

**Trabekulektomie und XEN-Gel-Stent-Implantation  
mit intraoperativer Anwendung von MMC im Vergleich:  
Eine komparative retrospektive Studie  
bezüglich Wirksamkeit und Sicherheitsprofil**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

An der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von: Theresa Theilig  
geb. am 09.09.1994 in Gera

Angefertigt in: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Medizinische Fakultät der  
Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Jan Darius Unterlauff

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 25.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Einführung .....	4
1.1 Definition und Pathophysiologie Glaukom.....	4
1.2 Klassifikation der Glaukome .....	5
1.3 Primäre Offenwinkelglaukome.....	5
1.4 Diagnostik .....	7
1.4.1 Gonioskopie.....	7
1.4.2 Tonometrie .....	8
1.4.3 Sehnervenkopf / Retinale Nervenfaserschicht.....	8
1.4.4 Perimetrie .....	10
1.5 Therapie.....	11
1.5.1 Medikamentöse Therapie .....	11
1.5.2 Lasertherapie.....	11
1.5.3 Chirurgische Therapieoptionen.....	12
1.6 Ziel der Arbeit .....	14
2 Publikation.....	15
3 Zusammenfassung der Arbeit .....	27
4 Literaturverzeichnis .....	31
5 Darstellung des eigenen Beitrags.....	35
6 Anhang.....	36
6.1 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	36
6.2 Lebenslauf .....	37
6.3 Publikationen.....	39
6.4 Danksagung .....	40

## Abkürzungsverzeichnis

CCT	Zentrale Hornhautdicke (englisch: central corneal thickness)
CDR	Papillenexkavations-Quotient (englisch: Cup-to-disc-ratio)
CPC	Cyclophotocoagulation
EZM	Extrazelluläre Matrix
5-FU	5-Fluorouracil
GAT	Goldmann Applanationstonometrie
GDx	Scanning-Laser-Polarimetrie
HRT	Heidelberg Retina Tomographie
IOD	Intraokularer Druck/ Augeninnendruck
LT	Lasertherapie
MIGS	Minimalinvasive Glaukomchirurgie (englisch: Minimally invasive glaucoma surgery)
MD	Mean Deviation
MMC	Mitomycin C
NDG	Normaldruckglaukom
OCT	Optische Kohärenztomografie (englisch: Optical coherence tomography)
OWG	Offenwinkelglaukom
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht (englisch: Retinal nerve fiber layer)
SAP	Standardisierte Automatisierte Perimetrie
SD-OCT	Spectral Domain-Optical coherence tomography
TD-OCT	Time Domain-Optical coherence tomography
TET	Trabekulektomie
TMW	Trabekelmaschenwerk
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
VFI	Visual Field Index

# 1 Einführung

Die zweithäufigste Erblindungsursache nach der Katarakt sowie die häufigste irreversible Erblindungsursache weltweit sind die Glaukome.<sup>1</sup> Die 2013 geschätzten 64,3 Millionen an Glaukom Erkrankten werden bis 2040 vermutlich auf ca. 111,8 Millionen Erkrankte ansteigen.<sup>2</sup> Auch in Deutschland ist die zweitgrößte Anzahl an Erblindungen auf ein Glaukom zurückzuführen.<sup>3</sup> In diesem Zusammenhang besteht die dringende Notwendigkeit, eine optimale Therapie für die auch von der Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft als Volkskrankheit bezeichnete Erkrankung anbieten zu können. Deren Möglichkeiten umfassen verschiedene konservative und interventionelle Verfahren, wobei insbesondere das Spektrum der operativen Möglichkeiten in jüngster Vergangenheit gewachsen ist. Die hiermit vorgelegte Arbeit soll die kürzlich etablierte Operationsmethode der XEN-Implantation sowie deren Ergebnisse, insbesondere im Vergleich zum als Goldstandard anerkannten Verfahren der Trabekulektomie (TET), thematisieren.

## 1.1 Definition und Pathophysiologie Glaukom

Bei den Glaukomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Bei den Glaukomen kommt es im Krankheitsverlauf zu einem apoptosebedingten Untergang der retinalen Ganglienzellen in der Netzhaut und dadurch zu einer progredienten Schädigung des Sehnerven. Dieses führt zur Entstehung von sich ausbreitenden Gesichtsfelddefekten sowie in späteren Stadien zu einer Abnahme der Sehschärfe bis hin zur irreversiblen Erblindung.<sup>4</sup>

Die genaue Pathophysiologie der neuronalen Läsionen ist nicht abschließend geklärt. In den meisten aber nicht allen Fällen geht ein Glaukom mit einem erhöhten Augeninnendruck (IOD) einher. Diesbezüglich wird eine mechanische Komponente diskutiert, die sich durch einen zu hohen IOD negativ auf den Sehnerv, insbesondere beim Übertritt der Axone durch die Lamina cribrosa, ausübt und dadurch den axonalen Transport essenzieller trophischer Faktoren stört.<sup>5</sup> Zum anderen werden nicht zwingend druckabhängige Perfusionsstörungen des Sehnervs<sup>6</sup>, beispielsweise durch dysfunktionale vaskuläre Autoregulation und Vasospasmen<sup>7</sup>, sowie eine sekundäre neuronale Schädigung durch Hypoxie, Ischämie, oxidativen Stress und daraus folgender biochemischer Signale wie Zytokine, Aminosäuren und der Störung der Ionenhomöostase diskutiert.<sup>8</sup>

Der IOD wird physiologisch durch das Verhältnis aus Kammerwasserproduktion und -abfluss im vorderen Augenabschnitt reguliert. Die Produktion des Kammerwassers durch das Ziliarkörperepithel ist druckunabhängig und weist eine zirkadiane Schwankung auf. Mittels Sekretion, Ultrafiltration und Diffusion wird das Kammerwasser in die Hinterkammer abgegeben. Von dort fließt es an Linse und Iris vorbei, durch die Pupille in die Vorderkammer und verlässt den vorderen Augenabschnitt zum Großteil druckabhängig durch das Trabekelmaschenwerk (TMW) im Kammerwinkel zwischen Hornhaut und Iris.

Von dort gelangt es durch den Schlemm-Kanal und die nachfolgenden Kollektorkanälchen schließlich in die episkleralen Venen. Der höchste Abflusswiderstand wird durch das TMW bedingt, wovon wiederum die an den Schlemm-Kanal grenzende juxtakanalikuläre Region den Hauptanteil ausmacht.<sup>9,10</sup> Ein geringer Teil des Kammerwassers fließt druckunabhängig über uveosklerale Strukturen aus der Vorderkammer ab.

## 1.2 Klassifikation der Glaukome

Bei Glaukomen im Erwachsenenalter unterscheidet man anhand der Konfiguration des Kammerwinkels Winkelblockglaukome und Offenwinkelglaukome. Ein Winkelblock durch primäre oder sekundäre Verlegung des Kammerwinkels beispielsweise durch die periphere Iris kann eine Kammerwasserabflussstörung und damit eine IOD-Steigerung bedingen. Bei offenem Kammerwinkel besteht die Möglichkeit einer sekundären Abflussstörung im TMW, die zum Beispiel durch verschiedene Partikel bei einer anderen vorliegenden Augenerkrankung ausgelöst wird und gegebenenfalls mit strukturellen Veränderungen des TMW einhergeht, oder entlang des weiteren Kammerwasserabflusses bei extraokulären Erkrankungen. Ohne eine solche verursachende Grunderkrankung spricht man von primären Offenwinkelglaukomen, bei denen es zur IOD-Erhöhung vor allem durch Veränderungen des TMWs kommt, oder eine glaukomatöse Schädigung ohne IOD-Steigerung auftritt. Für kongenitale / kindliche Glaukome, die seltenste Glaukomentität, ist meist eine Kammerwasserabflussstörung durch Kammerwinkeldysgenese ursächlich.<sup>11,12</sup> Einen schematischen Überblick der Glaukomklassifikation zeigt Tabelle 1. Auf die Anführung aller Subtypen wurde verzichtet, da dies den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würde.

Offenwinkelglaukome		Winkelblockglaukome		Kongenitale/ kindliche Glaukome
Primär	Sekundär	Primär	Sekundär	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochdruckglaukom</li> <li>• Normaldruckglaukom</li> <li>• Primäres juveniles Glaukom</li> <li>• (Glaukomverdacht)</li> <li>• (Okuläre Hypertension)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei okulären Erkrankungen</li> <li>• iatrogen</li> <li>• bei extraokulären Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Pupillarblock</li> <li>• ohne Pupillarblock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Pupillarblock</li> <li>• mit anterioren Synechien ohne Pupillarblock</li> <li>• mit posteriorem Druckmechanismus ohne Pupillarblock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäres kongenitales Glaukom</li> <li>• Primäres kindliches Glaukom</li> <li>• Sekundäre kindliche Glaukome</li> <li>• Spätjuvenile Glaukome</li> </ul>

Tabelle 1: Übersicht Glaukomklassifikation. Sekundäre Glaukome wurden nach führendem Pathomechanismus den Offenwinkel- beziehungsweise Winkelblockglaukomen zugeordnet<sup>12</sup>

## 1.3 Primäre Offenwinkelglaukome

Die primären Offenwinkelglaukome sind mit einer weltweiten Prävalenz von 3,05% die am häufigsten vorkommende Glaukomentität.<sup>2</sup> Wie bereits beschrieben geht diese chronische, progressive

Erkrankung durch Untergang von retinalen Ganglienzellen mit für sie charakteristischen morphologischen Veränderungen des Sehnervenkopfs sowie charakteristischen funktionellen Veränderungen im Gesichtsfeld einher. Dabei liegt diesem keine andere okuläre Erkrankung beziehungsweise kongenitale Anomalie zugrunde.

Risikofaktoren, ein Offenwinkelglaukom (OWG) zu entwickeln, konnten in populationsbasierten Kohortenstudien identifiziert werden, die oftmals nicht zwischen primären und sekundären OWG-Formen unterschieden. Dazu gehören zunehmendes Alter<sup>2,13</sup>, ein erhöhter IOD<sup>14-16</sup>, eine verminderte zentrale Hornhautdicke (CCT)<sup>13</sup>, eine Myopie (ab  $\geq -3\text{dpt}^{17}$  beziehungsweise  $\geq -6\text{dpt}^{18}$ ), ein Pseudoexfoliationssyndrom<sup>19</sup> sowie die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie: In Afrika ist die Prävalenz mit 4,2% am höchsten, gefolgt von Lateinamerika / Karibik (3,7%), Nordamerika (3,3%), Europa (2,5%) und schließlich Asien (2,3%).<sup>2,20</sup> Weiterhin steigert eine positive Familienanamnese das Risiko, an einem OWG zu erkranken.<sup>21,22</sup> Als ursächlich dafür sind genetische Assoziationen anzusehen. Ein Zusammenhang vom Primären Offenwinkelglaukom (POWG) mit Mutationen bestimmter Gene sowie mit etlichen Varianten in Form von Einzelnukleotid-Polymorphismen konnte gezeigt werden. Diese wirken einerseits direkt auf die Ausbildung des POWG und andererseits indirekt durch die Ausbildung bestimmter Endophänotypen, die wiederum Risikofaktoren für ein POWG darstellen. Dazu gehören eine geringe CCT, ein erhöhter Exkavations-Papillen-Quotient (CDR) sowie ein erhöhter IOD. Nur etwa 5% der genetisch bedingten POWG-Fälle werden monogenetisch vererbt; der überwiegende Anteil hat polygene Ursachen.<sup>23</sup> Ein weiteres Risiko für ein OWG stellen vaskuläre Faktoren wie Dysregulation des systemischen Blutdrucks dar<sup>6</sup>, insbesondere systolische und diastolische Hypertonie, diastolische Hypotonie<sup>24</sup> sowie ausbleibendes oder übermäßiges nächtliches Dipping.<sup>25</sup> Ebenso wird ein verminderter okulärer Perfusionsdruck als möglicher Risikofaktor für ein OWG angesehen, der zum einen mit der Höhe des okulären und systemischen vaskulären Drucks und zum anderen mit Vasospasmen und vaskulärer Dysregulation assoziiert ist.<sup>24,26,27</sup>

Primäre Offenwinkelglaukome können weiter unterteilt werden: Anhand der Höhe des Augeninnendrucks unterscheidet man Normaldruck- von Hochdruckglaukomen. Der IOD wird im Bereich von 10-21 mmHg, dem Bereich der doppelten Standardabweichung um den mittleren Druck von 15,5 mmHg, als normwertig definiert. Tritt eine glaukomatöse Schädigung auf, während der IOD innerhalb dieser Spanne liegt, so spricht man von einem Normaldruckglaukom (NDG).<sup>11</sup> Der genaue Pathomechanismus des NDGs ist nicht endgültig geklärt. Mögliche Erklärungsansätze sind vor allem die vaskuläre Dysregulation, eine erhöhte individuelle Sensitivität für den IOD und ein erhöhter translaminarer Druckgradient zwischen IOD und intrakraniellm Druck. Eine toxische Schädigung des Sehnervs durch akkumulierende Substanzen wie  $\beta$ -Amyloid- und Tauprotein durch eingeschränkte

Liquorzirkulation und somit der Vermutung der Assoziation vom NDG mit der Alzheimerdemenz wird ebenfalls diskutiert.<sup>7</sup>

Liegt der Augeninnendruck über den beschriebenen 21 mmHg, so spricht man vom Hochdruckglaukom, das im Allgemeinen auch nur als das Primäre Offenwinkelglaukom (POWG) bezeichnet wird. Dieses weist vermutlich ebenfalls eine multifaktorielle Ätiologie auf, bei der aber der erhöhte IOD einen höheren Stellenwert als beim NDG einnimmt.<sup>11</sup> Eine Steigerung des IODs wird wie bei vielen anderen Glaukomformen durch eine Kammerwasserabflussstörung erreicht, die insbesondere durch eine Widerstandserhöhung durch die EZM des TMWs im Sinne einer veränderten Zusammensetzung und Fibrosierung beispielweise durch eine erhöhte Konzentration an Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) auftritt.<sup>10,28</sup> (vgl. Kapitel 1.1 Definition und Pathophysiologie Glaukom)

Anhand des Alters zum Erkrankungsbeginn wird die Gruppe der Primär juvenilen Glaukome definiert, die ab der Pubertät beginnen und meist autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Demgegenüber tritt das NDG ab dem 35. Lebensjahr und das POWG ab etwa dem 40.-50. Lebensjahr auf mit zunehmender Prävalenz bei steigendem Alter.<sup>12</sup>

Bei der Diagnosestellung eines Glaukoms ist unabhängig vom IOD zwingend das Vorliegen einer neuronalen glaukomatösen Schädigung erforderlich. So wie mit dem NDG ein Glaukom ohne erhöhten IOD entstehen kann, kann ein erhöhter IOD bestehen, ohne dass ein Glaukom vorhanden ist. Ohne diese Schädigung spricht man in diesem Fall von Okulärer Hypertension, die jedoch im Verlauf insbesondere bei zunehmendem Alter, höherem IOD, einer erhöhten CDR, Gesichtsfeldveränderungen sowie einer dünneren CCT zum POWG konvertieren kann.<sup>29</sup> Bei erhöhtem IOD und suspekten anatomischen oder funktionellen Befunden spricht man von einem Glaukomverdacht.<sup>11</sup>

## 1.4 Diagnostik

Die im folgenden dargestellten Standarddiagnostiken (Gonioskopie, Tonometrie, Sehnervenkopf / Retinale Nervenfaserschichtdickenmessung und Perimetrie) werden zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von Glaukomen verwendet. Dank zum Teil quantifizierbarer Werte bilden diese ebenfalls die Grundlage der vorliegenden Studie.

### 1.4.1 Gonioskopie

Die Betrachtung des Kammerwinkels, die Gonioskopie, ist zur Beurteilung der anatomischen Verhältnisse sowie der richtigen Glaukomklassifikation und folglich der Therapieplanung wichtig. Dabei stellen der Grad der Kammerwinkelöffnung sowie Besonderheiten wie Pigmentierungsgrad, Vorhandensein nicht physiologischer Gefäßkonvolute, anteriore Synechien, Irisfortsätze oder Ablagerung von Substanzen wie beispielsweise Pseudoexfoliationsmaterial wichtige Aspekte dar.<sup>30</sup>

#### 1.4.2 Tonometrie

Der IOD ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung und die Progredienz von Glaukomen.<sup>14–16</sup> Der Referenzstandard und eine der meist verbreitetsten Messmethoden besteht in der Applanationstonometrie nach Goldmann (GAT). Dabei wird an der Spaltlampe mittels eines Tonometerköpfchens mit zwei integrierten Prismen die Kraft gemessen, die benötigt wird, die Hornhaut um einen bestimmten Grad zu verformen. Aus der hierzu notwendigen Kraft wird auf den intraokularen Druck zurückgeschlossen. Der Rückschluss auf den IOD wird jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die CCT korreliert negativ zum tatsächlichen gegenüber dem gemessenen IOD: so wird der tatsächliche gegenüber dem applanationstonometrischen IOD bei dickerer Hornhaut überschätzt und bei dünnerer Hornhaut unterschätzt. Im deutschsprachigen Raum wird deshalb üblicherweise eine lineare Korrekturformel (Dresdner Korrekturtabelle nach Kohlhaas) angewendet, bei der pro 25 µm Unterschied CCT von 550 µm ausgehend vom applanatorisch gemessenen IOD 1 mmHg abgezogen beziehungsweise hinzuaddiert wird. Jedoch zeigten sich in Studien, dass es sowohl bei dieser als auch bei komplizierteren publizierten mathematischen Korrekturformeln signifikante Abweichungen zu Messmethoden, die nicht CCT-abhängig sind, gibt.<sup>31</sup> Weiterhin wird die GAT durch die Menge des Tränenfilms, abgelaufene refraktive Hornhautchirurgie sowie das Vorliegen eines Hornhautepithelödems beeinflusst. Weitere Methoden der IOD-Messung sind beispielsweise die Non-Contact-Tonometrie, die Rebound-Tonometrie oder die dynamische Konturtonometrie.<sup>30</sup> Neuerdings werden auch intraokulare Methoden mittels implantierbarem Drucksensor angewendet.<sup>32</sup>

Der IOD zeigt physiologischerweise eine tageszeitliche Schwankung auf, die insbesondere bei Glaukompatienten stärker ausgeprägt sein kann und bis zu 10 mmHg beträgt. Neben der Einzelmessung sollte für eine ausführliche Glaukomdiagnostik die Tonometrie zu verschiedenen Tageszeiten und gegebenenfalls auch ein Druckprofil im Tagesverlauf inklusive Nachtmessung in Betracht gezogen werden.<sup>9,33</sup>

#### 1.4.3 Sehnervenkopf / Retinale Nervenfaserschicht

Bei den Glaukomen tritt definitionsgemäß eine Schädigung des Sehnerven und der zugehörigen Nervenfasern auf.<sup>4</sup> In der Praxis erwies sich eine Kombination aus binokularer Beurteilung an der Spaltlampe und bildgebenden Verfahren des Sehnervenkopfs zur Detektion eines Glaukoms als sinnvoll.

Die direkte und indirekte Ophthalmoskopie ermöglicht die klinisch-morphologische Beurteilung des Sehnervenkopfes. Wichtig ist insbesondere die Beurteilung des neuroretinalen Randsaums, der sich durch glaukomatöse Schädigung charakteristisch verändert. Bei gesunden Augen ist meist die Breite des neuroretinalen Randsaums nach der ISNT-Regel verteilt. Diese beschreibt eine größte Breite des neuroretinalen Randsaums am inferioren Pol des Sehnervenkopfes gefolgt von dem superioren, dem



nasalen und schließlich dem temporalen Anteil in abnehmender Reihenfolge. Beim Glaukom treten üblicherweise Schädigungen begonnen am superioreren und inferioren Pol mit fortschreitender Verdünnung des neuroretinalen Randsaums auf, sodass die ISNT-Regel aufgehoben wird. Weiterhin sind Kerben des neuroretinalen Randsaums, ebenfalls besonders inferior und superior betont, Veränderungen der Gefäßpositionen und -verläufe, Asymmetrie beider Papillen untereinander sowie Papillenrandblutungen typisch für das Vorliegen eines Glaukoms. Eine peripapilläre Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Chorioidea kann weiterhin einen Hinweis auf das Vorliegen eines Glaukoms geben, ist aber nicht spezifisch, da diese auch bei gesunden Augen vorkommt. Das Verhältnis der Papillenexkavation zur Fläche der Papille (CDR) nimmt ebenfalls mit fortschreitendem Glaukom zu. Die einmalige und isolierte CDR-Beurteilung hat jedoch eingeschränkte Aussagekraft, da große Papillen physiologisch größere Exkavationen und kleinere Papillen analog kleinere Exkavationen aufweisen, wodurch eine Überschätzung beziehungsweise Unterschätzung einer möglichen glaukomatösen Schädigung resultieren kann. Limitiert ist die Beurteilbarkeit der Papillen zudem bei höherer Kurzsichtigkeit mit häufig damit einhergehendem schrägen Sehnerveneintritt und dadurch veränderter Papillenkonformation.<sup>34</sup> Die peripapillären Nervenfasern können klinisch auch direkt insbesondere im rotfreien Licht während der direkten und indirekten Ophthalmoskopie bewertet werden. Ein Schaden zeigt sich hierbei als diffuser oder sektorieller Defekt der retinalen Nervenfasern.<sup>30</sup>

Eine Bildgebung mittels Stereofotografie der Papille ist zur Verlaufsbeurteilung für die Detektion von Papillenveränderungen möglich, hat aber mittlerweile wegen der moderneren Bildgebungsverfahren an Bedeutung verloren. Zu den moderneren Bildgebungsverfahren gehören beispielsweise die optische Kohärenztomografie (OCT), die Heidelberg Retina Tomographie (HRT) und die Scanning-Laser-Polarimetrie (GDx). Das OCT ermöglicht die Darstellung der retinalen Nervenfaserschichten und der Papille mittels Analyse des Interferenzmusters von Laserlicht. Aktuell verwendete Geräte arbeiten mit dem Spectral Domain-OCT-Verfahren (SD-OCT), das eine besonders hohe Auflösung in geringerer Zeit als das zuvor auf dem Markt erschienene Time Domain-OCT (TD-OCT) bietet. Hiermit können Parameter des Sehnervenkopfs, der RNFL sowie des Ganglienzellkomplexes erhoben werden wie beispielsweise die durchschnittliche RNFL-Dicke, die vertikale und durchschnittliche CDR oder die Summe aus der Ganglienzellschichtdicke und der inneren plexiformen Schicht. Neben der initialen Glaukomdiagnostik, bei der die Parameter mit einer alterskorrelierten Datenbank gesunder Probanden verglichen wird, ist die Progressionsanalyse, die lediglich auf den individuellen Daten des Patienten beruht, für den Verlauf der Erkrankung aussagekräftig. Solche Progressionsanalysen sind ebenfalls bei dem HRT sowie dem GDx möglich. Dabei stellt das HRT die Strukturen der Papille dreidimensional mittels konfokaler Mikroskopie dar, während das GDx auf der Analyse der Phasenverschiebung von polarisiertem Licht beruht, wodurch die Dicke der RNFL gemessen werden kann. Aktuelle Studien

zeigen eine ähnliche Sensitivität und Spezifität aller drei Anwendungen bei der Diagnosestellung von Glaukomen.<sup>35</sup>

#### 1.4.4 Perimetrie

Die beim Glaukom auftretende Apoptose von retinalen Ganglienzellen geht mit charakteristischen Gesichtsfelddefekten einher, weshalb die Perimetrie sowohl zur Erstdiagnose als auch zur Verlaufsbeurteilung von enormer Bedeutung ist.

In der Glaukomdiagnostik wird bevorzugt die statische Perimetrie verwendet, die an fixen Punkten des Gesichtsfeldes die Wahrnehmungsschwelle optischer Reize detektiert. Im Gegensatz dazu nutzt die kinetische Perimetrie von peripher nach zentral geführte Lichtreize mit jeweils konstanter Intensität und stellt somit nur die Außengrenze der Netzhautareale dar, die diesen festgelegten Stimulus wahrnehmen kann, die sogenannte Isoptere. Kleinere sowie die in der Wahrnehmung lediglich abgeschwächten Relativskotome, die oftmals zwischen den Isopteren liegen, können damit nur schwer dargestellt werden. Deshalb kommt der kinetischen Perimetrie heute lediglich eine untergeordnete Bedeutung bei der Glaukomdiagnostik im klinischen Alltag zu.<sup>36</sup> Standardmäßig eingesetzt wird die computergesteuerte gegenüber der manuellen Perimetrie, da diese eine Zeitersparnis, sensitivere und reproduzierbarere Befunde und eine Quantifizierung der Daten ermöglicht. Für die Durchführung der computergesteuerten Perimetrie gibt es verschiedene standardisierte Teststrategien, die einzelnen Schwellenwerte des Gesichtsfeldes zu bestimmen, welche sich je nach Strategie insbesondere in der Untersuchungszeit aber auch in der Reproduzierbarkeit und teilweise in der Sensitivität unterscheiden. Diese Verfahren werden zusammenfassend als Standardisierte Automatisierte Perimetrie (SAP) bezeichnet.<sup>30</sup> In den meisten Glaukomfällen, in denen es zu Gesichtsfeldausfällen kommt, sind die zentralen 24-30° des Gesichtsfeldes betroffen beziehungsweise mitbetroffen, sodass im klinischen Alltag meist nur dieser Bereich perimetrisch untersucht wird. Darauf beschränken sich ebenfalls die meisten Standardverfahren der SAP.<sup>37,38</sup>

Die Perimetrie ist eine Diagnostik, die auf die Patientencompliance angewiesen ist. Hinweise auf die Güte und die Beurteilbarkeit der einzelnen Untersuchungen geben die Zuverlässigkeitsindizes. Dazu zählen die Falsch positiven, bei denen der Proband eine positive Rückmeldung bei fehlendem optischen Reiz des Perimeters gibt, die Falsch negativen, bei denen der Patient auf angebotene überschwellige Reize nicht reagiert, sowie Fixationsverluste, die mittels Eye-Tracking oder beispielsweise Anbieten von Reizen am blinden Fleck erfasst werden. Eine Verbesserung der perimetrischen Untersuchungsergebnisse durch Lerneffekte ist ebenfalls beschrieben.<sup>39</sup>

Interpretiert werden kann zum einen die grafische Darstellung der Gesichtsfeldausfälle. Besonders glaukomtypisch sind parazentrale Skotome, nasale oder temporale Skotome, die von der Mittellinie

begrenzt werden (die sogenannte nasale Stufe beziehungsweise der temporale Keil), bogenförmige Defekte wie das vom blinden Fleck ausgehende Bjerrum-Skotom, Ringskotome, die aus konfluierenden bogenförmigen Skotomen unterhalb und oberhalb der Mittellinie entstehen, sowie schließlich ein generalisierter Gesichtsfeldverlust mit Verbleib einer zentralen Insel.<sup>36</sup> Zum anderen können mittels SAP quantitative Daten erfasst werden. Häufig benutzt wird die Mean Deviation (MD), die die mittlere Abweichung der Schwellenwerte an jedem Punkt des Gesichtsfeldes verglichen mit alterskorrelierten Normwerten gesunder Probanden darstellt. Andere Indizes wie beispielsweise der zentral mehr gewichtete Visual Field Index (VFI) sind je nach SAP-Verfahren ebenfalls verfügbar. Die Perimeter mit SAP-Verfahren bieten ebenfalls die Möglichkeit einer Trendanalyse.<sup>39</sup>

## 1.5 Therapie

Die einzige Therapie, die nachweislich eine Verringerung der Progression von Glaukomen ermöglicht, ist die Senkung des IOD.<sup>14,40</sup> Dabei ist es für den Patienten wichtig, je nach Alter beziehungsweise Lebenserwartung, Progressionsrate, vorliegendem Glaukomschaden, vorheriger IOD-Lage und Risikofaktoren einen individuellen Zieldruck festzulegen und diesem sowie den persönlichen Bedürfnissen entsprechend den IOD therapeutisch adäquat einzustellen.

Da sich die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie auf POWG-Patienten bezieht, werden im Folgenden nur deren Therapiemöglichkeiten dargestellt. Die drei Säulen der Therapie umfassen die medikamentöse IOD-Senkung, die Lasertherapie und die chirurgische Therapie. Sie beruhen auf einer Reduktion der Kammerwasserproduktion oder einem gesteigerten Abfluss desselben aus der vorderen Augenkammer.

### 1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die Erstlinientherapie besteht meist in der medikamentösen IOD-Senkung. Zur Verfügung stehen lokale Therapeutika wie adrenerge Agonisten, Beta-Rezeptor-Antagonisten, Carboanhydrasehemmer, Parasympathomimetika und Prostaglandine, die regelmäßig als Mono- oder Kombinationstherapie appliziert werden können.<sup>40</sup> Neben möglichen Nebenwirkungen und der Beachtung von Kontraindikationen ist ein Hauptproblem die Adhärenz und Persistenz der Patienten, die Medikation richtig und durchgehend zu applizieren, die im Verlauf der Erkrankung nachweislich signifikant abnimmt.<sup>41</sup> Systemisch stehen Carboanhydrasehemmer und Osmotika zur vorübergehenden oder kurzfristigen IOD-Senkung zur Verfügung.

### 1.5.2 Lasertherapie

Lasertherapeutisch stehen beim POWG unter anderem die Lasertrabekuloplastik (LT) und die Cyclophotocoagulation (CPC) zur Verfügung. Die LT bewirkt eine IOD-Senkung durch Erhöhung des Kammerwasserabflusses und kann als initiale Therapie oder bei suboptimaler Therapie mittels

Lokaltherapeutika eingesetzt werden. Die CPC bewirkt eine IOD-Senkung durch partielle Destruktion des Ziliarkörpers und damit verringerter Kammerwasserproduktion. Meist wird sie bei einer ungenügenden IOD-Einstellung durch fistulierende Chirurgie oder bei als nicht sinnvoll erachteter Behandlung derselben eingesetzt. Dies betrifft am ehesten weit fortgeschrittene Glaukome.<sup>42</sup>

### 1.5.3 Chirurgische Therapieoptionen

Bei ungenügender IOD-Senkung durch topische Medikamente, Lasertherapie oder anderen Einschränkungen wie beispielsweise eingeschränkter Adhärenz oder Unverträglichkeiten kommt die Glaukomchirurgie zum Einsatz. Neben zyklodestruktiven Verfahren ist die erhöhte Drainage des Kammerwassers vorrangiger Ansatzpunkt, für die vor allem in letzter Zeit eine steigende Anzahl verschiedener Operationsmethoden entwickelt wurden. Diese können in penetrierende und nicht-penetrierende sowie nach Zugangsweg in ab-interno- und ab-externo-Verfahren eingeteilt werden.<sup>43</sup> Wird eine künstliche Fistel, also ein zusätzlicher Kammerwasserabflussweg, geschaffen, so spricht man von fistulierender Chirurgie.

Der Goldstandard ist die TET, ein penetrierender ab-externo-Eingriff, der einen künstlichen Abfluss von der Vorderkammer durch einen skleralen Kanal, reguliert durch einen Sklerallappen, in den Subkonjunktivalraum ermöglicht. Dadurch bildet sich ein Filterkissen aus, von wo aus das Kammerwasser transkonjunktival sowie über lymphatische und venöse Gefäße abfließt.<sup>44</sup> Die TET wurde erstmals 1968 von Cairns beschrieben.<sup>45</sup> Seitdem wurden einige Variationen der ursprünglichen Methode beschrieben (Form des Sklerallappens, Verwendung von resorbierbarem gegenüber nicht-resorbierbarem Nahtmaterial und Anordnung beziehungsweise Anzahl der Skleranähte sowie intraoperative Anwendung von Antimetaboliten wie Mitomycin C (MMC) oder 5-Fluorouracil.<sup>46</sup>

Die TET wird aktuell wegen ihrer sehr guten IOD-Senkung als Goldstandard in der Glaukomchirurgie angesehen. Dennoch bringt die TET eine nicht zu vernachlässigende Anzahl an möglichen intra- und postoperativen Komplikationen mit sich. Dazu zählt beispielsweise die postoperative Hypotonie mit gegebenenfalls assoziierter Aderhautschwellung, abgeflachter Vorderkammer und Hypotonie-assoziiertes Makulopathie. Weiterhin kann die TET zu einem malignen Glaukom, fortschreitender Katarakt, früher und später Leckage des Sickerkissens, sickerkissenassoziiertes Endophthalmitis und zum Teil nicht erklärbaren Visusreduktionen führen. Ein Therapieversagen wird zumeist durch Vernarbungsprozesse des Sickerkissens ausgelöst.<sup>47,48</sup> Diese Vielzahl an möglichen Komplikationen kann zu einer nicht zu vernachlässigenden Anzahl an Folgeeingriffen führen. Bei ungenügender IOD-Senkung können anfangs Lasersuturolysen bei nicht resorbierbarem Nahtmaterial durchgeführt werden. Bei beginnender Vernarbung ist ein Needling des Sickerkissens und die subkonjunktivale Anwendung von Antimetaboliten oder im Verlauf die transkonjunktivale Revision möglich. Eine zu starke IOD-Erniedrigung kann zum Teil konservativ mittels Verbandskontaktlinse behandelt werden,

bei fehlendem Erfolg wird aber beispielsweise die operative Fadennachlegung notwendig. Treten Komplikationen wie das maligne Glaukom, suprachoroidale Blutungen oder Endophthalmitiden auf, muss in manchen Fällen ebenfalls operativ interveniert werden.<sup>49</sup> Nachteilig ist ebenfalls die oftmals eher flache Lernkurve der behandelnden Chirurgen.<sup>50</sup>

Für schonendere, komplikationslosere und komfortablere Eingriffe mit steilerer chirurgischer Lernkurve wurden in jüngster Zeit eine Vielzahl an minimalinvasiven Verfahren entwickelt, die sich unter dem Begriff der minimalinvasiven Glaukomchirurgie (MIGS) zusammenfassen lassen. Die MIGS-Verfahren zeichnen sich durch einen ab-interno-Zugang, minimales operatives Trauma, nur geringe oder keine sklerale Durchtrennung, geringe oder fehlende konjunktivale Manipulation, gutes Sicherheitsprofil sowie schnellere postoperative Genesung aus. Hierzu verwendete Implantate können je nach Abflussweg in trabekuläre, suprachoroidale und subkonjunktivale Methoden eingeteilt werden.<sup>51,52</sup>

Eines der Verfahren, das 2016 von der FDA zugelassen wurde, und mittlerweile häufig im klinischen Alltag eingesetzt wird, ist der XEN gel microstent: Das aktuell auf dem Markt erhältliche Implantat besteht aus einem 6 mm langen Schlauch aus vom Schwein stammender Gelatine vernetzt mit Glutaraldehyd und weist einen äußeren Durchmesser von 150 µm sowie ein inneres Lumen von 45 µm Durchmesser auf. Der Stent wird ab interno vom Kammerwinkel durch die Sklera in den Subkonjunktivalraum implantiert, wo ebenso wie bei der TET ein Sickerkissen entsteht, welches das Kammerwasser transkonjunktival, lymphatisch oder venös verlässt. Durch seine flexiblen Eigenschaften im hydratisierten Zustand ist die auf die Konjunktiva wirkende Kraft nur sehr gering, wodurch ein niedrigeres Risiko für eine konjunktivale Erosion entsteht. Der innere Durchmesser wurde anhand des Hagen-Poiseuille-Gesetz so gewählt, dass ein Druck von etwa 6-8 mmHg bei physiologischer Kammerwasserproduktion von etwa 2-2,5 µl/min auch ohne ein Ventil aufrechterhalten wird und somit eine Bulbushypotonie vermieden werden soll.<sup>53</sup> Das Material weist eine gute Biokompatibilität ohne nennenswerte zu erwartende Gewebereaktion auf. Die Lernkurve der Implantation ist steil<sup>54</sup> und es besteht die Möglichkeit der Kombination mit der Katarakt-Operation. Bisher publizierte Studien berichten über uneinheitliche Ergebnisse zwischen der kombinierten gegenüber der alleinigen XEN-Implantation. Teilweise zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, teilweise konnten aber auch eine höhere Anzahl an Misserfolgen oder an notwendigen Needlings bei dem kombinierten Verfahren nachgewiesen werden.<sup>55</sup>

Seit der Entwicklung des XEN kam es zu einer wachsenden Anzahl an klinischen Studien bezüglich der Wirkung und Risiken des XEN. Diese konnten eine suffiziente IOD-Senkung mit ca. 39% und ein relativ gutes Sicherheitsprofil belegen.<sup>52</sup> Dennoch wurden nach XEN ebenfalls Komplikationen beschrieben. Diese sind zum einen der TET ähnlich wie die postoperative Hypotonie mit oder ohne Hypotonie-

assoziierter Makulopathie oder Aderhautamotio, Sickerkissen-assoziierten Komplikationen, Endophthalmitis und Therapieversagen besonders bei Vernarbungsprozessen. Zum anderen treten auch XEN-spezifische Ereignisse wie beispielsweise Implantatdislokation und -obstruktion sowie konjunktivale Erosionen durch das Implantat auf.<sup>47,56</sup> Ein Großteil der postoperativen Eingriffe ähnelt denen der TET wie Needlings und subkonjunktivale Injektionen von Antimetaboliten sowie transkonjunktivale Revisionen. Eingriffe mittels Fadennachlegung und Lasersuturolysen sind nicht notwendig. Dafür müssen spezifische Komplikationen wie Implantatobstruktion oder -dislokation operativ behandelt werden.<sup>55</sup>

## 1.6 Ziel der Arbeit

Für die klinische Praxis und sinnvolle Indikationsstellung ist der direkte Vergleich neuer drucksenkender Therapien, wie die der XEN-Implantation, zu anderen Operationsmethoden, insbesondere zum aktuellen Goldstandard der TET, notwendig. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Resultate nach XEN-Implantation und nach TET mit jeweiliger intraoperativer Anwendung von MMC zu vergleichen. Um dies zu erreichen, wurden die funktionellen Ergebnisse der direkten drucksenkenden Wirkung und der Progression des Glaukoms, sowie die auftretenden Komplikationen und notwendigen postoperativen Eingriffe gegenübergestellt. Dafür wurde eine retrospektive monozentrische komparative Kohortenstudie zwischen XEN und TET über einen Zeitraum von 12 Monaten nach der jeweiligen Operation durchgeführt. Diese Studie zeichnet sich durch die hohe Anzahl an eingeschlossenen Augen, das monozentrische Setting mit nur einem agierenden Chirurgen und damit gleichermaßen vorherrschenden Therapieprinzipien mit einer guten Vergleichbarkeit zwischen beiden Operationsmethoden aus.

## 2 Publikation



OPEN

## Comparing the efficacy of trabeculectomy and XEN gel microstent implantation for the treatment of primary open-angle glaucoma: a retrospective monocentric comparative cohort study

Theresa Theilig<sup>1</sup>, Matus Rehak<sup>1</sup>, Catharina Busch<sup>1</sup>, Caroline Bormann<sup>1</sup>, Marc Schargus<sup>2,3</sup> & Jan Darius Unterlauff<sup>1</sup>✉

The aim of this study was to compare the efficacy and safety profile of XEN microstent implantation with trabeculectomy (TET) in a comparable group of open-angle glaucoma cases in a retrospective, monocentric, single-surgeon setting. Each treatment group consisted of 100 eyes of 100 patients. At regular follow-up visits during the first 12 months after surgery, the following assessments were conducted and compared: intraocular pressure (IOP), number of IOP-lowering medications applied, best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field testing. In both groups mean IOP was significantly reduced ( $p < 0.001$ ). Mean IOP dropped from  $24.8 \pm 7.8$  to  $14.8 \pm 4.0$  mmHg in the TET and from  $24.5 \pm 6.7$  to  $16.6 \pm 4.8$  mmHg in the XEN group. The number of active compounds in the prescribed medication dropped from  $3.3 \pm 1.2$  to  $1.3 \pm 1.4$  in the TET and from  $3.0 \pm 1.1$  to  $1.4 \pm 1.5$  in the XEN group. BCVA and mean defect of static automated perimetry did not show a change of statistical significance in either group. Complications were more frequent after TET ( $p = 0.005$ ) while postoperative needling was more frequent in the XEN group ( $p = 0.021$ ). TET and XEN led to a significant reduction of IOP and IOP-lowering medication, while BCVA and visual field indices remained mostly unaltered over a 12-month postsurgical follow-up.

Glaucoma is after cataract the second leading cause of blindness worldwide with an estimated prevalence of 3–4% in the 40 years and older age group<sup>1–3</sup>. This estimate leads to presumably 76.0 million people affected by glaucoma in 2020<sup>4</sup>. Until 2040 a further increase to 111.8 million people is expected<sup>5,6</sup>. In glaucoma, apoptotic retinal ganglion cell demise leads to visual field loss, decrease of visual acuity (VA) and blindness in the final stages of the disease<sup>6</sup>. The causes leading to glaucoma are to date not fully understood. Chronically elevated intraocular pressure (IOP) due to a growing outflow resistance in the trabecular meshwork seems to play a major role<sup>7</sup>. Lowering IOP by medical and/or surgical means is the only proven therapeutic option by which further disease progression can be decelerated or stopped<sup>8,9</sup>.

Trabeculectomy (TET) was first described by Cairns more than 50 years ago and is the gold standard for the surgical treatment of glaucoma<sup>10,11</sup>. IOP is lowered through subconjunctival drainage of aqueous humor leaving production in the ciliary epithelium unaltered. Efficacy and availability of TET have been unrivaled for many decades, but the learning curve is comparatively shallow<sup>11</sup>. Minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) techniques have been developed primarily for the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG)<sup>12</sup>. The

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, University Clinic Leipzig, University of Leipzig, Liebigstrasse 10-14, 04103 Leipzig, Germany. <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Asklepios Clinic Heidberg, Tangstedter Landstrasse 400, 22417 Hamburg, Germany. <sup>3</sup>Universitäts-Augenklinik Düsseldorf, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany. ✉email: JanDarius.Unterlauff@medizin.uni-leipzig.de



main reasons for the development of MIGS were to shorten operating time, decrease frequency and severity of complications, lower postoperative discomfort and to shorten convalescence times while lowering IOP effectively.

The XEN gelatin microstent (XEN 45 Gel Stent, Allergan, Irvine, California, USA) functions through the subconjunctival drainage of aqueous humor from the eye's anterior chamber forming a prominent conjunctival filtration zone. The XEN microstent is a gelatin tube of 6 mm length and 500  $\mu\text{m}$  diameter with an internal lumen of 45  $\mu\text{m}$ . Due to its miniature size, flexible structure and the ab interno approach the surgical procedure implanting the XEN microstent seems to be less invasive and requires shorter operating time than standard TET, or implantation of other (bigger) drainage implants (Ahmed, Baerveldt, etc.)<sup>13</sup>. The IOP-lowering and medication-sparing efficacy of the XEN microstent has already been demonstrated in different single and multicenter trials<sup>12,14–16</sup>. The aim of this study was to compare the efficacy and safety profile of the XEN microstent with standard TET in a comparable group of POAG cases in a retrospective, monocentric single surgeon setting.

## Materials and methods

For this monocentric, retrospective, comparative cohort study all cases undergoing TET or XEN microstent implantation from October 2018 to July 2019 at the Department of Ophthalmology of the University Clinic Leipzig, Germany, were reviewed and included when meeting inclusion criteria. The required sample size for a non-parametric, dependent, two-sided test was calculated with an effect size of 0.3, a significance level ( $\alpha$ ) of 0.05 and a power of 0.8, resulting in a necessary sample size of 90 per group. 100 consecutive cases were retrospectively included in each treatment group, starting on the 1st of October 2018, with the last case being included undergoing surgery in July 2019. Standard procedure required every patient to present regularly for follow-up examinations during the first 12 months after surgery. The study was approved by the local ethics committee (209/18-ek). Written informed consent for all performed surgical procedures was obtained from all patients. All procedures performed involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the Declaration of Helsinki<sup>17</sup>. The performed clinical trial was registered with the German Clinical Trial Register (DRKS, trial number: DRKS00020800) which is part of the WHO registry network. All surgical interventions were performed by the same ophthalmic surgeon (JDU).

Diagnosis of POAG was based on the presence of typical glaucomatous optic disc changes in patients aged 40 years and above. Untreated IOP had to be 21 mmHg or above. TET or XEN microstent implantation was performed in cases presenting with disease progression under maximum tolerable medical treatment. Disease progression was verified using repeated visual field (VF) testing. For this at least three consecutive VF test results had to be available performed during the last 12 months indicating an increase of at least 2.0 dB of mean deviation during this period. Exclusion criteria were a patient age of < 40 years or a present glaucoma entity other than POAG. If both eyes of a single patient had to undergo surgery, only the results obtained from the first eye were included for analysis.

The indication whether to perform TET or XEN microstent implantation was defined when the XEN microstent was first introduced to our clinic, which was before the actual retrospective study was designed. The indications relied on the following assumptions: The XEN microstent was developed as a minimally invasive procedure with the goal to generate comparable postoperative results to those after TET in terms of IOP reduction<sup>18–20</sup>. The XEN microstent is implanted using an ab interno approach. Hence, a risk for causing inadvertent damage to lens and iris with following accelerated opacification of the crystalline lens exists during implantation of the XEN microstent. Additionally, TETs are presumed to produce more pronounced IOP reduction<sup>21–23</sup>. Therefore, TET was performed in eyes requiring more aggressive IOP reduction, such as only eyes, eyes with a clear crystalline lens and eyes in need for a complete stop of all topical IOP-lowering medication after surgery. The XEN microstent was implanted in all other (low-risk) cases included into this study.

XEN microstent implantation was combined with cataract extraction and intraocular lens (IOL) implantation when BCVA was > 0.2 logMAR due to a cloudy crystalline lens. TET was performed in cases with a present clear crystalline lens, cases with known allergies to most if not all IOP-lowering medication and all (functionally) monocular cases. Prior glaucoma surgery was no exclusion criterion but had to date back at least 1 year before planned TET or XEN microstent implantation. In cases of prior TET before XEN implantation TET had to date back at least 1 year, was only allowed to be performed once and prior slit lamp examination had to show no sign of a functioning filtering bleb and only minimal conjunctival scarring.

Before surgery each patient underwent a complete ophthalmological examination. This included taking the patient's medical history, best corrected visual acuity (BCVA) testing with a phoropter (no pinhole) using Snellen charts (transformed to logMAR for statistical analysis), measuring the eyes objective refraction, slit lamp examination of the anterior and posterior segments with evaluation of the optic nerve head by indirect ophthalmoscopy and peripapillary oriented optical coherence tomography scan (OCT; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), static automated perimetry testing (Twinfield 2, Oculus, Wetzlar, Germany; 24–2 test strategy, 55 target points), and Goldmann applanation tonometry.

Patient demographics collected included: age, gender, laterality and surgical history of the operated eye. Other data analyzed during follow-up were IOP, BCVA, mean deviation (MD) of static automated perimetry and number of administered IOP-lowering eye drops and the included active compounds necessary to meet target IOP. These data were collected at seven time points: last day before surgery (pre-surgery), two days, 1 month, and 3, 6, 9 and 12 months after surgery. Additionally, at each follow-up visit, the anterior and posterior eye segments were evaluated for adverse events (conjunctival scarring, flat bleb, shallow anterior chamber, choroidal detachment, hypotony maculopathy, etc.). Visual field testing was performed at baseline and additionally at the visits 6 and 12 months after surgery. Apart from this, number and timing of additional necessary surgical interventions after XEN or TET were analyzed. This included laser suture lysis in cases of TET, needling and open revision procedures in cases of TET or XEN.

**Surgical techniques.** *TET with mitomycin C (MMC).* Ocular surface was disinfected using povidone iodine. Conjunctiva was opened at the limbus (fornix based). Conjunctiva and Tenon's capsule were then elevated from the sclera creating a small pocket. Bleeding vessels were coagulated. A 3 × 3 mm sponge soaked with MMC (concentration 0.2 mg/mL) was inserted into the conjunctival pocket and left there for 2 min. Afterwards the sponge was removed and the scleral bed and conjunctival pocket were meticulously rinsed with 20 mL of Balanced Salt Solution. A scleral flap was then created approximately 4 × 4 mm in size with a thickness aimed at ½ to ¾ of the sclera. The eye's anterior chamber was then entered underneath the scleral flap using a diamond knife aiming anterior to the scleral spur. Next, an iridectomy was created using forceps and scissors. The scleral flap was then re-approximated using 2–4 non-absorbable single button sutures. Number of sutures depended on the resulting IOP and visibility of aqueous humor protruding underneath the scleral flap. Finally, the conjunctiva was re-approximated to the limbus using 2–4 absorbable single button sutures to assure water tightness of the resulting bleb. During the postoperative course suturolysis or additional subconjunctival injection of 5-Fluorouracil (5-FU) was performed when needed according to the intraocular pressure and the visible function of the bleb.

*XEN with mitomycin C (MMC).* Ocular surface was disinfected using povidone iodine. Two side port paracenteses were made, and the eye's anterior chamber was filled with a dispersive viscoelastic agent. In the superior nasal quadrant, a mark 3 mm posterior to the limbus was made, where later the XEN implant is designed to pierce through the sclera. Then 0.1 mL or less MMC (concentration 0.1 mg/mL) was administered through the conjunctiva and into the Tenon's capsule to form a bleb. The XEN microstent implant was inserted into the eyes anterior chamber mounted in its applicator. The applicator's sharp tip was then aimed at the chamber angle and pierced through the chamber angle anterior to the trabecular meshwork and then directed through the adjacent sclera to form a 3 mm intrascleral track with an outer orifice 3 mm behind the limbus underneath the conjunctiva. The applicator's internal mechanism then allowed the XEN microstent to be left in the formed intrascleral track with 1 mm of the microstent in the anterior chamber, 3 mm in the intrascleral track and 2 mm underneath the conjunctiva. The stent's outer portion was then examined and freed using a 30-Gauge needle if trapped in Tenon's capsule. Cases of combined XEN implantation and cataract surgery were performed using an additional 2.4 mm corneal tunnel incision at the 12 o'clock position before the above described implantation procedure of the XEN microstent took place.

The postoperative treatment regimen was similar in both groups. This included topical antibiotic (gentamicin; QID for 1 week), topical steroid (prednisolone acetate 1%; QID for 4 weeks and titrated thereafter based on clinical assessment of postoperative inflammation) and cycloplegics (atropine 0.5%; BID for 1 week). If postoperative needling was considered necessary decision was based on clinical assessment taking into consideration postoperative course of IOP and appearance of the conjunctival filtration zone. The needling procedure was considered as part of the standard postoperative care to improve aqueous flow and lower IOP in both treatment groups. Needling was routinely performed in a sterile fashion under the operating microscope using a 30G cannula to free and mobilize the XEN microstent from attachments of conjunctiva and Tenon and to open Tenon's capsule in cases of TET. At the end of the needling procedure 0.1 mL of 5-Fluorouracil (concentration 50 mg/mL) was injected. Open revision of XEN or TET comprised (re-)opening the conjunctiva in a fornix based fashion and treating either increased fistulation (in cases of TET) with additional sutures or decreased fistulation due to conjunctival scar formation unresponsive to preceding needling procedures (in cases of TET or XEN) by excision of scar tissue and adhesions and re-suturing of the conjunctiva. Laser suture lysis and 5-FU treatment were performed in cases of TET when considered necessary based on clinical assessment and IOP development but did not follow a strict clinical regimen. Furthermore laser suture lysis and 5-FU treatment were not performed later than 12 weeks after surgery since postoperative healing and scar formation was considered to be completed by that time.

Clinical success was defined following the recommendations described in the Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials published by the World Glaucoma Association (WGA). For achieving complete clinical success IOP had to be lowered  $\geq 20\%$  compared to baseline before surgery without the additional use of IOP-lowering medication. For cases to be considered as complete or qualified success no further surgical procedure (cyclodestructive procedures, ALT, all other incisional glaucoma surgery) apart from laser suture lysis in TET cases, or needling procedures in TET and XEN cases was allowed. For achieving qualified clinical success IOP had to be lowered by  $\geq 20\%$  with the additional use of IOP-lowering medication when pre-surgical number of IOP-lowering agents was not exceeded. All cases not meeting these criteria and especially those cases which needed further incisional surgery to control IOP were considered as failures.

Electronic data capture and statistical analyses were performed using SAS software, Version 9.4, SAS System (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and were performed by the authors JDU and MS. Patient characteristics such as age, BCVA, refraction, and visual field indices are given as mean and standard deviation. Data were tested and not normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test for normal distribution:  $P < 0.05$ ). Therefore, the following non-parametric tests were used for *within*-group comparisons and *between*-group comparisons: Wilcoxon signed-rank and Mann–Whitney U test, respectively. Chi-square and Fisher's exact test for small frequencies were performed in frequency tables, with  $P < 0.05$  indicating statistical significance.

**Ethical approval.** The study was approved by the local ethics committee of the University Clinic of Leipzig, Germany (209/18-ek). All performed procedures were part of the routine care and in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

		TET	XEN	p-value
Gender	Females	56	52	0.67 <sup>§</sup>
	Males	44	48	
Age (years)	Mean (95% CI)	70.3 68.6 72.1	70.9 68.6 73.2	0.12 <sup>§§</sup>
Laterality	Left eye	47.0%	54.0%	0.40 <sup>§</sup>
	Right eye	53.0%	46.0%	
Number of surgeries in preoperated eyes	0	59 (59%)	56 (56%)	0.57 <sup>§§</sup>
	1	22 (22%)	22 (22%)	
	2	14 (14%)	14 (14%)	
	3	3 (3%)	3 (3%)	
	4	2 (2%)	4 (4%)	
	5	–	1 (1%)	

**Table 1.** Demographics and baseline characteristics for the TET and XEN groups. *CI* confidence interval, *TET* trabeculectomy group, *XEN* XEN microstent group. <sup>§</sup>Fisher's exact test. <sup>§§</sup>Mann–Whitney U test.

**Consent to participate.** Informed consent for all surgical procedures was obtained from all individual participants included in the study.

## Results

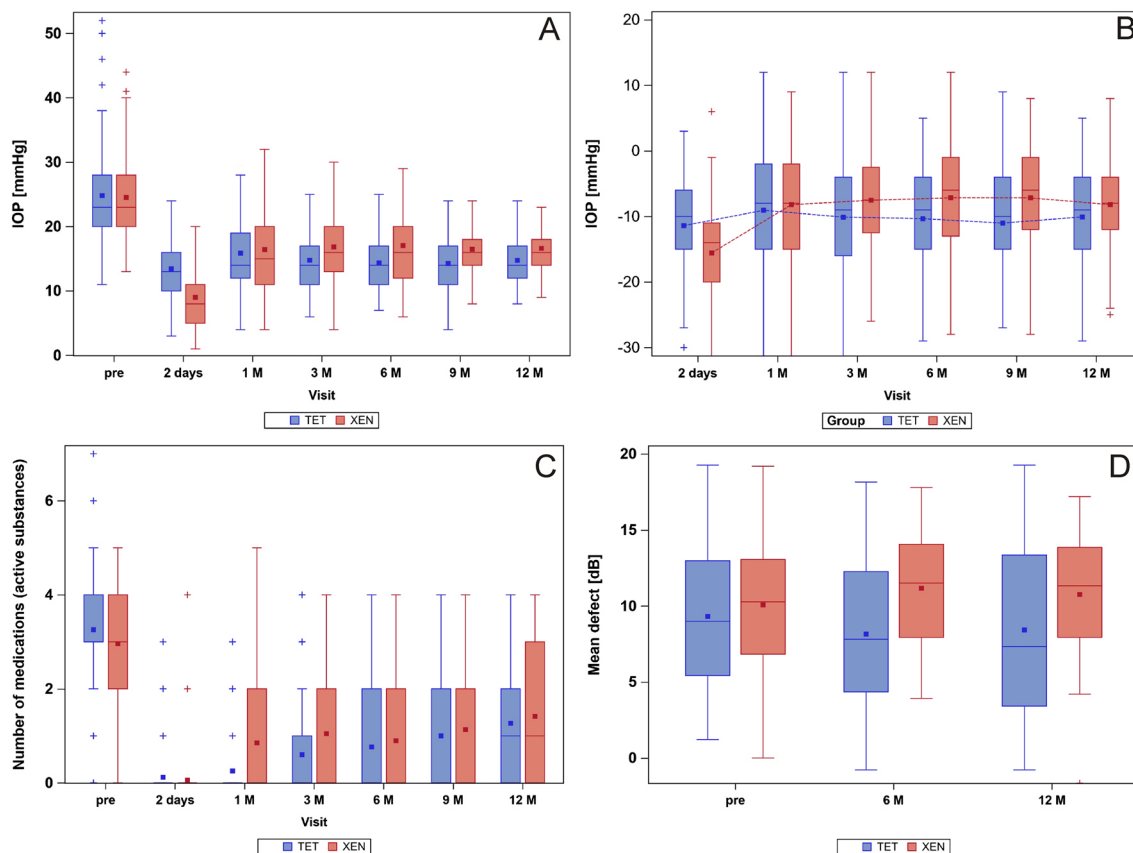
In total 200 eyes of 200 patients were included. Each treatment group consisted of 100 eyes. All 200 eyes suffered from POAG. A full follow-up existed for all 200 eyes. Patient demographics of both treatment groups were comparable and well balanced (Table 1). The percentage of eyes previously undergoing glaucoma surgery was 41% in the TET group and 44% in the XEN group. In the TET group 67 surgical IOP-lowering procedures were performed before TET. These were 38 argon laser trabeculoplasties (ALT) and 29 cyclophotocoagulations (CPC). In the XEN group 80 surgical IOP-lowering procedures were performed before XEN implantation. These were 38 ALT, 37 CPC and 5 TET. XEN microstent implantation was combined with phacoemulsification and IOL implantation in 52 eyes, the remaining 48 eyes were treated with XEN implantation as a stand-alone procedure. All TET cases were performed as a stand-alone procedure and none were combined with phacoemulsification and IOL placement.

Before surgery mean IOP was similar and without statistical significant difference in both treatment groups (Mann–Whitney U test:  $p = 0.97$ ). In the TET group mean IOP was  $24.8 \pm 7.8$  mmHg before surgery. In the XEN group mean IOP was  $24.5 \pm 6.7$  mmHg before surgery. After surgery mean IOP dropped effectively. Comparison of mean IOP values after surgery to results obtained at baseline before surgery were of statistical significance at each follow-up visit for both treatment groups (Wilcoxon signed-rank test:  $p < 0.001$ ). At the 12-month follow-up visit mean IOP was  $14.8 \pm 4.0$  mmHg in the TET and  $16.6 \pm 4.8$  mmHg in the XEN group. Significant differences between the two groups were found for the 6-, 9- and 12-month visits (Mann–Whitney U test:  $p < 0.001$ ). In the 52 cases of combined XEN and phacoemulsification surgery mean IOP dropped from  $24.8 \pm 6.9$  mmHg before surgery to  $16.4 \pm 4.2$  mmHg 12 months after surgery. In the 48 cases of XEN microstent implantation as a stand-alone procedure mean IOP respectively dropped from  $24.4 \pm 6.6$  to  $16.6 \pm 5.9$  mmHg. Comparing IOP results to measurements before surgery showed a difference of statistical significance at each follow-up visits (Wilcoxon signed-rank test:  $p < 0.001$ ). Intergroup comparison between the combined and the stand-alone XEN cases showed a difference of statistical significance only at the follow-up visit at the second day after surgery (Mann–Whitney U test:  $p < 0.01$ ). At all other visits IOP difference between combined and stand-alone XEN cases was not of statistical significance. The exact course of postsurgical IOP development for both groups can be taken from Fig. 1A,B and Tables 2 and 3. A Scattergram comparing IOP at baseline and 12 months after surgery for the XEN and the TET groups is depicted in Fig. 2.

The mean number of active compounds applied was  $3.3 \pm 1.2$  in the TET group and  $3.0 \pm 1.1$  in the XEN group before surgery. Within each treatment group, the number of applied IOP-lowering agents at each follow-up visit compared to baseline were statistically significant (Wilcoxon signed-rank test:  $p < 0.001$ ). A distinct drop of necessary IOP-lowering medication was detected for both combined and stand-alone XEN microstent implantation cases. The different numbers of applied IOP-lowering medications in the combined and stand-alone XEN cases was not of statistical significance. The exact course of the mean number of applied IOP-lowering compounds administered in each treatment group can be taken from Tables 2 and 3 and Fig. 1C.

12 months after surgery, 39% of eyes showed a complete and 74% a qualified success in the TET group. In the XEN group, 33% showed a complete and 67% qualified success 12 months after surgery (Table 4). In the subgroups treated with the XEN microstent complete success was achieved by 34% of the stand-alone cases and 32% of the combined cases. Qualified success was slightly more frequent in the combined cases (70%) than in the stand-alone cases (66%). 12 months after surgery the percentage of cases considered as failures for not reaching beforehand defined success definitions was 33% in the XEN group and 26% in the TET group. The different frequencies of complete and qualified success in the TET and XEN groups did not show statistical significance (see also Table 4).

Before surgery the difference of mean BCVA between XEN and TET groups was of statistical significance (Mann–Whitney U test:  $p < 0.0001$ ). The difference remained so during the complete 12 months of follow-up. In



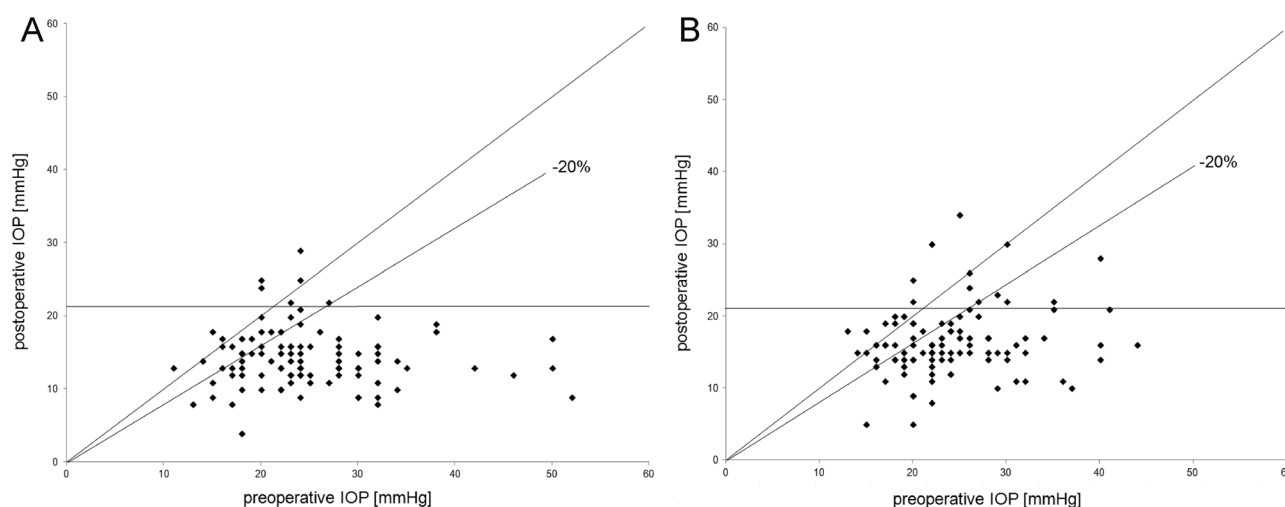
**Figure 1.** Box and whisker plots depicting (A) the course of mean IOP, (B) the course of mean IOP change compared to baseline values, (C) the mean number of applied active compounds of IOP-lowering agents and (D) the course of mean MD at baseline and during the first 12 months of follow-up after TET (blue) or XEN microstent implantation (red). IOP intraocular pressure, M months, TET Trabeculectomy group, XEN XEN microstent group, 2 days day 2 after surgery, 1–12 M follow-up visits from 1–12 months, pre baseline value before surgery.

IOP [mmHg]			95% CI		p-value (Wilcoxon signed rank)	Number of active compounds		95% CI		p value (Wilcoxon signed-rank)
Group	Visit	Mean ± SD	LL	UL		Mean ± SD	LL	UL		
TET	Pre-	24.8	7.8	23.3	26.4		3.26	1.23	3.01	3.50
	2 days	13.4	5.1	12.4	14.5	<0.001	0.12	0.48	0.03	0.21
	1 month	15.9	6.5	14.6	17.2	<0.001	0.25	0.72	0.11	0.40
	3 months	14.8	5.4	13.7	15.9	<0.001	0.60	1.12	0.37	0.83
	6 months	14.4	4.1	13.5	15.2	<0.001	0.76	1.16	0.52	1.00
	9 months	14.3	4.7	13.3	15.3	<0.001	1.00	1.29	0.72	1.28
	12 months	14.8	4.0	13.9	15.7	<0.001	1.27	1.38	0.96	1.58
XEN	Pre-	24.5	6.7	23.2	25.9		2.96	1.13	2.74	3.18
	2 days	9.0	5.6	7.9	10.2	<0.001	0.06	0.45	-0.03	0.15
	1 month	16.5	8.2	14.8	18.1	<0.001	0.85	1.44	0.55	1.15
	3 months	16.8	6.3	15.5	18.2	<0.001	1.05	1.37	0.75	1.34
	6 months	17.1	7.7	15.3	18.8	<0.001	0.90	1.36	0.59	1.20
	9 months	16.5	4.7	15.4	17.6	<0.001	1.13	1.48	0.78	1.49
	12 months	16.6	4.8	15.3	17.9	<0.001	1.42	1.50	1.00	1.83

**Table 2.** Course of mean IOP and mean number of IOP-lowering medications (active compounds) at baseline and during 12 months of post-surgical follow-up per group. CI confidence interval, SD standard deviation, LL lower limit, UL upper limit, IOP intraocular pressure, TET trabeculectomy group, XEN XEN microstent group, pre presurgical baseline value, 2 days day 2 after surgery, 1–12 months follow-up visits from 1 month–12 months.

XEN + phaco						XEN stand-alone					p value Mann-Whitney U test	
Visit	Mean ± SD		95% CI		p-value (Wilcoxon signed rank)	Mean ± SD		95% CI		p value (Wilcoxon Signed-Rank)		
	LL	UL	LL	UL		LL	UL					
IOP	Pre-	24.8	6.9	22.3	26.7		24.4	6.6	22.2	26.3		0.81
	2 days	10.3	5.6	9.2	11.8	<0.001	7.7	5.4	6.6	9.3	<0.001	<0.01
	1 month	15.8	6.9	13.8	17.7	<0.001	16.1	9.4	13.8	18.7	<0.001	0.54
	3 months	16.2	5.7	14.9	17.8	<0.001	16.4	7.1	14.6	18.5	<0.001	0.93
	6 months	16.4	5.3	14.9	17.8	<0.001	16.1	8.0	13.9	18.4	<0.001	0.44
	9 months	16.4	4.8	15.1	17.7	<0.001	16.7	6.1	14.8	18.5	<0.001	0.66
	12 months	16.4	4.2	15.5	17.6	<0.001	16.6	5.9	14.7	18.3	<0.001	0.93
Meds	Pre-	2.76	1.1	2.48	3.05		3.13	1.16	2.79	3.45		0.16
	2 days	0.04	0.28	-0.04	0.12	<0.001	0.08	0.58	-0.08	0.25	<0.001	0.97
	1 month	0.75	1.29	0.39	1.1	<0.001	0.79	1.47	0.37	1.21	<0.001	0.94
	3 months	0.88	1.27	0.53	1.23	<0.001	1.0	1.46	0.58	1.42	<0.001	0.72
	6 months	0.74	1.23	0.4	1.08	<0.001	0.93	1.45	0.51	1.36	<0.001	0.46
	9 months	0.88	1.35	0.5	1.26	<0.001	1.16	1.46	0.73	1.58	<0.001	0.29
	12 months	0.92	1.37	0.53	1.3	<0.001	1.41	1.53	0.96	1.86	<0.001	0.19
BCVA	Pre-	0.4	0.5	0.14	0.26		0.48	0.62	0.3	0.65		0.89
	2 days	0.44	0.54	0.28	0.59	0.42	0.58	0.61	0.41	0.76	0.01	0.02
	1 month	0.35	0.47	0.22	0.48	0.03	0.53	0.59	0.36	0.7	0.16	0.03
	3 months	0.26	0.41	0.14	0.38	<0.01	0.49	0.6	0.32	0.67	0.34	<0.01
	6 months	0.3	0.44	0.18	0.43	0.01	0.48	0.58	0.31	0.65	0.19	0.03
	9 months	0.28	0.44	0.15	0.41	0.02	0.46	0.56	0.29	0.63	0.13	0.01
	12 months	0.28	0.42	0.16	0.4	0.01	0.51	0.56	0.34	0.68	0.16	<0.01

**Table 3.** Course of mean IOP, mean number of IOP-lowering medications (active compounds) and BCVA at baseline and during 12 months of post-surgical follow-up for the XEN subgroups either treated with XEN microstent implantation combined with phacoemulsification and IOL implantation (XEN + phaco) or XEN microstent implantation as a stand-alone procedure (XEN alone). *CI* confidence interval, *SD* standard deviation, *LL* lower limit, *UL* upper limit, *IOP* intraocular pressure, *pre* presurgical baseline value, *2 days* day 2 after surgery, *1–12 months* follow-up visits from 1 month–12 months.



**Figure 2.** Scattergram comparing presurgical to 12 months postoperative IOP results for all cases operated in the TET (A) and XEN (B) groups. The –20%–line indicates the level beneath which an IOP reduction of more than 20% compared to baseline value before surgery was reached by the individual cases. *IOP* intraocular pressure).

Visit	No success/failure		Qualified success		Complete success		p-value (Chi-Square)
	TET %	XEN %	TET %	XEN %	TET %	XEN %	
9 months	23	37	77	63	47	37	0.1775
12 months	26	33	74	67	39	33	0.6449

**Table 4.** Rates of complete, qualified and no success reached at the follow-up visits 9 and 12 months after surgery for the groups treated with TET or XEN. *TET* trabeculectomy group, *XEN* XEN microstent group, 9 & 12 months follow-up visits 9 and 12 months after surgery.

	Group	Visit	Mean ± SD	95% CI		p-value (Wilcoxon signed-rank)	
				LL	UL		
Visual acuity [logMAR]	TET	Pre-	0.17	0.27	0.11	0.22	
		1 month	0.28	0.27	0.22	0.33	<0.001
		3 months	0.26	0.31	0.20	0.32	<0.001
		6 months	0.23	0.29	0.17	0.29	<0.001
		9 months	0.21	0.22	0.16	0.25	<0.001
		12 months	0.22	0.25	0.16	0.27	<0.001
	XEN	Pre-	0.47	0.59	0.36	0.59	
		1 month	0.48	0.58	0.36	0.60	0.66
		3 months	0.40	0.56	0.28	0.52	0.07
		6 months	0.41	0.53	0.29	0.52	0.78
		9 months	0.43	0.55	0.30	0.56	0.93
		12 months	0.44	0.54	0.29	0.58	0.94
Mean defect [dB]	TET	Pre-	9.3	4.6	8.4	10.3	
		6 months	8.2	5.0	7.1	9.2	0.71
		12 months	8.4	5.5	7.1	9.7	0.23
	XEN	Pre-	10.1	4.3	9.2	11.0	
		6 months	11.2	3.8	10.2	12.2	0.24
		12 months	10.8	4.0	9.4	12.1	0.19

**Table 5.** Pre- and postsurgical best corrected visual acuity (BCVA [logMAR]) and course of visual fields mean defect for TET and XEN microstent groups. *CI* confidence interval, *SD* standard deviation, *LL* lower limit, *UL* upper limit, *IOP* intraocular pressure, *TET* trabeculectomy group, *XEN* XEN microstent group, *pre* presurgical baseline value, 2 days day 2 after surgery, 1–12 months follow-up visits from 1 month–12 months after surgery, *BCVA* best corrected visual acuity, *logMAR* logarithm of the minimum angle of resolution.

the TET group worsening of mean BCVA from the second day after surgery onwards was statistically significant (Wilcoxon signed-rank test:  $p < 0.001$ ). In the XEN group change of BCVA was not of statistical significance. However, mean BCVA improved in the subgroup treated with combined XEN microstent implantation and phacoemulsification. The difference of BCVA compared to baseline was of statistical significance from the follow-up visit 1 month after surgery onwards (Wilcoxon signed-rank test:  $p = 0.03$  and below). In the subgroup treated with XEN microstent implantation alone mean BCVA remained stable during the first 12 months after surgery. The mean BCVA difference between both XEN subgroups was of statistical significance from the follow-up visit 2 days after surgery onwards (Mann–Whitney U test:  $p = 0.03$  and below). The exact postsurgical course of mean BCVA can be taken from Tables 3 and 5.

The mean defect (MD) of static automated perimetry was  $9.3 \pm 4.6$  dB in the TET group and  $10.1 \pm 4.3$  dB in the XEN group before surgery (Table 5 and Fig. 1D). This difference did not demonstrate statistical significance (Mann–Whitney U test:  $p = 0.21$ ). At the 6-month and 12-month visits MD improved to  $8.2 \pm 5.0$  dB and  $8.4 \pm 5.5$  dB in the TET group. In the XEN group MD also worsened to  $11.2 \pm 3.8$  dB and  $10.8 \pm 4.0$  dB at the 6- and 12-month follow-up visits. However, 6- and 12-months results did neither in the TET ( $p = 0.71$  and  $p = 0.23$  respectively) nor in the XEN group ( $p = 0.24$  and  $p = 0.19$  respectively) show a difference of statistical significance when compared to baseline.

Temporary hypotony was noted 16% of eyes in the TET group and in 30% of eyes in the XEN group (i.e., IOP values  $\leq 5$  mmHg) during the first month after surgery. In all cases hypotony resolved without further sequelae. 9% of eyes in the TET group and 14% in the XEN group developed circumscribed choroidal detachment during the first month after surgery. Choroidal detachment also resolved without further necessity for surgical intervention in all cases. From the follow-up examination 1 month after surgery neither in the TET nor in the XEN group hypotony or choroidal detachment was detected. No case of hypotony induced maculopathy was detected. Postoperative hypotony was more common in the XEN group as compared to the TET group (Fisher's exact test:  $p = 0.03$ ). During the first 12 months of follow-up a needling procedure was necessary in 42% of eyes in

	TET	XEN
<b>Needlings</b>		
0	78	58
1	17	33
2	5	8
3	0	1
<b>AE category</b>		
Bleeding in anterior chamber	8	7
Retinal detachment	1	0
Choroidal detachment (during first month after surgery)	9	14
Corneal erosion	5	0
Conjunctival bleeding	12	4
Hypotony (IOP < 5 mmHg) (during first month after surgery)	16	30
Other	3	4
	<b>54</b>	<b>59</b>
<b>Postsurgical care</b>		
Bleb revision	5	5
Resuturing	4	0
Suturolysis	21	0
TET revision	2	0
XEN revision	0	10
Other	1	1
	<b>33</b>	<b>16</b>

**Table 6.** Number of necessary needling procedures, type and frequency of occurring postsurgical complications/adverse events and type and frequency of necessary secondary interventions/postsurgical care measures in the TET and XEN microstent implantation groups during the first 12 months of follow-up after surgery. *N* number of times needling was necessary, *TET* trabeculectomy group, *XEN* XEN microstent group, *AE* adverse event.

the XEN group and 22% of eyes in the TET group (Table 6). This difference was of statistical significance (Fisher's exact test:  $p = 0.02$ ). Two needling procedures were necessary in 5% and 8% of eyes in the TET and XEN groups. More than two needling procedures were only necessary in 1 eye of the XEN group.

During follow-up, several adverse events and complications were observed in both treatment groups. The encountered complications are summarized in detail in Table 6. The rate of adverse events was comparable in the TET- and XEN groups (Chi-square:  $p = 0.44$ ). However, postsurgical complications requiring surgical attention (bleb revision, resuturing, laser suture lysis, TET revision, XEN revision etc.) were more frequent in the TET group than in the XEN group (33% vs 16%; Chi-square:  $p = 0.0403$ ) (for details see Table 6).

## Discussion

This study demonstrates that IOP can be lowered effectively by both TET + MMC and XEN microstent implantation in a comparative manner with a statistical significant difference to baseline values. In both treatment groups mean number of necessary IOP-lowering medication could be reduced effectively. However, after 12 months of follow-up IOP values were lower in the TET than in the XEN group.

In our TET group mean IOP dropped from  $24.8 \pm 7.8$  to  $14.8 \pm 4.0$  mmHg 12 months after surgery, which represents a drop of 40.3% compared to baseline values. In the TET group complete and qualified success rates of 39% and 74% were achieved. Other groups found even more pronounced postoperative IOP decreases and larger success rates depending on varying success definitions applied<sup>23–25</sup>. In a multicenter trial (conducted in the UK) mean values of  $12.4 \pm 4.0$  mmHg and success rates up to 87% were demonstrated 24 months after TET<sup>23</sup>. This might be explained with more aggressive treatment modalities utilized, although reported complication rates were comparatively low. Other than in our study, only eyes without prior glaucoma surgery were included and releasable scleral flap sutures were utilized. This may partly explain the lower mean IOP rates achieved compared to our hereby described results. Threshold criteria for commencing topical IOP-lowering medication after surgery to meet targeted pressure values may have been lower in our study population than in others described before. This may partly explain the large difference between complete and qualified success rates in our TET and XEN groups. Our results concerning our TET group seem more congruent with those found using a nationwide survey also conducted in the UK in the 1990s with a mean IOP of 14.4 mmHg and complete and qualified success rates of 67% and 71% 12 months after surgery<sup>22,26</sup>.

In our group of eyes treated with XEN microstent implantation mean IOP dropped from  $24.5 \pm 6.7$  to  $16.6 \pm 4.8$  mmHg and the mean number of applied IOP-lowering medications sank from  $3.0 \pm 1.1$  to  $1.4 \pm 1.5$  12 months after surgery. Reitsamer et al. demonstrated a similar decrease from  $21.4 \pm 3.6$  mmHg on  $2.7 \pm 0.9$  drops at baseline to  $14.9 \pm 4.5$  mmHg on  $0.9 \pm 1.1$  drops and  $15.2 \pm 4.2$  mmHg on  $1.1 \pm 1.2$  drops 12 and 24 months

after XEN microstent implantation<sup>27</sup>. However, concerning these data it has to be noted that only eyes without prior incisional glaucoma surgery were included into this analysis and that a full follow-up existed only for 80% of eyes. Heidinger et al. described an IOP drop from  $22.8 \pm 6.9$  mmHg on  $2.9 \pm 1.0$  IOP-lowering medications to  $17.1 \pm 5.9$  mmHg on  $1.8 \pm 1.4$  IOP-lowering medications after 12 months of follow-up<sup>28</sup>. Pérez-Torregrosa et al. reported an IOP reduction of 29.3% from baseline in 30 eyes with combined phacoemulsification and XEN microstent implantation after 12 months of follow-up<sup>29</sup>.

Our results demonstrated a higher complete success rate in the TET group at the 12-month visit (complete success: TET: 39%; XEN: 33%; qualified success: TET: 74%; XEN: 67%). However, comparison of these rates did not show a difference of statistical significance. It can be argued that TET is more effective than XEN in terms of IOP reduction without medication, which would sustain its reputation of being the gold standard of filtering glaucoma surgery, but still both techniques seem sufficiently effective<sup>30</sup>. Similar results for the XEN microstent were reported from the APEX study with a clinical success rate of 67.6% at 12 months and 65.8% at 24 months after surgery<sup>27</sup>.

A higher prevalence for hypotony after XEN than after TET in the short-term postsurgical follow-up (as demonstrated by the low mean IOP of  $9.0 \pm 5.6$  mmHg two days after surgery in the XEN group) has also been reported before<sup>30</sup>. However, in this present study, hypotony had resolved through conservative management in all cases during the first postoperative month without further sequelae. It has been argued before that postoperative hypotony by increased outflow of aqueous humor may even trigger a pronounced conjunctival fibrosis and therefore increase the rate of needling procedures<sup>31,32</sup>.

Regarding BCVA, our data demonstrate a significant decrease in the TET group and no measurable change in the XEN group 12 months after surgery. This was also the case when the effect of a further opacification of the crystalline lens was ruled out and only results obtained from already pseudophakic eyes were taken into consideration. It may be argued that this difference between groups is due to the procedure itself and the required postsurgical manipulations and due to the minimal invasiveness of the XEN procedure. In contrast to the data of the presented study, other groups have already demonstrated an improvement of mean BCVA in eyes after XEN implantation when combined with simultaneous phacoemulsification and lens implantation<sup>33</sup>.

In our cohort of eyes analyzed the frequency of necessary postoperative needling procedures was higher in the XEN than in the TET group (42% vs. 22%). Reported needling rates after XEN microstent implantation differ between study populations. Reported needling rates lie between 22 and 51% during the first year after surgery, and are even reported to be as high as 55% after 3 years of follow-up after XEN microstent implantation<sup>14,18,27,28,34–39</sup>. Length of follow-up, aggressiveness of postsurgical treatment, patient's preferences and targeted IOP are among the numerous factors influencing needling rates. Our data point out that postoperative needling is more frequent after XEN microstent implantation than after TET, which has also been demonstrated before by Schlenker et al. This is a disadvantage of the procedure and has to be communicated with the patient prior to surgery.

It is known that TET is accompanied by a certain risk for postsurgical complications and therefore requires intensive postsurgical care<sup>32,40,41</sup>. According to Jünemann et al. the increased outflow of aqueous humor after TET leads to an increased conjunctival fibrosis and may lead to maculopathy, choroidal effusion, and suprachoroidal hemorrhage in hypotonic states<sup>32</sup>. In our two groups of eyes treated with either TET or XEN microstent implantation we found almost twice as many postsurgical complications in the TET group requiring more surgical attention than eyes in the XEN group. However, when appropriately treated occurring complications should be no hindrance in turning the final outcomes into an overall and long-lasting clinical success<sup>32</sup>. Nevertheless, invasive surgery puts additional burden on patients and therefore less invasive techniques are sought for<sup>42,43</sup>. The XEN microstent might be one viable alternative, despite the lesser IOP reducing and medication-lowering effectiveness in comparison to the gold standard TET. Our hereby presented data support this assumption. Patients in the TET group were more often affected by complications such as bleedings into the anterior chamber, choroidal detachment, hypotony, corneal erosion, and retinal detachment than patients in the XEN group. The APEX study also showed that the XEN implant's safety profile compared favorably with that published for TET and glaucoma tube shunts<sup>27</sup>. Likewise, with the higher complication and postsurgical care rate in TET than in XEN group this present study demonstrates the XEN microstent's more favorable safety profile. Picht et al. reported that about 50% of TET patients required postoperative additional therapeutic measures, specifically if scarring of the filtering bleb had been involved<sup>44</sup>. Picht et al. concluded that an intensive follow-up after TET was mandatory to avoid postoperative failure and that taking care of these factors after filtering surgery would increase success rates<sup>44</sup>.

Glaucoma usually occurs with increasing age and may be accompanied by additional age-related comorbidities with impact on the severity of the intraocular pressure and the patient's adherence to medical treatment<sup>45,46</sup>. Given the different effectiveness of TET and XEN after 12 months, the decision which procedure to choose should be made with regard to the individual patient's needs. Both procedures have pros and cons, as shown by this study. Smith et al. already emphasized that patients should be warned about the probability of necessary postoperative bleb interventions and application of topical IOP-lowering medication 12 months after XEN implantation<sup>47</sup>. Rooney et al. reported several cases of postoperative complications after XEN implantation. Gabbay et al. also stated that patients should be advised regarding failure rates, possible need for bleb revision and the resumption of medication use after XEN implantation<sup>16,48</sup>.

For this study cases of XEN microstent implantation combined with phacoemulsification and IOL implantation and stand-alone XEN microstent implantations have been included. The fact that both groups of cases were included might pose a bias on the comparison to TET since no cases of combined TET and phacoemulsification were included. Reitsamer et al. already reported that postsurgical results concerning IOP and necessary IOP-lowering medication did not differ between combined and stand-alone XEN cases. However, Gillmann and colleagues reported that combined XEN implantation and phacoemulsification surgery had an increased risk for failure in POAG eyes compared to stand-alone XEN microstent implantation regarding their 3-year follow-up



results<sup>39</sup>. Further subgroup analysis of our cases did not reveal differences of statistical significance concerning postoperative IOP development or necessary IOP-lowering medication in the combined or stand-alone XEN cases so far. Re-analysis of our subgroups after longer follow-up times would be desirable. Differences were only found between both XEN subgroups with respect to BCVA development. Combined cases showed a distinct improvement of BCVA, whereas BCVA remained mostly unchanged in the XEN stand-alone cases.

Another limitation concerning the utilized study design was the retrospective nature and the mode of patient collection with a previous setting of number of eyes included. A prospective study design would have made it possible to collect more reliable data. Due to the retrospective nature of this study IOP measurements might be biased considering inter-observer and inter-examination variability. IOP measurements were not performed in a blinded fashion or repeated multiple times as would be desirable. However, comparison of two different study groups might counteract this bias. A double-blinded study design is hardly manageable since both procedures are easily distinguishable at the slit lamp. However, a prospective study design with strict randomization would be desirable.

As another bias of the performed analysis, the percentage of eyes already undergoing IOP-lowering surgery before inclusion into this study could be seen. The fraction of eyes already undergoing glaucoma surgery were comparatively large with 41% and 44% in the TET and XEN groups. Nevertheless cases were added and analyzed because prior surgery comprised mostly non-incisional glaucoma surgery such as ALT and CPK, the performed procedure had to date back more than 1 year before XEN and TET surgery, IOP had to lie above targeted values under maximum tolerable therapy and the percentage of cases was comparable in both groups.

Nevertheless, concerning the hereby presented data both TET and XEN groups have proven to be significantly effective in lowering IOP and reducing dependence on IOP-lowering medication. Postsurgical complications were noted and taking corrective measures was necessary in both the TET and XEN groups. Finally, more long-term data for XEN implantations—beyond the 12- and 24-month mark—would be worthwhile.

## Data availability

Datasets generated during the current study are available from the corresponding author on request.

Received: 24 July 2020; Accepted: 28 October 2020

Published online: 09 November 2020

## References

1. Quigley, H. A. & Broman, A. T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* **90**, 262–267 (2006).
2. Thyelfors, B., Negrel, A. D., Pararajasegaram, R. & Dadzie, K. Y. Global data on blindness. *Bull. World Health Organ.* **73**, 115–121 (1995).
3. Pascolini, D. & Mariotti, S. P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.* **96**, 614–618 (2012).
4. Tham, Y. C. *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **121**, 2081–2090 (2014).
5. Wang, W., He, M., Li, Z. & Huang, W. Epidemiological variations and trends in health burden of glaucoma worldwide. *Acta Ophthalmol.* **97**, e349–e355 (2019).
6. Levkovitch-Verbin, H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Prog. Brain Res.* **220**, 37–57 (2015).
7. Tektas, O. Y. & Lutjen-Drecoll, E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp. Eye Res.* **88**, 769–775 (2009).
8. Schmid, D., Schmetterer, L., Garhofer, G. & Popa-Cherecheanu, A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **31**, 63–77 (2015).
9. Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L. & Hussein, M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* **120**, 1268–1279 (2002).
10. Stefan, C. *et al.* Current options for surgical treatment of glaucoma. *Rom. J. Ophthalmol.* **59**, 194–201 (2015).
11. Thederan, L., Grehn, F. & Klink, T. Comparison of canaloplasty with trabeculectomy. *Klin Monbl Augenheilkd.* **231**, 256–261 (2014).
12. Lavia, C., Dallorto, L., Maule, M., Ceccarelli, M. & Fea, A. M. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **12**, e0183142 (2017).
13. Grover, D. S. *et al.* Performance and safety of a new Ab interno gelatin stent in refractory glaucoma at 12 months. *Am. J. Ophthalmol.* **183**, 25–36 (2017).
14. Buffault, J. *et al.* Efficacy and safety at 6 months of the XEN implant for the management of open angle glaucoma. *Sci. Rep.* **10**, 4527 (2020).
15. Lenzhofer, M. *et al.* Four-year results of a minimally invasive transscleral glaucoma gel stent implantation in a prospective multi-centre study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **47**, 581–587 (2019).
16. Gabbay, I. E. *et al.* Efficacy and safety data for the XEN45 implant at 2 years: A retrospective analysis. *Br. J. Ophthalmol.* **2**, 2 (2019).
17. Rits, I. A. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding doctors in clinical research. *World Med. J.* **11**, 281 (1964).
18. Fea, A. M. *et al.* XEN((R)) gel stent: A comprehensive review on its use as a treatment option for refractory glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* **14**, 1805–1832 (2020).
19. Gillmann, K. & Mansouri, K. Minimally invasive glaucoma surgery: Where is the evidence?. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila.)* **9**, 203–214 (2020).
20. Wagner, F. M., Schuster, A. K., Emmerich, J., Chronopoulos, P. & Hoffmann, E. M. Efficacy and safety of XEN(R)-Implantation vs. trabeculectomy: Data of a “real-world” setting. *PLoS ONE* **15**, e0231614 (2020).
21. Gedde, S. J. *et al.* Treatment outcomes in the primary tube versus trabeculectomy study after 3 years of follow-up. *Ophthalmology* **127**, 333–345 (2020).
22. Edmunds, B., Thompson, J. R., Salmon, J. F. & Wormald, R. P. The national survey of trabeculectomy. II. Variations in operative technique and outcome. *Eye (Lond)*. **15**, 441–448 (2001).
23. Kirwan, J. F. *et al.* Trabeculectomy in the 21st century: A multicenter analysis. *Ophthalmology* **120**, 2532–2539 (2013).
24. Fontana, H., Nouri-Mahdavi, K., Lumba, J., Ralli, M. & Caprioli, J. Trabeculectomy with mitomycin C: Outcomes and risk factors for failure in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* **113**, 930–936 (2006).
25. Stalmans, I., Gillis, A., Lafaut, A. S. & Zeyen, T. Safe trabeculectomy technique: Long term outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **90**, 44–47 (2006).

26. Edmunds, B., Thompson, J. R., Salmon, J. F. & Wormald, R. P. The national survey of trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye (Lond)* **16**, 297–303 (2002).
27. Reitsamer, H. *et al.* Two-year results of a multicenter study of the ab interno gelatin implant in medically uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **257**, 983–996 (2019).
28. Heidinger, A., Schwab, C., Lindner, E., Riedl, R. & Mossbock, G. A retrospective study of 199 Xen45 stent implantations from 2014 to 2016. *J Glaucoma.* **28**, 75–79 (2019).
29. Perez-Torregrosa, V. T. *et al.* Combined phacoemulsification and XEN45 surgery from a temporal approach and 2 incisions. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* **91**, 415–421 (2016).
30. Hengerer, F. H., Kohnen, T., Mueller, M. & Conrad-Hengerer, I. Ab interno gel implant for the treatment of glaucoma patients with or without prior glaucoma surgery: 1-year results. *J. Glaucoma.* **26**, 1130–1136 (2017).
31. Dalvi, R., Orzech, N., Kranemann, C. & Birt, C. M. Five-year results of 5-fluorouracil augmented needling revision of failing blebs. *Ophthalm. Surg. Lasers Imaging.* **43**, 32–38 (2012).
32. Junemann, A. G., Rejdak, R. & Hohberger, B. Revision after filtration surgery. *Ophthalmologie.* **113**, 897–905 (2016).
33. Galal, A., Bilgic, A., Eltanamly, R. & Osman, A. XEN glaucoma implant with mitomycin c 1-year follow-up: Result and complications. *J. Ophthalmol.* **2017**, 5457246 (2017).
34. Karimi, A. *et al.* A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye (Lond)* **33**, 469–477 (2019).
35. Schlenker, M. B. *et al.* Efficacy, safety, and risk factors for failure of standalone Ab interno gelatin microstent implantation versus standalone trabeculectomy. *Ophthalmology* **124**, 1579–1588 (2017).
36. Mansouri, K. *et al.* Prospective evaluation of standalone XEN gel implant and combined phacoemulsification-XEN gel implant surgery: 1-year results. *J. Glaucoma.* **27**, 140–147 (2018).
37. Ibanez-Munoz, A. *et al.* XEN implant in primary and secondary open-angle glaucoma: A 12-month retrospective study. *Eur. J. Ophthalmol.* <https://doi.org/10.1177/1120672119845226> (2019).
38. Tan, S. Z., Walkden, A. & Au, L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: Efficacy, safety, and postoperative management. *Eye (Lond)* **32**, 324–332 (2018).
39. Gillmann, K., Bravetti, G. E., Rao, H. L., Mermoud, A. & Mansouri, K. Combined and stand-alone XEN 45 gel stent implantation: 3-year outcomes and success predictors. *Acta Ophthalmol.* <https://doi.org/10.1111/aos.14605> (2020).
40. Gedde, S. J. *et al.* Postoperative complications in the tube versus trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am. J. Ophthalmol.* **153**, 804–814 (2012).
41. Gedde, S. J., Singh, K., Schiffman, J. C. & Feuer, W. J. The tube versus trabeculectomy study: Interpretation of results and application to clinical practice. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **23**, 118–126 (2012).
42. Lee, G. A. & Holcombe, D. J. Surgical revision of dysfunctional filtration blebs with bleb preservation, sliding conjunctival flap and fibrin glue. *Eye (Lond)* **24**, 947–953 (2010).
43. Kaplan, A., Kocaturk, T. & Dayanir, V. The effect of adjustable suture (Khaw) trabeculectomy on intraocular pressure: A retrospective case series. *Int. Ophthalmol.* **36**, 97–104 (2016).
44. Picht, G., Mutsch, Y. & Grehn, F. Follow-up of trabeculectomy. Complications and therapeutic consequences. *Ophthalmologie.* **98**, 629–634 (2001).
45. Unterlauff, J. D. & Bohm, M. R. R. Role of the aging visual system in glaucoma. *Ophthalmologie.* **114**, 108–113 (2017).
46. Newman-Casey, P. A. *et al.* The most common barriers to glaucoma medication adherence: A cross-sectional survey. *Ophthalmology* **122**, 1308–1316 (2015).
47. Smith, M. *et al.* 1-year outcomes of the Xen45 glaucoma implant. *Eye (Lond)* **33**, 761–766 (2019).
48. Rooney, D. M. *et al.* Postoperative complications of Ab interno gelatin microstent. *J Glaucoma.* **28**, e77–e81 (2019).

### Author contributions

Conceptualization: J.D.U. and T.T. Data curation: T.T. & J.D.U. Analysis: J.D.U., M.S. Investigation: J.D.U., T.T., M.R., C.B., M.S. Methodology: J.D.U., M.S. Supervision: J.D.U., M.S. Visualization: T.T., J.D.U. Writing: J.D.U., T.T., C.B.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. Parts of the performed research was funded by Allergan Inc.

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to J.D.U.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

### 3 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades: Dr. med.

Trabekulektomie und XEN-Gel-Stent-Implantation mit intraoperativer Anwendung von MMC im Vergleich: Eine komparative retrospektive Studie bezüglich Wirksamkeit und Sicherheitsprofil

eingereicht von: Theresa Theilig

angefertigt an: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Medizinische Fakultät der  
Universität Leipzig

betreut von: Prof. Dr. med. Jan Darius Unterlauff

Einreichung Mai 2021

Die zweithäufigste Ursache der Erblindung weltweit besteht im Glaukom. Dabei gehen meist durch chronisch erhöhten Augeninnendruck (IOD) retinale Ganglienzellen durch Apoptose zugrunde. Das Ziel einer effektiven Glaukomtherapie ist es, den IOD zu senken. Eine dieser Möglichkeiten besteht in der chirurgischen Therapie.

Der Goldstandard der Glaukomchirurgie ist seit mehr als 50 Jahren die Trabekulektomie (TET), die einen zusätzlichen Kammerwasserabfluss in den subkonjunktivalen Raum ermöglicht. Auszeichnend für die TET ist deren Effektivität und gute Verfügbarkeit bei jedoch meist flacher Lernkurve des Operateurs und einer Reihe an möglichen intra- und postoperativen Komplikationen.

Um die Operationszeit zu verkürzen und Komplikationen und Beschwerden des Patienten zu minimieren, wurden in jüngster Zeit mehrere Verfahren entwickelt, welche als minimalinvasive Glaukomchirurgie (MIGS) zusammengefasst werden. Der XEN 45 Gel Stent gehört zu diesen Verfahren. Das XEN-Implantat ist ein Gelatineschlauch mit einem inneren Durchmesser von 45  $\mu\text{m}$ , der so platziert wird, dass er Vorderkammer und Subkonjunktivalraum miteinander verbindet und so gleichsam wie

die TET einen zusätzlichen Kammerwasserabfluss über den Subkonjunktivalraum ermöglicht. Die Effektivität des XEN-Implantats wurde bereits mithilfe mehrerer Studien demonstriert.

Um einen direkten Vergleich zwischen dem Goldstandard der TET und der XEN-Implantation bezüglich der Wirksamkeit und dem Sicherheitsprofil zu ermöglichen, wurde die vorliegende Studie durchgeführt. Diese erfolgte retrospektiv, monozentrisch, komparativ und mit nur einem behandelndem Ophthalmochirurgen. Dabei wurden zwei demografisch und an Voroperationen vergleichbare Kohorten mit jeweils 100 Augen von je 100 Patienten mittels TET mit intraoperativer Anwendung von MMC beziehungsweise mittels XEN und intraoperativer Anwendung von MMC behandelt. Diese wurden an sieben festgelegten postoperativen Zeitpunkten über einen postoperativen Zeitraum von 12 Monaten bezüglich des bestkorrigierten Visus (BCVA), des nach Goldmann applanatorisch gemessenen Intraokulare Druck (IOD), der Gesichtsfelduntersuchung als Standardisierte Automatisierte Perimetrie (SAP), der Anzahl an applizierten lokalen Antiglaukomatosa sowie der Komplikationen und der postoperativ benötigten invasiven Eingriffe gegenübergestellt. Die Gruppe der XEN-Operationen konnte weiter in kombinierte Eingriffe, zusammen mit der Katarakt-Operation, und einzelständige XEN-Implantationen unterteilt werden, während die TET zu 100% als einzelständige Operation durchgeführt wurde. Die Entscheidung für eine der beiden Operationsarten wurde im klinischen Alltag vor Einschluss in die Studie anhand klinischer Kriterien gestellt.

Der therapeutische Erfolg wurde anhand bereits beschriebener Kriterien der World Glaucoma Association (WGA) bewertet: Eine IOD-Senkung von  $\geq 20\%$  wurde ohne Anwendung lokaler Antiglaukomatosa als kompletter Erfolg (complete success) und mit Anwendung zusätzlicher topischer Antiglaukomatosa zum Ausgangszustand als eingeschränkter Erfolg (qualified success) definiert, beides ohne die Notwendigkeit einer folgenden Glaukomoperation mit der Ausnahme von Lasersuturolysen oder Needlings. Alle anderen Fälle wurden als Misserfolg (failure) gewertet.

Sowohl nach TET als auch nach XEN konnte eine statistisch signifikante IOD-Senkung sowie Reduktion topischer Medikamentenanwendung wie folgt nachgewiesen werden:

Durch die TET konnte in unserer Kohorte eine IOD-Senkung um 40,3% von  $24,8 \pm 7,8$  mmHg präoperativ zu  $14,8 \pm 4,0$  mmHg nach 12 Monaten bei gleichzeitiger Reduktion der lokalen Antiglaukomatosa von  $3,3 \pm 1,2$  zu  $1,3 \pm 1,4$  im selben Zeitraum erreicht werden. Dies entspricht einem kompletten Erfolg von 39% und einem eingeschränkten Erfolg von 74%. Unsere Daten entsprechen teilweise denen bereits publizierter Studien.

Durch die XEN-Implantation konnte in unserer Kohorte eine IOD-Senkung von 32,2% von  $24,5 \pm 6,7$  mmHg präoperativ zu  $16,6 \pm 4,8$  mmHg nach 12 Monaten mit einer Reduktion der lokalen Antiglaukomatosa von  $3,0 \pm 1,1$  zu  $1,4 \pm 1,5$  im beschriebenen Zeitraum erreicht werden. Damit zeigte

sich ein kompletter Erfolg von 33% und ein eingeschränkter Erfolg von 67%. Diese Daten sind sehr ähnlich zu anderen publizierten Studien. Zwischen den Ergebnissen alleiniger und mit Katarakt-Operation kombinierter XEN-Implantationen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich IOD- und Lokaltherapiereduktion.

Insgesamt imponiert eine stärkere IOD- und Lokaltherapiereduktion sowie höhere Erfolgsraten durch die TET gegenüber des XENs jedoch ohne statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen.

Der BCVA verschlechterte sich nach der TET signifikant. Dies ist auch der Fall bei der Analyse lediglich der bereits pseudophaken Augen zur Ausschaltung des Einflusses einer potenziellen operationsbedingten Linsentrübung. Bei der gesamten Gruppe der XEN blieb der BCVA annähernd stabil, ebenso bei der Untergruppe der alleinigen XEN-Implantationen, während der BCVA bei der mit Katarakt-Operation kombinierten XEN-Implantation wie zu erwarten leicht anstieg. Eine mögliche Ursache für den Unterschied zur TET liegt möglicherweise in der geringeren Invasivität der XEN-Implantation.

Beim MD des Gesichtsfeldes blieb sowohl durch die TET als auch durch das XEN eine Veränderung statistischer Signifikanz über den Beobachtungszeitraum hinweg aus.

Unterschiede zeigten sich bei den postoperativen Komplikationen. Nach XEN trat mit 30% signifikant häufiger eine temporäre Bulbushypotonie (<5 mmHg) als bei TET mit 16% auf. Außer damit einhergehender Aderhautamotioes traten keine weiteren daraus folgenden Komplikationen wie der hypotonen Makulopathie auf. Ebenso zeigte sich die Bulbushypotonie in allen Fällen ohne weitere operative Eingriffe regredient.

Weiterhin waren nach XEN, mit 42 von 100 Augen, signifikant häufiger postoperative Needlings als nach TET, mit 22 von 100 Augen, während der ersten 12 Monate nach Operation notwendig.

Nach der TET traten im Gegensatz zum XEN signifikant häufiger postoperative Komplikationen auf, die einen erneuten Eingriff notwendig machten mit 33 gegenüber 16 Interventionen.

Zusammenfassend konnte auch in der vorliegenden Studie die TET mit ihrem guten Wirksamkeitsprofil über längere Zeit hinweg bei dennoch relativ häufigen Komplikationen mit damit verbundenen postoperativen Eingriffen ihre Bedeutung als bisheriger Goldstandard unter Beweis stellen. Das XEN sollte aber als gute Alternative mit nur etwas geringerer IOD- und Lokaltherapeutika-reduzierender Wirkung nicht außer Acht gelassen werden, insbesondere bei unbeeinträchtigtem Visus und weniger Belastungen des Patienten durch erneute operative Eingriffe im Gegensatz zur TET, abgesehen von den häufiger erforderlichen Needlings als postoperative Nachsorge.

Trotz der hohen Anzahl der eingeschlossenen Augen bezieht sich die vorliegende Studie lediglich auf einen postoperativen Zeitraum von einem Jahr. Da das POWG eine chronisch progrediente Krankheit darstellt und einen Patienten lebenslang begleitet, wären in Zukunft weitere Studien mit einem deutlich längerem Beobachtungszeitraum wünschenswert.

## 4 Literaturverzeichnis

1. Pascolini, D. & Mariotti, S. P. Global estimates of visual impairment: 2010. *The British journal of ophthalmology* **96**, 614–618; 10.1136/bjophthalmol-2011-300539 (2012).
2. Tham, Y.-C. *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **121**, 2081–2090; 10.1016/j.ophtha.2014.05.013 (2014).
3. Finger, R. P., Fimmers, R., Holz, F. G. & Scholl, H. P. N. Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Investigative ophthalmology & visual science* **52**, 4381–4389; 10.1167/iovs.10-6987 (2011).
4. Levkovitch-Verbin, H. Retinal ganglion cell apoptotic pathway in glaucoma: Initiating and downstream mechanisms. *Progress in brain research* **220**, 37–57; 10.1016/bs.pbr.2015.05.005 (2015).
5. Weinreb, R. N., Aung, T. & Medeiros, F. A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* **311**, 1901–1911; 10.1001/jama.2014.3192 (2014).
6. Caprioli, J. & Coleman, A. L. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American journal of ophthalmology* **149**, 704–712; 10.1016/j.ajo.2010.01.018 (2010).
7. Killer, H. E. & Pircher, A. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis. *Eye (London, England)* **32**, 924–930; 10.1038/s41433-018-0042-2 (2018).
8. Evangelho, K., Mogilevskaia, M., Losada-Barragan, M. & Vargas-Sanchez, J. K. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *International ophthalmology* **39**, 259–271; 10.1007/s10792-017-0795-9 (2019).
9. Göbel, K., Rüfer, F. & Erb, C. Physiologie der Kammerwasserproduktion sowie der Tagesdruckschwankungen und deren Bedeutung für das Glaukom. In *Schlaglicht Augenheilkunde: Glaukom*, edited by C. Erb (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014).
10. Vranka, J. A., Kelley, M. J., Acott, T. S. & Keller, K. E. Extracellular matrix in the trabecular meshwork: intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental eye research* **133**, 112–125; 10.1016/j.exer.2014.07.014 (2015).
11. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *The British journal of ophthalmology* **101**, 73–127; 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002 (2017).
12. Höhn, R. & Pfeiffer, N. Klassifikation, Genetik und Epidemiologie der Glaukome. *Augenheilkunde up2date* **7**, 107–124; 10.1055/s-0042-122496 (2017).
13. Leske, M. C., Wu, S.-Y., Hennis, A., Honkanen, R. & Nemesure, B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* **115**, 85–93; 10.1016/j.ophtha.2007.03.017 (2008).
14. Heijl, A. *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* **120**, 1268–1279; 10.1001/archophth.120.10.1268 (2002).

15. Czudowska, M. A. *et al.* Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* **117**, 1705–1712; 10.1016/j.ophtha.2010.01.034 (2010).
16. Nemesure, B., Honkanen, R., Hennis, A., Wu, S. Y. & Leske, M. C. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology* **114**, 1810–1815; 10.1016/j.ophtha.2007.04.003 (2007).
17. Topouzis, F. *et al.* Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *American journal of ophthalmology* **152**, 219-228.e1; 10.1016/j.ajo.2011.01.032 (2011).
18. Xu, L., Wang, Y., Wang, S., Wang, Y. & Jonas, J. B. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* **114**, 216–220; 10.1016/j.ophtha.2006.06.050 (2007).
19. Le, A., Mukesh, B. N., McCarty, C. A. & Taylor, H. R. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Investigative ophthalmology & visual science* **44**, 3783–3789; 10.1167/iovs.03-0077 (2003).
20. Varma, R. *et al.* Four-year incidence and progression of visual impairment in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology* **149**, 713–727; 10.1016/j.ajo.2009.12.011 (2010).
21. Wolfs, R. C. *et al.* Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* **116**, 1640–1645; 10.1001/archophth.116.12.1640 (1998).
22. Souzeau, E. *et al.* Australian and New Zealand Registry of Advanced Glaucoma: methodology and recruitment. *Clinical & experimental ophthalmology* **40**, 569–575; 10.1111/j.1442-9071.2011.02742.x (2012).
23. Trivli, A., Zervou, M. I., Goulielmos, G. N., Spandidos, D. A. & Detorakis, E. T. Primary open angle glaucoma genetics: The common variants and their clinical associations (Review). *Molecular medicine reports* **22**, 1103–1110; 10.3892/mmr.2020.11215 (2020).
24. Deokule, S. *et al.* Correlation among choroidal, parapapillary, and retrobulbar vascular parameters in glaucoma. *American journal of ophthalmology* **147**, 736-743.e2; 10.1016/j.ajo.2008.10.020 (2009).
25. Grzybowski, A., Och, M., Kanclerz, P., Leffler, C. & Moraes, C. G. de. Primary Open Angle Glaucoma and Vascular Risk Factors: A Review of Population Based Studies from 1990 to 2019. *Journal of clinical medicine* **9**; 10.3390/jcm9030761 (2020).
26. Kim, K. E. *et al.* Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Scientific reports* **10**, 10056; 10.1038/s41598-020-66914-w (2020).
27. Broadway, D. C. & Drance, S. M. Glaucoma and vasospasm. *The British journal of ophthalmology* **82**, 862–870; 10.1136/bjo.82.8.862 (1998).
28. Tektas, O.-Y. & Lütjen-Drecoll, E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Experimental eye research* **88**, 769–775; 10.1016/j.exer.2008.11.025 (2009).
29. Kass, M. A. *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. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* **120**, 701-13; discussion 829-30; 10.1001/archophth.120.6.701 (2002).



30. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Part 1 Supported by the EGS Foundation. *The British journal of ophthalmology* **101**, 1–72; 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001 (2017).
31. Wachtl, J., Töteberg-Harms, M., Frimmel, S. & Kniestedt, C. Evaluation von Korrekturformeln für die Tonometrie : Die Goldmann-Appplanationstonometrie in Annäherung zur dynamischen Contour-Tonometrie. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **114**, 716–721; 10.1007/s00347-016-0409-3 (2017).
32. Dick, H. B., Schultz, T. & Gerste, R. D. Miniaturization in Glaucoma Monitoring and Treatment: A Review of New Technologies That Require a Minimal Surgical Approach. *Ophthalmology and therapy* **8**, 19–30; 10.1007/s40123-019-0161-2 (2019).
33. Quaranta, L., Katsanos, A., Russo, A. & Riva, I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Survey of Ophthalmology* **58**, 26–41; 10.1016/j.survophthal.2012.05.003 (2013).
34. Faschinger, C. & Mossböck, G. Myopie und Glaukom. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* **157**, 173–177; 10.1007/s10354-007-0380-3 (2007).
35. Michelessi, M. *et al.* Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD008803; 10.1002/14651858.CD008803.pub2 (2015).
36. Bowling, B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz*. 8th ed. (Elsevier, München, 2017).
37. Odden, J. L. *et al.* Evaluation of Central and Peripheral Visual Field Concordance in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* **57**, 2797–2804; 10.1167/iovs.15-19053 (2016).
38. Ballon, B. J., Echelman, D. A., Shields, M. B. & Ollie, A. R. Peripheral visual field testing in glaucoma by automated kinetic perimetry with the Humphrey Field Analyzer. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* **110**, 1730–1732; 10.1001/archophth.1992.01080240070033 (1992).
39. Weber, J. Praktische Aspekte der Perimetrie beim Glaukom. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* **110**, 1045–1050; 10.1007/s00347-012-2674-0 (2013).
40. Schmidl, D., Schmetterer, L., Garhöfer, G. & Popa-Cherecheanu, A. Pharmacotherapy of glaucoma. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* **31**, 63–77; 10.1089/jop.2014.0067 (2015).
41. Schwartz, G. F. & Quigley, H. A. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Survey of Ophthalmology* **53 Suppl1**, S57-68; 10.1016/j.survophthal.2008.08.002 (2008).
42. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *The British journal of ophthalmology* **101**, 130–195; 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.003 (2017).
43. Cornel, Ş. *et al.* CURRENT OPTIONS FOR SURGICAL TREATMENT OF GLAUCOMA. *Romanian Journal of Ophthalmology* **59**, 194–201 (2015).
44. Yu, D.-Y. *et al.* The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Progress in Retinal and Eye Research* **28**, 303–328; 10.1016/j.preteyeres.2009.06.004 (2009).

45. Cairns, J. E. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *American journal of ophthalmology* **66**, 673–679 (1968).
46. Kirwan, J. F. *et al.* Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology* **120**, 2532–2539; 10.1016/j.ophtha.2013.07.049 (2013).
47. Gedde, S. J. *et al.* Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *American journal of ophthalmology* **153**, 804-814.e1; 10.1016/j.ajo.2011.10.024 (2012).
48. Francis, B. A. *et al.* Vision loss and recovery after trabeculectomy: risk and associated risk factors. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* **129**, 1011–1017; 10.1001/archophthalmol.2011.182 (2011).
49. Panarelli, J. F., Nayak, N. V. & Sidoti, P. A. Postoperative management of trabeculectomy and glaucoma drainage implant surgery. *Current opinion in ophthalmology* **27**, 170–176; 10.1097/ICU.0000000000000240 (2016).
50. Thederan, L., Grehn, F. & Klink, T. Kanaloplastik und Trabekulektomie im Vergleich. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* **231**, 256–261; 10.1055/s-0033-1360392 (2014).
51. Lavia, C., Dallorto, L., Maule, M., Ceccarelli, M. & Fea, A. M. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **12**; 10.1371/journal.pone.0183142 (2017).
52. Gillmann, K. & Mansouri, K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)* **9**, 203–214; 10.1097/APO.0000000000000294 (2020).
53. Sheybani, A., Reitsamer, H. & Ahmed, I. I. K. Fluid Dynamics of a Novel Micro-Fistula Implant for the Surgical Treatment of Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science* **56**, 4789–4795; 10.1167/iops.15-16625 (2015).
54. Marques, R. E. *et al.* Glaucoma Gel Implant Learning Curve in a Teaching Tertiary Hospital. *Journal of glaucoma* **28**, 56–60; 10.1097/IJG.0000000000001107 (2019).
55. Fea, A. M. *et al.* XEN® Gel Stent: A Comprehensive Review on Its Use as a Treatment Option for Refractory Glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* **14**, 1805–1832; 10.2147/OPHTH.S178348 (2020).
56. Rooney, D. M. *et al.* Postoperative Complications of Ab Interno Gelatin Microstent. *Journal of glaucoma* **28**, e77-e81; 10.1097/IJG.0000000000001194 (2019).

## 5 Darstellung des eigenen Beitrags

Mein eigener Beitrag an der vorliegenden Studie sowie deren Veröffentlichung umfasst folgende Punkte:

- Mitbeteiligung an der Erhebung der Untersuchungsergebnisse am Patienten
- Datenerhebung und -systematisierung aus den Patientenakten
- Durchführung erster Berechnungen nach Absprache mit Prof. Dr. med. J. D. Unterlaufft sowie deren Visualisierung
- Mitbeteiligung an der Verfassung und Überarbeitung des Manuskripts
- Verantwortliches Mittragen der Veröffentlichung der Endfassung des Manuskripts

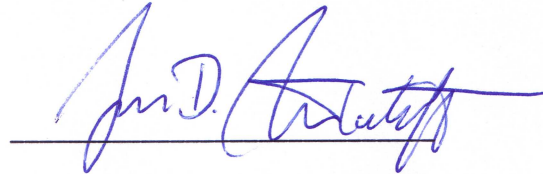
Jena, den 19.04.2021



---

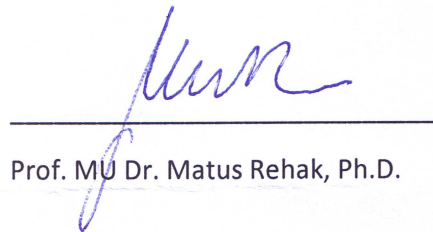
Theresa Theilig

Wir bestätigen hiermit die Richtigkeit der obigen Darstellung zum eigenen Beitrag:



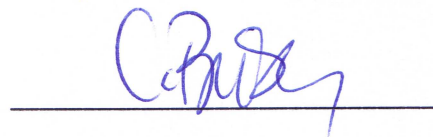
---

Prof. Dr. med. Jan Darius Unterlaufft



---

Prof. MU Dr. Matus Rehak, Ph.D.



---

PD Dr. med. Catharina Busch

---

PD Dr. med. Marc Schargus

## 6 Anhang

### 6.1 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Jena, 19.04.2021

  
Theresa Theilig

## 6.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Meinen größten Dank möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. med. Jan Darius Unterlaufft aussprechen, der mir in allen Entstehungsphasen dieser Arbeit sowie der erfolgreichen Publikation der Ergebnisse helfend zur Seite stand, von der Idee über die Projektumsetzung, Beantwortung fachlicher Fragen, Lösen auftretender Probleme bis zum Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit. Vielen Dank für den konstruktiven Austausch bei stets freundlichem und geduldigen Arbeitsklima.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie, die mich in allen Lebenslagen unterstützt, mich in schwierigen Situationen motiviert und mir auch speziell bei dieser Arbeit vor allem bei kleinen technischen Problemen sowie bei verbesserungswürdigen Formulierungen behilflich war.

Meinen Freunden möchte ich ebenfalls danken, da sie mich einerseits direkt beim Verfassen dieser Arbeit mit konstruktiver Kritik und Diskussionen über die Thematik unterstützten und andererseits auch für die notwendige Entspannung sowie Ermutigung in den schwierigeren Phasen des gesamten Entstehungsprozesses sorgten.