

Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Keratokonus

Dresdner Ergebnisse

Hintergrund

Der Keratokonus ist eine zu 84% zwischen 20 und 49 Jahren beginnende Hornhautdegeneration [38] mit meist bilateral (80–85%) kegelförmiger Vorwölbung und stromaler Ausdünnung [20]. Der Krankheitsverlauf ist sehr variabel. Er erstreckt sich von nur geringem irregulärem Astigmatismus bis zu starker Sehbeeinträchtigung infolge zunehmender Protrusion und subepithelialer Vernarbung. Aufgrund des jungen Alters der Patienten ist diese Erkrankung oft von dramatischer Auswirkung für die weitere Lebensplanung [15]. Die bislang zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten sind nicht sehr ermutigend, da sie die Progression des Keratokonus nicht stoppen können. Somit stellt der Keratokonus, bedingt durch sein fortschreitendes Krankheitsbild, in den letzten 3 Jahrzehnten die häufigste Ursache für eine Keratoplastik dar [19].

Die genaue Ursache der Erkrankung, die zu den biomechanischen Veränderungen führt, ist nach wie vor unklar. Die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut ergeben sich aus dem Kollagengerüst, der Zusammensetzung der Proteoglykane und deren Verbindungen mit den Kollagenfibrillen. Die dreidimensionale Anordnung der kollagenen Lamellen bestimmt die Widerstandskraft der Hornhaut im Wesentlichen mit. Biochemische und immunhistochemische Untersuchungen an den Proteoglykanen der Grundsubstanz weisen auf Unterschiede zwischen der normalen Hornhaut und

dem Keratokonus hin [6, 7, 23, 25, 37]. Enzymveränderungen mit erhöhter Expression von lysosomalen und proteolytischen Enzymen [10, 23, 24, 39] sowie verminderter Gehalt von Proteaseinhibitoren [10, 11] und eine verminderte Anzahl und Dicke [23] sowie veränderte Anordnung der kollagenen Lamellen des Stromas [4, 22] konnten ebenso nachgewiesen werden.

Um dem Prozess der progredienten Verdünnung der Hornhaut und somit der Krankheitsprogression entgegenzuwirken, wurde eine photooxidative Kollagenvernetzung mit Riboflavin/UV-Licht entwickelt. Bei diesem Vernetzungsprozess entstehen zusätzliche kovalente Bindungen zwischen den Kollagenmolekülen, die das Kollagengerüst stabilisieren. An enukleierten Schweineaugen konnte die Zunahme der Festigkeit der Hornhaut und auch die erhöhte Resistenz gegenüber abbauenden Enzymen durch Riboflavin und UVA-Licht nachgewiesen werden [28, 29, 30, 31]. 1998 wurde das erste Mal die Vernetzung an Keratokonuspatienten angewendet und bis heute in unserer Klinik bei 401 weiteren Augen von 277 Patienten (■ **Abb. 1**).

Patienten und Methode

In die von der Ethikkommission genehmigten Studie (EK 310 499) wurden Patienten mit progressivem Keratokonus und einer Hornhautdicke größer 400 µm eingeschlossen. Als Progression galt eine Zunahme des maximalen K-Werts um mindestens 1 dpt innerhalb des letzten Jahres

vor Behandlung, die Angabe einer Verschlechterung des Visus oder die Notwendigkeit einer neuen Kontaktlinsenanpassung mehr als einmal in den letzten 2 Jahren. Alle Patienten wurden über den Studiencharakter der Behandlung aufgeklärt und willigten in die Studie ein.

Behandlung

Die Behandlung wird ambulant durchgeführt. Nach topischer Anästhesie mit Proxymetacainhydrochlorid-AT 0,5% erfolgt eine Epithelabrasio von 9 mm Größe. Diese Epithelabrasio ist notwendig, damit das Riboflavin ausreichend ins Stroma eindringen kann und die hohe UV-Absorption erreicht wird. Dabei hat Riboflavin (Vitamin B₂) zwei wichtige Funktionen zu erfüllen: die Absorption der UV-Strahlung und als Photosensibilisator die Erzeugung von reaktiven Sauerstoff-Spezies (Singulett-Sauerstoff). In Kombination mit UV-Licht bildet Riboflavin Radikale, die die Vernetzungen erzeugen. Riboflavin penetriert gut in das Stroma und schützt so durch Absorption des UV-Lichts die dahinter liegende Linse bzw. Netzhaut. Da das Absorptionsmaximum des Riboflavins bei 370 nm liegt, wurde für die Bestrahlung UVA-Licht dieser Wellenlänge benutzt. Dadurch werden bei der Bestrahlung ca. 95% des UV-Lichts in der Hornhaut absorbiert und für die Linse bzw. die Netzhaut besteht keine Gefahr der Schädigung. 20 min vor der Bestrahlung wird 0,1%iges Riboflavin (Vitamin B₂) als Photosensibilisator auf die

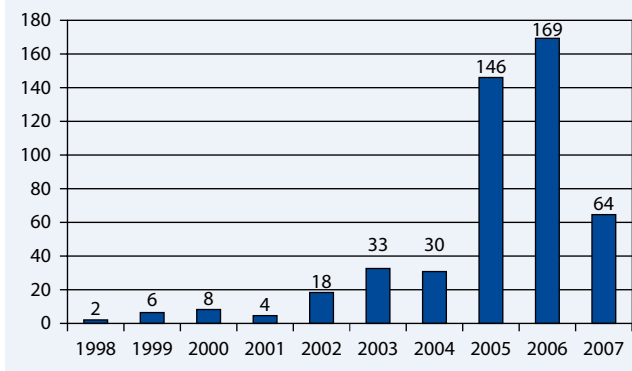


Abb. 1 ◀ Anzahl der an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums C.G. Carus, Dresden, mittels Kollagenvernetzung behandelten Augen seit 1998

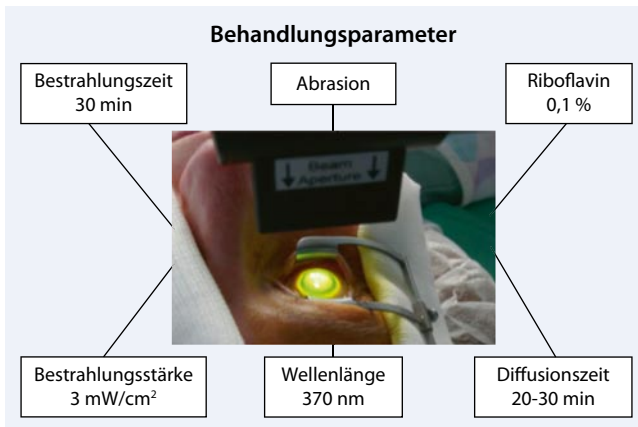


Abb. 2 ◀ Behandlungsablauf einer Kollagenvernetzung mit dem UV-Bestrahlungsgerät UV-X (Fa. Peschke, Nürnberg)

Hornhaut getropft. Erst nach dieser Zeit wird aufgrund der Diffusion eine ausreichende Sättigung im Stroma erreicht [27]. Danach wird UVA-Licht in einem Durchmesser von 8 mm auf die zentrale Hornhaut appliziert. Die Wellenlänge beträgt 370 nm mit einer Bestrahlungsintensität von 3 mW/cm². Als UVA-Strahlungsquelle dienen 2 UVA-Leuchtdioden mit einer Strahlungsdivergenz von 10°. Ein UV-Messgerät LaserMate-Q (Laser 2000, Wessling, BRD) diente zur Überprüfung der Bestrahlungsintensität von 3 mW/cm² vor der Behandlung. Seit 2006 wurde das UV-Bestrahlungsgerät UV-X (Fa. Peschke, Nürnberg) mit ebenfalls 3 mW/cm² Bestrahlungsstärke verwendet. Während der Bestrahlung von insgesamt 30 min werden im Intervall von 5 min nochmals Tropfen Riboflavinlösung auf die Hornhaut gegeben. Dies hält die notwendige Absorption aufrecht und vermeidet ein Austrocknen der Hornhaut (▣ **Abb. 2**).

Nach Vernetzung

Nach der Bestrahlung werden eine antibiotische Augensalbe (Ofloxacin®) und epithelialisierungsfördernde Vitamin-A-Au-

gensalbe (VitA-POS®) auf das Auge aufgetragen und mit einem Verband abgedeckt. Des Weiteren bekommt der Patient Schmerzmittel verschrieben. Die Vitamin-A-Augensalbe sollte der Patient bis zum epithelialen Verschluss anwenden. Ab dem Tag des Epithelschlusses – im Schnitt am 3. oder 4. Tag nach Behandlung – werden für weiter 3 Wochen steroidhaltige Augentropfen (Fluorometholon®) im Sinne einer antiödematösen und antientzündlichen Nachbehandlung und als Prophylaxe einer möglichen Haze-Bildung verordnet. Bei Oberflächenbenetzungsstörung kann außerdem künstliche Tränenflüssigkeit verschrieben werden.

Nachkontrollen

Kontrollintervalle sind der 1./2. Tag und weitere Kontrollen bis zum vollständigen Epithelschluss, 1 Monat, 6 Monate und 1 Jahr nach der Vernetzung. Danach sind die Kontrollen jährlich, um zu beobachten, wie sich der Keratokonus verhält. Bei der Voruntersuchung und den Nachkontrollen werden die Refraktion und der bestkorrigierte Visus bestimmt. Die Prüfung des bestkorrigierten Visus erfolgte –

wenn vom Patienten vertragen – immer mit Kontaktlinse, sonst immer mit Brille. Des Weiteren wurden eine Hornhauttopographie und ein Ultraschall-Pachymetriemapping durchgeführt.

Auswertung

Um den Einfluss der Vernetzungsbehandlung zu quantifizieren, wurden der maximale K-Wert am Apex, der maximale und der minimale K-Wert aus der Topographie in der zentralen 3-mm-Zone sowie der Astigmatismus und der bestkorrigierte Visus erfasst. Die Änderungen berechneten sich aus dem jeweiligen Wert zum entsprechenden Nachkontrolltermin minus dem Wert zum Tag der Vernetzungsbehandlung. Die statistische Auswertung erfolgte mit ANOVA mit Messwiederholung mit dem Programm SPSS 15.

Ergebnisse

In die Auswertung wurden 153 Augen von 111 Patienten mit einer Mindestnachkontrollzeit von 12 Monaten eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 27,92±17,15 Monaten. Der maximale Nachbeobachtungszeitraum lag bei 7,5 Jahren und die mittlere Follow-up-Zeit bei 27,92±17,15 Monaten.

Der mittlere präoperative bestkorrigierte Visus in logMAR lag bei 0,39±0,31. Die mittleren präoperativen Werte für den Keratometerwert des Apex waren 62,6±12,7 dpt, für den maximalen Keratometerwert 53,7±7,5 dpt und für den Astigmatismus 6,5±4,4 dpt. Alle Werte verbesserten sich signifikant bereits im 1. Jahr nach Behandlung und blieben über den weiteren Nachbeobachtungszeitraum stabil (▣ **Tab. 1**, ▣ **Abb. 3, 4, 5**).

Ein Jahr nach Behandlung findet sich eine Verbesserung des Visus um mindestens 1 Zeile bei 48,9% und ein Gleichbleiben des Visus bei 23,8% der behandelten Augen ($p < 0,01$). Der Astigmatismus verringerte sich durchschnittlich um 0,9 dpt ($p < 0,01$), wobei er bei 46% der behandelten Augen um mindestens 0,5 dpt abnahm, bei 30,3% mit ±0,5 dpt stabil blieb. Der Keratometerwert des Apex nahm im Schnitt um 2,28 dpt ab ($p < 0,01$), bei 60,7% der behandelten Augen verringerte er sich um mindestens 0,5 dpt, bei 11% blieb er

A. Hoyer · F. Raiskup-Wolf · E. Spörl · L.E. Pillunat

Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Keratokonus. Dresdner Ergebnisse

Zusammenfassung

Hintergrund. Ziel dieser Langzeitstudie war der Nachweis eines langfristig anhaltenden Effekts der Riboflavin- und UVA-Licht induzierten Kollagenvernetzung bei progressivem Keratokonus.

Patienten und Methode. Patienten mit einem progressivem Keratokonus (d. h. Änderung von K_{\max} um ≥ 1 dpt, Verschlechterung des Visus im letzten Jahr oder Notwendigkeit neuer Kontaktlinsenanpassung mehr als einmal in den letzten 2 Jahren) und einer Mindesthornhautdicke von 400 μm werden seit 1998 im Rahmen einer von der Ethikkommission genehmigten Studie (EK 310 499) vernetzt. Der maximale Nachbeobachtungszeitraum lag bei 7,5 Jahren. Bei der Voruntersuchung und den Nachkontrollen wurden die Refraktion und der bestkorrigierte Visus be-

stimmt sowie eine Hornhauttopographie und eine Ultraschallpachymetrie durchgeführt.

Ergebnisse. In die Auswertung wurden 153 Augen von 111 Patienten mit einer Mindestnachkontrollzeit von 12 Monaten eingeschlossen. Die Keratektasie nahm signifikant im 1. Jahr nach Vernetzung um 2,29 dpt, im 2. Jahr um 3,27 dpt, im 3. Jahr um 4,34 dpt ab. Der Visus verbesserte sich signifikant um mindestens 1 Zeile bzw. blieb stabil (d. h. keine Zeile Visusverlust) im 1. Jahr bei 48,9% bzw. 23,8%, im 2. Jahr bei 50,7% bzw. 29,6%, im 3. Jahr bei 60,6% bzw. 36,4%. Kein Patient zeigte schwerwiegende, therapierefraktäre Komplikationen. Drei Patienten zeigten im Nachbeobachtungszeitraum eine Progression und wurden reverbnetzt. Obwohl die Anzahl der Patienten mit einer Nachkontrollzeit

von länger als 3 Jahren gering ist und damit eine statistische Aussage begrenzt wird, deuten unsere Ergebnisse auf eine langfristige Befundstabilisierung bzw. -verbesserung hin. **Schlussfolgerung.** Es finden sich bisher keine in Patientenzahl und Nachbeobachtungszeitraum vergleichbaren Daten in der Literatur. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie weisen darauf hin, dass die Kollagenvernetzung eine effektive Therapieoption für den Keratokonus zu sein scheint. Neben den klinischen Vorteilen dieser Behandlung imponieren die ökonomischen und psychosozialen Aspekte.

Schlüsselwörter

Keratokonus · Kollagenvernetzung · Hornhaut

Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden

Abstract

Purpose. The aim of this long-term retrospective study was to prove a long-term halting effect of riboflavin and UVA-induced collagen cross-linking in progressive keratoconus.

Methods. Since 1998, within an ethics-committee-approved study (EK 310 499), patients with progressive keratoconus and a minimal corneal thickness of 400 μm have received cross-linking treatment. An increase of the maximum K-value by ≥ 1 D within the previous year, a patient's statement of deteriorating visual acuity, or the need for a new contact lens fitting more than once in 2 years was considered progression. The maximum follow-up time was 7.5 years. At the first examination and all follow-up examinations, refraction, best corrected visual acuity, corne-

al topography, and ultrasound pachymetry were recorded.

Results. The analysis included 153 eyes of 111 patients, with a minimal follow-up of 12 months. Keratectasia significantly decreased in the 1st year by 2.29 D, in the 2nd year by 3.27 D, and in the 3rd year by 4.34 D. Visual acuity improved significantly in at least one line or remained stable (i.e., no line loss) in the 1st year in 48.9% and 23.8%, respectively; in the 2nd year in 50.7% and 29.6%, respectively; and in the 3rd year in 60.6% and 36.4%, respectively. We saw no severe side effects. Three patients showed continuous progression of keratoconus and received cross-linking treatment again. Despite the small number of patients with a follow-up longer than 3 years, therefore limiting the statisti-

cal assertions, our results indicate long-term stabilization or improvement after collagen cross-linking.

Conclusion. With regard to the size of our cohort and the follow-up time, no comparable data have been published in the literature. The results of this study indicate that collagen cross-linking appears to be an effective therapeutic option for progressing keratoconus. Besides the clinical benefit, there are enormous economic and psychosocial benefits. Cross-linking is an outpatient, minimally invasive, cost-effective treatment involving minimal effort for the persons concerned.

Keywords

Keratoconus · Collagen cross-linking · Cornea

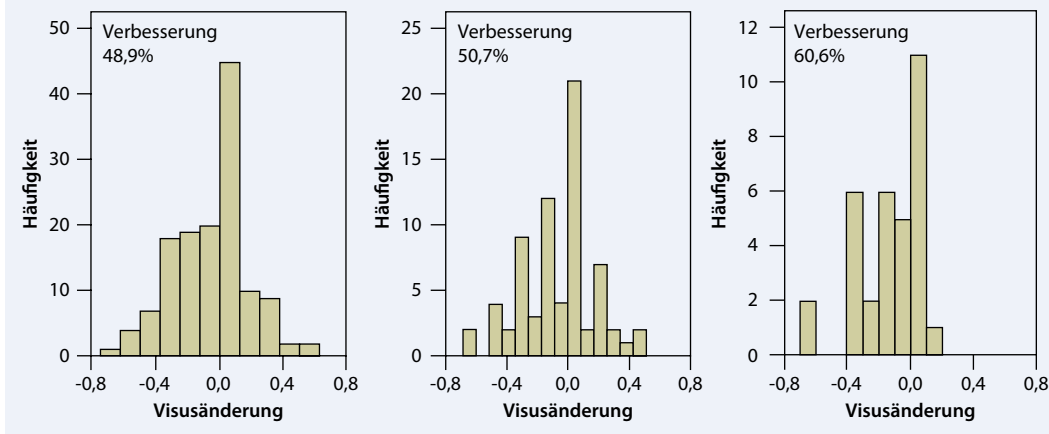


Abb. 3 ◀ Veränderung des bestkorrigierten Visus nach **a** 1 Jahr (n=153), nach **b** 2 Jahren (n=68) und nach **c** 3 Jahren (n=35). „Verbesserung“ entspricht einer Visusbesserung um mindestens eine Zeile

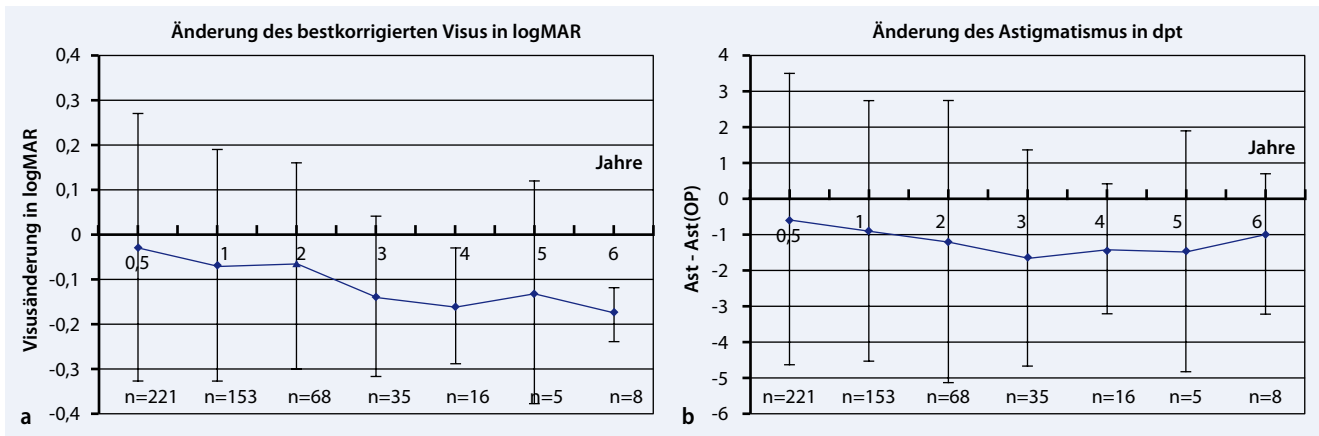


Abb. 4 ▲ Änderung von bestkorrigiertem Visus (in logMAR) (**a**) und Hornhaut-Astigmatismus in der zentralen 3-mm-Zone (dpt) (**b**) über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren

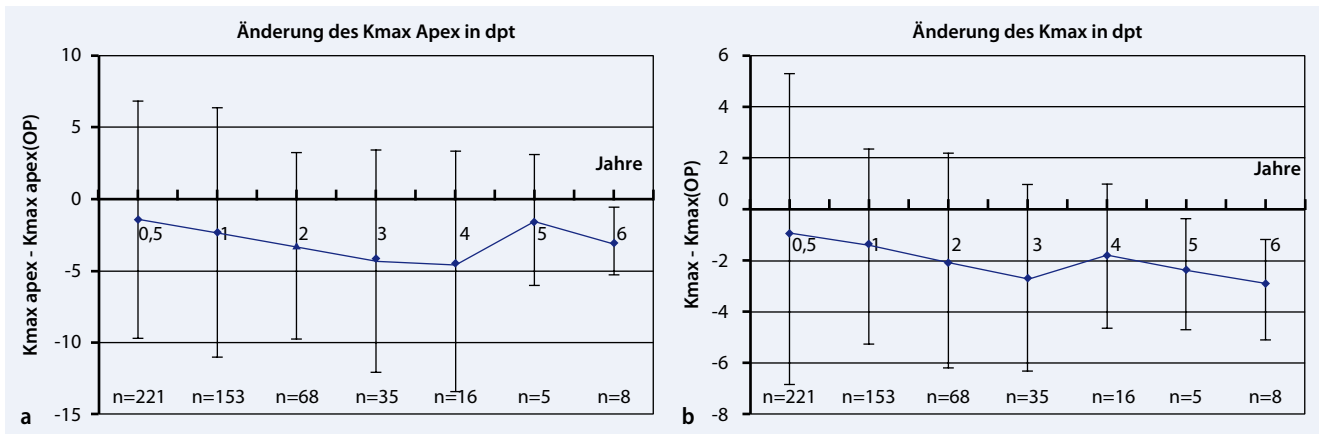


Abb. 5 ▲ Änderung von Keratometerwert des Apex (dpt) (**a**) und maximalem Keratometerwert in der zentralen 3-mm-Zone (dpt) (**b**) über einen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren

mit $\pm 0,5$ dpt stabil. Der maximale Keratometerwert nahm im Schnitt um 1,35 dpt ab ($p < 0,01$), verringerte sich bei 54,9% um mindestens 0,5 dpt, blieb bei 25,6% mit $\pm 0,5$ dpt stabil (■ Tab. 1, ■ Abb. 3, 4, 5).

Im 2. Jahr nach Behandlung verzeichneten wir stabile Befunde. Der Visus stieg

um mindestens 1 Zeile bei 50,7% an bzw. blieb unverändert bei 29,6% der behandelten Augen ($p < 0,01$). Der Astigmatismus nahm um durchschnittlich 1,18 dpt ab ($p < 0,01$), bei 43,5% der behandelten Augen verringerte er sich um mindestens 0,5 dpt, bei 32,3% blieb er mit $\pm 0,5$ dpt sta-

bil. Der Keratometerwert des Apex verringerte sich um durchschnittlich 3,27 dpt ($p < 0,01$), wobei er bei 66,7% der behandelten Augen um mindestens 0,5 dpt abnahm, bei 16,6% mit $\pm 0,5$ dpt stabil blieb. Der maximale Keratometerwert nahm im Durchschnitt um 2,07 dpt ab ($p < 0,01$), bei

60,3% der behandelten Augen verringerte er sich um mindestens 0,5 dpt, bei 21,9% blieb er mit $\pm 0,5$ dpt stabil. (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 3, 4, 5**).

Drei Jahre nach Behandlung war bei 60,6% der behandelten Augen eine Verbesserung der Sehleistung um mindestens eine Zeile, bei 36,4% ein unveränderter Visus nachzuweisen ($p < 0,01$). Für den Astigmatismus verzeichneten wir im Mittel eine Abnahme von 1,64 dpt ($p < 0,01$), bei insgesamt 53% verringerte er sich um mindestens 0,5 dpt, bei 37% war er mit $\pm 0,5$ dpt stabil. Der Keratometerwert des Apex nahm um durchschnittlich 4,34 dpt ab ($p < 0,01$), wobei er sich bei 74,2% der behandelten Augen um mindestens 0,5 dpt verringerte, bei 9,7% mit $\pm 0,5$ dpt stabil blieb. Der maximale Keratometerwert nahm im Schnitt um 2,73 dpt ab ($p < 0,01$), bei 62% der behandelten Augen verringerte er sich um mindestens 0,5 dpt, bei 23% blieb er mit $\pm 0,5$ dpt stabil. Die Ergebnisse der folgenden Jahre sind unter Berücksichtigung der klei-

Tab. 1 Mittlere Änderung der Kontrollparameter nach Vernetzung

| | K_{\max} Apex [dpt] | K_{\max} [dpt] | Astigmatismus [dpt] | Bestkorrigierter Visus [logMAR] |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1. Jahr (n=153) | -2,29 \pm 8,8 (71,7%) | -1,35 \pm 3,9 (80,5%) | -0,90 \pm 3,67 (76,3%) | -0,07 \pm 0,26 (72,7%) |
| 2. Jahr (n=68) | -3,27 \pm 6,57 (83,3%) | -2,07 \pm 4,15 (82,2%) | -1,18 \pm 3,95 (75,8%) | -0,07 \pm 0,23 (80,3%) |
| 3. Jahr (n=35) | -4,34 \pm 7,84 (83,9%) | -2,73 \pm 3,66 (85%) | -1,64 \pm 3,04 (90%) | -0,14 \pm 0,18 (97%) |
| 4. Jahr (n=16) | -4,66 \pm 8,1 (84,3%) | -1,83 \pm 2,8 (94,8%) | -1,40 \pm 1,83 (95%) | -0,16 \pm 0,13 (95%) |
| 5. Jahr (n=5) | -1,40 \pm 4,56 | -2,47 \pm 2,18 | -1,47 \pm 3,39 | -0,13 \pm 0,29 |
| 6. Jahr (n=8) | -2,95 \pm 2,35 | -2,93 \pm 1,95 | -1,05 \pm 1,80 | -0,18 \pm 0,06 |

Die Prozentwerte in Klammern geben die Häufigkeit für Verbesserung und Gleichbleiben der Parameter an.

ner werdenden Patientenzahl zu betrachten. Von einer Befundstabilisierung kann dennoch ausgegangen werden (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 4, 5, 6**).

Komplikationen wie ausbleibende Reepithelisierung, schwere Oberflächenbenetzungsstörungen oder Limbusstammzelldefizienz wurden bei keinem Patienten im Rahmen der Nachbe-

obachtung gesehen. Ein Patient musste wegen einer Keratitis nachbehandelt werden, die unter der eingeleiteten medikamentösen Therapie jedoch rasch beherrscht werden konnte und folgenlos ausheilte. Wie von Mazzotta et al. [17] und Herrmann et al. [8] beschrieben, beobachteten auch wir vereinzelt subepitheliale Trübungen. Diese regre-

Hier steht eine Anzeige.

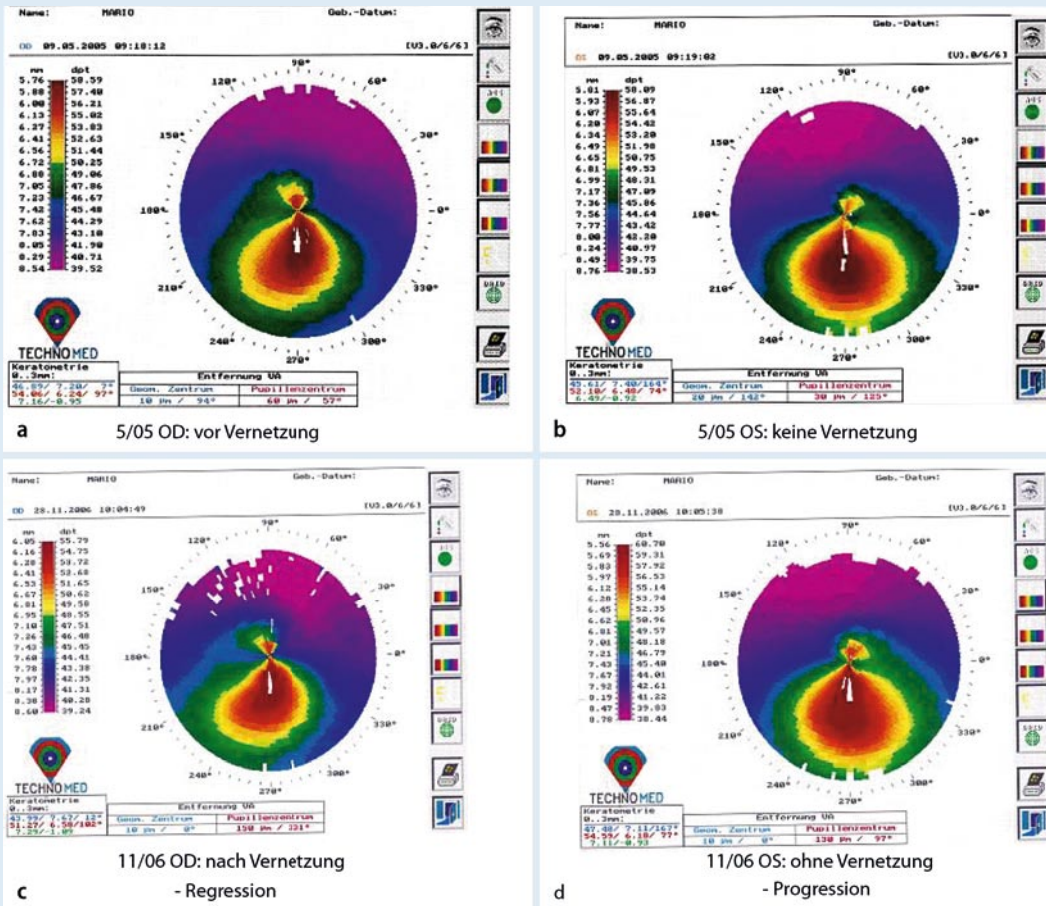


Abb. 6 ◀ Hornhauttopographie eines Patienten, bei welchem an einem Auge Kollagenvernetzung erfolgte. OD im Verlauf nach Kollagenvernetzung und OS ohne Kollagenvernetzung. **a** OD vor Vernetzung, bestkorrigierter Visus 0,8. **b** OS, bestkorrigierter Visus 0,8. **c** OD 18 Monate nach Vernetzung mit Abnahme der Keratektasie um 2,8 dpt, bestkorrigierter Visus 0,8. **d** OS ohne Vernetzung, Progression des Keratokonus mit Zunahme der Keratektasie um 2,61 dpt innerhalb 18 Monaten, bestkorrigierter Visus 0,4

dierten unter lokaler Steroidtherapie jedoch vollständig. Nebenwirkungen wie Endothelzellschäden oder Kataraktbildung sind bei Berücksichtigung der Ergebnisse experimenteller In-vitro- und In-vivo-Studien und klinischer Anwendungsbeobachtungen und den daraus resultierenden Empfehlungen (Hornhautdicke mindestens 400 μm , Behandlungsparameter) [16, 26, 27, 29, 33, 34, 35, 36] nicht zu erwarten.

Diskussion

Es finden sich bisher keine in Patientenzahl und Nachbeobachtungszeitraum vergleichbaren Daten in der Literatur. Wolensak et al. [36] z. B. zeigte in seiner Pilotstudie bei 16 von 22 behandelten Augen mit einer Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten bis 4 Jahren nach Vernetzung eine Reduktion der Keratektasie um 2,01 dpt. Caporossi et al. [2] berichtet von einer Regression der Keratektasie von durchschnittlich 2,1 dpt bei einer Kohorte von 10 Patienten mit einer maximalen

Nachbeobachtungszeit von nur 6 Monaten nach Vernetzung.

Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie weisen darauf hin, dass die Kollagenvernetzung eine effektive Therapieoption für den Keratokonus zu sein scheint. Bereits im 1. Jahr nach der Behandlung konnte im Durchschnitt eine signifikante Abnahme der Keratektasie um 2,29 dpt und eine signifikante Verbesserung des bestkorrigierten Visus um mindestens eine Stufe in 48,9% bzw. ein unveränderter Visus in 23,8% verzeichnet werden. Zwei Jahre nach Behandlung zeigte sich eine signifikante Abnahme der Keratektasie um durchschnittlich 3,27 dpt und eine signifikante Visusverbesserung um mindestens 1 Zeile in 50,7% bzw. ein unveränderter Visus in 29,6%. Im 3. Jahr nach Vernetzung zeigte sich sogar eine durchschnittliche Abnahme der Keratektasie um 4,34 dpt. Der Visus war bei 60,6% um mindestens 1 Zeile verbessert, bei 36,4% unverändert. Obwohl die Anzahl der Patienten mit einer Nachkontrollzeit von länger als 3 Jahren gering ist und damit eine statistische

Aussage begrenzt wird, deuten unsere Ergebnisse auf eine langfristige Befundstabilisierung bzw. -verbesserung hin.

Die Visusverbesserung nach Vernetzung lässt sich zum einen auf die Verringerung des Astigmatismus und der Hornhautkrümmung zurückführen und zum anderen auf die Regularisierung der Hornhaut durch die sich ausbildenden Spannungen in der vernetzten Hornhaut, wodurch auch der Sitz der Kontaktlinse verbessert wird. Die bei einigen Patienten verzeichnete Verschlechterung des Visus korreliert nicht mit einer Verschlechterung des K-Werts oder des Astigmatismus. Hierfür sind wahrscheinlich subepitheliale Trübungen verantwortlich. Diese könnten im Sinne der Wundheilung als eine Reaktion auf die erhebliche photochemische Reaktion im Stroma gedeutet werden [8, 17].

Erwähnt werden muss an dieser Stelle, dass die Befunde der Patienten, die im 1. bzw. 2. Jahr nach Kollagenvernetzung eine Visusverschlechterung, Zunahme der K-Werte oder des Astigmatismus auf-

wiesen, über den weiteren Nachbeobachtungszeitraum stabil blieben, d. h. es gab keine weiteren Veränderungen zwischen der 1. bzw. 2. und der letzten Nachuntersuchung.

Lediglich 3 Patienten mit exazerbierter Neurodermitis wiesen innerhalb des 1. Jahres nach Behandlung eine fulminante Progression auf und erhielten eine Revernetzung. Eine Destabilisierung der Hornhaut sogar mit der Tendenz zur Einschmelzung konnte bereits bei Neurodermitikern nach Keratoplastik gezeigt werden [13]. Der genaue ursächliche Zusammenhang bleibt jedoch bislang unklar.

Wir sahen bei den von uns behandelten Patienten vereinzelt subepitheliale Trübungen, die unter lokaler Steroidtherapie jedoch rasch und vollständig regredierten. Und wir sahen einen Fall einer Keratitis. Auch diese heilte unter Therapie rasch und folgenlos aus. Schwerwiegende Komplikationen wie Endothelzellschäden, persistierende Epitheldefekte oder Kataraktbildung wurden nicht gesehen. Bei Berücksichtigung der Ergebnisse früherer und aktueller experimenteller Studien und klinischer Anwendungsbeobachtungen sowie den daraus resultierenden Empfehlungen bezüglich Hornhautdicke und der zu verwendenden Parameterkonstellation [16, 26, 27, 29, 33, 34, 35, 36] sind diese auch nicht zu erwarten. Wie kürzlich von Mazzotta et al. [16] anhand konfokaler Mikroskopie erstmalig in vivo beim Menschen gezeigt werden konnte, konzentriert sich der zytotoxische Effekt der Vernetzungsbehandlung auf die vorderen 350 µm des Stromas. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass nach dem unmittelbar postoperativen inkompletten Keratozytenverlust bereits im 2.–3. Monat nach Vernetzung eine beginnende Keratozytenrepopulation des Stromas als Ausdruck der Wundheilung einsetzt, die nach 6 Monaten fast abgeschlossen ist.

Aufgrund der guten Ergebnisse der ersten klinischen Studie [36] und aufgrund der entsprechend der Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK)-Study zu erwartenden Konsequenzen mit Abnahme des bestkorrigierten Hochkontrast-Visus um durchschnittlich $0,3 \pm 1,5$ Zahlen pro Jahr

[5], der Inzidenz einer Hornhautnarbenbildung von 13% in 5 Jahren [1] und Zunahme der Hornhautkrümmung um $0,2 \pm 0,8$ dpt pro Jahr [18] wurde nach Absprache mit der Ethikkommission bei dem jungen Patientenkollektiv auf einen Vergleich mit einer Kontrollgruppe verzichtet. Wenn aus ethischen Gründen in einer klinischen Studie keine Kontrollgruppe rekrutiert werden kann, dann muss die Information zum spontanen Verlauf der Erkrankung ohne aktive Therapie aus der Literatur entnommen werden [14]. Weiter Studien belegen, dass es ohne Therapie zu einer Verschlechterung des Visus und der Irregularität der Hornhaut bei progredientem Keratokonus kommt [32].

Die bisher zur Verfügung stehenden konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten wie Brillenkorrektur, Kontaktlinse, intrakorneale Ringsegmente, Epikeratophakie, Thermokeratoplastik oder lamelläre Keratoplastik können zwar vorübergehend die refraktiven Auswirkungen des Keratokonus behandeln, das Fortschreiten der Erkrankung jedoch nicht verhindern. Langfristiger blieb bislang somit nur die perforierende Keratoplastik. Abgesehen von den möglichen intraoperativen Komplikationen und dem möglichen postoperativ komplizierten Verlauf wie Abstoßungsreaktion, Transplantatversagen, Sekundärkatarakt oder Glaukom sind Keratokonusrezidive der Spenderhornhaut noch nach Jahren möglich.

Mit der Kollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht scheint es nunmehr möglich, durch Erhöhung der biomechanischen Festigkeit der Hornhaut die Progression des Keratokonus zu stoppen oder gar umzukehren und somit möglicherweise den Zeitpunkt einer notwendigen Keratoplastik hinauszuzögern oder gar gänzlich zu vermeiden. Neben den klinischen Vorteilen dieser Behandlung imponieren die ökonomischen und psychosozialen Aspekte. Bei der Vernetzung handelt es sich um eine ambulant durchführbare, minimal-invasive, komplikationsarme, kostengünstige Behandlung, die für den Betroffenen wenig belastend ist. Ganz anders die Keratoplastik: Diese ist ein risikobehaftetes, aufwendiges, kosten- und zeitintensives Verfahren. Der betroffene Pati-

ent ist häufig Monate bis Jahre auf eine intensive medikamentöse Nachbehandlung und engmaschige augenärztliche Kontrollen angewiesen und muss sich außerdem meist im beruflichen und privaten Alltag bedeutend einschränken.

Da der Keratokonus nach wie vor keine heilbare Erkrankung ist, die Vernetzungsbehandlung aber die Progression des Keratokonus stoppen kann, sollte möglichst frühzeitig die progressionsaufweisende Keratokonus-hornhaut vernetzt werden. Möglicherweise kann in Zukunft eine weitere Visusverbesserung durch Kombination mit visusverbessernden Maßnahmen wie intrastromale Ringe [3], topographiegesteuerte PRK [9], Thermokeratoplastik usw. angestrebt werden, wobei dies noch Gegenstand der Forschung ist.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Hoyer

Augenklinik, Universitätsklinikum
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Anne.hoyer@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ and the CLEK-Study Group (2006) Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea* 25: 16–25
2. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C et al. (2006) Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen – Preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 32: 837–845
3. Chan CC, Sharma M, Wachler BS (2007) Effect of inferior-segment intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 33: 75–80
4. Daxer A, Fratzl P (1997) Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 121–129

Mehr zum Thema Kollagenvernetzung in dieser Ausgabe

Lesen Sie ab Seite 164 einen Meinungsaustausch zum Thema Kollagenvernetzung. Ist das korneale Crosslinking tatsächlich eine sichere und effektive Therapieoption für Patienten mit Keratokonus? PD Dr. Claus Cursiefen von der Erlanger Universitäts-Augenklinik und die Mitarbeiter der Dresdner Arbeitsgruppe nehmen noch einmal Stellung zu dieser Frage.

5. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS et al. and the CLEK Study Group (2006) Longitudinal changes in visual acuity in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 489–500
6. Feder RS (1997) Noninflammatory ectatic disorders/Keratoconus. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds) *Cornea/Cornea and external disease: clinical diagnosis and management*. Mosby-Year Book Inc., St. Louis, pp 1091–1110
7. Funderburgh JL, Panjwani N, Conrad GW, Baum J (1989) Altered keratan sulfate epitopes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 2278–2281
8. Herrmann CIA, Hammer T, Duncker GIW (in Druck) Haze-Bildung nach Vernetzungstherapie bei Keratokonus. *Ophthalmologie*
9. Kanellopoulos AJ, Binder PS (2007) Collagen Cross-Linking (CCL) with sequential topography-guided PRK. A temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 26: 891–895
10. Kao WWY, Vergnes JP, Ebert J et al. (1982) Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochem Biophys Res Commun* 107: 929–936
11. Kenney MC, Nesburn AB, Burgeson RE et al. (1997) Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea* 16: 345–351
12. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE (1999) Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res* 69: 475–481
13. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A (1998) Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 24: 456–463
14. Krummenauer F (2002) *Grundlagen der Medizinischen Biometrie*. Shaker, Aachen
15. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO and the CLEK Study Group (2004) Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 138: 527–535
16. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C et al. (2007) Treatment of progressive keratoconus by Riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen. *Cornea* 26: 390–397
17. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S et al. (2007) Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol*. 35: 580–582
18. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L et al. and the CLEK Study Group (2006) Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea* 25: 296–305
19. Maeno A, Naor J, Lee HM et al. (2000) Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea* 19: 7–11
20. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y (2005) Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 1948–1956
21. Poulighen Y (1987) Keratoconus. Doyné Lecture. *Eye* 1: 1–15
22. Radner W, Zehetmayer M, Skorpik C, Mallinger R (1996) Zur Anordnung der kollagenen Lamellen beim Keratokonus. *Spektrum Augenheilkd* 10: 156–160
23. Rehany U, Lahav M, Shoshan S (1982) Collagenolytic activity in keratoconus. *Ann Ophthalmol* 107: 1507–1510
24. Sawaguchi S, Yue BYJT, Sugar J, Gilboy J (1989) Lysosomal enzyme activities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 107: 929–936
25. Sawaguchi S, Yue BYJT, Chang SHL et al. (1991) Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 1846–1853
26. Seiler T, Hafezi F (2006) Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 25: 1057–1059
27. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D et al. (2007) Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 26: 385–389
28. Spoerl E, Wollensack G, Seiler T (2004) Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 29: 35–40
29. Spörl E, Schreiber J, Hellmund K et al. (2000) Untersuchungen zur Verfestigung der Hornhaut am Kaninchen. *Ophthalmologie* 97: 203–206
30. Spoerl E, Huhle M, Seiler T (1998) Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 66: 97–103
31. Spoerl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T (1997) Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie* 94: 902–906
32. Suzuki M, Amano S, Honda N et al. (2007) Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol* 51: 265–269
33. Wollensack G, Iomdina E, Ditter D-D, Herbst H (2007) Wound healing in the rabbit cornea after corneal collagen cross-linking with Riboflavin and UVA. *Cornea* 26: 600–605
34. Wollensack G, Spörl E, Reber F et al. (2003) Corneal endothelial cytotoxicity of Riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res* 35: 324–328
35. Wollensack G, Spoerl E, Seiler T (2003) Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 29: 1780–1785
36. Wollensack G, Spörl E, Seiler T (2003) Riboflavin/ultraviolet-A-induced crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 135: 620–627
37. Wollensack J, Buddecke E (1990) Biochemical studies on human corneal proteoglycans—a comparison of normal and keratoconic eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 517–523
38. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB et al. (1998) Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 2537–2546
39. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS et al. (1998) Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39: 1117–1124

„Die Aufklärung von Tumorpatienten“ neu erschienen

Die Aufklärung in der Onkologie ist eine Vorbedingung für das informierte Einverständnis des Patienten in die weitere Diagnostik und Therapie. Damit dient die Aufklärung dem Aufbau eines Vertrauensverhältnisses zwischen Arzt und Patient; außerdem unterstützt sie eine aktive Zusammenarbeit von Arzt und Patient, ohne die sich die häufig komplizierten Therapien in der Onkologie manchmal gar nicht anwenden ließen. In der Ausbildung von Ärzten wie auch in der Fachliteratur wird der Aufklärung von Tumorpatienten bislang wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Als Beitrag zur Schließung dieser Lücke hat das Südwestdeutsche Tumorzentrum - Comprehensive Cancer Center Tübingen gemeinsam mit der Bezirksärztekammer Südwürttemberg und mit Unterstützung durch den Krebsverband Baden-Württemberg eine Broschüre zu diesem Thema erarbeitet. Aufgrund der hohen Nachfrage liegt sie nunmehr in der dritten, überarbeiteten Auflage vor. Die Broschüre kann gegen eine Schutzgebühr bezogen werden bei:

Südwestdeutsches Tumorzentrum -
CCC Tübingen
Redaktion Therapieempfehlungen
Herrenberger Str. 23
72070 Tübingen
Telefon: 07071/29-87059
Telefax: 07071/29-5225

Es besteht auch die Möglichkeit, diese Broschüre kostenlos als PDF-Datei herunterzuladen unter:
www.tumorzentrum-tuebingen.de
Link: Patientenversorgung - Therapieempfehlungen.