

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PD Dr. Isabel Oberacher-Velten
Augenheilkunde

**Trabekulektomie mit Mitomycin C in Kombination mit Bevacizumab -
intravitreal, subkonjunktival, intracameral - retrospektive Evaluation des
Einflusses von Bevacizumab auf die postoperative Wundheilungsmodulation,
den Augendruck, operative Folgeeingriffe und die postoperative
antiglaukomatöse Medikation**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
David Sendtner

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PD Dr. Isabel Oberacher-Velten
Augenheilkunde

**Trabekulektomie mit Mitomycin C in Kombination mit Bevacizumab -
intravitreal, subkonjunktival, intracameral - retrospektive Evaluation des
Einflusses von Bevacizumab auf die postoperative Wundheilungsmodulation,
den Augendruck, operative Folgeeingriffe und die postoperative
antiglaukomatöse Medikation**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
David Sendtner

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter: PD Dr. Isabel Oberacher-Velten
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ernst Tamm
Tag der mündlichen Prüfung: 28.01.2020

Inhalt

1.	Einleitung	1
1.1	Glaukom	1
1.1.1	Der Begriff Glaukom – Ursprung.....	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Definition.....	1
1.1.4	Physiologie	2
1.1.5	Risikofaktoren	3
1.1.6	Diagnostik.....	3
1.1.7	Klassifizierung.....	5
1.1.8	Therapie	5
1.2	Wundheilung und deren Modulation bei Trabekulektomie	7
1.2.1	Unspezifische Wundheilungsmodulation	8
1.2.2	Spezifische Wundheilungsmodulation	9
1.3	Studienziel	10
2.	Patienten und Methoden	10
2.1	Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung.....	10
2.2	Präoperative Datenerhebung.....	11
2.3	Operationsmethode	11
2.4	Postoperative Datenerhebung	12
2.5	Definitionen.....	13
2.6	Statistische Analyse.....	13
3.	Ergebnisse	14
3.1	Präoperative Daten	14

3.1.1	Gruppenzusammensetzung.....	14
3.1.2	Patientenalter.....	15
3.1.3	Geschlechterverteilung	15
3.1.4	Glaukomdiagnose.....	16
3.1.5	Dauer der Glaukomtherapie	16
3.1.6	Operationen vor Trabekulektomie.....	17
3.1.7	Laseroperationen vor Trabekulektomie	17
3.1.8	Verteilung der OP-Augen R/L	18
3.1.9	Präoperativer Visus	19
3.1.10	Präoperative Tensio.....	19
3.2	Perioperative Medikamentenapplikation	20
3.2.1	5-Fluoruracil-Injektionen	20
3.2.2	Avastin Augentropfen	20
3.2.3	Avastin subkonjunktivale Injektion	21
3.3	Anzahl der Glaukomwirkstoffe - präoperativ zu postoperativ	23
3.4	Gesamtanzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen.....	23
3.5	Datenerhebung Wundheilungsphase – von der stationären Entlassung bis 4 – 6 Wochen postoperativ	24
3.5.1	Bestkorrigierter Visus.....	24
3.5.2	Augeninnendruck.....	24
3.5.2.1	Tensio-Verlauf	24
3.5.2.2	Relativer IOD-Erfolg.....	26
3.5.3	Postoperative Komplikationen/Interventionen.....	28
3.5.3.1	Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im Kurzzeitverlauf	29
3.5.4	Absolute Erfolgsrate	31
3.5.5	Sickerkissenmorphologie	32
3.5.5.1	Vaskularisation	32
3.5.5.2	Mikrozysten	34

3.5.5.3	Korkenziehergefäße	36
3.5.5.4	Tenonzysten	37
3.5.6	Wundheilungsscore	38
3.6	Datenerhebung Langzeitverlauf – 6 ± 1 Monate bis 12 ± 1,5 Monate postoperativ	41
3.6.1	Bestkorrigierter Visus.....	41
3.6.2	Augeninnendruck.....	41
3.6.2.1	Tensio-Verlauf	41
3.6.2.2	Relativer IOD-Erfolg.....	42
3.6.3	Postoperative Komplikationen/Interventionen.....	43
3.6.3.1	Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im Langzeitverlauf.....	44
3.6.3.2	Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im gesamten postoperativen Verlauf	45
3.6.4	Absolute Erfolgsrate	46
3.6.5	Sickerkissenmorphologie	46
3.6.5.1	Vaskularisation	46
3.6.5.2	Mikrozysten	47
3.6.5.3	Korkenziehergefäße	48
3.6.5.4	Tenonzysten	49
3.6.6	Wundheilungsscore	49
4.	Diskussion	51
4.1	5-FU-Injektionen	51
4.2	Augeninnendruck-Vergleich.....	53
4.3	Operative Interventionen nach TET im Studienverlauf	54
4.4	Postoperative notwendige Glaukomwirkstoffe	55
4.5	Absolute Erfolgsrate	55
4.6	Sickerkissenmorphologie – Indikatormerkmale für die Wundheilung.....	57

4.6.1	Vaskularisation	57
4.6.2	Mikrozysten	58
4.6.3	Korkenziehergefäße	58
4.6.4	Tenonzysten	59
4.7	Fazit.....	59
5.	Zusammenfassung.....	61
6.	Anhang Statistik – wichtige Ergebnisse.....	64
6.1	Signifikante Ergebnisse bis 4-6 Wochen postoperativ	64
6.1.1	Patientenalter.....	64
6.1.2	5-FU-Injektionen	65
6.1.3	Avastin Augentropfen	66
6.1.4	IOD-Verlauf.....	69
6.1.5	Relativer IOD-Erfolg.....	72
6.1.6	Absolute Erfolgsrate	75
6.1.7	Vaskularisation	76
6.1.8	Mikrozysten	78
6.1.9	Korkenziehergefäße	88
6.1.10	Wundheilungsscore	91
6.1.10.1	Teilscore IOD post-OP Demissio.....	91
6.1.10.2	Teilscore Sickerkissen post-OP Demissio	92
6.1.10.3	Gesamtscore Wundheilung post-OP Demissio.....	94
6.2	Signifikante Ergebnisse bis 12 ± 1,5 Monate postoperativ	97
6.2.1	Relativer IOD-Erfolg.....	97

7.	Literaturverzeichnis	100
8.	Danksagung.....	104
9.	Lebenslauf.....	105

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Argon-Lasertrabekuloplastik
Anti-VEGF	Antikörper gegen Vascular Endothelial Growth Factor
AS	Augensalbe
AT	Augentropfen
Avastin	Bevacizumab
BSS	Balanced Salt Solution, klare Lösung mineralischer Salze zur OP-/Laborverwendung
Demissio	Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Klinikaufenthalt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dpt	Dioptrie
G 1	Gruppe 1
G 2	Gruppe 2 (Kontrollgruppe)
G 3	Gruppe 3
G 4	Gruppe 4
GDx	Scanning-Laser-Polarimetrie mit Nerve Fiber Analyser
HRT	Scanning-Laser-Tomographie, z.B. mit Heidelberger Retina Tomograph
IgG1	Immunglobulin Gruppe 1
IOD	Intraokulardruck, Augeninnendruck
L	links
log(MAR)	Sehschärfeangabe
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMC	Mitomycin C
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

OCT	Optische Kohärenz-Tomographie
prä-OP	vor der Operation
post-OP	nach der Operation
R	rechts
SLT	Selektive Lasertrabekuloplastik
SPSS	stand ursprünglich für Statistical Package for the Social Science, danach für Superior Performing Software System von der gleichnamigen Firma SPSS Inc.
TET	Trabekulektomie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus, im Vergleich zu
WHO	World Health Organization
YAG-IE	mittels Neodym - dotiertem Yttrium-Aluminium-Granat-Laser durchgeführte Iridektomie
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
5-FU	5-Fluoruracil / 5-Fluorouracil
≥	größer gleich
≤	kleiner gleich
+	muss zugleich auch vorliegen
*	signifikanter Unterschied zweier Gruppen (p<0,05)
**	hochsignifikanter Unterschied zweier Gruppen (p<0,01)
***	höchstsignifikanter Unterschied zweier Gruppen (p<0,001)

1. Einleitung

1.1 Glaukom

1.1.1 Der Begriff Glaukom – Ursprung

Die Bezeichnung Glaukom hat ihren Ursprung in der Antike. Der griechische Begriff „glaukos“ (γλαυκός) bedeutet grün-grau-bläulich scheinend – zunächst nur ein Adjektiv zur Beschreibung der Irisfarbe. Zur Zeit von Hippokrates prägte sich der Begriff der „krankhaften glaukomatösen („glaukos“ - γλαυκός) Pupille, gemeint wurde damit die Farbe der durch die Pupille grün-grau erscheinenden Cataract ²², insbesondere gut zu erkennen bei mittelweiter lichtstarrer Pupille. So bildete sich aus einer möglichen Zustandsform eines komplexen Geschehens – nämlich der grün-grau erscheinenden mittelweiten Pupille – der Überbegriff für ein inhomogenes Krankheitsgeschehen – das Glaukom.

1.1.2 Epidemiologie

Nach WHO-Angaben sind etwa 4,5 Millionen Menschen durch ein Glaukom erblindet, dies entspricht zirka 12% aller Erblindungsfälle.²⁰ Glaukome sind somit die zweithäufigste Erblindungsursache weltweit. Schätzungen prognostizieren für das Jahr 2020 11,2 Millionen Glaukom Erblindete und zirka 80 Millionen Menschen, die an Glaukom erkrankt sind und Gesichtsfeldausfälle aufweisen.³⁰ In Deutschland leiden 1-2 % der Gesamtbevölkerung - in der Gruppe der über 65 Jährigen sogar 2-4 % - an einem manifesten Glaukom. Resultierend daraus erblinden hierzulande jährlich nahezu 1100 Menschen bedingt durch ein Glaukom. Damit ist das Glaukom mit den großen Volkskrankheiten beispielsweise Diabetes mellitus oder Hypertonus vergleichbar.⁸

1.1.3 Definition

Unter einem Glaukom versteht man eine chronisch progrediente Augenerkrankung, welche letztendlich zu einer irreversiblen Degeneration des Sehnervs führt.⁹

Glaukom ist keine einheitliche Erkrankung, sondern eine heterogene Gruppe von okulären Störungen mit unterschiedlichen Ursachen, Verläufen und Behandlungsmöglichkeiten – ein Syndrom, charakterisiert durch progrediente Optikusneuropathie mit Verlust visueller Funktionen. Der Augendruck stellt hierbei den wichtigsten bekannten und beeinflussbaren Risikofaktor dar. ²⁷

1.1.4 Physiologie

Glaukom ist ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsgeschehen, gekennzeichnet durch eine Dysbalance von okulärem Druck, okulärer Perfusion, immunregulatorischen Faktoren in Kombination mit systemischen Erkrankungen, zum Beispiel Hypertonie, Diabetes mellitus, neurologischen Veränderungen. Einen der größten ätiologischen Faktoren für Glaukome stellen Abflusshindernisse des Kammerwassers dar, welche starke regulatorische Einflüsse auf den Augeninnendruck ausüben. Gebildet vom Epithel des Ziliarkörpers verlassen etwa 2 μ l Kammerwasser jede Minute die Hinterkammer durch die Pupille, vorbei an Iris und Linse, in die Vorderkammer. Der Abfluss des Kammerwassers geschieht hauptsächlich durch den Kammerwinkel, worin sich das sogenannte Trabekel-Maschenwerk mit dem sich anschließenden Schlemm-Kanal befindet (Abb. 1).

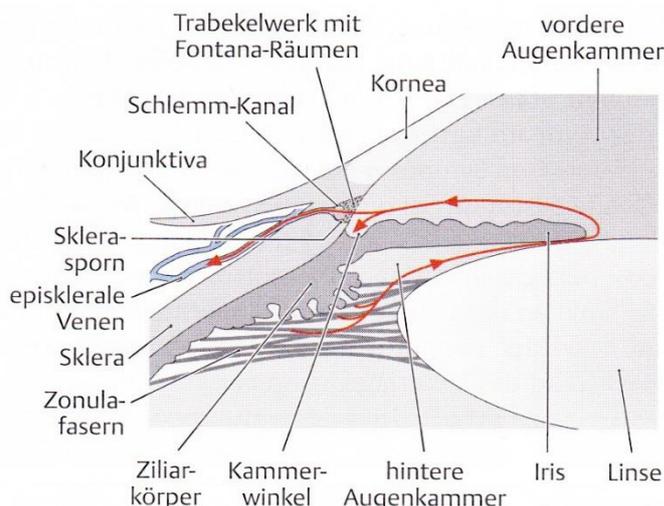


Abb.1

Physiologie der Kammerwasserzirkulation.
Lang Gerhard K. et al. Augenheilkunde.
4. Auflage 2008. Georg Thieme Verlag.

Nachdem das Kammerwasser diese Strukturen passiert hat, gelangt es in einen tiefen Venenplexus und partiell in oberflächliche Venen der Bindehaut. Physiologisch liegt der normale Augendruck zwischen 10 und 21 mmHg – mit bis zu zirka 5 mmHg Druckschwankung im Tagesverlauf. Eine kleinere Menge des Kammerwassers (zirka 15 %) wird über uveosklerale Abflusswege abgeleitet. Sollte es zur einer Störung oder Behinderung des Kammerwasserabflusses kommen, hat dies eine Erhöhung des Augeninnendruckes zur Folge, die schlussendlich via Glaskörper eine irreversible Druckschädigung des Sehnervens zur Folge haben kann.¹⁵

1.1.5 Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen eines Glaukoms ist beim Vorliegen unten genannter Risikofaktoren erhöht: ¹⁵

- Hoher Augeninnendruck (d.h. ein Augeninnendruck von mehr als 25 mmHg)
- Eine große, mehr als 60% der Papillenfläche einnehmende Papillenexkavation
- Glaukomschaden am anderen Auge
- Dünne zentrale Hornhautdicke (weniger als 500 µm)
- Papillenexkavation mit einer Seitendifferenz von mehr als 20% der Papillenfläche
- Hohes Alter (älter als 70 Jahre)
- Mehr als -5 dpt Myopie
- Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)
- Dunkle Hautfarbe
- Schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen; niedriger Blutdruck
- Nachweis einer Pigmentdispersion oder Pseudoexfoliationsmaterial auf der Linse
- Streifenblutung am Papillenrand

1.1.6 Diagnostik

Im Gegensatz zu anderen Krankheiten bleibt das Glaukom für den Betroffenen über einen langen Zeitraum inapparent. Erste Symptome wie etwa eine Visusminderung oder Gesichtsfeldausfälle treten erst im fortgeschritten und damit irreversiblen Stadium der Erkrankung auf. Aus diesem Grunde ist eine frühzeitige und regelmäßige Diagnostik eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen zur Vermeidung eines manifesten grünen Stars. Das diagnostische Hauptaugenmerk sollte dabei auf Augeninnendruck, Sehnerv und Gesichtsfeld liegen. Dies wird durch einen Blick auf den Pathomechanismus des Glaukoms deutlich. Bedingt durch einen dauerhaft erhöhten intraokulären Druck kommt es zur Kompression und damit zur langfristigen Schädigung des Sehnervens. Resultierend aus dieser Optikusneuropathie ergeben sich ab einem mittelgradigen Erkrankungsstadium Gesichtsfeldausfälle. Die Tensiomessung ist hinsichtlich der Prävention, Früherkennung und Behandlung des Glaukoms entscheidend. Gold-Standard zur Erhebung des Augeninnendruckes ist die Applanationstonometrie nach Goldmann. Dabei wird die zuvor betäubte Hornhaut abgeflacht und die dafür benötigte Kraft gemessen. Als Alternative steht der sogenannte Non-Contact-Tonometer zur Verfügung. Bei dieser Methode wird die Tensio ohne direkten Kontakt zur Hornhaut

mit einem von der Hornhaut reflektierten Luftstoß ermittelt. Großen Einfluss auf die korrekte Druckmessung übt die individuelle Hornhautdicke aus. Deshalb empfiehlt sich, um falsch hohen oder falsch niedrigen Tensiowerten vorzubeugen, die additive Bestimmung der Hornhautdicke, eine Pachymetrie, durchzuführen. Des Weiteren unterliegt der Augeninnendruck tageszeitabhängigen Schwankungen und sollte somit entweder beim niedergelassenen Augenarzt zu unterschiedlichen Uhrzeiten oder in einer ophthalmologischen klinischen Abteilung im Rahmen eines 24 Stunden Tensioprofils zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen werden. Neben der korrekten Bestimmung des intraokulären Druckes stellt die Beurteilung des hinteren Augenabschnittes einen wesentlichen Aspekt der Glaukomdiagnostik dar. Dabei muss der Frage nach einer bereits potentiellen Schädigung des Sehnervens nachgegangen werden. Beurteilt werden kann das Ausmaß einer Optikusdegeneration anhand der typischen glaukomatösen Aushöhlung des Sehnervenkopfes, der Papillenexkavation. Erst wenn bereits ein großer Teil der Nervenfasern – mehr als 30% - degeneriert ist, treten Gesichtsfeldausfälle auf. Daher ist der Gesichtsfeldausfall kein Frühsymptom des grünen Stars, sondern verweist auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. Bei der Gesichtsfelduntersuchung werden dem Patienten standardisierte Lichtimpulse präsentiert. Der Patient gibt an, ob er diese sieht oder nicht. Das Auftreten von Gesichtsfeldausfällen, von Skotomen, mit vor allem bogenförmigen Aussehen deutet auf das Vorliegen eines Glaukoms hin und sollte unverzüglich weiter abgeklärt werden.¹⁵ Aktuell stehen dem Ophthalmologen bezüglich Früherkennung und Progredienz eines Glaukoms zusätzliche apparative bildgebende Möglichkeiten zur Verfügung. Der Einfluss dieser Verfahren beispielsweise der Scanning-Laser-Tomographie (HRT), des GDx oder der Optischen Kohärenztomographie (OCT) nahm in den letzten Jahren deutlich zu, bedingt durch die einfache, objektive und verlässliche Bestimmung möglicher glaukomatöser struktureller Schäden.¹¹ Mittels GDx wird die Dicke der Nervenfaserschicht des Optikusnervens einfach und präzise dargestellt. Dies erlaubt eine frühzeitige und nicht invasive Beurteilung möglicher glaukomatöser Veränderungen am Sehnerv. Das OCT misst ebenfalls die Dicke der Nervenfaserschicht und wird inzwischen überwiegend eingesetzt. Dadurch ist es möglich, die Prädilektionsstelle des Glaukoms, namentlich die Papille und deren Morphologie, detailliert darzustellen und kleinste, die Nervenfaserschichtdicke betreffende Abnahmen zu dokumentieren.¹⁵ Das Ziel der Diagnostik bleibt das teils

komplexe Erkennen von Frühzeichen und deren richtige Interpretation im Kontext des Glaukoms, um letztendlich für jeden Patienten ein individuelles Therapiekonzept basierend auf Zieldruckwerten und unter Beachtung des jeweiligen Risikoprofils entwickeln zu können.

1.1.7 Klassifizierung

Der Symptomkomplex Glaukom lässt sich nach anatomischen Kriterien in zwei Hauptkategorien einteilen: Offenwinkelglaukome und Engwinkelglaukome. Bei den Offenwinkelglaukomen unterscheidet man zwischen primären und sekundären Glaukomen. Die primären Glaukome gehen auf keine anderen intraokulären Erkrankungen oder Prozesse ursächlich zurück. Sekundäre Glaukome resultieren aus anderen vorhergehenden ophthalmologischen Einflussfaktoren wie zum Beispiel Kortikosteroiden, Traumata, Inflammation, Pigmentdispersion, Pseudoexfoliation oder Tumoren.³⁶ Engwinkelglaukome sind prädestiniert für Glaukomanfälle – plötzliche Verminderung des Kammerwasserabflusses durch Verlegung des Kammerwinkels durch die Regenbogenhaut führt zu einer drastischen intraokulären Druckerhöhung begleitet von einer massiven Schmerzsymptomatik und Visusminderung. Eine umfassende ophthalmologische Untersuchung ist für die Klassifizierung eines Glaukoms unumgänglich. Dabei sollte auch der vordere Augenabschnitt u.a. hinsichtlich Pigmentablagerungen auf der Hornhautrückfläche oder möglichen Pseudexfoliationes – Eiweißvorkommen auf der Linse – betrachtet werden.

1.1.8 Therapie

Sollte mit den bereits beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten ein Glaukom festgestellt werden, bedarf es einer raschen und zielgerichteten Therapie. Das Ziel aller therapeutischen Maßnahmen, ob medikamentös, konservativ oder operativ, besteht darin, den Fortschritt der Erkrankung zu verhindern beziehungsweise ausreichend lange hinauszuzögern, um somit dem Patienten möglichst lange eine hohe Lebensqualität zu bewahren.³⁶ Im Mittelpunkt der Glaukombehandlung steht der Augeninnendruck und dessen erfolgreiche Senkung. Mehrere Studien zeigten übereinstimmend, dass eine Abnahme des Augendruckes präventiven Einfluss ausübt und die Progredienz des Glaukoms eindämmt.^{17,19,24} Zu Beginn jeder Glaukomtherapie gehört die Bestimmung des individuellen Zieldruckes für das

entsprechende Auge. Dabei kann es sich um einen Wert oder einen Bereich von Werten handeln, bei dem klinisch angenommen werden kann, dass die Ausbreitung der Erkrankung verlangsamt und somit der Patient vor irreversiblen funktionellen Schäden geschützt werden kann.² Die Höhe dieses Zieldruckes sollte individuell und orientierend an Papillenexkavation, Sehnervenfaserdicke, generell am Stadium des Glaukoms festgemacht und im weiteren Verlauf der Behandlung gegebenenfalls modifiziert werden. Nun stehen dem Ophthalmologen verschiedene konservative und operative Optionen zur Verfügung, um diesen definierten Zielwert oder Zielbereich einzuhalten. Die Richtlinien zur Glaukomtherapie wurden von der European Glaucoma Society festgelegt. Initial ist eine lokale Medikation mit Augentropfen als Monotherapie, falls notwendig auch als Kombinationstherapie zu nennen.¹⁰ Als First-line Medikamente, also solche Medikamente die als Erstes eingesetzt werden sollen, sind Prostaglandin-Analoga zu nennen. Diese kommen einmal täglich zum Einsatz und sorgen in der Behandlung des Glaukoms für eine Erweiterung der Abflusswege des Kammerwassers über das uveosklerale System und somit letztendlich zu einer Innendrucksenkung des Auges.¹⁴ Sollte eine Kontraindikation oder eine Unverträglichkeit gegenüber den Prostaglandinpräparaten vorliegen, stehen eine Reihe von Second-line Medikamenten wie zum Beispiel Betarezeptorblocker, Alpha-adrenerge Agonisten, Carboanhydraseinhibitoren oder cholinerge Agonisten zur Verfügung.³⁶ Kommt es durch die medikamentöse Therapie zu keiner dauerhaften Stabilisierung der Augendruckwerte unterhalb des Zielwertes, kann gegebenenfalls als nächste Maßnahme eine Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT) oder eine selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) durchgeführt werden. Grundlage vor allem der SLT ist die Induktion biologischer Prozesse im Trabekelmaschenwerk mit dem Ziel des erhöhten Kammerwasserabflusses und damit einer Abnahme des Augeninnendruckes. Das Verfahren einer Lasertrabekuloplastik kann ambulant durchgeführt werden und birgt ein äußerst geringes Maß an Risiken. Erfolge hinsichtlich Drucksenkung können bei der Mehrzahl der Patienten vermerkt werden, wobei der drucksenkende Effekt der Lasertrabekuloplastik mit der Zeit abnimmt.³⁶ Führen sowohl die medikamentöse Therapie als auch die laseroperativen Interventionen oder die Kombinationen beider Verfahren zu keiner zufriedenstellenden permanenten drucksenkenden Situation, so besteht der nächste Schritt in operativen Verfahren, wobei nicht zwangsläufig jeder Patient vor einer Operation gelasert wird. In der modernen Glaukomchirurgie stehen uns mehrere

Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. Trotzdem ist die von Cairns⁶ bereits im Jahr 1968 beschriebene Trabekulektomie nach wie vor der Gold-Standard bei konservativ nicht beherrschbarem intraokulären Druck (Abb. 2).

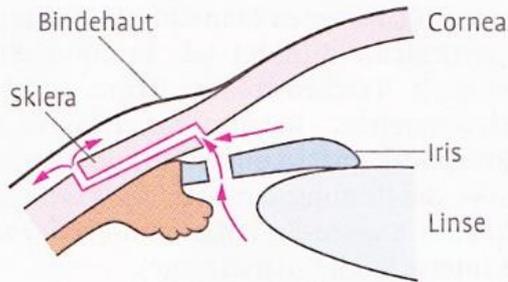


Abb. 2

Schema – Trabekulektomie

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.
264. Auflage 2013. Walter de Gruyter
GmbH

Dabei handelt es sich um das Standardverfahren zur invasiven Augeninnendrucksenkung. Das Ziel der Operation besteht darin, einen künstlich angelegten Abfluss für das überschüssige Kammerwasser zu bilden. Das Kammerwasser gelangt über diesen Abfluss von der Vorderkammer in einen unter der Bindehaut gelegenen Hohlraum – dem sogenannten Sickerkissen. Dort kann es vom Körper resorbiert werden³⁶, dabei wird auch eine Iridektomie vorgenommen, um der Gefahr einer Verlegung des Abflusses durch die Iris zuvorzukommen. Außerdem werden intra- oder postoperativ vaskularisations- und proliferationshemmende Medikamente appliziert, damit der Abfluss des Kammerwassers nicht durch eine überschießende Wundheilung mit anschließender Narbenbildung verschlossen wird.

1.2 Wundheilung und deren Modulation bei Trabekulektomie

Die Herausforderung – Augendrucksenkung mittels Trabekulektomie – liegt grundsätzlich nicht im standardisierten routinemäßigen operativen Vorgehen, sondern in der Modulation der sofort mit der Operation beginnenden Wundheilungsphase. Langfristiger Erfolg, d.h. zielgerichtete Augeninnendrucksenkung ohne weitere Komplikationen/Interventionen, um die Progression der glaukombedingten Schäden zu stoppen, wird nur erreicht, wenn die Kammerwasserdrainage von der Vorderkammer über den künstlich geschaffenen Kanal in den subkonjunktivalen Raum in das Sickerkissen durch modulierte inkomplette Wundheilung möglich bleibt. Die Balance in der postoperativen komplexen Wundheilung verlangt nach Minimierung des Operationstraumas und wenn möglich nach selektiver Wundheilungsmodulation, bereits beginnend in der ersten Phase der zellvermittelten Immunreaktion mit dem Einstrom vor allem von Monozyten, T-Lymphozyten und Sekretion multipler Zytokine, welche zur einer

überschießenden Entzündungsantwort nach Trauma führt. In der sich anschließenden proliferativen Phase, dem eigentlichen Beginn der Wundheilung – bereits wenige Stunden postoperativ – werden unter anderen Epithelzellen und Fibroblasten vermehrt, Fibroblasten differenzieren sich zu Myofibroblasten mit anschließender Bildung extrazellulärer Matrix zur Wiederherstellung des verletzten Gewebes.²⁵

Der Wundheilungsprozess nach Trabekulektomie dauert mehrere Monate³⁵, aber histologische Studien von Wong J. et al. konnten zeigen, dass das Maximum der Fibroblastenproliferation – der Hauptgrund für das Versagen der Sickerkissenfiltration – bereits am dritten bis fünften postoperativen Tag erreicht wird.³⁷ Chew Paul T.K. et al. demonstrierten anschaulich mittels Fluoreszenzangiographie die zeitlichen Abläufe der Wundheilung nach Trabekulektomie. Das postoperative nicht perfundierte Wundareal im Bereich des Skleradeckels wurde erst nach vier bis sechs Wochen deutlich kleiner und reperfundiert⁷, d.h. die ersten vier bis sechs Wochen postoperativ sind entscheidend in der Wundheilungsmodulation zur Vermeidung bzw. Minimierung der Vernarbungsreaktion subkonjunktival sowie im Bereich der Tenonkapsel am Sickerkissen, um dadurch einen Misserfolg der Trabekulektomie zu verhindern.

1.2.1 Unspezifische Wundheilungsmodulation

Unspezifisch wirkende Wundheilungsmodulatoren – Mitomycin C und 5-Fluorouracil – sind schon seit mehreren Jahrzehnten mit sehr guten Erfolgsraten ein fester Bestandteil in der Glaukomchirurgie.

Mitomycin C wird seit 1969 in der Augenheilkunde eingesetzt³, ein antibiotischer Antimetabolit von *Streptomyces caespitosa* gewonnen, der die DNA durch Alkylierung und Cross-Linking schädigt und dadurch die Proteinsynthese hemmt. Mitomycin C wird meistens intraoperativ einmal für wenige Minuten appliziert, da die Halbwertszeit und somit die Wirkung von Mitomycin C zirka einen Monat beträgt.²⁵

5-Fluorouracil hat seit 1984 einen festen Platz in der Glaukomchirurgie³, ist ein Antimetabolit, der als Pyrimidin-Analoga anstatt Thymin bzw. Uracil in die DNA und RNA eingebaut wird und vor allem in der Interphase wirkt mit einer Halbwertszeit von zirka 7 Tagen.²⁵ 5-Fluorouracil wird meistens postoperativ subkonjunktival verabreicht.

Beide Antimetaboliten wirken unspezifisch inhibitorisch unter anderen auf die Fibroblastenaktivität und Fibroblastenproliferation, Mitomycin C mehr als 5-Fluorouracil, und können so die subkonjunktivale Fibrosierung modulatorisch beeinflussen.²¹ Nicht zu vernachlässigen sind aber deren kurzfristige (u.a. Hornhautepitheliopathie) und langfristige (u.a. chronische Hypotonie, dünnwandiges avaskuläres Sickerkissen mit erhöhtem Infektionsrisiko) Nebenwirkungen.²⁵

1.2.2 Spezifische Wundheilungsmodulation

Im Bestreben nebenwirkungsärmere und effektivere Substanzen in die Glaukomchirurgie einzuführen, hat sich in den letzten Jahren in der klinischen Praxis nur Anti-VEGF (Anti-Körper gegen Vascular Endothelial Growth Factor) – ein biotechnologisch hergestellter humanisierter (d.h. keine Abstoßung durch das menschliche Immunsystem) monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1) - etablieren können. Studien zeigen, dass die VEGF-Konzentration nach Trabekulektomie in der Vorderkammerflüssigkeit erhöht ist^{4,23} und der Wachstumsfaktor VEGF Einfluss auf die Umwandlung von Fibroblasten in Myofibroblasten und auf die primäre zellvermittelte Immunantwort ausübt.⁵ Basierend auf diesen Befunden lässt sich eine möglicherweise potentielle Wirkung von VEGF auf die Vernarbungsvorgänge ableiten.

Die Arbeitsgruppe um T. van Bergen und E. Vanderwalle beschäftigte sich mit verschiedenen Isoformen von VEGF und deren spezifischen Wirkungen. Sie konnten zeigen, dass VEGF 121 und VEGF 165 hauptsächlich die Endothelzellenproliferation und die Angiogenese stimulieren, wohingegen VEGF 189 vorzugsweise Einfluss auf das Fibroblastenwachstum hat.³³ Tierexperimentelle Studien von van Bergen T. et al.³² und Memarzadeh F.²⁶ weisen nach Trabekulektomie in Kombination mit Mitomycin C und Bevacizumab – Inhibition der nicht selektiven Isoform von VEGF mit der effektivsten Wirkung bei okulärer Narbenreduktion³³ - in verschiedenen Applikationsformen einen additiven positiven Effekt beider Substanzen auf. In der Pilotstudie von Grewal et al.¹⁶ konnte nach subkonjunktivaler Gabe von Bevacizumab nach Trabekulektomie bei 92 % der Patienten ein kontrollierter intraokularer Druck mit einer mittleren Drucksenkung von 52 % erreicht werden. Andere Studien zeigen, dass bei subkonjunktivaler postoperativer additiver Bevacizumab-Injektion die Anzahl der 5-Fluorouracil-Injektionen signifikant reduziert

wurden¹², wohingegen bei intracameraler Injektion von Bevacizumab bei Trabekulektomie eine absolut höhere Erfolgsrate bei einer geringeren Anzahl von notwendigen postoperativen Eingriffen gefunden wurde.³⁴ Auch How A. et al. weist auf synergistische Effekte von 5-Fluorouracil und Anti-VEGF hin.¹⁸ Zusammenfassend zeigen oben genannte experimentelle und klinische Studien eine signifikante höhere absolute Erfolgsrate bei Trabekulektomie durch peri- bzw. postoperativen Einsatz von VEGF-Antikörpern, sowohl alleine, als auch insbesondere bei additiver Kombination mit 5-Fluorouracil und oder Mitomycin C durch signifikant günstigen Einfluss auf die Modulation der Wundheilung.

1.3 Studienziel

Das Ziel unserer Studie ist es, nach Standard – Trabekulektomie mit Mitomycin C den Einfluss dreier verschiedener Applikationsformen von Bevacizumab – intravitreal, subkonjunktival, intracameral – untereinander und gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Bevacizumabapplikation in Abhängigkeit zur additiven Gabe von 5-Fluorouracil-Injektion subkonjunktival postoperativ in zeitlichem Zusammenhang mit der Wundheilung und deren Modulation in den ersten vier bis sechs Wochen und dem Langzeitverlauf bis ein Jahr postoperativ zu untersuchen und bezüglich der einzelnen Erfolgsraten zu vergleichen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Gruppeneinteilung

In dieser retrospektiven Studie wurden 295 Trabekulektomien (TET) mit Mitomycin C (MMC) von 256 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit bis zu einem Jahr ausgewertet. Die untersuchten Trabekulektomien wurden zwischen 2012 und 2016 an der Augenklinik der Universität Regensburg ausschließlich von einer Operateurin (PD. Dr. Isabel Oberacher-Velten) standardisiert durchgeführt und auch nachkontrolliert. Eingeschlossen wurden Patienten mit verschiedenen Glaukomformen: Primäres Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom, Normaldruckglaukom. Ausschlusskriterien waren Re-Trabekulektomien, sowie Patienten mit Neovaskularisationsglaukomen.

Die Patienten wurden je nach Applikationsform von Bevacizumab (Avastin) in vier Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal
- Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen
- Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival
- Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

2.2 Präoperative Datenerhebung

Die Dauer (in Jahren) der lokalen Glaukomtherapie, sowie die Befunde vorheriger Operationen bzw. Laserinterventionen wurden erhoben. Des Weiteren wurden präoperativ bestkorrigierter Visus, applanatorisch gemessener intraokularer Druck in mmHg und die Anzahl der verwendeten antiglaukomatösen Wirkstoffe festgehalten.

2.3 Operationsmethode

Der Eingriff erfolgte bei allen Patienten in Intubationsnarkose und wurde ausschließlich von einer erfahrenen Operateurin (PD. Dr. Oberacher-Velten) durchgeführt:

Eröffnen der Bindehaut am Limbus oben über 2 bis 3 Uhrzeiten. Stumpfes Unterminieren der Bindehaut und der Tenonschen Schicht. Aufbringen von vier Mitomycin C getränkten Schwämmchen (0,2mg/ml) für zwei Minuten. Gründliches Ausspülen mit ca. 30 ml BSS. Vorsichtiges Kautern der Sklera. Vorritzen des Skleradeckels in einer Größe von ca. 4 mal 4 mm. Präparieren des Skleradeckels bis über die Blau-Weiße-Grenze. Ablassen von etwas Vorderkammerflüssigkeit über eine Parazentese bei 2 Uhr. Exzision des Corneoskleralblockes. Basale Iridektomie. Spülen der Vorderkammer. Verschluss des Skleradeckels mit insgesamt 4 Nylon 10.0 Einzelknopfnähten (in Einzelfällen auch zusätzliche Nähte). Auffüllen der Vorderkammer mit BSS. Der Bulbus lässt sich gut bis in den oberen Normbereich tonisieren. Die Vorderkammer steht zu allen Seiten tief. Verschluss der Bindehaut mit 4 Nylon 10.0 Einzelknopfnähten nach Anlegen von kleinen limbusparallelen cornealen Taschen. Nochmaliges Auffüllen der Vorderkammer und des Sickerkissens mit BSS. Dieses stellt sich breitflächig und zeigt sich dicht. * . Hydrieren der Parazentese. Injektion von Dexaflam subkonjunktival. Atropin AT, Isoptomax AS, geschlossener Verband.

* Gruppe 1: Eingabe von 1,25 mg Avastin in 0,05 ml temporal unten in 3,5 mm

Limbusabstand intravitreal

* Gruppe 3: Eingabe von 2,5 mg Avastin in 0,1 ml subkonjunktival

* Gruppe 4: Eingabe von 1,25 mg Avastin in 0,05 ml intracamerall

2.4 Postoperative Datenerhebung

Jeweils am Tag der Entlassung (im Durchschnitt zirka 7 Tage postoperativ), 4 bis 6 Wochen postoperativ, 6 ± 1 Monate postoperativ und $12 \pm 1,5$ Monate postoperativ wurden folgende Daten erhoben:

Bestkorrigierter Visus, applanatorisch gemessener intraokularer Druck in mmHg, Anzahl der antiglaukomatösen Medikamente (Anzahl der Wirkstoffe), Anzahl der 5-Fluorouracil-Injektionen subkonjunktival, Anzahl der postoperativen Tage, an denen Avastin in Form von Augentropfen verabreicht wurden, nur in Gruppe 3: Anzahl der subkonjunktivalen Avastin-Injektionen postoperativ, Sickerkissenmorphologiebeurteilung, Anzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen (Needling, Laser-Fadendurchtrennung, YAG-IE, Naht am Skleradeckel, Healoninjektion in die Vorderkammer, Sickerkissenrevision, Irisläsion, Linsenläsion, Netzhautläsion und sonstige Komplikationen/Interventionen), wobei die Durchführung einer Laser-Fadendurchtrennung im Bewertungskontext nicht als Komplikation, sondern grundsätzlich als eingeplanter postoperativer Eingriff zu werten ist.

Indikation für postoperative subkonjunktivale 5-Fluorouracil-Injektionen und/oder Avastin Augentropfen waren zum einen eine zunehmend höhere Anzahl an Korkenziehergefäßen, Tendenz zur Hypotonie und die beginnende Bildung einer Tenonzyste vergleichbar der Untersuchungen von Koutsonas et al ²¹.

Die Beurteilung des Sickerkissens wurde angelehnt an die Würzburger Sickerkissen Klassifikation ¹³ und immer von der gleichen Person durchgeführt

(PD. Dr. Oberacher-Velten). Wichtige morphologische Kriterien waren:

- Vaskularisation (variierend zwischen avaskulär und deutlicher Hyperämie)
- Vorliegen von Mikrozysten
- Vorhandensein von Korkenziehergefäßen
- Auftreten von Tenonzysten

2.5 Definitionen

Absoluter (Therapie-) Erfolg:

IOD ≥ 6 und ≤ 18 mmHg + IOD-Reduktion mindestens 30 % im Vergleich zu prä-OP
+ keine antiglaukomatöse Medikation + keine operativen Interventionen post TET

Relativer IOD-Erfolg:

IOD ≥ 6 und ≤ 18 mmHg + IOD-Reduktion mindestens 30 % im Vergleich zu prä-OP
mit lokaler Medikation

Wundheilungsscore:

- IOD:
 - 30 % Reduktion im Vergleich zu prä-OP -> 2 Punkte
 - IOD ≥ 6 und ≤ 18 mmHg -> 2 Punkte
 - Sickerkissen:
 - Vaskularisation + -> 2 Punkte
 - Keine Korkenziehergefäße (= Korkenziehergefäße: 0) -> 1 Punkt
 - Mikrozysten ja -> 1 Punkt
 - Post-OP Interventionen:
 - Nur Laser-Fadendurchtrennungen -> 2 Punkte
 - Keine post-OP Komplikationen -> 4 Punkte
- > Maximal 12 Scorepunkte pro Zeitpunkt möglich

2.6 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst in eine SPSS-Datei (Statistik- und Analysesoftware SPSS Statistics Version 23) überführt. Die SPSS-Tabelle war Grundvoraussetzung für die anschließende statistische Auswertung. Zur deskriptiven Beschreibung der Daten wurden Häufigkeiten, Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Die vier Gruppen der Studie wurden bezüglich jeweils eines metrischen Merkmals verglichen mit der Frage nach signifikant auftretenden Unterschieden. Mittels Chi-Quadrat-Test (Kreuztabellen) und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes bei nicht parametrischen Tests wurden die exakten Signifikanzen in Prozentwerten im Vergleich der Gruppen zueinander berechnet und als signifikant, hoch signifikant, beziehungsweise höchst signifikant ($p < 0,05$ entspricht signifikant, $p < 0,01$ entspricht hoch signifikant, $p < 0,001$ entspricht höchst signifikant) notiert.

Mit Unterstützung von Dr. Monika Kriner – statistische Beratungen – wurde die für die Untersuchungsergebnisse nötige Statistik erarbeitet und ist unter Punkt 6. als Anhang beigefügt.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

In jeder der vier Gruppen wurden von jedem Patienten bestimmte Baseline-Daten präoperativ erhoben. Dazu zählten unter anderem das Alter, das Geschlecht und die Glaukomdiagnose. Außerdem wurde festgehalten, wie viele und welche Art von Augenoperationen – Laseroperationen oder invasive Operation – vor der Trabekulektomie durchgeführt wurden. Des Weiteren wurde der präoperative applanatorisch gemessene Augeninnendruck, der bestkorrigierte Visus, die präoperative Medikation und die Dauer der Glaukomtherapie in Jahren erfasst. Somit konnte eine gemeinsame statistisch notwendige Basis für alle vier Gruppen geschaffen werden, um präoperative mit postoperative Parametern einerseits und gruppenspezifische Veränderungen andererseits auf Signifikanz eindeutig auswerten zu können.

3.1.1 Gruppenzusammensetzung

Insgesamt wurden 295 Trabekulektomien (TET) mit Mitomycin C durchgeführt. In der Gruppe 1 wurde bei 109 TET intraoperativ Bevacizumab intravitreal verabreicht. Gruppe 2 mit 101 TET ist die Kontrollgruppe ohne Bevacizumab-Injektion. Die Patienten der Gruppe 3 erhielten bei 51 TET subkonjunktivale Bevacizumab-Injektionen und in Gruppe 4 wurden bei 34 Patienten nach TET intracamerale Bevacizumab-Injektionen vorgenommen (Tabelle 1). Zu den Beobachtungszeitpunkten prä-OP (Parametererhebung vor TET), post-OP Demissio (zirka 1 Woche nach OP bei Entlassung erhobene Werte), post-OP 4-6 Wochen (4-6 Wochen nach TET gemessene Parameter) lagen von allen eingeschlossenen Patienten volle Datensätze vor. Die Anzahl der Patienten mit Langzeitverlauf verringerte sich, weil nur Patienten, deren Langzeitkontrollen ausschließlich in der Universitätsaugenklinik Regensburg durchgeführt wurden, in die Studie

eingeschlossen wurden. Zur post-OP Kontrolle 6 ± 1 Monate (im Langzeitverlauf gemessene Werte zirka ein halbes Jahr nach TET) konnten in Gruppe 1 nur noch 38 der ursprünglichen 109 Patienten eingeschlossen werden, in Gruppe 2 46 von 101, in Gruppe 3 22 von 51 und in Gruppe 4 sechs von 34. $12\pm 1,5$ Monate nach TET (Endwert der erhobenen Parameter zirka ein Jahr nach TET) waren es in Gruppe 1 noch zwölf, in Gruppe 2 noch 33 und in Gruppe 3 noch 22 Patienten. In Gruppe 4 standen zu diesem Follow-up Zeitpunkt keine Patienten mehr zur Auswertung zur Verfügung, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse nach einem Jahr als deutlich eingeschränkt angesehen werden darf und statistische Auswertungen nur punktuell sinnvoll erscheinen.

3.1.2 Patientenalter

In Gruppe 1 betrug das durchschnittliche Alter, der in die Studie eingeschlossenen Patienten $69,9 \pm 10,9$ Jahre, wobei der jüngste Patient 34 Jahre alt war und der älteste Patient 85 Jahre. In Gruppe 2 - der Kontrollgruppe dieser Studie - waren die Probanden im Durchschnitt $71,2 \pm 9,6$ Jahre alt. In dieser Gruppe betrug das Alter des jüngsten Patienten 45 Jahre und das des ältesten Patienten 89 Jahre. Gruppe 3 wies ein Durchschnittsalter von $67,5 \pm 9,6$ Jahren auf. 43 Jahre alt war der jüngste Patient und 85 Jahre der älteste Patient in dieser Gruppe. In Gruppe 4 wurde ein durchschnittliches Alter von $62,9 \pm 15,2$ Jahren und eine Altersdifferenz von 27 zu 63 Jahren vermerkt (Tabelle 1).

Statistisch betrachtet bestand bezüglich des Patientenalters ein signifikanter Unterschied - die Probanden der Gruppe 4 waren zwar hoch signifikant jünger als die der Gruppe 2 ($p=0,0057$), nicht aber im Vergleich zur Gruppe 1 und Gruppe 3, den zu vergleichenden Gruppen bezüglich der Avastin Applikationsformen. Diese oben erwähnte Signifikanz war der auffallendste Wert aller erhobenen Basiswerte. Grundsätzlich wiesen alle vier Gruppen vergleichbare Grundparameter auf - wie im Folgenden dokumentiert.

3.1.3 Geschlechterverteilung

Von den 109 Patienten der Gruppe 1 waren 53 Männer und 56 Frauen. Die 101 Probanden der Gruppe 2 setzten sich aus 44 Männern und 57 Frauen zusammen und die 51 Patienten umfassende Gruppe 3 bestand aus 27 Männer und 24 Frauen. In Gruppe 4 befanden sich 16 Männern und 18 Frauen (Tabelle 1).

Bezüglich der Geschlechterverteilung gab es in den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.1.4 Glaukomdiagnose

In der ganzen, 295 Patienten umfassenden, Studie konnten vier unterschiedliche Formen des Glaukoms – das primäre Offenwinkelglaukom, das Pseudoexfoliationsglaukom, das Pigmentdispersionsglaukom und das Normaldruckglaukom - diagnostiziert werden. In Gruppe 1 wiesen 80 der 109 Patienten ein primäres Offenwinkelglaukom, 26 Probanden ein Pseudoexfoliationsglaukom, ein Teilnehmer ein Pigmentdispersionsglaukom und zwei Patienten ein Normaldruckglaukom auf. Bei 77 der 101 Patienten der Gruppe 2 wurde ein primäres Offenwinkelglaukom, bei 21 ein Pseudoexfoliationsglaukom, bei einem ein Pigmentdispersionsglaukom und bei zwei Probanden ein Normaldruckglaukom diagnostiziert. Die Gruppe 3 bestand aus 46 Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom und fünf Patienten mit einem Pseudoexfoliationsglaukom. Weder Patienten mit Pigmentdispersionsglaukom, noch mit Normaldruckglaukom konnten in Gruppe 3 vermerkt werden. In der Gruppe 4 konnten 26 Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom, fünf mit einem Pseudoexfoliationsglaukom, zwei mit einem Pigmentdispersionsglaukom und ein Teilnehmer der Studie mit einem Normaldruckglaukom festgehalten werden (Tabelle 1).

Hinsichtlich der Verteilung der Glaukomdiagnosen in den einzelnen Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.1.5 Dauer der Glaukomtherapie

Neben den bereits genannten Aspekten der präoperativen Datensammlung wurde auch die Länge der bis dato stattgefundenen präoperativen antiglaukomatösen Therapie in Jahren festgehalten. Aus den individuellen Angaben der einzelnen Patienten konnte so ein jeweiliger durchschnittlich in Jahren angegebener Wert für jede Gruppe errechnet werden. Die Patienten der Gruppe 1 wurden durchschnittlich $8,2 \pm 5,7$ Jahre vor Trabekulektomie antiglaukomatös behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Probanden der Gruppe 2 betrug $9,8 \pm 8,1$ Jahre und die der Gruppe 3 $11,6 \pm 6,7$ Jahre. Mit

6,7 ± 7,5 Jahren hatten die Probanden der Gruppe 4 im Durchschnitt aller Gruppen die kürzeste Glaukombehandlungszeit, ehe sie operiert wurden (Tabelle 1).

3.1.6 Operationen vor Trabekulektomie

Ein wesentlicher Gesichtspunkt der Anamneseerhebung bezieht sich immer auf die Frage nach vorausgehenden operativen Eingriffen. Diese operativen Eingriffe wurden in unserer Studie erfasst und es wird im Folgenden der Prozentsatz der bereits vor der TET am selben Auge operierten Patienten der jeweiligen Gruppe angegeben. 25,7% der Probanden der Gruppe 1 mussten sich bereits vor der Trabekulektomie einem anderen ophthalmologischen Eingriff am selben Auge unterziehen. In Gruppe 2 waren bereits 26,7% und in Gruppe 3 31,4% der Patienten vor der TET operiert. Der Prozentsatz der bereits operierten Probanden der Gruppe 4 belief sich auf 23,5% (Tabelle 1).

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe und der Anzahl operativen Eingriffe vor TET konnte nicht nachgewiesen werden.

3.1.7 Laseroperationen vor Trabekulektomie

Wie bereits erwähnt, stellen die laseroperativen Eingriffe einen nächsten möglichen Behandlungsschritt bei Glaukoms dar, sofern die medikamentöse konservative Behandlung zu keiner nennenswerten dauerhaften Drucksenkung führen konnte. Aus diesem Grund wurden neben den operativen Eingriffen vor TET auch die laseroperativen Interventionen vor TET festgehalten. Im Folgenden wird wie bei den vorherigen operativen Eingriffen der prozentuale Anteil der bereits vor der TET am selben Auge laseroperierten Patienten der jeweiligen Gruppe angegeben. 19,2% der Teilnehmer der Gruppe 1 und 15,9% der Patienten der Gruppe 2 wurden vor der Trabekulektomie bereits am selben Auge auch mit laserchirurgischen Eingriffen versorgt. In Gruppe 3 lag der prozentuale Anteil der Patienten mit einem vorausgegangen laseroperativen Eingriff bei 11,8% und in Gruppe 4 bei 23,5% (Tabelle 1). Genau wie bei den operativen Eingriffen konnte bei den laseroperativen Eingriffen vor TET kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und der Anzahl der vorausgegangen Laseroperationen ermittelt werden.

3.1.8 Verteilung der OP-Augen R/L

Von den insgesamt 109 operierten Augen der Gruppe 1 wurde die Trabekulektomie 50 mal an rechten Augen und 59 mal an linken Augen durchgeführt. In Gruppe 2 lag das Verhältnis der operierten Augen bei 42 mal rechts zu 59 mal links. In Gruppe 3 wurden 30 mal das rechte und 21 mal das linke Auge operiert. Bei 34 Augen wurden in Gruppe 4 eine Trabekulektomie durchgeführt, davon 20 mal rechts und 14 mal links (Tabelle 1).

Bezüglich der R/L Augenverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Nachfolgend sind in Tabelle 1 wichtige präoperative Parameter im Überblick dargestellt.

Patienten Charakteristika	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patientenfälle	109	101	51	34
Patientenalter [Jahre]: MW ± SD	69,9 ± 10,9	71,2 ± 9,6	67,5 ± 9,6	62,9 ± 15,2**
Patientenalter [Jahre]: Bereich	34-85	45-89	43-85	27-63
Geschlecht M/W	53/56	44/57	27/24	16/18
Glaukomdiagnose:				
- Primäres Offenwinkelglaukom	80	77	46	26
- Pseudoexfoliationsglaukom	26	21	5	5
- Pigmentdispersionsglaukom	1	1	0	2
- Normaldruckglaukom	2	2	0	1
Dauer der Glaukomtherapie [Jahre]: MW ± SD	8,2 ± 5,7	9,8 ± 8,1	11,6 ± 6,7	6,7 ± 7,5
Vorherige Operationen insgesamt: n (%)	25,70%	26,70%	31,40%	23,50%
Vorherige Laser-Operationen insgesamt: n (%)	19,20%	15,90%	11,80%	23,50%
Auge R/L	50/59	42/59	30/21	20/14

Tabelle 1 Präoperative Datenerhebung

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

** p<0,01 Gruppe 4 vs Kontrollgruppe (Gruppe 2)

Patienten der Gruppe 4 waren hochsignifikant jünger als die der Kontrollgruppe. Ansonsten wiesen alle vier Gruppen grundsätzlich vergleichbare präoperative Parameter auf.

3.1.9 Präoperativer Visus

Ein weiterer wichtiger Parameter in der präoperativen Datenerhebung ist der präoperative Visus. Von allen 295 Studienteilnehmern wurde präoperativ der bestkorrigierte Visus ermittelt. Basierend auf diesen Angaben wurde für jede der vier Gruppen der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung berechnet und anschließend in die Einheit $\log(\text{MAR})$ umgewandelt. Gruppe 1 wies einen durchschnittlichen präoperativen Visus von $0,246 \pm 0,294 \log(\text{MAR})$ und Gruppe 2 von $0,255 \pm 0,297 \log(\text{MAR})$ auf. Die Probanden der Gruppe 3 verzeichneten vor der TET im Mittel einen Visus von $0,241 \pm 0,304 \log(\text{MAR})$. In Gruppe 4 betrug der präoperative Visus der Patienten $0,277 \pm 0,332 \log(\text{MAR})$.

Es ergaben sich keine signifikante Unterschiede bezüglich der Gruppe und dem präoperativen durchschnittlichen Visuswert, weswegen die vier Gruppen hinsichtlich Visus und Visusverlauf vergleichbare Voraussetzungen aufwiesen.

3.1.10 Präoperative Tensio

Ein zentraler Punkt der Datensammlung ist die Erfassung des präoperativen Augeninnendrucks. Zunächst wurde von allen 295 Teilnehmern der Studie der präoperative Augendruck applanatorisch erfasst und daraufhin der Mittelwert mit Standardabweichung des präoperativen Drucks für jede Gruppen berechnet. Die Patienten der Gruppe 1 wiesen einen Durchschnittsaugeninnendruck von $27,67 \pm 9,52 \text{ mmHg}$ präoperativ auf. In Gruppe 2 betrug der Augendruck durchschnittlich $28,42 \pm 9,21 \text{ mmHg}$ und in Gruppe 3 $29,71 \pm 10,72 \text{ mmHg}$. Als durchschnittlicher Tensio wurde in Gruppe 4 ein Wert von $27,82 \pm 8,47 \text{ mmHg}$ vermerkt, bevor die Patienten operiert wurden.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des präoperativen Augeninnendruckes in den vier Gruppen konnte nicht ermittelt werden. Somit hatten die Patienten der vier Gruppen vergleichbare präoperative ophthalmologischen Druckbedingungen.

3.2 Perioperative Medikamentenapplikation

Avastininjektionen wurden grundsätzlich intraoperativ in intravitrealer, subkonjunktivaler, intracameraler Applikationsform als auch postoperativ subkonjunktival verabreicht. 5-FU-Injektionen wurden nur postoperativ subkonjunktival appliziert. Postoperativ wurde zusätzlich auch Avastin in Form von Augentropfen gegeben.

3.2.1 5-Fluoruracil-Injektionen

In unserer Studie wurde von jedem Patienten die Anzahl der postoperativ verabreichten 5-FU-Injektionen festgehalten und anhand dieser Daten der Mittelwert mit Standardabweichung der 5-FU-Injektionen der einzelnen Gruppen ermittelt. Im Durchschnitt erhielten die Patienten der Gruppe 1 $3,55 \pm 1,87$ und die Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe 2) $2,92 \pm 2,21$ postoperative 5-FU-Injektionen. Postoperativ wurde den Patienten der Gruppe 3 im Mittel $1,76 \pm 2,06$ 5-FU-Injektionen appliziert. $3,85 \pm 1,37$ 5-FU-Injektionen verabreichte man den Probanden der Gruppe 4 in der postoperativen Versorgung (Tabelle 2, Abbildung 3).

Anhand dieser Daten ergaben sich einige signifikante Unterschiede bezüglich der vier Gruppen. Zum einen erhielten die Patienten der Gruppe 2 signifikant weniger 5-FU-Injektionen als die Patienten der Gruppe 1 ($p=0,0144$) und die der Gruppe 4 ($p=0,0119$). Aber was noch interessanter war, den Patienten der Gruppe 3 wurden hoch signifikant weniger 5-FU postoperativ injiziert als den Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe 2) ($p=0,0014$), das heißt Patienten der Gruppe 3 erhielten die absolut niedrigste Anzahl an 5-FU Injektionen nach Trabekulektomie.

3.2.2 Avastin Augentropfen

Neben der Verabreichung von 5-FU-Injektionen, stellt die Applikation von Avastin eine weitere Komponente der postoperativen Wundheilungsmodulation dar. Avastin kann entweder in Form von Augentropfen oder ähnlich wie 5-FU als Injektion dargereicht werden. In unserer Studie wurde die Anzahl der postoperativen Tage erfasst, an denen Avastin in Form von Augentropfen verabreicht wurden und daraufhin der Mittelwert mit Standardabweichung für die einzelnen Gruppen errechnet. Die Patienten der Gruppe 1 erhielten im Mittel an $1,90 \pm 2,74$ Tagen und die Probanden der Gruppe 2 an $1,36 \pm 2,68$ Tagen Avastin Augentropfen postoperativ. Die Teilnehmer der Gruppe 3 bekamen an $2,02 \pm 3,47$ Tagen nach der

Trabekulektomie Avastin Augentropfen. Gruppe 4 wies eine durchschnittliche Applikationsdauer von avastinhaltigen Augentropfen von $0,74 \pm 2,55$ Tagen auf (Tabelle 2). Damit wurden den Probanden der Gruppe 4 gegenüber den Patienten der Gruppe 2 ($p=0,0494$) und den Teilnehmern der Gruppe 3 ($p=0,0155$) signifikant kürzer, in Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 sogar hoch signifikant ($p=0,0027$) kürzer Avastin Augentropfen verabreicht. Die Anzahl in Tagen mit Avastin Augentropfengabe verhält sich im Vergleich zur Anzahl an 5-FU-Injektionen in fast allen Gruppen in etwa gegenläufig. Nur in Gruppe 1 wurde ergänzend zu einer höheren Anzahl an 5-FU-Injektionen eine relativ längere Zeit Avastin Augentropfen verabreicht in Vergleich zu den anderen Gruppen.

3.2.3 Avastin subkonjunktivale Injektion

In unserer Studie wurde einigen Patienten neben den bereits beschriebenen 5-Fluoruracil auch Avastin subkonjunktival postoperativ injiziert. Diese Avastin Injektionen erhielten ausschließlich Probanden der Gruppe 3. Aus der Gesamtanzahl von postoperativen Avastin-Injektionen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung für die Gruppe 3 ermittelt. Den Probanden der Gruppe 3 wurden durchschnittlich $2,35 \pm 1,21$ Avastin-Injektionen subkonjunktival appliziert (Tabelle 2, Abbildung 3).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
5-FU gesamt Anzahl: MW \pm SD	3,55 \pm 1,87	2,92 \pm 2,21*	1,76 \pm 2,06**	3,85 \pm 1,37
Avastin AT [Tage] : MW \pm SD	1,90 \pm 2,74	1,36 \pm 2,68	2,02 \pm 3,47	0,74 \pm 2,55***
Avastin subkonjunktivale Injektionen [n]: (MW \pm SD)	-	-	2,35 \pm 1,21	-

Tabelle 2 Perioperative Medikamentenapplikation

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

5-FU: * $p < 0,05$ Gruppe 2 vs Gruppe 1 / Gruppe 2 vs Gruppe 4

** $p < 0,01$ Gruppe 3 vs Kontrollgruppe (Gruppe 2)

Die Patienten der Gruppe 3 erhielten signifikant die absolut niedrigste Anzahl an 5-FU-Injektionen aller Gruppen.

Avastin Augentropfen: * $p < 0,05$ Gruppe 4 vs Gruppe 2 und Gruppe 4 vs Gruppe 3

** $p < 0,01$ Gruppe 4 vs Gruppe 1

Nach intracameraler Bevacizumab-Injektionen (Gruppe 4) war die Anzahl an Tagen, an denen Avastin als Augentropfen appliziert wurden signifikant am geringsten.

Abbildung 3 veranschaulicht die Besonderheit, dass in Gruppe 3 postoperativ nicht nur 5-FU-Injektionen, sondern auch subkonjunktivale Avastininjektionen therapeutisch eingesetzt wurden.

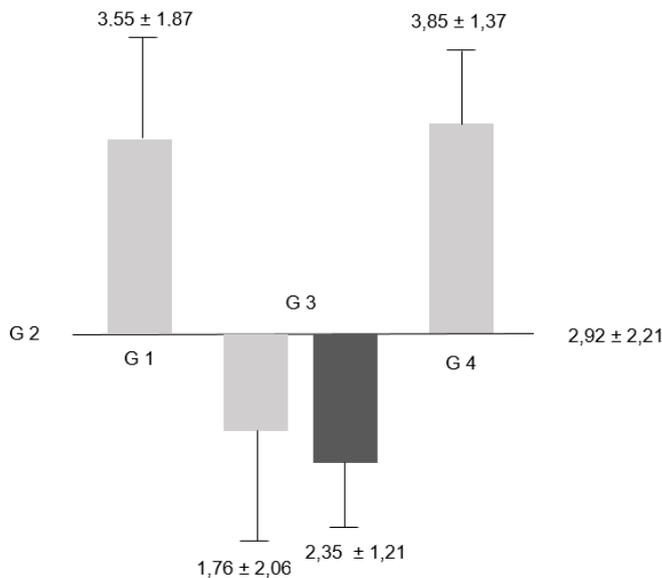


Abb. 3 Anzahl postoperative Injektionen: Postoperative 5-FU-Injektionen und postoperative subkonjunktivale Avastin-Injektionen

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

Ausschließlich Patienten der Gruppe 3 erhielten neben 5-FU-Injektionen zusätzlich noch Bevacizumab subkonjunktival postoperativ appliziert.

Nur Patienten der Gruppe 3 haben im postoperativen Verlauf $2,35 \pm 1,21$ Avastininjektionen subkonjunktival zusätzlich zu den 5-FU-Injektionen bekommen, sodass letztendlich die pure Anzahl an Injektionen nach durchgeführter Trabekulektomie insgesamt bei den Gruppen 1,3 und 4 als nicht signifikant unterschiedlich zu werten ist.

3.3 Anzahl der Glaukomwirkstoffe - präoperativ zu postoperativ

Die erste therapeutische Maßnahme einer Glaukombehandlung stellt das konservative medikamentöse Vorgehen dar. Bei den Patienten dieser Studie wurden alle medikamentösen Möglichkeiten – d.h. bis zu vier Einzelwirkstoffe in Kombination – über einen längeren Zeitraum ausgeschöpft, ehe eine Trabekulektomie erfolgte. Postoperativ wurden bei allen Patienten die Anzahl der Glaukomwirkstoffe festgehalten und ausgehend von dieser Datenlage der Mittelwert mit Standardabweichung für die postoperative Medikamentenapplikation der einzelnen Gruppen ermittelt. Die Patienten der Gruppe 1 erhielten durchschnittlich $0,06 \pm 0,25$ und die Probanden der Gruppe 2 $0,12 \pm 0,38$ medikamentöse Glaukomwirkstoffe postoperativ. In Gruppe 3 wurden den Patienten im Mittel $0,16 \pm 0,42$ und in Gruppe 4 $0,06 \pm 0,34$ antiglaukomatöse Wirkstoffe postoperativ verordnet. Bezüglich der postoperativen Applikation von Glaukomwirkstoffen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgehalten werden. Doch der deutlich zurückgegangene Bedarf an medikamentöser Therapie unterstreicht eindrucksvoll die Effizienz der Trabekulektomie – nur ganz wenige Patienten mussten überhaupt noch nach einer Trabekulektomie mit einem Glaukomwirkstoff konservativ behandelt werden.

3.4 Gesamtanzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen

Die Folge einer erfolgreichen Wundheilungsmodulation sind wenige postoperative Komplikationen und Interventionen. Die Behandlung von Komplikationen/Interventionen stellt einen Kernaspekt der postoperativen Versorgung dar. Im Folgenden werden die Mittelwerte mit Standardabweichung der durchschnittlichen Gesamtanzahl an Komplikationen/Interventionen der Probanden für die jeweilige Gruppe angegeben. Die durchschnittliche Gesamtanzahl an Komplikationen betrug in Gruppe 1 $1,58 \pm 1,14$, wobei die höchste Anzahl an Interventionen eines Patienten bei 5 lag. Patienten der Gruppe 2 wiesen im Mittel $2,04 \pm 2,03$ postoperative Interventionen mit einem Höchstwert von elf Interventionen auf. In Gruppe 3 mussten die Probanden im Durchschnitt $1,80 \pm 1,98$ mal postoperativ behandelt werden. Sieben Interventionen eines Patienten stellten in dieser Gruppe das Maximum an Interventionen dar. $1,12 \pm 1,22$ Interventionen wiesen die Patienten der Gruppe 4 postoperativ durchschnittlich auf, mit einer maximalen Anzahl von 4 Komplikationen eines Patienten.

Die einzelnen Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Gesamtanzahl der postoperativen Interventionen nicht signifikant voneinander. Festzuhalten bleibt jedoch, dass die postoperative Anzahl von stattgefundenen Komplikationen/Interventionen grundsätzlich im Mittel mit bis zu maximal zwei postoperativen Eingriffen nach TET niedrig war und tendenziell in allen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger, aber vor allem in Gruppe 4 durchschnittlich am wenigsten Komplikationen/Interventionen postoperativ zu verzeichnen waren.

3.5 Datenerhebung Wundheilungsphase – von der stationären Entlassung bis 4 – 6 Wochen postoperativ

3.5.1 Bestkorrigierter Visus

Der Kurzzeitverlauf dieser Studie spiegelt die postoperative Wundheilungsphase von der Operation bis 4-6 Wochen postoperativ wieder mit den Beobachtungszeitpunkten post-OP Demissio und 4-6 Wochen post-OP. Zunächst werden die Ergebnisse für den durchschnittlich bestkorrigierten Visus der jeweiligen Gruppen zu diesen zwei Zeitpunkten im Verlauf in Tabelle 3 betrachtet.

Es zeigte sich in allen vier Gruppen ein deutlicher Visusabfall nach TET, aber weder zum Zeitpunkt post-OP Demissio, noch zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und dem durchschnittlichen bestkorrigierten Visus festgestellt werden. Die Gruppen unterscheiden sich im Kurzzeitverlauf also nicht bezüglich des bestkorrigierten Visusverlaufes.

3.5.2 Augeninnendruck

3.5.2.1 Tensio-Verlauf

Die Senkung des Augeninnendruckes ist das Hauptziel jeder Trabekulektomie. Tabelle 3 veranschaulicht den Verlauf des Augeninnendruckes von präoperativen Werten bis hin zu postoperativen Werten. In Gruppe 3 war der durchschnittliche Augeninnendruck zum Zeitpunkt post-OP Demissio im Vergleich zu allen Gruppen am niedrigsten und sogar gegenüber Gruppe 1 ($p=0,0053$), als auch gegenüber Gruppe 4 ($p=0,0095$) hochsignifikant niedriger (Abb. 4).

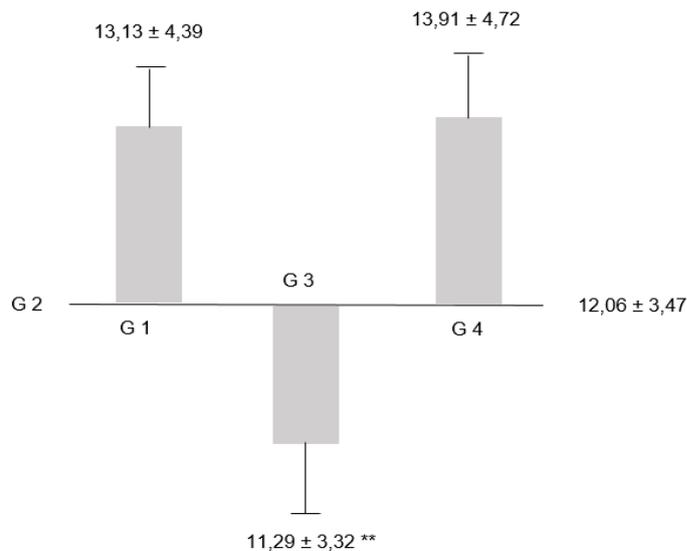


Abb 4. IOD-Vergleich postoperativ bei Entlassung

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

** $p < 0,01$ Gruppe 3 vs Gruppe 1 und Gruppe 4

Die signifikant niedrigsten Augeninnendruckwerte nach TET wurden in der Gruppe 3 erreicht.

Nach 4-6 Wochen postoperativ ergaben sich hinsichtlich des Augeninnendruckes zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch war der IOD bei den Patienten der Gruppe 3 im Gegensatz zur Gruppe 1 und Gruppe 4 auch gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe 2) tendenziell am niedrigsten (Tabelle 3).

Auch die Differenz zwischen präoperativen und postoperativen Augeninnendruck wurde für die jeweilige Gruppe ermittelt. Die Differenz des Augeninnendruckes präoperativ zum Zeitpunkt post-OP Demissio betrug in Gruppe 1

$14,54 \pm 9,94$ mmHg, was einer Drucksenkung von 52,5% betrug. In Gruppe 2 wurde

eine Augeninnendruckdifferenz von $16,36 \pm 9,84$ mmHg zum Zeitpunkt post-OP

Demissio im Vergleich zum präoperativen Tensio ermittelt. Dieser Wert entsprach

einer prozentualen Senkung des Augendruckes von 57,6% im Verhältnis zum

präoperativen Wert. Patienten der Gruppe 3 wiesen eine durchschnittliche

Drucksenkung von $18,41 \pm 11,45$ mmHg – entspricht einer Abnahme des

intraokulären Druck von 62,0% - im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert auf.

In Gruppe 4 konnte eine Senkung des Augeninnendrucks von $13,91 \pm 7,64$ mmHg zum Zeitpunkt post-OP Demissio verzeichnet werden, dies entspricht einer Drucksenkung von 50,0% (Tabelle 3).

Vergleicht man die einzelnen Druckdifferenzen der vier Gruppen miteinander so ergeben sich zwar keine signifikanten Unterschiede, aber es ist eine klare Tendenz in Gruppe 3 zu erkennen. Aufgrund des p-Wertes von 0,059 – knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 – hatten die Patienten in Gruppe 3 hinsichtlich der Tensiosenkung zum Zeitpunkt post-OP Demissio im Vergleich zu den präoperativen Werten die effektivste IOD-Reduktion aller Gruppen erfahren. Erwähnenswert war weiter, dass nur in Gruppe 3 die IOD-Senkung größer war als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2).

3.5.2.2 Relativer IOD-Erfolg

In unserer Studie wurden im Kurzzeitverlauf neben den durchschnittlichen Tensiwerten und den Druckdifferenzen zwischen den Zeitpunkten präoperativ und post-OP Demissio auch die Anzahl an Patienten, bei denen ein relativer IOD-Erfolg (Definition Punkt 2.5) vorlag, erfasst. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio erfüllten in Gruppe 1 79 der 109 Patienten (72,5%), in Gruppe 2 85 der 101 Probanden (84,2%), in Gruppe 3 47 der 51 Teilnehmer (92,2%) und in Gruppe 4 24 der 34 Patienten (70,6%) die Kriterien des relativen IOD-Erfolges. Daraus ergaben sich für den Zeitpunkt post-OP Demissio folgende signifikante Unterschiede. Die Gruppe 2 wies eine signifikant höhere Erfolgsrate als die Gruppe 1 auf ($p=0,0409$). In Gruppe 3 war sogar eine hoch signifikant höhere Erfolgsrate im Vergleich zu Gruppe 1 ($p=0,0046$) und Gruppe 4 ($p=0,0086$) festzustellen. Wichtig war auch, dass die Erfolgsrate bezüglich der Kontrollgruppe in Gruppe 3 grundsätzlich höher war – ein Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 4.

Nach 4-6 Wochen postoperativ hatten in Gruppe 1 85 der 109 Probanden (78%), in Gruppe 2 72 der 101 Patienten (71,3%), in Gruppe 3 45 der 51 Teilnehmer (88,2%) und in Gruppe 4 29 der 34 Patienten (85,3%) die Kriterien für einen relativen IOD-Erfolg erfüllt. 4-6 Wochen post-OP zeigten sich zwischen den vier Gruppen keine relevanten Unterschiede mehr – gemessener Höchstwert in Gruppe 3 (Tabelle 3). Betrachtet man den Kurzzeitverlauf, so ist festzuhalten, dass gruppenübergreifend hohe relative IOD-Erfolgsraten erzielt werden konnten und die subkonjunktivale Injektion von Avastin (Gruppe 3) bezüglich der relativen IOD-Erfolgsrate sowohl den

beiden anderen Applikationsformen – intravitreal (Gruppe 1) und intracameral (Gruppe 4) – als auch als einzige der Kontrollgruppe (Gruppe 2) überlegen war. Dies betont erneut die grundsätzlich sehr effektive drucksenkende Wirkung der Trabekulektomie und vor allem auch die Rolle der mittels subkonjunktivaler Avastininjektion modulierten Wundheilung nach Trabekulektomie.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Bestkorrigierter Visus: log(MAR) – im Verlauf				
- prä-OP	0,246 ± 0,294	0,255 ± 0,297	0,241 ± 0,304	0,277 ± 0,332
- post-OP Demissio	0,586 ± 0,186	0,603 ± 0,177	0,552 ± 0,199	0,555 ± 0,208
- 4-6 Wochen post-OP	0,453 ± 0,241	0,458 ± 0,237	0,387 ± 0,262	0,404 ± 0,326
IOD-Verlauf: mmHG				
- prä-OP	27,67 ± 9,52	28,42 ± 9,21	29,71 ± 10,72	27,82 ± 8,47
- post-OP Demissio	13,13 ± 4,39	12,06 ± 3,47	11,29 ± 3,32**	13,91 ± 4,72
- 4-6 Wochen post-OP	11,43 ± 4,01	10,86 ± 4,95	10,06 ± 3,51	12,26 ± 4,53
IOD-Differenz prä-OP zu post-OP demissio	14,54 ± 9,94	16,36 ± 9,84	18,41 ± 11,45	13,91 ± 7,64
IOD-Differenz prä-OP zu post-OP Demissio in %	52,5 %	57,6 %	62,0 %	50,0 %
Relativer IOD-Erfolg:				
- post-OP Demissio	79/109 (72,5 %)	85/101 (84,2 %)*	47/51 (92,2 %)**	24/34 (70,6 %)
- 4-6 Wochen post-OP	85/109 (78,0 %)	72/101 (71,3 %)	45/51 (88,2 %)	29/34 (85,3 %)

Tabelle 3 Visus und Tensio-Verlauf im Kurzzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

* $p < 0,05$ Gruppe 2 vs Gruppe 1

** $p < 0,01$ Gruppe 3 vs Gruppe 1 und Gruppe 4

Die relative IOD-Erfolgsrate war nach subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation (Gruppe 3) allen anderen Applikationsformen (Gruppe 1 und Gruppe 4) signifikant überlegen.

3.5.3 Postoperative Komplikationen/Interventionen

Nachdem bereits die durchschnittliche Gesamtanzahl an Komplikationen/Interventionen beschrieben wurde, werden im Folgenden die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen/Interventionen im Kurzzeitverlauf in den vier verschiedenen Gruppen aufgeführt. Bis zum Zeitpunkt der Entlassung (post-OP Demissio) zirka eine Woche postoperativ traten diese Komplikationen/Interventionen während des stationären Aufenthaltes auf. Bei den 109 Patienten der Gruppe 1 wurden 97 Laser-Fadendurchtrennungen, zwei YAG-IE, sieben Nähte am Skleradeckel, eine sonstige Sickerkissenrevision und eine Lösung einer Irisinkarzeration durchgeführt, das heißt es waren neun invasiv operative Eingriffe nach TET notwendig. In Gruppe 2 waren zum Zeitpunkt post-OP Demissio folgende Komplikationen der 101 Patienten festzuhalten: 82 mal Laser-Fadendurchtrennung, zehn mal Naht am Skleradeckel, zehn mal Healon-Injektion in die Vorderkammer und eine sonstige Sickerkissenrevision, das heißt, 21 invasiv operative Interventionen waren post TET notwendig, um den Druckverlauf therapeutisch zufriedenstellend einstellen zu können. Die Anzahl der Komplikationen/Interventionen setzte sich in der aus 51 Patienten bestehenden Gruppe 3 aus 47 Laser-Fadendurchtrennungen und drei Nähten am Skleradeckel zusammen, das heißt, drei invasiv operative Eingriffe nach TET waren ausreichend. In der aus 34 Probanden bestehenden Gruppe 4 wurden 25 mal Laser-Fadendurchtrennungen und eine Naht am Skleradeckel durchgeführt. Es fand nur ein operativer Eingriff nach Trabekulektomie statt. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio ergaben sich zwar insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Häufigkeit der einzelnen Komplikationen/Interventionen und den verschiedenen Gruppen, aber zum einen war die Anzahl der invasiv operativen notwendigen Interventionen in der Kontrollgruppe mit 21 Interventionen absolut im Vergleich zu den anderen Gruppen am höchsten und zum anderen zeigte sich vor allem in Gruppe 4 und auch in Gruppe 3 eine erfreulich niedrige Anzahl von postoperativen notwendigen Interventionen mit dem Minimum in Gruppe 4 mit nur einem Eingriff. Nun werden die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen/Interventionen für den Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP - also nach dem stationären Aufenthalt - dargestellt. Es liegen volle Datensätze der Patienten vor (Gruppe 1:109 Patienten, Gruppe 2:101; Gruppe 3: 51; Gruppe 4:34). In Gruppe 1 wurden nach 4-6 Wochen post-OP 44 Laser-Fadendurchtrennungen, eine Naht am Skleradeckel, drei Healon-Injektionen in die Vorderkammer und eine sonstige

Sickerkissenrevision durchgeführt, das ergibt vier post TET invasiv chirurgische Interventionen. Bei den Probanden der Gruppe 2 konnten 59 Laser-Fadendurchtrennungen, neun Nähte am Skleradeckel, vier Healon-Injektionen in die Vorderkammer und eine sonstige Sickerkissenrevision festgestellt werden, also 14 operative Interventionen. Die Anzahl der Komplikationen/Interventionen bestand in Gruppe 3 aus zehn Laser-Fadendurchtrennungen, acht Nähten am Skleradeckel, einer Healon-Injektion in die Vorderkammer und drei sonstigen Sickerkissenrevisionen, also insgesamt zwölf operativen Interventionen. Zehn Laser-Fadendurchtrennungen und eine Naht am Skleradeckel wurden in Gruppe 4 zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP durchgeführt, also nur ein operativer Eingriff nach TET. Signifikante Zusammenhänge konnten zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP hinsichtlich der Gruppe und der Anzahl der einzelnen Komplikationen/Interventionen nicht ermittelt werden, aber wie schon zum Zeitpunkt post-OP Demissio war wieder in der Kontrollgruppe mit 14 invasiv operativen Eingriffen nach TET der Maximalwert aller Gruppen festzuhalten. In Gruppe 4 hingegen war nur einmal ein invasiv operativer Eingriff 4-6 Wochen postoperativ notwendig. Insgesamt im Kurzzeitverlauf bis 4-6 Wochen post-OP war die geringste Anzahl von invasiv operativen Komplikationen/Interventionen in Gruppe 4 zu verzeichnen – mit nur zwei Eingriffen. Im Vergleich dazu waren in der Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt 35 größere operative Eingriffe notwendig. In Gruppe 1 (13 operative Interventionen) und Gruppe 3 (15 operative Eingriffe) waren die postoperativen Interventionen ebenfalls deutlich unter dem Wert der Kontrollgruppe (Gruppe 2).

3.5.3.1 Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im Kurzzeitverlauf

Neben der Häufigkeit der einzelnen Komplikationen/Interventionen wurde in unserer Studie auch die Anzahl der Patienten ohne jegliche postoperative Interventionen im Kurzzeitverlauf erfasst. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio wurden in Gruppe 1 35,8%, in Gruppe 2 36,6%, in Gruppe 3 51,0% und in Gruppe 4 47,1% der Patienten ohne jegliche – auch ohne Laser-Fadendurchtrennung - postoperative Interventionen vermerkt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und dem Auftreten von Komplikationen/Interventionen zum Zeitpunkt post-OP Demissio konnte zwar nicht ermittelt werden, jedoch ist anzumerken, dass bei über der Hälfte der Patienten in Gruppe 3 – maximal Wert aller Gruppen – zum Zeitpunkt post-OP Demissio gar keine Interventionen nötig waren.

Bedenkt man, dass Laser-Fadendurchtrennungen grundsätzlich als eingeplante postoperative Eingriffe zu werten sind und betrachtet man sie in der Berechnung nicht als eigentliche postoperative Komplikationen, so lassen sich obige Werte nach stationärer Entlassung eindrucksvoll erhärten: Gruppe 1 mit 88,1%, Gruppe 2 mit 79,2%, Gruppe 3 und Gruppe 4 mit 94,1% Patienten ohne postoperative Interventionen (angegeben ist der prozentuelle Anteil an Patienten ohne Intervention nach TET – Laser-Fadendurchtrennungen werden hierbei nicht als postoperative Interventionen gewertet). Somit waren in Gruppe 3 und Gruppe 4 nur bei zirca sechs Prozent der Patienten grundsätzlich postoperative Interventionen notwendig. Vom Zeitpunkt post-OP Demissio bis 4-6 Wochen postoperativ lag in Gruppe 1 die Rate an Patienten ohne jegliche - auch ohne Laser-Fadendurchtrennung - Komplikationen bei 67,0%, in Gruppe 2 bei 62,4%, in Gruppe 3 bei 74,5% und in Gruppe 4 bei 70,6% (Tabelle 4). Auch zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von Komplikationen/Interventionen und der Gruppe festgestellt werden. Die höchste Rate an Patienten ohne überhaupt einer Intervention zeigte sich erneut in Gruppe 3 mit knapp 75% aller Patienten. Über den gesamten Kurzzeitverlauf war sowohl zum Zeitpunkt post-OP Demissio, als auch nach 4-6 Wochen post-OP vor allem in der Gruppe 3 und auch in Gruppe 4 die Rate an Patienten ohne Komplikationen am höchsten – auch deutlich im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 2).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patienten ohne Interventionen (Laser-Fadendurchtrennungen sind enthalten):				
- post-OP Demissio	39/109 (35,8%)	37/101 (36,6 %)	26/51 (51,0 %)	16/34 (47,1 %)
- Zeitraum Demissio bis 4-6 Wochen post-OP	73/109 (67,0 %)	63/101 (62,4 %)	38/51 (74,5 %)	24/34 (70,6 %)

Tabelle 4 Komplikationen im Kurzzeitverlauf

- Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal
- Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen
- Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival
- Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

In Gruppe 4 und vor allem in Gruppe 3 nach subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation war die Interventionsrate im Kurzzeitverlauf nach TET absolut am niedrigsten.

3.5.4 Absolute Erfolgsrate

Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des absoluten Erfolges (Definition unter Punkt 2.5) erfüllten, für jede Gruppe angegeben. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio wiesen in Gruppe 1 24 der 109 Patienten (22,0%), in Gruppe 2 31 der 101 Probanden (30,7%), in Gruppe 3 22 der 51 Teilnehmer (43,1%) und in Gruppe 4 12 der 34 Patienten (35,3%) einen absoluten Erfolg auf. In Gruppe 3 konnte zum einen eine hoch signifikant höhere absolute Erfolgsrate als in Gruppe 1 festgestellt werden ($p=0,0059$), zum anderen war die Erfolgsrate in Gruppe 3 im Vergleich zu allen anderen Gruppe und somit auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 2) am höchsten (Abb. 5).

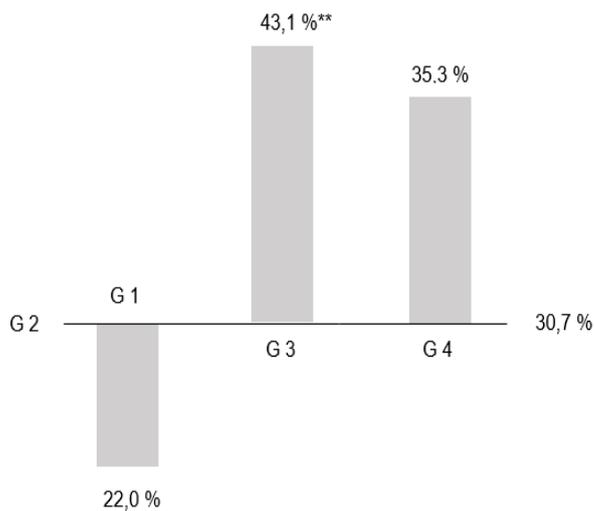


Abb. 5 Absolute Erfolgsrate postoperativ bei Entlassung

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

** $p < 0,01$ Gruppe 3 vs Gruppe 1

Bei Patienten nach subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation nach TET war die absolute Erfolgsrate am höchsten.

Nach 4-6 Wochen post-OP konnte in Gruppe 1 bei 63 der 109 Teilnehmer (57,8%), in Gruppe 2 bei 51 der 101 Patienten (50,5%), in Gruppe 3 bei 34 der 51 Patienten (66,7%) und in Gruppe 4 bei 23 der 34 Teilnehmer (67,6%) ein absoluter Erfolg

ermittelt werden (Tabelle 5). Bezüglich der absoluten Erfolgsrate und der Gruppe konnte zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP kein signifikanter Zusammenhang vermerkt werden. Anzumerken ist jedoch, dass die Gruppen 3 und 4 die höchste absolute Erfolgsrate zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP aufwiesen und die Kontrollgruppe mit nur zirka 50,5% die absolut niedrigste Erfolgsrate.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Erfolgsrate absolut:				
post-OP bis Demissio	24/109 (22,0 %)	31/101 (30,7 %)	22/51 (43,1 %)**	12/34 (35,3 %)
Zeitraum zwischen Demissio bis 4-6 Wochen post-OP	63/109 (57,8 %)	51/101 (50,5 %)	34/51 (66,7 %)	23/34 (67,6 %)

Tabelle 5 Absolute Erfolgsrate im Kurzzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

** $p < 0,01$ Gruppe 3 vs Gruppe 1

Bis 4-6 Wochen postoperativ waren in Gruppe 4 und vor allem in Gruppe 3 die höchsten absoluten Erfolgsraten zu verzeichnen.

3.5.5 Sickerkissenmorphologie

Zur Beurteilung der Sickerkissenmorphologie sind folgende vier Merkmale von besonderer Wichtigkeit: Vaskularisationsstatus, Anzahl an Mikrozysten, Korkenziehergefäßausprägung und das Vorhandensein von Tenonzysten.

3.5.5.1 Vaskularisation

Die Art der Vaskularisation stellt ein wichtiges Kennzeichen der Sickerkissenmorphologie dar. Große Bedeutung wird der Vaskularisation hinsichtlich einer erfolgreichen postoperativen Wundheilung zugeschrieben. In unserer Studie wurden die Stärkegrade der postoperativen Vaskularisation (avaskulär entspricht keiner Vaskularisation, + entspricht einer geringeren, „normalen“ Vaskularisation, ++ entspricht einer vermehrten Vaskularisation bis hin zur Hyperämie) ermittelt und ausgewertet. Den idealen Stärkegrad der postoperativen Vaskularisation stellt dabei

der Grad Vaskularisation + dar. Sowohl ein avaskuläres Sickerkissen, wie auch eine überschießende Vaskularisation ++ stellen Risikofaktoren für den Erhalt der langfristigen Funktionalität des Sickerkissens und einer ungehinderten Kammerwasserpassage über den neugeschaffenen künstlichen Abfluss dar. Im Folgenden werden für den Zeitpunkt post-OP Demissio und 4-6 Wochen post-OP die Anzahl der einzelnen Stärkegrade der Vaskularisation angegeben. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio wiesen in Gruppe 1 elf der 109 Patienten (10,1%) ein avaskuläres Sickerkissen, 92 der 109 Patienten (84,4%) ein Vaskularisation des Stärkegrades + und sechs der 109 Patienten (5,5%) die Vaskularisation von ++ auf. Zum selben Zeitpunkt zeigte sich bei zwei der 101 Patienten (2,0%) der Gruppe 2 ein avaskuläres Sickerkissen, bei 98 der 101 Probanden (97,0%) ein Vaskularisationsgrad von + und bei einem von 101 Teilnehmern (1,0%) ein Stärkegrad von ++. 98,0% der Patienten der Gruppe 3 (50 der 51 Patienten) wiesen zum Zeitpunkt post-OP Demissio eine Vaskularisation von + und einer von 51 Patienten (2,0%) von ++ auf. Ein avaskuläres Sickerkissen fand sich bei keinem der Patienten der Gruppe 3 zu diesem Zeitpunkt. In Gruppe 4 wurde post-OP Demissio bei einem der 34 Patienten (2,9%) ein avaskuläres Sickerkissen, bei 32 der 34 Probanden (94,1%) eine Vaskularisation + und bei einem der 34 Patienten (2,9%) ein Stärkegrad an Vaskularisation von ++ festgestellt.

Bei Entlassung zirka eine Woche nach TET gab es in Gruppe 3 keine Patienten mit avaskulären Sickerkissen – ein Alleinstellungsmerkmal der Gruppe 3. Gruppe 1 hingegen wies signifikant mehr avaskuläres Sickerkissen auf als Gruppe 3 ($p=0,0150$). Gruppe 1 (10,1%) und auch Gruppe 4 (2,9%) hatten sogar mehr Patienten mit avaskulären Sickerkissen als die Kontrollgruppe (2,0%). Die vier Gruppen wurden hinsichtlich der Häufigkeit von Vaskularisation + auf Signifikanz geprüft. Sowohl die Gruppe 2 ($p=0,0078$) hochsignifikant, als auch die Gruppe 3 ($p=0,0322$) signifikant wiesen häufiger Patienten mit einer Vaskularisation von + gegenüber der Gruppe 1 zum Zeitpunkt post-OP Demissio auf. Auch bezüglich der Vaskularisation + übertraf nur die Gruppe 3 die Kontrollgruppe (Gruppe 2), wenn auch nur knapp im Mittelwert. Bemerkenswert war, dass die Mittelwerte in beiden anderen Gruppen (Gruppe 1 und Gruppe 4) bezüglich Vaskularisation + geringer waren als in der Kontrollgruppe. Vergleicht man die Vaskularisation ++ untereinander, so zeigt sich zwar in Gruppe 1 der Maximalwert mit (5,5%), es lagen aber keine signifikanten Unterschiede vor.

Nun werden die Häufigkeiten der einzelnen Vaskularisationsstärkegrade zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP aufgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wiesen in Gruppe 1 16 der 109 Patienten (14,7%) ein avaskuläres Sickerkissen und 93 der 109 Probanden (85,3%) eine Vaskularisation + auf. In Gruppe 2 zeigte sich bei 18 der 101 Studienteilnehmern (17,8%) ein avaskuläres Sickerkissen, bei 80 der 101 Probanden (79,2%) ein Stärkegrad an Vaskularisation von + und bei drei der 101 Patienten (3,0%) eine Vaskularisation von ++. Gruppe 2 war somit die einzige Gruppe in der zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP Patienten mit einer Vaskularisation von ++ festgestellt werden konnten. Von den 51 Patienten der Gruppe 3 zeigten drei Probanden (5,9%) ein avaskuläres Sickerkissen und 48 Teilnehmer (94,1%) einen Vaskularisationsstärkegrad von +. In Gruppe 4 wurde bei drei der 34 Teilnehmer (8,8%) ein avaskuläres Sickerkissen und bei 31 der 34 Probanden (91,2%) eine Vaskularisation von + vermerkt.

Signifikante Unterschiede zwischen der Häufigkeit der Vaskularisation und der Gruppe konnten zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP nicht festgehalten werden. Wie bereits zum Zeitpunkt post-OP Demissio war der Anteil der Patienten mit avaskulären Sickerkissen in Gruppe 3 im Mittel mit 5,8% am niedrigsten, wobei auch in den Gruppen 1 und vor allem in Gruppe 4 der mittlere Prozentsatz avaskulärer Sickerkissen niedriger war als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2). Bezüglich der Vaskularisation + war der Maximalwert in Gruppe 3 zu finden. Aber auch in Gruppe 1 und 4 waren im Mittel mehr Patienten mit Vaskularisation + als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2). Zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP waren nur in der Kontrollgruppe (3,0%) Patienten mit Vaskularisation von ++ festzustellen.

Resümierend für den Zeitraum bis zu 4-6 Wochen post-OP - also für den eigentlichen Zeitraum der Wundheilungsmodulation - zeigt sich ein eindeutig besseres, zum Teil signifikant besseres Ergebnis bezüglich der Vaskularisation des Sickerkissen bei Patienten mit subkonjunktivaler Avastininjektion nach TET (Gruppe 3).

3.5.5.2 Mikrozysten

Das Auftreten von Mikrozysten wurde in unserer Studie als positiver Indikator einer erfolgreichen Sickerkissenfiltration aufgefasst. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio zeigten sich in Gruppe 1 bei 22 der 109 Studienteilnehmern (20,2%), in Gruppe 2 bei 47 der 101 Patienten (46,5%), in Gruppe 3 bei 33 der 51 Probanden (64,7%) und in Gruppe 4 bei fünf der 34 (14,7%) Teilnehmern Mikrozysten. Die Gruppen wurden

hinsichtlich der Rate an Mikrozysten auf Signifikanz verglichen. Gruppe 2 wies dabei im Vergleich zu Gruppe 1 ($p=0,0001$) und Gruppe 4 ($p=0,0009$) eine höchst signifikant, das bedeutet eine schlüssig höhere Mikrozystenrate auf. Auch Gruppe 3 hatte eine höchst signifikant höhere Mikrozystenrate im Vergleich zur Gruppe 1 ($p=0,0001$) und zur Gruppe 4 ($p=0,0001$). Interessant war aber, dass die Patienten der Gruppe 3 auch gegenüber den Probanden der Gruppe 2 ($p=0,0341$) als einzige Gruppe überhaupt eine signifikant höhere Rate an Mikrozysten zum Zeitpunkt post-OP Demissio aufwiesen. Somit konnte in Gruppe 3 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Mikrozysten im Vergleich zu jeder anderen Gruppe dokumentiert werden, was für einen prognostisch günstigen Faktor nach TET spricht. Nach 4-6 Wochen post-OP wurde in Gruppe 1 bei 32 der 109 Patienten (29,4%), in Gruppe 2 bei 43 der 101 Probanden (42,6%), in Gruppe 3 bei 27 der 51 (52,9%) Studienteilnehmern und in Gruppe 4 bei zwei der 34 Patienten (5,9%) das Auftreten von Mikrozysten festgehalten. Auch hier hatte Gruppe 2 eine höhere signifikante Mikrozystenrate gegenüber Gruppe 1 zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP ($p=0,0458$), und zudem konnte sogar gegenüber Gruppe 4 ein höchst signifikant höheres Auftreten von Mikrozysten ermittelt werden ($p=0,0001$). Patienten der Gruppe 1 zeigten hoch signifikant häufiger Mikrozysten als Probanden der Gruppe 4 ($p=0,0050$). Ähnlich wie in Gruppe 2, aber tendenziell ausgeprägter, zeigte sich in Gruppe 3 eine hoch signifikant höhere Rate an Mikrozysten als in Gruppe 1 ($p=0,0040$), und ein höchst signifikant häufigeres Auftreten von Mikrozysten gegenüber Gruppe 4 ($p=0,0001$). Der maximale mittlere Prozentsatz für das Auftreten von Mikrozysten lag wie auch im Zeitraum post-OP Demissio in der Gruppe 3 mit 52,9%.

3.5.5.3 Korkenziehergefäße

Ein wichtiger Indikator für pathologische Veränderungen der Sickerkissenmorphologie sind die Korkenziehergefäße. Das Ausmaß der Korkenzieherausprägung wird mit 0, +, ++, +++ angegeben (0 bedeutet keine Korkenziehergefäße, + bedeutet geringe Anzahl an Korkenziehergefäßen, ++ bedeutet viele Korkenziehergefäße und +++ bedeutet sehr viele Korkenziehergefäße). Im besten Falle sollte ein Sickerkissen ohne Korkenzieher - entspricht der Ausprägung 0 – vorliegen. Im Folgenden werden für die Zeitpunkte bis post-OP Demissio und danach im Intervall zwischen Demissio und 4-6 Wochen post-OP die Anzahl der Korkenzieherausprägung in den jeweiligen Gruppen angegeben.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Korkenziehergefäße n (%) :				
- post-OP Demissio: 0	40/109 (36,7 %)	27/101 (26,7 %)	12/51 (23,5 %)	13/34 (38,2 %)
+	47/109 (43,1 %)	47/101 (46,5 %)	28/51 (54,9 %)	18/34 (52,9 %)
++	22/109 (20,2 %)	23/101 (22,8 %)	11/51 (21,6 %)	3/34 (8,8 %)
+++	0/109 (0%)	4/101 (4,0 %)	0/51 (0 %)	0/34 (0 %)
- post-OP 4-6 Wochen: 0	93/109(85,3%)*****	68/101 (67,3 %)	25/51 (49,0 %)	27/34 (79,4 %)*
+	15/109 (13,8 %)	30/101 (29,7 %)	23/51 (45,1 %)	7/34 (20,6 %)
++	1/109 (0,9 %)	1/101 (1,0 %)	2/51 (3,9 %)	0/34 (0 %)
+++	0/109 (0 %)	2/101 (2,0 %)	1/51 (2,0 %)	0/34 (0 %)

Tabelle 6 Korkenzieherausprägung nach Trabekulektomie

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

* $p < 0,05$ Gruppe 1 vs Gruppe 2 / Gruppe 4 vs Gruppe 3

*** $p < 0,001$ Gruppe 1 vs Gruppe 3

Die Rate an Korkenziehergefäßen war in Gruppe 4 und vor allem in Gruppe 1 signifikant am niedrigsten.

Statistisch wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Rate an Korkenziehergefäße – je niedriger desto besser- untersucht. Diesbezüglich konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt post-OP Demissio festgestellt werden. Jedoch ist festzuhalten, dass die Gruppen 1 mit 36,7% und 4 mit 38,2% prozentual die meisten Patienten post-OP Demissio ohne Korkenziehergefäße aufwiesen. In Gruppe 3 (23,5%) waren Korkenziehergefäße ähnlich niedrig wie in der Kontrollgruppe (Gruppe 2) (26,7%) zu finden. Bezüglich Korkenziehergefäße + hatte Gruppe 1 als einzige Gruppe weniger als die Kontrollgruppe (Gruppe 2) (Tabelle 6). Addiert man die mittleren Prozentzahlen für den Status Korkenziehergefäße 0 und Korkenziehergefäße +, die für eine normal ablaufende Wundheilung typisch sein können, dann ergeben sich folgende Häufigkeiten. Gruppe 2 73,2% (niedrigster Wert aller Gruppen), Gruppe 3 78,4%, Gruppe 1 79,8% und Gruppe 4 91,1% (maximaler Wert aller Gruppen), das heißt bei allen Gruppen liegt ein relativ hoher Prozentsatz vor. Gruppe 2 war die einzige Gruppe mit Korkenziehergefäßausprägung +++.

Zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP wurde in Gruppe 1 eine signifikant niedrigere Korkenziehergefäßrate als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2) ermittelt ($p=0,0141$). Darüber hinaus zeigte sich eine höchst signifikant niedrigere Rate an Korkenziehergefäßen in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 3 ($p=0,0001$) und ebenso war in Gruppe 4 eine signifikant niedrigere Korkenzieherrate im Vergleich zu Gruppe 3 nachzuweisen ($p=0,0359$) (Tabelle 6). Addiert man auch hier zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP die mittleren Prozentwerte für den Status Korkenziehergefäße 0 und Korkenziehergefäße +, dann ergeben sich ähnlich hohe Werte von 94,1% in Gruppe 3, 97,0% in Gruppe 2, 99,1% in Gruppe 1 und 100% in Gruppe 4.

3.5.5.4 Tenonzysten

In unserer Studie wurde die Morphologie des Sickerkissens als möglicher Indikator für erfolgreiche Wundheilung bei allen Patienten auf bestimmte Aspekte untersucht. Zu diesen zählten neben den bereits erwähnten Merkmalen Vaskularisation, Mikrozysten und Korkenziehergefäßen auch das Auftreten von Tenonzysten. Zunächst wird die Häufigkeit der Tenonzysten in den vier Gruppen im Kurzzeitverlauf – bestehend aus den Zeitpunkten post-OP Demissio und 4-6 Wochen post-OP - beschrieben. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio wies nur ein Patient in Gruppe 3 eine Tenonzyste auf.

Nach 4-6 Wochen post-OP entwickelten in Gruppe 2 drei Patienten und in Gruppe 3 ein Patient eine Tenonzyste.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und dem Auftreten von Tenonzysten konnten im Kurzzeitverlauf nicht festgestellt werden. Weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 4 wurden während des Kurzzeitverlaufes Tenonzysten beobachtet. In Gruppe 3 wurden im selben Zeitraum insgesamt zwei Tenonzysten und bei den Patienten der Gruppe 2 drei Tenonzysten dokumentiert, wobei die absoluten Zahlen sehr gering waren.

3.5.6 Wundheilungsscore

Dieser für unsere Studie selbst entwickelte Wundheilungsscore (Definition Punkt 2.5) setzte sich aus den drei wichtigsten für den Erfolg der Behandlung entscheidenden Teilbereichen IOD, Sickerkissen und postoperative Interventionen zusammen. Eine individuell ausreichende IOD-Senkung ist das Hauptziel jeder Trabekulektomie. Dieses Ziel mit einer sehr geringen Rate an Komplikationen und daraus resultierenden Interventionen zu erreichen, ist immer anzustreben und daher fast genauso wichtig wie die Tensiosenkung selbst. Der chirurgische Weg, dieses zu ermöglichen, geht immer über die Schaffung eines durch optimale Modulation der Wundheilung gut und lang funktionierenden Sickerkissens. Indikatormerkmale für balancierte Wundheilung am Sickerkissen können sein: mäßige Vaskularisation (Vaskularisation +), Auftreten von Mikrozysten, wenige bis keine Korkenziehergefäße und keine Tenonzysten. Aufgrund der absolut sehr geringen Anzahl an Tenonzysten nach TET im gesamten Studienverlauf hatte das Merkmal Tenonzysten bei der weiteren differenzierenden Analyse der Wundheilungsmodulation in unserer Studie keinen wesentlichen Einfluss. In Tabelle 7 werden die Mittelwerte mit Standardabweichung der Punkteanzahl für die genannten Teilbereiche und ein Gesamtscore für die Zeitpunkte post-OP Demissio und zwischen Demissio bis 4-6 Wochen post-OP angegeben. Post-OP Demissio wiesen Gruppe 2 ($p=0,0255$) und vor allem Gruppe 3 ($p=0,0339$) mit dem Maximalwert von $3,84 \pm 0,54$ eine durchschnittlich signifikant höhere Punkteanzahl bezüglich des Teilscores IOD als die Gruppe 1 auf.

Post-OP Demissio zeigte sich in Gruppe 2 eine hoch signifikant höhere Punkteanzahl im Teilbereich Sickerkissen als in Gruppe 1 ($p=0,0017$). In Gruppe 3 konnte eine signifikant höhere Punkteanzahl gegenüber Gruppe 4 ($p=0,0110$), im Vergleich zu

Gruppe 1 sogar eine höchst signifikant höhere Punkterate ermittelt werden ($p=0,0002$). Signifikante Unterschiede hinsichtlich dem Teilbereich postoperative Komplikationen/Interventionen und der Gruppe konnten post-OP Demissio nicht dokumentiert werden. Abschließend wurde für jede der vier Gruppen der Gesamtscore bei Demissio berechnet. In Gruppe 2 zeigte sich eine signifikant höhere den Gesamtscore betreffende Punkteanzahl als in Gruppe 1 ($p=0,0138$). Nur Gruppe 3 wies gegenüber allen restlichen Gruppen signifikante Zusammenhänge unterschiedlicher Ausprägung auf. So konnte in Gruppe 3 eine signifikant höhere Punkteanzahl bezüglich des Gesamtscores im Vergleich zu Gruppe 4 festgehalten werden ($p=0,0131$). Außerdem wiesen die Patienten der Gruppe 3 gegenüber den Probanden der Gruppe 2 ($p=0,0058$) eine hoch signifikant höhere, im Vergleich zu den Studienteilnehmern der Gruppe 1 ($p=0,0001$) sogar eine höchst signifikant höhere Punkterate im Gesamtscore auf.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP in gleicher Weise aufgeführt. Signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP ergaben sich hinsichtlich des Teilscore IOD nicht. Allerdings wurde in Gruppe 3 ($3,73 \pm 0,80$) die höchste Punkteanzahl im Teilbereich IOD festgestellt.

In Gruppe 3 ($2,90 \pm 0,76$) wurde die höchste Punktzahl im Teilbereich Sickerkissen vermerkt – signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht ermittelt werden.

Im Teilscore postoperative Komplikationen/Interventionen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bezüglich des Gesamtscores zum Zeitpunkt 4-6 Wochen post-OP hatte Gruppe 3 die durchschnittlich höchste Anzahl an Punkten (Tabelle 7). Es ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Zusammenhänge hinsichtlich der Gruppe und dem Gesamtscore zu diesem Zeitpunkt.

Tabelle 7 zeigt die Werte des Wundheilungsscores im Kurzzeitverlauf:

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Punkteanzahl: MW ± SD				
IOD:				
- post-OP Demissio	3,28 ± 1,26	3,64 ± 0,87*	3,84 ± 0,54*	3,29 ± 1,19
- 4-6 Wochen post-OP	3,50 ± 0,99	3,35 ± 1,10	3,73 ± 0,80	3,59 ± 1,08
Sickerkissen:				
- post-OP Demissio	2,26 ± 0,99	2,67 ± 0,72**	2,84 ± 0,70*****	2,41 ± 0,78
- 4-6 Wochen post-OP	2,85 ± 0,90	2,68 ± 1,01	2,90 ± 0,76	2,68 ± 0,81
Post-OP Interventionen:				
- post-OP Demissio	2,51 ± 1,26	2,48 ± 1,33	2,90 ± 1,22	2,82 ± 1,22
- 4-6 Wochen post-OP	3,25 ± 1,15	3,01 ± 1,40	3,18 ± 1,51	3,35 ± 1,07
Gesamtscore:				
- post-OP Demissio	8,06 ± 2,09	8,79 ± 1,77*	9,59 ± 1,53******	8,53 ± 2,12
- 4-6 Wochen post-OP	9,61 ± 2,06	9,04 ± 2,35	9,80 ± 2,02	9,62 ± 2,00

Tabelle 7 Wundheilungsscore im Kurzzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

IOD: * p<0,05 Gruppe 2 vs Gruppe 1 / Gruppe 3 vs Gruppe 1

Sickerkissen: * p<0,05 Gruppe 3 vs Gruppe 4

** p<0,01 Gruppe 2 vs Gruppe 1

*** p<0,001 Gruppe 3 vs Gruppe 1

Gesamtscore: * p<0,05 Gruppe 2 vs Gruppe 1 / Gruppe 3 vs Gruppe 4

** p<0,01 Gruppe 3 vs Gruppe 2

*** p<0,001 Gruppe 3 vs Gruppe 1

Den Patienten in Gruppe 3 nach subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation nach TET konnten insgesamt und zum Teil signifikant hohe Wundheilungsscorepunkte zugewiesen werden.

3.6 Datenerhebung Langzeitverlauf – 6 ± 1 Monate bis 12 ± 1,5 Monate postoperativ

Statistisch signifikante Werte im Langzeitverlauf waren nur sehr vereinzelt auffallend, Tendenzen hingegen deutlich. Das Problem im Langzeitverlauf waren die sinkenden Patientenzahlen in allen Gruppen, vor allem in der Gruppe 4, bei der nach einem Jahr keine Werte mehr zur Verfügung standen. Die Daten wurden nur in der Abteilung der Augenheilkunde der Universitätsklinik Regensburg wegen der vergleichenden Beurteilbarkeit der Parameter durch selektive Untersucher erhoben. Die Wiedervorstellungshäufigkeit der Patienten nahm aber im Studienverlauf merklich ab.

3.6.1 Bestkorrigierter Visus

Die Mittelwerte mit Standardabweichung des bestkorrigierten Visus wurden in der jeweiligen Gruppe berechnet und in der Einheit log(MAR) angegeben. Zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate post-OP betrug der durchschnittliche Visus in Gruppe 1 $0,254 \pm 0,254$ log(MAR), in Gruppe 2 $0,368 \pm 0,288$ log(MAR) in Gruppe 3 $0,304 \pm 0,240$ log(MAR) und in Gruppe 4 $0,330 \pm 0,316$ log(MAR). Signifikante Zusammenhänge zwischen der Gruppe und dem bestkorrigierten Visus zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate post-OP konnten nicht ermittelt werden. Nach 12 ± 1,5 Monaten post-OP wurde in Gruppe 1 ein durchschnittlicher Visus von $0,347 \pm 0,240$ log(Mar), in Gruppe 2 von $0,315 \pm 0,289$ log(Mar) und in Gruppe 3 von $0,407 \pm 0,288$ log(MAR) dokumentiert (Tabelle 8). Signifikante Unterschiede zu diesem Zeitpunkt hinsichtlich des bestkorrigierten Visus wurden nicht festgestellt. Die Visuswerte stiegen grundsätzlich in allen vier Gruppen nach Trabekulektomie nach anfänglichem Abfall in ähnlicher Weise wieder an.

3.6.2 Augeninnendruck

3.6.2.1 Tensio-Verlauf

Nach 6 ± 1 Monaten postoperativ lag der durchschnittliche Augeninnendruck in Gruppe 1 bei $11,79 \pm 3,31$ mmHg, in Gruppe 2 bei $11,09 \pm 4,30$ mmHg, in Gruppe 3 bei $11,32 \pm 4,12$ mmHg und in Gruppe 4 bei $10,50 \pm 3,02$ mmHg. Bezüglich Augeninnendruck und Gruppe konnte zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied mehr ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt 12 ± 1,5 Monate postoperativ betrug die Tensio in Gruppe 1

11,83 ± 3,74 mmHg, in Gruppe 2 11,03 ± 4,06 mmHg und in Gruppe 3 10,73 ± 2,53 mmHg (Tabelle 8). Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gruppe und dem Augeninnendruck zu Zeitpunkt 12 ± 1,5 Monate, wobei in Gruppe 3 nach einem Jahr im Mittel der niedrigste Augeninnendruck zu messen war. Festzuhalten war jedoch, dass in allen vier Gruppen ein konstant niedriger, für den Erfolg einer TET maßgeblich ausschlaggebender Augeninnendruck im Langzeitverlauf zu verzeichnen ist. Somit bewirkte die TET einerseits unmittelbar nach der Operation eine deutliche Augendruckreduzierung und ermöglichte andererseits eine permanent zufriedenstellende Drucksituation im Langzeitverlauf.

3.6.2.2 Relativer IOD-Erfolg

Im Folgenden wird die Anzahl an Patienten der jeweiligen Gruppe, bei denen ein relativer IOD-Erfolg (Definition Punkt 2.5) zu den beiden Zeitpunkten des Langzeitverlaufes nachgewiesen wurde, angegeben. Zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate post-OP zeigten in Gruppe 1 30 der 38 Patienten (78,9%), in Gruppe 2 37 der 46 Probanden (80,4%), in Gruppe 3 19 der 22 Studienteilnehmer (86,4%) und in Gruppe 4 sechs der sechs Patienten (100%) einen relativen IOD-Erfolg. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Patienten mit relativem IOD-Erfolg und der Gruppe konnte zu diesem Zeitpunkt nicht vermerkt werden. Jedoch in Gruppe 3 konnte – unter Vorbehalt, da die Fälle der Gruppe 4 statistisch nicht hinreichend auswertbar waren – die höchste Rate an Patienten mit einem relativen IOD-Erfolg nach 6 ± 1 Monate dokumentiert werden.

Nach 12 ± 1,5 Monaten post-OP konnte in Gruppe 1 bei 8 der 12 Probanden (66,7%) und in Gruppe 2 bei 26 der 33 Teilnehmer (78,8%) einen relativen IOD-Erfolg festgestellt werden. In Gruppe 3 zeigten alle der 22 Patienten (100%) einen relativen IOD-Erfolg zu diesem Zeitpunkt (Tabelle 8). Patienten der Gruppe 3 wiesen eine signifikant höhere relative IOD-Erfolgsrate gegenüber Probanden der Gruppe 1 ($p=0,0107$) und der Kontrollgruppe (Gruppe 2) ($p=0,0340$) auf, das heißt, noch nach einem Jahr war bei Trabekulektomie mit subkonjunktivaler Avastininjektion im Vergleich zur intravitrealen Avastin-Applikationsform als auch gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe 2) eine signifikant drucksenkende Wirkung immer noch nachzuweisen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Bestkorrigierter Visus: log(MAR) – im Verlauf				
- post-OP 6±1 Mo.	0,254 ± 0,254	0,368 ± 0,288	0,304 ± 0,240	0,330 ± 0,316
- post-OP 12±1,5 Mo.	0,347 ± 0,240	0,315 ± 0,289	0,407 ± 0,288	/
IOD-Verlauf: mmHG				
- post-OP 6±1 Mo.	11,79 ± 3,31	11,09 ± 4,30	11,32 ± 4,12	10,50 ± 3,02
- post-OP 12±1,5 Mo.	11,83 ± 3,74	11,03 ± 4,06	10,73 ± 2,53	/
Relativer IOD-Erfolg:				
- post-OP 6±1 Mo.	30/38 (78,9 %)	37/46 (80,4 %)	19/22 (86,4 %)	6/6 (100 %)
- post-OP 12±1,5 Mo.	8/12 (66,7 %)	26/33 (78,8 %)	22/22 (100 %)*	/

Tabelle 8 Visus und Tensio-Verlauf im Langzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

* $p < 0,05$ Gruppe 3 vs Gruppe 1 und Gruppe 2

Im Langzeitverlauf nach circa einem Jahr war der relative IOD-Erfolg bei Patienten mit subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation nach TET (Gruppe 3) signifikant am größten.

3.6.3 Postoperative Komplikationen/Interventionen

Eine weitere Einflussgröße des Erfolges einer Trabekulektomie stellt die Anzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen im Langzeitverlauf dar. Im Anschluss werden die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen/Interventionen für die beiden Zeitpunkte des Langzeitverlaufes angegeben. Nach 6 ± 1 Monaten wurde postoperativ bei den 38 Patienten der Gruppe 1 sieben mal eine Laser-Fadendurchtrennung, eine Naht am Skleradeckel, eine sonstige Sickerkissenrevision und eine Linsenläsion dokumentiert. Die Anzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen setzte sich bei der aus 46 Patienten bestehenden Gruppe 2 aus zwölf Laser-Fadendurchtrennungen, vier Nähten am Skleradeckel, drei Healon-Injektionen in die Vorderkammer und zwei sonstigen Sickerkissenrevisionen zusammen. Zum selben Zeitpunkt gestaltete sich die Anzahl der

Komplikationen/Interventionen in der aus 22 Probanden bestehenden Gruppe 3 wie folgt: sieben mal Laser-Fadendurchtrennung, eine Sickerkissenrevision und zwei Linsenläsionen. In Gruppe 4 wurden bei den sechs Patienten zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate postoperativ keine Komplikationen/Interventionen vermerkt. Nach $12 \pm 1,5$ Monaten postoperativ wurden bei den zwölf Patienten der Gruppe 1 zwei Laser-Fadendurchtrennungen dokumentiert. In Gruppe 2 wurden zum selben Zeitpunkt bei den 33 verbleibenden Patienten zwei Laser-Fadendurchtrennungen, eine Sickerkissenrevision, eine Vorderkammerläsion und vier Linsenläsionen vermerkt. Die Anzahl der postoperativen Komplikationen/Interventionen setzte sich bei den 22 Patienten der Gruppe 3 aus drei Laser-Fadendurchtrennungen, eine Naht am Skleradeckel, drei sonstigen Sickerkissenrevisionen und drei Linsenläsionen zusammen.

Signifikante Unterschiede zwischen der Anzahl der einzelnen postoperativen Komplikationen/Interventionen und der Gruppe konnten weder zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate postoperativ, noch zum Zeitpunkt $12 \pm 1,5$ Monate festgehalten werden. In allen Gruppen mit Avastinapplikation waren im Durchschnitt fast immer weniger invasiv operative Interventionen notwendig im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 2).

3.6.3.1 Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im Langzeitverlauf

Ebenso wie im Kurzzeitverlauf wurden in unserer Studie auch jene Patienten der vier Gruppen ohne jegliche Komplikationen beziehungsweise Interventionen im Langzeitverlauf ermittelt. Nach 6 ± 1 Monaten postoperativ lag der prozentuale Anteil an Patienten ohne Komplikationen/Interventionen in Gruppe 1 bei 76,3% (29 der 38 Probanden), in Gruppe 2 bei 76,1% (35 der 46 Probanden), in Gruppe 3 bei 72,7% (16 der 22 Probanden) und in Gruppe 4 bei 100% (sechs der sechs Probanden). Nach $12 \pm 1,5$ Monaten postoperativ zeigten in Gruppe 1 elf der zwölf Patienten (91,7%), in Gruppe 2 26 der 33 Studienteilnehmer (78,8%) und in Gruppe 3 16 der 22 Probanden (72,7%) keine postoperativen Komplikationen/Interventionen (Tabelle 9).

Da die Anzahl der Komplikationen/Interventionen grundsätzlich niedrig war, konnte zu den beiden Zeitpunkten des Langzeitverlaufes keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl an Patienten ohne postoperative Komplikationen/Interventionen und der Gruppe ermittelt werden.

3.6.3.2 Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im gesamten postoperativen Verlauf

Einen weiteren interessanten Aspekt stellen diejenigen Patienten, welche in ihrer gesamten postoperativen Versorgung keine einzige Komplikation oder Intervention aufwiesen, dar. In Gruppe 1 blieben 21 der 109 Probanden (19,3%) ohne postoperative Komplikation/Intervention. In Gruppe 2 konnten bei 19 der 101 Patienten (18,8%) postoperative Komplikationen/Interventionen vermieden werden. 16 der 51 Teilnehmer (31,4%) der Gruppe 3 und 14 der 34 Patienten (41,2%) der Gruppe 4 zeigten in ihrer gesamten postoperativen Behandlung keine einzige Komplikation oder Intervention (Tabelle 9).

Zwar ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Patienten ohne Komplikationen/Interventionen im gesamten postoperativen Verlauf und der Gruppe, so ist jedoch anzumerken, dass in Gruppen 3 und 4 eine merklich höhere prozentuale Rate an eben solchen Patienten im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 (Kontrollgruppe) zu verzeichnen war. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass Avastininjektionen nach Trabekulektomie – vor allem subkonjunktival und intracamerale – die Anzahl postoperativer Komplikationen auch gegenüber Patienten ohne Avastinapplikation (Gruppe 2) tendenziell senken.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Patienten ohne Komplikationen:				
- post-OP 6±1 Mo.	29/38 (76,3%)	35/46 (76,1 %)	16/22 (72,7 %)	6/6 (100,0 %)
- post-OP 12±1,5 Mo.	11/12 (91,7 %)	26/33 (78,8 %)	16/22 (72,7 %)	/
- insgesamt ohne Komplikation post-OP im Kurz- und Langzeitverlauf	21/109 (19,3 %)	19/101 (18,8 %)	16/51 (31,4 %)	14/34 (41,2 %)

Tabelle 9 Komplikationen im Langzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracamerale

Keine signifikanten Unterschiede, aber in Gruppe 3 und auch in Gruppe 4 waren die meisten Patienten ohne Komplikation/Intervention im Studienverlauf.

3.6.4 Absolute Erfolgsrate

Zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate post-OP wiesen in Gruppe 1 25 der 38 Probanden (65,8%), in Gruppe 2 31 der 46 Teilnehmer (67,4%), in Gruppe 3 16 der 22 Patienten (72,7%) und in Gruppe 4 sechs der sechs Studienteilnehmer (100%) einen absoluten Erfolg auf.

Nach $12 \pm 1,5$ Monaten postoperativ wurde in Gruppe 1 bei acht der zwölf Patienten (66,7%), in Gruppe 2 bei 21 der 33 Teilnehmern (63,6%) und in Gruppe 3 bei 16 der 22 Probanden (72,7%) ein absoluter Erfolg dokumentiert (Tabelle 10).

Zu beiden Zeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gruppe und der absoluten Erfolgsrate ermittelt werden. Lässt man zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate postoperativ die Gruppe 4 aufgrund geringer, statistisch nicht zu verifizierender Patientenzahl außer Acht, so zeigte sich, dass Gruppe 3 im Mittel zu beiden Zeitpunkten mehr Patienten mit einem absoluten Erfolg aufzuweisen hatte als die Gruppen 1 und 2 (Kontrollgruppe).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Erfolgsrate absolut:				
- post-OP 6 ± 1 Mo.	25/38 (65,8 %)	31/46 (67,4 %)	16/22 (72,7 %)	6/6 (100 %)
- post-OP $12 \pm 1,5$ Mo.	8/12 (66,7 %)	21/33 (63,6 %)	16/22 (72,7 %)	/

Tabelle 10 Absolute Erfolgsrate im Langzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

Keine signifikanten Unterschiede, tendenziell war in Gruppe 3 die absolute Erfolgsrate am höchsten.

3.6.5 Sickerkissenmorphologie

3.6.5.1 Vaskularisation

Ebenso wie im Kurzzeitverlauf wurden in unserer Studie die Stärkegrade der Vaskularisation (avaskulär entspricht keiner Vaskularisation, + entspricht einer indifferenten, „normalen“ Vaskularisation, ++ entspricht einer vermehrten Vaskularisation bis hin zur Hyperämie) im Langzeitverlauf festgehalten. Angestrebt wurde wieder ein Vaskularisationsgrad von +. Zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate wurde in

Gruppe 1 bei fünf der 38 Patienten (13,2%) ein avaskuläres Sickerkissen und bei 33 der 38 Probanden (86,8%) eine Vaskularisation von + festgestellt. Gleichzeitig zeigte sich in Gruppe 2 bei zehn der 46 Studienteilnehmern (21,7%) eine avaskuläre Sickerkissensituation und bei 36 der 46 Patienten (78,3%) ein Vaskularisationsstärkegrad von +. Zum selben Zeitpunkt wiesen in Gruppe 3 drei der 22 Teilnehmer (13,6%) ein avaskuläres Sickerkissen und bei 19 der 22 Probanden (86,4%) konnte ein Stärkegrad der Vaskularisation von + dokumentiert auf. In Gruppe 4 wurde bei einem der sechs Patienten (16,7%) eine avaskuläre Sickerkissenmorphologie und bei fünf der sechs Patienten (83,3%) eine Vaskularisation + dokumentiert. Signifikanzen zwischen der Vaskularisation und der Gruppe zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate konnten nicht ermittelt werden. Jedoch zeigte sich, dass alle drei Avastingruppen – Gruppe 1,3 und 4 – im Mittel weniger Patienten mit einem avaskulären Sickerkissen aufwiesen als die Kontrollgruppe (Gruppe 2). Außerdem wies zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate postoperativ erfreulicherweise keine der vier Gruppe eine überschießende Vaskularisation von ++ auf.

Nach $12 \pm 1,5$ Monaten wurde in Gruppe 1 bei vier der zwölf Patienten (33,3%) ein avaskuläres Sickerkissen und bei acht der zwölf Probanden (66,7%) ein Vaskularisationsstärkegrad von + vermerkt. In Gruppe 2 zeigte sich bei zehn der 33 Studienteilnehmern (30,3%) eine avaskuläre Sickerkissensituation und bei 23 der 33 Patienten (69,7%) eine Vaskularisation von +. Gleichzeitig wiesen in Gruppe 3 vier der 22 Teilnehmer (18,2%) ein avaskuläres Sickerkissen und 18 der 22 Probanden (81,8%) eine Vaskularisation von + auf. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe und der Vaskularisation konnte zum Zeitpunkt $12 \pm 1,5$ Monate nicht festgehalten werden. Anzumerken ist, dass in Gruppe 3 der höchste prozentuale Anteil an Patienten mit Vaskularisation + (81,8%) vorzufinden war.

3.6.5.2 Mikrozysten

Nach 6 ± 1 Monaten postoperativ wiesen in Gruppe 1 sechs der 38 Probanden (15,8%), in Gruppe 2 16 der 46 Studienteilnehmer (34,8%) und in Gruppe 3 sechs der 22 Patienten (27,3%) Mikrozysten auf. Zu diesem Zeitpunkt konnte bei den sechs verbliebenen Patienten der Gruppe 4 keine Mikrozyste nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt $12 \pm 1,5$ Monate postoperativ wurde in Gruppe 1 bei einem der zwölf Patienten (8,3%), in Gruppe 2 bei acht der 33 Teilnehmer (24,2%) und in Gruppe 3 bei acht der 22 Probanden (36,4%) Mikrozysten dokumentiert. Signifikante

Unterschiede hinsichtlich dem Auftreten von Mikrozysten und der Gruppe konnten zu beiden Zeitpunkten des Langzeitverlaufes nicht ermittelt werden. Im Langzeitverlauf kamen in Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2 (Kontrollgruppe) und vor allem der Gruppe 3 deutlich weniger Mikrozysten vor.

3.6.5.3 Korkenziehergefäße

Auch die Häufigkeit der unterschiedlichen Korkenziehergefäßausprägung (0 bedeutet keine Korkenziehergefäße, + bedeutet geringe Anzahl an Korkenziehergefäßen, ++ bedeutet viele Korkenziehergefäße und +++ bedeutet sehr viele Korkenziehergefäße) wurde zu beiden Zeitpunkten des Langzeitverlaufes dokumentiert. Zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate post-OP wurde in Gruppe 1 bei 34 der 38 Patienten (89,5%) eine Korkenzieherausprägung von 0 und bei vier der 38 Probanden (10,5%) ein Korkenziehermerkmal + festgehalten. In Gruppe 2 zeigten 44 der 46 (95,7%) Probanden eine Korkenziehergefäßsituation von 0 und zwei der 46 Patienten (4,3%) von +. Zum selben Zeitpunkten wiesen in Gruppe 3 21 der 22 Studienteilnehmer (95,5%) eine Korkenzieherausprägung von 0 und einer der 22 Patienten (4,5%) von ++ auf. Gleichzeitig wurde bei allen sechs Patienten (100%) der Gruppe 4 ein Korkenziehermerkmal von 0 vermerkt. Signifikanzen hinsichtlich der Korkenziehergefäßrate und der Gruppe konnten zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate nicht ermittelt werden. Erfreulicherweise war - mit Ausnahme eines Patienten der Gruppe 3 – zu diesem Zeitpunkt in keiner der vier Gruppen ein Patient mit einer Korkenziehergefäßausprägung von ++ oder +++ vorzufinden.

Nach $12 \pm 1,5$ Monaten postoperativ zeigten alle zwölf Probanden (100%) der Gruppe 1 eine Korkenziehergefäßsituation von 0. In Gruppe 2 wiesen 31 der 33 Patienten (93,9%) eine Korkenziehergefäßausprägung von 0 und 2 der 33 Teilnehmer (6,1%) von + auf. Gleichzeitig wurde in Gruppe 3 bei 20 der 22 Patienten (90,9%) eine Korkenziehersituation von 0 und bei 2 der 22 Probanden (9,1%) von + vermerkt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Korkenziehergefäßrate und der Gruppe zu diesem Zeitpunkt. Nach $12 \pm 1,5$ Monaten postoperativ war der Korkenziehergefäßstatus ++ oder +++ nicht mehr vorliegend – kein Patient der verbliebenen drei Gruppen zeigte diese Korkenziehergefäßausprägungen.

3.6.5.4 Tenonzysten

Im Langzeitverlauf wurden zum Zeitpunkt 6 ± 1 Monate postoperativ in Gruppe 1 eine, in Gruppe 2 zwei und in Gruppe 3 drei Tenonzysten vermerkt. Zum Zeitpunkt $12 \pm 1,5$ Monate postoperativ hatten lediglich zwei Patienten in Gruppe 2 eine Tenonzyste. Signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl an Tenonzysten zu den beiden Zeitpunkten des Langzeitverlaufes und der Gruppe konnten nicht festgestellt werden, aber in Gruppe 4 trat zu keinem Zeitpunkt - post-OP Demissio, 4-6 Wochen post-OP und 6 ± 1 Monate post-OP - eine Tenonzyste auf. Die Gesamtanzahl der Tenonzysten im Kurzzeit- und Langzeitverlauf waren im Vergleich zur Anzahl aller durchgeführten Trabekulektomien verschwindend gering.

3.6.6 Wundheilungsscore

Das Vorgehen hinsichtlich der Berechnung und Ermittlung des Wundheilungsscores im Langzeitverlauf stimmt im Wesentlichen mit dem Vorgehen im Kurzzeitverlauf (3.5.5; Definition Wundheilungsscore unter Punkt 2.5) überein. Die erhaltenen Daten sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Nach circa einem halben Jahr postoperativ konnten weder in einem der drei Teilbereiche - IOD, Sickerkissen und postoperative Interventionen – noch im Gesamtscore signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ermittelt werden. Vernachlässigt man aufgrund geringer Fallzahlen die Gruppe 4, so ist festzustellen, dass Gruppe 3 in zwei der drei Teilbereichen (IOD und Sickerkissen) und im Gesamtscore eine höhere durchschnittliche Punkteanzahl gegenüber der Gruppe 1 und der Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2) aufwies.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei verbliebenen Gruppen konnten im Langzeitverlauf nach circa einem Jahr postoperativ weder in einem der drei Teilbereiche und noch im Gesamtscore festgestellt werden. Gruppe 3 zeigte in zwei der drei Teilscores (IOD und Sickerkissen) und im Gesamtscore zum Zeitpunkt $12 \pm 1,5$ Monate postoperativ höhere durchschnittlichere Punktwerte als Gruppe 1 und Gruppe 2 (Kontrollgruppe).

Tabelle 11 zeigt die Werte des Wundheilungsscores im Langzeitverlauf

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Punkteanzahl: MW ± SD				
IOD:				
- post-OP 6±1 Monate	3,58 ± 0,83	3,52 ± 1,05	3,64 ± 1,00	4,00 ± 0,00
- post-OP 12±1,5 Monate	3,33 ± 0,98	3,52 ± 1,00	4,00 ± 0,00	/
Sickerkissen:				
- post-OP 6±1 Monate	2,79 ± 0,81	2,87 ± 1,05	2,95 ± 0,84	2,67 ± 0,82
- post-OP 12±1,5 Monate	2,42 ± 1,08	2,58 ± 1,06	2,91 ± 1,15	/
Post-OP Interventionen:				
- post-OP 6±1 Monate	3,42 ± 1,13	3,32 ± 1,27	3,36 ± 1,14	4,00 ± 0,00
- post-OP 12±1,5 Monate	3,83 ± 0,58	3,45 ± 1,15	3,18 ± 1,47	/
Gesamtscore:				
- post-OP 6±1 Monate	9,79 ± 1,88	9,57 ± 2,18	9,95 ± 1,94	10,67 ± 0,82
- post-OP 12±1,5 Monate	9,58 ± 1,83	9,55 ± 1,94	10,09±2,33	/

Tabelle 11 Wundheilungsscore im Langzeitverlauf

Gruppe 1 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intravitreal

Gruppe 2 = TET + MMC (= Kontrollgruppe) – keine Bevacizumab-Injektionen

Gruppe 3 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion subkonjunktival

Gruppe 4 = TET + MMC + Bevacizumab-Injektion intracameral

Im Langzeitverlauf zeigten sich Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

Die Frage nach Modulationsvarianten der Wundheilung und deren Auswirkungen nach Trabekulektomie basierend auf drei verschiedenen Bevacizumabapplikationsformen überprüft an klinisch wichtigen Parametern war initiiert für das Studiendesign dieser Untersuchung.

Die positiv modulatorischen Effekte auf die Wundheilung nach Trabekulektomie von Bevacizumab sind hinreichend dokumentiert^{12,26,32,35}. Darüber hinaus haben Bergen, Vanderwalle et al. zeigen können, dass Bevacizumab durch nicht selektive VEGF-Hemmung bezüglich okulärer Narbenreduktion wirksamer ist als selektive Hemmung von VEGF 165³³.

Diese retrospektive Studie geht der Frage nach, welche Bevacizumab (Avastin) Applikationsform – intravitreal, subkonjunktival oder intracameral – die beste Erfolgsrate nach Trabekulektomie mit MMC und postoperativen 5-FU-Injektionen in den ersten Wochen nach TET beziehungsweise im Langzeitverlauf hat. Damit ist diese Studie, unseres Wissens die derzeit einzige, die gleichzeitig die Bevacizumabapplikationsformen untereinander und mit einer Kontrollgruppe ohne Bevacizumabapplikation bei hoher Fallzahl (295 Fälle) miteinander verglichen hat. Der Schlüssel zum Erfolg einer TET liegt nicht zuletzt im präoperativen Zustand der Konjunktiva⁷, der Glaukomform und natürlich der postoperativen Nachsorge¹¹. Bezüglich Glaukomformen, Operationen vor TET und postoperativen standardisierter Nachsorge ergeben sich zwischen allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, sodass alle Gruppen dahingehend gleiche Voraussetzungen aufweisen. Die drei verschiedenen Applikationsformen von Bevacizumab hatten in unserer Studie unterschiedliche Effekte auf IOD-Senkung, Komplikationsrate, Erfolgsrate, Sickerkissenmorphologie und Wundheilungsscore in den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten nach TET.

4.1 5-FU-Injektionen

Zwei interessante Aspekte konnten gezeigt werden. Zum einen wurden in der Kontrollgruppe (Gruppe 2) signifikant weniger 5-FU-Injektionen durchgeführt als in Gruppe 1 und Gruppe 4. Zum anderen wurden in Gruppe 3 hoch signifikant weniger 5-FU-Injektionen verabreicht als in der Kontrollgruppe (Gruppe 2). Somit erhielten die

Patienten der Gruppe 3 die absolut signifikant niedrigste Anzahl an 5-FU-Injektionen aller Gruppen.

Freiberg et al.¹² zeigten in ihrer retrospektiven Studie eine signifikante Reduzierung der 5-FU-Injektionen durch Anwendung von Bevacizumab subkonjunktival. Bei 61 Trabekulektomien konnte die Anzahl der 5-Fluoruracil-Injektionen postoperativ bei Gabe von Bevacizumab subkonjunktival auf $2,4 \pm 3,08$ reduziert werden. In unserer Studie konnten diese Daten verifiziert und ergänzt werden. In Gruppe 3 (subkonjunktivale Bevacizumabapplikation) wurde die absolut signifikant niedrigste Anzahl aller Gruppen an 5-Fluoruracil-Injektionen verabreicht – $1,76 \pm 2,06$, sogar hoch signifikant weniger als in der Gruppe 2 (Kontrollgruppe). Wohingegen bei intravitrealer (Gruppe 1) und intracameraler (Gruppe 4) Bevacizumabapplikation signifikant mehr 5-Fluoruracil-Injektionen appliziert wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ist aber auch zu berücksichtigen, dass nur in Gruppe 3 zu den 5-FU-Injektionen postoperativ additiv subkonjunktivale Avastin-Injektionen gegeben wurden.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die relativ niedrige Anzahl an 5-FU-Injektionen in der Kontrollgruppe unserer Studie sich aus der historischen Tatsache erklärt, dass die Patienten der Kontrollgruppe bereits 2012 bis 2013 – also am Beginn des Erfassungszeitraumes – operiert wurden. Zu dieser Zeit wurden die Kriterien für 5-FU-Injektionen nach Trabekulektomie noch höher gesetzt, somit war man mit der Verabreichung von 5-FU-Injektionen nach Trabekulektomie grundsätzlich zurückhaltender.

Die wichtigsten Kriterien für den dauerhaften Erfolg einer Trabekulektomie sind ausreichende und andauernde IOD-Senkung bei wenig auftretenden postoperativen Komplikationen und Interventionen. Bei den Interventionen nach TET ist zwischen laseroperativen und chirurgisch operativen Eingriffen zu differenzieren. Die invasiv operativen sind die für die Nachsorge nach TET entscheidenden Interventionen, mit deutlich erhöhten allgemeinen Risiken – Blutung, Infektion, erneute Narbenbildung, Sekundärkomplikationen, eventuell stationärer Krankenhausaufenthalt, vermehrte Nachsorgetermine – und letztendlich mit dem Potenzial die Lebensqualität der Patienten nachhaltig negativ beeinflussen zu können.

4.2 Augeninnendruck-Vergleich

Aber zunächst stehen die IOD-Daten zur Diskussion. Bei Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zirca eine Woche nach TET hatten die Patienten der Gruppe 3 nach subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion im Durchschnitt den niedrigsten Augeninnendruck - hoch signifikant niedriger in Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 4. Eine Woche postoperativ zeigte Gruppe 3 eine hoch signifikant höhere relative IOD-Erfolgsrate im Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 4.

Zudem hatte die Gruppe 2 (Kontrollgruppe) eine signifikant höhere relative IOD-Erfolgsrate als Gruppe 1.

Somit war nach subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion in Vergleich zu intravitrealer und intracameraler Bevacizumabinjektion der relative IOD-Erfolg nach Trabekulektomie im Kurzzeitverlauf am höchsten.

Auch nach zirca einem Jahr nach Trabekulektomie hatte Gruppe 3 eine signifikant höhere relative IOD-Erfolgsrate in Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 2, das heißt subkonjunktivale Bevacizumabinjektionen in Vergleich zu allen zu diesem Zeitpunkt statistisch auswertbarer Gruppen weisen die signifikant beste Augeninnendrucksenkung während der gesamten Studienzeit auf.

Grewal et al¹⁶ berichtet bei einer kleinen Fallzahl von 12 Augen bei subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation von einer mittleren Drucksenkung von 52% nach TET in 92% der Fälle. In der Gruppe 3 unserer Studie mit subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation konnten die Ergebnisse obiger Studie bestätigt werden – 62,0% mittlere Drucksenkung bei 92,2% Patienten mit relativem IOD-Erfolg. In Gruppe 3 waren zum Beobachtungszeitpunkt post-OP Demissio hochsignifikant niedrigere Tensiwerte zu messen als in Gruppe 1 und Gruppe 4. Diese effektive und zum anderen langanhaltende relativen IOD-Senkung zeigt sich auch beim Vergleich der Werte aller Gruppen bezüglich relativen IOD-Erfolg. Sowohl im Kurzzeitverlauf (post-OP Demissio) als auch im Langzeitverlauf ($12 \pm 1,5$ Monate postoperativ) waren in Gruppe 3 signifikant hohe IOD-Erfolgsraten zu dokumentieren. Im Kurzzeitverlauf war Gruppe 3 bezüglich relativen IOD-Erfolg mit einem Höchstwert von 92,2% sowohl der Gruppe 1 als auch der Gruppe 4 hoch signifikant überlegen, wobei Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere relative IOD-Erfolgsrate aufwies. Im Langzeitverlauf ($12 \pm 1,5$ Monate postoperativ) lag bei Gruppe 3 der relative IOD-Erfolg bei 100%, zudem hatte Gruppe 3 sowohl gegenüber

Gruppe 1 als auch gegenüber der Kontrollgruppe einen signifikant höheren relativen IOD-Erfolg. Cem Ozgonul ²⁹ stellte in einer tierexperimentellen Studie ebenfalls die effektive Wirkung von subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation gegenüber intravitrealer Bevacizumabapplikation hinsichtlich besserer und länger anhaltender IOD-Senkung fest.

Dies führt zu folgenden Fazit bezüglich der IOD-Senkung: Die bis zu einem Jahr postoperativ effektivste Drucksenkung in unserer Studie konnte eindeutig durch eine subkonjunktivale Bevacizumabapplikation (Gruppe 3) nach TET erzielt werden. Die subkonjunktivale Bevacizumabapplikation war nicht nur der intravitrealen und intracamerale Bevacizumabapplikationsform überlegen, sondern auch als einzige in Kurz- und Langzeitverlauf der Kontrollgruppe (Gruppe 2).

4.3 Operative Interventionen nach TET im Studienverlauf

Zirca eine Woche postoperativ bei Entlassung hatten 51% der Patienten in Gruppe 3 (Höchstwert aller Gruppen) keine Komplikationen beziehungsweise waren keine postoperativen Interventionen notwendig.

Im Langzeitverlauf zeigten sich zwar keine signifikanten Unterschiede, aber deutliche Tendenzen: Gruppe 1: 16; Gruppe 2 (Kontrollgruppe): 50; Gruppe 3: 25; Gruppe 4: zwei Interventionen.

Bei Patienten der Gruppe 4 waren insgesamt die absolut wenigsten invasiv operativen Interventionen notwendig, wohingegen in der Kontrollgruppe, in der Gruppe ohne zusätzliche Bevacizumabinjektionen, die Anzahl an operativen Interventionen am höchsten war.

In einer prospektiven Studie mit 138 Fällen über 12 Monate kam Vanderwalle et al³⁴ unter anderem zu dem Ergebnis, dass bei intracamerale Bevacizumabapplikation nach TET die geringste Rate an postoperativen Interventionen zu verzeichnen waren. Der Gedanke dabei war, eine bessere Wirkstoffverteilung im künstlich geschaffenen Kanal und im Sickerkissen durch die intracamerale Injektionsart ohne zusätzliche Irritation der Konjunktiva senkt das Komplikationsrisiko. Auch in unserer Studie war in Gruppe 4 (intracamerale Bevacizumabapplikation) die Anzahl der nach TET notwendigen Interventionen über den gesamten Beobachtungsbereich absolut am niedrigsten, mit nur zwei operativ invasiven Interventionen. Die Komplikationsanfälligkeit kurz nach TET hingegen war in Gruppe 3 (subkonjunktivale

Bevacizumabapplikation) am niedrigsten. Über die Hälfte der Patienten (51,0% - Höchstwert aller Gruppen) hatten zum Zeitpunkt post-OP Demissio keine Notwendigkeit für einen nachkorrigierenden Eingriff. Postoperative Komplikationen und dadurch notwendige Interventionen traten aber grundsätzlich in Gruppe 4 am wenigsten häufig auf, sowohl in Anzahl als auch in der Schwere der Komplikationen. Allein in Gruppe 4 hatten im Langzeitverlauf bis sechs Monate postoperativ alle Patienten, also 100%, keine postoperativen Interventionen und insgesamt gesehen, hatte Gruppe 4 die meisten Patienten überhaupt ohne postoperative Interventionen (41,2%, deutlich mehr als in allen anderen Gruppen). In den ersten sechs Wochen nach TET hingegen war die Anzahl der Patienten ohne Komplikationen/Interventionen in Gruppe 3 absolut am höchsten. Das Resümee bezüglich postoperativer Komplikationen/Interventionen fällt daher - auch bei vorsichtiger Betrachtung wegen der zum Teil niedrigen Fallzahlen im Langzeitverlauf - folgendermaßen aus: Bevacizumabapplikationen nach TET – subkonjunktival und vor allem intracameral – vermindern die Anzahl postoperativer Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne Bevacizumabapplikation nach TET (Kontrollgruppe).

4.4 Postoperative notwendige Glaukomwirkstoffe

Im gesamten postoperativen Verlauf war bei allen vier Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Glaukomwirkstoffe festzuhalten. Die Zahl der benötigten Glaukomwirkstoffe nach TET lag im Mittel über alle Gruppen bei 0,1. Vergleicht man dies mit den bis zu vier Wirkstoffen präoperativ, ergibt sich hieraus eine rechnerische Reduzierung der Wirkstoffanzahl auf 2,5% im Vergleich zu prä-OP. Dies unterstreicht eindrucksvoll die Effizienz der Trabekulektomie.

4.5 Absolute Erfolgsrate

Bei Entlassung hatte Gruppe 3 – also bei subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion - eine hoch signifikante höhere absolute Erfolgsrate als Gruppe 1. Zudem wies Gruppe 3 die insgesamt höchste absolute Erfolgsrate aller Gruppen auf. Demgegenüber hatte Gruppe 1 sogar eine niedrigere absolute Erfolgsrate als die Kontrollgruppe (Gruppe 2) eine Woche postoperativ. Im Langzeitverlauf hatte Gruppe 3 die insgesamt höchste absolute Erfolgsrate gegenüber Gruppe 1 und Kontrollgruppe (Gruppe 2), das heißt die Gruppe mit

subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion wies absolut sogar nach zirka einem Jahr nach Trabekulektomie die besten Therapieerfolge auf.

Die absolute Erfolgsrate, also die kombinierte Bewertung von IOD-Senkung, postoperativen Komplikationen/Interventionen bei postoperativ nicht notwendiger Glaukommedikation spiegelt deutlich die Vorteile durch subkonjunktivale Bevacizumabapplikation nach TET wieder. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio ist Gruppe 3 die Gruppe mit der höchsten absoluten Erfolgsrate aller Gruppen. Zudem hat Gruppe 3 im Vergleich zur Gruppe 1 eine hoch signifikant höhere absolute Erfolgsrate. In der Studie von Vanderwalle et al.³⁴ ergab sich nach einem Jahr eine absolute Erfolgsrate von 71% bei intracameraler Bevacizumabinjektion im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 51%. In unserer hier vorliegenden Studie zeigte sich bei subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion eine absolute Erfolgsrate nach 12 Monaten von 72,7% im Vergleich zur Kontrollgruppe von 63,6%. Hieraus könnte man schließen, dass im Langzeitverlauf subkonjunktivale und intracamerale Bevacizumabapplikationen ähnliche absolute Erfolgsraten haben. Unterstützt wird diese Sachlage auch durch eine hundert prozentige absolute Erfolgsrate bei intracameraler Bevacizumabapplikation (Gruppe 4) schon nach 6 Monaten. Leider war die Anzahl der Patienten in Gruppe 4 für eine statistische Auswertung im Langzeitverlauf zu gering.

Eindeutig konnte in unserer Studie aber gezeigt werden, dass Gruppe 1 mit intravitrealer Bevacizumabapplikation bezüglich der absoluten Erfolgsrate die niedrigsten Werte aller Gruppen aufwies, sogar geringer im Vergleich als die Kontrollgruppe. Über den gesamten Studienverlauf gesehen hatte Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 3 und Gruppe 4 die niedrigste absolute Erfolgsrate.

Sogar ein Jahr nach Trabekulektomie war die absolute Erfolgsrate in Gruppe 3 gegenüber Gruppe 1 und auch der Kontrollgruppe (Gruppe 2) höher. Dies impliziert die Überlegenheit subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation bezüglich einer balancierten postoperativen Wundheilungsmodulation gegenüber intravitrealer Bevacizumabapplikation aber auch gegenüber Trabekulektomien ohne Bevacizumabapplikation. Die intracamerale Bevacizumabapplikationsform könnte nach unserem Studienverlauf im Langzeitverlauf aber auch nach Literaturrecherche – Studie von Vanderwalle et al.³⁴ - ähnlich erfolgreich sein. Um dies nachweisen zu können, müsste in Zukunft nochmals eine Studie mit einer höheren, statistisch

auswertbaren Fallzahl mit intracameraler Bevacizumabapplikation und vergleichend mit subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation nach TET durchgeführt werden.

4.6 Sickerkissenmorphologie – Indikatormerkmale für die Wundheilung

Ein anderer wichtiger Aspekt zur Einschätzung der Effizienz einer Trabekulektomie liegt in der Sickerkissenmorphologie begründet. Die Sickerkissenmorphologie kann ein wegweisender Indikator für eine balanciert induzierte Wundheilung durch selektiv effektive Modulation darstellen. Positive Indikatoren zur Einschätzung der Filtrationsrate des Sickerkissens sind das Vorhandensein von Mikrozysten und einer normalen Vaskularisation (Vaskularisation +), ungünstige Kriterien sind das Vorliegen von Korkenziehergefäßen sowie von Tenonzysten.²¹

4.6.1 Vaskularisation

Gruppe 3 hatte durchwegs bis ein Jahr postoperativ zum Teil signifikant die meisten Patienten mit Vaskularisation +. Zum Zeitpunkt post-OP Demissio waren die Mittelwerte der Gruppen 1 und 4 bezüglich Vaskularisation + sogar geringer als in der Kontrollgruppe. Avaskuläre Sickerkissen sind ein prognostisch ungünstiger Faktor. Gruppe 3 hatte den ganzen Studienverlauf über den geringsten Anteil an Sickerkissenavaskularität – nur 6 ± 1 Monate postoperativ hatte die Gruppe 1 ähnliche Werte. Bei Entlassung (post-OP Demissio) waren nur in Gruppe 3 keine avaskulären Sickerkissen zu vermerken. Gruppe 1 hingegen wies in der beginnenden Wundheilungsphase signifikant mehr avaskuläre Sickerkissen auf als die Gruppe 3. Zudem hatte die Gruppe 1 und die Gruppe 4 signifikant mehr avaskuläre Sickerkissen als die Kontrollgruppe. Dies konnte darauf zurückgeführt werden, dass in Gruppe 1 und Gruppe 4 signifikant mehr 5-FU-Injektionen durchgeführt wurden als in der Kontrollgruppe. Zum anderen darf nochmals erinnert werden, dass die niedrige Anzahl an 5-FU-Injektionen in der Kontrollgruppe zum Teil einen ganz einfachen wie unter Punkt 4.2 erwähnt historischen Grund hat. Im Hinblick auf die Sickerkissenvaskularisation im Langzeitverlauf sind Gruppe 3 und 4 ähnlich in den erhobenen Daten, aber tendenziell besser als Gruppe 1 und 2. In Bezug auf Vaskularisation + und Avaskularität des Sickerkissens hatte Gruppe 3 eindeutig die höchste Anzahl an positiven Indikatormerkmalen, das heißt die subkonjunktivale Applikationsform von Bevacizumab scheint in den ersten Wochen

der Wundheilung nach TET bezüglich positiv modulatorischer Wirkung auf die Wundheilung am vielversprechendsten.

4.6.2 Mikrozysten

In ähnlicher Form war in Gruppe 3 auch die Anzahl an Patienten mit auftretenden Mikrozysten in der Wundheilungsphase des Sickerkissens am größten. Im Einzelnen waren in Gruppe 3 im Kurzzeitverlauf durchwegs, zumeist signifikant höhere Mikrozystenraten zu dokumentieren im Vergleich zu Gruppe 1 und Gruppe 4. Die höchste Rate an Mikrozysten war grundsätzlich in Gruppe 3 zu finden. Post-OP Demissio war Gruppe 3 hinsichtlich der Mikrozystenanzahl allen anderen Gruppen, auch der Kontrollgruppe, signifikant überlegen, wobei Gruppe 1 und Gruppe 4 niedrige Werte an Mikrozysten aufwiesen als die Kontrollgruppe. Der Anteil der Patienten mit Mikrozysten war auch im Langzeitverlauf nach einem Jahr in der Gruppe 3 am höchsten.

Bezüglich des Mikrozystenstatus wies die Gruppe 3 ebenfalls die höchste Anzahl an positiven Indikatormerkmalen insgesamt auf. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass das Merkmal Mikrozysten wahrscheinlich nicht immer zweifelsfrei bei der Dokumentation erfasst werden konnte, da die Beurteilung durch zum Teil unterschiedliche Ärzte während der Untersuchungen stattgefunden hatte.

4.6.3 Korkenziehergefäße

Betrachtet man die Summe aus Korkenziehergefäße 0 und Korkenziehergefäße + als mögliche normale Zustandsvariante mit Übergängen in der Wundheilungsphase, dann sind die Unterschiede im Vergleich aller Gruppen gering, sodass man Korkenziehergefäße im Gegensatz zu Vaskularisationsstatus und Mikrozystenanzahl als schwächeres Indikatormerkmal in unserer Studie einstufen muss. Im Einzelnen ergeben sich aber interessante Aspekte. Die größte Rate an Sickerkissen ohne Korkenziehergefäße wiesen Gruppe 1 und Gruppe 4 auf. Hier darf auf den möglichen Zusammenhang mit der verabreichten Anzahl von 5-Fluoruracil-Injektionen hingewiesen werden. In beiden Gruppen, also Gruppe 1 und Gruppe 4 (in Gruppe 4 mehr als in Gruppe 1) wurden signifikant häufiger 5-Fluoruracil-Injektionen verabreicht als in Gruppe 2 und vor allem in Gruppe 3. Zum anderen waren nach 6 Monaten postoperativ nur in Gruppe 4 keine Korkenziehergefäße mehr zu dokumentieren.

4.6.4 Tenonzysten

Als letztes Indikatormerkmal – ein pathologisch zu wertendes Merkmal – für die Modulation der Wundheilung nach TET ist das Auftreten von Tenonzysten zu nennen. Schwartz et al ³¹ berichteten in ihrer Arbeit über einen typischen Zeitraum von zwei bis sechs Wochen nach TET, in dem die Bildung von Tenonzysten gehäuft auftritt. In unserer Studie war die Anzahl der Tenonzysten insgesamt sehr niedrig (4-6 Wochen post-OP: Gruppe 1: keine Tenonzysten; Gruppe 2: drei Tenonzysten; Gruppe 3: zwei Tenonzysten; Gruppe 4: keine Tenonzysten), weswegen eine Häufung von Tenonzysten im besagten Zeitraum nicht hinreichend zu bestätigen war.

Akkan et al ¹ berichteten in einer prospektiven Studie von insgesamt 42 Patienten über eine vermehrte Induktion von Tenonzysten durch subkonjunktivale Bevacizumabapplikation nach TET im Vergleich zur Kontrollgruppe mit MMC (Bevacizumabgruppe: 21 Patienten – 29% Tenonzysten gegenüber Kontrollgruppe: 21 Patienten – 10% Tenonzysten). In unserer Studie zeigte sich ein ganz anderes Bild. Nur fünf Patienten von Gruppe 3 hatten eine Tenonzyste (Bevacizumabgruppe subkonjunktival: 51 Patienten – 9,8% Tenonzysten gegenüber Kontrollgruppe: 101 Patienten – 6,9% Tenonzysten) – also vergleichbar niedrige Werte. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde allerdings intraoperativ Mitomycin C verwendet.

Obwohl das Auftreten von Tenonzysten postoperativ nach Trabekulektomie als ein pathologisch wichtiges Merkmal bezüglich der Wundheilungsmodulation zu werten ist, lassen sich letztendlich in unserer Studie aufgrund der sehr geringen Anzahl von Tenonzysten keine signifikanten Aussagen zwischen den verschiedenen Gruppen treffen, sodass das Merkmal Tenonzyste als schwächstes Indikatormerkmal für die Wundheilungsmodulation in unserer Studie einzuschätzen war.

4.7 Fazit

Die Frage, welche Bevacizumabapplikationsform bezüglich Kurz- und Langzeitverlauf in der Modulation der Wundheilung am erfolgversprechendsten ist, lässt sich zusammenfassend bezüglich der Merkmale IOD-Senkung, Sickerkissenmorphologie und postoperativer Interventionen – zusammengefasst im Wundheilungsscore - folgendermaßen präzisieren:

Im Kurzzeitverlauf – also in der Zeit der maximal ablaufenden Wundheilung – gibt es ein eindeutiges Ergebnis: Gruppe 3, die Gruppe mit subkonjunktivaler Applikation von Bevacizumab ist allen anderen Gruppen einschließlich der Kontrollgruppe signifikant in allen Bereichen überlegen mit zum Teil signifikanten Unterschieden. Betrachtet man den Langzeitverlauf bis zu einem Jahr postoperativ, erzielte die subkonjunktivale Bevacizumabapplikationsform der Gruppe 3 konstant gute Ergebnisse. Darüber hinaus scheint die intracamerale Applikationsform von Bevacizumab der subkonjunktivalen gleichwertig zu sein, wobei diese Tendenz statistisch aufgrund der geringen Fallzahl in Gruppe 4 nicht erhärtet werden konnte. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei subkonjunktivaler Injektion Bevacizumab direkt am Ort, im Zentrum der Wundheilung, sofort und prolongiert modulieren kann. Nomoto et al ²⁸ wiesen in ihrer tierexperimentellen Studie ein verlängertes Wirken von Bevacizumab bei subkonjunktivaler (zirka acht Wochen) gegenüber intravitrealer Applikation nach, wahrscheinlich basierend auf einem Depot-Effekt durch Sklerabindung von Anti-VEGF.

Der Vorteil der intracamerale Applikationsform von Bevacizumab liegt zum einen an der unmittelbaren Nähe zum traumatisierten Gebiet im Bereich des Sickerkissen, zum anderen aber auch in der Möglichkeit, die Oberfläche des künstlich geschaffenen Kanals zwischen Vorderkammer bis hin zum Inneren des Sickerkissens direkt modulatorisch beeinflussen zu können.

Zum anderen zeigt diese retrospektive Studie, dass die intraoperative Injektion von Bevacizumab (intravitreal, subkonjunktival, intracamerale) bei TET mit MMC eine sichere Methode mit sehr guter Erfolgsrate ist.

Die Vorteile unserer Studie bestehen darin, dass sie unseres Wissens nach derzeit die einzige umfassende Studie ist, die gleichzeitig drei verschiedene Bevacizumabapplikationsformen nach Trabekulektomie untereinander und mit einer Kontrollgruppe ohne Bevacizumabapplikation bei hoher Fallzahl (295 Fälle) miteinander vergleicht. Als limitierende Faktoren sind zu nennen, das retrospektive Studiendesign und natürlich auch die historische Tatsache, dass der Erfassungszeitraum der Studienparameter von 2012 bis 2016 relativ lange ist und somit unter anderem verbesserte Details zum Beispiel in der Operationstechnik des Operateurs zu berücksichtigen sind.

Die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, die Wundheilungsmodulation nach TET vor allem durch subkonjunktivale Bevacizumab-Injektionen gezielt zu verbessern mit dem Ergebnis stabil niedriger Augendruckwerte postoperativ, nur vereinzelt notwendiger operativer Interventionen nach TET bei deutlicher postoperativer Reduzierung der antiglaukomatösen konservativen Therapie.

Unsere Studie zeigt, dass VEGF-Antikörper vielversprechend zur Wundheilungsmodulation nach TET insbesondere additiv mit Mitomycin C und 5-Fluoruracil eingesetzt werden können, wobei resümierend die günstigsten Ergebnisse in Hinblick auf eine effektive und langanhaltende Filtrationsrate in der Gruppe mit subkonjunktivaler Applikation von Bevacizumab vorzufinden waren. Sowohl die optimale Dosierung als auch die optimale Verwendung von VEGF-Antikörpern bleiben für die Zukunft abzuwarten.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Evaluation wurde der Einfluss von Bevacizumab in drei verschiedenen Applikationsformen – intravitreal, subkonjunktival, intracameral – auf die postoperative Wundheilungsmodulation und die sich daraus ergebenden klinischen Parameter nach Trabekulektomie mit Mitomycin C untersucht.

Folgende essentielle Daten wurden dabei gewonnen:

Aussagekräftige Indikatoren für eine balancierte effektiv modulierte Wundheilung nach Trabekulektomie fanden sich im Folgenden:

1) Eine normale nicht überschießende Vaskularisation (Vaskularisation +) fand sich signifikant häufiger nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation als nach intravitrealer Bevacizumabapplikation.

2) Das Auftreten von Sickerkissen-Mikrozysten – ein positives Indikatormerkmal der Wundheilung – war ebenfalls nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation

absolut am häufigsten, bei intravitrealer Bevacizumabapplikation geringer und bei intracameraler Applikation von Bevacizumab signifikant am niedrigsten.

3) Korkenziehergefäßstatus und vor allem Tenonzysten waren als Indikatormerkmale bezüglich der Bevacizumabapplikationsform weniger wegweisend.

Die bezüglich Indikatormerkmalen erhaltenen Aussagen waren hinweisend auf die klinisch relevanten Parameter nach Trabekulektomie:

4) Bezüglich Visus nach TET zeigten sich bei den drei verschiedenen Formen von Bevacizumabapplikationen keine signifikanten Unterschiede.

5) Die Anzahl der zur Wundheilungsmodulation verabreichten 5-FU-Injektionen post TET war nach intraoperativer subkonjunktivaler Bevacizumabinjektion signifikant am niedrigsten.

6) Die Glaukomwirkstoffanzahl nach TET konnte grundsätzlich bei allen Arten von Bevacizumabapplikation und auch in der Kontrollgruppe massiv reduziert werden. Dies zeigte eindrucksvoll die ausgeprägte IOD-senkende Wirkung einer Trabekulektomie.

7) Nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation waren sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf die signifikant höchsten Raten an relativen IOD-Erfolgen zu messen.

8) Die Anzahl relevanter operativer Interventionen nach TET wurde nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation und vor allem auch nach intracameraler Bevacizumabapplikation entscheidend gesenkt.

9) Nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation konnte die insgesamt höchste absolute Erfolgsrate im Laufe der Wundheilung erzielt werden, signifikant höher als nach intravitrealer Bevacizumabapplikation.

10) Im Langzeitverlauf nach einem Jahr war nach subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation die absolut höchste Erfolgsrate zu verzeichnen - höher als nach intravitrealer Bevacizumabapplikation und auch gegenüber durchgeführten Trabekulektomien ohne Bevacizumabapplikation.

Die intracamerale Bevacizumabapplikation scheint eine ähnlich hohe Potenz bezüglich Erfolgsrate im Langzeitverlauf aufweisen zu können, wobei keine statistisch verifizierbaren Daten aufgrund der geringen Fallzahl im Langzeitverlauf nach intracameraler Bevacizumabapplikation zu erhalten waren.

11) Die Ergebnisse des Wundheilungsscores implizieren eine gut modulierte Wundheilung mit darauf basierender effektiver Augeninnendrucksenkung vornehmlich bei subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation nach Trabekulektomie. Im Kurzzeitverlauf bis sechs Wochen nach TET war die subkonjunktivale Bevacizumabapplikationsform allen anderen Bevacizumabapplikationsformen und auch den Trabekulektomien ohne Bevacizumabapplikation signifikant überlegen. Im Langzeitverlauf bis zu 12 Monaten nach TET hatte wiederum die subkonjunktivale Bevacizumabapplikation die höchsten Scorewerte. Es schien, als könne die intracamerale Bevacizumabapplikation in Effizienz und Wirkung der subkonjunktivalen Bevacizumabapplikation nach zirca einem Jahr gleichwertig sein. Dies konnte aber statistisch aufgrund geringer Fallzahlen in der Gruppe mit intracameraler Bevacizumabapplikation nicht hinreichend verifiziert werden.

Um die Frage abschließend zu beantworten, welche Applikationsform von Bevacizumab in unserer Studie beginnend in der Wundheilungsphase bis hin zum Langzeitverlauf nach einem Jahr insgesamt den größten positiv modulatorischen Einfluss auf die Wundheilung und dadurch auf die klinisch relevanten Parameter nach TET ausübte, ergab sich folgende Antwort:

Die erfolgversprechendste Variante in der vorliegenden Studiengruppe war: TET mit MMC in Kombination mit subkonjunktivaler Bevacizumabapplikation.

6. Anhang Statistik – wichtige Ergebnisse

6.1 Signifikante Ergebnisse bis 4-6 Wochen postoperativ

6.1.1 Patientenalter

Nichtparametrische Tests: Gruppe 2 vs 4

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Alter zum OP-Zeitpunkt	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	73,40	7413,00
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	51,97	1767,00
	Gesamt	135		

Statistik für Test ^a	
	Alter zum OP- Zeitpunkt
Mann-Whitney-U	1172,000
Wilcoxon-W	1767,000
Z	-2,765
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,005696

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 2 und 4 unterscheiden sich hoch signifikant voneinander bzgl. Alter.
In Gruppe 2 sind die Patienten hoch signifikant älter.

6.1.2 5-FU-Injektionen

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. 2

		Ränge		
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
5-FU gesamt ANzahl	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	115,26	12563,00
	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	94,97	9592,00
	Gesamt	210		

Statistik für Test ^a	
	5-FU gesamt ANzahl
Mann-Whitney-U	4441,000
Wilcoxon-W	9592,000
Z	-2,446
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,014427

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bzgl. 5-FU-Gesamtanzahl.
Gruppe 2 erhielt signifikanter weniger 5-FU-Injektionen als Gruppe 1.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 2 vs. 3

		Ränge		
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
5-FU gesamt Anzahl	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	84,48	8532,50
	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	60,70	3095,50
	Gesamt	152		

Statistik für Test ^a	
	5-FU gesamt ANzahl
Mann-Whitney-U	1769,500
Wilcoxon-W	3095,500
Z	-3,196
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,001392

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> hoch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 bzgl. 5-FU-Gesamtanzahl.
Gruppe 2 erhielt hoch signifikanter mehr 5-FU-Injektionen als Gruppe 3.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 2 vs. 4

	5-FU gesamt ANzahl
Mann-Whitney-U	1227,000
Wilcoxon-W	6378,000
Z	-2,516
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,011857

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4 bzgl. 5-FU-Gesamtanzahl.
Gruppe 2 erhielt signifikanter weniger 5-FU-Injektionen als Gruppe 4.

6.1.3 Avastin Augentropfen

Nichtparametrische Tests: Gruppe 2 vs. 4

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	70,79	7150,00
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	59,71	2030,00
	Gesamt	135		

Statistik für Test^a

	Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op
Mann-Whitney-U	1435,000
Wilcoxon-W	2030,000
Z	-1,965
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,049439

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 4 bzgl. Anzahl Avastin AT.
Gruppe 4 erhielt signifikant weniger Avastin AT als Gruppe 2.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. 4

Ränge

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	76,82	8373,00
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	56,56	1923,00
	Gesamt	143		

Statistik für Test^a

	Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op
Mann-Whitney-U	1328,000
Wilcoxon-W	1923,000
Z	-3,003
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,002672

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> hoch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 4 bzgl. Anzahl Avastin AT.
Gruppe 1 erhielt hoch signifikant mehr AT als Gruppe 4.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 3 vs. 4

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	46,93	2393,50
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	37,10	1261,50
	Gesamt	85		

Statistik für Test ^a	
	Avastin Augentropfen - wie viele Tage Post Op
Mann-Whitney-U	666,500
Wilcoxon-W	1261,500
Z	-2,420
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,015519

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4 bzgl. Anzahl Avastin AT. Gruppe 3 erhielt signifikant mehr AT als Gruppe 4.

6.1.4 IOD-Verlauf

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs 3

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
TensioPostOPDemissio	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	87,45	9532,00
	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	65,65	3348,00
	Gesamt	160		

Statistik für Test ^a	
	TensioPostOPD emissio
Mann-Whitney-U	2022,000
Wilcoxon-W	3348,000
Z	-2,786
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,005338

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> hoch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bzgl. Tensio post-OP Demissio. Gruppe 1 weist einen hoch signifikant höheren Wert auf als Gruppe 3.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 3 vs 4

Ränge

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
TensioPostOPDemissio	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	37,36	1905,50
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	51,46	1749,50
	Gesamt	85		

Statistik für Test^a

	TensioPostOPD emissio
Mann-Whitney-U	579,500
Wilcoxon-W	1905,500
Z	-2,592
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,009536

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 3 und 4 unterscheiden sich hoch signifikant voneinander bzgl. Tensio post-OP Demissio. Gruppe 3 weist hoch signifikant geringere Werte auf als Gruppe 4.

Nichtparametrische Tests: Differenz TensioPräOP - TensioPostOPDemissio

Ränge			
	Gruppe	N	Mittlerer Rang
Differenz TensioPräOP- TensioPostOPDemissio	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	133,65
	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	156,60
	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	168,21
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	138,15
	Gesamt	295	

Statistik für Test ^{a,b}	
	Differenz TensioPräOP- TensioPostOPD emissio
Chi-Quadrat	7,438
df	3
Asymptotische Signifikanz	0,059177

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Gruppe

=> kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der Differenz des IOD-Verlaufs PräOP minus PostOPDemissio, d.h. die Gruppen weisen keine unterschiedlichen Veränderungen auf. Aufgrund des p-Wertes von 0.059 (knapp über dem Signifikanzniveau von 0.05) kann man von einer Tendenz sprechen: Gruppe 3 hat sich am stärksten verbessert.

6.1.5 Relativer IOD-Erfolg

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs 3

Relativer IOD-Erfolg bei Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Avastin intravitreal	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	
IOD-Erfolg bei Demissio	kein IOD-Erfolg	Anzahl	30	4	34
		% innerhalb von Gruppe	27,5%	7,8%	21,3%
IOD-Erfolg	IOD-Erfolg	Anzahl	79	47	126
		% innerhalb von Gruppe	72,5%	92,2%	78,8%
Gesamt		Anzahl	109	51	160
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,041 ^a	1	0,004573		
Kontinuitätskorrektur ^b	6,908	1	,009		
Likelihood-Quotient	9,209	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,004	,003
Zusammenhang linear-mit-linear	7,991	1	,005		
Anzahl der gültigen Fälle	160				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,84.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und relativen IOD-Erfolg bei Demissio. Gruppe 1 weist eine hoch signifikant geringere relative Erfolgsrate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 3 vs 4

Relativer IOD-Erfolg bei Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+A vastin subkonjunktiv al bei OP	TET + MMC + Avastin intracameral	
IOD-Erfolg bei Demissio	kein IOD-Erfolg	Anzahl	4	10	14
		% innerhalb von Gruppe	7,8%	29,4%	16,5%
	IOD-Erfolg	Anzahl	47	24	71
		% innerhalb von Gruppe	92,2%	70,6%	83,5%
Gesamt		Anzahl	51	34	85
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,898 ^a	1	0,008629	,015	,010
Kontinuitätskorrektur ^b	5,419	1	,020		
Likelihood-Quotient	6,820	1	,009		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit- linear	6,817	1	,009		
Anzahl der gültigen Fälle	85				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,60.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und relativem IOD-Erfolg bei Demissio. Gruppe 3 weist eine hoch signifikant höhere relative Erfolgsrate auf als Gruppe 4.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs. 2 (IOD-Erfolg bei Demissio)

Relativer IOD-Erfolg bei Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+A vastin intravitreal	TET+MMC (Kontrollgruppe)	
IOD-Erfolg bei Demissio	kein IOD-Erfolg	Anzahl	30	16	46
		% innerhalb von Gruppe	27,5%	15,8%	21,9%
	IOD-Erfolg	Anzahl	79	85	164
		% innerhalb von Gruppe	72,5%	84,2%	78,1%
Gesamt		Anzahl	109	101	210
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,182 ^a	1	0,040863	,046	,030
Kontinuitätskorrektur ^b	3,527	1	,060		
Likelihood-Quotient	4,244	1	,039		
Exakter Test nach Fisher				,046	,030
Zusammenhang linear-mit- linear	4,162	1	,041		
Anzahl der gültigen Fälle	210				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 22,12.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und relativem IOD-Erfolg bei post-OP Demissio. Gruppe 2 weist eine signifikant höhere relative IOD-Erfolgsrate auf als Gruppe 1.

6.1.6 Absolute Erfolgsrate

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs 3

absoluter Erfolg Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC+Ava stin subkonjunktival bei OP	
64					
absoluter Erfolg Demissio b)	nein	Anzahl	85	29	114
		% innerhalb von Gruppe	78,0%	56,9%	71,3%
	ja	Anzahl	24	22	46
		% innerhalb von Gruppe	22,0%	43,1%	28,7%
Gesamt	Anzahl		109	51	160
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,565 ^a	1	0,005952		
Kontinuitätskorrektur ^b	6,569	1	,010		
Likelihood-Quotient	7,314	1	,007		
Exakter Test nach Fisher				,008	,006
Zusammenhang linear-mit- linear	7,518	1	,006		
Anzahl der gültigen Fälle	160				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 14,66.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und absolutem Erfolg bei post-OP Demissio. Gruppe 1 weist eine hoch signifikant geringere absolute Erfolgsrate auf als Gruppe 3.

6.1.7 Vaskularisation

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs Gruppe 2

Sickerkissen Vaskularisation post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC (Kontrollgruppe)	
Sickerkissen Vaskularisation post-OP Demissio	avaskulär	Anzahl	11	2	13
		% innerhalb von Gruppe	10,1%	2,0%	6,2%
	+	Anzahl	92	98	190
		% innerhalb von Gruppe	84,4%	97,0%	90,5%
	++	Anzahl	6	1	7
		% innerhalb von Gruppe	5,5%	1,0%	3,3%
Gesamt	Anzahl	109	101	210	
	% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,701 ^a	2	0,007825
Likelihood-Quotient	10,707	2	,005
Zusammenhang linear-mit- linear	,715	1	,398
Anzahl der gültigen Fälle	210		

a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,37.

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Vaskularisation bei post-OP Demisso. Gruppe 1 weist eine hoch signifikant geringere Vaskularisationsrate auf als Gruppe 2.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs Gruppe 3

Sickerkissen Vaskularisation post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC+Ava stin subkonjunktival bei OP	
Sickerkissen Vaskularisation post-OP Demissio	avaskulär	Anzahl	11	0	11
		% innerhalb von Gruppe	10,1%	0,0%	6,9%
	+	Anzahl	92	50	142
		% innerhalb von Gruppe	84,4%	98,0%	88,8%
	++	Anzahl	6	1	7
		% innerhalb von Gruppe	5,5%	2,0%	4,4%
Gesamt		Anzahl	109	51	160
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,872 ^a	2	0,032193
Likelihood-Quotient	10,310	2	,006
Zusammenhang linear-mit- linear	1,323	1	,250
Anzahl der gültigen Fälle	160		

a. 3 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,23.

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Vaskularisation bei post-OP Demissio. Gruppe 1 weist eine signifikant geringere Vaskularisationsrate auf als Gruppe 3.

6.1.8 Mikrozysten

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs Gruppe 3

Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC+Ava stin subkonjunktival bei OP	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio	nein	Anzahl	87	18	105
		% innerhalb von Gruppe	79,8%	35,3%	65,6%
	ja	Anzahl	22	33	55
		% innerhalb von Gruppe	20,2%	64,7%	34,4%
Gesamt	Anzahl		109	51	160
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	30,530 ^a	1	3,288E-8		
Kontinuitätskorrektur ^b	28,588	1	,000		
Likelihood-Quotient	30,054	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit- linear	30,339	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	160				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 17,53.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP Demissio. Gruppe 1 weist eine höchst signifikant geringere Rate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 3 vs Gruppe 4

Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio	nein	Anzahl	18	29	47
		% innerhalb von Gruppe	35,3%	85,3%	55,3%
	ja	Anzahl	33	5	38
		% innerhalb von Gruppe	64,7%	14,7%	44,7%
Gesamt		Anzahl	51	34	85
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	20,631 ^a	1	0,000006
Kontinuitätskorrektur ^b	18,658	1	,000
Likelihood-Quotient	22,262	1	,000
Exakter Test nach Fisher			
Zusammenhang linear-mit-linear	20,389	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	85		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,20.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP Demissio. Gruppe 4 weist eine höchst signifikant geringere Rate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs Gruppe 3

Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC+Ava stin subkonjunktival bei OP	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen	nein	Anzahl	77	24	101
		% innerhalb von Gruppe	70,6%	47,1%	63,1%
	ja	Anzahl	32	27	59
		% innerhalb von Gruppe	29,4%	52,9%	36,9%
Gesamt	Anzahl		109	51	160
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,301 ^a	1	0,003961
Kontinuitätskorrektur ^b	7,319	1	,007
Likelihood-Quotient	8,167	1	,004
Exakter Test nach Fisher			
Zusammenhang linear-mit- linear	8,250	1	,004
Anzahl der gültigen Fälle	160		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 18,81.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 1 weist eine hoch signifikant geringere Rate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 3 vs Gruppe 4

Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen	nein	Anzahl	24	32	56
		% innerhalb von Gruppe	47,1%	94,1%	65,9%
	ja	Anzahl	27	2	29
		% innerhalb von Gruppe	52,9%	5,9%	34,1%
Gesamt		Anzahl	51	34	85
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	20,099 ^a	1	0,000007
Kontinuitätskorrektur ^b	18,059	1	,000
Likelihood-Quotient	23,371	1	,000
Exakter Test nach Fisher			
Zusammenhang linear-mit-linear	19,862	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	85		

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,60.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 3 weist eine höchst signifikant höhere Rate auf als Gruppe 4.

Kreuztabellen. Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC (Kontrollgruppe)	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio	nein	Anzahl	87	54	141
		% innerhalb von Gruppe	79,8%	53,5%	67,1%
	ja	Anzahl	22	47	69
		% innerhalb von Gruppe	20,2%	46,5%	32,9%
Gesamt		Anzahl	109	101	210
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	16,501 ^a	1	0,000049		
Kontinuitätskorrektur ^b	15,328	1	,000		
Likelihood-Quotient	16,758	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit- linear	16,422	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	210				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 33,19.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP Demissio. Gruppe 2 weist eine höchst signifikant höhere Rate auf als Gruppe 1.

Kreuztabellen: Gruppe 2 vs. Gruppe 4

Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC (Kontrollgruppe)	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio	nein	Anzahl	54	29	83
		% innerhalb von Gruppe	53,5%	85,3%	61,5%
	ja	Anzahl	47	5	52
		% innerhalb von Gruppe	46,5%	14,7%	38,5%
Gesamt		Anzahl	101	34	135
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,882 ^a	1	0,000971		
Kontinuitätskorrektur ^b	9,579	1	,002		
Likelihood-Quotient	12,042	1	,001		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Zusammenhang linear-mit- linear	10,801	1	,001		
Anzahl der gültigen Fälle	135				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,10.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP Demissio. Gruppe 2 weist eine höchst signifikant höhere Rate auf als Gruppe 4.

Kreuztabellen: Gruppe 2 vs. Gruppe 3

Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC (Kontrollgruppe)	TET+MMC+Ava stin subkonjunktival bei OP	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP Demissio	nein	Anzahl	54	18	72
		% innerhalb von Gruppe	53,5%	35,3%	47,4%
	ja	Anzahl	47	33	80
		% innerhalb von Gruppe	46,5%	64,7%	52,6%
Gesamt		Anzahl	101	51	152
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,488 ^a	1	0,034128		
Kontinuitätskorrektur ^b	3,789	1	,052		
Likelihood-Quotient	4,542	1	,033		
Exakter Test nach Fisher				,040	,025
Zusammenhang linear-mit- linear	4,459	1	,035		
Anzahl der gültigen Fälle	152				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24,16.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP Demissio. Gruppe 2 weist eine signifikant geringere Rate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Ava stin intravitreal	TET+MMC (Kontrollgruppe)	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen	nein	Anzahl	77	58	135
		% innerhalb von Gruppe	70,6%	57,4%	64,3%
	ja	Anzahl	32	43	75
		% innerhalb von Gruppe	29,4%	42,6%	35,7%
Gesamt		Anzahl	109	101	210
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,988 ^a	1	0,045814		
Kontinuitätskorrektur ^b	3,434	1	,064		
Likelihood-Quotient	3,997	1	,046		
Exakter Test nach Fisher				,061	,032
Zusammenhang linear-mit- linear	3,969	1	,046		
Anzahl der gültigen Fälle	210				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 36,07.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 1 weist eine signifikant geringere Rate auf als Gruppe 2.

Kreuztabellen: Gruppe 2 vs. Gruppe 4

Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC (Kontrollgruppe)	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen	nein	Anzahl	58	32	90
		% innerhalb von Gruppe	57,4%	94,1%	66,7%
	ja	Anzahl	43	2	45
		% innerhalb von Gruppe	42,6%	5,9%	33,3%
Gesamt	Anzahl		101	34	135
	% innerhalb von Gruppe		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	15,411 ^a	1	0,000087		
Kontinuitätskorrektur ^b	13,804	1	,000		
Likelihood-Quotient	18,866	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,000	,000
Zusammenhang linear-mit- linear	15,296	1	,000		
Anzahl der gültigen Fälle	135				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,33.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 4 weist eine höchst signifikant geringere Rate auf als Gruppe 2.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs. Gruppe 4

Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+Avastin intravitreal	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen Mikrozysten post-OP 4-6 Wochen	nein	Anzahl	77	32	109
		% innerhalb von Gruppe	70,6%	94,1%	76,2%
	ja	Anzahl	32	2	34
		% innerhalb von Gruppe	29,4%	5,9%	23,8%
Gesamt		Anzahl	109	34	143
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,881 ^a	1	0,004997		
Kontinuitätskorrektur ^b	6,639	1	,010		
Likelihood-Quotient	9,694	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,005	,003
Zusammenhang linear-mit- linear	7,826	1	,005		
Anzahl der gültigen Fälle	143				

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,08.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Mikrozysten bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 1 weist eine hoch signifikant höhere Rate auf als Gruppe 4.

6.1.9 Korkenziehergefäße

Kreuztabellen: Korkenziehergefäße 4 Wochen Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Sickerkissen Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+A vastin intravitreal	TET+MMC (Kontrollgruppe)	
Sickerkissen	keine	Anzahl	93	68	161
Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen	Korkenziehergefäße	% innerhalb von Gruppe	85,3%	67,3%	76,7%
	+	Anzahl	15	30	45
		% innerhalb von Gruppe	13,8%	29,7%	21,4%
	++	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Gruppe	0,9%	1,0%	1,0%
	+++	Anzahl	0	2	2
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	2,0%	1,0%
Gesamt		Anzahl	109	101	210
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,593 ^a	3	0,014146
Likelihood-Quotient	11,462	3	,009
Zusammenhang linear-mit- linear	9,393	1	,002
Anzahl der gültigen Fälle	210		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,96.

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Korkenziehergefäße bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 1 weist eine signifikant geringere Rate auf als Gruppe 2.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs Gruppe 3

Sickerkissen Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+ Avastin intravitreal	TET+MMC+ Avastin subkonjunktival bei OP	
Sickerkissen Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen	keine	Anzahl	93	25	118
	Korkenziehergefäße	% innerhalb von Gruppe	85,3%	49,0%	73,8%
	+	Anzahl	15	23	38
		% innerhalb von Gruppe	13,8%	45,1%	23,8%
	++	Anzahl	1	2	3
	% innerhalb von Gruppe	0,9%	3,9%	1,9%	
	+++	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	2,0%	0,6%
Gesamt		Anzahl	109	51	160
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	24,383 ^a	3	0,000021
Likelihood-Quotient	23,620	3	,000
Zusammenhang linear-mit-linear	22,841	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	160		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

=> höchst signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Korkenziehergefäße bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 1 weist eine höchst signifikant geringere Rate auf als Gruppe 3.

Kreuztabellen: Gruppe 3 vs Gruppe 4

Sickerkissen Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+A vastin subkonjunktiv al bei OP	TET + MMC + Avastin intracameral	
Sickerkissen	keine	Anzahl	25	27	52
Korkenziehergefäße post-OP 4-6 Wochen	Korkenziehergefäße	% innerhalb von Gruppe	49,0%	79,4%	61,2%
	+	Anzahl	23	7	30
		% innerhalb von Gruppe	45,1%	20,6%	35,3%
	++	Anzahl	2	0	2
		% innerhalb von Gruppe	3,9%	0,0%	2,4%
	+++	Anzahl	1	0	1
		% innerhalb von Gruppe	2,0%	0,0%	1,2%
Gesamt		Anzahl	51	34	85
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,552 ^a	3	0,035875
Likelihood-Quotient	9,805	3	,020
Zusammenhang linear-mit- linear	8,109	1	,004
Anzahl der gültigen Fälle	85		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,40.

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und Korkenziehergefäße bei post-OP 4-6 Wochen. Gruppe 3 weist eine signifikant höhere Rate auf als Gruppe 4.

6.1.10 Wundheilungsscore

6.1.10.1 Teilscore IOD post-OP Demissio

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. Gruppe 2

Mann-Whitney-Test

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Score_IOP_D	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	100,62	10968,00
	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	110,76	11187,00
	Gesamt	210		

Statistik für Test ^a	
	Score_IOP_D
Mann-Whitney-U	4973,000
Wilcoxon-W	10968,000
Z	-2,233
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,025529

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bzgl. Teilscore IOD bei post-OP Demissio. Gruppe 2 weist signifikant höhere Werte auf als Gruppe 1.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. Gruppe 3

Mann-Whitney-Test

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Score_IOP_D	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	77,52	8450,00
	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	86,86	4430,00
	Gesamt	160		

	Score_IOP_D
Mann-Whitney-U	2455,000
Wilcoxon-W	8450,000
Z	-2,121
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,033956

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bzgl. Teilscore IOD bei post-OP Demissio. Gruppe 3 weist signifikant höhere Werte auf als Gruppe 1.

6.1.10.2 Teilscore Sickerkissen post-OP Demissio

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. 2

Mann-Whitney-Test

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Score_Siki_D	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	93,72	10215,50
	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	118,21	11939,50
	Gesamt	210		

	Score_Siki_D
Mann-Whitney-U	4220,500
Wilcoxon-W	10215,500
Z	-3,144
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,001664

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> die Gruppen unterscheiden sich hoch signifikant bzgl. Teilscore Sickerkissen bei post-OP Demisso voneinander. Gruppe 1 weist hoch signifikant geringere Werte auf als Gruppe 2.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 1 vs. 3

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Score_Siki_D	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	71,82	7828,50
	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	99,05	5051,50
	Gesamt	160		

Statistik für Test ^a	
	Score_Siki_D
Mann-Whitney-U	1833,500
Wilcoxon-W	7828,500
Z	-3,700
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000216

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> die Gruppen unterscheiden sich höchst signifikant voneinander bzgl. Teilscore Sickerkissen bei post-OP Demissio. Gruppe 1 weist höchst signifikant geringere Werte auf als Gruppe 3.

Nichtparametrische Tests: Gruppe 3 vs. 4

Mann-Whitney-Test

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Score_Siki_D	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	48,09	2452,50
	TET + MMC + Avastin intracameral	34	35,37	1202,50
	Gesamt	85		

Statistik für Test^a

	Score_Siki_D
Mann-Whitney-U	607,500
Wilcoxon-W	1202,500
Z	-2,543
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,010981

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> die Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander bzgl. Teilscore Sickerkissen bei post-OP Demissio. Gruppe 4 weist signifikant geringere Werte auf als Gruppe 3.

6.10.1.3 Gesamtscore Wundheilung post-OP Demissio

Mann-Whitney-Test: Gruppe 1 vs. 2

Ränge

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wundheilungsscore Demissio	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	95,72	10433,50
	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	116,05	11721,50
	Gesamt	210		

Statistik für Test^a

	Wundheilungsscore Demissio
Mann-Whitney-U	4438,500
Wilcoxon-W	10433,500
Z	-2,461
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,013859

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich signifikant voneinander bzgl. des Wundheilungsscores zum Zeitpunkt post-OP Demissio. Gruppe 1 weist einen signifikant geringeren Wundheilungsscore auf als Gruppe 2.

Mann-Whitney-Test: Gruppe 2 vs. 3

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wundheilungsscore	TET+MMC (Kontrollgruppe)	101	69,61	7031,00
Demissio	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	90,14	4597,00
	Gesamt	152		

Statistik für Test^a

	Wundheilungsscore Demissio
Mann-Whitney-U	1880,000
Wilcoxon-W	7031,000
Z	-2,758
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,005809

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 2 und 3 unterscheiden sich hoch signifikant voneinander bzgl. des Wundheilungsscores zum Zeitpunkt post-OP Demissio. Gruppe 2 weist einen hoch signifikant geringeren Wundheilungsscore auf als Gruppe 3.

Mann-Whitney-Test: Gruppe 1 vs. 3

Ränge				
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wundheilungsscore	TET+MMC+Avastin intravitreal	109	68,87	7507,00
Demissio	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	105,35	5373,00
	Gesamt	160		

Statistik für Test^a

	Wundheilungsscore Demissio
Mann-Whitney-U	1512,000
Wilcoxon-W	7507,000
Z	-4,711
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000002

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 1 und 3 unterscheiden sich höchst signifikant voneinander bzgl. des Wundheilungsscores zum Zeitpunkt post-OP Demissio. Gruppe 1 weist einen höchst signifikant geringeren Wundheilungsscore auf als Gruppe 3.

Mann-Whitney-Test: Gruppe 3 vs. 4

Ränge

	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Wundheilungsscore Demissio	TET+MMC+Avastin subkonjunktival bei OP	51	48,33	2465,00
	TET + MMC + Avastin intracamerale	34	35,00	1190,00
	Gesamt	85		

Statistik für Test^a

	Wundheilungsscore Demissio
Mann-Whitney-U	595,000
Wilcoxon-W	1190,000
Z	-2,482
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,013068

a. Gruppenvariable: Gruppe

=> Gruppe 3 und 4 unterscheiden sich signifikant voneinander bzgl. des Wundheilungsscores zum Zeitpunkt post-OP Demissio. Gruppe 4 weist einen signifikant geringeren Wundheilungsscore auf als Gruppe 3.

6.2 Signifikante Ergebnisse bis 12 ± 1,5 Monate postoperativ

6.2.1 Relativer IOD-Erfolg

Kreuztabellen: Gruppe 2 vs 3

Relativer IOD-Erfolg postOP 12 +- 1,5 Monate * Gruppe Kreuztabelle

		Gruppe		Gesamt
		TET+MMC (Kontrollgruppe)	TET+MMC+ Avastin subkonjunktival bei OP	
IOP-Erfolg postOP 12 +- 1,5 Monate	kein IOP- Erfolg	7	0	7
	Anzahl % innerhalb von Gruppe	21,2%	0,0%	12,7%
IOP-Erfolg	Anzahl	26	22	48
	% innerhalb von Gruppe	78,8%	100,0%	87,3%
Gesamt	Anzahl	33	22	55
	% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,347 ^a	1	,021	0,034026	,021
Kontinuitätskorrektur ^b	3,608	1	,058		
Likelihood-Quotient	7,823	1	,005		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-linear	5,250	1	,022		
Anzahl der gültigen Fälle	55				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,80.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und relativem IOD-Erfolg
12 ± 1,5 Monate postoperativ. Gruppe 3 weist eine signifikant höhere relative Erfolgsrate auf als Gruppe 2.

Kreuztabellen: Gruppe 1 vs 3

Relativer IOD-Erfolg postOP 12 +- 1,5 Monate * Gruppe Kreuztabelle

			Gruppe		Gesamt
			TET+MMC+A vastin intravitreal	TET+MMC+A vastin subkonjunktival bei OP	
IOD-Erfolg postOP 12 +- 1,5 Monate	kein IOP- Erfolg	Anzahl	4	0	4
		% innerhalb von Gruppe	33,3%	0,0%	11,8%
	IOP-Erfolg	Anzahl	8	22	30
		% innerhalb von Gruppe	66,7%	100,0%	88,2%
Gesamt		Anzahl	12	22	34
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,311 ^a	1	,004	0,010674	,011
Kontinuitätskorrektur ^b	5,410	1	,020		
Likelihood-Quotient	9,354	1	,002		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit- linear	8,067	1	,005		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,41.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

=> signifikanter Zusammenhang zwischen Gruppe und relativem IOD-Erfolg
 12 ± 1,5 Monate postoperativ. Gruppe 3 weist eine signifikant höhere relative Erfolgsrate auf als Gruppe 1.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Akkan Julide U., Cilsim Semih. Role of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjuvant to Primary Trabeculectomy: A Prospective Randomized Comparative 1-Year Follow-up Study. J Glaucoma. Volume 24, Number 1, January 2015
- 2) American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee GP. Ophthalmology. Chicago, Illinois: American Academy of Ophthalmology; 2010. Preferred practice pattern: primary open-angle glaucoma
- 3) Amoozgar Behzad, Lin Shan C., Han Ying, Kuo Jane. A role for antimetabolites in glaucoma tube surgery: current evidence and future directions. Curr Opin Ophthalmol. 2015; 26:000-000
- 4) Ashara T, Bauters C, Zheng LP, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. Circulation. 1995; 92(9 Suppl.):II365-71
- 5) Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. J Surg Res. 2009; 153(2):347-58
- 6) Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. Am J Ophthalmol. 1968; 673-679
- 7) Chew Paul T.K., Watson Peter G., Chee Caroline K.L. Vascular changes over trabeculectomy blebs. Eye. 1994; 8:389-393
- 8) DOG, Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge. 2012
- 9) DOG, Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge. 2012 (Special Glaukom Ausgabe Ophthalmologische Nachrichten)
- 10) European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2.Auflage Editrice Dogma Savona 2003

- 11) Fallon Monica, Valero Oliver, Pazos Marta, Anton Alfonso: Diagnostic Accuracy of Imaging Devices in Glaucoma: A Meta-Analysis; 2017 Jan 13. pii: S0039-6257(16)30197-7
- 12) Freiberg FJ, Matlach J, Grehn F, Karl S, Klink T. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy. *Clinical Ophthalmology*. 2013; 7:1211-1217
- 13) Furrer Sandra, Menke Marcel N, Funk Jens, Töteberg-Harms Marc. Evaluation of filtering blebs using the 'Wuerzburg bleb classification score' compared to clinical findings. *BMC Ophthalmology*. 2012; 12:24
- 14) Gatton DD, Sagara T, Lindsey JD, Gabelt BT, Kaufman PL, Weinreb RN. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F(2 alpha)-isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(8):1165–1170. [PubMed: 11483084]
- 15) Grehn F. *Augenheilkunde*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2012; 316; 324; 318-321,325;
- 16) Grewal Dilraj S., Jain Rajeev, Kumar Harsh, Singh Grewal Satinder Pal. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2008; 115:2141-2145
- 17) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(10):1268–1279. [PubMed: 12365904]
- 18) How A, Chua JL, Charlton A, et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(2):928-32
- 19) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701–713. [PubMed: 12049574]
- 20) Kingmann S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ*. 2004; 82(11):887-8

- 21) Koutsonas A., Remky A., Plange N. Langzeitergebnisse nach Trabekulektomie mit 5-Fluoruracil. *Ophthalmologe*. 2014; 111:749-756
- 22) Leffler Christopher T: The early history of glaucoma: the glaucous eye (800 BC to 1050 AD); *Clinical Ophthalmology* 2015;9 207-215
- 23) Li Z, Van Bergen T, Van de Veire S, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(11):5217-25
- 24) Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;
- 25) Masoumpour Masoumeh B., Nowroozzadeh M. Hossein, Razeghinejad M. Reza. Current and Future Techniques in Wound Healing Modulation after Glaucoma Filtering Surgeries. *The Open Ophthalmology Journal*. 2016,10; (Suppl 1: M5) 68-85
- 26) Memarzadeh Farnaz, Varma Robit, Lin Le-Tien, Parikh Jignesh G., Dustin Laurie, Alcaraz Ana, Elliott Dean. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, July 2009; Vol.50:No.7
- 27) Naumann G.O.H. *Pathology of the Eye*. Springer Verlag New York Inc. 1986; Chapter 14:771
- 28) Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:4807-13
- 29) Ozgonul Cem, Mumcuoglu Tarkan, Gunal Armagan. The Effect of Bevacizumab on Wound Healing Modulation in an Experimental Trabeculectomy Model. *Current Eye Research*. 2014. 39(5): 451-459
- 30) Quigley HA, Broman AT: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262-7.
- 31) Schwartz AI, Van Veldhuisen PC, Gaasterland DE et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1999. 127:8-19

- 32) Van Bergen T, Vandewalle E, Moons I et al. Complementary effects of bevacizumab and MMC in the improvement of surgical outcome after glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(7):667-78
- 33) Van Bergen Tine, Vanderwalle Evelien, Van de Veire Sara, Dewerchin Mieke, Stassen Jean-Maria, Moons Lieve, Stalmans Ingeborg. The role of different VEGF isoforms in scar formation after glaucoma filtration surgery. *Experimental Eye Research.* 2011. 689-699
- 34) Vanderwalle E, Pinto L, Van Bergen T et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98:73-78
- 35) Watanabe J, Sawaguchi S, Fukuchi T, et al. Effects of mitomycin C on the expression of proliferating cell nuclear antigen after filtering surgery in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997; 235:234-40
- 36) Weinreb Robert N., Aung Tim, Medeiros Felipe A.: The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA.* 2014 311 (18):1901-1911
- 37) Wong J, Wang N, Miller JW et al. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp Eye Res.* 1994; 58:439-51

8. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt all denen, die mir das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Frau PD Dr. Isabel Oberacher-Velten für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Datenerhebung in der Augenklinik der Universität Regensburg bedanken und vor allem für Ihre prompte und umfassende Unterstützung in allen Belangen die zur Erstellung meiner Doktorarbeit wichtig waren.

Besonders erwähnen möchte ich meinen Bruder Noah und ihm für seine tatkräftige Unterstützung danken.

Darüber hinaus auch herzlichen Dank all denen, an die ich mich mit Detailfragen wenden konnte.

9. Lebenslauf

1) Persönliches

- Geburtsdatum: 23.09.1993
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: Deutsch
- E-Mail: David.Sendtner@gmx.net

2) Schulausbildung

- September 2000 – Juli 2004: Grundsschule Eschenbach
- September 2004 – Juni 2012: Mathematisch-naturwissenschaftliches
Gymnasium Eschenbach
- Juni 2012: Erhalt des Abiturs

3) Studium der Humanmedizin

- Oktober 2012 bis September 2014: Universität Regensburg (Vorklinik)
mit Abschluss des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Physikums)
- Oktober 2014 bis Oktober 2017: Universität Regensburg (Klinik) mit
Abschluss des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)
- November 2017 bis Oktober 2018: Praktisches Jahr mit Abschluss des dritten
Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Staatsexamen)

4) Praktika

- 09.07.2012 - 08.08.2012 Krankenhaus Kemnath
- 27.08.2012 - 25.09.2012 Krankenhaus Kemnath
- 26.08.2013 - 24.09.2013 Krankenhaus Kemnath

5) Famulaturen

- 23.02.2015 - 24.03.2015 Krankenhaus Kemnath Abteilung Innere
Medizin
- 31.08.2015 – 29.09.2015 Augenärztliche Praxis Dr. Raimund
Sendtner

- 15.02.2016 – 15.03.2016 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Regensburg
- 29.08.2016 – 27.09.2016 Allgemeinärztliche Praxis
Dres. Bayerl/Schröder/Lippiotta

6) Praktisches Jahr

- 20.11.2017 – 11.03.2018 Innere Kliniken Amberg
- 12.03.2018 – 01.07.2018 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Universitätsklinikum Regensburg
- 02.07.2018 – 21.10.2018 Chirurgie Klinikum Weiden