

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Alle Patienten wurden in der Augenklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, untersucht, behandelt und nachuntersucht. Insgesamt wurden 373 Patienten, davon 298 mit CNV bei AMD, 45 mit CNV bei Myopie, 27 mit post-entzündlicher CNV und 13 mit idiopathischer CNV primär behandelt. Die Behandlung, die Visusprüfung sowie die Angiographien erfolgten standardisiert, die Kontrollintervalle wurden nach einem festen Schema vergeben. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Krankenakten, Operationsberichte und Arztbriefe. Die Fundusphotographien und Fluoreszenz-Angiographien wurden retrospektiv wie in Kapitel 3.3.1.6 dargestellt standardisiert analysiert, vermessen und kategorisiert.

Diagnosestellung

Die Feststellung der Diagnose CNV bei AMD erfolgte nach den Definitionen der internationalen age related maculopathy (ARM) Studiengruppe [41]. Essenziell war hier das Vorhandensein von Drusen und Veränderungen des RPE und ein Alter von mindestens 50 Jahren.

Für die Diagnose CNV bei Myopie musste entweder eine Bulbusachsenlänge von ≥ 26 mm oder eine Myopie von mindestens -6 D ähnlich den Kriterien der VIP Studie [16] vorliegen.

Beim Vorhandensein von entzündlichen Veränderungen des hinteren Augenpols (auch anamnestisch) oder bereits erfolgtem serologischem Nachweis von Erregern wurde die Diagnose CNV auf Grund post-entzündlicher Genese gestellt. Ebenso wurde diese Diagnose beim Vorliegen von für bestimmte Krankheitsbilder charakteristischen Befunden wie z.B. Histospots, peripapilläre Atrophie und fehlende intraokulare Entzündung beim POHS Syndrom gewählt.

Wenn kein Anhalt auf eine zu Grunde liegende ophthalmologische Erkrankung bestand, keine Zeichen einer pathologischen Myopie und keine Zeichen einer AMD vorlagen, wurde die CNV als idiopathischen Ursprungs gewertet.

Die Auswertung und Analyse erfolgte für alle Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 1 Jahr, getrennt nach Diagnosen (AMD, Myopie, post-entzündlich,

idiopathisch) und für die verschiedenen Nachbeobachtungs-Intervalle von 1, 2 und wo möglich auch 3 Jahren. Weitere Unterteilungen erfolgten für bestimmte Untergruppen je nach CNV-Lage oder -Typ.

Es wurde nur jeweils ein Auge von einem Patienten in die Analyse eingeschlossen. Falls während der Nachbeobachtungszeit eine Augenoperation durchgeführt wurde, wurden die Befunde der letzten, vor der Augenoperation stattgefundenen Kontrolluntersuchung gewählt und die weiteren Kontrolluntersuchungen nicht mehr in die Auswertung einbezogen.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht aller untersuchten Patientengruppen mit der jeweiligen Anzahl an ausgewerteten Augen zum entsprechenden Zeitpunkt der Nachbeobachtung. Entsprechend dieser Aufteilung erfolgt in den einzelnen Kapiteln die Darstellung der Patientendaten, der Ergebnisse und deren Diskussion.

Tabelle 2

Patientengruppe		1 Jahr Nachbeobachtung	2 Jahre Nachbeobachtung	3 Jahre Nachbeobachtung
CNV bei AMD				
	alle	202	87	35
	subfoveal	176	78	30
	juxta/extrafoveal	26	9	5
	alle \geq 50 % klassisch	141	62	25
	subfoveal	119	53	20
	juxta/extrafoveal	22	9	5
CNV bei Myopie				
	alle	31	14	-
	subfoveal	25	10	-
	juxta/extrafoveal	6	4	-
	mit AMD Zeichen	23	9	-
	ohne AMD Zeichen	8	5	-
CNV post-entzündlich		22	17	15
CNV idiopathisch		11	9	3
CNV postentzünd. oder idiopath.				
	alle	33	26	18
	subfoveal	22	18	12
	juxta/extrafoveal	11	8	6

3.2 Behandlung

3.2.1 Photodynamische Therapie (PDT)

Indikation zur Behandlung

Die Indikation zur Erstbehandlung mittels PDT wurde bei einer angiographisch gesicherten aktiven CNV und visuellen Symptomen (Visusabfall oder Metamorphopsien) auf Grund einer CNV gestellt. Bei allen Neovaskularisationen und insbesondere bei den juxta/extrafovealen, den minimal klassischen und den okkulten CNV lag eine kürzliche Krankheitsprogression mit entweder Visusabfall, frischer Blutung oder Vergrößerung der CNV vor.

Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft oder Stillzeit sowie die bekannten Kontraindikationen für die PDT wie dekompensierte Leberfunktionsstörung, Porphyrurie, Photosensibilität oder Einnahme von photosensibilisierenden Medikamenten [71]. Alle Patienten gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Behandlung.

Durchführung der Behandlung

Die Photodynamische Therapie wurde mit dem Medikament Verteporfin (Visudyne®, Novartis, Bülach, CH) und den für die AMD etablierten Standardparametern über einen an der Spaltlampe adaptierten Diodenlaser (Zeiss, Jena, Deutschland) und ein Kontaktglas (Area centralis, Volk, USA) wie folgt durchgeführt: 10 min. Infusion mit Verteporfin i.v., 6 mg/m² Körperoberfläche, 15 min nach Start der Infusion Behandlung mit Diodenlaserlicht der Wellenlänge 689 nm, 50 J/cm² und einer Intensität von 600 mW/cm², Belichtungszeit 83 s.

Wiederbehandlung

Beim Vorliegen einer angiographisch aktiven CNV mit Leckage im Zusammenhang mit klinisch sichtbarer Netzhautverdickung im Bereich der Makula oder bei subjektiv zunehmenden Metamorphopsien mit Visusverlust und leichter Leckage in der Angiographie wurde eine erneute PDT durchgeführt.

Die Wiederbehandlung erfolgte frühestens 2 bis 2,5 Monate nach der vorhergehenden PDT mit unveränderten Standardparametern.

3.3 Datenerhebung und Analyse

Es wurden alle Patienten und behandlungsrelevanten Daten jeweils bei der Erstuntersuchung und bei den Kontrolluntersuchungen erhoben. Zur Analyse wurden diejenigen Merkmale herangezogen, die entweder als Risikofaktoren bei der Entstehung einer CNV bekannt sind, oder die auch den natürlichen Verlauf einer CNV beeinflussen können. Die folgenden Daten wurden im Einzelnen erhoben und ausgewertet.

3.3.1 Ausgangsbefunde

3.3.1.1 Demographische Daten

Als Basisdaten wurden das Alter in Jahren und das Geschlecht aller Patienten erhoben und analysiert.

3.3.1.2 Grunderkrankungen und Begleitmedikation

Hier wurden entsprechend der allgemeinen Krankheitsanamnese Daten für die folgenden Merkmale, wie in Tabelle 3 dargestellt, erfasst.

Tabelle 3	
Erfassung der Allgemeinanamnese (Grunderkrankungen und Begleitmedikation)	
Diabetes mellitus	ja / nein
Hypertonus	ja / nein
Einnahme von Antikoagulantien	ja / nein
ASS	ja / nein
Kumarine	ja / nein

Diese Merkmale wurden jeweils vor der ersten Behandlung aktiv beim Patienten abgefragt, da hier ein möglicher Zusammenhang zum Krankheitsverlauf nach PDT bestehen könnte und diese Faktoren auf ihre potentielle Auswirkung auf das funktionelle Ergebnis analysiert wurden. Darüber hinaus wurden andere wichtige Begleiterkrankungen, die vom Patienten angegeben wurden, erfasst.

3.3.1.3 Ophthalmologische Befunde

Es wurden Daten zur Augen- und zur speziellen Krankheitsanamnese wie auch zur CNV selbst erfasst. Die biomikroskopische Untersuchung erfolgte bei allen Patienten mittels einer 78- oder 90-Dioptrien-Lupe (Volk, USA) oder in Einzelfällen mit einem Area centralis Kontaktglas (Volk, USA) an der Spaltlampe. Darüber hinaus wurde bei allen

Patienten eine binokulare Funduskopie auch der peripheren Netzhaut mit einer 2.2 oder 20 Dioptrien Lupe (Volk, USA) und dem binokularen indirekten Ophthalmoskop nach Foerster durchgeführt [63].

Tabelle 4	
Erfassung der ophthalmologischen Befunde	
kontinuierliche Merkmale	
Symptombdauer	in Monaten
Visus	ETDRS Messung
Klassischer Anteil der CNV	in %
Fläche des klassischen Anteils	in mm ²
Läsionsgröße	GLD bzw. µm
Läsionsfläche	mm ²
Spotgröße	µm
kategorielle Merkmale	
Läsionslage	subfoveal juxtafoveal extrafoveal
CNV Form	okkult minimal klassisch überwiegend klassisch
Refraktion	in Abstufungen < - 6, -6 bis -3, <-3 bis <0, 0 bis <3, 3 bis 6 und >6 D)
Linsenstatus des Auges	klare Linse Cataracta incipiens Cataracta propecta Pseudophakie Aphakie
Vorbehandlung der CNV	Laserkoagulation PPV und CNV Extraktion rTPA Injektion
klinische Analyse der CNV	
Blutung	ja / nein
Harte Exsudate	ja / nein

Die Daten wurden wie in Tabelle 4 dargestellt bei jedem Patienten bei der Erstuntersuchung erfasst und standardisiert in ein Datenbankprogramm (Filemaker Pro 4.0, Claris.Corp, USA) auf einem Laptop-Computer (iBook, Apple, USA) eingegeben und von dort in das Statistikprogramm (SPSS 12.0, SPSS, Chicago, USA) übertragen. Die Befunde, die sich aus den Angiographien ableiten ließen, wurden alle bei einer separaten retrospektiven Auswertung der Fluoreszenz-Angiographien, wie in Kapitel 3.3.1.6 erläutert, erfasst.

3.3.1.4 Visuserhebung

Als funktionelles Kriterium diente der Visus. Bei allen Patienten wurde vor der ersten Behandlung und bei jeder Nachuntersuchung eine standardisierte Visusprüfung als bestkorrigierter Fernvisus mittels ETDRS-Charts durchgeführt.

Bei 3 von 5 gelesenen Zeichen wurde eine Zeile als gelesen betrachtet. Der erreichte Wert wurde dann zur Darstellung und zur statistischen Auswertung in eine Skala von 0 bis 24 mit den folgenden Entsprechungen umgerechnet:

0 = Amaurose; 1 = LS; 2 LP; 3 = HBW; 4 = FZ; 5 = 20/800; 6 = 20/640; 7 = 20/500; 8 = 20/400; 9 = 20/320; 10 = 20/250; 11 = 20/200; 12 = 20/160; 13 = 20/125; 14 = 20/100; 15 = 20/80; 16 = 20/63; 17 = 20/50; 18 = 20/40; 19 = 20/32; 20 = 20/25; 21 = 20/20; 22 = 20/16; 23 = 20/13; 24 = 20/10.

Diese Skala wurde auch für die Darstellung der funktionellen Ergebnisse in Form von Grafiken gewählt.

3.3.1.5 Nachbeobachtung

Die Patienten wurden alle 3 Monate nachuntersucht. Die Untersuchungen beinhalteten eine standardisierte ETDRS-Visuserhebung mit bester Korrektur, die stereoskopische Fundusbiomikroskopie, Fundusfarbphotographie und Fluoreszenz-Angiographie. Die Kontrollen nach PDT erfolgten bis zur Stabilisierung in 3-Monats-Intervallen, bei fehlender Leckage in der Fluoreszenz-Angiographie im Abstand von 6 Monaten. Im zweiten Jahr und bei weiterhin stabilem Befund ab dem Ende des zweiten Jahres im 12-Monats-Abstand.

Bei den Nachuntersuchungen wurden neben den erwähnten und den bei der Erstuntersuchung erhobenen Merkmalen zusätzlich die Nebenwirkungen und Komplikationen bei und nach der PDT erfasst. Ebenfalls wurden im Intervall durchgeführte Augenoperation abgefragt und im Fall einer stattgefundenen Eingriffs die Nachbeobachtungszeit nur bis zum Zeitpunkt der Operation analysiert.

Darüber hinaus erfolgte eine genaue Analyse der Angiographien um die Veränderung der Leckage und andere angiographische Befunde zu erfassen. Die genaue Auswertung der Angiographien ist im folgenden Kapitel dargestellt.

3.3.1.5 Durchführung und Analyse der Fluoreszenz-Angiographien

Bei allen Patienten wurde vor der ersten Therapie und bei den jeweiligen Nachuntersuchungen eine Fluoreszenz-Angiographie mit Natriumfluoreszein (Alcon) und

einem digitalen Angiographiesystem (CCS Pawlowski, Pawlowski, Jena und Zeiss Funduskamera, Zeiss Oberkochen; in Einzelfällen auch mit dem Heidelberg Retina Analyser (Heidelberg Instruments, Heidelberg)) durchgeführt. Es wurden Fundusfarbaufnahmen, rotfreie Leeraufnahmen, Bilder in der arteriellen, arterio-venösen und in der venösen Spätphase aufgenommen.

Die Analyse der Fluoreszenz-Angiographien erfolgte digital mit der Bildbearbeitungssoftware Analysis (CCS Pawlowski, Jena) und dem Fluoreszenzangiographiesystem CCS Pawlowski (CCS Pawlowski, Jena).

Die Bestimmung der einzelnen Merkmale einer CNV erfolgte gemäß der in Kapitel 1.2.4 nach dem „MPS grading system“ [9] und den „guidelines for the use of Verteporfin derived from the TAP and VIP studies“ [37] [21] festgelegten Definitionen und Kriterien.

Alle Angiographien (Erst- und Folgeuntersuchungen) wurden vor der statistischen Auswertung nochmals zusätzlich retrospektiv ausgewertet und vermessen.

Hierzu wurde unter anderem die Fläche des klassischen und des okkulten Anteils der CNV wie auch der Anteile mit Blutung bzw. anderen Phänomenen, die eine Beurteilung der CNV erschweren, gemäß den Klassifikationskriterien in Kapitel 1.2.4 ausgemessen.

Mit diesen Daten war es möglich, die Gesamtfläche der CNV wie auch deren klassischen Anteil in Prozent und auch als absolute Fläche (mm^2) anzugeben und die Leckageaktivität im Verlauf zwischen den Angiographien zu vergleichen. Der Vergleich von Angiographien wurde jeweils zum vollen 1-Jahres-follow-up (also nach 1, 2 und 3 Jahren) durchgeführt. Weiterhin wurden angiographische Besonderheiten wie Einriss des RPE, Vorliegen einer chorioretinalen Anastomose (CRA), Veränderungen des RPE etc. erfasst und analysiert.

3.3.2 Statistik

3.3.2.1 Verwendete Testmethoden

Die deskriptive Statistik umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategoriell skalierte Daten, sowie die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung und Range (Minimum und Maximum) für metrisch skalierte Daten.

Die Fortschreibung fehlender Werte erfolgte durch die LOCF-Methode (last observation carried forward).

Für konfirmatorische Analysen bezüglich kategoriell skalierten Daten wurden der Chi-Quadrat- bzw. (falls der Anteil an Zellen mit erwarteter Häufigkeit kleiner als 5 mehr als 25% betrug) der exakte Fisher-Test verwendet. Da die metrisch skalierten Daten i.d.R. nicht normal verteilt waren, wurden für Zwei-Gruppen-Vergleiche hinsichtlich metrischer Daten bei unverbundener Fragestellung der U-Test von Mann-Whitney bzw. bei gepaarten Werten der Wilcoxon-Test verwendet, bei Vergleichen zwischen drei und mehr Gruppen dementsprechend der Kruskal-Wallis- bzw. der Test von Friedman.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Die Analysen verstehen sich exploratorisch, alle p-Werte werden ohne Bonferroni-Korrektur präsentiert.

3.3.3 Funktionelle Verläufe nach 1, 2 und 3 Jahren

3.3.3.1 Mittlerer Visusverlauf

Als mittlerer Visusverlauf wurde jeweils die Differenz zwischen dem Visus nach entsprechend 1, 2 oder 3 Jahren und dem Ausgangsvisus ermittelt. Sämtliche Daten werden als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum angegeben. Der Mittelwert gibt eine Übersicht über den mittleren Verlauf. Hierdurch ist es möglich, Ergebnisse zu einem definierten Untersuchungszeitpunkt angeben zu können. Diese Ergebnisse können dann mit denen aus anderen kontrollierten Studien verglichen werden, da diese ebenfalls feste Endpunkte aufweisen.

3.3.3.2 Visusverbesserung

Als Visusverbesserung wurde gewertet, wenn die Differenz zwischen Ausgangsvisus und Visus zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum (1, 2 oder 3 Jahre) mindestens eine ETDRS-Linie oder mehr betrug. Hier wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

3.3.3.3 Visusstabilisierung

Als Visusstabilisierung wurde gewertet, wenn zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum weniger als 3 Linien Verlust bestanden (Visusabfall \leq 3 Linien oder auch Vermeidung eines Visusverlustes von 3 oder mehr Linien). Dieses Kriterium wurde deswegen gewählt, da es in den großen Studien zur epidemiologischen und zur Behandlung der exsudativen Makulopathie bei AMD häufig verwendet wurde und somit eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet. Dass eine Verschlechterung bis 3 Linien als Stabilisierung gewertet wird, ist mit der Tatsache einer normalerweise sowohl im natürlichen Verlauf, als auch nach Therapie auftretenden progressiven Visusverschlechterung erklärt.

3.3.3.4 Starke Visusverschlechterung

Als starke Visusverschlechterung wurde ein Visusabfall von 6 oder mehr Linien gewertet. Dieses Kriterium ist in vielen Studien zur Behandlung der exsudativen AMD bereits etabliert worden. Eine Verschlechterung um 6 oder mehr Linien stellt eine deutliche, subjektiv praktisch immer als Einschränkung und Verschlechterung bemerkte Veränderung dar.

3.3.4 Anatomische und angiographische Verläufe

Die angiographischen und funduskopisch sichtbaren Verläufe wurden speziell zu den Zeitpunkten 1, 2 und wo möglich auch 3 Jahre nach Erstbehandlung analysiert.

Hierzu wurden die entsprechenden Fluoreszenz-Angiographien separat und retrospektiv ausgewertet, vermessen und verglichen, wie dies auch schon für die Angiographien vor der ersten PDT erfolgte.

3.3.4.1 CNV-Aktivität und Leckage

Zusätzlich zu den o.g. Auswertungen wurden die Befunde mit den Ausgangsangiographien verglichen um so die angiographische Leckageaktivität der CNV im Verlauf beurteilen zu können. Es erfolgte eine Vermessung der aktiven Fläche der CNV, und diese wurde ins Verhältnis mit der aktiven Fläche bei Erstuntersuchung gesetzt. Somit konnte die Aktivität der Leckage im Verlauf in folgende Kategorien eingeordnet werden:

- keine Leckage
- verminderte Leckage
- unveränderte Leckage
- vermehrte Leckage

3.3.4.2 Rezidive

Als Rezidiv wurde eine erneut aktiv gewordene CNV bezeichnet, bei der nach Abschluß der PDT-Behandlung ein mindestens 3 Monate langes Intervall ohne aktive Leckage vorgelegen hatte, die dann eine neue symptomatische Exsudation mit erneuter aktiver Leckage und Sehverschlechterung oder Metamorphopsien entwickelt hatte.

3.3.4.3 Weitere angiographische Befunde

Zusätzlich wurden retrospektiv die Fluoreszenz-Angiographien bei den 1, 2 und 3-Jahres-Nachbeobachtungs-Zeitpunkten speziell auf das Vorhandensein folgender Besonderheiten hin beurteilt.

- RPE-Einriss
- RPE-Abhebung
- RPE-Fensterdefekte
- Blutung

3.3.5 Einflussfaktoren auf die funktionellen Ergebnisse

Es wurden folgende Merkmale und Ausgangsbefunde auf ihren möglichen Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse hin untersucht:

- Kontinuierliche Merkmale:
 - Patientenalter, Ausgangsvisus, Symptombdauer, klassischer Anteil in %, Fläche klassischer Anteil (mm^2), Fläche der Läsion in GLD (μm), Spotgrösse (μm), Läsionsfläche (mm^2).
- Kategorielle Merkmale:
 - Läsionslage (sub, juxta, extra), Läsionslage dichotomisiert (sub versus juxta/extrafoveal), CNV-Form (okkult, minimal klassisch, klassisch), CNV dichotomisiert (minimal klassisch/okkult versus klassisch), Diabetes, Hypertonus, Antikoagulantien (keine, ASS, Kumarine), Linsenstatus (klar, Pseudophakie, Cat. incipiens, Cat. protracta, Aphakie), Vorbehandlung der CNV.

Alle oben genannten Merkmale wurden auf ihren Einfluss auf folgende funktionelle Endergebnisse geprüft.

- Mittlerer Visusverlauf (Differenz Visus nach 1, 2 oder wo möglich auch 3 Jahren - Visus bei Erstuntersuchung).
- Anzahl von Augen mit einer Visusverbesserung von ≥ 1 Linie, nach jeweils 1, 2 oder wo möglich auch 3 Jahren.
- Anzahl der Augen mit Visusstabilisierung (d.h. bei denen eine Visusverschlechterung von 3 oder mehr Linien vermieden werden konnte), nach jeweils 1, 2 und wo möglich auch 3 Jahren.
- Anzahl der Augen mit einer starken Visusverschlechterung von 6 oder mehr Linien nach jeweils 1, 2 und wo möglich auch 3 Jahren.

Diese Analysen wurden für die verschiedenen Diagnosen und Untergruppen separat durchgeführt.

Wegen der teilweise zu geringen Patientenzahl wurden nicht alle Analysen für jede Untergruppe und jeden Nachbeobachtungzeitpunkt durchgeführt.

Beispielsweise erfolgt auch eine gemeinsame Darstellung der post-entzündlichen und der idiopathischen CNV, die es auf Grund der größeren Anzahl der Patienten ermöglicht, Aussagen über Ergebnisse von Untergruppen wie juxta/extrafovealer CNV Lage zu treffen. Analog wurden die Einflussfaktoren bei den CNV auf Grund einer Myopie oder AMD nur für die Gesamtgruppe der myopen bzw. AMD Augen durchgeführt.

3.3.6 Nebenwirkungen und Komplikationen

Allgemeine Nebenwirkungen

Nebenwirkungen während und nach der PDT-Behandlung wurden erfasst. Aus anderen Studien zur PDT ist bekannt, dass vor allem Rückenschmerzen während der Infusion und infusionsbedingte Nebenwirkungen wie auch eine Photosensibilisierung potentielle Probleme darstellen können. Diese Nebenwirkungen wurden ebenso wie alle anderen unerwünschten Ereignisse nach der Behandlung wie z.B. Übelkeit, allergische Reaktionen oder Kreislaufbeschwerden an Hand einer retrospektiven Analyse der Krankenakten und der OP-Berichte ausgewertet. Alle Nebenwirkungen und Komplikationen, unabhängig zu welchem Zeitpunkt sie auftraten, wurden erfasst.

Angiographische Besonderheiten

Spezielle angiographische Besonderheiten wie z.B. RPE-Einriss o.ä, die möglicherweise auch Nebenwirkungen oder Komplikationen der Behandlung darstellen können, sind bereits, wie in Kapitel 3.3.4 erläutert, in der Analyse der anatomischen und angiographischen Verläufe erfasst, deren Ergebnis in Kapitel 4.3 dargestellt wird.

Operationen

Weiterhin wurden die im Verlauf nach Beginn der PDT-Behandlungen durchgeführten dokumentierten Augenoperationen analysiert und dem jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt zugeordnet. Die Auswertung erfolgte für die am häufigsten durchgeführten Operationen wie Cataract-OP, Laserkoagulation oder PPV.

Für die Patienten, die im Verlauf nach PDT am Auge operiert wurden, wurde die letzte Nachuntersuchung vor dieser Operation als letztes follow-up gewertet und die Kontrollen danach nicht mehr in die Analyse einbezogen.