

Thomas Reinhard · Rainer Sundmacher · Augenklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf – Erhard Godehardt · Arbeitsgruppe Biometrie, Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf – Peter Heering · Abteilung für Nephrologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Systemische Cyclosporin-A-Prophylaxe nach Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor*

Zusammenfassung

Ziel: In dieser retrospektiven Studie sollte die Effektivität eines systemischen Cyclosporin-A (CsA)-Einsatzes nach *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* überprüft werden.

Patienten und Methode: Zwischen November 1986 und Juni 1994 wurden 1121 perforierende Keratoplastiken, davon 646 Normalrisiko- und 475 Hochrisikokeratoplastiken, durchgeführt. Nur bei 130 dieser 475 Hochrisikokeratoplastiken stellte ein *erhöhtes Risiko für Immunreaktionen den einzigen erhöhten Risikofaktor* dar. Bei 26 dieser 130 Keratoplastiken wurde systemisches CsA eingesetzt.

Ergebnisse: Mit systemischem CsA war in der Hochrisikogruppe *Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* innerhalb der Nachbeobachtungszeit von bis zu 66 Monaten keine dauerhafte Transplantateintrübung zu verzeichnen (100% klare Transplantate). Ohne CsA lag der Anteil klarer Transplantate nach Kaplan-Meier 3 Jahre postoperativ in dieser Hochrisikogruppe bei nur 71,7% im Vergleich zu 86,0% bei Normalrisikokeratoplastiken. Die Unterschiede zwischen diesen 3 Gruppen waren statistisch signifikant. Mit systemischem CsA wurden in der Hochrisikogruppe *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* zwar mehr Immunreaktionen beobachtet als ohne diese Prophylaxe oder als bei Normalrisikokeratoplastiken. Das Verhältnis akuter und chronischer Immunreaktionen war mit CsA aber statistisch signifikant zugunsten der günstigen chronischen Verläufe verschoben.

Schlußfolgerungen: Systemisches CsA verbessert die Ergebnisse von *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* deutlich.

Es werden zwar immer noch recht viele Immunreaktionen beobachtet, das Verhältnis akuter und chronischer Immunreaktionen ist aber deutlich zugunsten der gut zu beeinflussenden chronischen Verläufe verschoben.

Schlüsselwörter

Cyclosporin A · Hochrisikokeratoplastik · Immunreaktionen

Die Wirksamkeit von systemischem Cyclosporin A (CsA) zur Prophylaxe von Immunreaktionen nach perforierender Hochrisikokeratoplastik wurde in einer Vielzahl klinischer Studien [1–8,10] nachgewiesen. Nur 1 Studie [11] kommt zum Schluß, daß eine systemische CsA-Applikation die Prognose eines Transplantats nach Hochrisikokeratoplastik nicht verbessert. Der Schwachpunkt dieser Studien ist in der Regel, daß Hochrisikokeratoplastiken ausschließlich durch ein erhöhtes Risiko für Immunreaktionen, beispielsweise durch vorangehende Transplantationen in der Anamnese oder durch eine tiefe Wirtshornhautvaskularisation in mehr als 2 Quadranten, definiert wurden. So wurden Augen mit über das erhöhte Risiko für Immunreaktionen hinausgehenden Risikofaktoren, allen voran

schwere Epithelheilungsstörungen, die das Ergebnis einer Hornhauttransplantation maßgeblich beeinflussen können, nur in einer Studie [8] separat betrachtet. Wir konnten in dieser Studie [8] an den Verläufen von insgesamt 139 perforierenden Hochrisikokeratoplastiken nachweisen, daß die Ergebnisse in den verschiedenen Pathogenesegruppen einer Hornhauttrübung unter systemischer CsA-Prophylaxe *sehr unterschiedlich* ausfallen. Schwachpunkt dieser Studie [8] war das Fehlen einer Kontrollgruppe. In der vorliegenden Untersuchung werden die Ergebnisse von 26 *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigen erhöhten Risikofaktor* unter systemischem CsA-Schutz mit denen von 104 *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* ohne eine solche Prophylaxe und den Ergebnissen von 646 Normalrisikokeratoplastiken verglichen.

Patienten und Methoden

Patienten

Die Verläufe von 1121 zwischen November 1986 und Juni 1994 vorgenommenen perforierenden Keratoplastiken wurden retrospektiv ausgewertet. Hierbei handelte es sich um 646 Normalrisikokeratoplastiken

* Vortrag gehalten auf der 94. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. T. Reinhard
Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität,
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf

T. Reinhard · R. Sundmacher · E. Godehardt · P. Heering

Systemic cyclosporin A prophylaxis after keratoplasties with an elevated risk for immune reactions as the only elevated risk factor

Summary

Background: In this retrospective study our aim was to evaluate the effectiveness of systemic cyclosporin A (CsA) after *keratoplasties with an elevated risk for immune reactions as the only elevated risk factor*.

Patients and methods: Between November 1986 and June 1994, 1121 penetrating keratoplasties, 646 normal-risk and 475 high-risk keratoplasties were performed. In 130 out of the 475 high-risk keratoplasties *an elevated risk for immune reactions was the only elevated risk factor*. Twenty-six of these 130 high-risk keratoplasties were treated with systemic CsA.

Results: In the high-risk group *keratoplasties with an elevated risk for immune reactions as the only elevated risk factor* no permanent graft failure occurred with CsA (100% clear grafts). Without CsA the percentage of clear grafts in this high risk group was only 71.7% according to Kaplan Meier 3 years postoperatively in contrast to 86.0% in normal-risk keratoplasties. The differences between these three groups were statistically significant. In the high-risk group *keratoplasties with an elevated risk for immune reactions as the only elevated risk factor* more immune reactions occurred than without CsA or than in normal-risk keratoplasties. However, these immune reactions were mostly of the benign chronic types.

Conclusions: Systemic CsA considerably improves graft prognosis after *high-risk keratoplasties with an elevated risk for immune reactions as the only elevated risk factor*. With CsA application we observed a significant shift from acute to chronic immune reactions, which respond much better to topical steroids.

Key words

Cyclosporin A · High-risk keratoplasty · Immune reactions

Tabelle 1

Indikationen zur Hochrisikokeratoplastik und zum CsA-Einsatz, Kp Keratoplastik

	Kp (n)	%	Davon CsA
Kp mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor	130	27,4	26/130
Kp bei zusätzlich postoperativ erwarteten Epithelheilungsstörungen	197	41,4	116/197
Kp bei Herpes- oder Amöbenkeratitis	132	27,8	14/132
Kp bei Säuglingen und Kleinkindern	16	3,4	4/16
Insgesamt	475	100,0	160/475

Tabelle 2

Einteilung der Hochrisikokeratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor, Kp Keratoplastik

	Kp (n)	Summe (n)
Kp ohne CsA-Prophylaxe, 0 CsA (n = 104)		
2. Kp	74	
Kp á chaud als 1. Kp	30	104
Kp mit CsA-Prophylaxe, +CsA (n = 26)		
Wenigstens 3. Kp desselben Auges und/oder		
Wenigstens 4. Kp beider Augen	15	
Limbusnahe Transplantatposition	2	
Vaskularisationen in 3 oder 4 Quadranten	9	26
		130

toplastiken (Dystrophien, Degenerationen, Narben) und 475 Hochrisikokeratoplastiken. Die 475 Hochrisikokeratoplastiken wurden entsprechend ihrer Pathogenese in 4 Hauptgruppen aufgeteilt. Nach 160 dieser 475 Hochrisikokeratoplastiken wurde systemisches CsA eingesetzt (Tabelle 1).

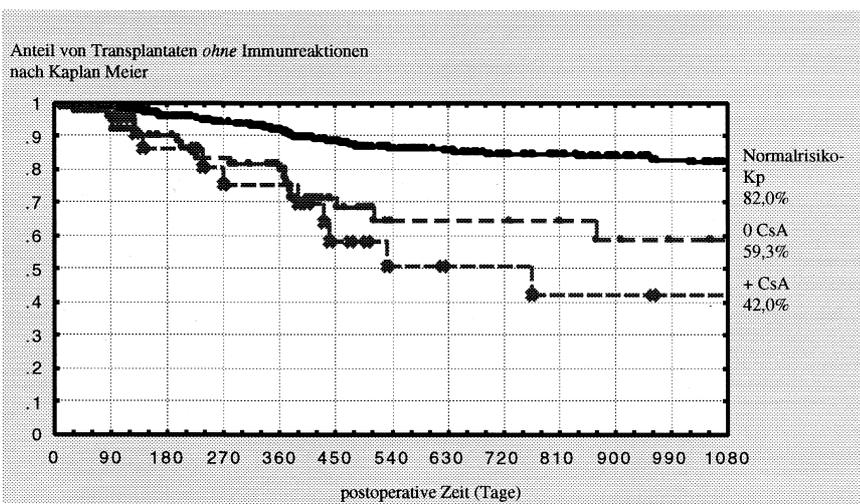
Zur Beurteilung der Wirksamkeit von systemischem CsA wurden in der Hochrisikogruppe der *Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* 2 Untergruppen gebildet (Tabelle 2).

Wesentliche postoperative Epithelheilungsstörungen wurden in dieser Hochrisikogruppe nicht erwartet, eine Herpes- oder Amöbenanamnese lag nicht vor, und alle Patienten waren wenigstens 6 Jahre alt.

Operationsmethode

Die Trepanation wurde mit dem Handtrepan nach Franceschetti vorgenommen, zunächst für die Spenderhornhaut

von endothelial und danach für die Wirtshornhaut von epithelial. Die Spenderhornhaut wurde 0,2 (bis 0,5) mm größer als die Wirtshornhaut trepaniert. Der Trepanationsdurchmesser variierte und wurde den Erfordernissen der Wirtshornhaut angepaßt. Überwiegend wurden Trepane mit 7,5 bzw. 7,7 mm Durchmesser benutzt. Das Transplantat wurde zunächst mit 4 Einzelknüpfnähten mit Nylon 10.0 bei 3, 6, 9 und 12 Uhr fixiert. Danach wurde eine doppelt fortlaufende gekreuzte diagonale Naht nach Hoffmann mit 2×8 Durchstichen gelegt, die Einzelknüpfnähte wurden wieder entfernt und bei Bedarf wurden zusätzliche, nur randadaptive Einzelnähte zugefügt. Die Entfernung des ersten fortlaufenden Fadens wurde nach frühestens 4, die des 2. nach frühestens 12 Monaten in Tropfanästhesie mit Proxymetacainaugentropfen vorgenommen. Sofern erforderlich, wurden Iriseingriffe (vordere und hintere Syn-echiolysen, Iridektomien, Iridotomien, Irisnähte) kataraktchirurgische Eingriffe



Log-Rank-Test

+ CsA/0 CsA	p=0,2
+ CsA/NormalrisikoKp	p=0,00001
0 CsA/NormalrisikoKp	p=0,0001

Abb. 2 ▲ Anteil der Transplantate ohne Immunreaktionen mit und ohne CsA-Einsatz nach Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor sowie nach Normalrisikokeratoplastiken

Tabelle 3

Verteilung der Immunreaktionen mit und ohne CsA-Einsatz nach Keratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor sowie nach Normalrisikokeratoplastiken, lr Immunreaktion, Fisher-Test: + CsA/0 CsA $p = 0,05$, + CsA/Normalrisikokeratoplastik $p = 0,01$, 0 CsA/Normalrisikokeratoplastik $p = 0,4$

	lr gesamt (n)	lr akut (%)	lr chronisch (%)
Normalrisikokeratoplastik	81	55,6	44,4
0 CsA	30	50,0	50,0
+ CsA	18	22,2	77,8

und systemisch 1–1,5 mg Fluocortolon/kg KG gegeben. Diese Therapie wurde in Abhängigkeit vom individuellen klinischen Befund ausgeschlossen. Bei chronisch endothelialen und stromalen Immunreaktionen wurden 5mal Prednisolon-21-Azetat-1%-Augentropfen täglich verordnet, die ebenfalls in Abhängigkeit vom individuellen klinischen Befund langsam reduziert wurden.

Statistische Auswertung

Der Anteil der klaren Transplantate und der Anteil der Transplantate ohne Immunreaktionen wurden in den beiden Untergruppen der Hochrisikogruppe Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor im zeitlichen Verlauf nach der

Methode von Kaplan und Meier berechnet und mit dem Ergebnis der Normalrisikokeratoplastiken verglichen. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels Log-rank-Test. Darüber hinaus wurde das Verteilungsmuster der Immunreaktionen in den beiden Untergruppen dieser Hochrisikogruppe mit dem bei Normalrisikokeratoplastik verglichen. Hier erfolgte die statistische Prüfung mittels Fisher-Test.

Ergebnisse

Mit einer systemischen CsA-Prophylaxe war in der Gruppe Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor nach 26 Transplantationen keine bleibende

Eintrübung zu verzeichnen (100% klare Transplantate). Ohne CsA hingegen waren in dieser Hochrisikogruppe nach Kaplan-Meier 71,7%, bei Normalrisikokeratoplastik 86,0% der Transplantate 3 Jahre postoperativ klar. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant (Abb. 1).

Drei Jahre postoperativ waren mit systemischer CsA-Prophylaxe in der Gruppe Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor 42% der Transplantate ohne Immunreaktionen im Vergleich zu 59,3% ohne CsA und 82,0% bei Normalrisikokeratoplastiken. Die Unterschiede zur Normalrisikokeratoplastik waren im Gegensatz zum Unterschied innerhalb der Hochrisikogruppe Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor statistisch signifikant (Abb. 2).

Das alleinige Betrachten der Häufigkeit ergibt aber ein völlig falsches Bild. Sie muß ergänzt werden durch die wichtigere Betrachtung des Verteilungsmusters der Immunreaktionen: Mit systemischer CsA-Prophylaxe war der Anteil der therapeutisch günstigeren chronischen Immunreaktionen deutlich höher als ohne diese Prophylaxe oder als bei Normalrisikokeratoplastiken. Der Unterschied zwischen den beiden Untergruppen der Hochrisikogruppe Keratoplastik mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor war noch nicht statistisch signifikant ($p = 0,05$), im Gegensatz zum Unterschied zwischen der CsA-Gruppe und den Normalrisikokeratoplastiken (Tabelle 3).

CsA-assoziierte Nebenwirkungen waren nach 14 der insgesamt 160 Keratoplastiken unter CsA-Schutz zu beobachten: 5mal ein Anstieg der Leberwerte, 4mal ein arterieller Hypertonus, 4mal ein Anstieg der Nierenwerte und 1mal Herzhrythmusstörungen. Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen der CsA-Prophylaxe reversibel!

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden innerhalb der Gruppe der Hochrisikokeratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor der Effekt von systemischem Cyclosporin A auf das Transplantatüberleben sowie die Inzidenz und Ver-

teilung von Immunreaktionen untersucht.

Transplantatüberleben

Unter systemischer CsA-Prophylaxe über wenigstens 6 Monate postoperativ blieben 26 Transplantate nach *Hochrisikokeratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* statistisch signifikant häufiger klar als 104 ohne diesen Schutz. Auch der Unterschied zu 646 Normalrisikokeratoplastiken war zugunsten der CsA-Prophylaxe statistisch signifikant. Damit konnte erstmalig ohne Überlagerung durch andere Störfaktoren wie beispielsweise Epithelheilungsstörungen der günstige Effekt von systemischem CsA auf das mittelfristige Ergebnis einer Hochrisikokeratoplastik einwandfrei nachgewiesen werden.

Immunreaktionen

Immunreaktionen traten nach *Hochrisikokeratoplastiken mit erhöhtem Risiko für Immunreaktionen als einzigem erhöhten Risikofaktor* ohne systemische CsA-Prophylaxe erwartungsgemäß statistisch signifikant häufiger auf als nach Normalrisikokeratoplastiken. Auf den ersten Blick recht überraschend ist allerdings die noch höhere Inzidenz von Immunreaktionen unter systemischer CsA-Prophylaxe, was dennoch nicht dem hervorragenden Gesamtergebnis (100% klare Transplantate) entgegensteht. Erklärt werden kann dieser „Widerspruch“ folgendermaßen:

- Zwar ist der Unterschied zu Normalrisikokeratoplastiken statistisch signifikant, nicht aber zu den 104 Hochrisikokeratoplastiken ohne CsA. Der Unterschied ist also unbedeutender als er in Abb. 1 aussieht.
- Das Risiko für Abstoßungsreaktionen war in der CsA-Gruppe primär höher als in der Gruppe der 104 Hochrisikokeratoplastiken ohne CsA (Tabelle 2). Deshalb kann es nicht verwundern, wenn die CsA-Gruppe eine höhere Inzidenz für Immunreaktionen aufweist.

• Die Verteilung der Immunreaktionen auf akute und chronische Verläufe ist unter CsA signifikant anders als ohne diesen Schutz. Das Verhältnis akuter und chronischer Immunreaktionen ist unter CsA zugunsten der therapeutisch wesentlich besser beeinflussbaren chronischen Verläufe verschoben, und dies erklärt, warum letztlich alle Transplantate klar erhalten werden konnten. Die von uns angestrebten CsA-Talspiegel zwischen 100 und 150 ng/ml sind für die Verhinderung akuter Immunreaktionen überwiegend ausreichend. Um auch chronische Immunreaktionen zu vermeiden, müßten u. E. höhere CsA-Talspiegel angestrebt werden. Zwar wurden in weniger als 10% der von uns unter CsA-Schutz durchgeführten Keratoplastiken CsA-assoziierte Nebenwirkungen beobachtet (und diese waren nach Absetzen des CsA reversibel!), jedoch muß bei höheren Talspiegeln mit einem Anstieg dieser Nebenwirkungsrate und möglicherweise auch schwerwiegenderen Komplikationen gerechnet werden. Deshalb muß eine Abwägung zwischen angestrebter Talspiegellhöhe, Risiko für CsA-assoziierte Nebenwirkungen und Risiko für Immunreaktionen individuell für jeden Patienten erfolgen.

Zusammenfassend konnte damit erstmalig einwandfrei der Nutzen einer systemischen CsA-Prophylaxe für eine mittelfristige Transplantattransparenz bei einer genau definierten Hochrisikogruppe nachgewiesen werden. Es werden zwar immer noch recht viele Immunreaktionen beobachtet, das Verhältnis akuter und chronischer Immunreaktionen ist aber deutlich zugunsten der viel günstiger zu beeinflussenden chronischen Verläufe verschoben. Auch wenn alleinige chronische Immunreaktionen mittelfristig die Transplantatprognose nicht beeinträchtigen [9], so wird möglicherweise durch die damit verbundene Endothelschädigung langfristig ein vermehrtes Transplantatversagen beobachtet werden. Höhere CsA-Spiegel als in der vorliegenden Studie oder andere Verbesserungen der systemischen Immunmodulation sollten deshalb nach Abwägung der möglichen Nebenwirkungen durchaus angestrebt werden.

Literatur

1. Gnad HD, Skorpik C, Radda TM, Paroussis P, Menapace R, Klemen UM (1985) **Immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A nach perforierender Keratoplastik**. Klin Monatsbl Augenheilkd 187: 398 – 399
2. Hill JC (1989) **The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty**. Am J Ophthalmol 107: 506 – 510
3. Hill JC (1994) **Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short-versus long-term therapy**. Ophthalmology 101: 128 – 133
4. Irschick EU, Siepe U, Pöttinger E, Daxer A, Ulmer H, Falk M, Göttinger W (1994) **Eight years follow-up of high-risk corneal allograft recipients under a three months course of cyclosporin A**. Invest Ophthalmol Vis Sci 35: 1876
5. Miller K, Kieselbach GF, Niederwieser D, Huber C, Margreiter R, Göttinger W (1985) **Immunsuppression mit Cyclosporin A bei Risikokeratoplastiken**. Klin Monatsbl Augenheilkd 187: 394 – 397
6. Rehany U (1992) **Suppression of allograft rejection in heavily vascularized human corneas**. 2nd international symposium on ocular inflammation, Jerusalem, 30.8.1992 – 3.9.1992
7. Rossa V, Sundmacher R, Heering P (1990) **Systemische Cyclosporin A Prophylaxe bei Risiko-Keratoplastiken**. Klin Monatsbl Augenheilkd 197: 466 – 469
8. Reinhard T, Sundmacher R, Heering P (1996) **Systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasties**. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 234: 115 – 121
9. Reinhard T, Huttmacher M, Sundmacher R (1997) **Akute und chronische Immunreaktionen nach perforierender Keratoplastik mit normalem Immunrisiko**. Klin Monatsbl Augenheilkd 210: 139 – 143
10. Sundmacher R, Reinhard T, Heering P (1992) **Six years' experience with systemic cyclosporin A prophylaxis in high-risk perforating keratoplasty patients**. Ger J Ophthalmol 1: 432 – 436
11. Völker-Dieben HJ, D'Amato J, Slooten H, Kruit PJ (1994) **The effect of cyclosporin-A on corneal graft survival**. In: Zierhut M, Pleyer U, Thiel HJ (eds) Immunology of corneal transplantation. Aeolus Press, Buren, pp 239 – 252