

Immunsuppression durch Kombinationstherapie mit Basiliximab und Ciclosporin bei Hochrisikokeratoplastik

Eine Pilotstudie

Zusammenfassung

Zielsetzung. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit einer komplementären Immunsuppression mit dem IL-2-Synthesehemmer Ciclosporin und dem IL-2-Rezeptor-Antagonisten Basiliximab bei Hochrisikokeratoplastiken hinsichtlich des Risikos einer Transplantatabstoßung nach perforierender Keratoplastik.

Patienten und Methodik. In einer offenen Pilotstudie erhielten 7 Patienten mit Hochrisikokeratoplastik eine Kombinationstherapie mit Basiliximab perioperativ und Ciclosporin postoperativ. Alle Patienten erhielten eine perforierende Keratoplastik mit einem nicht HLA-typisierten Transplantat.

Ergebnisse. Während der Nachbeobachtungszeit von bisher 14–25 Monaten beobachteten wir keine Immunreaktion, alle Transplantate sind klar. Der Visus stieg im Mittel von 0,04 auf 0,41 postoperativ.

Schlussfolgerung. Die vorläufigen Ergebnisse mit Basiliximab in Kombination mit Ciclosporin sind viel versprechend. Zur weiteren Bewertung ist eine multizentrische prospektive Studie in Vorbereitung.

Schlüsselwörter

Hochrisikokeratoplastik · Immunsuppression · Ciclosporin A · Basiliximab

Immunologische Abstoßungsreaktionen sind die Hauptursache von Transplantatversagen nach perforierender Keratoplastik [1, 8]. Während bei bestimmten Standardindikationen wie dem Keratokonus aufgrund verbesserter Gewebekonservierung, Operationstechnik und postoperativer Therapie heute mit bis zu 95% klaren Transplantaten nach 5 Jahren zu rechnen ist [13], ist die Abstoßungsrate ohne systemische immunsuppressive Therapie bei Hochrisikokeratoplastiken sehr hoch. Die Häufigkeit von Transplantatversagen wird hier abhängig von der Ausprägung der Risikofaktoren mit 60 bis 100% angegeben [1, 3, 4, 7, 18]. Der Terminus Hochrisikokeratoplastik ist in diesen Arbeiten definiert für das Vorliegen kornealer Neovaskularisationen in drei oder vier Quadranten, für besonders große Transplantatdurchmesser, für limbusnahe Transplantationen, für Rekeratoplastiken nach vorausgegangener Abstoßungsreaktion und für Narbenzustände nach Verätzungen.

Risikominimierung hinsichtlich Transplantatversagen

Das Risiko immunologisch bedingten Transplantatversagens konnte durch verschiedene immunsuppressive Maßnahmen erheblich gesenkt werden. Als Basisimmunsuppression werden in der frühen postoperativen Phase hochdosierte systemische Kortikosteroide ver-

abreicht. Diese wirken relativ unspezifisch immunsuppressiv und antiphlogistisch durch Hemmung der Leukozytenmigration über eine Hemmung der Mediatorsynthese und durch Modulation von Effektorzellen. Aufgrund der zahlreichen systemischen Nebenwirkungen ist jedoch nur eine relativ kurzfristige hochdosierte Therapie möglich.

Die HLA-Typisierung von Spenderhornhäuten und entsprechendes Matching mit dem Empfänger konnte in verschiedenen Studien das Abstoßungsrisiko mindern [2, 5], hat sich aber bis heute nicht auf breiter Basis durchsetzen können, zum einen wegen ebenso vorliegender negativer Berichte über die Wirksamkeit [16, 20], zum anderen aufgrund erheblicher logistischer Probleme, die ein differenziertes Matching nur an wenigen spezialisierten Zentren erlauben.

Seit Mitte der 80er-Jahre wird das Makrolid-Antibiotikum Ciclosporin A (CsA) zur systemischen Immunsuppression nach Hochrisikokeratoplastik erfolgreich eingesetzt. CsA wirkt haupt-

Teile des Vortrags wurden auf der 98. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gehalten.

Dr. Klaus Schmitz
Universitäts-Augenklinik,
Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg,
E-Mail: klaus.schmitz@medizin.
uni-magdeburg.de

K. Schmitz · S. Hitzer · W. Behrens-Baumann

Immune suppression with a combination of basiliximab and cyclosporin in high-risk keratoplasty. A pilot study

Abstract

Background. The risk of postoperative immune reaction/transplant rejection is increased in the presence of distinct risk factors. In these situations, the use of established immunosuppressive agents (steroids, cyclosporin) is indicated. However, immune reactions can occur despite this therapy. Basiliximab is a monoclonal antibody with a high specific binding affinity to the IL-2 receptor of activated T-cells. After renal transplantation, the combination therapy with basiliximab and cyclosporin reduces the risk of acute rejection by 30% against placebo. The aim of this study was to investigate the effect of complementary immune suppression with the IL-2 synthesis inhibitor cyclosporin and the IL-2 receptor antagonist basiliximab on the incidence of transplant rejection after high-risk keratoplasty.

Patients and methods. In an open pilot study, seven patients with high-risk keratoplasty were treated with basiliximab perioperatively and cyclosporin postoperatively. All patients had penetrating keratoplasty with a non-HLA-matched corneal graft.

Results. Seven patients were operated on from 12/98 through 12/99 with a corneal transplant diameter between 7.1 and 9.5 mm. Risk factors included extensive corneal neovascularization in all patients (indications for surgery: 4 cases with corneal scars after herpetic disease, 2 cases with conditions after alkali burns, 1 case with corneal ulceration after thermal burn). During the follow-up of 14–25 months, no immune reaction has occurred, and all transplants are clear. The mean visual acuity increased from 0.04 to 0.41 postoperatively.

Discussion. The preliminary data on a combination therapy with basiliximab and cyclosporin are promising. For further evaluation a prospective multicenter study is planned.

Keywords

High-risk keratoplasty · Immune suppression · Cyclosporin A · Basiliximab

sächlich durch die Hemmung der Interleukin-2- (IL-2-)Synthese in aktivierten T-Lymphozyten. IL-2 ist der Hauptmediator der Abstoßungsreaktion. Durch den Einsatz von CsA nach Hochrisikokeratoplastik konnte die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen auf 7–30% gesenkt werden [6, 7, 12, 19].

Im Jahr 1999 wurden in einer randomisierten prospektiven Studie für das Mycophenolat Mofetil (MMF) dem CsA ebenbürtige Ergebnisse im Einsatz nach Hochrisikokeratoplastik nachgewiesen [13]. MMF hemmt die Synthese von Guanosin-Nucleosiden und damit die Purinbiosynthese von B- und T-Lymphozyten. Systemische Nebenwirkungen durch die immunsuppressive Therapie sollen beim Einsatz von MMF seltener auftreten als bei CsA.

Trotz prophylaktischer systemischer Immunsuppression mit den genannten Substanzen kommt es jedoch nach wie vor zu unbefriedigenden postoperativen Verläufen, insbesondere bei starker Ausprägung und beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer der genannten Risikofaktoren. Zusätzlich gilt, dass schwer verätzte Augen mit konkomitanten Oberflächen- und Epithelisierungsdefiziten auch unter Immunsuppression eine besonders schlechte Prognose aufweisen [14, 19].

Wünschenswert wäre hier eine Möglichkeit, die immunsuppressive Wirkung der genannten Substanzen weiter zu verstärken. Seit einigen Jahren steht im Bereich der Nierentransplantation mit dem Wirkstoff Basiliximab ein chimärisierter monoklonaler Antikörper gegen den IL-2-Rezeptor zur Verfügung. Da durch die kompetitive Bindung an den IL-2-Rezeptor bereits die Aktivierung der T-Zellen gehemmt wird, kommt es zu einer synergistischen Wirkung mit CsA. Verabreicht in Kombination mit CsA konnte in mehreren klinischen Studien eine Reduzierung von akuten Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantation um 30% gegenüber der Gabe von CsA allein nachgewiesen werden [10, 15]. Der Wirkstoff ist inzwischen für den Einsatz bei Nierentransplantationen zugelassen.

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war die Untersuchung der Wirksamkeit einer komplementären Immunsuppression mit Basiliximab und CsA bei Hochrisikokeratoplastiken hinsichtlich des Risikos einer Transplantatabstoßung.

Patienten und Methodik

Patienten

Üblicherweise werden alle Hochrisikokeratoplastiken in unserer Klinik prophylaktisch für die ersten 6–12 postoperativen Monate systemisch mit CsA behandelt. Häufigste Indikationen dafür sind ausgedehnte korneale Neovaskularisationen, Rekeratoplastiken und große, limbusnahe Transplantate. In dem Jahreszeitraum von 12/98–12/99 wurden 7 Patienten mit einer perforierenden Keratoplastik versorgt, bei denen das Risiko für eine immunologisch bedingte Transplantatabstoßung als besonders hoch eingeschätzt wurde. Dabei handelte es sich in 4 Fällen um Narbenzustände nach herpetischer Keratitis, davon in einem Fall um eine vierte Rekeratoplastik, in 2 Fällen um Zustände nach Kalk-/Laugenverätzung und in einem Fall um eine thermische Verbrennung durch herabtropfendes Lötlut (Tabelle 1). Das hohe Risiko ergab sich aus zirkulären bzw. großkalibrigen Neovaskularisationen, aus dem Zustand nach Verätzung mit entsprechender Epithelisierungsproblematik und bei dem Patienten mit der Verbrennung aus dem raschen Fortschreiten der Vaskularisationen mit Einschmelzung des Hornhautstromas. Bei einem Patienten mit Zustand nach Verätzung wurde 2 Monate nach dem Trauma eine Limbusstammzelltransplantation vom Partnerauge durchgeführt.

Methodik

Diesen 7 Patienten wurde nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung eine kombinierte immunsuppressive Therapie mit Basiliximab und CsA verabreicht.

Als Spendermaterial wurden in allen Fällen Korneoskleralscheiben von Leichenaugen verwendet, die innerhalb von 24 h nach Todeseintritt gewonnen und für maximal 8 Tage bei +4° in Optisol® konserviert wurden. Eine HLA-Typisierung wurde nicht durchgeführt. In 6 Fällen betrug der Transplantatdurchmesser 7,1 mm bei einem Durchmesser des Empfängerbettes von 7,0. Hier erfolgte die Trepanation der Spenderhornhaut jeweils mit dem Asmotom (Fa. Deutschmann) von epithelial. Bei der Rekeratoplastik betrug der Transplantatdurchmesser 9,5, gewonnen mit einer

Stanze von endothelial, das Empfängerbett 9,0 mm. Die Trepanation beim Empfänger erfolgte jeweils mit einem motorischen Trepan. Bei einer Patientin wurde die Keratoplastik mit einer ECCE mit kapselsackfixierter HKL kombiniert. Das Einnähen der Transplantate erfolgte bei allen Patienten unter Stabilisierung der Vorderkammer mit Methylcellulose mit 10.0-Nylon-Einzelknüpfnähten (EKN). EKN kamen zum Einsatz, da in vaskularisiertem Hornhautgewebe insbesondere bei Hochrisikosituationen die Wahrscheinlichkeit von Fadenlockerungen im postoperativen Verlauf erhöht ist und EKN im Falle auftretender Lockerungen gegenüber fortlaufenden Nähten einfacher zu ersetzen sind. In Abhängigkeit von der Epi-

thelisierung des Transplantates wurden postoperativ Dexamethason Augentropfen, antibiotische Augentropfen und Tränenersatzmittel verabreicht, die lokale Steroidtherapie wurde über Monate langsam ausgeschlichen.

Zur systemischen Immunsuppression wurden 20 mg Basiliximab (Simulect®, Novartis Pharma, Nürnberg) entsprechend den Herstellerangaben jeweils 2 h präoperativ und am vierten postoperativen Tag intravenös verabreicht. Vom Operationstag an erhielten alle Patienten 100 mg Prednisolon mit langsamer Dosisreduktion über 3–4 Wochen, um den Zeitraum bis zum Erreichen eines wirksamen Blutspiegels des CsA zu überbrücken. CsA (Sandimmun optoral®, Sandoz) wurde entsprechend

dem angestrebten Blutspiegel von 150–180 ng/ml oral verabreicht. Die postoperative Überwachung hinsichtlich des CsA-Spiegels und eventueller Nebenwirkungen erfolgte über unsere Poliklinik oder über den betreuenden Hausarzt. Aufgrund der Schwere der Ausgangsbefunde war eine langfristige CsA-Therapie über 12–18 Monate bei allen Patienten angestrebt, gefolgt von einem langsamen Ausschleichen in Abhängigkeit vom aktuellen Lokalbefund. Bei der Indikation postherpetischer Narbenzustände wurde für die Dauer der systemischen Prednisolontherapie, also in der Regel ebenfalls über 3–4 Wochen, zusätzlich eine Rezidivprophylaxe mit 3×400 mg Aciclovir (Zovirax®, Glaxo Wellcome) oral verabreicht.

Tabelle 1
Daten der 7 Patienten

Patient	Geschlecht	Alter	Operationsindikation	Risikofaktoren (Hochrisikokeratoplastik)	Transplantatdurchmesser	Visus präoperativ	Bester Visus postoperativ	Follow-up (Dauer CsA-Gabe in Monaten)	Bemerkungen
1 R.B.	m	73	HH-Ulkus, Zustand nach herpetischer Keratouveitis	Zirkuläre, teilweise großkalibrige Vaskularisationen	7,1	HBW	0,5	25 (17)	Inzwischen kataraktoperiert
2 U.S.	m	61	Zustand nach Verbrennung, Stromeinschmelzung	Rasch progrediente Vaskularisation, Stromaeinschmelzung	7,1	0,05	0,4	20 (18)	
3 I.M.	m	38	HH-Trübung/-Vaskularisation nach Herpeskeratitis	Zirkuläre, bis ins HH-Zentrum reichende Vaskularisationen	7,1	0,1	0,5	19 (18)	
4 T.K.	m	32	Zustand nach Natronlaugenverätzung, diffuse Trübung und Vaskularisation	Zirkuläre oberflächliche, zusätzlich tiefe Vaskularisationen; Zustand nach Verätzung mit Epithelisierungsstörung	7,1	FZ	0,5 p	15 (15)	Zustand nach KL-Aufklebung, postoperative Epithelisierungsstörung
5 R.B.	m	40	Zustand nach Kalkverätzung, diffuse Trübung und Vaskularisation	Zirkuläre oberflächliche und tiefe Vaskularisationen; Zustand nach Verätzung mit Epithelisierungsstörung	7,1	0,05	0,1	17 (17)	Zustand nach KL-Aufklebung, Zustand nach Limbusstammzelltransplantation; inzwischen kataraktoperiert
6 I.S.	w	63	Zustand nach Herpeskeratitis, dichte Narbe und Vaskularisation	Zirkuläre, teilweise großkalibrige Vaskularisationen	7,1	HBW	0,4 p	16 (15)	Triple-Procedure
7 M.G.	w	49	Zustand nach Herpeskeratitis, Abstoßungsreaktion nach 3. Rekeratoplastik	Zirkuläre Vaskularisation; 4. Rekeratoplastik	9,5	HBW	0,5	14 (14)	Inzwischen kataraktoperiert

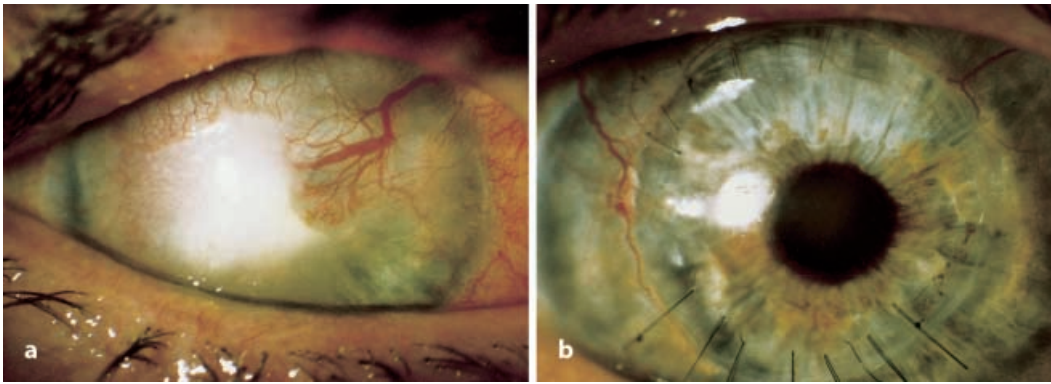


Abb. 1a, b ◀ **Patient 1.**
a Zustand nach herpetischer Keratouveitis **b** und 25 Monate nach Keratoplastik

Die postoperativen Befundkontrollen erfolgten nach der Entlassung aus stationärer Betreuung zunächst in wöchentlichen Abständen in unserer Poliklinik, später bei regelrechtem Befund in ein- bis dreimonatigen Intervallen, zwischenzeitlich beim Heimataugenarzt.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden alle Ereignisse wie Epithelisierungsstörungen, Anzeichen von Immunreaktionen, Fadenlockerungen, Nahtnachlegungen, Kataraktoperationen, Änderungen der Medikation, Nebenwirkungen und die aktuellen Befunde einschließlich des Visus den Krankenakten entnommen. Bei ausgewählten Wiedervorstellungen in der Poliklinik erfolgte eine Fotodokumentation, jedoch liegt nicht von jedem Untersuchungszeitpunkt ein repräsentatives Foto vor.

Ergebnisse

Im einjährigen Studienzeitraum schätzten wir bei 7 Patienten die vorliegenden Risikofaktoren als besonders schwerwiegend ein und führten deshalb eine immunsuppressive Kombinationstherapie mit Basiliximab und CsA durch. Bei allen Patienten sahen wir im bisherigen Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 18,1 (14–25) Monaten günstige Verläufe mit nach wie vor klaren Transplantaten. Nur bei einem Patienten (Patient 4) war der Heilungsverlauf verzögert aufgrund einer Epithelisierungsstörung während der ersten fünf Monate, dann klarte das zuvor getrübte Epithel jedoch spontan auf. Bei einer Patientin (Patientin 7) beobachteten wir eine beginnende endotheliale Abstoßungsreaktion mit Stromaquellung, die allerdings während einer CsA-Unterdo-

sierung (90 ng/ml Blut) im Rahmen eines gastrointestinalen Infektes mit gestörter Resorption auftrat. Die Immunreaktion war unter Einregulierung des CsA-Spiegels und systemischer und lokaler Steroidtherapie vollständig reversibel, das Transplantat ist jetzt 14 Monate nach der Keratoplastik klar bei reizfreiem Endothel. Abgesehen von dieser Episode sahen wir unter regelrecht dosiertem CsA während des Follow-ups keine Anzeichen von Immunreaktionen. Die erfassten unerwünschten Wirkungen entsprachen dem bekannten Spektrum des CsA (hauptsächlich Anstieg der Kreatinin-Clearance, arterieller Hypertonus) und traten erst im späteren postoperativen Verlauf auf. Nebenwirkungen, die auf die intravenöse Gabe von Basiliximab, das nur perioperativ verabreicht wird, zurückzuführen waren, wurden nicht beobachtet.

Über die im Mittel 18-monatige Nachbeobachtungszeit stieg der durchschnittliche Visus von 0,04 auf 0,41 an, sodass trotz der erheblich ungünstigen Prognose bei einem mittleren Anstieg um 5 Visuszeilen auch ein funktionell günstiges Ergebnis erreicht werden konnte.

Die Daten der 7 Patienten sind in der Tabelle 1 dargestellt, aufgrund der geringen Fallzahl erfolgt eine kurze kasuistische Darstellung.

Patient 1, R.B.

Der 73-jährige Patient wurde uns 11/98 erstmals vorgestellt mit einer 5-jährigen Anamnese herpetischer Keratouveitiden. An der rechten Hornhaut sahen wir eine dichte zentrale Hornhauttrübung mit Stromaverdünnung im Randbereich dieses Leukoms, das von bis ins Hornhautzentrum reichenden großkalibrigen

Vaskularisationen begleitet wurde (Abb. 1a). Die Funktion war auf die Wahrnehmung von Handbewegungen reduziert.

Nach Aufklärung über die ungünstige Prognose erfolgte im Dezember 1998 die perforierende Keratoplastik (7,1/7,0 mm) unter oben genannter Studienmedikation, aufgrund der Herpesanamnese erfolgte eine systemische Prophylaxe mit Aciclovir über die ersten vier postoperativen Wochen. In der frühen postoperativen Phase waren wiederholt Fadennachlegungen nach Lockerung erforderlich, ansonsten beobachteten wir einen unkomplizierten Heilungsverlauf mit stets klarem TP und einem Visusanstieg auf 0,2 s.c. innerhalb von 6 Wochen. Neun Monate postoperativ war der Visus auf 0,5 angestiegen. Ausgeprägte vorbestehende Neovaskularisationen überschreiten die TP-Grenzen nicht. In der Folge kam es bei zunehmender Katarakt zur Visusminderung, 24 Monate nach der Keratoplastik erfolgte deshalb eine Phakoemulsifikation mit HKL-Implantation. Bei der letzten Vorstellung 25 Monate postoperativ sahen wir ein völlig klares TP ohne übergreifende Vaskularisation (Abb. 1b).

Patient 2, U.S.

Ein 61-jähriger Patient stellte sich mit einer Verbrennung der linken Hornhaut durch herabtropfendes Lötlötlinn bei uns vor. Unter zunächst konservativer Therapie kam es nasal unten parazentral zu einer zunehmenden Einschmelzung und Verdünnung des Hornhautstromas und rasch progredienter Vaskularisation im entsprechenden Sektor (Abb. 2a).

Aufgrund der fortschreitenden Befundverschlechterung entschlossen wir uns bereits 5 Wochen nach dem Trauma

zur Keratoplastik (7,1/7,0 mm, leicht exzentrisch) unter der immunsuppressiven Studienmedikation. Nach gutem Einheilen und rascher Epithelisierung war der korrigierte Visus bei klarem Transplantat von 0,05 auf 0,4 angestiegen. Zwischenzeitlich mussten gelockerte Fäden entfernt und teilweise nachgelegt werden, 16 Monate postoperativ wurden die letzten Fäden entfernt. Bei der letzten Nachuntersuchung 20 Monate postoperativ war das TP klar, teilweise großkalibrige Vaskularisationen reichen in der unteren Zirkumferenz an das TP heran, überschreiten aber nicht die Grenzen (Abb. 2b).

Patient 3, I.M.

Der bei der Erstvorstellung 38-jährige Patient berichtete über eine seit einer vor 14 Jahren durchgemachten Herpeskeratitis bestehende Visusminderung des linken Auges. Bei der Untersuchung zeigte sich eine diffuse hauchige Trübung der Hornhaut und zirkulär bis in das Zentrum reichende Vaskularisationen.

Nach der Keratoplastik (7,1/7,0 mm, immunsuppressive Studienmedikation, systemische Zovirax-Prophylaxe für

2 Wochen) unauffälliger postoperativer Verlauf, Visusanstieg innerhalb eines Monats auf 0,5 korrigiert. Bei der letzten Kontrolle nach 19 Monaten sind inzwischen alle HH-Fäden entfernt. Es zeigen sich zirkulär bis an den Rand des klaren Transplantates reichende Vaskularisationen, die nur im Bereich der ehemaligen Stichkanäle geringfügig auf das TP übergreifen.

Patient 4, T.K.

Ein 32-jähriger Patient mit Zustand nach Natronaugenverätzung 6/98. Die initiale Therapie nach dem Trauma bestand, abgesehen von der medikamentösen Therapie, in Peritomien, Exzision von Bindehautnekrosen und dem Aufkleben einer harten Kontaktlinse als Epithelersatz. Ein knappes Jahr nach der Verätzung und nach CL-Entfernung persistierte nur noch eine kleine Erosio bei diffuser HH-Trübung und zirkulärer oberflächlicher und über 3 Stunden reichende tiefer Vaskularisation und einem Visus von Fingerzählen (Abb. 3a).

Nach der Keratoplastik (7,1/7,0 mm, immunsuppressive Studienmedikation) kam es zwar innerhalb kurzer Zeit zum Epithelschluss. Bei in der Tiefe klarem

Transplantat persistierte eine erhebliche epitheliale Unruhe, die auch den Visus limitierte. Unter konsequenter engmaschiger Therapie mit Tränenersatzmitteln und lokalen Steroiden klarte das Epithel jedoch 5 Monate nach der Keratoplastik völlig auf, 13 Monate postoperativ wurden die letzten HH-Fäden entfernt, 15 Monate postoperativ wurde mit +4,5 dpt sph. -3,5 dpt cyl. ein Visus von 0,5 p erreicht (Abb. 3b).

Patient 5, R.B.

Der damals 40-jährige Patient zog sich 7/98 eine Kalkverätzung des rechten Auges zu mit konsekutiver Eintrübung der Hornhaut, persistierender totaler Erosio und progredienter Vaskularisation. Am Aufnahmetag erfolgten Peritomien bei massiver Chemosis, aufgrund der persistierenden Erosio wurde als Epithelersatz eine harte Kontaktlinse mit Histoacryl aufgeklebt mit mehrfachem Wechsel in der Folge. Zwei Monate nach dem Trauma erfolgte eine Limbusstammzelltransplantation vom Partnerauge. Ein Jahr nach dem Trauma bestand eine diffuse Hornhautstromastrübung bei nur noch kleiner zentraler Erosio und zirkulären tiefen und oberflächlichen Vaskularisationen.

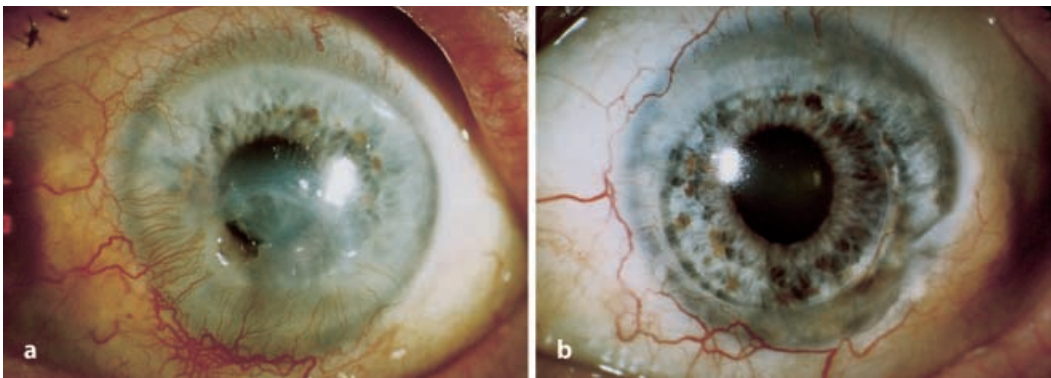


Abb. 2a, b ◀ **Patient 2.**
a Zustand nach Verbrennung durch heißen Lötzinn mit Stromaeinschmelzung b und 20 Monate nach Keratoplastik

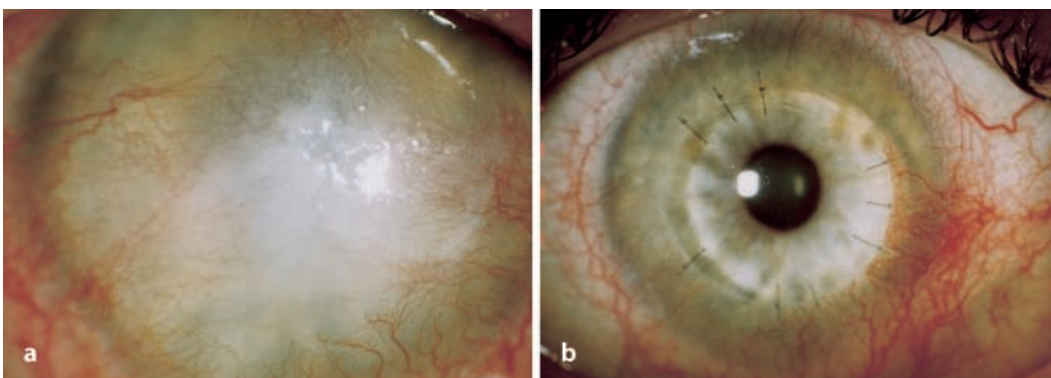


Abb. 3a, b ◀ **Patient 4.**
a Zustand nach Kalkverätzung 12 Monate zuvor, Befund vor Keratoplastik b und 15 Monate nach Keratoplastik

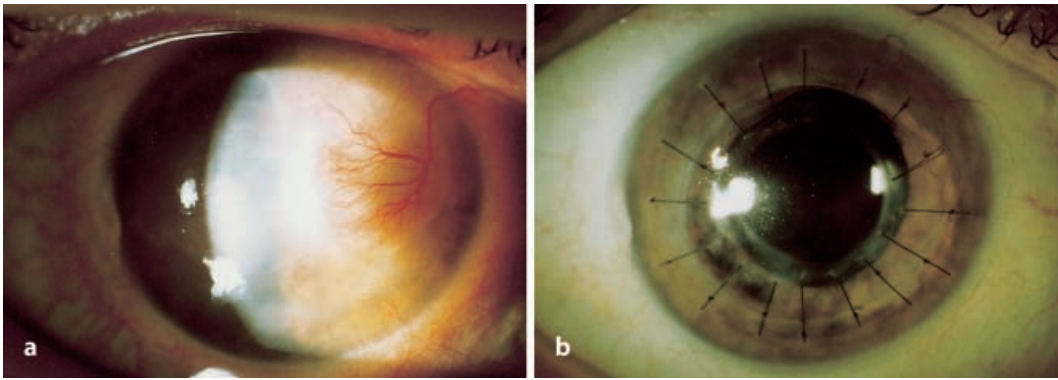


Abb. 4a,b ◀ **Patientin 6.**
 a Zustand nach herpetischer Keratoiritis vor Triple-Operation,
 b 16 Monate postoperativ

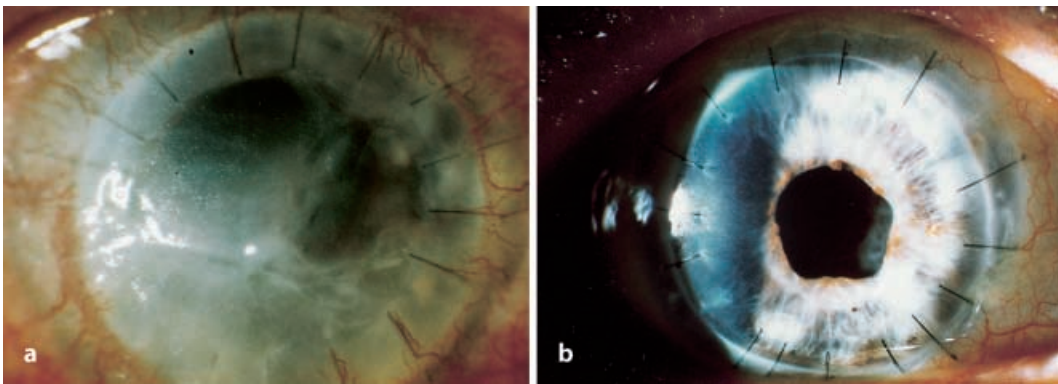


Abb. 5a,b ◀ **Patientin 7.**
 a Ursprünglicher Zustand nach Herpeskeratitis und Zustand nach dreifacher Rekeratoplastik mit Abstoßungsreaktion b und 14 Monate nach 4. Rekeratoplastik und 5 Monate nach Phakoemulsifikation und HKL

Nach der Keratoplastik (7,1/7,0 mm) unter Studienmedikation bestand ein primär geschlossenes Epithel, es kam zu einem raschen Aufklaren des Transplantates. Im Verlauf stets klares TP ohne Anzeichen einer immunologischen Abstoßungsreaktion, nur in der oberen Zirkumferenz über 2 Uhrzeiten geringe auf das TP übergreifende Vaskularisationen. Etwa 1 Jahr nach der Keratoplastik erfolgte bei *Cataracta complicata* eine Phakoemulsifikation mit HKL-Implantation mit unauffälligem postoperativen Verlauf. Unklar bleibt die Ursache für einen nur geringen Visusanstieg, der auch unter Astigmatismuskorrektur und stenopäisch nie besser als 0,1 erhoben werden konnte.

Patientin 6, I.S.

Bei der 63-jährigen Patientin bestand ein Zustand nach herpetischer Keratoiritis 4 Jahre zuvor. Bei der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich eine diffuse HH-Trübung mit dichter zentraler Trübung. Es bestanden zirkuläre, teilweise großkalibrige vordere und über insgesamt etwa 5 Stunden tiefe Vaskularisationen (Abb. 4a). Gleichzeitig bestand eine fortgeschrittene Linsentrübung.

Es erfolgte die Keratoplastik (7,1/7,0 mm) kombiniert mit extrakapsulärer Kataraktentfernung und HKL-Implantation unter der Studienmedikation und Aciclovir-Prophylaxe, die über 4 Wochen verabreicht wurde. Der postoperative Verlauf war über den Nachbeobachtungszeitraum von bisher 16 Monaten völlig unauffällig ohne Anzeichen einer Immunreaktion. Bei der letzten Nachuntersuchung wurde ohne Astigmatismuskorrektur bei noch liegenden reizfreien Einzelknüpfnähten ein Visus von 0,4 p erreicht (Abb. 4b).

Patientin 7, M.G.

Eine 49-jährige Patientin mit Zustand nach Kalkverätzung des rechten Auges in der Kindheit, Herpesinfektion in der Folge, Zustand nach vier vorherigen Keratoplastiken 14, 7, 4 und 1 Jahr zuvor. Vor der vierten Rekeratoplastik unter CsA-Therapie erneute diffuse endotheliale Abstoßungsreaktion mit fortschreitender Eintrübung und Vaskularisation (Abb. 5a).

Die Keratoplastik (9,5/9,0 mm) erfolgte unter der Studienmedikation und systemischer Abdeckung mit Aciclovir für 4 Wochen. Die Untersuchung des entnommenen Gewebes ergab keinen An-

halt auf ein Herpesrezidiv. Wir beobachteten eine rasche Einheilung des Transplantates und einen Visusanstieg von HBW auf 0,2 innerhalb eines Monats. Sieben Monate später kam es zu einer endothelialen Abstoßungsreaktion in der Folge eines gastrointestinalen Infektes mit Erbrechen, der zu einem Absinken des CsA-Spiegels (90 ng/ml) geführt hatte. Unter systemischer und lokaler Steroidtherapie (erneut unter Aciclovir-Prophylaxe) und Einstellung des CsA-Spiegels erholte sich das TP vollständig und war zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (14 Monate postoperativ) klar und ohne auf das TP übergreifende Vaskularisation. Fünf Monate zuvor waren bei zunehmend intumeszenter Katarakt eine Phakoemulsifikation und IOL-Implantation durchgeführt worden, der Visus betrug zuletzt mit +1,0 dpt sph. -5,5 dpt cyl 0,5 (Abb. 5b).

Diskussion

Die postoperativen Ergebnisse nach Routinekeratoplastiken sind heute dank verbesserter chirurgischer und medikamentöser Möglichkeiten meistens gut mit klaren Transplantaten. Aufgrund verbesserter Nahttechniken ist in diesen Fällen

häufig auch eine relativ rasche visuelle Rehabilitation zu erreichen. Bei Hochrisikokeratoplastiken bleibt jedoch die immunologisch bedingte Abstoßungsreaktion die Hauptursache für ein möglicherweise irreversibles Transplantatversagen [1, 3, 4, 7, 18]. Auch wenn die Kriterien für das Vorliegen einer Hochrisikokeratoplastik bis heute nicht genau definiert sind, werden darunter solche Befunde zusammengefasst, die den Zustrom immunkompetenter Zellen an das körperfremde Transplantat vermehrt ermöglichen und damit das immunologische Vorderkammerprivileg [11, 17] aufheben oder beeinträchtigen. Dazu gehören neben ausgeprägten kornealen Neovaskularisationen auch besonders große oder exzentrische Transplantate, die die Nähe des Limbus mit den ortsansässigen immunkompetenten Zellen erreichen, Rekeratoplastiken und Augen mit Zustand nach Kalkverätzung, bei denen abgesehen von dem Reichtum an Entzündungszellen im kornealen Gewebe aufgrund der Limbusstammzellinsuffizienz Epithelisierungsstörungen bestehen.

Risikoprofil der Patienten

Bei den 7 Patienten unserer Pilotstudie lagen die aufgeführten Risikofaktoren entweder in starker Ausprägung oder in Kombination vor, sodass wir uns bei ihnen zu der Kombinationstherapie mit Basiliximab und CsA entschieden. Bei den 4 Patienten mit postherpetischen Narbenzuständen bestanden die Neovaskularisationen entweder zirkulär oder waren streckenweise von sehr großem Kaliber. Bei einem dieser Fälle handelte es sich darüber hinaus um eine vierte Rekeratoplastik mit einem erforderlichen Transplantatdurchmesser von 9,5 mm. Bei den beiden Patienten mit Zustand nach Kalk-/Laugenverätzung lag das Trauma zum Zeitpunkt der Operation jeweils ein gutes Jahr zurück. Bei einem der Patienten war 2 Monate nach der Verätzung bereits eine Limbusstammzelltransplantation vom Partnerauge durchgeführt worden, beiden Patienten wurde bei gestörter Epithelialisierung vor der Keratoplastik mit Acrylkleber eine harte Kontaktlinse als Epithelersatz zum Schutz des Hornhautstromas aufgeklebt [9]. Bei dem Patienten mit Zustand nach Verbrennung durch flüssigen Lötzinn sahen wir wenige Wochen nach dem Trauma eine rasche Zunahme

der Vaskularisation mit Einschmelzung des Hornhautstromas, sodass wir uns bereits nach 5 Wochen zur Operation entschieden.

Verlauf unter Basiliximab

Natürlich fehlt bei dieser Pilotstudie an einer kleinen Anzahl von Patienten eine Kontrollgruppe, sodass wir keine Aussage darüber machen können, wie der Verlauf ohne den Einsatz von Basiliximab gewesen wäre. Jedoch war der Verlauf bei allen Patienten bei dem vorliegenden ausgeprägten Risikoprofil sehr günstig und wesentlich besser, als es der klinischen Erfahrung aus der Vergangenheit entspricht. So trat während des Nachbeobachtungszeitraums von inzwischen durchschnittlich 18,1 Monaten nur bei einer Patientin 7 Monate postoperativ eine (reversible) endotheliale Immunreaktion auf. Bei dieser Patientin handelte es sich um die vierte Rekeratoplastik, bei der es vor dieser Operation auch unter optimal dosiertem CsA mehrmals zum Transplantatversagen gekommen war. Die jetzige Immunreaktion trat während einer akuten Unterdosierung von CsA (90 ng/ml Blutspiegel) im Rahmen eines gastrointestinalen Infektes auf. Nach Korrektur der CsA-Dosierung und vorübergehender systemischer Prednisontherapie konnte die endotheliale Reaktion vollständig abgefangen werden. Zum jeweils letzten Untersuchungszeitpunkt waren alle Transplantate klar, bei 3 Patienten wurde inzwischen eine Phakoemulsifikation mit HKL-Implantation bei im Intervall fortgeschrittener Katarakt durchgeführt. Auch im Rahmen dieser Kataraktoperationen kam es in keinem Fall zu einer Immunreaktion. Der durchschnittliche Visus stieg in dem Patientenkollektiv von 0,04 auf 0,41.

Nebenwirkungen

Das breite Nebenwirkungsspektrum von CsA ist bekannt (Nierenfunktionsstörungen, Hypertonus, Übelkeit, Kopfschmerzen, Anstieg der Leberenzyme) und erfordert ein intensives Monitoring der betroffenen Patienten. Die meisten bekannten Nebenwirkungen treten nach längerer Applikationsdauer auf, sind also im frühen postoperativen Zeitraum nicht zu erwarten. Nebenwirkungen, die auf das verabreichte Basiliximab zurückzuführen sind, haben wir im frühen

postoperativen Verlauf nicht beobachtet. Aus kontrollierten Studien bei 363 nierentransplantierten Patienten ist bekannt, dass durch die zusätzliche Gabe von Basiliximab keine Erhöhung des Nebenwirkungsprofils gegenüber der üblichen Immunsuppression festgestellt werden konnte. Auch eine Zunahme von Infektionen oder von lymphoproliferativen Erkrankungen konnte nicht festgestellt werden [10, 15].

Nicht zu vernachlässigen sind die zusätzlichen Kosten durch den neuen Wirkstoff Basiliximab, die die nicht unerheblichen Kosten durch die alleinige Immunsuppression mit CsA (Wirkstoff, Blutspiegelkontrollen, Monitoring von Nebenwirkungen) weiter erhöhen.

Sollte jedoch eine Wirkung auf die Häufigkeit und/oder Schwere von immunologischen Transplantatreaktionen mit der Gefahr eines irreversiblen Transplantatversagens bei solchen Hochrisikokeratoplastiken nachweisbar sein, sind solche zusätzlichen Kosten sicherlich gerechtfertigt, zumal die betroffenen meist jüngeren Patienten in den meisten Fällen wieder beruflich rehabilitiert werden können.

Ausblick

Um die vorläufigen und aufgrund der Natur der Untersuchung subjektiven klinischen Ergebnisse weiter bewerten zu können, sollte der Einsatz von Basiliximab in Kombination mit CsA gegen den alleinigen Einsatz von CsA in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht werden. Aufgrund der erforderlichen Fallzahl und der relativ geringen Prävalenz der Indikation Hochrisikokeratoplastik bereiten wir gerade eine multizentrische Studie vor.

Fazit für die Praxis

Der Verlauf der Kombinationstherapie von CsA und Basiliximab war bei allen Patienten dieser Studie sehr günstig und wesentlich besser, als aufgrund der klinischen Erfahrungen aus der Vergangenheit zu erwarten war. Die vorläufigen Ergebnisse mit Basiliximab in Kombination mit Ciclosporin sind viel versprechend. Zur weiteren Bewertung ist eine multizentrische prospektive Studie in Vorbereitung.

Literatur

1. Arentsen JJ (1983) Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 81:361–402
2. Boisjoly HM, Roy R, Bernard PM, Dube I, Laughrea PA, Bazin R (1990) Association between corneal allograft reactions and HLA compatibility. *Ophthalmology* 97:1689–1698
3. Fine M, Stein M (1973) The role of corneal vascularization in human corneal graft reactions. In: Ciba Foundation Symposium: Corneal Graft Failure. Elsevier, Amsterdam, pp 193–204
4. Foulks GN, Sanfilippo F (1982) Beneficial effects of histocompatibility in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 94:622–629
5. Foulks GN, Sanfilippo FP, Locascio JA, MacQueen JM, Dawson DV (1983) Histocompatibility testing for keratoplasty in high-risk patients. *Ophthalmology* 90:239–244
6. Hill JC (1989) The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 107:506–510
7. Hill JC (1994) Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Ophthalmology* 101:128–133
8. Khodadoust AA (1973) The allograft rejection reaction: the leading cause of late failure of clinical corneal grafts. In: Ciba Foundation Symposium: Corneal Graft Failure. Elsevier, Amsterdam, pp 151–167
9. Kuckelkorn R, Schrage N, Redbrake C, Kottek A, Reim M (1993) Klinische Erfahrungen mit aufgeklebten harten Kontaktlinsen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 202:520–527
10. Nashan B, Moore R, Amlot P (1997) Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 350:1193–1198
11. Niederkorn JY, Mellon J (1996) Anterior-chamber associated immune deviation promotes corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:2700–2707
12. Reinhard T, Sundmacher R, Heering P (1996) Systemic ciclosporin A in high-risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 234:115–121
13. Reis A, Reinhard T, Voiculescu A et al. (1999) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 83:1268–1271
14. Rossa V, Sundmacher R, Heering P (1990) Systemische Ciclosporin A Prophylaxe bei Risikokeratoplastiken. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 197:466–469
15. Soullilou JP (1998) Basiliximab (Simulect®) significantly reduces the incidence of acute rejection episodes in renal allograft recipients: Pooled data US/Europe/Canada Studies. 17th World Congress of the International Transplant Society, Montreal. Abstract 1402
16. Stark WJ, Taylor HR, Bias WB, Maumenee AE (1978) Histocompatibility (HLA) antigens and keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 86:595–604
17. Streilein JW (1996) Peripheral tolerance induction: lessons from immune privileged sites and tissues. *Transplant Proc* 28:2066–2070
18. Sundmacher R (1977) Immunreaktionen nach Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 171:705–722
19. Sundmacher R, Reinhard T, Heering P (1992) Six years' experience with systemic cyclosporin A prophylaxis in high-risk perforating keratoplasty patients. *German J Ophthalmol* 1:432–436
20. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group (1992) Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. *Arch Ophthalmol* 110:1392–1403

Infotelefon Organspende

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) ist die bundesweite Koordinierungsstelle für Organspenden. Zusammen mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung wurde ein kostenloser Telefonservice für die Bevölkerung zu allen Fragen der Organspende und Transplantation eingerichtet. Unter der Rufnummer 0800/9040400 werden wochentags von 9 bis 18 Uhr Auskünfte erteilt. Organspendeausweise und Infomaterialien können ebenfalls angefordert werden. Durch Fortbildungen und ihr Internetprogramm (<http://www.dso.de>) vermittelt die DSO weiterhin medizinische und rechtliche Fakten, um eine möglichst hohe Transparenz in der deutschen Transplantationsmedizin zu schaffen.

*Quelle: Deutsche Stiftung
Organtransplantation, Neu-Isenburg*