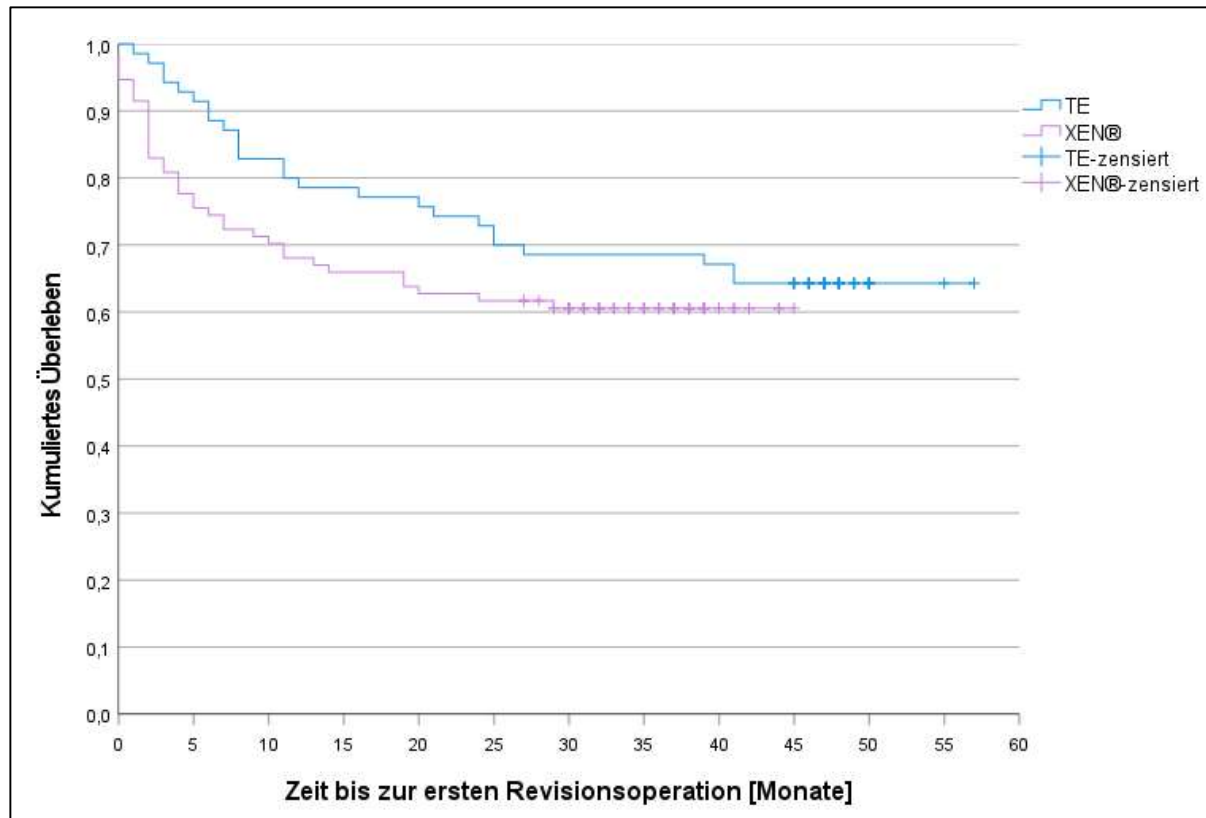


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur ersten Revisionsoperation

4.3 Operationserfolg

Als primärer Zielparameter dient der Operationserfolg. Er ist in dieser Studie anhand von drei Kriterien definiert:

- kein postoperatives Ansetzen einer medikamentösen Therapie
- keine Notwendigkeit von Revisionsoperationen
- kein Erreichen des IOD-Grenzwertes von 18 mmHg

Bei der Analyse ergeben sich im Mann-Whitney-U-Test für die TE-Kohorte ein mittlerer Rang von 93,17 und eine Rangsumme von 6522, während der mittlere Rang in der XEN®-Kohorte mit 74,55 niedriger und die Rangsumme mit 7008 höher liegt. Der Unterschied ist statistisch signifikant bei $p = 0,003$ und hat eine mittlere Effektstärke ($r = 0,230$).

Kohorte	gültig	fehlend	mittlerer Rang	Rangsumme	asymptotische Signifikanz	Effektstärke
TE	70	0	93,17	6522	0,003	0,230
XEN®	94	0	74,55	7008		

Tabelle 14: Kohortenvergleich bzgl. des Operationserfolges mittels Mann-Whitney-U-Test

Dieser Unterschied zeigt sich dementsprechend in den absoluten und relativen Häufigkeiten: Während von 70 Datensätzen in der TE-Kohorte 36 (51,43 %) den Kriterien des Operationserfolges entsprechen, liegt der Anteil in der XEN®-Kohorte mit 27 von 94 Datensätzen lediglich bei 28,72 %. Das Verhältnis lässt sich mit folgendem Diagramm veranschaulichen:

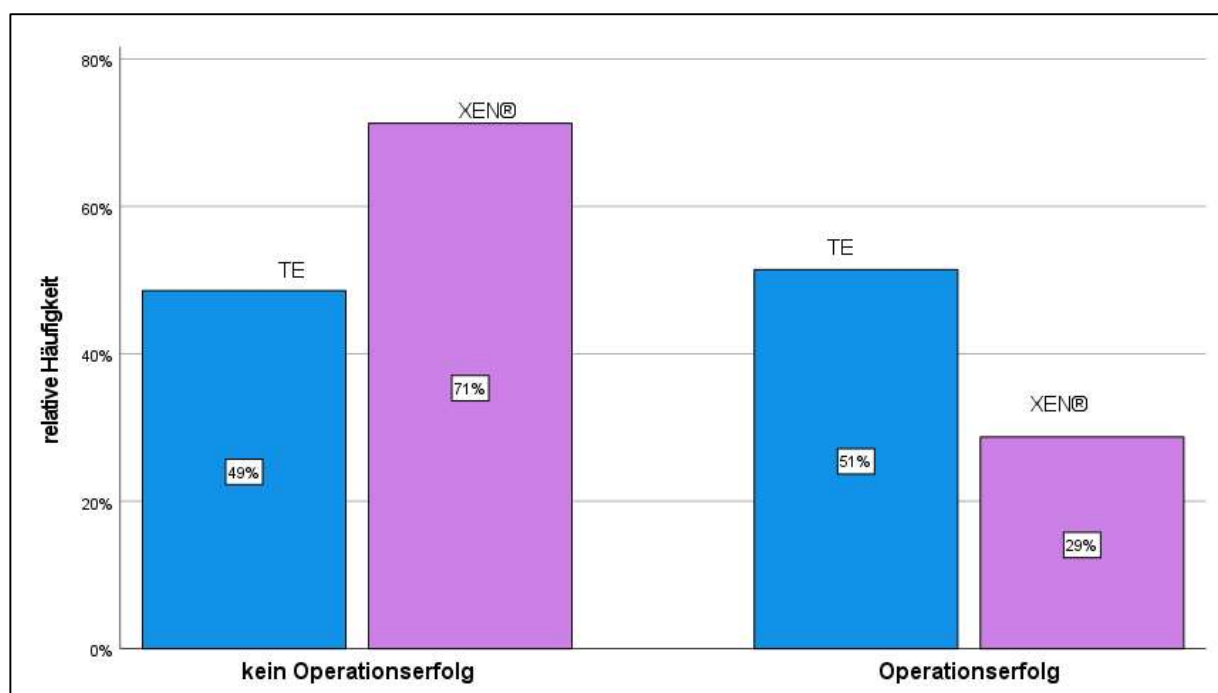


Abbildung 23: Kohortenvergleich bzgl. des Operationserfolges

4.4 Regressionsanalyse

Schließlich gilt es zu untersuchen, welche der erhobenen Parameter einen Einfluss auf den Operationserfolg haben und wie sie ihn beeinflussen. Dazu wird eine binäre logistische Regression mit dem Operationserfolg als abhängiger Variable durchgeführt. 87,8 % der Datensätze enthalten alle relevanten Informationen und können deswegen für die Analyse herangezogen werden.

Fälle	absolut	relativ
gültig	144	87,8 %
fehlend	20	12,2 %
gesamt	164	100 %

Tabella 15: Übersicht zur Fallverarbeitung im Regressionsmodell

Als mögliche relevante Einflussfaktoren werden das Alter, das Geschlecht, die Art der Einschlussoperation, der IOD vor der Einschlussoperation und die Anzahl der Arzneistoffklassen vor der Einschlussoperation identifiziert. Da es sich sowohl beim Operationserfolg als auch beim Geschlecht und der Art der Einschlussoperation um kategorial skalierte Variablen handelt, wurden diese gemäß folgender Tabelle kodiert:

Variable	Variablenausprägung	Kodierung
abhängige Variable	Operationserfolg	1
	kein Operationserfolg	0
Geschlecht	männlich	1
	weiblich	0
Einschlussoperation	XEN®	1
	TE	0

Tabella 16: Kodierung der kategorialen Variablen des Regressionsmodelles

In der Signifikanzprüfung zeigt sich mit $p = 0,006$ ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem Nullmodell, welches alle Variablen bis auf die Konstante des Regressionsmodells gleich 0 setzt. Somit hat mind. eine der Variablen einen signifikanten Einfluss auf den Operationserfolg. Das Modell weist mit $p = 0,286$ im Hosmer-Lemeshow-Test eine hohe Anpassungsgüte auf. Allerdings ergeben sowohl das Cox & Snell R-Quadrat mit 0,107 und Nagelkerkes R-Quadrat mit 0,144 eine geringe Varianzaufklärung. Weitere denkbare Variablen, welche den Operationserfolg beeinflussen und bei Berücksichtigung im Regressionsmodell dessen Varianzaufklärung verbessern könnten, wären bspw. die Qualität und Quantität der Nachsorge, die Compliance der Patient:innen, Komorbiditäten und der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Operation. Diese wurden jedoch im Rahmen dieser Studie nicht erhoben.

4 Ergebnisse

Die erwähnten Qualitätsmarker werden anhand der Klassifikationstabelle greifbarer. In der Gesamtschätzung kann das Nullmodell lediglich 60,4 %, das Prädiktorenmodell dagegen 66,7 % korrekt vorhersagen. Die Sensitivität des Prädiktorenmodells liegt bei 42,1 %, die Spezifität bei 82,8 %.

Beobachtung	Vorhersage					
	Nullmodell			Prädiktorenmodell		
	kein Operations- erfolg	Operations- erfolg	Richtige [in %]	kein Operations- erfolg	Operations- erfolg	Richtige [in %]
kein Operationserfolg	87	0	100	72	15	82,8
Operationserfolg	57	0	0	33	24	42,1
Gesamtkollektiv			60,4			66,7

Tabelle 17: Klassifikationstabelle von Null- und Prädiktorenmodell

Zwei der Variablen im Modell sind signifikant. Zum einen ist es der IOD vor der Einschlussoperation ($p = 0,007$) mit einer OR von 0,925, sodass bei steigendem präoperativen IOD die Wahrscheinlichkeit für den Operationserfolg abnimmt; zum anderen ist es die Art der Einschlussoperation ($p = 0,001$), wobei die Zugehörigkeit zur XEN®-Kohorte einen negativen Einfluss mit einer OR von 0,267 hat. Dagegen sind weder das Alter ($p = 0,703$) noch das Geschlecht ($p = 0,299$) noch der präoperative Medikationsbedarf ($p = 0,815$) signifikante Prädiktoren.

Variable	Regressionskoeffizient B	Standardfehler
Alter	0,008	0,020
Geschlecht	0,413	0,397
IOD präoperativ	-0,078	0,029
Anzahl der präoperativen Arzneistoffgruppen	-0,035	0,147
Einschlussoperation	-1,320	0,410
Konstante	1,442	1,563

Tabelle 18: Koeffizienten der Variablen im Modell

Variable	Wald	Signifikanz	OR	95 %-KI für die OR
Alter	0,146	0,703	1,008	[0,969 – 1,048]
Geschlecht	1,078	0,299	1,511	[0,693 – 3,293]
IOD präoperativ	7,356	0,007	0,925	[0,874 – 0,979]
Anzahl der präoperativen Arzneistoffgruppen	0,055	0,815	0,966	[0,724 – 1,289]
Einschlussoperation	10,396	0,001	0,267	[0,120 – 0,596]
Konstante	0,851	0,356	4,228	

Tabelle 19: Signifikanz und OR der Variablen im Modell

5 Diskussion

5.1 Qualitätseinschränkungen

Wir untersuchten in dieser Arbeit retrospektiv zwei Kohorten. Aufgrund des Studiendesigns können verschiedene Fehlerquellen die Ergebnisse der Studie beeinflussen. Dazu zählt die fehlende Nachvollziehbarkeit der Datenqualität. Die erhobenen Daten, welche im Rahmen der regulären Kontrolluntersuchungen bei niedergelassenen Ophthalmolog:innen zustande kamen, wurden nicht mit dem Ziel generiert, für wissenschaftliche Zwecke verwandt zu werden, und sind somit anfällig für Messfehler (52). In diesen Fällen liegen weder über die Untersuchungstechniken noch die Qualität der Durchführung der Untersuchungen Informationen vor. Sofern die Untersuchungen in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurden, kann von einheitlichen Untersuchungstechniken ausgegangen werden, da dort bspw. der IOD stets mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen wird. Doch die Durchführung der Untersuchung selbst ist untersucher:innenabhängig, sodass auch darin statistisch ermittelte Unterschiede begründet sein können.

Ein Teil der Daten wurde nicht aus Akten erhoben, sondern von den Patient:innen selbst zur Verfügung gestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Qualität der Daten bei der Selbstauskunft geringer ist, da sie auf der Erinnerung oder den selbst geführten Aufzeichnungen der Patient:innen basieren und damit Erinnerungsverzerrungen beinhalten (52).

Die Kohorten selbst wurden aus den zwischen dem 11.01.2016 und dem 22.02.2018 an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz operierten Patient:innen erstellt und nicht randomisiert oder verblindet, sodass weder Maßnahmen gegen Stichprobenverzerrungen noch Beurteilungsverzerrungen ergriffen wurden (53). Zudem unterscheidet sich der Beobachtungszeitraum der Kohorten signifikant ($p < 0,001$): Während die Daten in der TE-Kohorte nach durchschnittlich $47,6 \pm 2,4$ Monaten erhoben wurden, geschah dies in der XEN[®]-Kohorte bereits nach $35,3 \pm 4,8$ Monaten. Es wurde keine Selektion bzgl. der Glaukomart, des Alters, des Geschlechts oder des Krankheitsstadiums vorgenommen, sodass die vorliegenden Ergebnisse realitätsnäher sind als diejenigen anderer Studien mit strengeren Einschlusskriterien.

5.2 Studienpopulation

Die Patient:innen wiesen in der TE-Kohorte einen durchschnittlichen präoperativen IOD von $25,9 \pm 8,5$ mmHg auf bei einem Alter von $66,3 \pm 8,9$ Jahren und einem Frauenanteil von 55,7 % (39 von 70). In der XEN[®]-Kohorte lag im Mittel ein niedrigerer präoperativer IOD von

21,8 ± 7,1 mmHg ($p < 0,001$) vor, bei einem älteren Kollektiv mit durchschnittlich 71,0 ± 10,0 Jahren ($p = 0,003$) und einem höheren Frauenanteil von 64,9 % (61 von 94). Der Unterschied in der Geschlechterverteilung ist nicht statistisch signifikant. Die XEN®-Kohorte ist mit 94 Fällen größer als die TE-Kohorte mit 70 Fällen. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 40,5 ± 7,2 Monate und war in der TE-Kohorte mit 47,6 Monaten länger als in der XEN®-Kohorte mit 35,3 Monaten ($p < 0,001$).

Bei Cappelli et al. zeigt sich in einer Studie mit ähnlicher Dauer des Beobachtungszeitraumes (mind. 36 Monate) eine ähnliche Population mit einem präoperativen IOD von 23 mmHg in der XEN®-Kohorte und 22 mmHg in der TE-Kohorte (54). Der Frauenanteil war jedoch in der TE-Kohorte größer mit 70,6 % im Vergleich zu 55,9 % in der XEN®-Kohorte (54). Das Alter lag über dem dieser Arbeit mit durchschnittlich 74,2 Jahren (TE-Kohorte) und 72,7 Jahren (XEN®-Kohorte), was durch die untere Einschlussgrenze von 45 Jahren der Cappelli-Studie bedingt sein kann und nicht in einer unterschiedlichen Verteilung der Erkrankung in den Grundgesamtheiten begründet sein muss (54). Alle Gruppenunterschiede der Cappelli-Studie sind nicht statistisch signifikant (54).

Kürzer ist der mediane Beobachtungszeitraum von 15 Monaten bei Schlenker et al. (55). In der Studie lag der Frauenanteil wie in der vorliegenden Studie in der XEN®-Kohorte (56 %) höher als in der TE-Kohorte (43 %) ($p = 0,018$) (55). Im Unterschied zu dieser Arbeit war die XEN®-Population jedoch mit einem Altersmedian von 65,0 Jahren jünger als diejenige der TE-Kohorte mit 67,2 Jahren ($p = 0,038$) (55). Der mediane IOD lag präoperativ in beiden Gruppen bei 24,0 mmHg ($p = 0,32$) (55).

In der Studie von Sharpe et al. mit einem Beobachtungszeitraum von lediglich 6 Monaten lag der Ausgangs-IOD im Mittel in der XEN®-Kohorte niedriger bei 17,8 ± 6,0 mmHg und in der TE-Kohorte mit 20,4 ± 9,0 mmHg ebenfalls etwas niedriger als in dieser Arbeit (56). Auch in der Sharpe-Studie war der Frauenanteil mit 61 % in der XEN®-Kohorte über 50 %, jedoch lag er in der TE-Kohorte bei 40 % und damit deutlich niedriger als in dieser Studie (56). Die Altersverteilung entsprach in etwa derjenigen dieser Studie mit einer älteren Population in der XEN®-Kohorte (74,5 ± 7,6 Jahre) als in der TE-Kohorte (68,1 ± 8,2 Jahre) (56). Alle Gruppenunterschiede der Sharpe-Studie sind statistisch signifikant (56).

Etwas länger war der Beobachtungszeitraum in der Studie von Theilig et al. mit 12 Monaten, in welcher die weiblichen Patient:innen in beiden Kohorten leicht, aber nicht statistisch signifikant überwogen (57). Auch beim Alter gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der TE-Kohorte (70,3 Jahre) und der XEN®-Kohorte (70,9 Jahre) (57). Der präoperative IOD von 24.8 ± 7.8 mmHg in der TE-Kohorte entsprach in etwa dem der XEN®-Kohorte (24.5 ± 6.7 mmHg) (57).

Parra et al. schlossen in die Kohorten, die nur mittels TE bzw. XEN®-Implantation behandelt wurden, zu 46,7 % bzw. zu 52,9 % Frauen ein, der Altersdurchschnitt betrug $67,0 \pm 9,8$ Jahre (TE) und $71,2 \pm 11,7$ Jahre (XEN®-Kohorte) (58). Der präoperative IOD lag bei $21,3 \pm 5,8$ mmHg (TE) bzw. $22,2 \pm 6,8$ mmHg (XEN®-Kohorte) (58). Alle genannten demografischen und klinischen Unterschiede waren nicht signifikant (58). Der Beobachtungszeitraum betrug ebenfalls 12 Monate (58).

Die Studienpopulation dieser Arbeit weicht somit nur gering von denjenigen ab, die in anderen Studien mit ähnlichen Fragestellungen ausgewertet wurden, sodass deren Ergebnisse insofern für diese Diskussion herangezogen werden können.

5.3 Revisionen

In vielen Studien wird das *Needling* getrennt von anderen Eingriffen erfasst, da es zuweilen in der regulären Untersuchungsumgebung an der Spaltlampe durchgeführt wird. An der Universitätsmedizin Mainz erfolgen *Needlings* dagegen im Operationssaal und werden im Rahmen dieser Studie anderen chirurgischen Eingriffen gleichgestellt. Aus dieser verschiedenen Methodik ergibt sich ein Unterschied in der Auswertung, welcher für die folgenden Vergleiche relevant ist.

Es ergab sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied bzgl. der Anzahl der benötigten Revisionsoperationen (TE 35,71 %, XEN® 39,36 %; $p = 0,740$) oder der Überlebenszeit bis zur ersten Revisionsoperation (TE $41,99 \pm 2,46$ Monate, XEN® $29,90 \pm 1,99$ Monate; $p = 0,235$) zwischen den Kohorten. In der TE-Kohorte wurden durchschnittlich $0,56 \pm 0,128$ Revisionen pro Auge benötigt, in der XEN®-Kohorte $0,51 \pm 0,078$. Die häufigsten Operationen waren *Needlings* (49-mal), Sickerkissenrevisionen (13-mal) und TEs (10-mal).

Auch bei Cappelli et al. konnte keine der beiden Operationsmethoden ein besseres Risikoprofil bzgl. der Notwendigkeit von Revisionsoperationen beweisen (54). Es wurden Suturolysen,

Behandlungen mittels Nd:YAG-Laser bei undurchlässigem Stent, Mitomycin-C-Injektionen, *Needling*, Sickerkissenrevisionen und TEs erfasst (54). Die Anzahl der benötigten postoperativen ärztlichen Vorstellungen war nach zwei Jahren fast signifikant unterschiedlich ($p = 0,055$), während sie nach einem Jahr noch fast identisch war ($p = 0,15$) (54). Die Stärke der TE, den IOD über längere Zeit stabil zu halten, kommt somit statistisch erst nach zwei Jahren zum Tragen (54).

Bei Sharpe et al. zeigte sich dagegen ein signifikanter Unterschied, zumindest bzgl. der *Needling*-Häufigkeit (56). Während 30 % der XEN[®]-Kohorte ein *Needling* benötigten, waren es nur 7,9 % in der TE-Kohorte ($p < 0,001$) (56). Allerdings muss angemerkt werden, dass 46,1 % der Patient:innen nach der TE eine Suturolyse erhielten, sodass sich die Überlegenheit der TE-Kohorte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Cappelli et al. und dieser Studie relativiert (56). Die Suturolyse findet nur nach der TE Anwendung, da bei der Stentimplantation kein Skleradeckel vernäht wird; das Pendant zur Drainageverbesserung ist am ehesten das *Needling*, das sowohl nach TE als auch nach Stentimplantation angewandt werden kann. Ähnliches ergab die Studie von Theilig et al., in welcher mehr Patient:innen nach XEN[®]-Implantation (42 %) ein *Needling* erhielten als nach TE (22 %) ($p = 0,02$) (57). Bei Betrachtung der weiteren operativen Interventionen wie Sickerkissenrevision, Fadennachlegung und Suturolyse zeigte sich vergleichbar mit den Ergebnissen von Cappelli et al. eine höhere Belastung der TE-Kohorte (33 %) im Vergleich zur XEN[®]-Kohorte (16 %) ($p = 0,040$) (57).

Auch Parra et al. finden einen höheren *Needling*-Bedarf in der XEN[®]-Kohorte (20,0 % im Vergleich zu 5,4 %; $p = 0,018$) (58). Allerdings ergibt sich im Gegensatz zu den anderen Studien auch mit Blick auf weitere chirurgische Interventionen kein signifikanter Unterschied (9,2 % nach Stentimplantation und 5,4 % nach TE; $p = 0,275$), der das schlechtere Abschneiden des XEN-Stents bzgl. des *Needlings* ausgleichen könnte (58). Dies könnte daran liegen, dass die Studienpopulation sich von den anderen genannten Studien darin unterscheidet, dass sowohl die Stentimplantation als auch die TE teilweise mit einer Phakoemulsifikation kombiniert wurden (58). 43 % der XEN[®]-Kohorte und nur 31 % der TE-Kohorte mussten sich bei Schlenker et al. innerhalb der Beobachtungszeit (Median 15 Monate) einem *Needling* und 50 % einer Suturolyse nach TE unterziehen, was derselben Tendenz wie in den bereits genannten Studien entspricht: Es finden sich mehr *Needling*-Interventionen in der XEN[®]-Kohorte, dafür erhält bis zur Hälfte der TE-Patient:innen eine Suturolyse (55). Fast identisch mit den Ergebnissen von Parra

et al. sind auch die Raten an weiteren chirurgischen Interventionen, welche in der XEN®-Kohorte in 10 % der Fälle und in der TE-Kohorte in 5 % der Fälle notwendig wurden und damit ebenfalls keinen signifikanten Unterschied aufweisen ($p = 0,11$) (55).

5.4 Medikation in der Verlaufskontrolle

Ein deutlicher Unterschied zugunsten der TE wird bei der Betrachtung der benötigten postoperativen Medikation erkennbar. Während lediglich 17,14 % der TE-Kohorte erneut eine medikamentöse Therapie benötigten, waren es in der XEN®-Kohorte 44,09 % ($p = 0,001$). Auch bzgl. der Überlebenszeit konnte sich die TE mit einer erwarteten medikationsfreien Zeit von $52,40 \pm 1,44$ Monaten im Vergleich zu $35,42 \pm 1,83$ Monaten hervortun ($p < 0,001$). Gleiches gilt für die Anzahl der postoperativ benötigten Wirkstoffklassen ($p = 0,001$): Zwei Wirkstoffe wurden bei 18,28 % in der XEN®-Kohorte eingesetzt, während es in der TE-Kohorte nur 7,14 % waren. Eine dreifache Medikation erhielten 5,38 % bzw. 2,86 %.

Cappelli et al. veröffentlichten die Daten zur Medikation nicht als solche, sondern in Kombination mit Zieldruck und Folgeoperationen als Kriterien für einen vollständigen Operationserfolg (54). Die TE konnte den IOD häufiger ohne Medikamente oder Interventionen im Bereich zwischen 6 und 12 mmHg halten, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit im Einklang steht (54).

In der kürzeren Studie von Sharpe et al. konnte eine solche Tendenz nicht nachgewiesen werden (56). Präoperativ gab es keinen signifikanten Medikationsunterschied zwischen den Kohorten ($2,9 \pm 1,1$ Wirkstoffe in der XEN®-Kohorte und $3,1 \pm 0,9$ Wirkstoffe in der TE-Kohorte; $p = 0,24$) (56). Sechs Monate postoperativ konnten diese Zahlen signifikant auf $1,1 \pm 2,3$ bzw. $0,8 \pm 1,4$ gesenkt werden ($p < 0,001$), sodass der Unterschied zwischen den Kohorten weiterhin unsignifikant blieb ($p = 0,39$) (56). Bei Theilig et al. wurde die Wirkstoffanzahl in der XEN®-Kohorte von $3,0 \pm 1,1$ auf $1,4 \pm 1,5$ ein Jahr postoperativ gesenkt, was wie bei Sharpe et al. fast identisch mit den Werten der TE-Kohorte ist ($3,3 \pm 1,2$ auf $1,3 \pm 1,4$) (57). Auch Parra et al. bestätigen diese Ergebnisse: Präoperativ gab es keinen signifikanten Kohortenunterschied ($2,2 \pm 0,9$ in der XEN®-Kohorte und $2,4 \pm 0,7$ Wirkstoffe in der TE-Kohorte; $p = 0,09$). Nach einer signifikanten Reduktion um $0,2 \pm 0,6$ bzw. $0,2 \pm 0,5$ in den Kohorten zwölf Monate postoperativ ($p < 0,0001$) blieb der Nachweis eines Gruppenunterschiedes aus (58). Ähnliches konnten auch Schlenker et al. nachweisen. In der letzten Verlaufskontrolle (Median 15 Monate) erhielten 24,3 % (95 %-KI [18,4 – 31,5 %]) nach XEN®-Implantation Medikamente, während es in der TE-Kohorte 33,0 % (95 %-KI [25,9 – 41,0 %]) waren (55). Da sich die KI überschneiden,

handelte es sich um keine signifikante Differenz zwischen den Kohorten, und die präoperative Gruppengleichheit ($p = 0,43$) blieb bestehen (55).

Der fehlende Nachweis einer Überlegenheit der TE bzgl. der Medikation könnte durch den kürzeren Beobachtungszeitraum dieser Studien oder die Verschiedenheit der Kriterien zum Ansetzen einer Medikation bedingt sein.

5.5 IOD in der Verlaufskontrolle

Der durchschnittliche IOD in der Verlaufskontrolle lag in der TE-Kohorte trotz der signifikant längeren Beobachtungszeit und dem signifikant höheren präoperativen IOD mit $12,23 \pm 4,76$ mmHg niedriger als in der XEN[®]-Kohorte mit $14,87 \pm 4,18$ mmHg ($p < 0,001$). Die effektivere und stabilere Senkung des IOD zeigte sich auch bzgl. des Grenzwertes von 18 mmHg, welcher in der TE-Kohorte nur in 35,29 % der Fälle erreicht wurde, in der XEN[®]-Kohorte jedoch in 53,93 % ($p < 0,001$). Insbesondere im zeitlichen Verlauf konnte sich die TE profilieren, da das erwartete Überleben bis zum Überschreiten des Grenzwertes mit $42,33 \pm 2,64$ Monaten länger ist als in der XEN[®]-Kohorte mit $26,66 \pm 1,99$ Monaten ($p = 0,002$).

Diese Ergebnisse werden von Cappelli et al. bestätigt: Innerhalb von drei Jahren konnte die TE den IOD häufiger ohne medikamentöse Unterstützung zwischen 6 und 12 mmHg halten als die XEN[®]-Implantation ($p = 0,006$) (54). Für den Zielbereich zwischen 12 und 15 mmHg sowie zwischen 15 und 18 mmHg konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, sodass die TE v. a. für Patient:innen mit niedrigem individuellen Zieldruck präferiert werden sollte (54).

Der Beobachtungszeitraum war bei Sharpe et al. mit sechs Monaten wesentlich kürzer, sodass die Studie trotz ihrer Ergebnisse, welche mit denjenigen dieser Studie prinzipiell übereinstimmen, nur bedingt als Bestätigung verstanden werden darf (56). Sharpe et al. fanden in ihrer Studienpopulation einen durchschnittlichen IOD von $13,5 \pm 5,9$ mmHg in der XEN[®]-Kohorte (24 % weniger als der präoperative IOD, $p < 0,001$), sodass auch hier die TE mit einer Senkung des Ausgangs-IOD um 47 % ($p < 0,001$) auf durchschnittlich $10,8 \pm 4,8$ mmHg deutlich wirksamer war (56). Der Druckunterschied zwischen den Kohorten betrug im Mittel 2,7 mmHg ($p < 0,003$).

Diese Differenz zeigt sich auch bei Parra et al. mit einer IOD-Senkung um 6,7 mmHg (95 %-KI [10,4 – 3,0]; $p = 0,001$) nach XEN[®]-Implantation und um 8,1 mmHg (95 %-KI [10,4 – 5,9]; $p < 0,0001$) nach TE (58). Da sich die 95 %-KI jedoch überschneiden, konnten Parra et al. im Gegensatz zu Sharpe et al. keinen signifikanten Gruppenunterschied feststellen. Dies könnte an der unterschiedlichen Länge der Beobachtungszeiträume und der wesentlich kleineren Kohortengröße bei Parra et al. liegen. Auch für das Erreichen des Zielbereiches zwischen 6 und 16 mmHg fand sich in Übereinstimmung mit Cappelli et al. kein signifikanter Unterschied ($p = 0,269$) (58).

Die Kohorten unterschieden sich bei Theilig et al. nicht signifikant bzgl. ihres präoperativen IOD ($24,4 \pm 6,6$ mmHg in der XEN[®]-Kohorte und $24,8 \pm 7,8$ mmHg in der TE-Kohorte; $p = 0,97$) (57). Wie in den anderen Studien konnte mit beiden Operationsverfahren der IOD signifikant auf $16,6 \pm 5,9$ mmHg ein Jahr nach Stentimplantation bzw. $14,8 \pm 4,0$ mmHg nach TE gesenkt werden ($p < 0,001$) (57). Auch zu den anderen Datenerhebungszeitpunkten ist die IOD-Senkung im Vergleich zum präoperativen Zustand signifikant, jedoch wie bei Parra et al. nicht im Gruppenvergleich zu einem Zeitpunkt. Die Ausnahme bildet die IOD-Bestimmung am zweiten postoperativen Tag, an welchem ein Gruppenunterschied zu finden ist ($p < 0,01$), welcher jedoch bereits innerhalb des ersten Monats verschwindet (57).

Bei gleichem Ausgangs-IOD in den Kohorten ($p = 0,32$) konnten Schlenker et al. diese Ergebnisse bestätigen: In der letzten Verlaufskontrolle (Median 15 Monate) zeigte sich weiterhin kein Gruppenunterschied bei einem medianen IOD von 13,0 mmHg in beiden Kohorten (55). Wie in den anderen genannten Studien kann sich die TE somit nicht hervortun, wenn nicht der Zieldruckbereich auf niedrigem Niveau eingeschränkt wird. Die Signifikanz des Gruppenunterschiedes zugunsten der TE bestand in der vorliegenden Arbeit dagegen über die gesamte Studienpopulation gemittelt. Die Ursache könnte im längeren Beobachtungszeitraum liegen, was dafür spräche, dass die TE in den ersten postoperativen Jahren insb. bei einem niedrigen individuellen Zieldruck Vorteile hat, langfristig jedoch auch bei höheren Zieldrücken.

5.6 Operationserfolg

Als primärer Zielparame-ter dient in dieser Studie der Operationserfolg, welcher als erreicht gilt, wenn drei Kriterien erfüllt werden:

- kein postoperatives Ansetzen einer medikamentösen Therapie

- keine Notwendigkeit von Revisionsoperationen
- kein Erreichen des IOD-Grenzwertes von 18 mmHg

Bezüglich des primären Zielparameters konnte ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden: Trotz des längeren Beobachtungszeitraumes fiel die Erfolgsrate in der TE-Kohorte mit 51,43 % (36 von 70 Augen) höher aus als in der XEN[®]-Kohorte mit 28,72 % (27 von 94 Augen) ($p = 0,003$).

Die Definition des Operationserfolges wird in anderen Studien üblicherweise an die Leitlinie der *World Glaucoma Association* angelehnt, der zufolge sie

- eine Ober- und Untergrenze für den IOD beinhalten sollte (59).
- die glaukomassoziierte Erblindung und die Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen zur weiteren Drucksenkung als Kriterien für das vollständige Versagen der Operation enthalten sollte (59).
- Suturelyse, Nd:YAG-Goniopunktion und ähnliche Interventionen nicht als für den vollständigen Operationserfolg relevante Verfahren wertet (59). Die Wertung des *Needlings* ist in diesem Zusammenhang umstritten (59).
- das Ansetzen von drucksenkender Medikation als unvollständigen Operationserfolg versteht (59).

Bei Cappelli et al. findet die Leitlinie Niederschlag in drei Kategorien des vollständigen Operationserfolges (54). Diese werden jeweils durch eine Ober- und Untergrenze des IOD ($6 \text{ mmHg} \leq \text{IOD} \leq 12 \text{ mmHg}$; $6 \text{ mmHg} \leq \text{IOD} \leq 15 \text{ mmHg}$; $6 \text{ mmHg} \leq \text{IOD} \leq 18 \text{ mmHg}$), den Medikations- und Revisionsbedarf definiert (54). Als eingeschränkter Erfolg (*qualified success*) wird das Erreichen eines Zieldruckbereiches unter Zuhilfenahme von Medikamenten verstanden (54). Im Gegensatz zu Cappelli et al., welche das Versagen der IOD-Kontrolle erst nach zwei Wertemessungen außerhalb des Zielbereiches zu zwei aufeinanderfolgenden Terminen attestierten, wurde in dieser Studie ein höherer Maßstab angelegt und bereits beim einmaligen Überschreiten des Grenzwertes kein Operationserfolg mehr bescheinigt (54). Die weiteren Vorschläge der Leitlinie finden sich ebenfalls bei Cappelli et al. wieder, indem glaukombedingte Erblindung und drucksenkende Operationen unter Ausschluss von Suturelysen, *Needlings*, Nd:YAG-Lasertherapien und Mitomycin-C-Injektionen als Kriterien für den Misserfolg dienen (54). Auch hier stellt die vorliegende Arbeit somit höhere Ansprüche, da jegliche

chirurgische Intervention zur IOD-Reduktion, insb. auch *Needlings*, zur Wertung des Falles als Misserfolg führte. Beide Studien stimmen darin überein, dass die Erfolgsaussichten in der TE-Kohorte größer sind, allerdings zeigte sich dieser Unterschied bei Cappelli et al. nur für den Zielbereich zwischen 6 und 12 mmHg ($p = 0,006$), was mit der unterschiedlichen Wertung der Revisionen und IOD-Messungen zusammenhängen kann (54). Da die TE ihre Überlegenheit bzgl. des eingeschränkten Erfolges in allen drei Druckbereichen beweisen konnte ($p = 0,012$; $p = 0,033$; $p = 0,025$), scheint jedoch v. a. der unterschiedliche Medikationsbedarf der beiden Kohorten ausschlaggebend für den fehlenden Unterschied im Operationserfolg für höhere Zieldruckbereiche zu sein (54). Es kann aus diesen Ergebnissen wieder abgeleitet werden, dass die TE ihre Stärken v. a. bei niedrigen Zieldrücken ausspielen kann (54).

Schlenker et al. finden für den Zielbereich zwischen 6 und 17 mmHg einen Monat postoperativ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, zählen jedoch ebenso wie Cappelli et al. *Needlings* nicht als relevante Interventionen bzgl. des Operationserfolges und verlangen auch das zweimalige Verlassen des Zieldruckbereiches in aufeinanderfolgenden Messungen (55). Auch hier können also die methodischen Differenzen die unterschiedlichen Ergebnisse bedingen.

Ebenso konnten auch Theilig et al. nach einem Jahr keinen signifikanten Gruppenunterschied beim Operationserfolg feststellen (57). Dieser wurde im Unterschied zu den anderen vorgestellten Studien an der individuellen Grenze einer Drucksenkung ohne medikamentöse oder chirurgische Unterstützung um mind. 20 % des präoperativen Wertes festgemacht (57). Wieder wurden *Needlings* und Suturelysen nicht als Kriterien für den Misserfolg verstanden (57). Für den eingeschränkten Erfolg mussten der IOD um mind. 20 % gesenkt werden und nicht mehr als die präoperative Wirkstoffanzahl zum Einsatz kommen, sodass der eingeschränkte Erfolg im Vergleich mit den anderen Studien strenger definiert wurde (57). Die genannten Probleme der verschiedenen Methodiken bleiben bestehen und können zur Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse herangezogen werden.

Die Erfolgsdefinition bei Sharpe et al. beschränkt sich auf die Forderung nach einer IOD-Reduktion um mind. 20 % im Beobachtungszeitraum (sechs Monate) (56). Mit einer Erfolgsrate von 56 % in der XEN®-Kohorte und 78 % in der TE-Kohorte entsprechen die Ergebnisse eher denjenigen der vorliegenden Arbeit, sind jedoch aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht so aussagekräftig wie die Resultate von Cappelli et al. (56). Parra et al. bestätigen die Funde

von Sharpe et al. mit einer identischen Erfolgsdefinition auf den Zeitraum von einem Jahr angewandt: 49,2 % der XEN®-Kohorte und 66 % der TE-Kohorte konnten das Kriterium erfüllen (58).

5.7 Korrelationen

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurden das Alter, das Geschlecht, die Kohortenzugehörigkeit, der präoperative IOD und die Anzahl der präoperativen Arzneistoffklassen auf ihren Einfluss auf den Operationserfolg getestet. Lediglich der präoperative IOD ($p = 0,007$) und die Kohortenzugehörigkeit ($p = 0,001$) erwiesen sich mit einer OR von 0,925 bzw. 0,267 als signifikant. Die Zugehörigkeit zur TE-Kohorte und ein niedriger präoperativer IOD gehen somit mit einer höheren Erfolgschance einher. Alter ($p = 0,703$), Geschlecht ($p = 0,299$) und präoperativer Medikationsbedarf ($p = 0,815$) haben dagegen keinen Einfluss auf den Operationserfolg. Es konnte zwar im Hosmer-Lemeshow-Test eine hohe Anpassungsgüte mit $p = 0,286$ nachgewiesen werden, jedoch sowohl mit dem Cox & Snell R-Quadrat (0,107) als auch mit Nagelkerkes R-Quadrat (0,144) nur eine geringe Varianzaufklärung. Es ist also davon auszugehen, dass relevante Einflussfaktoren nicht miteinbezogen wurden. Dieser Eindruck stimmt mit der geringen Differenz der Gesamtschätzung zwischen Nullmodell (60,4 %) und Prädiktorenmodell (66,7 %) und der niedrigen Sensitivität von 42,1 % und Spezifität von 82,8 % des Prädiktorenmodells überein. Bei Schlenker et al. wurde nicht die Korrelation zwischen unabhängigen Variablen und dem Operationserfolg analysiert, sondern zwischen unabhängigen Variablen und dem Operationserfolg innerhalb der Kohorten (55). Auch hier hatten Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,487$ bzw. $p = 0,105$) auf die Erfolgschancen einer Kohorte, dagegen der präoperative IOD durchaus ($p = 0,016$) (55). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie. Bei einem präoperativen IOD über 21 mmHg waren die Aussichten in der XEN®-Kohorte besser, bei einem IOD von maximal 21 mmHg in der TE-Kohorte (55).

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der TE und XEN®-Gel-Stent-Implantation primär in Bezug auf den Operationserfolg, sekundär bzgl. der benötigten postoperativen Medikation, der Dauer des postoperativen medikationsfreien Intervalls, des Ausmaßes der IOD-Reduktion, der Dauer bis zum Anstieg des IOD auf mind. 18 mmHg und der Anzahl und des Zeitpunktes von eventuellen Revisionsoperationen. Zudem wurden Korrelationen zwischen klinischen und demografischen Ausgangsparametern und dem Operationserfolg bestimmt. Dieser galt als erreicht, wenn postoperativ weder eine medikamentöse noch eine operative Therapie notwendig wurde und der IOD-Grenzwert von 18 mmHg in keiner postoperativen Messung erreicht wurde.

Die Chance auf einen Operationserfolg war in der TE-Kohorte höher und die Zeit bis zum Operationsversagen länger als in der XEN®-Kohorte. In vergleichbaren Studien zeigte sich eine ähnliche Tendenz, jedoch konnte dieser Unterschied am ehesten bei niedrigen Zieldruckbereichen nachgewiesen werden, sodass die TE besonders für Patient:innen mit streng einzustellendem IOD empfehlenswert zu sein scheint und die XEN®-Gel-Stent-Implantation bei einem größeren Spielraum bzgl. des IOD ihren Stellenwert hat (54-58).

Damit zusammenhängend ist die Analyse der IOD-Reduktion zu verstehen, welche die bisherigen Erkenntnisse bestätigt. Durch beide Operationsverfahren konnten signifikante Drucksenkungen erreicht werden, wobei die TE tendenziell effektiver ist und den IOD länger im Zielbereich halten kann (54-58). Die Verbesserung des IOD konnte in allen zitierten Studien gefunden werden, der Gruppenunterschied zugunsten der TE nur in einigen und insb. für niedrige Druckbereiche (54-58). Dies kann mit den kürzeren Beobachtungszeiträumen zusammenhängen, da sich die TE in der vorliegenden Arbeit insb. durch ihre längere Überlebenszeit bzgl. der IOD-Reduktion profilieren konnte. Eventuell können in kommenden Studien mit längerem Beobachtungszeitraum deswegen Gruppenunterschiede wie in dieser Studie nachgewiesen werden.

Gleiches gilt für den Medikationsbedarf, welcher in dieser Studie nach TE geringer war als nach XEN®-Gel-Stent-Implantation. In der TE-Kohorte konnte der IOD über einen längeren Zeitraum ohne medikamentöse Unterstützung im Zielbereich gehalten werden und selbst in Fällen, in welchen eine Medikation notwendig wurde, tat sich die TE durch eine geringere Anzahl

benötigter Wirkstoffklassen hervor. Wieder konnten diese Ergebnisse nur von Cappelli et al. mit einem vergleichbar langen Beobachtungszeitraum bestätigt werden, während in anderen, kürzeren Studien regelhaft Gruppenunterschiede zugunsten der TE gemessen wurden, welche aber nicht signifikant waren (54-58).

Der Vergleich der Revisionsoperationen gestaltete sich durch die unterschiedlichen Begriffsdefinitionen schwierig. Verallgemeinernd lässt sich sagen, dass unter Berücksichtigung sämtlicher chirurgischer Interventionen, insb. bei Beachtung der *Needling*-Eingriffe, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auftrat (54-58). In der vorliegenden Arbeit konnte auch bzgl. der Überlebenszeit bis zur ersten Revisionsoperation kein Kohortenunterschied gefunden werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Spaide T, Wu Y, Yanagihara RT, Feng S, Ghabra O, Yi JS, et al. Using Deep Learning to Automate Goldmann Applanation Tonometry Readings. *Ophthalmology*. 2020;127(11):1498-506.
2. Grehn F. *Augenheilkunde*. 32nd ed. 2019 ed. Berlin, Heidelberg 2019.
3. Salmon JF, Wolf A. *KANSKIs Klinische Ophthalmologie : ein systematischer Ansatz*. 9. Auflage ed. München 2023.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169.
5. Wiegand W, Schroeder B, Hager A. Theoretical basis of goldmann applanation tonometry. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222(7):552-7.
6. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
7. Hohn R, Nickels S, Schuster AK, Wild PS, Munzel T, Lackner KJ, et al. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(9):1695-702.
8. Blindness GBD, Vision Impairment C, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e60.
9. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):341-9.
10. Yazdani S. Glaucomatous Optic Neuropathy: The Dark Side of the Moon. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(2):148-50.
11. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
12. Grub M, Rohrbach JM. On the socio-economic relevance of glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2006;223(10):793-5.

13. Pfau N, Kern AO, Wolfram C, Prütz F. GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2017.
14. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, Holz FG. Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(27-28):484-9.
15. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP, Koberlein-Neu J, Holz FG, Breteler MMB, et al. [Epidemiology of severe visual impairment and blindness of old people in Germany]. *Ophthalmologie.* 2019;116(2):201-12.
16. Stein JD, Kim DD, Peck WW, Giannetti SM, Hutton DW. Cost-effectiveness of medications compared with laser trabeculoplasty in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(4):497-505.
17. Real JP, Lafuente MC, Palma SD, Tartara LI. Direct costs of glaucoma: Relationship between cost and severity of the disease. *Chronic Illn.* 2020;16(4):266-74.
18. Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1245-9.
19. McKinnon SJ. Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8(2):28-37.
20. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):113-9.
21. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(1):137-43.
22. Kim M, Bojikian KD, Slabaugh MA, Ding L, Chen PP. Lamina depth and thickness correlate with glaucoma severity. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(5):358-63.
23. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119(1):10-20.
24. Nakazawa T, Fukuchi T. What is glaucomatous optic neuropathy? *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):243-9.
25. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(2):73-8.

26. Shiga Y, Aizawa N, Tsuda S, Yokoyama Y, Omodaka K, Kunikata H, et al. Preperimetric Glaucoma Prospective Study (PPGPS): Predicting Visual Field Progression With Basal Optic Nerve Head Blood Flow in Normotensive PPG Eyes. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7(1):11.
27. Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, Maekawa S, Kikawa T, Himori N, et al. Clinical Factors Associated with Lamina Cribrosa Thickness in Patients with Glaucoma, as Measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153707.
28. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, Nagahara M, Hasegawa T, Tamaki Y, et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology.* 2008;115(11):2049-57.
29. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):225-34.
30. Chidlow G, Ebner A, Wood JP, Casson RJ. The optic nerve head is the site of axonal transport disruption, axonal cytoskeleton damage and putative axonal regeneration failure in a rat model of glaucoma. *Acta Neuropathol.* 2011;121(6):737-51.
31. Nussle S, Reinhard T, Lubke J. Acute Closed-Angle Glaucoma-an Ophthalmological Emergency. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming):771-80.
32. Gothwal VK, Reddy SP, Bharani S, Bagga DK, Sumalini R, Garudadri CS, et al. Glaucoma symptom scale: is it a reliable measure of symptoms in glaucoma patients? *Br J Ophthalmol.* 2013;97(3):379-80.
33. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M, Wilson MR, Cioffi GA, Ritch R, et al. The Glaucoma Symptom Scale. A brief index of glaucoma-specific symptoms. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(7):861-6.
34. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, Gupta L, Williams AL, Richman J, et al. What do patients with glaucoma see? Visual symptoms reported by patients with glaucoma. *Am J Med Sci.* 2014;348(5):403-9.
35. Kim YS, Yi MY, Hong YJ, Park KH. The impact of visual symptoms on the quality of life of patients with early to moderate glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2018;38(4):1531-9.
36. Wu ACL, Choy BNK. Psychological interventions to reduce intraocular pressure (IOP) in glaucoma patients: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(5):1215-27.
37. Katsanos A, Riva I, Bozkurt B, Hollo G, Quaranta L, Oddone F, et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(4):525-39.

38. Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16(2):293-307.
39. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-40.
40. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008;53 Suppl1(SUPPL1):S107-20.
41. Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(6):1920-30.
42. Michelessi M, Bicket AK, Lindsley K. Cyclodestructive procedures for non-refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD009313.
43. Aquino MC, Barton K, Tan AM, Sng C, Li X, Loon SC, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(1):40-6.
44. Teschmer N. Langzeitergebnisse nach Trabekulektomie-Komplikationen und Revisionseingriffe in einem großen universitären Glaukomzentrum: Universitätsbibliothek der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2020.
45. De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G, Bertocello A, Morselli S. XEN glaucoma treatment system in the management of refractory glaucomas: a short review on trial data and potential role in clinical practice. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:773-82.
46. Green W, Lind JT, Sheybani A. Review of the Xen Gel Stent and InnFocus MicroShunt. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):162-70.
47. Sheybani A, Reitsamer H, Ahmed, II. Fluid Dynamics of a Novel Micro-Fistula Implant for the Surgical Treatment of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4789-95.
48. Fea AM, Durr GM, Marolo P, Malinverni L, Economou MA, Ahmed I. XEN((R)) Gel Stent: A Comprehensive Review on Its Use as a Treatment Option for Refractory Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1805-32.
49. Chen XZ, Liang ZQ, Yang KY, Lv K, Ma Y, Li MY, et al. The Outcomes of XEN Gel Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:804847.
50. Gupta C, Mathews D. XEN(R) stent complications: a case series. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):253.

51. Feldman RM, Tabet RR. Needle revision of filtering blebs. *J Glaucoma*. 2008;17(7):594-600.
52. Sessler DI, Imrey PB. *Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error*. *Anesth Analg*. 2015;121(4):1034-42.
53. Sessler DI, Imrey PB. *Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research*. *Anesth Analg*. 2015;121(4):1043-51.
54. Cappelli F, Cutolo CA, Olivari S, Testa V, Sindaco D, Pizzorno C, et al. Trabeculectomy versus Xen gel implant for the treatment of open-angle glaucoma: a 3-year retrospective analysis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022;7(1):e000830.
55. Schlenker MB, Gulamhusein H, Conrad-Hengerer I, Somers A, Lenzhofer M, Stalmans I, et al. Efficacy, Safety, and Risk Factors for Failure of Standalone Ab Interno Gelatin Microstent Implantation versus Standalone Trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1579-88.
56. Sharpe R, Pham G, Chang P. Comparison of Ab Interno XEN Gelatin Stent vs Trabeculectomy with Mitomycin C: A Retrospective Study. *J Curr Glaucoma Pract*. 2020;14(3):87-92.
57. Theilig T, Rehak M, Busch C, Bormann C, Schargus M, Unterlauff JD. Comparing the efficacy of trabeculectomy and XEN gel microstent implantation for the treatment of primary open-angle glaucoma: a retrospective monocentric comparative cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):19337.
58. Marcos Parra MT, Salinas Lopez JA, Lopez Grau NS, Ceausescu AM, Perez Santonja JJ. XEN implant device versus trabeculectomy, either alone or in combination with phacoemulsification, in open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1741-50.
59. Heuer D, Grehn K. *Consensus on Definitions of Success Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials*. World Glaucoma Association, Boston, MA, USA. 2009.
60. de Sales F, Reisinger F. *Philothea : Anleitung zum frommen Leben*. Taschenausg. mit einem Gebetsanh., 49. - 55. Tsd. der dt. Ausg. ed. Eichstätt: Franz-Sales-Verlag; 2005. 396 p.

8 Danksagung

Frau Prof. Hoffmann danke ich für die Überlassung des Themas und die gründliche Korrektur.

Herrn Dr. Felix Wagner danke ich für die Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Besonders dankbar bin ich allen Proband:innen, die sich die Zeit nahmen, mich bei der Studie zu unterstützen, damit eines Tages künftige Patient:innen von ihrem Engagement profitieren können.

Ich danke Hanna, Inga und Anna für die unzähligen gemeinsamen Schreibstunden.

Hilke und Paula möchte ich für die intensive Korrektur danken.

Meinen Eltern danke für ihre Unterstützung in allen Lebensbereichen und insbesondere meiner Mutter für die zahlreichen Stunden, in denen sie Hausarbeiten und meine Bachelorarbeit korrigierte. Von alttestamentlicher Exegese, über Theorien zum gerechten Krieg bis hin zu epistemologischen Sturz- und Höhenflügen hat sie alles klaglos über sich ergehen lassen. Ich glaube, wir sind beide erleichtert, dass dieser Lebensabschnitt nun zu Ende geht, denn nur zu oft wurde ich in meinen literarischen Bemühungen von Franz von Sales geleitet: „An eine schön geformte Sprache wagte ich nicht einmal zu denken, denn ich hatte genug anderes zu tun“ (60).

Schließlich möchte ich auch all die Menschen des Cusanuswerks nicht vergessen, die mich förderten und forderten und mir ihren Mut für neue Aufgaben liehen, wenn er mir fehlte.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ursula Dominique Scherer
Geburtsort	Augsburg

Schulische Ausbildung und Studium

Promotion	seit Oktober/2019	Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz
Studium	April/2016 – Mai/2023	Medizinstudium an der JGU Mainz
	Oktober/2015 – April/2022	Studium im Bachelor of Arts Kernfach: Philosophie Beifach: katholische Theologie an der JGU Mainz
Gymnasium	September/2007 – Juni/2015	Gymnasium Maria Stern, Augsburg

Stipendien

Februar/2019 – Mai/2019	Erasmus+ Programm
Januar/2017 – Mai/2023	Grundförderung des Cusanuswerks

Stadtbergen, den 26.06.2024