

Aus der Universität- Augenklinik und Poliklinik

Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. K. W. Ruprecht

Zur Compliance

der postoperativen Therapie

nach Katarakt Operation

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität des Saarlandes

2007

vorgelegt von: Bashar Moustafa

geboren am: 02.02.1972 in Aleppo, Syrien

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	4
1.1 Zusammenfassung	4
1.2. Summary	5
2. Einleitung	6
3. Patienten und Methodik	10
3.1 Einschlusskriterien	10
3.2 Ausschlusskriterien	10
3.3 Eingesetzte Medikamente	10
3.4 Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen	12
3.5 Untersuchungen	12
3.5.1 Allgemeinmedizinische Untersuchung (einmalig)	12
3.5.2 Ophthalmologische Untersuchungen	12
3.5.3 Messung der Vorderkammerentzündung mit dem Laser-Flare Meter	12
3.5.4 Beurteilung des postoperativen Reizzustandes	13
3.5.4.1 Befund an der Bindehaut	13
3.5.4.2 Zellulärer Reizzustand in der Vorderkammer	13
3.5.4.3 Fibrin	13
3.5.4.4 Hornhautepithelödem	13
3.5.5 Augeninnendruck	13
3.5.6 Sehschärfe	14
3.5.7 Subjektive Beurteilung durch den Patienten	14
3.5.8 Compliance	14
3.5.9 Zielscheibentest	14
3.6 Operationsvorbereitung	15
3.7 Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen	15

4. Ergebnisse	16
4.1 Tyndallwert	16
4.2 Gefäßinjektion	21
4.3 Zellulärer Reizzustand	24
4.4 Fibrinreaktion	25
4.5 Hornhautepithelödem	27
4.6 Subjektive Beurteilung der Wirksamkeit	29
4.7 Subjektive Beurteilung der Verträglichkeit	32
4.8 Messung der Compliance	34
4.8.1 Zielscheibentest	35
4.8.2 Auswertung des Fragebogens zur Compliance	41
4.9 Unerwünschte Ereignisse	43
4.10 Weitere Analysen	43
4.10.1 Applanatorische Augeninnendruckmessung	43
4.10.2 Visus	46
4.10.3 Impantierte Intraokulalinse	48
5. Diskussion	49
6. Praktische Schlussfolgerungen	53
7. Literaturverzeichnis	55
8. Anhang	60
9. Dank	64
10. Lebenslauf	65

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Zur Compliance der postoperativen Therapie nach Katarakt Operation

Hintergrund: Bei der Behandlung postoperativer entzündlicher Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes gilt es einerseits die Symptome zu behandeln, andererseits die Ursache der Entzündung zu bekämpfen. Durch die Kombination der Wirkstoffe Dexamethason und Gentamicinsulfate kann dieses Ziel erreicht werden. Dabei können die Medikamente einzeln appliziert oder in eine Kombinationspräparat gegeben werden.

Die Compliance bzw. Non-Compliance der Patienten sind sehr entscheidend für den Erfolg der Therapie. Durch die Gabe eines Kombinationspräparates sollte die Compliance des Patienten erhöht werden. Die vorliegende Untersuchung soll die Frage klären, ob ein Vorteil in einer Kombinationstherapie im Vergleich zu den einzeln verabreichten Substanzen besteht.

Patienten und Methode: Wir untersuchten in einer einfach-maskierten, kontrollierten, vergleichenden, randomisierten Studie die Wirksamkeit und Handhabung einer fixen Kombination gegenüber der getrennten Applikation von Dexamethason und Gentamicinsulfate an Kataraktpatienten. Hauptzielkriterium war die Abnahme der Entzündungsreaktion gemessen als Tyndallwert (PH/ms) mit Hilfe des Laser-Flare-Meter's sowie klinischer Parameter. Außerdem wurden verschiedene Untersuchungen zur subjektiven Verträglichkeit und zur Abschätzung der Compliance durchgeführt.

Ergebnisse: Patienten, die die Kombinationspräparate applizierten, zeigen einen signifikant niedrigen Tyndallwert am 7. und 14. Tag nach der Katarakt Operation im Vergleich zu den Patienten, die die getrennten Präparate nahmen.

Schlussfolgerungen: Patienten haben durch die Kombinationstherapie deutliche Vorteile gegenüber denen, die beide Arzneimittel als Monosubstanzen applizierten. Ein großer Vorteil besteht in der fehlende Auswasch-Effekt bei der Kombinationstherapie. Durch die fixe Kombination in einer Applikation entsteht eine größere therapeutische Sicherheit, eine solche Therapiemöglichkeit sollte daher für ophthalmologische Patienten erhalten bleiben.

1.2 Summary

About compliance in the postoperative therapy after cataract operation

Background: The treatment of postoperative inflammatory diseases of the anterior segment of the eye is a treatment of symptoms on the one side and a curing of the cause of the inflammation on the other side. Exactly this target can be reached by the combination of the active ingredients Dexamethasone and Gentamicin. They can be given as a fixed combination or as a single agent therapy.

The compliance and non-compliance of the patient is a crucial factor for the success of a therapy. A better Compliance is expected through the combination of the both medications. We started a study to answer the question: if the fixed combination therapy advantages shows compared to the consecutive application of the same substances.

Patients and methods: We examined the effectiveness and handling of a fixed combination in a prospective, single-masked, randomized, comparing, controlled parallel group design study against the separate application of Dexamethason and Gentamicinsulfate at cataract patients.

The main target criteria was the result of the Laser-Flare-Meter measurement and clinical parameters. In addition different investigations were accomplished for the estimation of the Compliance and the subjective tolerability.

Results: On day 7 and 14 after cataract surgery the patients applying the combined medicinal product show a statistically significant lower tyndall value than the patients applying the same active ingredients but in separate eye drops.

Conclusion: Patients receiving the fixed combination have advantages compared to those patients receiving the active ingredients as single agent therapy. A large advantage of a combined medicinal product is the missing washing effect with the combination therapy. Such a therapy possibility should remain therefore for ophthalmologic patients.

2 Einleitung

Compliance ist die Bereitschaft eines Patienten zur Kooperation bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Der Aspekt des Befolgens der ärztlichen Vorschrift tritt heute mehr und mehr hinter den Aspekt der Einsicht in die Notwendigkeit der ärztlichen Empfehlungen zurück. Als schlechte, niedrige oder mangelhafte Compliance – vereinfachend als Non-Compliance bezeichnet – gilt die Nichteinhaltung der Therapievorschriften in der einen oder anderen Form (29).

Dexa-Gentamicin Augentropfen wurde am 28.02.85 unter der Zulassungsnummer 5961.00.00 für die Bundesrepublik Deutschland zugelassen. Seitdem wird die Zulassung in fristgerechten Abständen verlängert.

Gemäß der gültigen EU-Richtlinien zur Zulassung von Arzneimitteln sind Präparate, bei denen mehrere Wirkstoffe in fixer Kombination vorliegen, in dieser Kombination zu begründen (CPMP: Note for Guidance on fixed combination medical products). Jeder Bestandteil muss einen erforderlichen positiven Beitrag zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates leisten.

Mögliche Vorteile der fixen Kombination können ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu den einzeln verabreichten Substanzen sein, wenn eine Dosisreduktion möglich wird oder eine höhere Wirksamkeit oder Verträglichkeit durch die Kombination erreicht wird. Ein weiterer großer Vorteil der Kombinationsarzneimittel besteht in einer Vereinfachung der Therapie und – damit verbunden – einer höheren Compliance durch den behandelten Patienten.

Das Auge kann als hochspezialisiertes Sinnesorgan nur dann optimal funktionieren, wenn alle lichtbrechenden Medien (Hornhaut, Kammerwasser, Linse und Glaskörper) optisch klar sind. Neben den Mechanismen, die das Auge vor exogenen Schäden schützen, ist der Einfluss endogener Faktoren durch die Blut-Kammerwasser-Schranke ausgeschaltet, die als Barriere das Augeninnere fast komplett vom Kreislauf isoliert. Diese Barriere wird bei chirurgischen Eingriffen (7) oder Entzündungen verstärkt durchlässig, sie „bricht zusammen“. Es kommt zu einer Veränderung der Kammerwasserzusammensetzung, typischerweise zu einem Anstieg des Proteingehaltes. Er ist im Spaltlampenmikroskop als Tyndall-Phänomen erkennbar; je höher der Proteingehalt, desto intensiver ist die Lichtstreuung.

Der Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke nach Kataraktoperation und Hinterkammerlinsenimplantation ist bedingt durch die Freisetzung von Prostaglandin, Thromboxan und Leukotrienen.

Die Prostaglandinfreisetzung führt zu Vasodilatation, Permeabilitätserhöhung und konsekutivem Anstieg von Proteinen im Kammerwasser. Die Leukotriene führen über eine Freisetzung zytotoxischer lysosomaler Enzyme z.B. zu einer Verzögerung der Epithelregeneration. Sie haben eine sehr starke chemotaktische und chemokinetische Wirkung auf polymorphkernige Leukozyten und verursachen deren Einwanderung in das Hornhautstroma. Sie bewirken auch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Thromboxan A₂ stimuliert die Thrombozytenaggregation und bedingt dadurch Mikrothrombosen (6).

Neben der Spaltlampenbiomikroskopie (18) oder der Fluorophotometrie (6) lässt sich seit einigen Jahren die durch eine Entzündung verursachte Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke mit einem Laser-Flare-Cell-Meter (21,26) bzw. einem Laser-Flare-Meter objektiv, quantitativ und nicht invasiv messen (35).

Der Laser-Flare-Meter besteht im wesentlichen aus drei Einheiten: einer Projektoreinheit, einem Dioden-Laser, der Photodetektoreinheit, einem Photomultiplikator, der Lichteinheiten (Photonen) erfasst und das Signal amplifiziert und der Analyseneinheit (PC).

Der Dioden-Laser erzeugt einen Lichtstrahl konstanter Energie, der in einem bestimmten Winkel in die Vorderkammer gestrahlt wird. Die diffraktierenden Photonen, die dieser Strahl erzeugt, werden in einer bestimmten Fläche von dem Photomultiplikator erfasst und von dem Gerät quantifiziert. Die diffraktierte Photonenzahl ist direkt proportional zu dem Proteingehalt der Vorderkammer, der von der Stärke der Entzündung abhängt (34,35). Die Messfläche, in der sich der Laserstrahl bewegt und in der die Messung stattfindet, ist ein Rechteck von 0,3 x 0,5 mm und wird vom Untersucher in eine reflektionsfreie Gegend der Vorderkammer plaziert. Gemessen wird in Photonen pro Millisekunde (Ph/ms). Die Photonenzahl ist von der Größe der Partikel abhängig, und die Proteinzusammensetzung in der Vorderkammer ist nie gleich, so dass keine absoluten Werte ermittelt werden können (13).

Durch das Laser-Flare-Photo-Meter können der Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke und die Wiederherstellung dieser Barriere im Heilungsverlauf quantitativ und

objektiv erfasst werden (9,13). Dabei zeigt die Messmethode eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, insbesondere wenn Studien an größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden (8,31).

Küchle et al (21) berichteten, dass eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Tyndallometrie mit dem Laser-Flare-Cell-Meter und tatsächlicher Proteinkonzentration im Kammerwasser besteht.

Mittlerweile hat sich diese Messmethode in vielen Kliniken nicht nur zur Quantifizierung intraokularer Entzündungen (23), sondern auch in der postoperativen Verlaufskontrolle operativer Eingriffe (22) etabliert.

Untersuchungen des Tyndallwertes mit dem Laser-Flare-Cell-Meter wurden häufig zum Vergleich der Wirkung von entzündungshemmenden Medikamenten nach Kataraktchirurgie eingesetzt (14,40).

Bei der Behandlung entzündlicher Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes gilt es einerseits die Symptome zu behandeln, andererseits die Ursache der Entzündung zu bekämpfen. Durch Kombination der Wirkstoffe Dexamethason und Gentamicinsulfat soll eben dieses Ziel erreicht werden.

Es ist allgemein bekannt, dass Corticoide durch die Hemmung der Arachidonsäuresynthese die Bildung von Prostaglandinen unterdrücken und damit einen antiinflammatorischen Effekt hervorrufen (10).

Dexamethason und seine Derivate entfalten am Auge ausgeprägte antiinflammatorische und antiallergische Eigenschaften (39). Glukokortikoide hemmen das Enzym Phospholipase A2 und damit sowohl die Prostaglandinsynthese als auch die Bildung von Leukotrienen, da das Substrat – die Arachidonsäure – zur Synthese dieser Substanzen fehlt oder nur vermindert zur Verfügung steht. Unter Anwendung von Dexamethason ist deshalb in entzündlichen Exsudaten nicht nur die Prostaglandinkonzentration, sondern auch die Zahl der Leukozyten herabgesetzt. Außerdem wirkt Dexamethason antagonistisch auf Histamine und Kinine und stabilisiert lysosomale Membranen.

Gentamicin wirkt auf Grund einer irreversiblen Hemmung der Bakterienprotein-Biosynthese bakterizid auf ein breites Erregerspektrum von gramnegativen Stäbchen bis zu grampositiven

Kokken und damit auch auf die häufigsten Erreger bakteriell bedingter Entzündungen des vorderen Augenabschnittes.

Durch die Kombination von Dexamethasonphosphat und Gentamicinsulfat wird die Entzündung durch Ausschalten des Erregers kontrolliert und gleichzeitig deletäre Entzündungsfolgen, einschließlich eines möglichen Visusverlustes, durch rasche antiinflammatorische Behandlung unter antiinfektöser Abschirmung verhindert.

Behrens-Baumann (1) begründete der Sinnhaftigkeit von Kortikoid-Antibiotika-Kombination in einer Reduzierung der Applizierten Arzneimittelmengen, welches bei dem geringen Fassungsvermögen des Bindehautsackes nicht verkehrt ist, und damit auch die Verbesserung der Mitarbeit der Patienten.

Ruprecht (33) betonte auch die begrenzte Fassungsvermögen des Bindehautsackes und wies auf die Gefahr mangelhafter Patientencompliance und daraus folgend eines ungenügenden Therapieerfolges.

Busse (4) erwähnte, dass durch die Kortikoid-Antibiotika-Kombination eine Verbesserung der Compliance zu erwarten, geringe Belastung des Auges mit Konservierungsmitteln und dass die Behandlung mit der fixen Kombination preisgünstiger als die Behandlung mit zwei Medikamenten.

Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden, ob die Kombinationspräparate gegenüber einzelnen Präparaten einen Vorteil bieten. Dafür wurde eine Studie in der Augenklinik an der Universität des Saarlandes durchgeführt.

3 Patienten und Methodik

Nach der allgemeinmedizinischen und ophthalmologischen Anamnese und der Diagnosestellung wurde überprüft, ob die Einschlusskriterien erfüllt und keines der Ausschlusskriterien gegeben war. Die Patienten wurden über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3.1 Einschlusskriterien

- Alter: ≥ 18 Jahre
- Europäer (Kaukasier)
- Indikation zur Katarakt-OP mit Phakoemulsifikation und Implantation einer Kunstlinse

3.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, die bereits an dieser Studie teilgenommen haben oder innerhalb der letzten 30 Tage an einer anderen Studie teilgenommen haben
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Infektiöse systemische Erkrankung
- systemische und/oder topische Therapie mit entzündungshemmenden und antibiotischen Medikamenten in den letzten zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie, Steroid-Katarakt.
- Patienten, die neben der im Prüfplan festgelegten ophthalmologischen Medikation andere Ophthalmika benötigen
- Zustand nach Vitrektomie
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile der Prüfmedikation
- andere Erkrankungen der Augen
- Augentuberkulose, akute herpetische Keratitis, Keratouveitis oder Hornhautulcus, wesentliches Augentrauma oder tiefe Fremdkörperverletzung, innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
- Hornhauttrübungen
- anamnestisch bekannter oder aktueller Abusus von Medikamenten, Drogen oder Alkohol
- Uveitis und Zustand nach Uveitis

3.3 Eigesezte Medikamente

In der Studie wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt beide Wirkstoffe (Gentamicin und Dexamethason) als Kombinationspräparat (Präparat 1) während der zweite Gruppe diese Wirkstoffe als einzelne Monopräparate bekam (Präparat 2 und 3).

Ein Tropfen des Kombinationspräparates wurde in den unteren Bindehautsack appliziert. Diejenigen Patienten, die eine freie Kombination erhielten, applizierten je einen Tropfen des Antibiotikums und einen Tropfen des Corticosteroids.

Die Prüfmedikation bzw. die Vergleichsmedikationen sollte/n in der 1. Woche 5 mal täglich und in der 2. Woche 3 mal täglich in das operierte Auge getropft werden, wobei es bei den Vergleichsmedikationen den Patienten überlassen blieb, welches Monopräparat zuerst appliziert wurde. Außerdem wurden die Patienten nicht angehalten, ein bestimmtes Zeitintervall zwischen beiden Applikationen einzuhalten.

Am Auge durften lokal keine anderen Medikamente außer der Prüfpräparaten verabreicht werden. Ferner durften keine Veränderungen in der allgemeinen Medikation während der Studie vorgenommen werden. Die systemische Dauertherapie wurde zu Beginn der Studie dokumentiert. Änderungen der Begleitmedikation im Verlauf wurden ebenfalls dokumentiert.

Präparat 1: Dexa-Gentamicin Augentropfen

Tropfflasche mit 5 ml Augentropfen

1 ml isot. Lsg. enthält

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz 1,0 mg

Gentamicinsulfat 5,0 mg

(entsprechend 3 mg Gentamicin)

Benzalkoniumchlorid 0,05 mg (Konservierungsmittel); Natriumchlorid;

Kaliumdihydrogenphosphat; Kaliummonohydrogenphosphat; Wasser f. Inf.-Zwecke

Präparat 2: Dexapos Augentropfen

Tropfflasche mit 5 ml Augentropfen

1 ml isot. Lsg. enthält

Dexamethason-21-(3-sulfobenzoat), Natriumsalz 1,0 mg

Thiomersal 0,05 mg (Konservierungsmittel), Methylhydroxypropylcellulose, Glucose, Wasser f. Inf.-Zwecke

Präparat 3: Gentamicin-POS® Augentropfen

Tropfflasche mit 5 ml Augentropfen

1 ml isot. Lsg. enthält

Gentamicinsulfat 5,0 mg

(entsprechend 3 mg Gentamicin)

Benzalkoniumchlorid 0,05 mg, Natriummonohydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Wasser f. Inf.-Zwecke

3.4 Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen

Die Studie wurde als einfach-maskierter, kontrollierter, vergleichender, randomisierter Parallelgruppenversuch durchgeführt (eine doppelte Verblindung konnte in dieser Studie nicht durchgeführt werden, da sich die beiden Prüfmedikationen studienbedingt so unterscheiden, dass auf Grund der Anzahl von Prüfflaschen Rückschlüsse auf die Behandlung gezogen werden können).

Untersucht wurden Patienten mit einer Indikation zur Katarakt-OP mit Phakoemulsifikation und Implantation einer Kunstlinse. Die Auswahl der Patienten erfolgte chronologisch wie sie sich im Tagesgeschehen der Augenklinik vorstellen.

Die Zuteilung der Prüfmedikation erfolgte in chronologischer Reihenfolge mit Hilfe von Randomisierungslisten. Diese wurden bei GEMAKO mittels des SAS-Programms PLAN (Version 6.10) erstellt. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken zu je 4 Patienten.

3.5 Untersuchungen

3.5.1 Allgemeinmedizinische Untersuchung (einmalig):

Präoperativ (Tag 0) wurden Puls und Blutdruck gemessen und dokumentiert.

3.5.2 Ophthalmologische Untersuchungen (an jedem der Untersuchungszeitpunkte):

Folgende ophthalmologische Untersuchungen wurden an jedem der Untersuchungszeitpunkte (Tag 0, 1, 7 und 14) durchgeführt: die Visusprüfung, Spaltlampenbiomikroskopie, Fundusuntersuchung, applanatorische Augeninnendruckmessung und eine Hornhautradialbestimmung.

Die Messung der axialen Augapfellaenge wurde präoperativ durchgeführt.

3.5.3 Messung der Vorderkammerentzündung mit dem Laser-Flare-Meter

Die objektive Messung des Tyndallwertes erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt mit dem Laser-Flare-Meter FM-500 der Firma Kowa.

3.5.4 Beurteilung des postoperativen Reizzustandes

3.5.4.1 Befund an der Bindehaut

Die Beurteilung der Gefäßinjektion der Bindehaut erfolgte anhand eines Scores im Rahmen der Spaltlampenbiomikroskopie durch den Verfasser dieser Arbeit. Die Gefäßinjektionen wurden am Tag der Operation sowie am 1., 7. und 14. postoperativen Tag in die Kategorien „keine“, „wenige“, „einige“ und „viele“ Gefäßinjektionen eingeteilt.

3.5.4.2 Zellulärer Reizzustand in der Vorderkammer

Wie die Gefäßinjektionen wurden auch die zellulären Reizzustände analysiert. Diese Variable wurde ebenfalls in vier Kategorien erhoben: „kein zellulärer Reizzustand“, „1-fach positiv“, „2-fach positiv“ und „3-fach positiv“.

3.5.4.3 Fibrin

Die Vorderkammer wurde an der Spaltlampe beurteilt bezüglich der Fibrinreaktion. Die Fibrinreaktionen wurden in vier Kategorien eingeteilt: „keine“, „minimale“, „leichte“ und „massive“ Fibrinreaktion. Kein Fibrin in der Vorderkammer wurde mit einem Score von 0 versehen. Eine 1 bezeichnete minimale einzelne Fibrinflocken. Eine 2 deutete auf leichte, größere Fibrinflocken, die Vorderkammer nicht vollständig ausfüllend, hin. Eine 3 wurde notiert, wenn eine massive, vollständige Ausfüllung der Vorderkammer mit Fibrin bestand.

3.5.4.4 Hornhautepithelödem

Die Hornhautepithelödeme wurden in fünf Kategorien erhoben. Die Kategorien waren dabei kein Hornhautepithelödem, ein im Schnittbereich vorhandenes, ein auch außerhalb des Schnittbereiches vorliegendes Ödem, ein die gesamte Hornhaut betreffendes sowie ein großblasiges Epithelödem.

3.5.5 Augeninnendruck

Der Augeninnendruck wurde nach Applikation von Thilorbin an der Spaltlampe mit dem Applanationstonometer nach Goldmann in mmHg gemessen.

3.5.6 Sehschärfe

Die Sehschärfe wurde mit Hilfe eines Phorothers an einer Sehstrecke von 4 Metern mit optimaler Korrektur bestimmt.

3.5.7 Subjektive Beurteilung durch den Patienten

Anhand eines Scores von 1 bis 5 (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft) wurde der Patient nach der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Augentropfen befragt. Die Patienten sollten durch eine Schulnote ihr Empfinden ausdrücken, ob sie die Medikamente vertragen haben und ob Sie mit der Wirkung zufrieden waren.

3.5.8 Compliance

Mit einer gerichteten Patientenbefragung in Form eines Interviews (Compliancebogen) wurden gezielt Fragen zur Ermittlung der Compliance gestellt. Der Fragebogen beinhaltete Gesichtspunkte, die die Einstellung des Patienten zur Therapie erkennen lassen, ebenso die Abwehr gegen die Therapie. Wie oft wurde das Prüfmedikament getropft und zu welchen Uhrzeiten. Die Patienten sollten einer Note von Null bis Zehn, wobei die Null die beste Note ist, angeben, ob Sie Schwierigkeiten beim tropfen hatten, ob die Häufigkeit der Anwendung das normale Leben beeinträchtigt und wie Sie die Verabreichung der Augentropfen empfanden. Die Patienten wurden zu beiden postoperativen Untersuchungsterminen über die regelmäßige Anwendung des Prüfpräparates befragt.

Die Patienten brachten zur letzten Untersuchung die Prüfmedikation(en) mit. Durch Wiegen wurde die Restfüllmenge der Fläschchen ermittelt und entschieden, ob der Patient als non-compliant eingestuft werden musste (Gewichtsbestimmung erfolgte am Ende der Studie zentral bei URSAPHARM). Der Patient wurde als Non-compliant eingestuft, wenn die Restfüllmenge von der bei dem geplanten Tropfplan zu erwartenden Menge entschieden abweicht.

3.5.9 Zielscheibentest

Der Zielscheibentest wurde auf einem DIN A4-Blatt abgebildet und bestand aus konzentrischen Ringen. Dabei entsprachen die einzelnen Zielscheiben von der Größe dem menschlichen Auge (1,5 cm). Um die Tropfabdrücke markieren zu können, wurde der Zielscheibentest aus Löschpapier hergestellt. Der Patient wurde vom Prüfarzt unterrichtet, wie die Applikation der Tropfen vorgenommen werden sollte. Die Anweisung lautete: Der Patient soll mit einer Hand die Zielscheibe festhalten und mit der anderen Hand die verordnete

Tropfendosis im Sitzen applizieren (Tropfhöhe zur Zielscheibe ca. 10 cm). Dabei wurden pro Untersuchungszeitpunkt drei Zielversuche absolviert. Der Arzt beobachtete dabei die Treffgenauigkeit des Patienten und notierte die Anzahl der Treffer pro Zielscheibe.

3.6 Operationsvorbereitung:

Präoperativ erhielten die Patienten 3 x täglich Gentamicin POS® sowie abends 1x Atropin-POS® 1% AT.

Am Operationstag bekamen die Patienten Atropin-POS® 1% AT 1x, Mydriaticum-Stulln-AT und Neosynephrin-POS® 5% bzw.- 10% AT solange, bis die Pupille weit war.

Die Kataraktoperation erfolgte in Retrobulbäranästhesie (RBA). Über einen sklerocornealen bzw. cornealen Schnitt und nach Eingabe von Hyaluronsäure in die Vorderkammer erfolgte die Kapsulorhexis. Zusätzlich wurden zwei Parazentesen von 1 mm angelegt. Es wurden die Phakoemulsifikation der Linse mit absaugen der Rindenreste, die Kapselpolitur und die Implantation der Intraokularlinse in den Kapselsack unter Endothelschutz mit Hyaluronsäure durchgeführt. Am Anfang wurde nur eine PMMA-HKL implantiert. Die Schnittgröße betrug 6 mm. Der Zugang war kranial sklerocorneal. Später wurden auch faltbare Intraokularlinsen clear cornea mit einer Schnittlänge von 3,2 mm implantiert. Der operative Zugang erfolgte entsprechend dem bestehendem Astigmatismus in der steileren Achse. Als Spüllösung wurde Alcon-BSS-Plus verwendet.

Die Operationen wurden hauptsächlich von einem erfahrenen Operateur durchgeführt (insgesamt beteiligten sich 5 erfahrene Operateure. Postoperativ wurde Dexamethason AS appliziert und ein Verband angelegt. Abends erhielten die Patienten erstmals 1x ihre Prüfmedikation.

3.7 Wirksamkeits- und Sicherheitsvariablen

Die Befunde wurden am Tag der Aufnahme in die Studie Tag 0 (präoperativ), am Tag 1, am Tag 7 und Tag 14 (postoperativ) erhoben.

Primärer Wirksamkeitsparameter war der Tyndallwert zum 0., 1., 7. und 14. Tag nach der Operation.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 243 Patienten für die Studie rekrutiert. Davon haben 123 Dexamethason-Gentamicin und 120 die Vergleichsmedikation. Die Aufnahme des ersten Patienten erfolgte am 19. Februar 2001, die des letzten Patienten am 26. Mai 2004. Die letzte Behandlung innerhalb der Studie erfolgte am 9. Juni 2004.

An der Studie nahmen 90 männliche und 153 weibliche Patienten teil. Von den männlichen Patienten haben 47 Patienten Dexamethason-Gentamicin und 43 Patienten die Vergleichsmedikation bekommen. Die weiblichen Patienten verteilen sich mit 76 und 77 auf Dexamethason-Gentamicin bzw. die Vergleichspräparate. Das Alter der Patienten betrug zwischen 40 und 90 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 71,5 Jahren ($\pm 8,5$). Bezüglich des Alters bestanden kaum Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Gruppe, die die Prüfmedikation als Monopräparat erhalten hat, betrug das durchschnittliche Alter 71,17 Jahre $\pm 8,48$. In der Vergleichsgruppe 71,98 Jahre $\pm 8,56$ ($p=0,546$). Die p-Werte lagen jedoch über 0,05. Damit sind die beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Alters vergleichbar.

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug $72,12 \pm 11,56$ in der Gruppe, die die Prüfmedikation als Monopräparat erhalten hat, und $73,67 \pm 10,05$ in der Vergleichsgruppe ($p=0,159$).

Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug $146,32 \pm 21,6$ in der Gruppe, die die Prüfmedikation als Monopräparat erhalten hat, und $151,63 \pm 19,95$ in der Vergleichsgruppe ($p=0,09$).

Der durchschnittliche diastolische Blutdruck betrug $81,58 \pm 8,32$ in der Gruppe, die die Prüfmedikation als Monopräparat erhalten hat, und $81,21 \pm 10,39$ in der Vergleichsgruppe ($p=0,993$).

4.1 Tyndallwert

Als Hauptzielkriterium wurde der Tyndallwert verwendet. Dieser wurde durch einen einseitigen t-Test zu den Zeitpunkten Tag 0, Tag 1 und Tag 7 auf Unterschiede getestet. Die Normalverteilungsannahme wurde (exemplarisch) für den Tyndallwert zum Zeitpunkt 0 zunächst grafisch dargestellt.

In Abbildung 1 ist das Histogramm für den Tyndallwert zum Zeitpunkt 0 mit der Normalverteilungskurve als Referenz zu sehen. Es ist zu erkennen, dass sich die Normalverteilung nicht gut an das Histogramm anpasst. Der Kolmogorov-Smirnoff-Test bestätigt diese Beobachtung (Tabelle 1). Es lag mit einem p-Wert von $< 0,001$ keine Normalverteilung der Tyndallwerte zum Zeitpunkt 0 in beiden Gruppen vor. Diesem Ergebnis

wird in der weiteren Analyse insofern Rechnung getragen, dass die t-Tests für die Tyndallwerte um nichtparametrische Wilcoxon-Tests ergänzt wurden.

In Abbildung 2 sind die Mittelwertsverläufe der Tyndallwerte dargestellt. Die Tyndallwerte sind in zwei weiteren Abbildungen als Boxplots zu sehen. In Abbildung 3 sind die Ausreisser und Extremwerte nicht abgebildet. In Abbildung 4 sind noch einmal die Zusammenfassungen der Variablen „Tyndallwert“ mit allen Daten zu sehen.

Trotz randomisierter Zuteilung hatten die Patienten, die die Prüfpräparate als Kombinationspräparat erhielten einen signifikant höheren Flare von $8,36 (\pm 5,17)$ im Vergleich zu den Patienten mit Einzelsubstanzen (Flare $6,75 \pm 3,26$; $p \leq 0,01$). Am ersten postoperativen Tag lagen die Flarewerte der Patienten mit Kombinationstherapie bei $11,63 (\pm 6,13)$ gegenüber $12,26 (\pm 8,46)$ bei Therapie mit Einzelsubstanzen ($p=0,148$). Sowohl am 7. als auch am 14. postoperativen Tag lagen die Flarewerte bei Kombinationstherapie mit $17,12 (\pm 19,53)$ bzw. $14,85 (\pm 9,70)$ signifikant unter den Werten der Vergleichsgruppe ($27,43 \pm 43,50$; $p \leq 0,01$ bzw. $20,57 \pm 13,76$; $p \leq 0,005$) (Tab. 2).

Wilcoxon-Tests bestätigen diese Ergebnisse. Hier sind die Unterschiede zum Tag 0 ($p=0,09$), zum Tag 7 ($p=0,003$) und zum Tag 14 ($p=0,001$) hoch signifikant, wobei hier auch die Tyndallwerte in der Gruppe, die die Vergleichspräparate erhalten hat, am 7. und 14. Tag postoperativ höher und am Tag 0 niedriger sind. Zum Tag 1 war der Test mit einem p-Wert von 0,741 nicht signifikant (Tabelle 3).

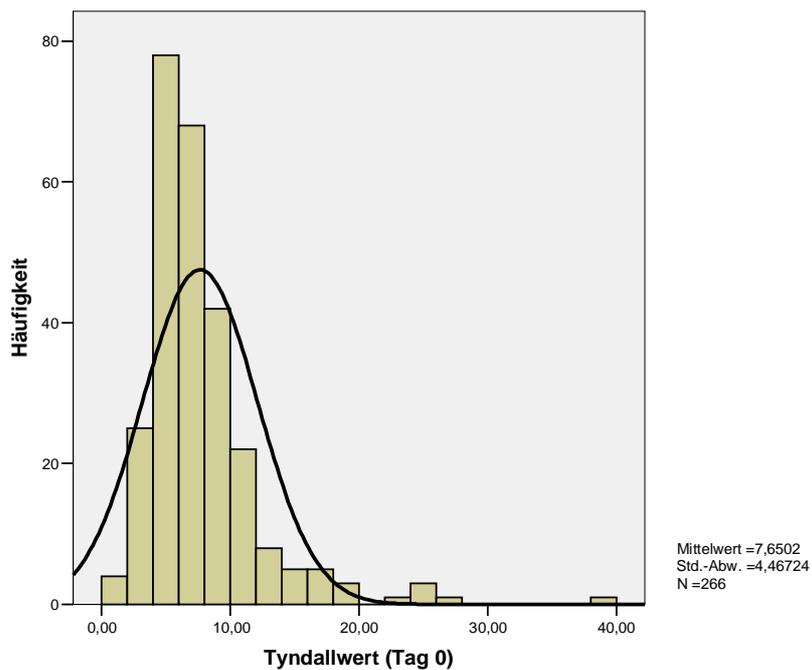


Abbildung 1: Histogramm für den Tyndallwert zum Zeitpunkt 0 in beiden Gruppen

Verlauf des Tyndallwertes

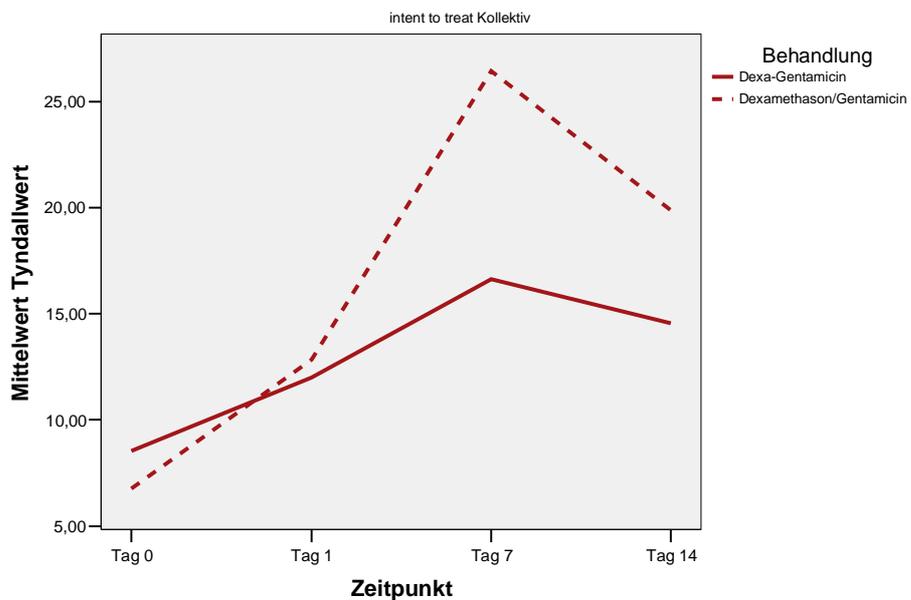


Abbildung 2: Mittelwertsverläufe der Tyndallwerte in beiden Gruppen.

Tyndallwert

intent to treat Kollektiv

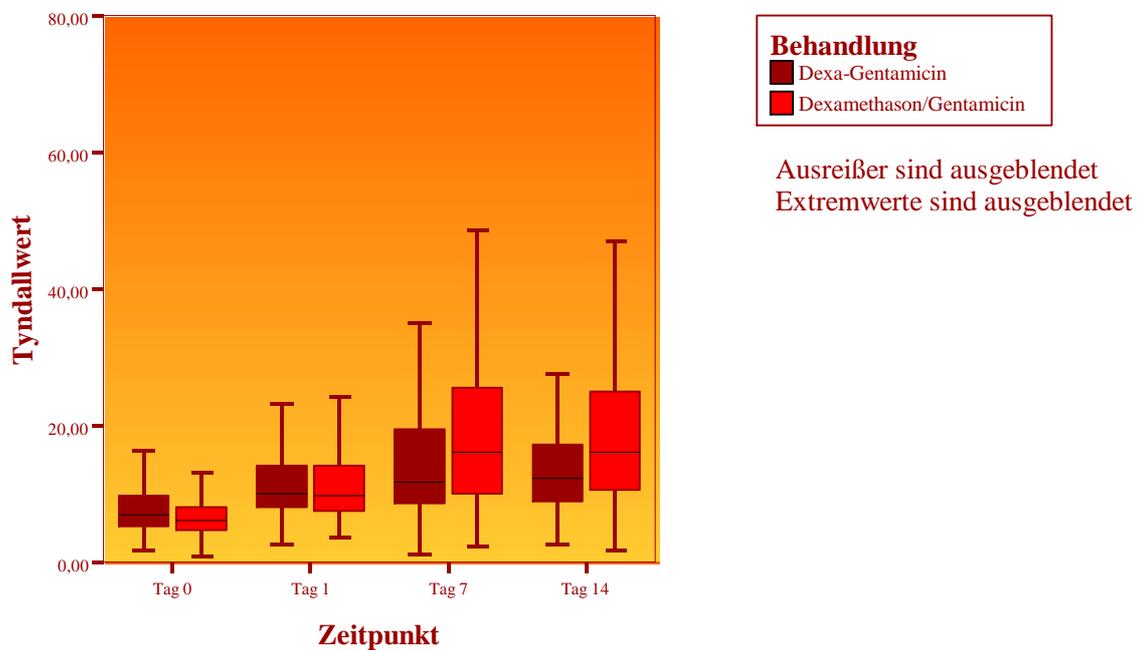


Abbildung 3: Tyndallwerte als Boxplots ohne die Extremwerte und Ausreißer

Tyndallwert

intent to treat Kollektiv

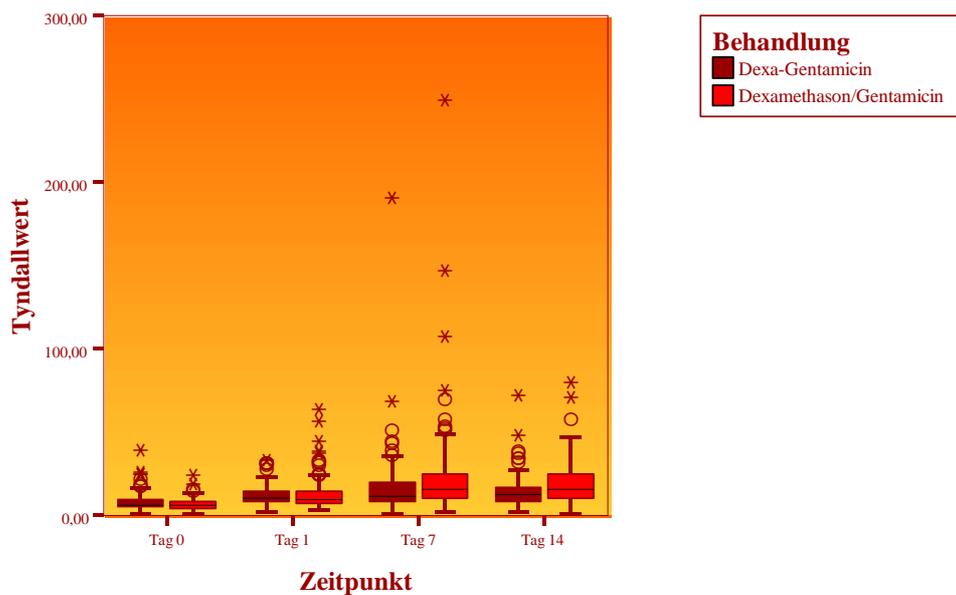


Abbildung 4: Zusammenfassung Alle Tyndallwerte als Boxplots mit Darstellung der Ausreißer zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

		Tyndallwert (Tag 0)
N		240
Parameter der Normalverteilung ^{a,b}	Mittelwert	7,5627
	Standardabweichung	4,39782
Extremste Differenzen	Absolut	,173
	Positiv	,173
	Negativ	-,136
Kolmogorov-Smirnov-Z		2,680
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

b. Aus den Daten berechnet.

Tabelle 1: Kolmogorov-Smirnov-Test des Tyndallwertes in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 0, der Tyndallwert ist mit einem $p < 0,001$ hoch signifikant. Es liegt keine Normalverteilung der Tyndallwerte zum Zeitpunkt 0 (präoperativ)

Test bei unabhängigen Stichproben

Zeitpunkt			Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
			F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
	Tyndallwert	Varianzen sind gleich Varianzen sind nicht gleich								Untere	Obere
Tag 0	Tyndallwert	Varianzen sind gleich	6,934	,009	2,867	238	,005	1,60365	,55939	,50166	2,70564
		Varianzen sind nicht gleich			2,877	202,955	,004	1,60365	,55738	,50465	2,70264
Tag 1	Tyndallwert	Varianzen sind gleich	2,105	,148	-,660	233	,510	-,63541	,96228	-2,53130	1,26048
		Varianzen sind nicht gleich			-,658	209,385	,511	-,63541	,96613	-2,54001	1,26919
Tag 7	Tyndallwert	Varianzen sind gleich	6,860	,009	-2,303	219	,022	-10,31272	4,47705	-19,13633	-1,48912
		Varianzen sind nicht gleich			-2,242	143,088	,027	-10,31272	4,60047	-19,40639	-1,21906
Tag 14	Tyndallwert	Varianzen sind gleich	9,322	,003	-3,429	197	,001	-5,72803	1,67046	-9,02230	-2,43375
		Varianzen sind nicht gleich			-3,343	160,308	,001	-5,72803	1,71349	-9,11196	-2,34409

Tabelle 2: t-Tests für den Tyndallwert zum 0., 1., 7., 14. Tag. Am Tag 0 ($p=0,009$) ist ein signifikante Unterschied zu gunsten der Gruppe, die das Prüfpräparat als Monosubstanz bekommen hat. Am Tag 1 ($p=0,148$) ist keine signifikante Unterschied. Zum 7. ($p=0,009$) und zum 14. Tag ($p=0,003$) sind die Unterschiede hoch signifikant, wobei die Tyndallwerte in der Gruppe, die die Kombinationspräparate erhalten hat, niedriger sind.

Statistik für Test^a

Zeitpunkt		Tyndallwert
Tag 0	Mann-Whitney-U	5787,500
	Wilcoxon-W	12927,500
	Z	-2,626
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,009
Tag 1	Mann-Whitney-U	6729,500
	Wilcoxon-W	13515,500
	Z	-,331
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,741
Tag 7	Mann-Whitney-U	4697,500
	Wilcoxon-W	11367,500
	Z	-2,943
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,003
Tag 14	Mann-Whitney-U	3527,500
	Wilcoxon-W	9305,500
	Z	-3,443
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 3: Wilcoxon-Tests für den Tyndallwert zum 0., 1., 7., 14. Tag. Die Unterschiede zwischen beide Gruppen sind zum Tag 0 ($p=0,009$), Zum Tag 7 ($0,003$) und zum Tag 14 ($p=0,001$) hoch signifikant. Am ersten Tag postoperativ sind die Unterschiede ($p=0,741$) nicht signifikant.

4.2 Gefäßinjektionen

Die geschätzte Bindehautinjektion lag präoperativ bei den Patienten mit der Kombinationstherapie bei $1 \pm 0,0$ und bei $1,016 \pm 0,125$ bei den Patienten mit der Monotherapie ($p=0,152$). Am ersten postoperativen Tag lag sie bei den Patienten mit Kombinationstherapie bei $2,35 \pm 0,56$ gegenüber $2,52 \pm 0,56$ bei Therapie mit Einzelsubstanzen ($p=0,125$). Am 7. und am 14. postoperativen Tag lag sie bei Kombinationstherapie bei $2,1 \pm 0,67$ bzw. $1,91 \pm 0,72$ und bei der Vergleichsgruppe bei $2,65 \pm 0,67$ ($p=0,00$) bzw. $2,41 \pm 0,75$ ($p=0,00$).

Abbildung 5 Zeigt die Gefäßinjektionen in den beiden Gruppen zum 0., 1., 7. und 14. Tag. In Tabelle 4 finden sich Chi-Quadrat-Tests, die mögliche Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu jedem Untersuchungszeitpunkt aufzeigen. Zum Tag 0 präoperativ und erste Tag postoperativ ist der Unterschied der Gefäßinjektionen zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit $p=0,152$ und $p=0,125$ nicht signifikant. Zu den Zeitpunkten 7 und

14 Tag postoperativ sind jedoch die Unterschiede bezüglich der Gefäßinjektionen in beiden Behandlungsgruppen bei einem jeweiligen p-Wert der kleiner ist als 0.001 hoch signifikant.

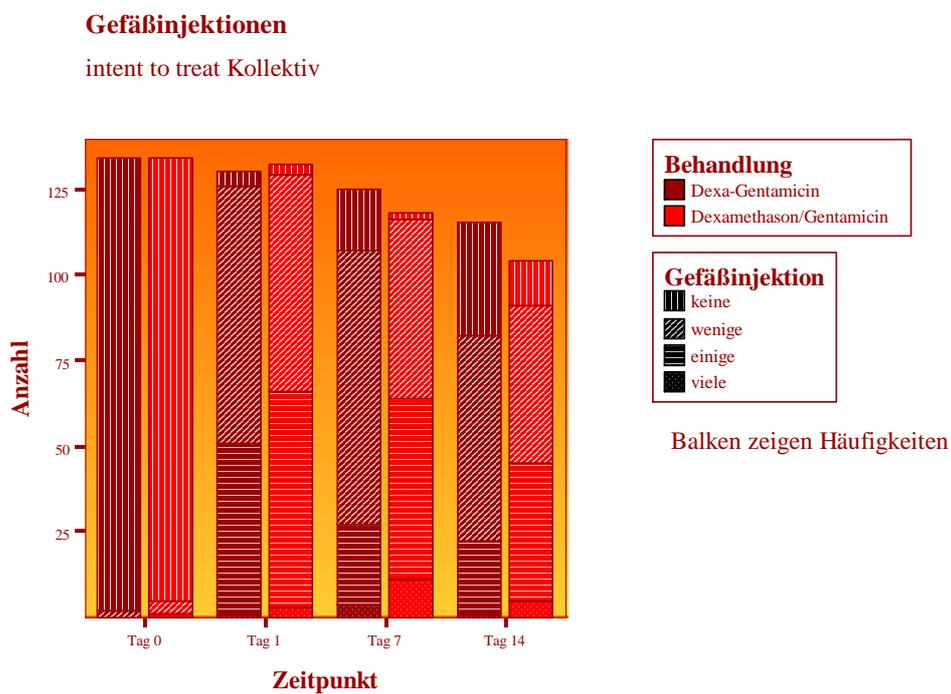


Abbildung 5: Gefäßinjektionen in den beiden Gruppen zum 0., 1., 7., 14. Tag. Die Beurteilung erfolgte anhand eines Scores in vier Kategorien „keine“, „wenige“, „einige“ und „viele“

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 0	Chi-Quadrat nach Pearson	2,050 ^a	1	,152
	Likelihood-Quotient	2,823	1	,093
	Zusammenhang linear-mit-linear	2,042	1	,153
	Anzahl der gültigen Fälle	242		
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	5,747 ^b	3	,125
	Likelihood-Quotient	5,927	3	,115
	Zusammenhang linear-mit-linear	5,377	1	,020
	Anzahl der gültigen Fälle	241		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	35,627 ^c	3	,000
	Likelihood-Quotient	39,133	3	,000
	Zusammenhang linear-mit-linear	32,368	1	,000
	Anzahl der gültigen Fälle	224		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	20,653 ^d	3	,000
	Likelihood-Quotient	21,496	3	,000
	Zusammenhang linear-mit-linear	20,507	1	,000
	Anzahl der gültigen Fälle	201		

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,99.

b. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,99.

c. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,23.

d. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,81.

Tabelle 4: Chi-Quadrat-Tests für die Bindehautinjektionen zum 0., 1., 7. und 14. Tag. Zum Tag 0 präoperativ und erste Tag postoperativ ist der Unterschied der Gefäßinjektionen zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit $p=0.152$ und $p=0.125$ nicht signifikant. Zu den Zeitpunkten 7 und 14 Tag postoperativ sind jedoch die Unterschiede bezüglich der Gefäßinjektionen in beiden Behandlungsgruppen bei einem jeweiligen p -Wert der kleiner ist als 0.001 hoch signifikant.

4.3 Zellulärer Reizzustand

Die Reizzustände nehmen mit der Zeit zu (Abb. 6). Die Unterschiede sind deutlich geringer als bei den Gefäßinjektionen. Das ist auch durch die p-Werte der Chi-Quadrat-Tests zu erkennen. Zum Tag 0 präoperativ gab es kein zellulären Reizzustand in den beiden Gruppen. Zum 1. Tag ist der Unterschied des zellulären Reizzustandes zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Dexa-Gentamicin $2,46 \pm 0,51$, Dexa/Gentamicin $2,58 \pm 0,52$) mit einem p-Wert von 0.237 nicht signifikant. Auch am 7. und 14 Tag (Dexa-Gentamicin $1,98 \pm 0,44$ bzw. $1,73 \pm 0,51$, Dexa/Gentamicin $2,13 \pm 0,47$ bzw. $1,92 \pm 0,54$) sind die Tests mit den p-Werten von jeweils 0.036 nicht signifikant (Tab.5).

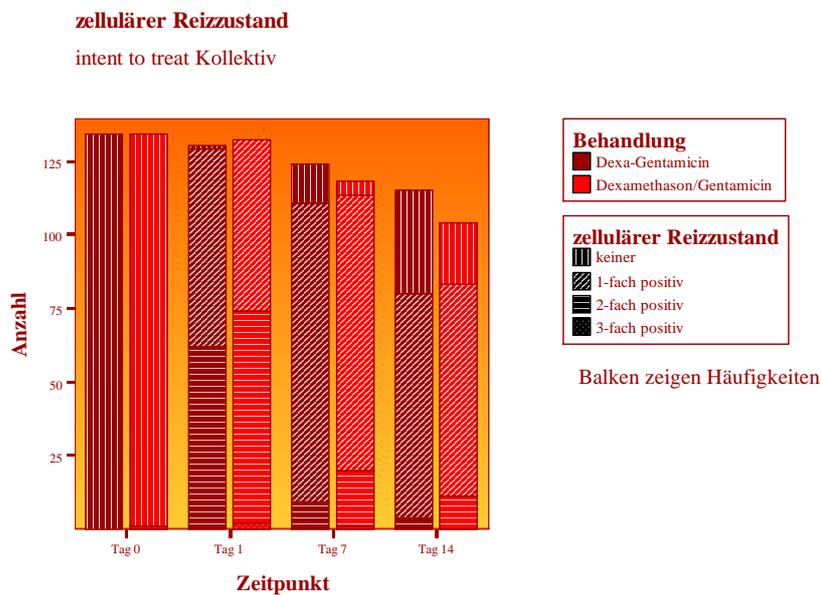


Abbildung 6: Zellulärer Reizzustand am 0., 1., 7., 14. Tag in den beiden Gruppen

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	4,234 ^a	3	,237
	Likelihood-Quotient	5,011	3	,171
	Zusammenhang linear-mit-linear	3,285	1	,070
	Anzahl der gültigen Fälle	241		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	8,521 ^b	3	,036
	Likelihood-Quotient	8,785	3	,032
	Zusammenhang linear-mit-linear	6,898	1	,009
	Anzahl der gültigen Fälle	223		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	6,638 ^c	2	,036
	Likelihood-Quotient	6,793	2	,033
	Zusammenhang linear-mit-linear	5,955	1	,015
	Anzahl der gültigen Fälle	201		

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

b. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,97.

c. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,01.

Tabelle 5: Zellulärer Reizzustand: Zum Tag 0 präoperativ gab es kein zellulären Reizzustand in den beiden Gruppen. Zum 1. Tag ist der Unterschied des zellulären Reizzustandes zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einem p-Wert von 0.237 nicht signifikant. Auch zu den 7. und 14 Tag sind die Tests mit den p-Werten von jeweils 0.036 nicht signifikant

4.4 Fibrinreaktion

In Abbildung 7 sind die aufgetretenen Fibrinreaktionen grafisch dargestellt. Es ist leicht zu erkennen, dass über die gesamte Zeit kaum Fibrinreaktionen aufgetreten sind. In der Kombinationsgruppe trat keine Fibrinreaktion über die gesamte Untersuchungszeit auf. Bei der Vergleichsgruppe trat am ersten postoperativen Tag bei einem Patienten eine „leichte“ bei einem anderen Patient eine „minimale“ Fibrinreaktion auf. Diese Fibrinreaktionen waren bei dem nächsten Untersuchungstermin nicht mehr vorhanden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Zusätzlich wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt um Unterschiede in den Verteilungen zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen; der p-Wert spricht mit 0.362 nicht für Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 7).

Fibrinreaktion

intent to treat Kollektiv

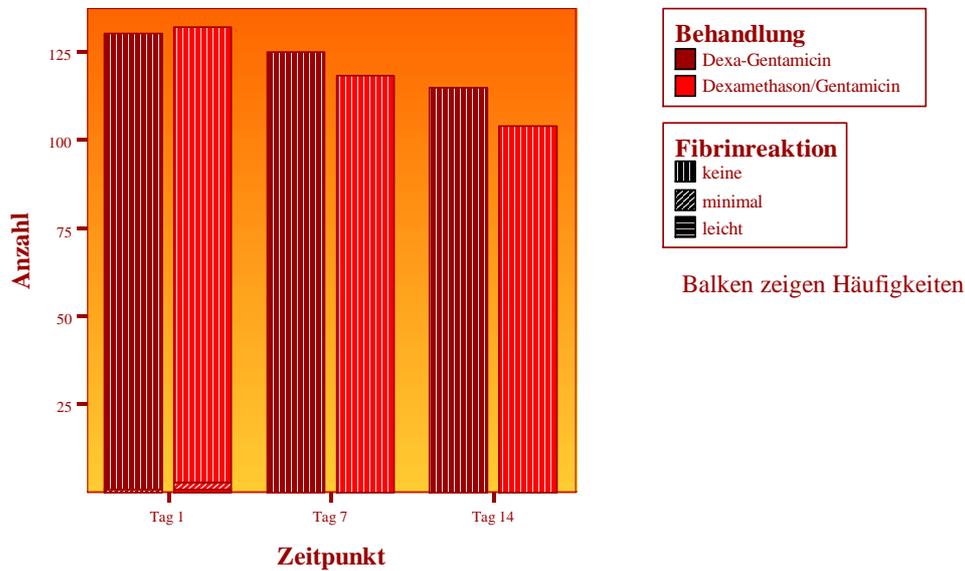


Abbildung 7: Die Fibrinreaktionen wurden am 0., 1., 7. und 14. Tag in vier Kategorien eingeteilt. Über den gesamten Zeitraum sind kaum Fibrinreaktionen aufgetreten.

Zeitpunkt			Behandlung		Gesamt
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Tag 1	Fibrinreaktion	keine	121	118	239
		minimal		1	1
		leicht		1	1
Tag 7	Fibrinreaktion	keine	116	108	224
Tag 14	Fibrinreaktion	keine	107	94	201

Tabelle 6: Fibrinreaktion am 1., 7. und 14. Tag postoperativ in den beiden Gruppen. Die höchste Kategorie, die überhaupt aufgetreten ist, war eine leichte Fibrinreaktion.

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	2,034 ^a	2	,362
	Likelihood-Quotient	2,806	2	,246
	Zusammenhang linear-mit-linear	1,821	1	,177
	Anzahl der gültigen Fälle	241		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	^b		
	Anzahl der gültigen Fälle	224		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	^b		
	Anzahl der gültigen Fälle	201		

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,50.

b. Es werden keine Statistiken berechnet, da Fibrinreaktion eine Konstante ist

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Tests für die Fibrinreaktion am 1., 7. und 14. Tag. Der p-Wert spricht mit 0.362 nicht für Unterschiede zwischen den Gruppen

4.5 Hornhautepithelödem

In der Gruppe, die die Kombinationspräparat erhalten hat, trat das Hornhautödem am ersten postoperativen Tag bei 44 Patienten (35,5%) im Schnittbereich, bei 13 (10,5%) auch außerhalb des Schnittbereiches und bei einem Patienten (0,8%) in der gesamten Hornhaut auf. In der Vergleichsgruppe trat das Hornhautödem am ersten postoperativen Tag bei 43 Patienten (36%) im Schnittbereich, bei 10 (8%) auch außerhalb des Schnittbereiches und bei 5 Patienten (4%) in der gesamten Hornhaut auf. Das Hornhautödem bildete sich jedoch bei der Mehrzahl der Patienten bereits bis zum 7. Tag nach der Operation wieder zurück (Tabelle 8 und Abbildung 8).

Die Ergebnisse der Chi-Quadrat-Tests sind in Tabelle 9 dargestellt. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu jeweiligen Untersuchungszeitpunkten vorhanden. Die p-Werte sind alle höher als 0.09.

Hornhautepithelödeme

intent to treat Kollektiv

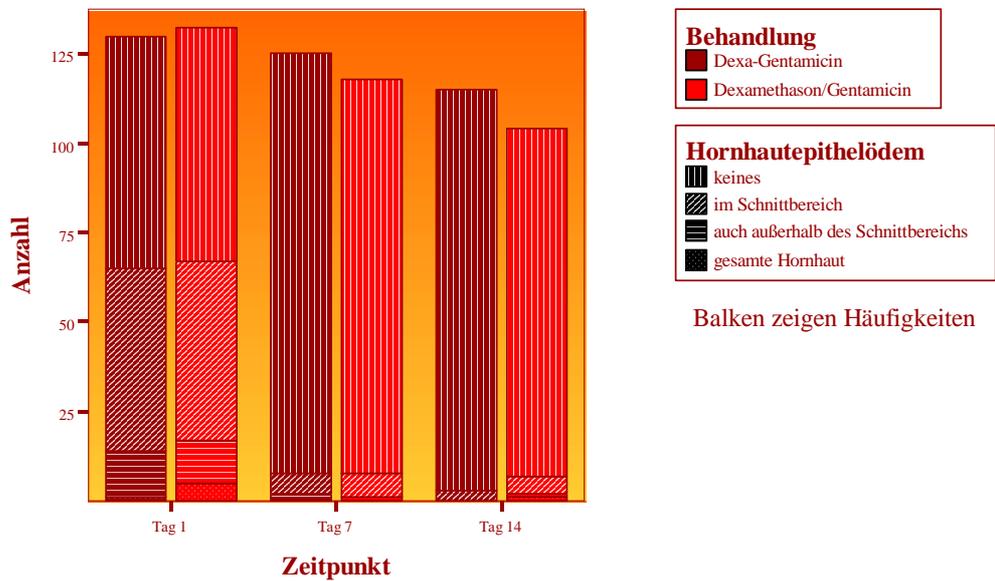


Abbildung 8: Hornhautepithelödem am 0., 1., 7. und 14. Tag. Meist trat das Hornhautödem im Schnittbereich auf, bildete sich bei der Mehrzahl der Patienten bereits bis zum 7. Tag nach der Operation zurück

Zeitpunkt	Behandlung		Gesamt		
	Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin			
Tag 1	Hornhautepithelödem	keines	63	62	125
		im Schnittbereich	44	43	87
		auch außerhalb des Schnittbereichs	13	10	23
		gesamte Hornhaut	1	5	6
Tag 7	Hornhautepithelödem	keines	109	103	212
		im Schnittbereich	5	4	9
		auch außerhalb des Schnittbereichs	2	1	3
Tag 14	Hornhautepithelödem	keines	104	87	191
		im Schnittbereich	3	5	8
		auch außerhalb des Schnittbereichs		1	1
		gesamte Hornhaut		1	1

Tabelle 8: Hornhautepithelödem am 1., 7. und 14. Tag postoperativ

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	3,073 ^a	3	,380
	Likelihood-Quotient	3,319	3	,345
	Zusammenhang linear-mit-linear	,228	1	,633
	Anzahl der gültigen Fälle	241		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	,329 ^b	2	,848
	Likelihood-Quotient	,335	2	,846
	Zusammenhang linear-mit-linear	,303	1	,582
	Anzahl der gültigen Fälle	224		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	3,186 ^c	3	,364
	Likelihood-Quotient	3,952	3	,267
	Zusammenhang linear-mit-linear	3,047	1	,081
	Anzahl der gültigen Fälle	201		

a. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,99.

b. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,45.

c. 6 Zellen (75,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,47.

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Tests für das Hornhautepithelödem am 1., 7. und 14. Tag postoperativ. Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten vorhanden. Die p-Werte sind alle höher als 0,09.

4.6 Subjektive Beurteilung der Wirksamkeit

In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass zu jedem Zeitpunkt am häufigsten das Urteil „gut“ über die Prüfmedikationen abgegeben wurde. Es bestehen leichte Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen. In der Gruppe der Patienten, die die Vergleichspräparate erhalten haben, wurde die Wirksamkeit zu einem höheren Anteil auch als nur befriedigend oder sogar ausreichend und mangelhaft beurteilt. In der Gruppe, die Dexamethason-Gentamicin bekommen hat, taucht das Urteil „mangelhaft“ überhaupt nicht auf. Die Urteile „befriedigend“ und „ausreichend“ wurden deutlich seltener vergeben (Abbildung 9 und Tabelle 10). Die subjektive Beurteilung der Wirksamkeit lag am ersten postoperativen Tag bei den Patienten mit Kombinationstherapie bei $1,86 \pm 0,38$ gegenüber $2,06 \pm 0,56$ bei Therapie mit Einzelsubstanzen. Am 7. und am 14. postoperativen Tag lag sie bei Kombinationstherapie bei $1,83 \pm 0,53$ bzw. $1,71 \pm 0,54$ und bei der Vergleichsgruppe bei $2,0 \pm 0,56$ bzw. $1,97 \pm 0,58$.

Diese Unterschiede sind zu jedem der Untersuchungszeitpunkte signifikant (Chi-Quadrat-Tests, Tabelle 11 und Wilcoxon-Tests, Tabelle 12).

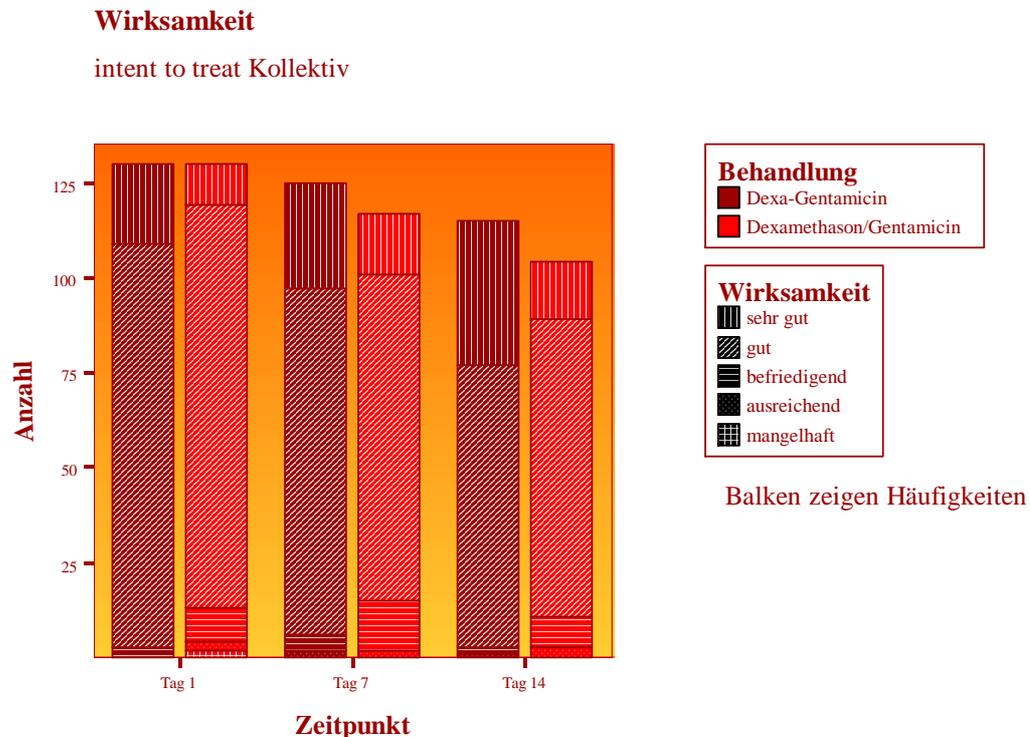


Abbildung 9: Subjektive Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten. Das Urteil „gut“ ist zu jedem Zeitpunkt am häufigsten.

Zeitpunkt	Behandlung	Wirksamkeit	Behandlung		Gesamt
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Tag 1	Wirksamkeit	sehr gut	19	9	28
		gut	101	103	204
		befriedigend	1	5	6
		ausreichend		1	1
Tag 7	Wirksamkeit	sehr gut	27	15	42
		gut	84	79	163
		befriedigend	3	11	14
		ausreichend	2	2	4
Tag 14	Wirksamkeit	sehr gut	36	14	50
		gut	68	71	139
		befriedigend	2	6	8
		ausreichend	1	3	4

Tabelle 10: Subjektive Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten. „gut“ ist der häufigste Urteil.

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	7,221 ^a	3	,065
	Likelihood-Quotient	7,931	3	,047
	Zusammenhang linear-mit-linear	6,800	1	,009
	Anzahl der gültigen Fälle	239		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	7,803 ^b	3	,050
	Likelihood-Quotient	8,127	3	,043
	Zusammenhang linear-mit-linear	5,232	1	,022
	Anzahl der gültigen Fälle	223		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	11,954 ^c	3	,008
	Likelihood-Quotient	12,382	3	,006
	Zusammenhang linear-mit-linear	11,316	1	,001
	Anzahl der gültigen Fälle	201		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,49.

b. 2 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,92.

c. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,87.

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Tests der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten. Die Unterschiede sind zu jeden Untersuchungszeitpunkt signifikant

Statistik für Test^a

Zeitpunkt		Wirksamkeit
Tag 1	Mann-Whitney-U	6310,500
	Wilcoxon-W	13691,500
	Z	-2,527
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,012
Tag 7	Mann-Whitney-U	5291,000
	Wilcoxon-W	12077,000
	Z	-2,449
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,014
Tag 14	Mann-Whitney-U	3886,500
	Wilcoxon-W	9664,500
	Z	-3,434
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 12: Wilcoxon-Test der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten. Die Unterschiede sind zu jedem Zeitpunkt signifikant.

4.7 Subjektive Beurteilung der Verträglichkeit

Ähnliche Ergebnisse wie bei der subjektiven Beurteilung der Wirksamkeit, sind in der Analyse der subjektiven Verträglichkeit zu erkennen. Auch hier überwiegt das Urteil „gut“. Der Anteil der Patienten, die ihr Prüfmedikament mit „sehr gut“ bewertet haben, ist im Vergleich zur Wirksamkeit etwas höher (Abbildung 10). Im Gegensatz zur Wirksamkeit wurde in der Verträglichkeit auch Dexta-Gentamicin zum 3. Untersuchungstermin von einem Patienten als „mangelhaft“ beurteilt. Auch bei der Einschätzung der Verträglichkeit wurden die Bewertungen „befriedigend“, „ausreichend“ und „mangelhaft“ von Patienten unter der Vergleichsmedikation etwas häufiger vergeben, als von den Patienten, die Dexta-Gentamicin erhalten haben (Tabelle 13). Die subjektive Beurteilung der Verträglichkeit lag am ersten postoperativen Tag bei den Patienten mit Kombinationstherapie bei $1,68 \pm 0,56$ gegenüber $1,75 \pm 0,56$ bei Therapie mit Einzelsubstanzen ($p=0,335$). Am 7. und am 14. postoperativen Tag lag sie bei Kombinationstherapie bei $1,68 \pm 0,59$ bzw. $1,65 \pm 0,55$ und bei der Vergleichsgruppe bei $1,84 \pm 0,75$ ($p=0,079$) bzw. $1,73 \pm 0,72$ ($p=0,357$). Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Tabelle 14).

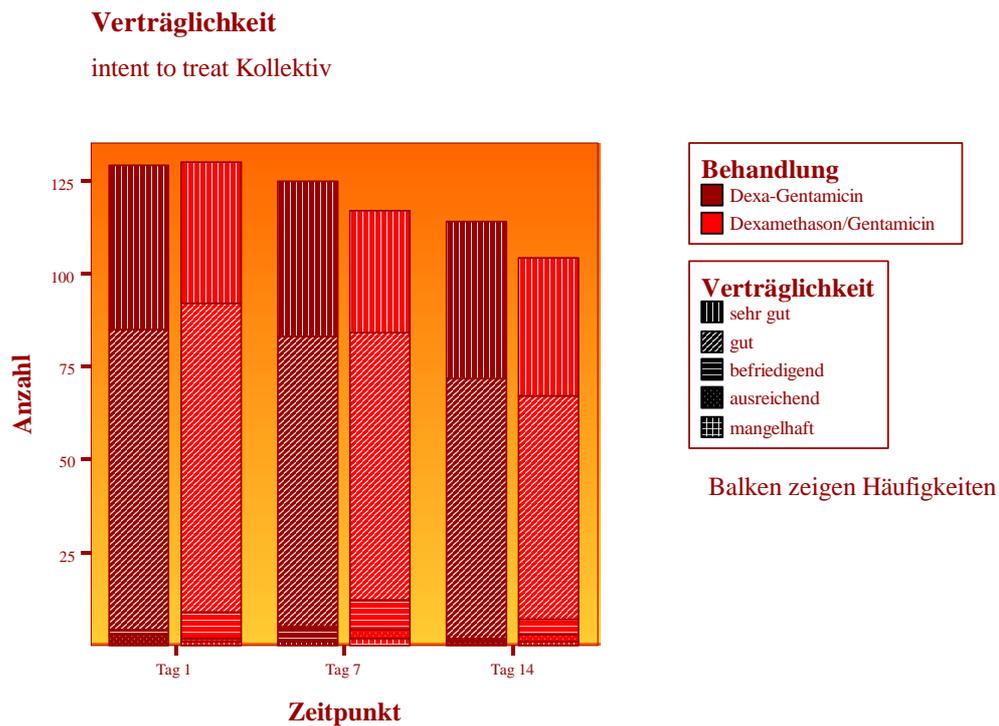


Abbildung 10: Subjektive Beurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen

Zeitpunkt			Behandlung		Gesamt
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Tag 1	Verträglichkeit	sehr gut	42	36	78
		gut	76	76	152
		befriedigend		5	5
		ausreichend	2	1	3
		mangelhaft			
Tag 7	Verträglichkeit	sehr gut	42	32	74
		gut	71	66	137
		befriedigend	2	5	7
		ausreichend		2	2
		mangelhaft	1	2	3
Tag 14	Verträglichkeit	sehr gut	40	35	75
		gut	64	53	117
		befriedigend	1	3	4
		ausreichend	1	2	3
		mangelhaft		1	1

Tabelle 13: Die subjektive Beurteilung der Verträglichkeit durch den Patienten zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen. „gut“ ist der häufigste Urteil

Chi-Quadrat-Tests

Zeitpunkt		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Tag 1	Chi-Quadrat nach Pearson	5,778 ^a	3	,123
	Likelihood-Quotient	7,716	3	,052
	Zusammenhang linear-mit-linear	,931	1	,335
	Anzahl der gültigen Fälle	238		
Tag 7	Chi-Quadrat nach Pearson	4,797 ^b	4	,309
	Likelihood-Quotient	5,615	4	,230
	Zusammenhang linear-mit-linear	3,077	1	,079
	Anzahl der gültigen Fälle	223		
Tag 14	Chi-Quadrat nach Pearson	2,992 ^c	4	,559
	Likelihood-Quotient	3,421	4	,490
	Zusammenhang linear-mit-linear	,848	1	,357
	Anzahl der gültigen Fälle	200		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,49.

b. 6 Zellen (60,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,96.

c. 6 Zellen (60,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,47.

Tabelle 14: Chi-Quadrat-Tests für die subjektive Beurteilung der Verträglichkeit. Die Unterschiede sind zu jeden Untersuchungszeitpunkt nicht signifikant.

4.8 Messung der Compliance

Die Applikationsflaschen wurden am Ende der Untersuchung gesammelt und gewogen, um die genaue tatsächliche Applikationsmenge zu messen. Der Patient wurde als Non-compliant eingestuft, wenn die Restfüllmenge von der für den geplanten Tropfplan notwendigen Menge entschieden abweicht. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Compliance in den beiden Behandlungsgruppen. Alle Patienten wurden als compliant eingestuft.

4.8.1 Zielscheibentest

In Tabelle 15 ist dargestellt wie viele Patienten zu jedem Termin das „Ziel“ getroffen haben und wie viele nicht. Außerdem ist in Tabelle 15 zu sehen wie viele Patienten zu den verschiedenen Untersuchungsterminen 0 mal, 1 mal, 2 mal oder 3 mal getroffen haben. Es ist zu erkennen, dass die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nur sehr gering ausfallen und sind nicht signifikant. In Abbildung 11 ist zu sehen, dass sich die mittlere Anzahl von Treffern in den verschiedenen Behandlungsgruppen ebenfalls nicht wesentlich unterscheidet. Auch über die Zeit ist keine große Variation der Trefferquote zu beobachten. In Tabelle 16 ist dargestellt wie viele Tropfen der Prüfmedikation die Patienten aus der Applikationsflasche gedrückt haben.

Die manuellen Fähigkeiten der Patienten scheinen keine größeren Schwierigkeiten zu machen, da deutlich zu erkennen ist, dass in den meisten Fällen nur genau ein Tropfen aus der Flasche appliziert wurde. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind nicht erkennbar so kann angenommen werden, dass die Ergebnisse auch zu den verschiedenen Zeitpunkten keine größeren Differenzen aufweisen.

In Tabelle 17 ist dargestellt in welcher Position die Patienten sich die Augentropfen im häuslichen Bereich applizierten. Auch hier ist festzustellen, dass nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bestehen und diese Unterschiede sind ebenfalls nicht signifikant.

Abbildung 12 und Tabelle 18 zeigen wie viele der Patienten fremde Hilfe zur Anwendung der Therapie in Anspruch genommen haben. Auch hier bestehen keine signifikanten Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen.

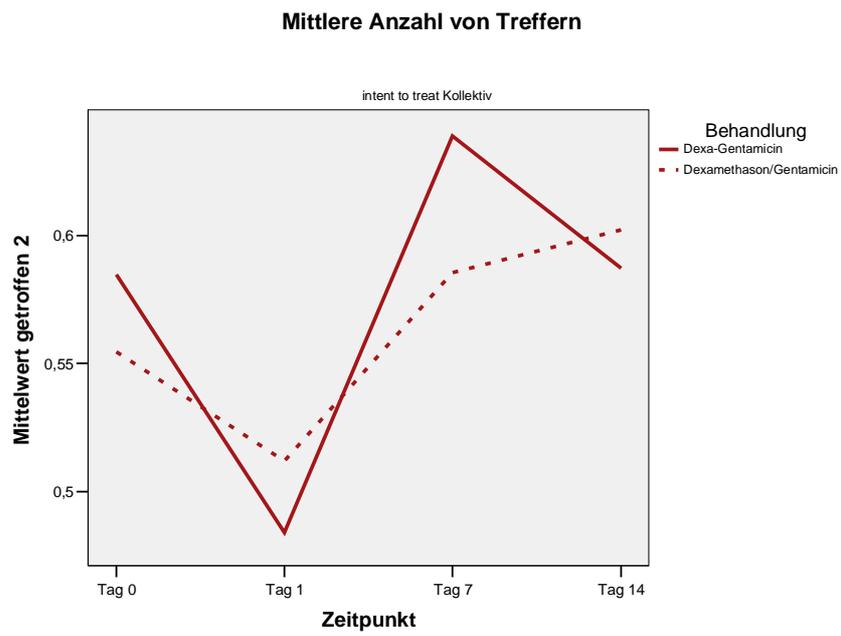


Abbildung 11: Die mittlere Anzahl der Treffer bei dem Zielscheibentest.

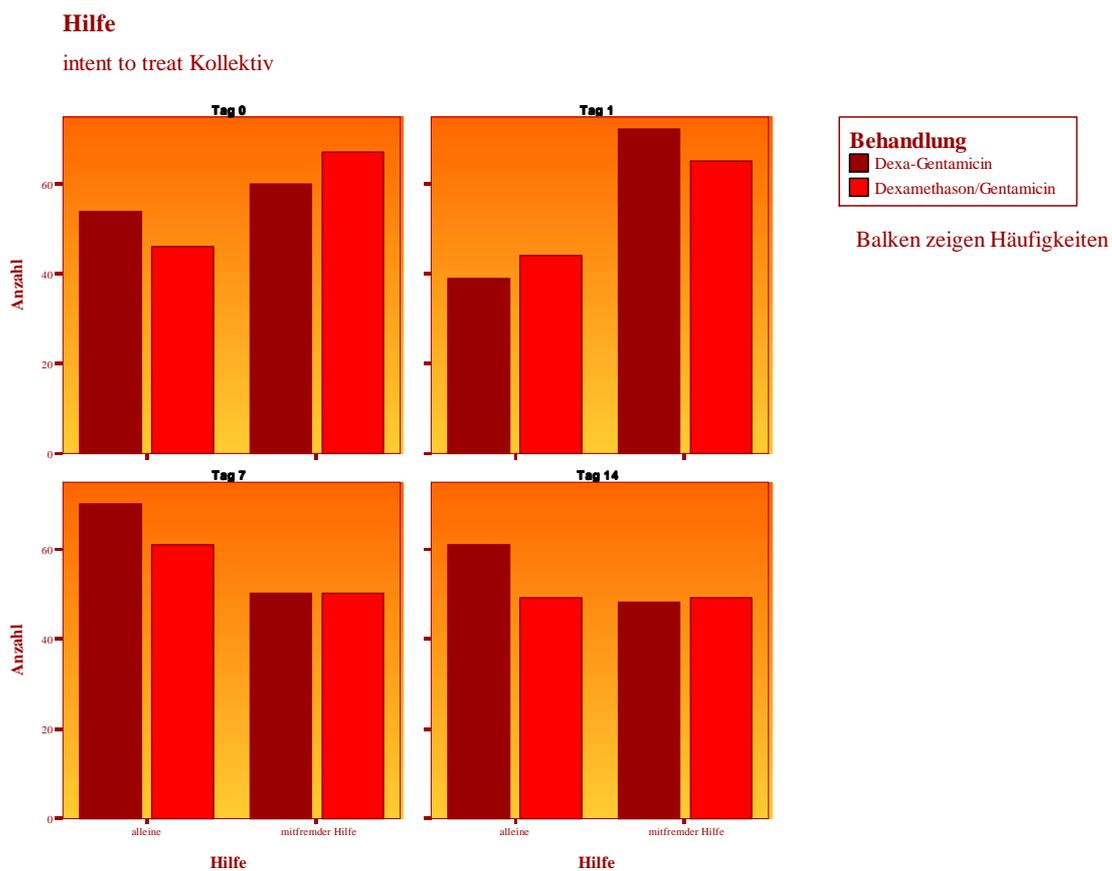


Abbildung 12: Applizierung der Therapie mit bzw. ohne fremde Hilfe. Es sind keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zeitpunkt			Behandlung	
			Dexa- Gentamicin	Dexamethaso n/Gentamicin
Tag 0	getroffen	nein	81	75
	1	ja	42	45
	getroffen	nein	54	56
	2	ja	69	64
	getroffen	nein	49	50
	3	ja	74	70
Tag 1	getroffen	nein	80	73
	1	ja	41	45
	getroffen	nein	65	61
	2	ja	56	57
	getroffen	nein	66	64
	3	ja	55	54
Tag 7	getroffen	nein	63	51
	1	ja	53	54
	getroffen	nein	43	46
	2	ja	72	59
	getroffen	nein	39	43
	3	ja	76	62
Tag 14	getroffen	nein	51	53
	1	ja	55	40
	getroffen	nein	43	39
	2	ja	62	53
	getroffen	nein	42	36
	3	ja	63	56

Tabelle 15: Die Treffgenauigkeit am 0., 1., 7. und 14. Tag ermittelt mit den Zielscheibentest. Es fallen nur geringe Unterschiede auf. Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nicht signifikant.

Zeitpunkt			Behandlung		Gesamt	
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin		
Tag 0	Anzahl der Tropfen 1	1	115	110	225	
		2	3	7	10	
		3	3	1	4	
		4	2	2	4	
	Anzahl der Tropfen 2	1	118	109	227	
		2	2	8	10	
		3	3	2	5	
	Anzahl der Tropfen 3	1	118	109	227	
		2	4	9	13	
		3	1	2	3	
	Tag 1	Anzahl der Tropfen 1	1	103	106	209
			2	15	6	21
3			2	4	6	
4			1	2	3	
Anzahl der Tropfen 2		1	112	108	220	
		2	6	9	15	
		3	3	1	4	
Anzahl der Tropfen 3		1	110	107	217	
		2	9	7	16	
		3	1	3	4	
		4	1	1	2	
Tag 7		Anzahl der Tropfen 1	1	106	95	201
	2		7	6	13	
	3		1	3	4	
	4		1	1	2	
	0		1		1	
	Anzahl der Tropfen 2	1	108	102	210	
		2	7	2	9	
		3		1	1	
	Anzahl der Tropfen 3	1	109	102	211	
		2	6	2	8	
		3		1	1	
		0	1		1	
Tag 14	Anzahl der Tropfen 1	1	97	78	175	
		2	7	10	17	
		3	1	4	5	
		0	1	1	2	
	Anzahl der Tropfen 2	1	94	90	184	
		2	9	1	10	
		3	2	1	3	
	Anzahl der Tropfen 3	1	96	88	184	
		2	8	4	12	
		3	1		1	
		2	1		1	
		7		1	1	

Tabelle 16: Anzahl der Tropfen der Prüfmedikation, die die Patienten aus der Applikationsflasche gedrückt haben bei dem Zielscheibentest am 0., 1., 7. und 14. Tag.

Zeitpunkt			Behandlung		Gesamt
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Tag 0	Position	stehend	36	23	59
		sitzend	74	79	153
		liegend	12	16	28
Tag 1	Position	stehend	29	20	49
		sitzend	78	79	157
		liegend	11	15	26
Tag 7	Position	stehend	35	23	58
		sitzend	69	72	141
		liegend	10	11	21
Tag 14	Position	stehend	32	22	54
		sitzend	62	62	124
		liegend	8	9	17

Tabelle 17: Die Position der Patienten bei der Applikation der Therapie. Der größte Teil der Patienten hat die Tropfen im Sitzen appliziert. Zwischen den beiden Gruppen besteht keine signifikante Unterschiede.

Zeitpunkt			Behandlung		Gesamt
			Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Tag 0	Hilfe	alleine	48	38	86
		mitfremder Hilfe	59	67	126
Tag 1	Hilfe	alleine	34	38	72
		mitfremder Hilfe	72	65	137
Tag 7	Hilfe	alleine	65	56	121
		mitfremder Hilfe	50	50	100
Tag 14	Hilfe	alleine	57	44	101
		mitfremder Hilfe	48	49	97

Tabelle 18: Applizierung der Therapie mit bzw. ohne fremde Hilfe. Es sind keine signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen

4.8.2 Auswertung des Fragebogens zur Compliance

Mit einer gerichteten Patientenbefragung in Form eines Interviews (Compliancebogen) wurden gezielt Fragen zur Ermittlung der Compliance gestellt.

Die Patienten wurden zu beiden postoperativen Untersuchungsterminen über die regelmäßige Anwendung des Prüfpräparates befragt. Aus Tabelle 19 und 20 ist herauszulesen, wie oft die Patienten die Prüfmedikation in der 1. und 2. Woche verwendet haben. Erwartungsgemäß haben in der ersten Woche die meisten der Patienten die Prüfmedikation fünf mal am Tag angewendet. In der Gruppe, die Dexamethason/Gentamicin erhalten hat waren das 113 Patienten; in der anderen Gruppe 104. Insgesamt haben also 217 die Prüfmedikation ordnungsgemäß angewendet. Insgesamt 3 Patienten haben die Prüfmedikation 6 mal täglich angewendet. Unterschiede in den Behandlungsgruppen sind nicht zu erkennen.

Wann tropfen Sie die Medikamente? (Tag 7) * Behandlung Kreuztabelle

Anzahl		Behandlung		Gesamt
		Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Wann tropfen Sie die Medikamente? (Tag 7)	5 mal täglich	113	104	217
	6 mal täglich	1	2	3
Gesamt		114	106	220

Tabelle 19: Anwendungshäufigkeit der Augentropfen am 7. Tag postoperativ. Die meisten Patienten haben die Prüfmedikation ordnungsgemäß angewendet.

Wann tropfen Sie die Medikamente? (Tag 14) * Behandlung Kreuztabelle

Anzahl		Behandlung		Gesamt
		Dexa-Gentamicin	Dexamethason/Gentamicin	
Wann tropfen Sie die Medikamente? (Tag 14)	5 mal täglich	1	4	5
	3 mal täglich	90	73	163
	6 mal täglich	10	9	19
	4 mal täglich	1	0	1
Gesamt		102	86	188

Tabelle 20: Anwendungshäufigkeit der Augentropfen am 14. Tag postoperativ. Die meisten Patienten haben die Prüfmedikation ordnungsgemäß angewendet

Auch in der 2. Woche wurde die Prüfmedikation vom Großteil der Patienten angewendet wie es im Prüfplan vorgesehen war. 90 der Patienten, die Dexamethason/Gentamicin erhalten haben, gaben an die Prüfmedikation 3 mal täglich angewendet zu haben. Unter dem Vergleichspräparat waren es 73 Patienten. 5 Patienten haben die Prüfmedikation weiterhin 5 mal täglich

genommen. Außerdem haben 19 Patienten die Medikation 6 mal und 1 Patient 4 mal täglich appliziert.

Desweiteren wurden die Patienten durch Analogskalen nach Schwierigkeiten bei der Anwendung der Augentropfen, nach Beeinträchtigungen durch die Häufigkeit der Anwendung und nach dem Empfinden der Verabreichung der Augentropfen befragt. Diese Variablen wurden mittels des Wilcoxon-Test auf Lageunterschiede getestet. Die Ergebnisse dieses Tests sind für die 1. Woche in Tabelle 21 und für die 2. Woche in Tabelle 22 dargestellt.

Zwischen beiden Gruppen gab es bezüglich der Schwierigkeit der Anwendung der Therapie keine signifikanten Unterschiede (am 7.Tag bei der Kombinationstherapie 1 ± 1 , am 14.Tag $0,45\pm 1,13$, in der Gruppe mit der Vergleichsmedikation 1 ± 1 bzw. $0,39\pm 0,94$, $p=0,842$ bzw. $P=0,608$).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der Beeinträchtigung durch die Häufigkeit der Anwendung ($0,37\pm 0,92$ bzw. $0,0\pm 1,0$ in der Gruppe, die die Kombinatiospräparat erhalten hat und $1,1\pm 2,26$ bzw. $1,0\pm 1,0$ in der Gruppe, die die Monopräparate erhalten hat, $p=0,03$).

Statistik für Test^a

	Hatten Sie Schwierigkeiten bei der Anwendung der Augentropfen? (Tag 7)	Beeinträchtigt Sie die Häufigkeit der Anwendung? (Tag 7)	Wie empfinden Sie die Verabreichung der Augentropfen? (Tag 7)
Mann-Whitney-U	6135,500	5222,000	5462,000
Wilcoxon-W	11913,500	12008,000	12248,000
Z	-,199	-2,589	-1,608
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,842	,010	,108

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 21: Wilcoxon-Test über die Beeinträchtigung der Patienten durch die Häufigkeit der Anwendung der Augentropfen am 7. Tag postoperativ. Die Beeinträchtigung durch die Häufigkeit der Anwendung ist in der 1. Woche, wo die Patienten 5x tropfen sollen, signifikant

Statistik für Test^a

	Hatten Sie Schwierigkeiten bei der Anwendung der Augentropfen? (Tag 14)	Beeinträchtigt Sie die Häufigkeit der Anwendung? (Tag 14)	Wie empfinden Sie die Verabreichung der Augentropfen? (Tag 14)
Mann-Whitney-U	4791,000	4425,000	4281,500
Wilcoxon-W	9162,000	10096,000	9952,500
Z	-,513	-1,832	-1,677
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,608	,067	,093

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 22: Wilcoxon-Test über die Beeinträchtigung der Patienten durch die Häufigkeit der Anwendung der Augentropfen am 14. Tag postoperativ. Keine von den Parametern ist signifikant.

4.9 Unerwünschte Ereignisse

Es wurden keinerlei schwere unerwünschte Ereignisse verzeichnet.

4.10 Weitere Analysen

4.10.1 Applanatorische Augeninnendruckmessung

Der Mittelwert des Augeninnendrucks betrug präoperativ $16,2 \pm 2,6$ mmHg in der Gruppe, die das Kombinationspräparat bekommen hat und $16,1 \pm 2,8$ mmHg in der Vergleichsgruppe. Am ersten, 7. und 14. postoperativen Tag betrug der Augeninnendruck $15,0 \pm 4,1$ mmHg, $13,5 \pm 2,9$ mmHg bzw. $13,9 \pm 2,9$ mmHg in der Gruppe, die das Kombinationspräparat bekommen hat und $14,6 \pm 4,0$ mmHg, $12,8 \pm 2,8$ mmHg bzw. $13,0 \pm 3,1$ mmHg in der Gruppe, die Monosubstanzen applizierten. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen zu den verschiedenen Untersuchungsterminen (Tabelle 25). In Abbildung 13 ist der Verlauf des applanatorischen Augeninnendrucks dargestellt. In Tabelle 26 sind die Werte des Augeninnendrucks zu jedem Zeitpunkt und für die beiden Behandlungsgruppen getrennt dargestellt.

Statistik für Test^a

Zeitpunkt		Augeninnendruck
Tag 0	Mann-Whitney-U	7273,500
	Wilcoxon-W	14533,500
	Z	-,086
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,931
Tag 1	Mann-Whitney-U	6882,500
	Wilcoxon-W	14022,500
	Z	-,594
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,552
Tag 7	Mann-Whitney-U	5289,000
	Wilcoxon-W	11175,000
	Z	-1,928
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,054
Tag 14	Mann-Whitney-U	4186,500
	Wilcoxon-W	8651,500
	Z	-2,058
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,040

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 25: Wilcoxon-Tests für der Augeninnendruck am 0., 1., 7. und 14. Tag. Es sind keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Verlauf des Augeninnendrucks

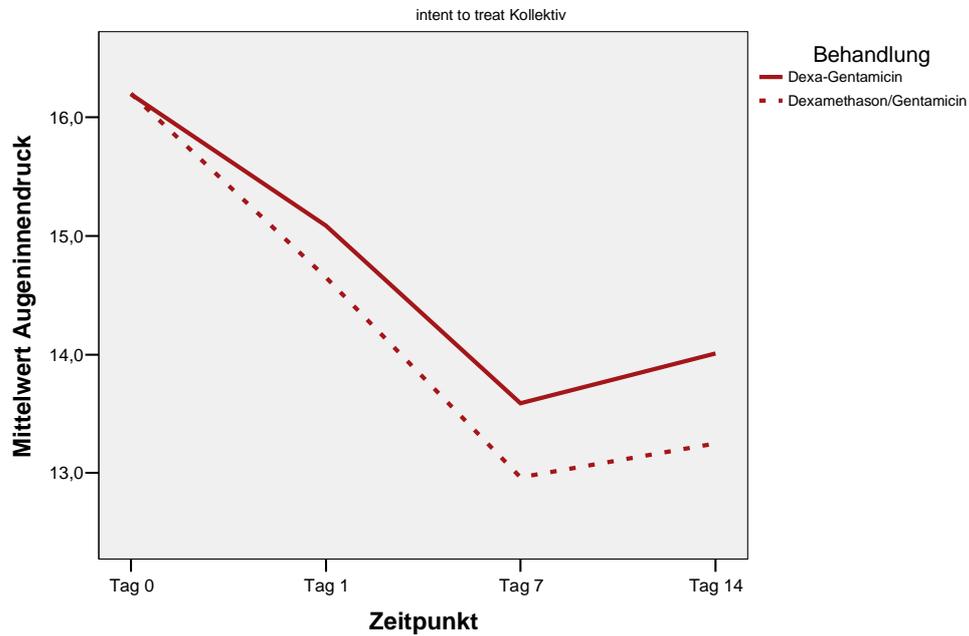


Abbildung 13: Verlauf des Augeninnendrucks am 0., 1., 7. und 14. Tag

Zeitpunkt			Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Tag 0	Dexa-Gentamicin	Augeninnendruck	123	16,2	10,0	23,0	2,6
	Dexamethason/	Augeninnendruck	120	16,1	10,0	22,0	2,8
Tag 1	Dexa-Gentamicin	Augeninnendruck	123	15,0	5,0	30,0	4,1
	Dexamethason/	Augeninnendruck	120	14,6	8,0	34,0	4,0
Tag 7	Dexa-Gentamicin	Augeninnendruck	123	13,5	8,0	20,0	2,9
	Dexamethason/	Augeninnendruck	120	12,8	8,0	20,0	2,8
Tag 14	Dexa-Gentamicin	Augeninnendruck	123	13,9	8,0	23,0	2,9
	Dexamethason/	Augeninnendruck	120	13,0	7,0	20,0	3,1

Tabelle 26: Die Werte des Augeninnendrucks zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen

4.10.2 Visus

Der Mittelwert der korrigierten Sehschärfe betrug $0,44 \pm 0,21$ präoperativ in der Gruppe, die das Kombinationspräparat bekommen hat und $0,45 \pm 0,20$ in der Gruppe, die Monosubstanzen erhalten haben. Am ersten postoperativen Tag steigt die Sehschärfe auf $0,79 \pm 0,28$ in der Gruppe, die das Kombinationspräparat bekommen hat und auf $0,79 \pm 0,24$ in der Gruppe, die Monosubstanzen erhalten haben. Zu den Zeitpunkten 7. postoperativer Tag bzw. 14. Tag betrug die Sehschärfe $0,99 \pm 0,24$ bzw. $1,02 \pm 0,23$ in der Gruppe, die das Kombinationspräparat appliziert hat. In der Vergleichsgruppe betrug der Visus zu den beiden Zeitpunkten $0,96 \pm 0,21$ bzw. $1,01 \pm 0,20$ (Abbildung 14). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen zu den verschiedenen Untersuchungsterminen (Wilcoxon-Test Tabelle 27 und 28).

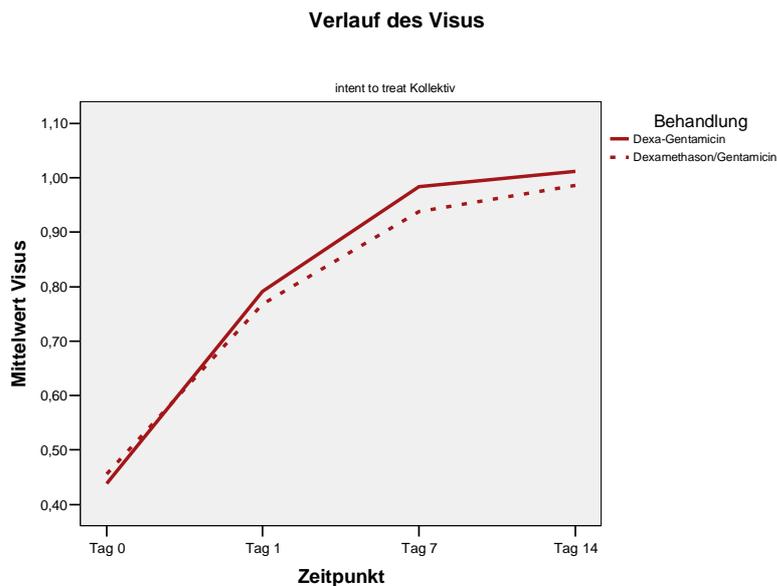


Abbildung 14: Verlauf des Visus zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen

Zeitpunkt			Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
Tag 0	Dexa-Gentamicin	Visus	123	,44	,08	1,00	,21
	Dexamethason/	Visus	120	,45	,00	1,00	,20
Tag 1	Dexa-Gentamicin	Visus	123	,79	,10	1,50	,28
	Dexamethason/	Visus	120	,79	,20	1,25	,24
Tag 7	Dexa-Gentamicin	Visus	123	,99	,20	1,25	,24
	Dexamethason/	Visus	120	,96	,20	1,25	,21
Tag 14	Dexa-Gentamicin	Visus	123	1,02	,30	1,25	,23
	Dexamethason/	Visus	120	1,01	,40	1,25	,20

Tabelle 27: Die Sehschärfe zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen

Statistik für Test^a

Zeitpunkt		Visus
Tag 0	Mann-Whitney-U	6980,000
	Wilcoxon-W	14240,000
	Z	-,302
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,763
Tag 1	Mann-Whitney-U	7134,000
	Wilcoxon-W	14274,000
	Z	-,123
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,902
Tag 7	Mann-Whitney-U	5513,000
	Wilcoxon-W	11399,000
	Z	-1,639
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,101
Tag 14	Mann-Whitney-U	4652,500
	Wilcoxon-W	9117,500
	Z	-,973
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,330

a. Gruppenvariable: Behandlung

Tabelle 28: Wilcoxon-Test für die Sehschärfe zu jedem Zeitpunkt für die beiden Behandlungsgruppen. Es sind keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen

4.10.3 Implantierte Intraokularlinse

Es wurde bei 46 Patienten, in der Gruppe die die Prüfmedikation als Monopräparat erhalten hat, eine PMMA-HKL implantiert, bei den anderen 77 Patienten wurde eine faltbare Intraokularlinse implantiert. Bei der Gruppe, die die Vergleichsmedikation erhalten hat, wurde bei 45 Patienten eine PMMA-HKL implantiert und bei 75 Patienten wurden faltbare Intraokularlinsen implantiert. Somit waren beide Behandlungsgruppen bezüglich der Operationstechnik sowie der implantierten IOL vergleichbar.

Die Operationen wurden hauptsächlich von einem erfahrenen Operateur durchgeführt (insgesamt beteiligten sich 5 erfahrene Operateure. Es gab keine Unterschiede in den beiden Gruppen bezüglich der Verteilung der Operateure).

5 Diskussion

Die Compliance bzw. Non-Compliance der Patienten sind sehr entscheidend für den Erfolg der Therapie. Es wird erwartet, dass die Patienten, die die Kombinationstherapie erhalten gegenüber den anderen Patienten, die beide Arzneimittel als Monosubstanzen applizieren, Vorteile haben.

Obwohl beide Behandlungsregime von den Inhaltsstoffen her gleich sind, erfordert die Kombinationstherapie bei gleichen Applikationsintervallen weniger Aufwand in der Handhabung. Aus der Literatur (2,5,15,27,30,41,43,44) ist bekannt, dass die Compliance in einem hohen Ausmaß von der Einnahmehäufigkeit des Arzneimittels abhängt. Bei einer Dosiervorgabe von vier Einnahmen pro Tag liegt die Rate der Falschanwendungen bei ca. 70%. 25% bis 50% der vorgeschriebenen Medikation wird nicht angewandt. Ferner ist bekannt, dass die Compliance bei Augentropfen generell nur mit 42% angesetzt wird und damit von dem Ziel, eine über 80%ige Compliance zu erreichen, weit entfernt ist

Die Non-Compliance schränkt den Therapieerfolg ein und stellt ihn in Frage. Das Ausmaß der Folgen hängt von der Art und vom Umfang der Compliancestörung und von der Erkrankung ab. Aus den bisherigen Untersuchungen ergibt sich aber ziemlich konstant, dass wahrscheinlich 40-60% aller Patienten ärztliche Anweisungen auf die eine oder andere Weise nicht einhalten (29).

Im Gegensatz zur oralen Medikation in der Allgemeinmedizin kommt der Patientencompliance in der Ophthalmologie eine besondere Bedeutung zu, die durch die topische Anwendung am Auge bedingt ist (46). In der Regel empfindet der Patient die Anwendung von Augentropfen oder Augesalben als kompliziert und unangenehm, so dass bereits hier eine gewisse Hemmschwelle vorhanden ist (28).

Grundsätzlich ist die getrennte Gabe verschiedener Pharmaka wünschenswert. Damit besteht die Möglichkeit, rational und individuell dosiert zu therapieren. Am Auge liegen die Verhältnisse insofern anders, als nur etwa 50 Mikroliter in dem Bindehautsack als Tropfen unterzubringen zu sind und der zweite Tropfen den vorherigen verdrängt, bevor dieser resorbiert wird (1). Dies gilt vor allem für entzündete Augen, bei denen der vermehrte Tränenfluß ohnehin die Aufnahmefähigkeit des Konjunktivalsackes beeinträchtigt.

Verschiedene Substanzen in separaten Tropfen machen häufige Anwendungen erforderlich, die zu einer reduzierten Compliance führen, so den gewünschten Erfolg in Frage stellen (11). Ein anderer Vorteil wird darin gesehen, dass bei Kombinationspräparaten mögliche Inkompatibilitätsreaktionen ausgeschlossen werden können, wie sie bei der gleichzeitigen Verabreichung von zwei verschiedenen Präparaten beschrieben wurden. Außerdem ist die Konservierungsmittelbelastung bei der Applikation von zwei getrennten Präparaten nicht unerheblich und wird durch den Einsatz einer fixen Wirkstoffkombination minimiert (2). Zusätzlich erhöht sich durch eine häufigere Applikation von Augentropfen das Risiko, sich durch den Kontakt das Auge mit der Tropfflasche zu verletzen oder durch Keimübertragung zu infizieren. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die gleichzeitige Verabreichung von zwei einzelnen Monopräparaten im Vergleich zu den Kombinationpräparaten mit erhöhten Arzneimittelkosten verbunden ist (Eine Flasche Dexa-Gentamicin AT kostet 13,80 €, eine Flasche Dexa AT 12,75 € und eine Flasche Gentamicin AT 11,72 €. Somit ergeben sich für einen Patienten, der mit Monopräparaten behandelt wird, Gesamtkosten von 24,47 €. Der Betrag ist in unserem Fall um 10,67 € höher als bei der Behandlung mit einem Kombinationspräparat).

Neben dem in dieser Studie zur Anwendung kommenden Laser-Flare-Photo-Meter FM-500, das mit einem Dioden-Laser arbeitet, gibt es ein etwas aufwändigeres Laser-Flare-Cell-Meter FM-1000 mit He-Ne Laser. Wie Nguyen et al (25) zeigten, sind jedoch die Ergebnisse beider Geräte bei Augen mit leichter bis deutlicher Störung der Blut-Kammerwasser-Schranke vergleichbar.

Normalwerte des Tyndall's sind von verschiedenen Autoren ermittelt worden. In Abhängigkeit vom Alter fanden Herbolt (1992) Werte von $3,5 \pm 0,82$ Ph/ms bis $5,5 \pm 1,2$ Ph/ms, Sawa et al. (34) 4,2 bis 6,2 Ph/ms und Shah et al. (37) mit letzteren vergleichbare Werte. Gegenüber Normalaugen war der Tyndallwert von Augen, die gerade vor einer Katarakt-OP standen, leicht auf $7,3 \pm 3,4$ Ph/ms erhöht (13). Eine Erklärung liegt darin, dass der Tyndall in Mydriasis gemessen wurde.

Tabelle 28 zeigt den Verlauf des Tyndallwertes nach Katarakt-Extraktion in der Literatur. Man kann erkennen, dass der Tyndallwert postoperativ ansteigt und dann kontinuierlich abfällt. Während Stoldt et al (38) einen Abfall des Tyndallwertes schon am 3. postoperativen Tag beschreibt, gibt Hille et al (16) eine Reduktion des Tyndallwertes auf die Ausgangswerte erst in der 3. Woche postoperativ an. Unsere Untersuchungen zeigen, dass der Tyndallwert bis zum 7. Tag postoperativ ansteigt, danach kommt es zum kontinuierlichen Abfall. Einen ähnlichen Verlauf des Tyndallwertes beschreibt Schmidl et al (36), hier steigt der Tyndallwert

bis zum 4. bzw. 5. postoperativen Tag (postoperative Therapie mit Flurbiprofen) und erst dann kommt es zum kontinuierlichen Abfall des Tyndallwertes. Am 12.-14. Tag postoperativ sind die Tyndallwerte immer noch höher als der Ausgangspunkt. Eine Erklärung zu diesen verschiedenen Angaben in der Literatur liegt darin, dass in den genannten Publikationen verschiedene Medikamente operativ sowie postoperativ eingesetzt worden sind, wodurch die Wiederherstellung der Blut-Kammerwasser-Schranke beeinflusst wird.

Bezüglich weiterer Einflussfaktoren auf den Tyndallwert wie z.B. unterschiedliche Spüllösungen (38), unterschiedliche Operationstechniken (14,45), verschiedene Operateure und eventuell unterschiedliche implantierte Intraokularlinsen spielen in unseren Ergebnissen keine Rolle. Beide Gruppen waren hinsichtlich der o. g. Faktoren vergleichbar.

Vor der eigentlichen Analyse der Wirksamkeitsparameter wurden die Behandlungsgruppen auf Homogenität bezüglich der Variablen Alter, Geschlecht, Blutdruck und Herzfrequenz untersucht. Gruppenunterschiede waren dabei nicht zu erkennen.

In dieser Studie gab es keine Unterschiede bezüglich der Compliance in den beiden Behandlungsgruppen. Bei einer zu kurzen Applikationsdauer, wie im vorliegenden Fall von 14 Tagen, ist noch keine wesentliche Nachlässigkeit des Patienten in der Applikation der Tropfen zu erwarten. Eine Katarakt-Operation ist offensichtlich ein einschneidendes Ereignis, dass die Patienten dazu bringt, eine Therapie zumindest in den ersten zwei Wochen suffizient fort zu führen.

Durch den Zielscheibentest haben wir die manuellen Fähigkeiten sowie Anzahl der applizierten Tropfen pro Tropfversuch überprüft. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt und bei jedem Versuch beträgt der Anteil der Patienten, die nur einen Tropfen der Prüfmedikation verwenden über 90%. Die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sind gering und vergleichbar, somit kann davon ausgegangen werden, dass auch die Applikationsgenauigkeit bei beiden Gruppen gleich gewesen ist.

Bei einer zu kurzen Applikationsdauer, wie im vorliegenden Fall von 14 Tagen, ist noch keine wesentliche Nachlässigkeit des Patienten in der Applikation der Tropfen zu erwarten. Eine Katarakt-Operation ist ein einschneidendes Ereignis, dass die Patienten dazu bringt, eine Therapie zumindest in den ersten zwei Wochen suffizient fort zu führen.

Die Ergebnisse der Studie liefern den statistischen Beweis, dass durch die Verwendung des kombinierten Präparats Dexamethason-Gentamicin eine Verbesserung der Entzündungsparameter,

gemessen anhand des Tyndallwertes und qualitativer Spaltlampenbefunde, erreicht wird. Der Hauptzielparameter, der Tyndallwert, ist zu den wesentlichen Untersuchungszeitpunkten (zum 7. und zum 14. Tag nach der Operation) signifikant, wobei die Tyndallwerte in der Gruppe, die die Vergleichspräparate erhalten hat, höher sind.

Darüber hinaus kann in der vorliegenden Stichprobe auch bezüglich der Bindehautinjektionen und subjektive Beurteilung der Patienten eine deutlich bessere Wirkung für die Gruppe derjenigen Patienten, die das kombinierte Präparat erhalten haben, gezeigt werden.

Trotz dem die Patienten in den beiden Versuchsgruppen hinsichtlich der Compliance und Handhabung gleich waren, wurde eine bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie im Vergleich mit der Monotherapie nachgewiesen. Patienten haben durch die Kombinationstherapie deutliche Vorteile gegenüber denen, die beide Arzneimittel als Monosubstanzen applizierten. Ein großer Vorteil besteht in dem fehlenden Auswasch-Effekt bei der Kombinationstherapie. Es ist zu bedenken, dass Augenarzneimittel nicht einfach nacheinander verabreicht werden können. Bei Augentropfen ist einerseits das geringe Fassungsvermögen des Bindehautsackes und andererseits das Auswaschen der Erstmedikation durch Instillation eines nachfolgenden Präparates zu berücksichtigen

Außerdem besteht bei der Monotherapie die Gefahr, dass die an zweiter Stelle applizierten Augentropfen verwässert werden und dadurch ihre Wirkung nicht wie gewünscht entfalten können (durch die verminderte therapeutische Konzentration). Bei der Kombinationstherapie besteht durch die erhöhte Konzentration eine bessere Penetration der HH-Epithel-Barriere und dadurch entsteht ein stärkerer Effekt (eine Untersuchung bezüglich der Medikamentenkonzentration in der Kammerwasser und Penetration durch die Hornhaut fand in unserer Studie nicht statt).

Durch die fixe Kombination in einer Applikation entsteht eine größere therapeutische Sicherheit, eine solche Therapiemöglichkeit sollte daher für ophthalmologische Patienten erhalten bleiben.

Tabelle 28: Verlauf der Tyndallwerte prä- und postoperativ nach Katarakt-Extraktion in Photonen-Counts/ms in verschiedenen Puplicationen.

	Präoperativ	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 7	3 Woche
Stoldt et al (38)	6,5±2,3	15,1±7,04		8,8±5,35		
Hessemer et al (14)	10,7±2,4	12,2±1,6		11,5±1,2	13,3±1,3	
Tomida et al (42)	7,59±4,87	9,7±2,94	9,2±2,94			
Willwerth et al (45)	5,8±2,4	24,8±14,8	21,4±11,9	24,5±13,3		
Hinkelmann et al (17)	6,2±3,4	11,9±11	12,7±10,9	11,5±10,6		
Hille et al (16)	10,3±23,9	15,0±10,6	16,5±9,7			11,8±6,5

6 Praktische Schlussfolgerungen

Kombinationspräparate sind aus pharmakologischer Sicht in der Augenheilkunde sinnvoll.

Die Kombinationpräparate bei Augenarzneimitteln bieten folgende Vorteile gegenüber der Verabreichung mehrere Monopräparate:

- Eine bessere Wirksamkeit durch erreichte hohe therapeutische Konzentrationen mit lang anhaltender Wirkung durch fehlenden Auswascheffekt.
- Warteperioden sind bei Kombinationspräparaten nicht zu berücksichtigen. Diese sind bei Monopräparaten erforderlich, um sicherzustellen, dass das erste Arzneimittel nicht durch die Verabreichung eines zweiten Präparates aus dem Auge gespült wird.
- Die Konservierungsmittelbelastung ist bei der Applikation von zwei getrennten Präparaten nicht unerheblich und wird durch den Einsatz einer fixen Wirkstoffkombination minimiert.
- Das Risiko, sich durch den Kontakt des Auges mit der Tropfflasche zu verletzen oder durch Keimübertragung zu reinfizieren, erhöht sich durch die Anwendungshäufigkeit verschiedener Monopräparate.

- Bei Kombinationspräparaten können mögliche Inkompatibilitätsreaktionen ausgeschlossen werden, wie sie bei der gleichzeitigen Verabreichung von zwei verschiedenen Präparaten beschrieben wurden.
- Es wird eine bessere Compliance durch Gabe eines einzelnen Präparates erzielt als bei der Gabe mehrere Präparate und die vorgegebene Dosierungsschemata werden bei Kombinationspräparaten aufgrund der einfache Handhabung im allgemeinen besser befolgt als bei der Verabreichung der einzelnen Monopräparate.
- Die gleichzeitige Verabreichung von zwei einzelnen Monopräparaten ist im Vergleich zur Kombinationpräparaten auch mit erhöhten Arzneimittelkosten verbunden.

Die Auswirkung der Verabreichung kombinierte Monopräparate bezüglich der Wirksamkeit zeigen, dass Kombinationspräparate einen wesentlichen Beitrag zu Arzneimittelsicherheit leisten. Für die ärztliche Praxis stellen topische Präparate in fester Kombination nach wie vor unverzichtbare Therapeutika dar und müssen weiterhin verfügbar sein.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Behrens-Baumann W
"Ist die fixe Kombination Kortikosteroid/Antibiotikum am Augen indiziert?"
Z Prakt Augenheilkd 1995; 16: 361
- [2] Burns E, Mulley GP
"Practical problems with eye-drops among elderly ophthalmology outpatient"
Age and Aging 1992; 21: 168-170
- [3] Busche St, Gramer, E
„Verbesserung der Augentropfenapplikation und Compliance bei Glaukompatienten.“
Klin. Monatsbl. Augenheilkunde 1997; 211: 257 – 262
- [4] Busse H
„Sind fixe Kortikoid-Antibiotika-Kombinationen heute noch sinnvoll“
Contactologia 1995;17D :157
- [5] Cheng CL, Chee SP, Tan DTH
"Patient reliability in the administration of topical ocular medication"
Singapore Med J 2001; 42: 252-254
- [6] Diestelhorst M, Konen W, Aspacher F, Krieglstein GK
„Protektiver Effekt unterschiedlicher Steroidderivate auf die Blut-Kammerwasser-Schranke in der Katarakt-Chirurgie“
Z Prakt Augenheilkd 1990; 7, 11: 405
- [7] Eakins KE
„Prostaglandin and non-prostaglandin mediated break-down of the blood-aqueous barrier“
Exp Eye Res Suppl. 1977; 483
- [8] El-Maghraby A, Marzouki A, Matheen T M, Soucek J, Van der Karr M
„Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurements as an objective method of assessing intraocular inflammation“
Arch Ophthalmol 1992; 110: 960
- [9] Findl O, Amon M, Petternal V, Kruger A
"Early objective assessment of intraocular inflammation after phacoemulsifikation cataract surgery"
J cataract refract surg 2003; 29: 2143-2147
- [10] Floman N, Zov U
„Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production“
Invest Ophthalmol Vis Sci 1977; 16: 63

- [11] Gugleta K, Orgül S, Flammer J
„Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists`offices”
Current medical research and opinion 2003; 19: 330-335
- [12] Heilmann K
„Arzneimittelsicherheit. Die Rolle des Patienten.“
DIV-Verlag Köln 1988
- [13] Herbort CP
„Messung der Entzündung nach Kataraktoperation und Laserinterventionen mit dem Laser-Flare-Cell-Meter und deren Therapie mit dem nichtsteroidalen Entzündungshemmer Diclofenac-Natrium (Voltaren® ophtha)
Augenärztl. Fortbildung 1992; 4: 203
- [14] Hessemer V, Schartner H

„geringer Einfluss antiinflammatorischer Therapie auf den intraokularen Reizzustand nach minimal invasiver Phakoemulsifikation“

Ophthalmologe 1997; 94: 30-32
- [15] Heuer HO, Heuer SH, Lennecke K
„Compliance in der Arzneimitteltherapie“
WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999; 44 – 49
- [16] Hille K, Hans J, Manderscheid S, Spang S, Ruprecht KW

“Laser-Flare bei kombinierter Katarakt und Glaukomchirurgie”
Ophthalmologe 2001; 98: 47-53
- [17] Hinkelman L, Struck HG
„Untersuchungen zur Entzündungsreaktion des vorderen Augenabschnitts“
Ophthalmologe 1998; 95: 213-218
- [18] Ilic J, Gigon S, Leuenberger PM
„Comparison of the anti-inflammatory effects of dexamethasone and diclofenac eye drops“
Klin Mbl Augenheilkd 1984; 5, 184: 331
- [19] Kircher W
„Arzneiformen richtig anwenden.“
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
NHLB/WHO Workshop report: „Global Strategy for asthma management and prevention.“
National Institute of Health, Lung and Blood Institute. 1995: 95 – 3659
- [20] Krüger H, Busch T
„Korrelation zwischen Lasertyndallometrie und Eiweißkonzentration in der Augenvorderkammer“
Ophthalmologe 1995; 92: 26-30

- [21] KÜchle M, Hannappel E, Nguyen NX, Ho ST, Beck W, Naumann GOH
„Korrelation zwischen Tyndallometrie mit dem „Laser-Flare-Cell-Meter“ in vivo und biochemischer Proteinbestimmung im menschlichen Kammerwasser“
Klin Mbl Augenheilkd 1993; 202: 14
- [22] KÜchle M, Nguyen NX, Naumann GOH
„Aqueous flare following penetrating keratoplasty and in corneal graft rejection“
Arch Ophthalmol 1994b; 112: 354
- [23] KÜchl M, Nguyen NX, Naumann GOH
„Tyndallometrie mit dem Laser-flare-cell-Meter bei intraokularen Entzündungen“
Ophthalmologe 1994a; 91: 219
- [24] Lehl S
Manual zum MWT-B. Perimed, Erlangen (1977)
In : Dritte Klausenbacher Gesprächsrunde, 1981, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft München 1982
- [25] Nguyen NX, Martus P, KÜchle M
„Eine klinische Vergleichsstudie zur Tyndallometrie mittels zweier Laser-Flare-Meter“
Klin Monatsbl Augenheilkd 1996; 209: 89
- [26] Othenin-Girard P, Borruat X, Bovey E, Pillet N, Herbort CP
„II. Kombination von Diclofenac and Dexamethason bei der Behandlung postoperativer Entzündungen; prospektive Doppelblindstudie“
Klin Mbl Augenheilkd 1992; 200: 335
- [27] Patel S, Spaeth GL
“Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma”
Ophthalmic surgery 1995; 26: 233-236
- [28] Pelzer I
"Sind fixe Kortikoid-Antibiotika-Kombinationen heute noch sinnvoll?"
Contactologia 1995; 17: 4
- [29] Pfeiffer N
„Bedeutung der Compliance bei der medikamentösen Glaukomtherapie“
Thieme Verlag 2001, Sonderauszugsgabe aus Glaukom
- [30] Rotcheford AP, Murphy KM
“Compliance with timolol treatment in glaucoma”
Eye 1998; 12: 234-236
- [31] Rödinger ML, Hessemer V, Schmitt K, Schickel B
„Reproduzierbarkeit der In-vivo-Bestimmung von Eiweiß- und Partikelkonzentration mit dem Laser-flare-cell-Photometer“
Ophthalmologe 1993; 90: 742

- [32] Rudd P
„Compliance with antihypertensive therapy: a shifting paradigm.“
Cardiol. Rev. 1994; 2, 5: 230 – 240.
- [33] Ruprecht KW
"Kombinationspräparate sind unverzichtbar"
Z Prakt Augenheilkd 1995; 16: 81
- [34] Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H
„New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo“
Jap J Ophthal 1988; 32: 132-142
- [35] Sawa M
„Clinical application of laser flare-cell meter“
Jap J Ophthal 1990; 34: 346-363
- [36] Schmidl B, Mester U
„Laser-Flare-Messung bei 3 unterschiedlichen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Substanzen nach Phakoemulsifikation mit Hinterkammerlinsenimplantation“
Ophthalmologie 1997; 94: 33-37
- [37] Shah SM, Spalton, D J, Smith SE
„Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes“
Brit J Ophthal 1991; 75: 348
- [38] Stoldt G, Struck HG
„Unterschiedliche ophthalmochirurgische Spüllösungen, Untersuchungen zum postoperativen Entzündungszustand“
Ophthalmologie 1997; 94: 583-586
- [39] Struck HG, Bariszlovich A
“Comparison of 0,1% dexamethasone phosphate eye gel (Dexagel) and 1% prednisolone acetate eye suspension in the treatment of post-operative inflammation after cataract surgery”
Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 737-742
- [40] Struck H, Schäfer K, Foja C, Giessler C, Lautenschläger C
„Zum Einfluss von Diclofenac und Fluprofen auf den Entzündungsverlauf nach der Kataraktextraktion“
Ophthalmologie 1994; 91: 482-485
- [41] Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP
“Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study”
J of ocular pharmacology and therapeutics 2002; 5: 401-409
- [42] Tomida I, Martus P, Kühle M
„Unmittelbar postoperative Applikation von Miotika nach Katarakt-Extraktion“
Ophthalmologie 1999; 96: 583-586

- [43] Vogel A, Pfeiffer N, Schwenn O
„Patientencompliance in der Glaukomtherapie“
Der Ophthalmologe 2002; 99: 964-972
- [44] Winfield AJ, Jessiman D, Esakowitz L
“A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops”
British Journal of Ophthalmology 1990; 74: 477-480
- [45] Willwerth AE, Kremer T, Hermeking H, Schmitz P, Gerke E
„Beeinträchtigung der Blut-Kammerwasser-Schranke nach Implantation von
sklerafixierten Hinterkammerlinsen“
Ophthalmologe 1997; 94: 24-29
- [46] Winters JE, Castells DD, Leshner GA
“Variability in doses obtained from a multidose ophthalmic solution: a potential
source of error in the assessment of compliance”
Optometry 2001; 72: 185-188

WP-NR 05/98

PRÜFBOGEN
Untersuchung am 14. Tag post-op.

Datum der Untersuchung

_ _ . _ _ . _ _
 Tag Monat Jahr

Initialen

_ _ _ _

Patienten-Nr.

Applanatorische **Augennendruckmessung** des behandelten Auges
 (bitte eintragen)

_____ mmHg

Visus des behandelten Auges (bitte eintragen)

C.C.

Tyndallometrie (bitte Mittelwert eintragen)

_____ Ph/ms

(bitte den Meßstreifen auf die Rückseite dieses Prüfbogens kleben)

Wirksamkeit

Beurteilung durch den Arzt:

 1 2 3 4 5

(1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft)

Verträglichkeit

Subjektive Beurteilung durch den Patienten:

 1 2 3 4 5

(1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft)

Wurde der **Zielscheibentest** durchgeführt?

 Ja Nein

(bitte Dokumentation beifügen)

Wurde der **Compliancebogen** ausgefüllt?

 Ja Nein

(bitte Dokumentation beifügen)

Wurde die **Prüfmedikation** zurückgegeben?

 Ja Nein

Sind UEs aufgetreten?

 Ja Nein

(Wenn „JA“, bitte auf der Seite „Unerwünschte Ereignisse“ dokumentieren)

Datum

Unterschrift des Prüfarztes

WP-NR 05/98

**Bogen zur Einschätzung der Compliance
am 14 . Tag post-op.**

Datum der Untersuchung

_ _ . _ _ . _ _
Tag Monat Jahr

Initialen

_ _ _ _

Patienten-Nr.

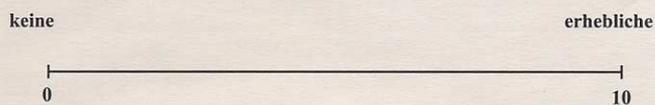
_ _ _ _

Bitte stellen Sie dem Patienten folgende Fragen:

Frage 1: Wann tropfen Sie die Medikamente Dexa-Gentamicin bzw. Dexapos + Gentamicin-POS?

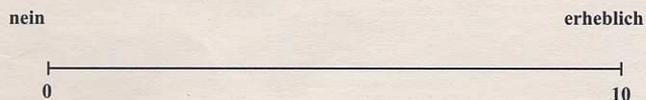
- morgens mittags abends

Frage 2: Hatten Sie Schwierigkeiten bei der Anwendung der Augentropfen?*



Welche?

Frage 3: Beeinträchtigt Sie die Häufigkeit der Anwendung?*



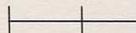
Frage 4: Welche Medikamente verwenden Sie zur Zeit sonst noch?

.....

Frage 5: Wie empfinden Sie die Verabreichung der Augentropfen?*



*Bitte lassen Sie dies vom Patienten mit einem senkrechten Strich kennzeichnen!



Zielscheibentest 14. Tag post-op.

WP-NR. 05/98

Datum der Untersuchung

Initialen

Patienten-Nr.

Vorbereitung

Zum Zeitpunkt Tag 14 wird der Patient hinsichtlich seiner allgemeinen Einschätzung zur Applikation von Augentropfen befragt und wie er die Tropfen später applizieren wird:

- stehend
 sitzend
 liegend

 alleine
 mit fremder Hilfe

Treffer Ja Nein Anzahl der Tropfen

Vorgehensweise

Das Blatt mit der Zielscheibe ist mit einer Hand festzuhalten, während mit der anderen Hand die Tropfendosis (1 Tropfen pro Zielscheibe) im Sitzen appliziert wird. Die Tropfhöhe zur Zielscheibe beträgt dabei etwa 10 cm. Pro Untersuchungszeitpunkt sind drei Zielversuche zu absolvieren.

Treffer Ja Nein Anzahl der Tropfen Treffer Ja Nein Anzahl der Tropfen

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. K. W. Ruprecht, Direktor der Univ. Augenlinik Homburg (Saar) möchte ich ganz besonderes sowohl für die freundliche Überlassung des Themas als auch für seine zahlreichen Hinweise danken.

Herrn Dr. med. K. Hille, Ltd. Oberarzt an der Univ. Augenlinik Homburg (Saar) danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung und der Abfassung dieser Arbeit, die fortwährende direkte Betreuung dieser Arbeit und vor allem auch für das in mich gesetzte Vertrauen.

Ich danke der Firma URSAPHARM, Saarbrücken für die Bereitstellung der Prüfmuster.

Mein besonderen Dank gilt den Patienten, die sich freiwillig zur Teilnahme an unserer Studie bereit erklärten.

10 Lebenslauf

Vorname	Bashar
Familienname	Moustafa
Geburtsdatum	02.02.1972
Geburtsort	Aleppo-Syrien
Staatsangehörigkeit	Syrisch
Familienstand	Verheiratet



Übersicht über meinen bisherigen Ausbildungsgang:

1977-1983	Elementarschule in Al-Itihad Al-Arabi in Afrin (Syrien)
1983-1989	Mittel-und Sekundärschule in Faysal Al-Qaddour Schule in Afrin (Syrien)
1989-1995	Medizin an der medizinischen Fakultät der Universität Aleppo
1996-1999	Arbeit als Allgemeinmediziner in Syrien
Mai 1996 – Mai 1998	Wehrdienst als Arzt in der Syrischen Armee
Sept. 1999 – Feb. 2000	Deutschkurs an der Universität Saarbrücken
März 2000 - Feb. 2004	Assistenzarzt an der Univ.-Augenklinik Homburg(Saar)
April 2004 – Mai 2005	Assistenzarzt in der Augenklinik am Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg
Juni 2005 – Jan. 2006	Facharzt in der Augenklinik am Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg
Seit Feb. 2006	Facharzt in der Augenklinik Vivantes Neukölln Berlin