

**Tab. 2.4** Vergleich der Ausgangswerte zwischen der Patientengruppe mit topischer Ciclosporin A 0,05 % AT Therapie und der Kontrollgruppe mit den Werten nach 3 Monaten sowie Vergleich der 3-Monatswerte beider Gruppen.

Angabe der Daten als Median mit I. – III. Perzentil					
Gruppe		Ciclosporin A	Ciclosporin A	Kontrollgr.	Kontrollgr.
Zeitpunkt		Initial	3 Monate	Initial	3 Monate
Anzahl	n	22	22	29	29
LIPCOF	Grad	2 (0–3)	2 (0–3)	2 (0–2)	2 (0–2)
BUT	sec	4 (1–8)	7 (2–11) <sup>1</sup>	5 (1–10)	4 (1–8) <sup>2</sup>
			p = 0,038		p = 0,042
Fluoreszein	Score	4 (2–5)	3 (2–4) <sup>3</sup>	4 (1–4)	4 (1–3)
			p = 0,083		
Bengalrosa	Score	3 (1–4)	2 (2–4) <sup>3</sup>	3 (1–5)	3 (1–4)
			p = 0,068		
Jones	mm	6 (1–15)	10 (2–21) <sup>1</sup>	5 (2–18)	5 (3–25) <sup>2</sup>
			p = 0,029		p = 0,022
Tensio	mmHg	14 (10–18)	14 (9–17)	12 (10–17)	14 (9–18)
OSDI	Score	71,4	41,7 <sup>1</sup>	62,5	53,6
		(31,3–100)	(27,8–87,5)	(15,6–93,8)	(35,7–89,3)
			p = 0,035		

<sup>1</sup> p ≤ 0,05 Wilcoxon-Rangsummentest: Vergleich der Ausgangswerte mit den Werten nach 3 Monaten.

<sup>2</sup> p ≤ 0,05 U-Test nach Mann-Whitney: Gruppenvergleich zum Zeitpunkt nach 3 Monaten.

<sup>3</sup> p ≤ 0,1 Tendenz.

## LIPCOF

Der LIPCOF-Score zeigte in beiden Gruppen im Untersuchungszeitraum keine Veränderungen und betrug in beiden Gruppen vor und nach Therapie Grad 2.

## Tränenfilmaufreißzeit

Die BUT der Patienten der Ciclosporin A-Gruppe verbesserte sich statistisch signifikant im Median von 4 Sekunden auf 7 Sekunden. In der Kontrollgruppe kam es dagegen zu einem nicht statistisch signifikanten Abfall der Tränenfilmaufreißzeit von 5 Sekunden auf 4 Sekunden. Im Gruppenvergleich nach 3 Monaten ergaben sich signifikant deutlich höhere Werte in der Ciclosporin A-Gruppe mit 7 Sekunden im Vergleich zu 4 Sekunden in der Kontrollgruppe.

## Fluoreszein- und Bengalrosafärbung

Die Bewertung der Vitalfärbungen ergab für die Ciclosporin A-Gruppe eine tendenzielle Verbesserung in den 3-Monatswerten im Gegensatz zur Kontrollgruppe. In der Fluoreszeinfärbung ergab das Oxford-Schema in der Ciclosporin A-Gruppe im Median eine Senkung von Grad 4 (2–5) auf Grad 3 (2–4) bei einem p-Wert von 0,083. In der Bengalrosafärbung zeigte sich ein Abfall von Grad 3 (1–4) auf Grad 2 (2–4) bei einem p-Wert von 0,068. Da die p-Werte größer als 0,05 und kleiner als 0,1 sind, wurde definitionsgemäß diese Veränderung als tendenzielle Verbesserung bezeichnet. Bei diesen Veränderungen konnten somit die Extremwerte verringert werden. In der Kon-

trollgruppe dagegen konnte die Gradeinteilung im Median nach 3 Monaten nicht verändert werden. Hier ergaben sich für die Fluoreszeinfärbung Werte von Grad 4 und für die Bengalrosafärbung von Grad 3.

## Jones-Test

Die Patienten beider Gruppen zeigten im Ausgangswert eine deutlich reduzierte Basissekretion. Diese konnte in der Ciclosporin A-Gruppe von 6 mm vor Therapiebeginn auf 10 mm nach Therapie statistisch signifikant gesteigert werden. In der Kontrollgruppe dagegen blieb die Erhöhung der Tränenmenge mit jeweils 5 mm zum Ausgangszeitpunkt und zum Zeitpunkt nach 3 Monaten Therapie aus. Die Extremwerte konnten allerdings auch in der Kontrollgruppe erhöht werden. Im Gruppenvergleich ergaben die 3-Monatswerte für die Ciclosporin A-Gruppe signifikant höhere Werte von 10 mm im Vergleich zu 5 mm in der Kontrollgruppe.

## Tensiomessung

Die Tensiwerte zeigten im Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Untersuchungsgruppen und lagen mit initial 14 mmHg in der Ciclosporin-Gruppe und 12 mmHg in der Kontrollgruppe im Normbereich. Nach 3 Monaten zeigten sich Werte von 14 mmHg in der Ciclosporin-Gruppe und 14 mmHg in der Kontrollgruppe (► Tab. 2.4).

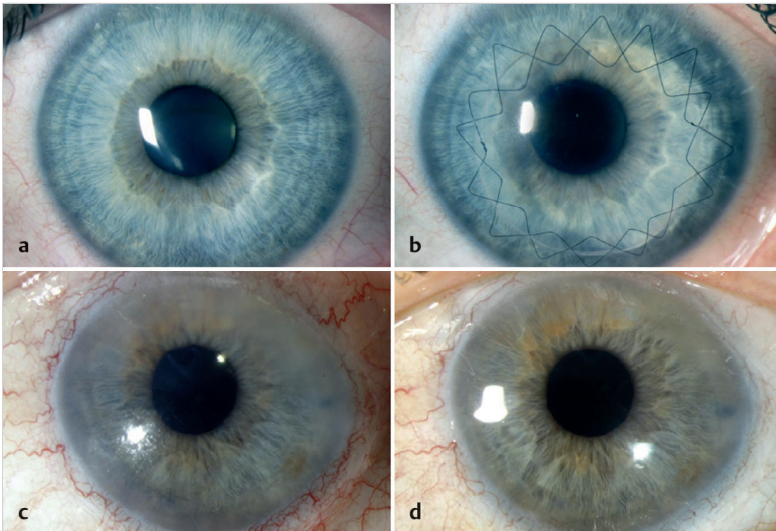


Abb. 3.2 Spaltlampenmikroskopische Befunde vor (a) und 6 Monate nach (b) DALK bei Keratokonus sowie vor (c) und 6 Monate nach (d) DMEK bei Fuchs-Dystrophie (mit freundlicher Genehmigung aus [[19]]).

Standardverfahren zur Therapie von Patienten mit Fuchs'scher Endotheldystrophie und pseudophaker bullöser Keratopathie geworden, weil die Sehschärfenerholung schneller stattfindet, das finale Sehergebnis besser ist und weil diese Verfahren sicherer sind als die perforierenden Transplantationstechniken.

### 3.3.2 Immunreaktionen nach DMEK und DSAEK

Sowohl nach DSAEK als auch nach DMEK kann es zu endothelialen Abstoßungsreaktionen kommen [[3]–[5]]. Dies passt zu tierexperimentellen Arbeiten aus den früher 70er-Jahren, die zeigten, dass es auch bei isolierten Endothelzelltransplantationen zur endothelialen Immunreaktion mit einer klassischen Khodadoust-Linie kommen kann (► Abb. 3.3) [[10]]. Art und Auftreten von endothelialen Immunreaktionen sind aber anders und seltener als nach perforierender Normalrisiko-Keratoplastik.

Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Price zeigen, dass es nach DSAEK bei etwa 7% der Patienten innerhalb eines Jahres zu endothelialen Immunreaktionen kommt [[11], [12]]. Diese endothelialen Immunreaktionen sind jedoch klinisch wesentlich subtiler als nach perforierender Keratoplastik. Hier waren in der Studie von Price und Kollegen bei 35% der Patienten die Augen asymptomatisch und wurden nur im Rahmen einer Routinekontrolle auffällig [[11], [12]]. Die Zeichen der endothelialen Immunreaktionen sind subtiler, insofern dass es häufig nur isolierte Präzipitate (69%), ein diffuses korneales Ödem (11%) oder beides (20%) als Zeichen gibt. In der Studie von Price wurde keine klassische endotheliale Abstoßungslinie beobachtet. Es gibt jedoch einzelne Berichte über das Vorliegen einer solchen auch nach DSAEK [[13]]. Das Risiko einer endothelialen Immunreaktion nach DSAEK liegt bei 7,5% nach 1 Jahr und bei 12% nach 2 Jahren. Damit ist das Risiko ungefähr mit dem Bereich endothelialer Immunreaktionen nach perforierender Normalrisiko-Keratoplastik vergleichbar (► Abb. 3.4) [[2]]. Das Immunreaktionsrisiko war höher für Afroamerikaner, an Augen mit präexistierendem Glaukom und bei Steroidrespondern. Es war jedoch nicht erhöht, wenn das Partnerauge innerhalb 1 Jahres nach der Erstoperation transplantiert wurde [[11]–[14]]. Anders als nach perforierender Kera-

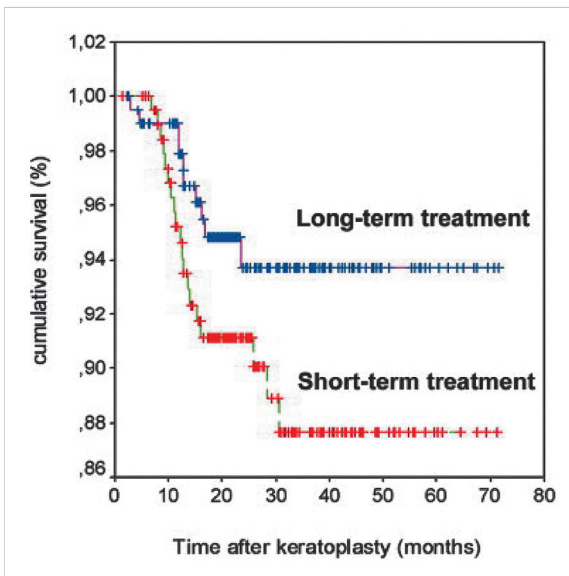
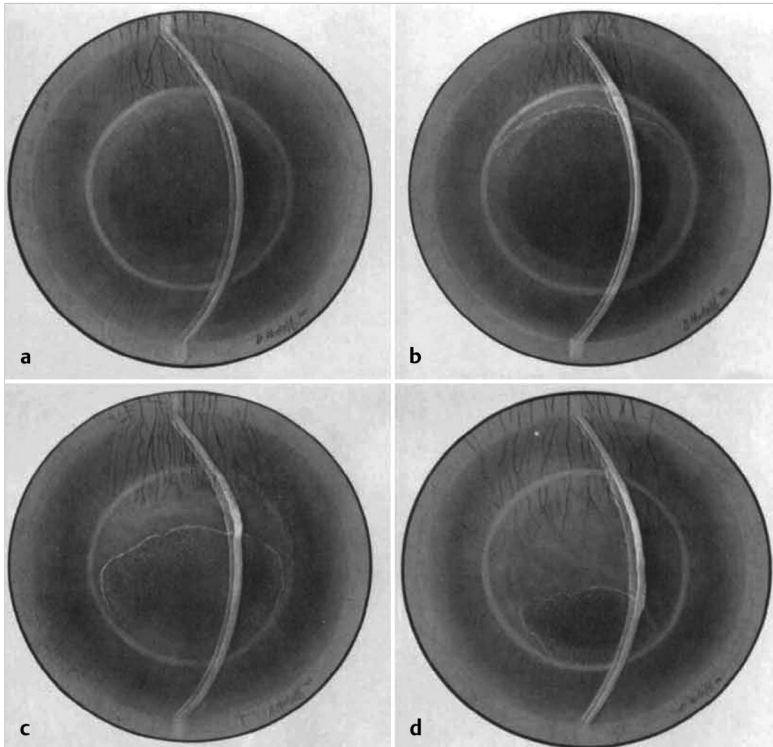


Abb. 3.4 Die längerfristige Therapie mit topischen Steroiden („Long-term treatment“) verbessert das Transplantatüberleben signifikant im Vergleich zur Kurzzeittherapie („Short-term treatment“) bei Normalrisikokeratoplastik (n = 410; mit freundlicher Genehmigung aus [[2]]). Verglichen wurde ein Tropfen Prednisolonacetat nach 6 Monaten versus Absetzen der Steroidaugentropfen.



**Abb. 3.3** Typische Khodadoust-Linie der endothelialen Immunreaktion nach isolierter Endothelzelltransplantation im Tierrmodell (mit freundlicher Genehmigung aus Ref. [[10]]). Auch nach DSAEK und DMEK gibt es in Einzelfällen Khodadoust-Linien.

toplastik kann also eine DMEK innerhalb weniger Monaten an beiden Augen durchgeführt werden.

Während bei der DSAEK das Immunreaktionsrisiko nur leicht verringert ist, liegt das Immunreaktionsrisiko nach der DMEK (isolierter Austausch der Descemet'schen Membran) etwa um den Faktor 15 unter dem Risiko der Normalrisiko perforierender Keratoplastik [[26]]. Das heißt, mit dem wenig antigenen selektiven Austausch der Descemet'schen Membran ist hier das Problem der endothelialen Immunreaktion fast gelöst. Bei den letzten 200 an der Uniaugenklinik Köln durchgeführten DMEKs kam es im Verlauf wenn nur zu einer fraglichen endothelialen Immunreaktion.

### 3.3.3 Big-Bubble-DALK beim Keratokonus: keine endotheliale Immunreaktion mehr

Ziel der Big-Bubble-Technik bei der DALK ist die schonende Präparation bis zur Descemet-Membran, die es erlaubt, selektiv Stroma und Epithel zu ersetzen, aber die gesunden Endothelzellen des Patienten z. B. mit Keratokonus zu erhalten [[15]–[17]]. Bei dieser Präparations-technik wird über eine vor die Descemet-Membran eingebrachte Kanüle Luft in das Hornhautstroma eingebracht, um so dieses von der Descemet zu separieren. Dieses technisch anspruchsvolle Verfahren gelingt je nach Gewebesituation und Lernkurve bei 8–9 von 10 Patien-

ten. Ist eine tiefe Präparation nicht möglich, muss auf eine perforierende Keratoplastik umgestiegen werden.

Wenn bei Patienten mit Keratokonus statt der perforierenden eine tiefe anteriore Keratoplastik, z. B. mit der Big-Bubble-Technik, durchgeführt wird, bleibt das Endothel des Patienten erhalten. Die auch und gerade bei jüngeren Patienten auftretende und das längerfristige Transplantatüberleben beeinträchtigende endotheliale Immunreaktion fällt bei einer DALK vollständig weg. Damit ist das Problem der endothelialen Immunreaktion bei Keratokonus-Patienten (sofern die DALK-Chirurgie erfolgreich gelingt) im Prinzip gelöst.

Aus diesem und anderen Gründen empfiehlt die American Academy of Ophthalmology in ihrer kürzlich erschienen Technikbeurteilung, dass die DALK im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik ein sichereres und in Bezug auf die Visusergebnisse ebenso gutes Verfahren wie die perforierende Keratoplastik ist [[18]]. Nichtsdestotrotz kann es nach einer DALK zu stromalen und epithelialen Immunreaktionen kommen. Stromale Immunreaktionen scheinen hierbei sogar etwas gehäuft aufzutreten. Des Weiteren sieht man auch tiefstromale Immunreaktionen, die klinisch an eine atypische endotheliale Immunreaktion erinnern. Aus diesem Grunde sollte bis zum Vorliegen randomisierter prospektiver Studien, auch nach DALK ähnlich wie nach DMEK und DSAEK ebenso wie nach perforierender Keratoplastik, ein standardisiertes postoperatives Steroidtherapieregime durchgeführt werden (► Abb. 3.4, ► Abb. 3.5).

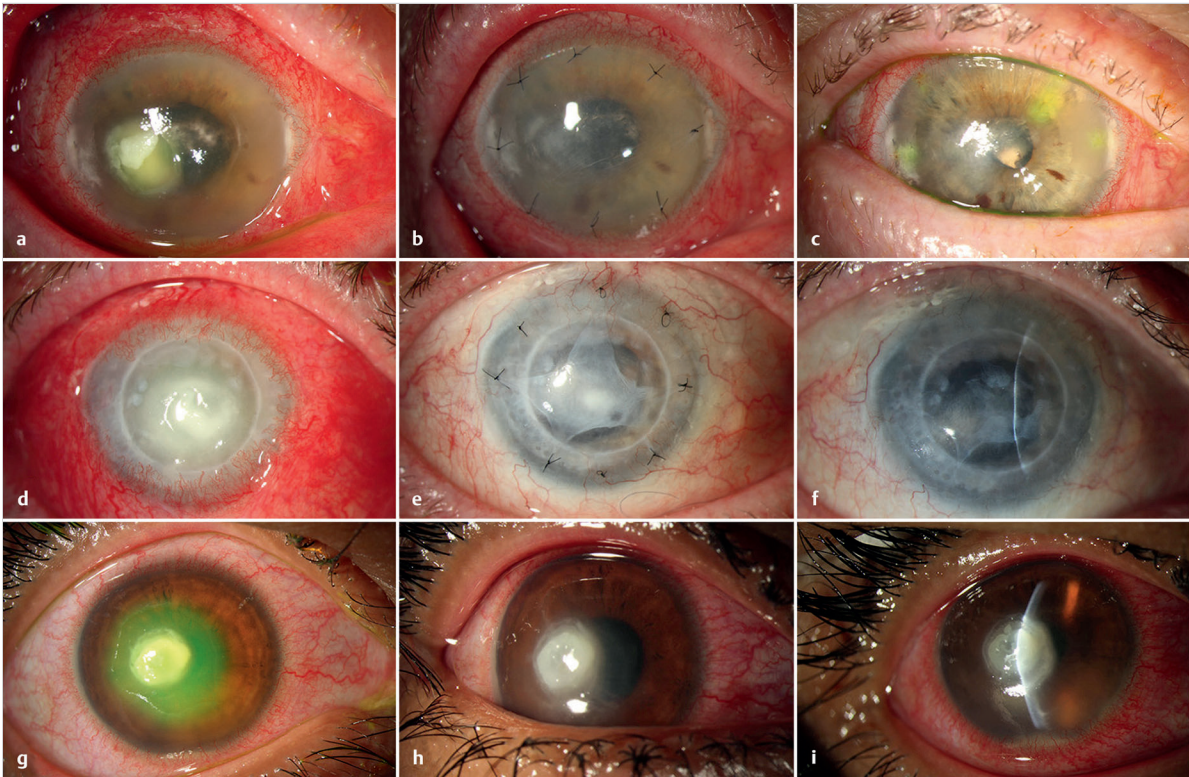


Abb. 4.15 a–c 73-jähriger Patient mit bakteriellem HH-Ulkus (*Streptococcus pneumoniae*) bei Silikonölkeratopathie (Patient Nr. 1 in ▶ Tab. 4.2, ▶ Tab. 4.3, ▶ Tab. 4.4) vor (a), 6 Tage nach (b) und 5 Wochen nach (c) antimikrobiellem Crosslinking (CXL). d–f 76-jähriger Patient mit klinisch bakteriellem HH-Ulkus ohne mikrobiologischen Keimnachweis, Z. n. KP bei Herpeskeratitis und Z. n. mehrfacher Glaukomchirurgie (Patient Nr. 4 in ▶ Tab. 4.2, ▶ Tab. 4.3, ▶ Tab. 4.4) vor (d), 6 Wochen nach (e) und 6 Monate nach CXL (f). g–i 24-jährige Patientin mit mykotischem HH-Ulkus (*Aspergillus fumigatus*), Kontaktlinsenträgerin (Patient Nr. 8 in ▶ Tab. 4.2, ▶ Tab. 4.3, ▶ Tab. 4.4) 1 Tag nach (g), 3 Tage nach (h) und 9 Tage nach CXL = 1 Tag vor KP à chaud (i).

widerspricht der Beobachtung, dass bei den vorgestellten Patienten mit längerer Vorbehandlung eher schlechtere Ergebnisse erzielt werden.

Eine Erfolgsrate von 80% bei 10 Patienten nach antimikrobiellem CXL finden Sorkhabi et al., darunter ein Fall mit Enukleation bei bakterieller Endophthalmitis und ein Fall mit KP à chaud bei progredientem bakteriellen HH-Ulkus. Beide Fälle wiesen vor CXL bereits tiefe stromale Infiltrate auf. Patienten mit Descemetozele oder positiver Herpesanamnese wurden von dieser Studie ausgeschlossen [[34]]. Bei allen Patienten, bis auf einen mit einem mykotischen Ulkus, wurden bakterielle Erreger nachgewiesen, womit das Erfolgsergebnis dieser Studie gut mit dem gezeigten Ergebnis bei bakteriellem Keimnachweis (▶ Tab. 4.5) korrespondiert. Die CXL-Behandlung selbst entsprach dem hier vorgestellten Protokoll. Das Follow-up betrug 3 Monate.

Matilla et al. behandelten durch *Pseudomonas aeruginosa* hervorgerufene, Kontaktlinsen-assoziierte HH-Ulze- ra bei 7 Patienten kombiniert mit CXL und Amniontrans- plantation mit einer Erfolgsrate von 100%. Keiner der Pa- tienten benötigte eine KP à chaud während der Nach- beobachtung über 2 bis 11 Monate [[31]]. Angaben zur

Ulkusfläche wurden nicht gemacht, jedoch handelte es sich z.T. um HH-Ulze- ra mit dünnen Reststromadicken von 187 µm oder mehr. Der diesen Ergebnissen am ehes- ten vergleichbare vorgestellte Fall Nr. 11 verlief ebenfalls erfolgreich, war aber nicht Kontaktlinsen-assoziiert und hatte eine Koinfektion mit *S.aureus*. Im Kontext passen diese Studienergebnisse zur bekannten Verbesserung der Re-Epithelialisierung der Hornhaut durch Amniontrans- plantation [[35], [36]] als sinnvolle Ergänzung für das anti- mikrobielle CXL.

Trotz insgesamt beschränkter Datenlage legen die ver- fügbaren Studienergebnisse nahe, dass großflächige und tiefe HH-Ulze- ra schlechter auf die CXL-Therapie anspre- chen. Vereinzelt wird trotz der Erfolge die Behandelungs- sicherheit des antimikrobiellen Crosslinkings diskutiert [[37]]. Die Übersichtarbeit von Alio et al. kommt zum Er- gebnis, dass Infiltrate tiefer als 250 µm ungünstiger auf CXL reagieren und auch wegen eines möglichen Endo- thelzellschadens für ein CXL nicht geeignet erscheinen. In Abhängigkeit vom mikrobiologischen Befund zeigt sich nach Alio et al. eine absteigende Erfolgsrate für das anti- mikrobielle CXL bei gramnegativen Bakterien (92%), ge- folgt von grampositiven Bakterien (84%), Akanthamöben

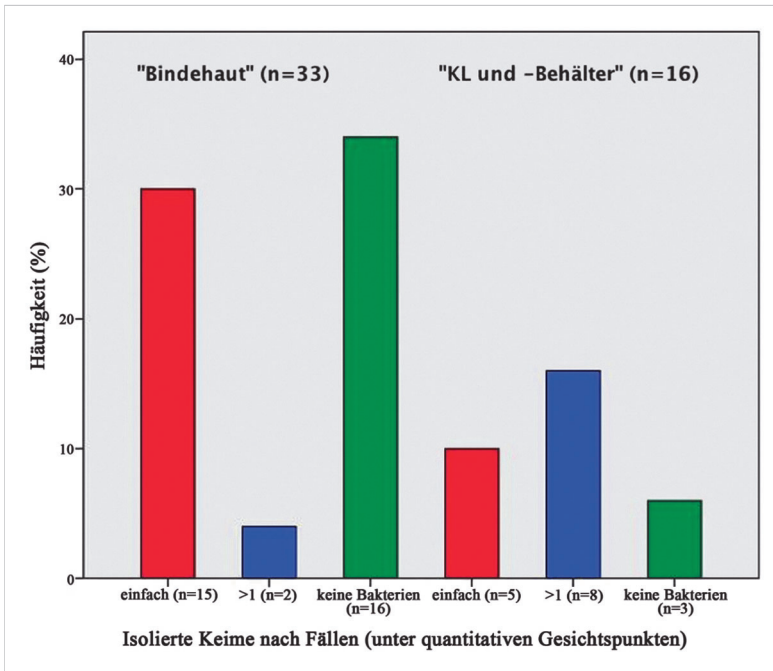


Abb. 5.9 Vergleich der einfachen, mehrfachen und fehlenden Keimnachweise in den durchgeführten BHA und KLA.

paraten nachgewiesen wurden [[10]]. Dies legt nahe, dass Gram-negative Keime eher ein geeignetes im Milieu der KL und deren Behältern und Gram-positive Keime im Milieu der Bindehäute finden.

In den Daten von Bourcier lassen sich nur in 25% gleiche Bakterien in kornealen Abkratzpräparaten und KL und KL-Behältern nachweisen [[10]]. Es gilt jedoch nicht als sicher, ob KL überhaupt in der Lage sind, Bindehäute bakteriell zu beimpfen [[5]].

Im Vergleich zu einer hohen Zahl isolierter Keime in KLA wurden in unserer Daten in den BHA wesentlich weniger Bakterien isoliert. Weiterhin fanden wir in der Gruppe der BHA vergleichbare klinische Verläufe, unabhängig eines positiven oder negativen Keimnachweises.

Wir gehen davon aus, dass unterschiedliche Pathomechanismen für die Entstehung der KL-assoziierten Keratitis verantwortlich sein können. Einerseits wird als Infektionsweg eine direkte Infektion der Hornhaut durch verkeimte KL mit obligat-pathologischen Erregern diskutiert. Andererseits können auch fakultativ-pathologische Erreger, z. B. der Schleimhautflora in einer veränderten oder verletzten Hornhaut eine Keratitis verursachen.

Durch eine geringere Sensitivität besitzen BHA eine reduzierte Aussagekraft in der Diagnostik der KL-induzierten, mikrobiellen Keratitis. Ihr alleiniger Nutzen kann infrage gestellt werden. Vielmehr ist es von Interesse, auch KL und deren Behälter mikrobiologisch zu untersuchen und in der Diagnostik zu implementieren (► Abb. 5.11).

Daniell et al. empfehlen neben einer klinischen auch eine Beachtung demografischer Faktoren bei der Auswahl der Therapie einer bakteriellen Keratitis [[17]]. So wird bei jungen Patienten eine Monotherapie mit Fluorchinolonen oder Aminoglykosiden als gängige und eher risiko-

arme Therapiestrategie bezeichnet [[17]]. Wir fanden in unseren Daten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer durchgeführten topischen Monotherapie und einer Mehrfachtherapie im Hinblick auf den funktionellen Verlauf der Erkrankung. Das kann dadurch erklärt werden, dass bei einem jungen Patientenkollektiv mit einer KL-Assoziation hinsichtlich des typischen Erregerspektrums eine antibiotische Monotherapie ausreichend sein kann [[17]]. Eine verminderte Resistenzlage gegenüber gängigen antibiotischen Agentien erklärt Unterschiede in den Ergebnissen der Kombinationstherapien aus älteren und neueren Aminoglykosiden mit Fluorchinolone. Es gilt jedoch zu beachten, dass inhomogene Patientenkollektive hinsichtlich der Schwere der Erkrankung die Aussagekraft des klinischen Verlaufs reduziert. Unter Betrachtung der in dieser Studie verwendeten Antibiotika sowie dem funktionellen Verlauf sehen wir dennoch einen Benefit, bei Anwendung einer zweifachen topischen antibiotischen Therapie mit Kombinationen von Aminoglykosiden und Fluorchinolonen, da hierdurch initial ein gute Abdeckung der Gram-negativen und Gram-positiven Milieus erreicht werden.

Die Analyse des visuellen Outcomes zeigte in unserem Patientenkollektiv unbefriedigende Verläufe der KL-assoziierten Keratitis. 28% der Patienten zeigten fehlende Visusanstiege während der Therapie und Nachbeobachtungszeit. 36% der Patienten wiesen im Verlauf eine korneale, irreversible Narbenbildung (► Abb. 5.12) auf. In 21,5% der Fälle wurden chirurgische Maßnahmen, wie z. B. eine perforierende Keratoplastik notwendig (► Abb. 5.13). Die hohen Fallzahlen an komplizierten Verläufen dieser Studie erklärt sich dadurch, dass in der Regel nur schwerere Fälle einen stationären Aufenthalt not-