

3. Internationaler Crosslinking-Kongress, Zürich 7. und 8. 12. 2007

Ulrike Novotny, Horw

Von allen Kontinenten fanden sich Hornhautchirurgen am 3. Internationalen Crosslinking-Kongress in Zürich ein, der innerhalb kurzer Zeit zum zweitgrössten Subspezialitätenkongress in Europa wurde. Auch die Fachpresse wie «Cornea» und das «Journal of Cataract and Refractive Surgery» war zugegen, um den neuesten Stand des Verfahrens zu verfolgen. Referenten aus etlichen Ländern stellten ihre Ergebnisse vor. In Deutschland blickt man bereits auf 7,5 Jahre Erfahrung zurück, in anderen Ländern sind es erst wenige Monate, aber das Interesse proliferiert international immens. In der Schweiz reicht die Erfahrung ebenfalls schon 7 Jahre zurück. Im Vorgehen ist man hier eher noch zurückhaltend.

Das Verfahren

Prof. Dr. Dr. Farhad Hafezi vom IROC in Zürich skizzierte für ophta das Verfahren, das seit 2001 in Zürich angewendet wird, nachdem es sechs Jahre zuvor in Dresden durch die Professoren Eberhard Spörl und Theo Seiler entwickelt worden war. Die Quervernetzung der Kornea, das corneale Cross-Linking oder kurz CXL, verändert die biomechanischen und biochemischen Eigenschaften der Kornea mit Hilfe einer UV-A-Bestrahlung und der Applikation von Riboflavin. Im Prinzip handelt es sich um einen ähnlichen Vorgang wie das Gerben von Leder. Kardiochirurgen und Otorhinolaryngologen bedienen sich vergleichbarer Methoden, um Schweine-Herzklappen oder Stimmbänder mechanisch belastbarer zu machen. Die normale Kornea besteht aus etwa 300 Kollagenlamellen, die durch Proteoglykane auseinander gehalten werden. Quervernetzungen innerhalb der Kollagenmoleküle nehmen physiologisch mit dem Alter zu – deshalb nimmt die Progredienz eines Keratokonus mit dem Alter ab. Auch die erhöhte Kornea-Resistenz bei Diabetikern ist durch vermehrte Kollagenquervernetzung zu erklären. Durch Photopolymerisierung lässt sich die Anzahl der Quervernetzungen im Kollagengerüst steigern. Hierzu müssen freie Radikale generiert werden, die aber nicht



Abb. 1 Applikation der Riboflavintropfen auf die abradierete Hornhaut



Abb. 2 Fluoreszenz des Riboflavins bei der Bestrahlung

in tiefere Bereiche des Auges gelangen sollen, weil sie dort Schaden anrichten könnten. Riboflavin dient als ein solcher Photomediator: Er absorbiert UVA-Licht mit einer Wellenlänge von 370 nm und bildet dabei Singulett-Sauerstoff und freie Superoxid-Radikale, welche die intramolekulare und interfibrilläre Quervernetzung induzieren. Damit die Kornea dabei nicht quillt, muss das Riboflavin in einer Lösung appliziert werden, die sich zum kornealen Stroma isoosmotisch verhält. Dies wird mit Dextran 20% erreicht. Die biomechanische Belastbarkeit der Kornea steigt deutlich an, bis zum Vierfachen des Ausgangswertes.

Damit das grosse Molekül Riboflavin ausreichend penetriert, wird das Kornea-epithel entfernt (Abb. 1, 2). Die Korneastromadicke sollte mindestens 400 µm messen, damit keine freien Radikale in die Tiefe gelangen, wobei die Chirurgen der IROC die Methode weiterentwickelt haben: sie verwenden eine hypotone Lösung, die die Kornea etwas quellen lässt, sodass sie auch bei einer Hornhautstromadicke zwischen 400 und 350 µm noch das CXL anwenden konnten.

Das Verfahren ist mit Videos im Detail geschildert auf der Website www.irocmedical.com → Crosslinking.

Indikationen

Keratokonus und PMCD

Eine wesentliche Indikation ist der progressive **Keratokonus** (Abb. 3), in der Schweiz ab einem Alter von 18 Jahren, in einigen anderen Ländern auch ab 12 Jahren. Dem Patienten kann man in Aussicht stellen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit die Progression des Keratokonus gestoppt wird. In etlichen Fällen war sogar eine Regression zu beobachten, das berichteten am Kongress praktisch alle Referenten. Spätere invasive Verfahren, letzten Endes die Hornhauttransplantation, können damit hinausgeschoben oder möglicherweise ganz entbehrlich werden (Abb. 4). Eine weitere Indikation ist die **pelluzidale marginale Hornhautdegeneration** (PMCD), gekennzeichnet durch eine inferiore oder superiore Hornhautstromaverdünnung mit sektorenförmig begrenzten peripheren Hornhautvorwölbung.

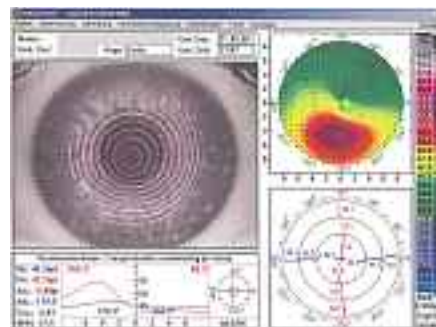


Abb. 3 Keratokonus mit Aufsteilung unten

Kornea-Einschmelzungen bei Infekten

Auch bei ansonsten therapierefraktären Kornea-Einschmelzungen, beispielsweise aufgrund von Infekten, liegt Erfahrung mit CXL vor. Hier spielt nicht nur die biomechanische und -chemische Hornhautstabilisierung eine Rolle, sondern vermutlich auch der mikrobizide Effekt der UV-Strahlen. Hierzu berichtete Dr. Dr. Thiel, Luzern (s.u.).

Keratektasie nach LASIK

Auf grosses Interesse stösst das Verfahren bei iatrogenen Keratektasie nach LASIK. Hierzu erschien vor Kurzem eine

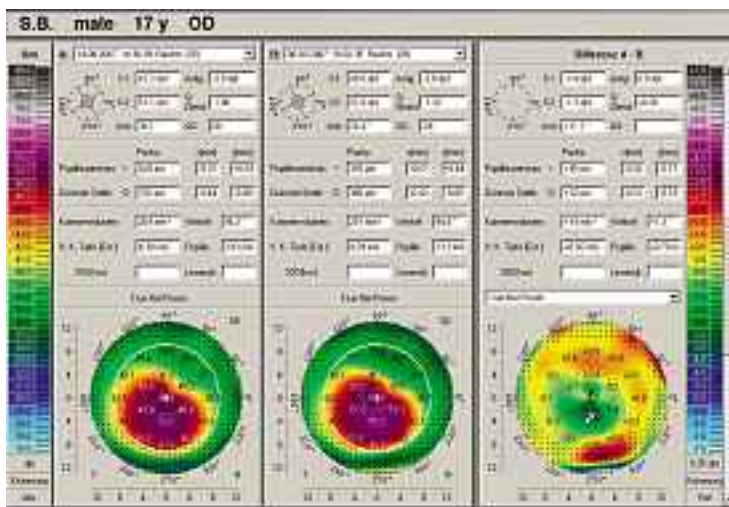


Abb. 4 17-Jähriger mit progressivem Keratokonus rechts, am 6.3.2007 behandelt (B, Mitte). A (links) zeigt die maximale Steilheit der Hornhaut am 14. August 2007, 5 Monate nach dem Eingriff. Der Keratokonus ist nicht nur stehengeblieben. Vielmehr ist die maximale Hornhautsteilheit drastisch zurückgegangen. Am besten sieht man dies ganz rechts im Bild in der Differenzkarte (A-B): der grüne Bereich bedeutet eine flachere Hornhaut.

Für die Praxis

Welche Patienten sind geeignet?

CXL ist ein verhältnismässig preiswertes und verträgliches Verfahren, um einen Keratokonus zum Stillstand zu bringen. Ein Alarmsignal ist jeder sich verändernde Astigmatismus. Ist man mit diesem Zeichen konfrontiert, sollte der Betreffende einer weiteren Diagnostik mit Kornea-Topographie, kornealer Pachymetrie und idealerweise einer Messung mit einer Scheimpflugkamera zugeführt werden.

Bei einschmelzenden Korneaprozessen kann man bei Einsatz des Verfahrens die Keratoplastik «à chaud» vermeiden.

Erfahrung mit CXL hat in der Schweiz das IROC in Zürich mit bisher rund 500 behandelten Fällen, seit 6 Monaten auch Dr. Dr. Thiel in Luzern, und auch die Klinik in Lausanne hat sich bereits in das CXL eingearbeitet.

Weltweit wurden bereits mehrere tausend Patienten mit CXL behandelt.

Arbeit aus dem Institut für Refraktive und Ophthalmo-Chirurgie (IROC) in Kooperation mit einem griechischen Zentrum (Hafezi et al., Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2007). Auch hier liess sich die Progression aufhalten und in allen Fällen sogar eine Regression einleiten, die jedoch Geduld erfordert.

Für die Zukunft können sich die Forscher weitere Indikationen vorstellen, wie das CXL vor einer penetrierenden Keratoplastik, um ein Wiederauftreten des Keratokonus zu verhindern. Zunächst wünschen sich die Ärzte am IROC jedoch, sehr sorgfältig die Möglichkeiten des Verfahrens auszuloten, die Langzeitergebnisse genau zu beobachten und die Methode nicht durch zu grosse Experimentierfreude in Gefahr zu bringen.

Internationale Ergebnisse bei Keratokonus

Down under

Dr. Christine Wittig, Centre for Eye Research Australia, stellte die ersten Ergebnisse der australischen randomisierten kontrollierten CXL-Studie vor. Sie schloss Patienten ab 16 Jahre ein, wenn sie über die vergangenen 12 Monate eine dokumentierte Progression aufwiesen. Die Behandlungsgruppe umfasste 33 Augen, die Kontrollgruppe 34. Die maximalen K-Werte nahmen in der Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten jeweils um 0,5

dpt zu, nach 12 Monaten um > 1 dpt. In behandelten Augen nahmen sie dagegen nach 6 Monaten um 1 dpt, nach 12 Monaten um 1,5 dpt ab. In die 12-Monats-Beobachtung gingen 9 Augen aus der Verum- und 11 aus der Kontrollgruppe ein. An Nebenwirkungen wurden ein milder kornealer Haze und bei jeweils einem Patienten eine Vorderkammerreaktion und ein steriles Infiltrat beobachtet. Es gab keine Linsentrübungen, keine Retinopathie und keine signifikante Änderungen in der Endothelzellzahl.

Die konfokale Mikroskopie (Confoscan 4, Nidek) zeigte hochreflektive Striae mit mittel- bis posterioren Stroma, mit einem Maximum 1 bis 3 Monate nach Crosslinking, ein Befund, der am Kongress intensiv diskutiert wurde.

Siena Eye Cross Project

Prof. Aldo Caporossi, Universität von Siena, referierte die italienischen Ergebnisse zum Crosslinking. Das Verfahren wurde 2004 in Siena eingeführt. Als Einschlusskriterien wurde ein Alter ab 12 Jahren definiert, eine dokumentierte Progression in den letzten 6 bis 12 Monaten, eine Korneakurvatur unter 53 D betragen und eine Korneadicke von mindestens 400 µm.

Die Sieneser Arbeitsgruppe behandelte 44 Augen, davon lagen von 38 Augen Nachbeobachtungsergebnisse von mindestens 12 Monaten vor. Die durchschnittliche

Nachbeobachtung lag in Siena bei 19,6 Monaten. Der jüngste Patient war 14 Jahre alt. Das verwendete Protokoll stellte eine Abwandlung des ursprünglichen Dresdner Protokolls dar.

An frühen Komplikationen berichtete der Vortragende über ein Korneaödem bei 12/44 Augen, in den ersten 3 Monaten trat ein Verlust von > 2 Snellen-Linien bei 3/44 Augen ein und eine korneale Eintrübung (per Spaltlampe identifiziert) bei 5/44 Augen. Diese verschwanden in jedem Fall unter Steroiden. Eine verzögerte Reepithelisierung, ein Einschmelzen der Kornea, einen Augendruckanstieg oder einen Endothelschaden beobachtete er in keinem Fall. Nur in einem Fall trat eine Nebenwirkung später als 6 Monate nach dem Eingriff auf. Es handelte sich um einen Haze.

Der mittlere beste unkorrigierte Visus stieg von präoperativ 20/100 auf 20/42 24 Monate nach CXL, der mittlere beste korrigierte Visus stieg von 20/33 vor dem Eingriff auf 20/27 2 Jahre nach CXL. Der verbesserte unkorrigierte Visus beruht auf der Senkung des mittleren K-Wertes um durchschnittlich 2 dpt. Die Besserung des besten korrigierten Visus dagegen leitet sich aus der um 80% verbesserten Symmetrie der Kornea ab, erklärte Prof. Caporossi. Eine topographische und funktionelle Regression trat in 11 Fällen ein, jedoch frühestens nach 36 Monaten.

Aufgrund seiner Befunde fasst Caporossi zusammen: CXL ist keine refraktive Korrektur, aber eine stabilisierende Behandlung, welche die korneale Symmetrie verbessert.

Out of Africa

In Nairobi behandelt **Dr. Mukesh Joshi** bereits Kinder ab 10 Jahren mit CXL. Er teilte seine Erfahrungen bei 98 Augen mit. Der durchschnittliche K-Wert betrug 54,7 dpt, nach 18 Wochen hatte er sich um durchschnittlich 2,2 dpt verändert. 27 Augen zeigten eine Myopisierung von 1,8 bis 2,4 dpt. Bei 14 Augen, die vorher nicht refraktioniert werden konnten, wurde dies nach CXL möglich. Die Fourier-Analyse ergab eine Reduktion der Exzentrizität in über 70% der behandelten Augen.

Auch 19 Augen mit einer Korneadicke unter 400 µm behandelte Joshi (360–400 µm). Hier betrug der mittlere K-Wert über 60, die mittlere Änderung betrug bis 4 dpt.

Dresden – Follow up bis 7,5 Jahre

In Dresden wurde das CXL entwickelt. Die ersten beiden Patienten wurden 1998 behandelt, ab 2002 lagen die Behandlungszahlen im zweistelligen, ab 2005 im dreistelligen Bereich. Bis Dezember 2007 waren über 510 Augen bei 302 Patienten behandelt worden. **Dr. Anne Hoyer**, Dresden, stellte in Zürich die Ergebnisse aller Augen mit einem minimalen Follow up von 12 Monaten vor (Abb. 5-8). Es handelte sich um 153 Augen bei 111 Patienten.

Die Einschlusskriterien lauten in Dresden: Anstieg des maximalen K-Wertes von mindestens 1 dpt im vorausgegangenen Jahr und minimale Korneadicke 400 µm.

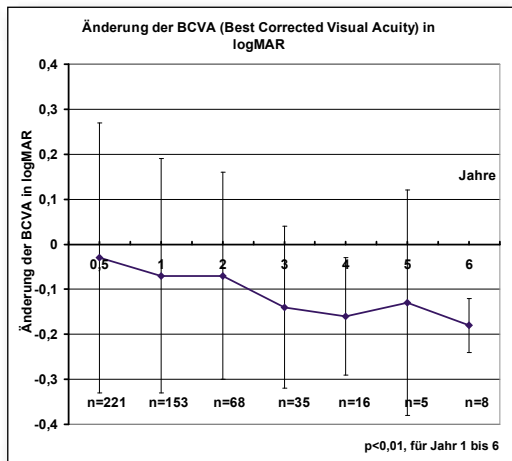


Abb. 5 Änderung der BCVA

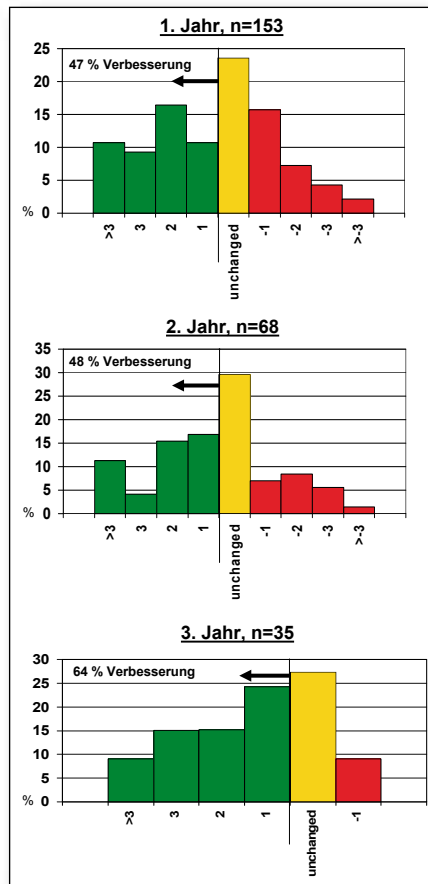


Abb. 6 Änderung der BCVA, Jahr 1–3

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer in der hier vorstellten Gruppe betrug 28 Monate. 7,5 Jahre war die längste Beobachtungsdauer. Die Keratektasie nahm signifikant ab, und die beste korrigierte Sehschärfe nahm signifikant zu. Die Ergebnisse nach CXL sind damit über lange Zeit stabil bzw. verbessern sich sogar. Diese effektive therapeutische Option bei fortschreitendem Keratokonus hat darüber hinaus einen enormen ökonomischen und auch psychosozialen Nutzen, darauf wies die Referentin explizit hin.

Deutsche randomisierte Doppelblind-Multicenter-Studie
Privatdozent Dr. Philipp Maier, Freiburg/Breisgau, berichtete über eine kontrollierte Multizenter-Studie, die an sechs Zentren in Deutschland im Oktober 2007 angelaufen ist. An drei Zentren haben die Ethikkomitees bereits zugestimmt. Es gibt keine Bedenken zur Notwendigkeit der

Studie, zum Placebovergleich und zum Einschluss von Adoleszenten. Wegen des Einsatzes von Riboflavin müssen jedoch die Richtlinien für eine pharmakologische Studie erfüllt werden.

In der Placebogruppe wird das Epithel nicht entfernt, es werden Fluoreszein-Augentropfen und blaues Licht verwendet. Das chirurgische Team ist nicht verblindet. Es beobachtet die Patienten bis vier Wochen postoperativ. Das weitere Beobachtungsteam ist dann verblindet. Es übernimmt die Nachbeobachtung von 8 Wochen bis drei Jahre postoperativ.

Eingeschlossen werden Patienten ab 12 Jahren mit früh fortschreitendem Keratokonus. Die minimale Korneadicke liegt gemäss den Einschlusskriterien dieser Studie bei mindestens 450 µm. Aufgenommen werden sollen 65 Patienten in jeder Gruppe, behandelt wird je nur ein Auge. Der primäre Endpunkt ist die Abnahme in der Progression des Keratokonus, der sekundäre Endpunkt sind morphologische Änderungen und Kontaktlinsenparameter. Auch diese Studie wird die Evidenzbasis des Verfahrens weiter verbreitern.

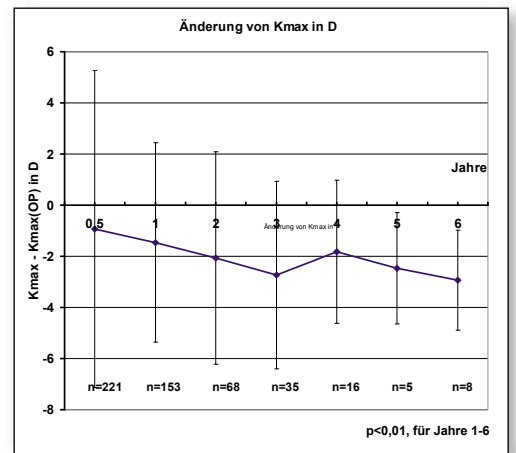


Abb. 7 Änderung der Korneakurvatur Kmax

Alternatives Verfahren

Eine Art korneales Crosslinking kann offensichtlich auch durch Zigarettenrauchen herbeigeführt werden. Hierzu lieferte **Prof. Dr. Eberhard Spörl**, Dresden, Zahlen. Nur 5% der Keratokonus-Patienten sind Raucher, obwohl in der vergleichbaren Altersgruppe 30–35% der Population rauchen. Rauchen gerbt also nicht nur die Haut, sondern auch die Kornea. Das beruht unter anderem darauf, dass das Rauchen ähnlich wie der Diabetes-Metabolismus «advanced glycation end products»

(AGE) bildet. Auch Stickoxide und Nitrit können Vernetzungen hervorrufen. Einen verminderten Östrogenspiegel diskutierte Prof. Spörl als weitere Ursache für den Zusammenhang. Allerdings schränkte der Referent ein, dass die Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und Keratokonus keineswegs als Behandlungsstrategie zu verstehen ist. Das von ihm entwickelte CXL-Verfahren bleibt dann aus gesamtgesundheitlicher Sicht doch derzeit konkurrenzlos.

CXL-Register

Dr. Suphi Taneri vom Zentrum für Refraktive Chirurgie der Augenabteilung des St. Franziskus Hospitals in Münster stellte das deutsche CXL-Register vor, mit dessen Hilfe Langzeitergebnisse erfasst, seltene Komplikationen und Nebenwirkungen aufgedeckt und die Wirksamkeit bei einer grossen Patientenzahl dokumentiert werden sollen. Das durch die Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft initiierte Register ist in www.clinicaltrials.gov gelistet. Geleitet wird es von Dr. Taneri, Prof. Dr. Seitz (Homburg), Privatdozent Dr. Philipp Maier (Freiburg) und Privatdozent Dr. Claus Cursiefen (Erlangen). Im Beirat sitzen die Professoren Reinhard (Freiburg), Heiligenhaus (Münster), Sekundo (Mainz), Seiler (Zürich) und die Doctores Osvald (Homburg) und Vetter (Mainz).

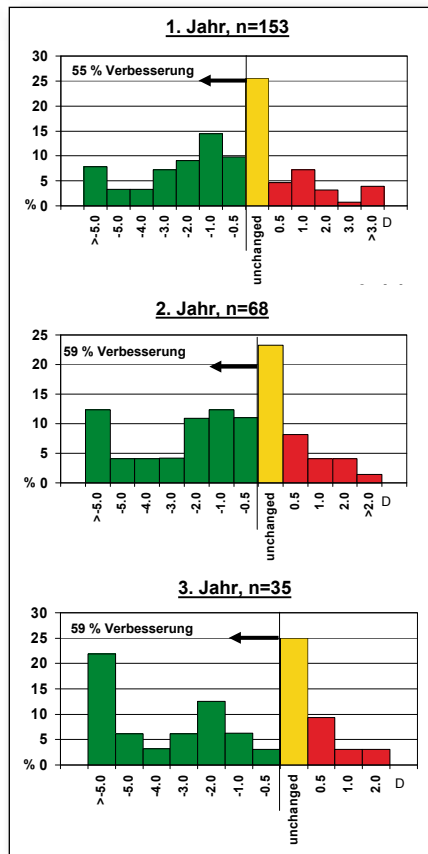


Abb. 8 Änderung der Korneakurvature, Jahr 1–3

Dokumentiert werden die präoperativen Befunde sowie die Befunde nach 6 und 12 Monaten, dann im Jahresabstand bis 60 Monate nach dem Eingriff.

Infektiöse Keratitis

Die wissenschaftlichen Ergebnisse zum kornealen Crosslinking bei Keratokonus verdichten sich bereits zu einem klaren Bild. Auch für andere Indikationen wächst das Interesse.

Privatdozent Dr. Dr. Michael Thiel, Luzern, und Dr. Hans Peter Iseli, Zürich berichteten über ihre Erfahrung mit der CXL bei einigen Keratitisfällen.

Bei der rapide fortschreitenden Form z.B. durch Pseudomonas wird das Epithel zerstört, und die hohe Kollagenaseaktivität bewirkt die Einschmelzung der Hornhaut. Bei langsamer fortschreitenden Keratitiden, z.B. durch Streptokokken, Akanthamoeben, Mykobakterien und Pilze, bleibt das Epithel oft intakt, sodass antimikrobielle Medikamente schlecht penetrieren können. Hier könnte UV-Licht nützlich sein, weil es die mikrobielle DNS zerstört. Auch die Resistenz der Kornea gegenüber Kollagenasen wird durch CXL gesteigert.

An vier Fällen prüften PD Dr. Dr. Thiel und Dr. Iseli ihre Hypothese (Iseli et al. J Cataract Refract Surg, in press). Zwei Fälle traten nach LASIK auf, einmal ein Infekt mit Mycobacterium chelonae, einmal mit einem Fadenpilz. Der dritte Fall betraf die Infektion mit multiresistentem Fusarium, und auch im vierten Fall (Abb. 9) wurde die Keratitis durch Fusarium hervorgerufen, hier bei einem Kontaktlinsenträger.

In allen Fällen erwies sich das CXL als ein gangbarer Weg zur Therapie der infektiösen Keratitis. Bei den beschriebenen Fällen wurde eine Keratoplastik einige Monate nach der CXL notwendig, konnte jedoch geplant vorgenommen werden. In vergleichbaren Fällen bietet CXL damit die Möglichkeit, eine Notfall-Keratoplastik zu umgehen. Nach CXL kann jedoch eine beträchtliche Immunaktivierung auftreten, vermutlich aufgrund der Antigenität der zerstörten mikrobiellen Zellmembranen.



Abb. 9 Fusarium-Keratitis bei einem Kontaktlinsenträger. a) und b) nach 2 Wochen systemischer Voriconazol- und Natamycin-Therapie, c) nach 2 Wochen, d) nach 4 Wochen

Bildnachweis

Abb. 1 – 4 © Prof. Dr. Dr. Farhad Hafezi/IROC;
Abb. 5 – 8 © Dr. Anne Hoyer, Dresden
Abb. 9 © Dr. Dr. Michael Thiel, KS Luzern

Bitte vormerken!

4. CXL-Kongress
in Dresden 12/2008

Korrespondenz zum Thema CXL:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Farhad Hafezi
Institut für Refraktive und
Ophtho-Chirurgie (IROC)
Stockerstrasse 37, 8002 Zürich
Tel: 043 – 488 38 00
Fax: 043 – 488 38 09
farhad.hafezi@iroc.ch, www.iroc.ch