



DIU Dresden International University

Studiengang: Osteopathische Therapie (M. Sc.)

Masterarbeit

Thema:

Selektive Laser Trabekuloplastik zur Behandlung des Glaukom im Vergleich zur medikamentösen Therapie

vorgelegt von: Martin Baumgartl B.Sc.
geboren am: 11.01.1987 (Augsburg)
Matrikelnummer: 7006907

zur

Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

1. Gutachter: Herr Prof. Funk
2. Gutachter: Matthias Ackerman
eingereicht am: 31.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	1
1. Einleitung.....	3
1.1 Das Glaukom.....	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Klassifikation.....	7
1.1.3 Pathophysiologie und therapeutische Ansätze beim primären Offenwinkelglaukom (POWG).....	8
1.1.4 Medikamentöse Therapie.....	11
1.2 Selektive-Lasertrabekuloplastik.....	18
1.2.1 Vorgeschichte der Trabekuloplastik.....	18
1.2.2 Die Entwicklung der SLT und deren Wirkungsweise.....	18
1.2.3 Vergleich zu anderen Laserverfahren.....	20
1.2.4 Durchführung, Behandlungsparameter und Wiederholbarkeit.....	22
1.2.5 Indikationen.....	22
1.2.6 Effektivität, Wiederholbarkeit.....	23
1.2.7 Nebenwirkungen und Risiken.....	23
2. Fragestellung.....	24
3. Methoden.....	25
3.1 Entwicklung der Suchstrategien.....	25
3.1.1 Terminologie.....	25
3.1.2 Krankheitsbild.....	25
3.1.3 Konkrete Suche zur Fragestellung.....	26
3.1.3.1 Einschränkung der Suche.....	26
3.1.3.2 Definitive Suchstrategie.....	26
3.1.4 Auswahl der Studien.....	27
3.2 Extraktion der identifizierten Studien.....	28
3.2.1 Grundlagenforschung: Selektive-Laser-Trabekuloplastik vs. Medikamente.....	28
3.2.2 Grundlagenforschung: Medikamentösen Vorbehandlung.....	35
4. Diskussion.....	39
4.1 Bedeutung des Themas.....	39
4.2 Diskussion der Methoden.....	41
4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	42
4.4. Fazit und Ausblick.....	45
5. Studienprotokoll.....	47
5.1 Studienhypothese.....	47
5.2 Studiendesign.....	47
5.2.1 Studienmodell.....	47
5.2.2 Patientenzahl.....	47
5.2.3 Gruppengröße.....	48
5.2.4 Untersucheranzahl.....	48
5.3 Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien.....	48
5.3.1 Einschlusskriterien.....	48
5.3.2 Ausschlusskriterien.....	48
5.3.3 Abbruchkriterien.....	49
5.4 Ergebnisparameter.....	49
5.4.1 Primärer Ergebnisparameter.....	49
5.5 Messinstrumente/-methoden.....	49
5.6 Durchführung der Studie.....	50

5.6.1 Rekrutierung.....	50
5.6.2 Datenschutz.....	50
5.6.3 Randomisierung.....	50
5.6.4 Dauer der Studie.....	50
5.6.5 Studienablauf.....	51
5.7 Statistiken.....	55
5.7.1 Fallzahlschätzung.....	55
5.7.2 Explorative Analyse.....	55
5.8 Verblindung.....	56
5.9 Ethikkommission.....	56
Verzeichnisse.....	57
Abbildungsverzeichnis.....	57
Literaturverzeichnis.....	57

Glossar

Abkürzungsverzeichnis

IOP	intraocular pressure (Augeninnendruck)
IOD	intraokularer Druck (Augeninnendruck)
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
SLT	Selektive-Laser-Trabekuloplastik
POWG	primären Offenwinkelglaukom

Abstract

Abstract

Name: Martin Baumgartl

Jahrgang: 2014

Datum: 31.12.2019

Hintergrund

Die Reduktion des Augeninnendrucks (IOP) ist der einzige modifizierbare Risikofaktor um den Beginn und das Fortschreiten des Glaukoms zu verzögern. Neben der medikamentösen und chirurgischen Therapie gilt die Selektive Laser-Trabekuloplastik (SLT) als weitere Option, um dies zu erreichen. Hierbei stellt sich die Frage, ob die Selektive-Laser-Trabekuloplastik die noch etablierte medikamentöse Therapie als Behandlung ersetzen kann.

Material/ Methoden:

Gesucht wurde im Internet auf den Suchplattformen Google und Pubmed. Hier wurde nach englischen und nach deutschen Studien gesucht, welche sich mit Selektive-Laser-Trabekuloplastik, Medikation und Glaukom beschäftigen und das Merkmal einer randomisierten kontrollierten Studie aufweisen. Bei der Suche wurden Studien ausgeschlossen, deren Veröffentlichung länger als fünf Jahre zurückliegen.

Ergebnisse

Es ist festzustellen, dass laut den Studien die medikamentöse Therapie im Rahmen der Studiendauer teilweise reduziert, sogar diese ersetzt werden kann. Auch führt eine eventuelle Vormedikation vor Behandlung bei bestimmten Präparaten zu einer verbesserten Wirkung der SLT und somit einer Senkung des Augeninnendruck.

Bewertung/Konklusion

Größere und vor allem über einen längeren Zeitraum stattfindende Studien müßten allerdings noch zeigen, ob dieses eigentlich rationale Therapiekonzept einer wissenschaftlichen Prüfung standhält.

Auch wäre es wünschenswert die Patienten besser aufzuklären. Ihnen auch Möglichkeiten aufzuzeigen, welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt. Somit ist es weiterhin den Ärzten überlassen, welche Erstbehandlung sie für sinnvoll und geeignet für den einzelnen Patienten halten.

1. Einleitung

Die Augen sind unsere wertvollsten Sinnesorgane. Kein anderes Sinnesorgan vermittelt uns so viele wichtige Informationen aus der Umwelt, um in alltäglichen Situationen zu bestehen. Das visuelle System, unter diesem Begriff werden alle Organe und Organfunktionen zusammengefasst, die an der Sehleistung beteiligt sind, funktioniert so selbstverständlich, dass man schnell vergisst, welche bewundernswerte Leistungen hier durch das Zusammenwirken von Augen, Sehbahnen und Teilen des Gehirns vollbracht werden. Das Sehen, also die Wahrnehmung von Licht, ist eine sehr wichtige Sinnesfunktion, die es uns ermöglicht, Objekte und Abläufe in unserer Umwelt wahrzunehmen und zu verstehen, man sagt umgangssprachlich auch „sich ein Bild zu machen“.¹

Glaukom ist weltweit die führende Ursache für unumkehrbare Blindheit. Geschätzt sind ca. 60 Millionen Personen (2015) weltweit davon betroffen. Man rechnet sogar mit einem Anstieg bis zu 80 Millionen Menschen bis 2020. Unter Glaukomen wird eine Gruppe von Augenkrankheiten verstanden, die in späten Stadien die Nervenzellen der Netzhaut (Retina) und des Sehnerven schädigen können. Die Folge sind Gesichtsfeldausfälle, die typische Form des Sehverlustes bei Glaukom. Unbehandelt kann das Glaukom auch zu einer bedeutenden Reduzierung der Lebensqualität führen, was zur Last für die Gesellschaft und auch der einzelnen Person führen kann.

Die Pathophysiologie und Einflussfaktoren zu Beginn und dem Fortschreiten des Glaukoms ist noch nicht ganz verstanden. Die Reduktion des Augeninnendrucks (IOP) ist der einzige modifizierbare Risikofaktor um den Beginn und Fortschreiten des Glaukoms zu verzögern. Der Augendruck ist reguliert durch einen Ausgleich zwischen der Kammerwasserproduktion und der Kammerwasserabflusswege. Die Erstbehandlung bei Patienten mit Glaukom sind drucksenkende

¹ Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung

Medikamente in Form von Augentropfen. Diese steigern entweder den Kammerwasserausfluss (Prostaglandin-Analoga) oder reduzieren deren Produktion (wie zum Beispiel Beta-adrenergikum Antagonisten). Medikamente haben zwar eine drucksenkende Wirkung, aber bringen auch Nachteile mit sich wie zum Beispiel der Kostenfaktor, mögliche lokale und systemische Nebenwirkungen und meistens eine lebenslange Einnahme der Medikamente.

Die Benutzung von Laser Trabekuloplastik um den Augendruck zu verringern wird als alternative Methode zur Glaukombehandlung angewendet. Eine Methode der Laser Trabekuloplastik ist die Selektive-Laser-Trabekuloplastik, welche einen Nd:YAG-Laser (kurz für Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) anwendet. Eine Reduktion findet durch eine Verbesserung des Abflusses durch das Trabekelwerk statt, wobei die genauen Mechanismen noch nicht ganz geklärt sind. Im Vergleich zu alten Laser Trabekuloplastik Techniken, verursacht die SLT einen geringeren strukturellen Schaden und ist oft wiederholbar.²

Somit bleibt unklar ob Medikamente oder SLT als Erstbehandlung zu empfehlen ist oder diese sogar ersetzen kann. Zudem wird noch ein randomisiertes kontrolliertes Studienprotokoll entwickelt.

² Ecosse et al.

1.1 Das Glaukom

Unter einem «Glaukom» versteht man eine fortschreitende, spezifische Schädigung des Sehnerven, welche durch eine Gruppe von Erkrankungen hervorgerufen werden kann.

Beim Glaukom gehen unter anderem Nervenzellen zugrunde, welche für die Übertragung der Lichtinformationen in Form von Nervenimpulsen vom Auge zum Gehirn verantwortlich sind. Die Verbindung vom Auge zum Gehirn wird somit allmählich zerstört und der Patient wird immer weniger sehen. Falls nichts zur Erhaltung der verbleibenden Nervenzellen unternommen wird, gehen schließlich alle zugrunde und der Patient wird blind.

Häufig, aber bei weitem nicht immer, sind die Erkrankungen, welche für ein Glaukom verantwortlich sind, mit einem erhöhten Augeninnendruck vergesellschaftet. Dieser erhöhte Augeninnendruck ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Glaukoms. Offensichtlich spielt der Augeninnendruck jedoch nicht die alleinige Rolle bei der Entstehung des Glaukoms.³ Die Tatsache, dass trotz erfolgreicher Senkung des intraokularen Druck dies nicht immer erreicht werden kann, sollten auch zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden, die die Verletzbarkeit des Sehnervs erhöhen können.

1.1.1 Epidemiologie

Das Glaukom ist einer der häufigsten Erblindungsursachen in den westlichen Industrienationen. In Europa und den USA sind nahezu 2 % aller Menschen über 40 Jahre am Glaukom erkrankt. In Deutschland leben etwa 5 Millionen Menschen mit einem Glaukomrisiko und rund 800.000 Menschen sind bereits manifest erkrankt.

Weltweit haben nach einer Schätzung aus dem Jahr 2000 ca. 67 Millionen Menschen einen manifesten Glaukomschaden und ein Zehntel von diesen

³ Hasler et al

Menschen wird erblinden, weil die Krankheit nicht rechtzeitig diagnostiziert wurde. Ca. 15 % aller Erblindungen weltweit können auf das Glaukom zurückgeführt werden.

Das Risiko, an einem Glaukom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Es tritt einschließlich seiner Vorstufen bei gut 2,4 % aller Personen ab dem 40. Lebensjahr auf. Jenseits des 75. Lebensjahres liegt die Häufigkeit bereits zwischen 7 und 8 %, jenseits des 80. Lebensjahres bei 10-15 %.⁴

4 Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung

1.1.2 Klassifikation

Grundsätzlich lassen sich aufgrund der Kammerwinkel-anatomie und des damit verbundenen Pathomechanismus zwischen Offen- und Winkelblockglaukom unterscheiden. Von einem sekundären Glaukom wird gesprochen, wenn zusätzlich andere Augen- oder systemische Erkrankungen vorliegen.

Glaukomform		Kammerwinkel	Abflussbehinderung
Offenwinkelglaukom	primär	offen	Im Trabekel (idiopathisch)
	sekundär	offen	Verlegung innerhalb des Trabekelwerks (z.B. durch Entzündungszellen, Erythrozyten, Pigment, Linsenprotein, Pseudoexfoliationsmaterial)
Winkelblockglaukom	primär	blockiert	mechanische Verlegung des Kammerwinkels durch Irisbasis
	sekundär	blockiert	mechanische Verlegung des Kammerwinkels durch okuläre Vorerkrankungen (z.B. durch Rubeosis iridis oder Seclusio pupillae mit Iris bombée)
Kongenitales Glaukom	primär	Ausdifferenzierung unvollständig	Persistierendes embryonales Gewebe im Kammerwinkel

Abbildung 1: Einteilung der Glaukomformen ⁵

⁵ Amboss

1.1.3 Pathophysiologie und therapeutische Ansätze beim primären Offenwinkelglaukom (POWG)

Obwohl Offenwinkelglaukome viele Ursachen haben können, findet sich in 60–70% der Fälle in den USA keine identifizierbare Ursache, was dann als primäres Offenwinkelglaukom bezeichnet wird. Üblicherweise sind beide Augen betroffen, typischerweise aber nicht symmetrisch.

Risikofaktoren für primäres Offenwinkelglaukom beinhalten

- Höheres Alter
- Positive Familienanamnese
- Afrikanischer Abstammung
- Dünnere zentrale Hornhautdicke
- Systemische Hypertonie
- Diabetes
- Kurzsichtigkeit

Der IOD kann erhöht sein oder im durchschnittlichen Bereich liegen.

Glaukom mit erhöhtem IOD

Zwei Drittel der Patienten mit Glaukom haben einen erhöhten IOD (> 21 mmHg). Die Kammerwasserdrainage ist unzureichend, während die Produktion durch den Ziliarkörper normal ist. Erkennbare Mechanismen (d. h. sekundäre Offenwinkelglaukome) sind nicht vorhanden. Sekundäre Mechanismen umfassen Entwicklungsstörungen, Narbenbildung aufgrund eines Traumas oder einer Infektion und die Verstopfung der Kanäle durch abgelöstes Irispigment (d. h. Pigmentdispersionssyndrom) oder anomale Proteinablagerungen (z. B. Pseudoexfoliationssyndrom).

Normaldruckglaukom oder Niederdruckglaukom

Bei mindestens einem Drittel der Patienten mit Glaukom liegt der IOD im Normbereich und trotzdem sind eine glaukomtypische Sehnervenschädigung und Gesichtsfelddefekte vorhanden. Diese Patienten haben eine höhere Inzidenz vasospastischer Krankheiten (z. B. Migräne, Raynaud-Syndrom) als die Allgemeinbevölkerung, was dafür spricht, dass eine vaskuläre Störung, die den Blutfluss zum Sehnerven beeinträchtigt, eine Rolle spielen könnte.⁶

Einzig für sinnvoll erwiesener Ansatz ist somit die Senkung des Augeninnendrucks. Ausschlaggebend für den Druck ist die Kammerwasserproduktion und -abfluss. Diese sollten stets durch medikamentöse und operativer Therapien wie der Trabekuloplastik im Gleichgewicht gehalten werden. Folgend wird die Kammerwasserzirkulation beschrieben.

Kammerwasserproduktion und-abfluss

Die vordere und hintere Augenkammern sind beide mit dem klaren Kammerwasser gefüllt. In ihrer Ausdehnung sind sie weitaus kleiner als der Glaskörperraum. Das Kammerwasser wird im Strahlenkörper (Ziliarkörper) gebildet und in die hintere Augenkammer abgegeben. Es besteht aus Elektrolyten, Eiweiß, Zuckern, Ascorbin- und Hyaluronsäure und anderen Inhaltsstoffen. Es dient der Versorgung nicht durchbluteten inneren Strukturen des Auges, wie Linse und Hornhaut. Pro Minute werden ca. 2-3 µl Kammerwassers produziert. Ein Teil des Kammerwassers wird in den Glaskörper abgegeben. Der größte Teil des Kammerwassers fließt aus der hinteren Augenkammer entlang der Linse und Regenbogenhaut durch die Pupille in die vordere Augenkammer. Dabei passiert es im Bereich der Pupille den Spalt, der durch das Aufliegen des Rands der Regenbogenhaut auf der Linse entsteht, und verhindert so ein Verkleben dieser Strukturen.

Kammerwasserzirkulation im Kammerwinkel, das ist der Winkel in der vorderen

⁶ Douglas J. Rhee

Augenkammer zwischen Regenbogenhaut und der Hornhaut, sickert das Kammerwasser durch die winzigen Spalten des Trabekelwerk in einen kleinen Kanal, den Schlemmscher Kanal, und wird von da aus in das Venengeflecht der Aderhaut abgegeben. Ein kleinerer Anteil des Kammerwassers verlässt das Auge über einen zweiten Abflussweg, dem uveoskleralen Abfluss. An der Basis der Netzhaut strömt das Kammerwasser zwischen den Zellen der Netzhautbasis und des Strahlenkörpers hindurch und gelangt in den Raum zwischen Aderhaut und Sklera. Dort wird es von den Gefäßen der Aderhaut aufgenommen oder sickert durch die Lederhaut in die Augenhöhle. Dieser Abflussweg wird insbesondere nachts vermehrt genutzt. Der uveoskleralen Abfluss wird durch Prostagladine gesteigert.

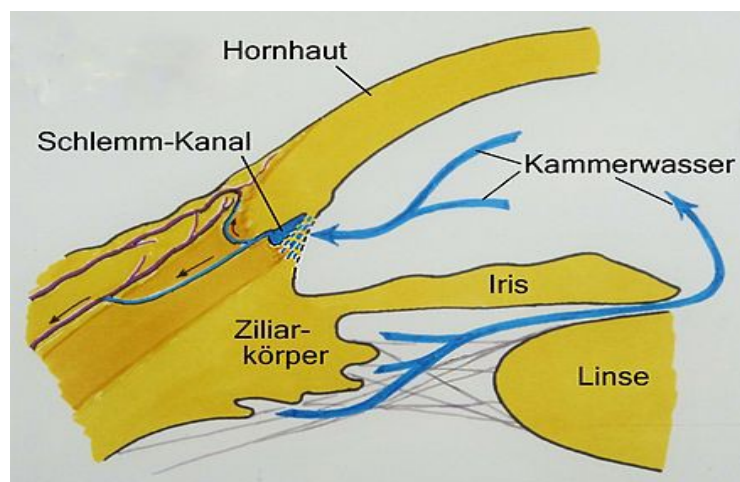


Abbildung 2: Schema des Kammerwasserflusses ⁷

⁷ Wikiwand

1.1.4 Medikamentöse Therapie

Zur Senkung des erhöhten IOD stehen die medikamentöse Behandlung, Laserbehandlung oder Operation zur Verfügung. Man schätzt, daß in Deutschland über 90 Prozent aller Patienten mit Medikamenten behandelt werden. Laserbehandlung und Operation werden eher, jedoch nicht nur, fortgeschrittenen Glaukomfällen zugeordnet. Medikamentöse Therapie wird in der Regel als lokale Tropfentherapie ans Auge appliziert. Bisher standen hauptsächlich drei Medikamentengruppen für lokale Glaukomtherapie zur Verfügung: Parasympathomimetika, Sympathomimetika und b-Blocker. In den letzten zwei Jahren kamen gleich drei neue Therapieprinzipien dazu. Es handelt sich dabei um lokale Carboanhydrasehemmer, Alpha-2-Agonisten und Prostaglandine. Diese drei Gruppen werden den Einsatz der bisherigen Standardtherapien erheblich verändern. Die Kenntnis der medikamentösen Glaukomtherapie ist wegen der Häufigkeit der Glaukome und der möglichen systemischen Nebenwirkungen und Kontraindikationen auch für den Nicht-Augenarzt bedeutsam.

Bisher verwendete Medikamente

Parasympathomimetika

Wichtigster Vertreter dieser Gruppe ist das Pilocarpin, 1876 von Weber eingeführt. Drei- bis viermal täglich als Tropfen in den Bindehautsack appliziert, führt es zur Verbesserung des beim Glaukom gestörten Kammerwasserabflusses und senkt den IOD um etwa 25 Prozent. Nebenwirkungen sind bei allen Patienten die Pupillenverengung mit gestörter Dunkeladaptation und bei jungen Menschen induzierte Kurzsichtigkeit durch Kontraktion des Ziliarmuskels. Durch Kontraktion glatter Muskelzellen in den Bronchien kann es bei disponierten Patienten zur Auslösung oder Verstärkung von Asthma kommen. Bislang erhielten etwa zehn Prozent aller Glaukopatienten in Deutschland Pilocarpin oder das synthetische Aceclidin. Wegen der erheblichen lokalen Nebenwirkungen wird Pilocarpin in Zukunft eher weniger verwendet werden. Das länger wirkende

Carbachol spielt eine untergeordnete Rolle. Kaum noch verwendet werden wegen starker Nebenwirkungen Cholinesterasehemmer wie Neostigmin.

Sympathomimetika

Hauptvertreter dieser Gruppe war über lange Zeit das Adrenalin, welches, zweimal täglich appliziert, den IOD ähnlich senkt wie Pilocarpin. Die Gabe ist von initialer Vasokonstriktion und nach Stunden reaktiver Vasodilatation der konjunktivalen Bindehautgefäße begleitet. Auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch systemische Resorption können die Anwendung dieser Substanzen limitieren. Leider kommt es in einem erheblichen Prozentsatz zu Kontaktsensibilisierung und Allergie. Reduziert wurden diese Nebenwirkungen durch Einführung einer Pro-Drug-Formulierung (Dipivalylepinephrine, zum Beispiel dEpifrin): Verestertes Adrenalin wird dabei erst mit Penetration durch die Hornhaut in das aktive Adrenalin umgewandelt. Bislang erhielten etwa 10 Prozent der Glaukompatienten Adrenalinderivate.

b-Blocker

Betaadrenozeptoren blockierende Substanzen, kurz b-Blocker genannt, sind hinlänglich aus der Behandlung der systemischen Hypertonie bekannt. Die Beobachtung, daß sie bei systemischer Gabe auch den IOD senken, führte zu ihrer Verwendung zur Glaukombehandlung durch lokale Gabe. Die okulären Nebenwirkungen sind bis auf eine lokalanästhetische Nebenwirkung und Hervorrufen eines trockenen Auges eher gering. Jedoch stellte sich entgegen der ursprünglichen Annahme heraus, daß auch lokal gegebene b-Blocker grundsätzlich die gleichen Nebenwirkungen und damit Kontraindikationen aufweisen wie bei systemischer Gabe. So sind b-Blocker unter anderem kontraindiziert bei atrioventrikulärem Block II. Grades wegen der Gefahr des totalen AV-Blockes sowie bei Asthma. Durch lokale Anwendung von b-Blockern ist es unter diesen Patienten zu Todesfällen gekommen. Obwohl in Deutschland zahlreiche verschiedene b-Blocker zur Verfügung stehen, sind die

Kontraindikationen für alle Substanzen dieser Klasse die gleichen. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind zentralnervöse Störungen sowie die Maskierung einer Hypoglykämie bei Diabetikern durch Verhinderung des reaktiven Pulsanstieges. Störend ist auch die weitere Absenkung des Blutdruckes bei Hypotonie. Dennoch wurden bisher etwa 80 Prozent der Glaukompatienten mit b-Blockern behandelt.

Systemische Carboanhydrasehemmer

Carboanhydrasehemmer wurden mit Acetazolamid (zum Beispiel Diamox) 1954 in die Glaukombehandlung eingeführt. Sie mussten oral oder intravenös appliziert werden. Wirkmechanismus ist die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörperepithel des Auges, da die Carboanhydrase ein Schlüsselenzym für die Entstehung von Kammerwasser ist. Die Anwendung systemischer Carboanhydrasehemmer ist aber von erheblichen systemischen Nebenwirkungen begleitet, wie allgemeines Unwohlsein, Gewichtsverlust, Nierensteine, Hypokaliämie, selten Ateminsuffizienz, Verschlimmerung von Lebererkrankungen und aplastischer Anämie, sogar mit Todesfolge. Grund für dieses breite Spektrum an Nebenwirkungen ist die fast ubiquitäre Verteilung der Carboanhydrase im menschlichen Körper. Carboanhydrasehemmer wurden deshalb nur bei Kontraindikationen gegen Lokaltherapeutika oder der Notwendigkeit sehr schneller und zuverlässiger IOD-Senkung, wie etwa beim Glaukomanfall, eingesetzt.

Neue Glaukommedikamente

Lokale Carboanhydrasehemmer

Aufgrund der erheblichen systemischen Nebenwirkungen lag der Gedanke nahe, Carboanhydrasehemmer lokal zu applizieren und damit die systemischen Nebenwirkungen zu verringern. Die systemisch angewendeten Substanzen eigneten sich hierzu jedoch nicht, da sie nur ungenügend ins menschliche Auge penetrieren. 1995 wurde Dorzolamid (Trusopt®) eingeführt, ein

carboanhydrasehemmendes Sulfonamid, dessen Molekülstruktur eine Penetration ins menschliche Auge erlaubt. Dieses Medikament muß bei Monotherapie dreimal täglich appliziert werden und senkt den IOD in einem ähnlichen Maße wie β -Blocker; es kann bei manchen, jedoch nicht allen, Patienten systemische Carboanhydrasehemmer ersetzen. Lokale Nebenwirkungen umfassen passageres Verschwommensehen kurz nach Applikation, Augenbrennen und -stechen durch niedrigen pH-Wert sowie Allergien bei etwa fünf Prozent aller Patienten. Systemische Nebenwirkungen sind selten. Lediglich bei niereninsuffizienten Patienten wird eine Entgleisung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes für möglich gehalten. Eine Förderung der Nierensteinbildung ist wenig wahrscheinlich. Störungen der Blutbildung, wie aplastische Anämie, wurden bisher nicht beobachtet. Da ein Teil dieser Blutbildungsstörungen bei systemischen Carboanhydrasehemmern jedoch ein dosisunabhängiges Geschehen darstellt, ist mit solchen Störungen grundsätzlich auch nach lokaler Gabe zu rechnen. Warnhinweise könnten erhöhte Blutungsneigung (Thrombozytopenie), häufige Infektionserkrankungen (Agranulozytose) oder Blutarmut (Störung der Erythropoese) sein. Solche Symptome, die eher vom Hausarzt festgestellt werden dürften, müßten zum sofortigen Abbruch der Therapie führen. Eine spezifische Nebenwirkung der lokalen Carboanhydrasehemmer ist häufig, aber harmlos: Etwa ein Viertel der Patienten stellt einen unangenehmen Geschmack nach Tropfeninstillation fest, vor allem beim Genuß von Getränken mit Kohlensäure. Die Carboanhydrase der Geschmackspapillen wird gehemmt, und man schmeckt nun das sonst schnell in Wasser und CO_2 gesplattene Bicarbonat.

Alpha-2-Agonisten

In Deutschland steht mit Clonidin im Gegensatz zu den meisten anderen Ländern ein Alpha-2-Agonist zur IOD Senkung schon seit über 20 Jahren zur Verfügung. Clonidin senkt bei lokaler Gabe nicht nur den IOD, sondern auch den Blutdruck, vermittelt nach systemischer Resorption durch einen zentralnervösen Effekt.

Blutdrucksenkende und sedierende Wirkung des Clonidin limitierten seine Anwendung. Neue Substanzen mit modifizierter Molekülstruktur respektieren die Bluthirnschranke stärker und weisen ein geringeres Nebenwirkungsspektrum auf. Zuerst eingeführt wurde das Apraclonidin (Para-Amino-Clonidin). Es ist bei chronischer Gabe etwa so wirksam wie der b-Blocker Timolol, seine Gabe ist jedoch, wie auch die anderer Sympathomimetika, mit einer hohen Allergierate belastet. Das Medikament ist daher überwiegend schwierigen Glaukomfällen beziehungsweise der Kurzzeitbehandlung vorbehalten. Allergien können bei allen Ophthalmika vorkommen und auch gegen die beigefügten Konservierungsmittel gerichtet sein. Konservierungsmittelfreie Einzeldosisbehälter können hier hilfreich sein, wenn auch zu deutlich höherem Preis. Die neueste Entwicklung aus der Gruppe der Alpha-2-Agonisten ist Brimonidin (Alphagan). In der Wirksamkeit ist es dem b-Blocker Timolol vergleichbar. Die deutsche Zulassung erfolgte im letzten Jahr. Die Allergierate des Brimonidin ist deutlich niedriger als die des Apraclonidin. Systemische, vor allem sedierende Wirkungen sind wahrscheinlich geringer als die des Clonidin, so daß es im Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum zwischen Clonidin und Apraclonidin angeordnet werden kann. Interessant ist eine mögliche neuroprotektive Wirkung, deren Bedeutung beim Glaukom jedoch noch unklar ist

Prostaglandine

Prostaglandine wurden ursprünglich auch aus der Iris als sogenannte "Irine" isoliert. Sie fungieren als Entzündungsmediatoren und werden bei der Iritis und Uveitis freigesetzt. Einer altbekannten Beobachtung entsprach, daß der IOD am von einer Uveitis betroffenen Auge häufig niedriger war als am Gegenauge. Während normalerweise über 80 Prozent des Kammerwassers über die Vorderkammer, Trabekelwerk und Schlemm-Kanal aus dem Auge herausfließen, verstärken Prostaglandine den Abfluß des Kammerwassers über ansonsten wenig bedeutende uveosklerale Abflußwege, also durch Aderhaut und Lederhaut. Physiologisch ist eine solche Reaktion wahrscheinlich sinnvoll: Durch

Entzündung des Trabekelwerks bei der Uveitis kann der Abfluß durch das Trabekelwerk gestört sein. Zur Senkung des IOD eignen sich synthetische Prostaglandine, die überwiegend am Prostaglandin-FP-Rezeptor angreifen. Dieser vermittelt wahrscheinlich die IOD-senkende Wirkung, weniger die Entzündungsreaktion mit Hyperämie und Störung der Blutkammerwasserschranke. Zwei Prostaglandine sind zur Zeit kommerziell erhältlich: Latanoprost (Xalatan) wurde 1996 in Amerika, Schweden und England und im Juli 1997 in Deutschland eingeführt. Dieses Medikament muß nur einmal täglich gegeben werden, die Wirksamkeit entspricht oder übertrifft diejenige des β -Blockers Timolol. Das zweite Medikament, Unoprostone (Rescula), ein schwächeres Derivat, stand schon seit einigen Jahren, jedoch nur in Japan, zur Verfügung.

Lokale Nebenwirkungen von Prostaglandinen beinhalten Hyperämie und Entzündungsreaktion des Auges, beim disponierten Auge möglicherweise Entstehung eines Makulaödems. Eine spezifische Nebenwirkung der Prostaglandine ist jedoch eine Braunfärbung der Regenbogenhaut, und zwar insbesondere bei Augen mit Mischfarben. Vor allem bei grün-brauner und gelb-brauner Iris wurde in bis zu 50 Prozent ein Braunerwerden der Regenbogenhaut beobachtet. Zugrundeliegender Mechanismus der Dunklerfärbung ist mit Wahrscheinlich eine Vermehrung des Melaningehaltes der anterioren Melanozyten der Iris. Ein proliferativer, möglicherweise maligner Prozeß ist dagegen nach unseren histologischen Untersuchungen sehr unwahrscheinlich. Dennoch soll Latanoprost vorerst nur eingesetzt werden, wenn andere Medikamente nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Systemische Nebenwirkungen bei Lokalthherapie

Warum können Augentropfen auch bei lokaler Gabe überhaupt systemische Nebenwirkungen hervorrufen? Von einem Augentropfen wird nur ein Bruchteil durch Bindehaut und Sklera beziehungsweise durch die Hornhaut ins Auge aufgenommen. Ein größerer Teil wird durch oberes und unteres Tränenpünktchen in den Nasen-Rachenraum abgeleitet. Dort steht ihm eine große Schleimhautfläche zur schnellen Resorption zur Verfügung, der Rest wird geschluckt. Während Substanzen aus dem Magen-Darm-Trakt der Leberpassage und damit einem First-Pass-Effekt unterliegen, der bei β -Blockern etwa eine Metabolisierung zu zwei Dritteln bedeutet, entfällt dieser Entgiftungsmechanismus für im Nasen-Rachen-Raum resorbierte Medikamente. Sie werden unter Umgehung des Leberkreislaufes direkt der systemischen Zirkulation zur Verfügung gestellt. Die Gabe von Augentropfen wurde deshalb mit einer langsamen intravenösen Injektion verglichen. Eine Kompression der Tränenpünktchen nach Tropfengabe kann die systemische Aufnahme von Augentropfen und Nebenwirkungen erheblich reduzieren.⁸

8 Pfeiffer Norbert

1.2 Selektive-Lasertrabekuloplastik

In den letzten Jahrzehnten haben sich immer mehr medizintechnische Möglichkeiten ergeben um glaukomatöse Erkrankungen zu behandeln. Da bei meiner Arbeit die Lasertrabekuloplastik im Vordergrund steht werde ich diese folgend ein wenig genauer erklären. Um einen Überblick über frühere Ansätze der Laserchirurgie zu erhalten empfiehlt sich das Review von Moulin F., Haut J. und Abboud E., aus dem Jahr 1985.⁹

1.2.1 Vorgeschichte der Trabekuloplastik

Die Behandlung des trabekulären Maschenwerks mittels Laser ist nun insgesamt schon mehr als 35 Jahre Teil der Behandlung des Glaukoms und hatte ihren Beginn mit der Argon Laser Trabekuloplastik (ALT) nach Wise und Witter 1979 genommen. Obwohl das Verfahren allgemein als sicher galt und gilt, wurden einige potenzielle Nachteile der ALT beschrieben (z.B. Ineffektivität bei Nachbehandlungen, evt. vermehrte Vernarbungstendenz bei späteren filtrierenden Operationen). Der Wirkmechanismus ließ sich bis heute nicht vollständig klären, wobei eine Kombination aus fotothermalen und biologisch-zellulären Effekten angenommen wird.

1.2.2 Die Entwicklung der SLT und deren Wirkungsweise

Die Selektive Laser Trabekuloplastik (SLT) wurde 1998 von Latina und Mitarbeitern auf der Basis eines Q-switched, Frequenz verdoppelten Nd:YAG Lasers mit einer Wellenlänge von 532 nm entwickelt. Die Applikation der sehr kurzen Laserimpulse (Dauer eines Impulses 3 ns) führt zu einem selektiven Ansprechen pigmenthaltiger trabekulärer Maschenwerkszellen. Fotothermische Effekte werden durch die kurze Applikationsdauer vermieden, sodass es zu keiner Alteration der lamellären Strukturen des trabekulären Maschenwerks kommt. Wir gehen heute bei der Wirksamkeit der SLT von der sogenannten biologischen und

⁹ Moulin, Haut et al.

Repopulationstheorie aus. Ausgelöst durch ein «cracking» von Pigmentgranula in pigmenthaltigen trabekulären Maschenwerkszellen wird über Zytokine eine Migration von Makrophagen in das trabekuläre Maschenwerk bewirkt. In der Folgezeit werden ein «Remodeling» der Extrazellulärmatrix und eine vermehrte Zellteilung trabekulärer Maschenwerkszellen induziert. Am Ende dieses Prozesses wird über eine verbesserte Abflussleichtigkeit eine Senkung des Augeninnendrucks erzielt. Die wesentliche Verbesserung in der Technik der SLT liegt im Vergleich zur ALT in der deutlich geringeren Gesamtmenge an applizierter Energie (SLT < 1% der Energie einer ALT).¹⁰

10 Pfeiffer Norbert

1.2.3 Vergleich zu anderen Laserverfahren

Neben der Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT; 488+514 nm Wellenlänge), hat man auch Krypton-Laser (568,2 nm), Continuous-wave-Neodymium(Nd):YAG Laser(1064 nm) und Diodenlaser (810 nm) zur Laser-Trabekuloplastik eingesetzt. Histologische Untersuchungen zeigen aber bei all diesen Lasern einen Koagulationsschaden im Trabekelwerk. Aufgrund dieser destruktiven Wirkung und bleibenden Narbenbildung lässt die Wirkung über die Jahre nach (6-10% pro Jahr). Die applizierte Energie beträgt bei der SLT 6mJ/mm² und bei der ALT ca. 40.000 mJ/mm². Der Laserspot ist mit 400 µm im Vergleich zu 50 µm bei der ALT sehr groß. Aufgrund der nur minimalen Traumatisierung des Trabekelwerkes besteht theoretisch die Möglichkeit der wiederholten Anwendung.¹¹

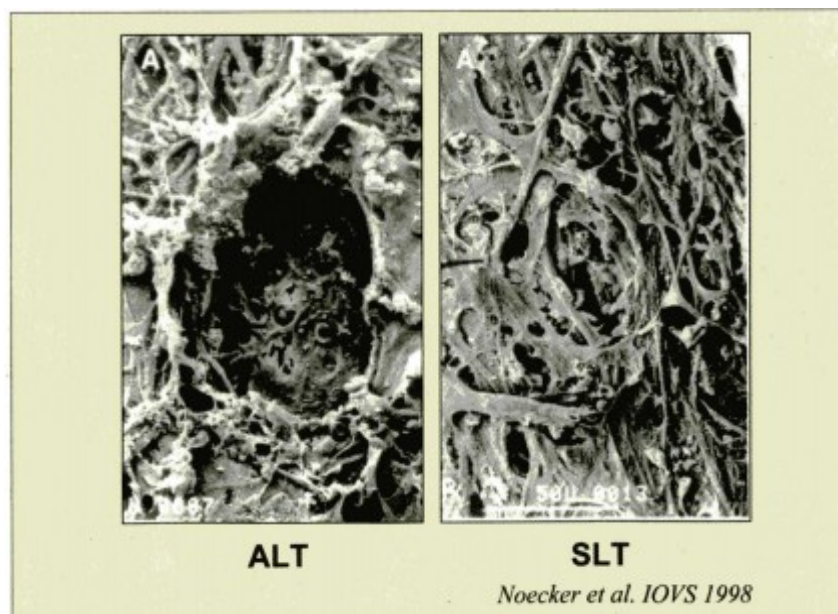


Abbildung 3: Elektronenmikroskopischer Vergleich der Traumatisierung des Kammerwinkels nach ALT und SLT¹²

11 Hornykewycz

12 Hornykewycz

SLT	ALT
50 Herde (180 Grad)	50 Herde (180 Grad)
0.2 mJ - 1.2 mJ	40 mJ – 60 mJ
6 mJ/mm²	40 000 mJ/mm²
3 ns	100 000 000 ns (0,1 sec)
400 µm	50 µm
Pulsed Laser, 532 nm	Continuous wave, 514 nm

SLT	ALT
Photochemische Reaktion	Photokoagulation
Bläschenbildung	Bläschenbildung, Weißfärbung
Nur ultrastrukturelle Veränderungen	Koagulationsschäden, Narbenbildung
„Cold Laser Trabeculoplasty“	„Hot Laser Trabeculoplasty“
Selektiver biologischer Effekt	Biologischer und mechanischer Effekt
Guter drucksenkender Effekt (25%)	Guter drucksenkender Effekt (25%)

Abbildung 4: Laser-Parameter, Vergleich SLT vs. ALT

1.2.4 Durchführung, Behandlungsparameter und Wiederholbarkeit

Die Durchführung einer SLT gestaltet sich unkompliziert. Dazu wird eine lokale Tropfanästhesie durchgeführt. Die Applikation der Laserimpulse wird vom Patienten zumeist gar nicht bemerkt. Bei stärkerer Pigmentation kann es eventuell zu einer gelegentlichen leichten Schmerzwahrnehmung kommen. Die Platzierung der Herde ist einfach, da die Spotgrösse von 400 µm normalerweise den ganzen Kammerwinkelbereich abdeckt. In der Regel werden 50 (180°) bis 100 Herde (360°) appliziert. Bei der Applikation tritt keine Weissfärbung ein. Bei etwa der Hälfte der Herde soll eine Bläschenbildung als Kriterium für ein adäquates Energieniveau (Energie pro Herd zwischen 0.5 und 1.4 mJ) herangezogen werden. Bei stark pigmentiertem Kammerwinkel muss die Energiemenge zum Teil deutlich reduziert werden. Für die Nachbehandlung kann ein lokales nichtsteroidales Antiphlogistikum 3-4x tgl. für eine Woche verwendet werden. Da eine deutliche Vorderkammerreaktion nur sehr selten auftritt, sind lokale Steroide in der Nachbehandlung nicht notwendig.

1.2.5 Indikationen

Im Allgemeinen ist die Trabekuloplastik in frühen Stadien von Offenwinkelglaukomen indiziert. Der klinische Alltag zeigt, dass die Methode im Einzelfall aus verschiedenen Gründen (z.B. fehlende Operabilität) auch bei fortgeschrittenen Fällen hilfreich sein kann. Die SLT ist gut geeignet beim primär chronischen Offenwinkelglaukom, PEX-Glaukom und Pigmentdispersionsglaukom (hier reduzierte Parameter verwenden). Beim PEX-Glaukom ist die Wirkdauer kürzer als beim primär chronischen Offenwinkelglaukom. Für Normaldruckglaukome ist die SLT nicht gut geeignet, da in der Regel ein tieferes Druckniveau benötigt wird, als die SLT liefern kann.

Klassische Indikationen für einen Einsatz der SLT bei den genannten Glaukomformen sind:

- Multiple Allergien oder Discomfort unter Glaukommitteln

- Schlechte Adhärenz, schlechte Persistenz
- Unzureichende Drucksenkung unter primärer medikamentöser Therapie

1.2.6 Effektivität, Wiederholbarkeit

Die augendrucksenkende Wirkung einer primären SLT ist mit der einer ALT vergleichbar. Allerdings kann die SLT auch bei vorangegangener ALT eine Wirksamkeit erzielen, während eine Re-ALT normalerweise nicht effektiv ist. Nach vorangegangener SLT kann eine Re-SLT zudem mit etwa gleicher Erfolgswahrscheinlichkeit wieder eingesetzt werden. Neben der geringeren Gewebealteration und der deutlich geringeren Energiemenge liegt also ein weiterer Vorteil der SLT in ihrer Wiederholbarkeit. Ganz allgemein liegt das Potenzial einer SLT zur Senkung des IOD im Bereich der drucksenkenden Wirkung eines topischen Glaukommedikaments. Im Mittel kann eine Drucksenkung zwischen 20-30% erwartet werden, wobei ein höherer Ausgangsdruck mit einem stärkeren Effekt einhergeht. Die Reduktion des Augendrucks gelingt so auf ein Zieldruckniveau zwischen 15 und 20 mmHg.

1.2.7 Nebenwirkungen und Risiken

«SLT is a low risk procedure» Wong et al. 2015
 Wie das genannte Zitat verdeutlicht, liegt einer der grössten Vorteile der SLT in der Sicherheit des Verfahrens. Zu den etwas häufiger auftretenden Nebenwirkungen gehören transiente Druckspitzen (v.a. PEX-Glaukom, Pigmentdispersionsglaukom), ein Vorderkammerreiz sowie Augenschmerzen und -beschwerden. Selten wurden in Fallberichten periphere vordere Synechien, langfristige Augendruckentgleisungen, Hornhautödeme, eine schwere Iritis und ein Makulaödem beschrieben.¹³

13 Schlote Torsten

2. Fragestellung

Die SLT ist eine schmerzlose Lasertherapie zur Drucksenkung bei erhöhtem Augeninnendruck. In den USA wird sie als Ersttherapie vor Anwendung von Augentropfen angewendet. Sie eignet sich sowohl als Erstbehandlung als auch als Zusatztherapie bei einem bereits medikamentös behandelten Glaukom (Grüner Star).¹⁴ In Europa und auch Deutschland wird die Therapie seltener verwendet. Grund dafür könnten schlechte Ergebnisse in der Vergangenheit mit Argon-Lasertrabekuloplastik sein oder der noch nicht ganz geklärte Wirkmechanismus.

Ziel mit der Arbeit wird es sein, ob die SLT die noch etablierte medikamentöse Therapie bei einem Offenwinkel-Glaukom ersetzen kann.

Insbesondere werden folgende Fragestellungen bei der Bewertung vorhandener wissenschaftlichen Arbeiten beantwortet.

1. Ist eine Medikation vor oder nach einer SLT notwendig?
2. Kann die SLT die Medikamentenbehandlung ersetzen?
3. Welche Behandlungsmethode ist Kosteneffizienter?
4. Gibt es Veränderungen in der Lebensqualität?

14 Hanuschik

3. Methoden

Im folgenden Punkt werden die Entwicklung der Suchstrategien und die ausgewählten Studien für Arbeit näher dargestellt.

3.1 Entwicklung der Suchstrategien

3.1.1 Terminologie

Bei der Recherche sowie bei der Bearbeitung der randomisierten Studien sind folgende Fachbegriffe vorgekommen. Die englischen Begriffe wurden mit Hilfe der Suchplattform GOOGLE (www.google.de) übersetzt. In der folgenden Tabelle finden sich die Übersetzungen der Fachbegriffe.

Englisch	Deutsch
selective laser trabeculoplasty	Selektive Lasertrabekuloplastik
glaucoma	Glaukom
open angle glaucoma	Offenwinkelglaukom
drops	Tropfen
medications	Medikamente
ocular hypertension	Okulare Hypertonie

3.1.2 Krankheitsbild

Zur Klärung des Begriffs „selective laser trabeculoplasty“ und „glaucoma“ erfolgte die Recherche bei der Suchmaschine GOOGLE (www.google.de) und der Internetplattform PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

3.1.3 Konkrete Suche zur Fragestellung

3.1.3.1 Einschränkung der Suche

Nach eingängiger Untersuchung der Studienlage wurde die Suche nach Studien eingeleitet. Hierfür wurde in der Datenbank Studien ausgeschlossen, deren Veröffentlichung länger als 5 Jahre zurückliegt. Zudem wurden nur Studien verwendet, die als randomisierte kontrollierte Studie (RCT englisch: randomized controlled trial) gelistet werden. Beschränkt wurde die Suche auf deutsch- und englischsprachige Studien.

3.1.3.2 Definitive Suchstrategie

Die Suche nach geeigneten Studien wurde im Juni 2019 begonnen und endete Ende November 2019.

Studienlage vor Beginn der Auswertung

Bei Cochrane wurde 2007 ein systematisches Review veröffentlicht, welches den Nutzen einer Forschungsarbeit zum Vergleich von klinischer Effizienz und Kostenwirksamkeit der beiden Behandlungen SLT und Augentropfen hervorbringt, um eine Augendruckreduktion für die Behandlung von Offenwinkel-Glaukom zu bewirken. Bei der Literatursuche wurde MEDLINE über PubMed benutzt mit den Suchbegriffen „selective laser trabeculoplasty“; „SLT“; „laser trabeculoplasty“; and „original research studies“

Zwei meta-Analysen wurden 2015 veröffentlicht, welche aufzeigen das Selektive-Laser-Trabekuloplastik eine ähnliche Reduktion des Augendrucks hervorbringt im Vergleich zu Prostaglandin-Analoga Monotherapie oder der Kombinationstherapie. Bezüglich der Kostenwirksamkeit, war die SLT kosteneffizienter als im Vergleich zu Medikamenten, welche den Augendruck reduzieren, aber keine der Studien benutzten direkte Kostenmessungen. Seit der Veröffentlichung der systematischen Reviews bei Cochrane, wurden lediglich Schätzungswerte von 1-3 Jahren angegeben, die eine SLT kosteneffizienter

darstellt gegenüber den Augendruck senkenden Medikamenten. Selektive-laser-trabekuloplastik wurde somit eine Kosteneffizienz vorausgesagt. Die wirtschaftlichen Daten basieren auf kanadischen, amerikanischen oder australischen Gesundheitssystemen.

Für weitere geeignete Studien wurde die Internetplattform PUBMED verwendet. Die Erforschung der Selektive-laser-trabekuloplastik gegenüber den Medikamenten ist ein aktuell weniger intensiv erforschtes Gebiet. Bei der Suche nach geeigneten Studien stößt man auf lediglich sieben Studien.

Bei der Auswertung der Studien werden unterschiedliche Modelle bezüglich der Einnahmezeit der Medikamente verglichen. Während eine Studie zuerst Lasern und dann noch zusätzlich Medikamente verabreichte, vergleichen andere Studien nur Personengruppen die entweder Medikamente oder Lasertherapie bekommen. Dabei erweisen sich lediglich nur noch drei Studien als brauchbar für die Auswertung.

Studie A: „Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients“

Studie B: „Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial“

Studie C: „Randomized Prospective Study of the Use of Anti-Inflammatory Drops After Selective Laser Trabeculoplasty“

Es wurde mit weiteren Fachbegriffen (siehe Tabelle unter 3.1.1) auf Deutsch und Englisch gesucht. Auch wurde die Suchmaschine GOOGLE (www.google.de) genutzt. Weitere verwertbare Studien wurden nicht gefunden.

3.1.4 Auswahl der Studien

Die gefundenen Titel sowie Abstracts der randomisierten kontrollierten Studien wurden auf ihre Wichtigkeit überprüft. Ausgewählt wurden Studien, die sich mit Selektiver Laser Trabekuloplastik, Glaukom und deren Medikation befassen.

3.2 Extraktion der identifizierten Studien

3.2.1 Grundlagenforschung: Selektive-Laser-Trabekuloplastik vs. Medikamente

Studie A: Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients

Einleitung, Methoden und Randomisierung

Bei der Studie „Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients“, handelt es sich um eine prospektive randomisierte interventionelle klinische Studie mit 286 Augen von 143 Glaukompatienten. Ermittler und Patienten waren nicht über die Zuteilungen informiert. Einschlusskriterien waren das Offenwinkelglaukom oder erhöhter Augeninnendruck, welcher mit Medikamenten eingestellt war. Die Patienten wurden zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe welche SLT bekommen hatte und in eine Kontrollgruppe, welche weiterhin drucksenkende Medikamente nehmen musste. Ergebnisse wurden 1 Stunde, 1 Woche, 1,3,6, 12 und 18 Monate nach der SLT aufgezeichnet. Hauptziel dieser Studie war es, die Anzahl der eingenommenen Medikamente zu verringern.

Ergebnisse

Ergebnisse in dieser Studie zeigten auf, dass 77 Augen (77%) der Patienten nach 12 Monaten und 43 Augen (74.1%) nach 18 Monaten einen kompletten Ersatz der Antiglaukom-Medikamente durch eine SLT Behandlung erhalten hatten. Teilweise Ersatz (Reduktion der Medikamente) waren in allen anderen Fällen vorhanden; keine Patienten nahmen die gleiche Anzahl an Medikamenten nach einer SLT Behandlung. 22.4% der Augen brauchten noch eine Medikation und zwei Augen (3.4%) brauchten immer noch 2 Medikamente.

Nach der SLT, wurde noch der Augeninnendruck gemessen, welcher sich auch deutlich verbesserte.¹⁵

¹⁵ Keyser et al.

Time	Selective laser trabeculoplasty group	Control group
Baseline	1.50 ± 0.85	1.41 ± 0.71
6 months (n = 133)	0.44 ± 0.68	1.39 ± 0.68
12 months (n = 100)	0.35 ± 0.70	1.41 ± 0.77
18 months (n = 58)	0.29 ± 0.53	1.49 ± 0.89

Abbildung 5: Entwicklung der Anzahl der eingenommenen Medikamente

Studie B: „Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial“

Einleitung, Methoden und Randomisierung

Die Studie „Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial“ ist die erste Studie die einen direkten Vergleich zwischen der SLT und Medikamenten zur Reduzierung des Augen drucks machte. Es wurde eine an mehreren Standorten randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. Hierbei handelt es sich jeweils um Erstbehandlungen. Zudem wurden klinische Effizienz und Kosteneffizienz untersucht. Die Hypothesen wurden angenommen, dass SLT als Erstbehandlung bessere Lebensqualität fördert, weniger Medikamente gebraucht werden und sich zusätzlich die Kosten reduzieren.

Die Auswahl der Patienten erfolgte in sechs verschiedenen Krankenhäusern der UK zwischen Oktober 2012 und Oktober 2014. Geeignete Patienten waren Patienten mit neuer Diagnose, die noch nicht behandelt worden sind. Aufgeteilt wurden die Patienten mithilfe eines Online Systems (www.sealedenvelope.com) Patienten wurden 1:1 zur Erstbehandlung aufgeteilt entweder zur Augentropfen

oder SLT Behandlung. Alle Messungen die die Behandlung betrafen, wurden von Beobachtern gemacht, welche verblindet waren und somit nicht wussten welche Behandlung die Patienten bekamen. Jeder Patient wurde gleich behandelt. Die SLT Gruppe wurde besonders überwacht, bei Bedarf wurden auch hier Medikamente nach der SLT verabreicht.

Ergebnisse

718 Personen nahmen an der Studie teil, welche die Einschlusskriterien erfüllten. 356 Patienten (613 Augen) für SLT und 362 Patienten (622 Augen) für Augentropfen. Beide Gruppen hatten ähnliche Augenvorraussetzungen bei Beginn der Therapie, auch die Lebensqualität war vergleichsweise ähnlich, welche Anhand des Messinstruments EQ-5D gemessen wurde. Berücksichtigt man alle Daten über die letzten 36 Monate haben beide Behandlungsgruppen ähnliche EQ-5D Ergebnisse.

	Eye-drops group	SLT group
Total number of SLT treatments at 36 months	6	770
Number of SLT treatments per eye		
One	6 (1%)	453 (74,1%)
Two	0 (0%)	157 (25,7%)
Three	0 (0%)	1 (0,2%)
Number of medications per eye at target IOP at 36 months		
No medication	16 (3,0%)	419 (78,2%)
One	346 (64,6%)	64 (12,0%)
Two	99 (18,5%)	21 (3,9%)
Three	35 (6,5%)	4 (0,8%)
Four	3 (0,6%)	1 (0,2%)
Eyes not at target at 36 months	37 (7,0%)	27 (5,0%)

Abbildung 6: Messungen der Effektivität

Insgesamt 509 (95%) von 536 Augen welche mit der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik behandelt wurden, erreichten nach 36 Monaten den gewünschten Augendruck. Dieser wurde in 419 (78,2%) von 536 Augen ohne weitere Medikation in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe erreicht; 321 (76,6%) von ihnen erhielten nur eine Behandlung. 233 der Patienten in der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe (74,2%, 95% CI 69,3%-78,6%) waren Augentropfen frei in den 36 Monaten. 499 (93,1%) von den 526 behandelten Augen in der Augentropfengruppe, erreichten nach 36 Monaten den gewünschten Augendruck, und 346 (64,6%) benutzten eine einfach Medikation. Über den 36 Monaten waren laut einer Software 93 % in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe am gewünschten Augenzieldruck im Vergleich zur Augentropfengruppe mit 91,3 %.

Es wurden mehr Behandlungsverschlechterungen in der Augentropfen Gruppe (n=348) festgestellt als in der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe (n=299). 36 Augen in der Augentropfengruppe zeigten Verschlechterungen (drei Augen verschlechterten sich von einem erhöhten Augendruck in ein Offenwinkelglaukom und bei 33 Augen verschlechterte sich das Offenwinkelglaukom) verglichen mit der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe (zwei Augen verschlechterten sich von einem erhöhten Augendruck in ein Offenwinkelglaukom und bei 21 Augen verschlechterte sich das Offenwinkelglaukom). Bei 25 Augen entstand ein grauer Star in der Augentropfengruppe, verglichen zu der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe, in welcher nur 13 Augen betroffen waren. 11 Augen (1,8%) benötigten eine Operation (Trabekulektomie) in der Augentropfen Gruppe, um den Augendruck zu senken (fünf Augen hatten einen unkontrollierbaren Augeninnendruck, vier Augen hatten einen unkontrollierbaren Augeninnendruck und fortschreitenden Sichtfeldverlust, ein Auge hatte fortschreitenden Sichtfeldverlust) verglichen zur Selektiven-Laser-trabekuloplastik-Gruppe, welche keine Verschlechterungen in Augeninnendruck und Sichtfeldverlust hatte.

Es gab keine visuellen bedrohlichen Komplikationen bei der Selektiven-Laser-trabekuloplastik. Fälle von einer Reaktivierung von Herpes-simplex Keratitis (eine in jeder Behandlungsgruppe) und Uveitis (zwei in der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe und eine in der Augentropfen Gruppe) waren ähnlich. In sechs Augen von sechs Patienten, stieg der Augendruck am Tag der Laserbehandlung um mehr als 5 mm Hg. Es waren mehr ophthalmische Tropfen bezogene nachteilige Fälle bei Patienten der Augentropfen Gruppe berichtet (150 ästhetische Nebenwirkungen oder okuläre allergische Reaktionen berichteten 73 Patienten) verglichen zu der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe (30 ästhetische Nebenwirkungen oder okuläre allergische Reaktionen berichteten 20 Patienten). 122 (34,4%) von 355 Patienten in der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe berichteten vorübergehende Beschwerden, verschwommene Sicht, Photophobie und Hyperämie. Nebenwirkungen wurden von 14 Patienten während der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik berichtet. Die Nebenwirkungen der Augentropfen wurden öfters berichtet in der Augentropfen-gruppe (148 Fälle von 52 (14,4%) von 361 Patienten insgesamt verglichen mit 87 Fällen von 23 (6,5%) von 355 Patienten in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe. Pulmonale und kardiale Probleme waren nur wenig vorhanden und ausgeglichen in den beiden Gruppen. Ernste Nebenwirkungen waren somit ähnlich zwischen den beiden Gruppen: 95 bei 68 Patienten in der Augentropfen-gruppe und 107 bei 64 Patienten in der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe.

Die Kosten von Selektiver-Laser-Trabekuloplastik über den Zeitraum der Studie war im Durchschnitt £205. Über den Zeitraum von 36 Monaten der Studie, kosteten die Tropfen für das Offenwinkelglaukom und Augendruckreduktion im Durchschnitt £465. Die Durchschnittskosten pro Patient für eine Operation über den Zeitraum von 36 Monaten war bei der Gruppe für Selektive-Laser-Trabekuloplastik niedriger verglichen mit der Augentropfengruppe. Selektive-Laser-Trabekuloplastik als Erstbehandlung zeigt mehr QALYs als wenn man

zuerst Augentropfen gibt (aber der Unterschied war nicht signifikant $p=0,286$). Berücksichtigt man fehlende EQ-5D-5L Dienstprogramme welche die Verbindung zwischen Kosten und QALYs abgleicht ist die Selektive-Laser-Trabekuloplastik als Erstbehandlung £458 kostengünstiger als Augentropfen. Wenn über 36 Monate die Bereitschaft besteht £20 000 und £30 000 für einen QALY zu zahlen, ist mit 97% und 93% höherer Wahrscheinlichkeit zu rechnen, dass Selektive-Laser-Trabekuloplastik zur Erstbehandlung mehr Kosteneffizienter ist als Augentropfen, wenn nur ophthalmische Kosten einbezogen werden. Eine höhere Anzahl von Klinikbesuchen in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe als in der Augentropfengruppe (3441 vs 2907) war beim Check zwei Wochen nach der Laserbehandlung (465 Besuche) zu verzeichnen, bei diesen Check-ups traten keine Komplikationen auf und wurden nicht länger zur Routineuntersuchung in den Kliniken angewandt.¹⁶

Studie C: „Randomized Prospective Study of the Use of Anti-Inflammatory Drops After Selective Laser Trabeculoplasty“

Einleitung, Methoden und Randomisierung

Eine weitere Studie „Randomized Prospective Study of the Use of Anti-Inflammatory Drops After Selective Laser Trabeculoplasty“ untersuchte das Verhalten der Einnahme von Indometacin (NSAR), Dexamethason (Glucokortikoid) und entzündungshemmende Behandlung direkt nach der Selektiven-Laser-Trabekuloplastik (SLT) Behandlung.

Hierbei wurden 132 Augen untersucht. Beide Augen der Patienten bekamen jeweils SLT. Ein Auge wurde mit Indometacin 0,1% oder Dexamethason 0,1% drei mal am Tag für eine Woche behandelt; das andere Auge erhielt keine entzündungshemmende Behandlung. Augendruck und Entzündungsparameter wurden 1 Stunde, 1 Woche, 1,3 und 6 Monate danach aufgenommen.

16 Gazzard et al.

Ergebnisse

Zellen wurden sichtbar bei 57% zu 71% der Patienten nach 1 Stunde. Circa 16% zu 37% der Patienten berichteten Schmerzen/Unwohlsein nach 1 Stunde. Eine Rötung war vor der SLT sichtbar bei 29% zu 34% der Patienten, womöglich durch die Antiglaukomamedikamente. Nach 1 Stunde stieg die Anzahl der Rötungen von 32% zu 42%, aber die Anzahl der Patienten mit Rötung sank wieder nach einer Woche auf den Anfangszustand vor Beginn der Behandlung. Ein IOP über 5mm Hg Anfangszustand ausgehend, war 1 Stunde danach in 3% zu 9% der Patienten messbar. Der IOP hat sich in 11% zu 21% der Fälle reduziert im Vergleich zum Ausgangswert. Die Anzahl der Medikamente mussten geändert werden in 1,45 zu 1,49 der Fälle zu 0,23 zu 0,45 der Fälle sechs Monate nach SLT. Somit induziert SLT kleine Entzündungen. Entzündungshemmende Tropfen machen keinen signifikanten Unterschied im Schmerzbereich, Rötung, Zellen in der vorderen Kammer oder im Augendruck. Der Effekt der Augendruckreduzierung der SLT wird nicht beeinflusst durch Benutzung von Indometacin oder Dexamethason.¹⁷

17 Keyser et al

3.2.2 Grundlagenforschung: Medikamentösen Vorbehandlung

Bereits bei der Arbeit „Wirksamkeit der Selektiven Lasertrabekuloplastik und Analyse möglicher Einflussfaktoren darauf“ von Anna Sophie Mursch-Edlmayr, fiel auf, dass bei den ersten klinischen Untersuchungen zur Selektiven Lasertrabekuloplastik, die Behandlung bei einigen Patienten nur zu einer auffallend geringen Drucksenkung führte. Nachdem die meisten Probanden vor der Laserbehandlung mit verschiedensten Medikamenten behandelt worden waren, stellte sich früh die Frage, ob für das vergleichsweise schlechte Ergebnis mancher Patienten ähnliche Wirkmechanismen der medikamentösen Vorbehandlung und der Lasertherapie ursächlich sein könnten. Von den häufig eingesetzten Glaukommedikamenten schienen vor allem die Prostaglandinanaloga (PGA) eine Rolle bei dieser Fragestellung zu spielen, nachdem beide Therapieprinzipien ausschließlich auf den Kammerwasserabfluss wirken, was den gemeinsamen Endpunkt eines ähnlichen Wirkmechanismus darstellen könnte.

Alvarado et al. versuchten erstmals 2009 einen gemeinsamen Wirkmechanismus der SLT und der Prostaglandinanaloga nachzuweisen. Sie führten einen in-vitro-Versuch durch, bei dem Zellkulturen aus Schlemm-Kanal-Endothelzellen mit PGAs oder einer SLT behandelt wurden. Die SLT-Kulturen wurden entweder direkt mit einem Frequenz gedoppelten q-switched nd:YAG Laser behandelt oder mit einer Kultur gelaseter Zellen beimpft. Die PGA-Kulturen wurden mit Latanoprost, Brimatoprost oder Travoprost behandelt. Nach spezieller Aufarbeitung der Kulturen in eine einzelne Zellschicht wurde die Durchlässigkeit der Zellbarrieren mit sensitiven Durchflussmessgeräten überprüft, wobei sich wiederum sowohl für die SLT-Zellen als auch die PGA-Zellen eine erhöhte Durchlässigkeit nachweisen ließ. Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse der SLT- und PGA-Gruppe schlossen die Autoren, dass sowohl ein Wirkmechanismus der PGAs auf das trabekuläre Maschenwerk nachgewiesen wurde, als auch ein ähnlicher Effekt von PGAs und SLT auf Zellebene gezeigt wurde. Schlemm-Kanal-Zellkulturen, die mit Brimonidin, Timolol oder Brinzolamid behandelt wurden,

zeigten keine Veränderungen der Zellarchitektur. Die Durchlässigkeit des Schlemm-Kanals nach Behandlung mit einer SLT beziehungsweise mit PGAs wurde in einer weiteren Studie von Alvarado et al. quantifiziert. Es wurden nach der vorbeschriebenen Methodik wiederum kultivierte Schlemm-Kanal-Zellen entweder direkt mit einer SLT oder indirekt mit gelaserten trabekuläre Maschenwerkzellen oder Schlemm-Kanal-Zellen beziehungsweise mit PGAs oder Nicht-PGAs (Brimonidin, Timolol und Dorzolamid) behandelt. Bezüglich der Lasertherapie zeigte sich, dass die Kulturen, die mit gelaserten trabekulären Maschenwerkzellen behandelt wurden, im Vergleich zu den direkt gelaserten Kulturen und den Kulturen, die mit gelaserten Schlemm-Kanal-Zellen behandelt worden waren, die größte Durchlässigkeitssteigerung aufwiesen (von 1,42 $\mu\text{L}/\text{Minute}/\text{mmHg}/\text{cm}^2$ auf 5,54 $\mu\text{L}/\text{Minute}/\text{mmHg}/\text{cm}^2$). Bei der Behandlung mit Latanoprost wurde die Durchlässigkeit um das vierfache beziehungsweise bei Travoprost um das 16-fache gesteigert. Im Gegensatz dazu ließ sich bei der Anwendung von Nicht-Prostaglandinen keine erhöhte Durchlässigkeit durch die Schlemm-Kanal-Zellen beobachten. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese von Alvarado et al. aus dem Jahr 2009 weiter, dass die drucksenkende Wirkung, sowohl der Prostaglandine, als auch der SLT, zumindest teilweise auf einem gemeinsamen Mechanismus hinsichtlich der Beeinflussung der Barriereigenschaften der Schlemm-Kanal-Zellen beruht.

Der Zusammenhang zwischen einer PGA-Therapie und dem Ergebnis der SLT war seitdem Gegenstand einiger klinischer Studien, wobei die Ergebnisse uneinheitlich ausfielen.

In einer retrospektiven Untersuchung an 30 Augen fanden Latina et al. heraus, dass in der Patientengruppe, die mit einer PGA-Monotherapie vorbehandelt war, mehr Therapieversager (Erfolgskriterium IOD-Reduktion > 3 mmHg) auftraten als in der Kontrollgruppe, die mit anderen topischen Antiglaukomatosa (Beta-Blocker oder Carbo-anhydrasehemmer) behandelt worden war. Beim Vergleich der absoluten Drucksenkung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied

(PGA-Gruppe: IOD-Reduktion von 22,27 (\pm 3,13) mmHg auf 18,15 (\pm 3,38) mmHg, Kontrollgruppe: IOD-Reduktion von 22,27 (\pm 3,10) mmHg auf 17,21 (\pm 2,80) mmHg).

Kara et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse davon, dass Augen, die vor der SLT mit einer PGA-Monotherapie behandelt worden waren, im Vergleich zu Augen, die mit einer fixen Kombination aus Timolol und Dorzolamid therapiert worden waren, zu den Kontrollzeitpunkten 6 und 12 Monate nach SLT, eine signifikant geringere Drucksenkung aufwiesen.

Auch Bruen et al. berichteten über eine signifikant geringere Drucksenkung bei Augen, die mit PGAs vorbehandelt waren, im Vergleich zu PGA-naiven Augen. Allerdings schlüsselten die Autoren die Wirkstoffgruppen nach Mono- oder Kombinationstherapien nicht genauer auf.

Song et al. beobachteten eine erhöhte SLT-Versagensrate bei Augen, die mit PGAs vorbehandelt waren, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Als Therapieversagen definierten sie dabei eine Druckreduktion von < 3 mmHg oder $< 20\%$ des Ausgangsdrucks. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nur als statistischer Trend. Die Autoren grenzten dabei nicht ein, ob die Augen der PGA-Gruppe mit einer Mono- oder Kombinationstherapie behandelt worden waren.

Auch Hirn et al. fanden in ihrer prospektiven Studie von 2012 nur einen statistischen Trend bezüglich der Beeinflussung des SLT-Ergebnisses durch die topische Vorbehandlung: Augen, die mit PGAs behandelt worden waren, zeigten eine geringere absolute Drucksenkung als Augen, die nicht mit PGAs vorbehandelt waren (2,48 (\pm 5,22) mmHg versus 7,40 (\pm 4,72) mmHg; $p=0,066$). Die Autoren führten keine Subgruppenanalyse mit genauerer Aufschlüsselung der Gruppe der PGA vorbehandelten Augen durch.

Im Gegensatz dazu berichteten Scherer et al. 2007 über eine verstärkte Drucksenkung nach SLT bei Augen, die mit Prostaglandinanaloga behandelt worden waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sie führten eine retrospektive

Studie an 113 Augen durch, von denen 78 Augen mit PGAs (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen AGDs) und 35 Augen nur mit Nicht-PGA-AGDs (Betablocker, Alphaagonisten oder Carboanhydraseinhibitoren) vorbehandelt waren. Bezüglich des Ausgangsdrucks und der applizierten Laserenergie unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Sie analysierten den IOD eine Stunde, einen Tag und maximal einen Monat nach SLT. Dabei zeigte sich, dass einen Monat nach SLT die PGA-Gruppe eine signifikant größere absolute als auch relative Drucksenkung aufwies.¹⁸

18 Mursch-Edlmayr

4. Diskussion

Im letzten Punkt, der Diskussion, wird nochmal die Bedeutung des Themas veranschaulicht, zudem die Methoden und Ergebnisse hinterfragt. Im letzten Unterpunkt wird ein Fazit gezogen und ein Ausblick über die anfänglich diskutierte Fragestellung vorgenommen.

4.1 Bedeutung des Themas

Die im Volksmund als „Grüner Star“ (Glaukom) bezeichnete Erkrankung umfasst eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen, bei denen es zu einer Schädigung des Sehnervens kommt (Optikopathie), und mit dem Voranschreiten der Erkrankung kommt es zu charakteristischen Ausfällen des Gesichtsfelds. Bleibt ein Glaukom unerkannt oder nicht therapiert, kann es zu einer starken Beeinträchtigung des Sehvermögens bis zur Erblindung kommen. Nach der altersbedingten Makuladegeneration ist das Glaukom die zweithäufigste Ursache für Erblindung in Deutschland. In aller Regel sieht man einem Auge die Glaukomerkrankung nicht an, und diese macht in der Regel auch keine wesentlichen Beschwerden, wenn ein frühes Stadium der Erkrankung vorliegt. Dies zeigt auch die große Bedeutung der Früherkennung auf, da nur bei rechtzeitiger Einleitung einer Therapie Sehbehinderung oder gar Blindheit abgewandt werden können. Die Europäische Glaukomgesellschaft hat das Ziel der Behandlung von Glaukopatienten wie folgt definiert: Den Erhalt der visuellen Funktion und der Lebensqualität mit minimalen oder keinen Nebenwirkungen, minimalen Einschränkungen der täglichen Aktivitäten mit vertretbaren Kosten sowohl für den Patienten als auch für die Gesellschaft. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) empfiehlt eine augenärztliche Untersuchung ab dem 40. Lebensjahr (Leitlinie 15c). Weitere wichtige Risikofaktoren, bei denen eine augenärztliche Abklärung auf Glaukom erfolgen soll, sind positive Familienanamnese (auch wenn es zwei Generationen

darüber betrifft), hohe Kurzsichtigkeit oder bestimmte ethnische Zugehörigkeit. Es besteht eine höhere Inzidenz mit häufig aggressiverer Verlaufsform bei Afrikanern. Zudem besteht eine Assoziation der zentralen Hornhautdicke mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Glaukomerkrankung, diese kann jedoch nur vom Augenarzt bestimmt werden und deren Messung gehört zur Abklärung bei Glaukom dazu. Wenn wegen einer unzureichenden Drucksenkung trotz maximaler Lokaltherapie oder aufgrund mangelhafter Compliance des Patienten operiert werden muss, steht beispielsweise mit der Trabekulektomie eine gut etablierte Methode zur Verfügung.¹⁹ Doch hierzulande ist die medikamentöse Therapie als Erstbehandlung etabliert. Wahrscheinlich ist es immer noch der einfachste Weg, um den Messwert des Augendrucks zu senken, obwohl schon viele Studien gezeigt haben, dass eine SLT die gleichen oder sogar bessere Wirkungen aufweist. Somit wäre es für die einzelne Person und vor allem für die Gesundheit von großer Bedeutung und von Nutzen, Themen wie die Erstbehandlung noch genauer zu erforschen.

19 Hirneiß

4.2 Diskussion der Methoden

Um eine Antwort auf die Frage zu finden, ob die Selektive-Laser-Trabekuloplastik zur Behandlung eines Glaukoms geeignet oder sogar die medikamentöse Therapie ablösen kann, wurde das Internet und vor allem PubMed nach verschiedenen Suchbegriffen (siehe 3.1) durchsucht. Hierbei war es besonders wichtig, aktuelle und randomisiert kontrollierte Studien zu finden, um am Ende die Resultate besser gegenüberstellen, um zu einem gutem Ergebnis kommen zu können. Es wurden auch nur Studien auf Deutsch und Englisch gesucht. Um ab einem gewissen Grad der Sucheinschränkung keine wichtigen Studien mehr zu übersehen, wurden die Titel und Abstracts gesichtet und auf ihre Relevanz überprüft. Die eingeschlossenen Studien wurden gelesen und ihre Literaturverzeichnisse nach weiteren Studien überprüft.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Studie A

Die Behandlung mit Medikamenten von Glaukompatienten ist verbunden mit lokalen und systemischen Nebenwirkungen, ebenso ist sie teuer und oft unpraktisch. Daher ist es nicht überraschend das die Krankheit einen großen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Die Belastung der Behandlung kann oft zur Nichteinhaltung des vorgegebenen Einnahmeplan führen, was zu einem Fortschreiten der Krankheit führen kann. Die Anwendung der SLT kann diese Probleme umgehen. Die Studie zeigte, dass Patienten welche gut in der Medikation eingestellt waren, eine SLT Behandlung möglich ist. Nach der SLT konnte die Medikation stetig verringert werden. Aufgrund guter Überwachung, konnte die SLT im wesentlichen die Anzahl der benötigten Medikamente reduzieren. In ihrer Studie, produzierte die SLT eine Hauptreduktion der Medikamente von 1.15 nach 12 Monaten und 1.21 nach 18 Monaten. Bovell et al. Berichtete 2011 eine Hauptreduktion von 0.7 Medikamenten, 5 Jahre nach der SLT Behandlung. Francis et al verzeichneten 2005 eine Reduktion von 2.0 Medikamenten nach 6 Monaten. Diese Gruppe startete mit einem Durchschnitt von 2,79 Medikamenten als Ausgangswert, während diese Studie mit einem Durchschnitt von 1,56 Medikamenten pro Patient startete. Leider sind nur sehr wenige Patientendaten bei Francis et al. vorhanden, welches es unmöglich macht die Patientengruppen zu vergleichen. In ihrer Studie wurde festgestellt, dass in 77% von den Patienten welche mit Medikamenten vorher behandelt wurden, 12 Monate nach der SLT keine Medikamente mehr brauchen. Allen anderen Patienten war es möglich ihre Medikamentenanzahl zu reduzieren. In der Vergleichsstudie von Francis et al. 2005, konnten 63% der Patienten ihre Augentropfeneinnahme nach der SLT stoppen.

Selektive-Laser-Trabekuloplastik (SLT) kann somit als Ersatztherapie bei gut eingestellten Patienten verwendet werden. SLT senkt den Augeninnendruck bei einer gewaltigen Mehrheit der Patienten. In der Studie, wurden mehr als 20%

Augendruckreduzierung erreicht, verglichen zum Anfangs IOPmax ohne jegliche Therapie, wurden in 95% der Patienten nach 18 Monaten erreicht und mehr als 30% Reduzierung in 86% von den Patienten. In anderen Studien wurde mehr als 20% Reduktion des Augendruck nach einem Jahr nach einer SLT erreicht, was in 55-82% Fälle von Patienten messbar war.

Obwohl unzählige Langzeitstudien einen ausgezeichneten und aufrechterhaltenden Effekt von SLT zeigen, bleibt der Eindruck übrig, dass der Effekt von SLT über die Zeit abnimmt. Viele Studien haben schon angenommen das man die SLT wiederholen muss. Der Augendruck-Senkungs-Effekt nach wiederholter SLT zeigte gleiche Effekte wie nach der Erstbehandlung mit SLT. In der Studie, brauchten 10 Augen (6,9%) eine erneute Behandlung nach einem durchschnitt von 13,7 Monaten. Sechs Augen brauchten dann immer noch ein Medikament nach der zweiten SLT Behandlung; vier Augen benötigten keine Medikamente mehr.

Einschränkungen der Studie waren: die letzte Messung fand nach 24 Monaten statt. Längere Studiendauer und einen größere Anzahl von Patienten wird benötigt um den Effekt der SLT zu verstehen.²⁰

Studie B

In dieser Studie wurde die Erstbehandlung des Augendrucks untersucht, in welcher man entweder eine SLT verwendete, wenn nötig wurden auch noch Medikamente verabreicht oder eine Standardmedikation verabreichte. Es wurde bewiesen das SLT kosteneffizienter und die Lebensqualität durch eine SLT nicht eingeschränkter ist, wie durch eine Behandlung mit Medikamenten. In der Augentropfengruppe hatten 36 Patienten (5,8%) Krankheitsverschlechterungen verglichen mit 23 (3,8%) Patienten in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe. Mit dem Laser konnten man genauer ins zu behandelnde Gewebe zielen, um somit den Augendruck über die 36 Monate zu kontrollieren und

²⁰ Keyser et al.

aufrechtzuerhalten. Einem Bericht zufolge nahmen nur 69% der Patienten regelmäßig die Augentropfen. Somit beabsichtigt die Selektive-Laser-Trabekuloplastik eine tägliche Augendruckstabilität im Vergleich zur episodischen Verabreichung der Medikamente. In 36 Monaten hatten Patienten in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik-Gruppe geringere Krankheitsverschlechterungen als wie in der Medikamentengruppe und davon brauchten 11 Augen eine Operation, um den Augendruck zu senken. 74,2% der Patienten mit Erstbehandlung Selektive-Laser-Trabekuloplastik waren bis zu 36 Monaten Tropfenfrei, erheblich länger als wie in vorherigen Studien. Dies war auch eine der ersten Studien die als Erstbehandlung Selektive-Laser-Trabekuloplastik ohne Medikamenteneinfluss benutzte. Grund dafür ist auch der Wunsch der Patienten, welche eine medikamentenfreie Behandlung bevorzugen. Auch wurde eine größere Sicherheit gegenüber der Behandlung berichtet, im Vergleich zu früheren Verfahren. Zudem sind üblicherweise 2 Wochen nach der SLT eine Kontrolluntersuchung angesetzt. Diese wird aber nicht mehr gebraucht, da üblicherweise in der Zeit keine Verschlechterungen stattfinden. Somit könnten Kosten in Höhe von £451 pro Patient eingespart werden. Das hätte eine wichtige Bedeutung für den Patienten und das Gesundheitssystem. Da Patienten eh schon besorgt sind über die Benutzung von Medikamenten, könnte die SLT die Medikamente für mindestens 36 Monate ersetzen. Dies würde sich eventuell sogar auf die Lebenserwartung auswirken, welche im Durchschnitt von 9-13 Jahren liegt nach Erstdiagnose. Dies wiederum könnte zu einer gesteigerten Lebensqualität führen.²¹

Studie C

Die SLT induziert kleine Entzündungen. Entzündungshemmende Tropfen machen keinen signifikanten Unterschied im Schmerzbereich, Rötung, Zellen in der vorderen Kammer oder im Augendruck. Der Effekt der Augendruckreduzierung der SLT wird nicht beeinflusst durch Benutzung von Indometacin oder Dexamethason.²²

21 Gazzard et al.

22 Keyser et al.

4.4. Fazit und Ausblick

Ziel der Glaukombehandlung ist die Verhinderung der Progression von Papillen- und Gesichtsfeldschäden durch Senkung des meist über die Norm erhöhten IOD. Mit Diagnose des Glaukoms wird nach IOD-, Papillen- und Gesichtsfeldbefund die Behandlungsmodalität festgelegt werden. In den meisten Fällen wird mit medikamentöser Lokaltherapie begonnen. Dies ist aber nur dann sinnvoll, wenn man erwarten kann, damit den IOD auf Werte zu senken, die eine Progression des Glaukomschadens unwahrscheinlich machen. Eine Substanz senkt langfristig den IOD um etwa 20 bis 25 Prozent. Mittel der ersten Wahl wie b-Blocker, Pilocarpin und Adrenalin verlieren an Bedeutung und werden zunehmend durch die neueren Therapien ersetzt. Die Kombination verschiedener Therapieprinzipien (beispielsweise Reduktion der Kammerwasserproduktion mit Verbesserung des Abflusses) ist sinnvoll, jedoch nicht völlig additiv. Eine Limitierung der medikamentösen Behandlung ergibt sich oft durch Kontraindikationen und Nebenwirkungen, aber auch durch mangelnde Compliance. Das Glaukom ist wegen des langsamen und von außen fortschreitenden Gesichtsfeldverfalles eine praktisch asymptomatische Erkrankung. Erst im Spätstadium, wenn Erblindung nahe ist, werden Ausfälle bemerkt, Schmerzen oder Druckgefühl bestehen typischerweise nicht. Der Glaukompatient verspürt durch die Therapie zunächst nur Nachteile in Form von Nebenwirkungen und erkennt keinen Therapieerfolg. Daher ist es nicht überraschend, daß etwa die Hälfte aller Tropfen nicht wie empfohlen angewendet werden. Die Compliance erhöht sich jedoch um etwa ein Drittel mit dem Wissen, daß eine mögliche Glaukomfolge die Erblindung ist und drucksenkende Therapie protektiv sein kann. Leider bestehen in der Allgemeinbevölkerung bisher nur geringe Kenntnisse über das Glaukom. Die Kontrolle der Behandlung geschieht nur vordergründig durch Kontrollen des IOD. Genauso wichtig jedoch ist zu überprüfen, ob das eigentliche Behandlungsziel, nämlich Bewahrung von Sehnervenkopf und Gesichtsfeld, erreicht wird. Je nach Erkrankungsstadium und Intensität sind in der Regel viermal jährlich Kontrollen

des IOD, ein bis zweimal jährlich Gesichtsfeldkontrollen und in ein- bis zweijährigem Turnus Kontrollen der Papille sinnvoll. Es können jedoch auch andere Intervalle notwendig werden.

Häufig werden Allgemeinarzt oder Internist vom Augenarzt eines Patienten mit der Diagnose eines sogenannten Normaldruckglaukoms konfrontiert. Für seine Behandlung gibt es bisher noch keine verbindlichen Therapierichtlinien. Meist wird sich der IOD zwar im statistisch normalen Bereich, jedoch an dessen oberer Grenze befinden. Erste Maßnahme ist daher in der Regel die Senkung des IOD auf niedrig normale Werte, etwa von 20 auf 12 mmHg. Einige Pilotstudien zeigten einen positiven Effekt solcher Behandlung. Größere Studien müssten allerdings noch zeigen, ob dieses eigentlich rationale Therapiekonzept einer wissenschaftlichen Prüfung standhält. Gerade auch beim Normaldruckglaukom ist die Zusammenarbeit von Augen- und Allgemeinarzt oder Internist zur Abklärung und Behandlung von Durchblutungsstörungen oder Hypotonie sehr wünschenswert²³

Auch wäre es wünschenswert die Patienten besser aufzuklären. Ihnen Möglichkeiten aufzuzeigen, welche Behandlungsalternativen es gibt. Somit ist es weiterhin den Ärzten überlassen, welche Erstbehandlung sie für sinnvoll und geeignet für den einzelnen Patienten halten.

Aufgrund der bestehenden Studienlage und Ergebnissen, wird im letzten Punkt noch ein Studienprotokoll erstellt, welche eine weitere Möglichkeit aufzeigt, neue Erkenntnisse in der Selektive-Laser-Trabekuloplastik gegenüber der Medikamentösen Behandlung zu erlangen.

23 Pfeiffer Norbert

5. Studienprotokoll

Hintergrund

Ein schon vorhandenes Studienprotokoll „Comparing the effectiveness of selective laser trabeculoplasty with topical medication as initial treatment (the Glaucoma Initial Treatment Study): study protocol for a randomised controlled trial“²⁴, welches einen Vergleich zwischen Medikamenten und SLT erörtert, erwartet bis zum Jahr 2020 einen Anstieg der Krankheit auf ca. 80 Millionen Leute weltweit. Dennoch bleibt unklar ob aktuelle Medikation oder Selektive-Laser-Trabekuloplastik als Erstmaßnahme für die Glaukombehandlung verwendet werden soll. Dieses Studienprotokoll wird hiermit ergänzt, um weitere Erkenntnisse für die Behandlung zu erlangen.

5.1 Studienhypothese

Hat die Selektive-Laser-Trabekuloplastik den gleichen Einfluss wie die Medikation als Erstbehandlung bei einem Offenwinkelglaukom?

5.2 Studiendesign

5.2.1 Studienmodell

An mehreren Standorten Randomisierte kontrollierte Studie (multi-centre randomised controlled trial)

5.2.2 Patientenzahl

An der Studie sollen 60 Patienten (männlich oder weiblich) teilnehmen

²⁴ Lamoureux et al.

5.2.3 Gruppengröße

Die 60 Patienten sollen aufgeteilt werden in 2 Gruppen.

1. Gruppe: 30 Patienten Interventionsgruppe Medikament und SLT
2. Gruppe: 30 Patienten Kontrollgruppe Medikament und SLT (ohne Wirkung)

5.2.4 Untersucheranzahl

Insgesamt zwei Untersucher. Sinnvoll wären drei Untersucher insgesamt, für den Fall dass jemand ausscheidet.

5.3 Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

5.3.1 Einschlusskriterien

- Mindestalter 35 Jahre oder darüber
- Ärztlich gestellte Diagnose: Erstdiagnose Offenwinkelglaukom
- Offenwinkelglaukom unbehandelt weder mit Medikamente oder Lasertherapie, welche einen erhöhten IOP aufweisen
- verstehen und lesen der deutschen Sprache
- Zustimmung und Unterschrift einer Einverständniserklärung zur Speicherung und Verarbeitung personenbezogener Daten nach Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)

5.3.2 Ausschlusskriterien

- Fortgeschrittene Sichteinschränkungen Abweichung >-12dB
- Gebrauch von Medikamenten zur Augendruckreduktion
- vorangegangene Augenoperationen
- Augenkrankheiten wie diabetische Retinopathie

- Schwangerschaft
- Fehlende Freiwilligkeit der Teilnahme

5.3.3 Abbruchkriterien

- Nachträgliches Eintreten eines Ausschlusskriteriums
- Kontaktabbruch von Seiten der Patientengruppe
- Unfälle
- Operationen
- Umzug

5.4 Ergebnisparameter

5.4.1 Primärer Ergebnisparameter

- Lebensqualität
- Kosteneffizienz zwischen SLT Behandlung und medikamentöser Behandlung
- Messung des IOP

5.5 Messinstrumente/-methoden

- Lebensqualität: Messung mit „Glaucoma Outcome Assessment Tool (GOAT)“ Messung 6 Wochen und 6, 12 und 24 Monate nach der ersten Behandlung
- Die Kosten beider Behandlungen werden jeweils zusammengerechnet und werden wie in der Literatur beschrieben ausgerechnet
- Um die klinische Effizienz des Augendrucks zu validieren werden Chi Square Test benutzt

5.6 Durchführung der Studie

5.6.1 Rekrutierung

Die Studie kann an mehreren Standorten wie Krankenhäusern oder Praxen stattfinden. Entsprechende Laser (Frequenz-gedoppelten q-switched nd:YAG Laser) und Medikation sollte vorhanden sein. Die Ärzte müssen über das Verfahren aufgeklärt werden. Bei erfolgreicher Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sollte eine Unbedenklichkeitsbescheinigung zur Diagnosestellung, Abklärung eventueller Pathologien und die Zustimmung des behandelnden Augenarztes ausgefüllt werden. Dieses Vorgehen komplettiert die Rekrutierung.

5.6.2 Datenschutz

Aufgrund der neuen Datenschutzverordnung – EU-DSGVO – welche seit dem 25. Mai 2018 besteht, findet eine Anonymisierung der Patientendaten statt. Damit erhält jeder Proband zu Studienbeginn eine individuelle Patienten-ID. Die Identifizierungsmerkmale wie Name, Geburtsdatum und Adresse sind nur noch vom Statistiker einsehbar, was einen Rückschluss der Identität der Patientin ermöglicht.

5.6.3 Randomisierung

Die Aufteilung könnte einem Statiker übergeben werden, welcher die Probanden in zwei Gruppen aufteilt.

5.6.4 Dauer der Studie

Da die Patienten nicht alle auf einmal verfügbar sind, müsste man abwarten bis man 60 Patienten eines Geschlechts behandelt hat.

5.6.5 Studienablauf

Behandlungsgruppe

Bei jedem Patienten der mit SLT Behandlung behandelt wird, werden die gleichen Lasereinstellungen verwendet. Zuvor sollte auch bei jedem Patienten das gleiche Medikament einmalig induziert werden z. B. Prostaglandin. Sechs Wochen nach der Erstbehandlung kommen die Patienten zur Nachuntersuchung und werden je nach Befund nach einem bestimmten System weiterbehandelt. Falls eine zweite Behandlung nötig wäre, werden die Lasereinstellungen geändert. Behandlungsänderungen werden nur dann eingeleitet wenn Verschlechterungen nach der Erstbehandlung entstanden sind und wenn genügend Garantie gewährleistet wird das es zu einer Veränderung in der Behandlung führt. (Siehe Abbildung 7)

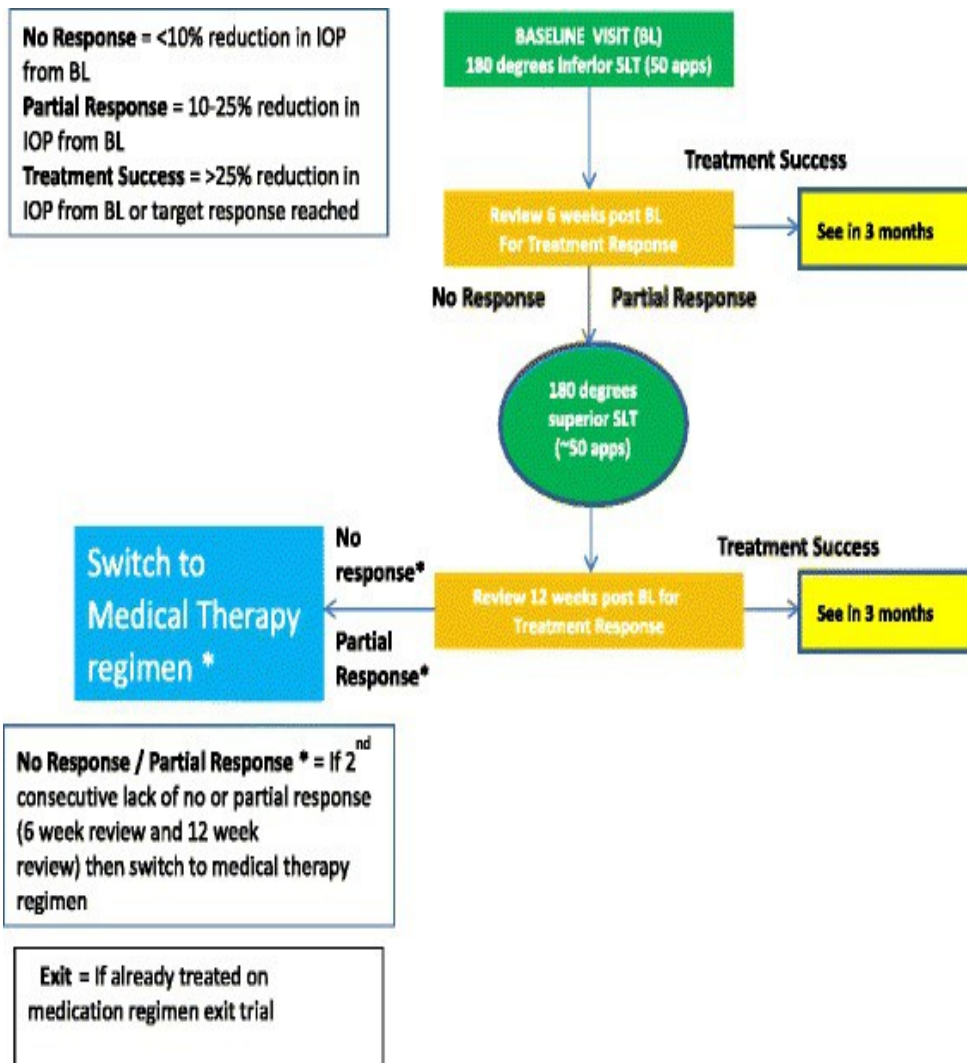


Abbildung 7: Selektive Laser Trabekuloplastik (SLT) Behandlungsablauf App=applications; BL=baseline; IOP=intraocular pressure; SLT=selective laser trabeculoplasty

Kontrollgruppe

Patienten welche zufällig in die Medikamentengruppe eingeteilt sind, werden anfänglich aufgeklärt, wenn möglich jeden Tag einen Tropfen von Prostaglandinanaloga in beide Augen zu geben (oder nur in das zu untersuchende Auge wenn nur ein Auge betroffen ist). Es werden die Patienten instruiert wie und wann sie ihre Tropfen nehmen sollen, um die Wichtigkeit der Therapie aufrechtzuerhalten. Nach der Erstbehandlung werden die Patienten wie in der Behandlungsgruppe in ein Laserstuhl gesetzt. Es wird sozusagen auch eine Laserbehandlung angebahnt, nur dass der Laser keine Wirkung hat. Somit hat jeder Patient den Anschein, dass er optimal versorgt wird. Mit oder ohne Laserwirkung und zusätzlich ein Medikament. Die Patienten werden 6 Wochen nach der Erstbehandlung zur Kontrolle eingeladen und je nach Antwort nach einem bestimmten Schema untersucht. Die Behandlung wird verändert, wenn genügend Garantie gewährleistet wird eine Veränderung zu erzielen. (Siehe Abbildung 8)

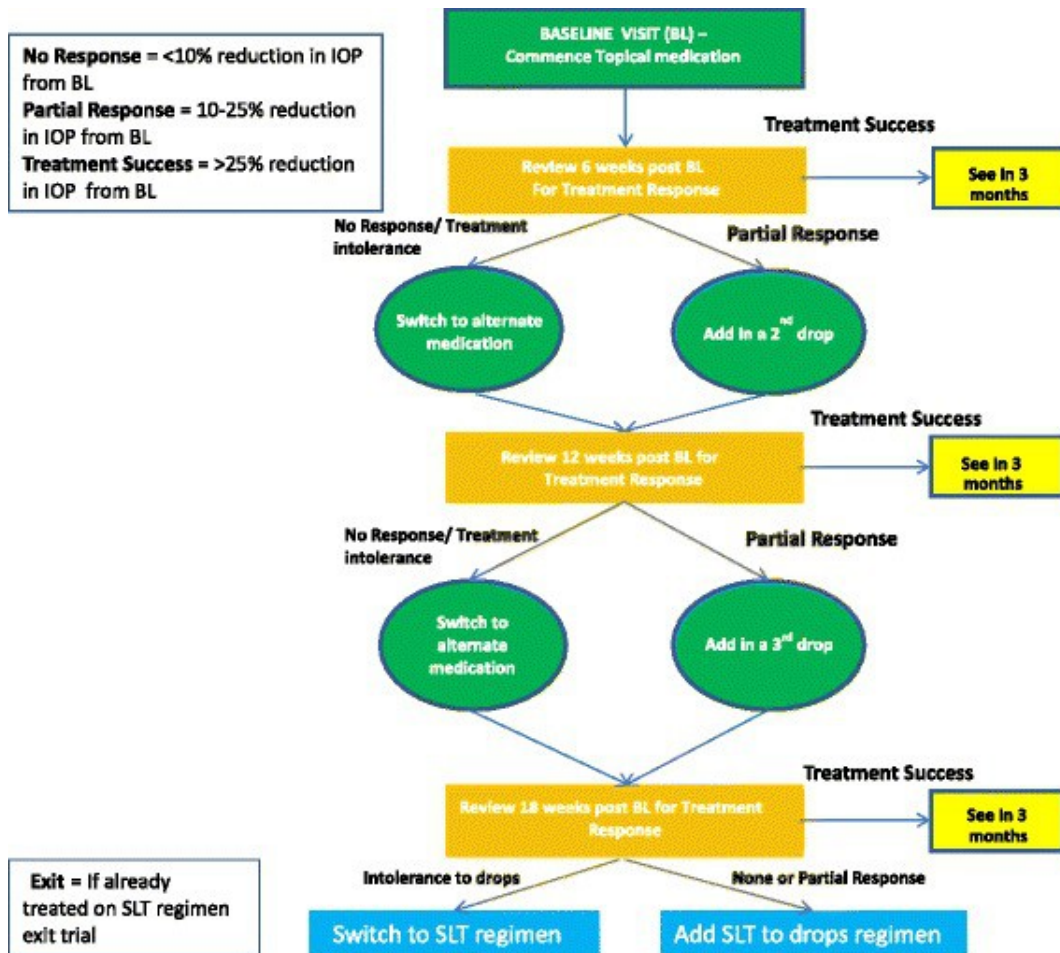


Abbildung 8: Medikamenten Behandlungsablauf BL=baseline; IOP=intraocular pressure; SLT=selective laser trabeculoplasty

5.7 Statistiken

5.7.1 Fallzahlschätzung

Die geschätzte Gruppengröße beinhaltet insgesamt 58 Teilnehmer, wobei insgesamt 60 Probanden in die Studienplanung aufgenommen werden, um zwei in Reserve zu haben, falls es Teilnehmerinnen gibt, welche die Studie abbrechen.

Analysis: A priori: Compute required sample size – given α , power and effect size

Input:	Tail(s)	=	Two
	Effekt size d	=	0,75
	a err prob	=	0,05
	Power (1-b err prob)	=	0,8
	Allocation ratio N2/N1	=	1
Output:	Noncentrality parameter d	=	2,8559149
	Critical t	=	2,0032407
	Df	=	56
	Sample size group 1	=	29
	Sample size group 2	=	29
	Total sample size	=	58
	Actual power	=	0,8014083

Zur Erstellung der Fallzahlschätzung wurde das kostenlose Programm „G*Power 3“ der Heinrich Heine Universität Düsseldorf (Buchner, 2007) genutzt, welches in einer Übersichtsarbeit zur Fallzahlplanung in klinischen Studien (Röhrig, et al., 2010) empfohlen wird.

5.7.2 Explorative Analyse

Die statistische Analyse wird mit der Statistiksoftware SPSS durch einen Statistiker durchgeführt. Dabei werden Daten analysiert, bei denen kaum oder keine bekannten Zusammenhänge bestehen.

5.8 Verblindung

Wie bereits unter dem Punkt Datenschutz beschrieben, werden die Patientendaten durch einen Statistiker anonymisiert. Die Fragebögen sollen anonym in der Einrichtung der Untersuchung abgegeben werden.

5.9 Ethikkommission

Das Studienprotokoll muss vor Beginn der medizinischen Ethikkommission des jeweiligen Landes und Universität vorgelegt werden. Erst nach Prüfung derselben und mit zustimmender Bewertung kann die Studie begonnen werden.

Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Glaukomformen	7
Abbildung 2: Schema des Kammerwasserflusses	10
Abbildung 3: Elektronenmikroskopischer Vergleich der Traumatisierung des Kammerwinkels nach ALT und SLT	20
Abbildung 4: Laser-Parameter, Vergleich SLT vs. ALT	21
Abbildung 5: Entwicklung der Anzahl der eingenommen Medikamente	29
Abbildung 6: Messungen der Effektivität	30
Abbildung 7: Selektive Laser Trabekuloplastik (SLT) Behandlungsablauf	52
Abbildung 8: Medikamenten Behandlungsablauf	54

Literaturverzeichnis

1. Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e. V. c/o Dr. med. Dr. phil. Ronald D. Gerste. Glaukom [Internet].[zitiert am 11.11.2019].
<http://www.glaukom.de/glaukom-wissen-und-vorbeugen/anatomie-und-funktion-des-auges/>
2. Ecosse L. Lamoureux, Rachel Mcintosh et al. Comparing the effectiveness of selective laser trabeculoplasty with topical medication as initial treatment (the Glaucoma Initial Treatment Study): study protocol for a randomised controlled trial [Internet].11.09.2015.[zitiert am 11.11.2019].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567808/>
3. Hasler P.W., Orgül S. et al. Was ist ein Glaukom? Ihr Augenlicht in Gefahr [Internet].2001.[zitiert am 12.11.2019].
<http://www.swissglaukom.ch/CMS/de-CH/Glaucome/Glaukom-Definition.aspx?Sel=348&lg=1>
4. Initiativkreis zur Glaukomfrüherkennung e. V. c/o Dr. med. Dr. phil. Ronald D. Gerste. Glaukom [Internet].[zitiert am 11.11.2019].
<http://www.glaukom.de/glaukom-wissen-und-vorbeugen/was-sie-ueber-glaukome-wissen-sollten/>
5. Amboss. Glaukom (Grüner Star) [Internet].25.06.2018.[zitiert am

- 12.11.2019]. <https://www.amboss.com/de/wissen/Glaukom>
6. Douglas J. Rhee. Primäres Offenwinkelglaukom [Internet]. August 2017. [zitiert am 12.11.2019]. <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/augenkrankheiten/glaukom/prim%C3%A4res-offenwinkelglaukom>
 7. Wikiwand. Kammerwasser [Internet]. [zitiert am 15.11.2019]. <https://www.wikiwand.com/de/Kammerwasser>
 8. Pfeiffer Norbert. Moderne medikamentöse Glaukomtherapie [Internet]. [zitiert am 13.11.2019]. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14847/Moderne-medikamentose-Glaukomtherapie>
 9. Moulin F, Haut et al. Trabeculoperforation? Trabeculoretraction? trabeculoplasty? review of the various designations used for laser treatment in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*, 191(2):75-83, 1985.
 10. Pfeiffer Norbert. Moderne medikamentöse Glaukomtherapie [Internet]. [zitiert am 13.11.2019]. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14847/Moderne-medikamentose-Glaukomtherapie>
 11. Hornykewycz Karin. Hät das Verfahren, was es verspricht? Selektive-Laser-Trabekuloplastik (SLT) [Internet]. 2009. [zitiert am 14.11.2019]. https://www.bundesverbandglaukom.de/dokumente/upload/9f3c8_84990_SLT-Studie_ON_01.2009.pdf
 12. Hornykewycz Karin. Hät das Verfahren, was es verspricht? Selektive-Laser-Trabekuloplastik (SLT) [Internet]. 2009. [zitiert am 14.11.2019]. https://www.bundesverbandglaukom.de/dokumente/upload/9f3c8_84990_SLT-Studie_ON_01.2009.pdf
 13. Schlote Torsten. Selektive Laser Trabekuloplastik [Internet]. [zitiert am 17.11.2019]. <http://www.ox-reports.ch/2016/08/22/selektive-laser-trabekuloplastik/>
 14. Hanuschik Wolfgang. SLT-Laser zur Glaukombehandlung [Internet]. 2019. [zitiert am 21.11.2019]. <https://www.augen-hanuschik.de/laser/slt-laser/>
 15. Keyser, De Belder et al. Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients [Internet]. 21.07.2017. [zitiert am 24.11.2019]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13509>
 16. Gazzard, Konstantakopoulou et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial [Internet]. 09.03.2019 [zitiert am 19.11.2019]. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32213-X/fulltext#seccestitle70](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32213-X/fulltext#seccestitle70)
 17. Keyser, De Belder et al. Randomized Prospective Study of the Use of Anti-Inflammatory Drops After Selective Laser Trabeculoplasty [Internet]. 26.02.2017. [zitiert am 19.11.2019]. <https://insights.ovid.com/pubmed?>

pmid=27552500

18. Mursch-Edlmayr Anna Sophie. Wirksamkeit der Selektiven Lasertrabekuloplastik [Internet]. 11.12.2015.[zitiert am 23.11.2019]. <https://d-nb.info/1079840842/34>
19. Hirneiß Prof.Dr.C.. Grüner Star (Glaukom) [Internet].[zitiert am 24.11.2019].<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Augenklinik-und-Poliklinik/de/Schwerpunkte/Glaukom/index.html>
20. Keyser, De Belder et al. Selective laser trabeculoplasty as replacement therapy in medically controlled glaucoma patients [Internet]. 21.07.2017. [zitiert am 24.11.2019]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13509>
21. Gazzard, Konstantakopoulou et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial [Internet]. 09.03.2019 [zitiert am 19.11.2019]. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32213-X/fulltext#seccestitle70](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32213-X/fulltext#seccestitle70)
22. Keyser, De Belder et al. Randomized Prospective Study of the Use of Anti-Inflammatory Drops After Selective Laser Trabeculoplasty [Internet]. 26.02.2017.[zitiert am 19.11.2019]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27552500>
23. Pfeiffer Norbert. Moderne medikamentöse Glaukomtherapie [Internet]. [zitiert am 13.11.2019]. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/14847/Moderne-medikamentoesse-Glaukomtherapie>
24. Lamoureux EL, Mcintosh R et al. Comparing the effectiveness of selective laser trabeculoplasty with topical medication as initial treatment (the Glaucoma Initial Treatment Study): study protocol for a randomised controlled trial.[Internet]. 11.09.2015.[zitiert am 22.11.2019]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362541>

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

.....
Name

.....
Datum