

# Korneales Crosslinking: Vom Operationsraum an die Spaltlampe

VON RONALD D. GERSTE

Das korneale Crosslinking (CXL), Mitte der 1990er Jahre in Dresden von Theo Seiler und Eberhard Spoerl konzipiert und in Zürich weiterentwickelt, ist heute Therapiestandard bei der Behandlung des Keratokonus und wird weltweit pro Jahr bei rund 200 000 Augen durchgeführt.



Farhad Hafezi  
(Dietikon, Schweiz)

Seit der Etablierung des Verfahrens ist die Zahl der Hornhauttransplantationen für die Indikation Keratokonus in Europa um rund 50 % zurückgegangen, wie Farhad Hafezi (Dietikon, Schweiz) im Rahmen der Online-Fortbildungsveranstaltung „International Cornea Masterclass Series“ erklärte, auf der er zu Gegenwart und Zukunft der Methode sprach.

## Sauerstoff wichtiger Parameter

Neben der Gabe von Riboflavin (Vitamin B2) und der Energiezufuhr in Form von UV-A-Licht ist für den Therapieerfolg des CXL Sauerstoff ein wichtiger Parameter. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass CXL nur dann funktionieren kann, wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist, das heißt Sauerstoff muss die Möglichkeit haben, in die Tiefe der Hornhaut einzudringen. Durch dieses Element konnten die Protokolle entscheidend verbessert und praktikabler gemacht werden

## Erhöhung der Bestrahlungszeit und Energie ist keine Option

Der Versuch, die im ursprünglichen Dresdner Verfahren (Epi-off\*) vorgegebene Bestrahlungszeit von 30 Minuten bei 3 mW/cm<sup>2</sup> durch eine Energieerhöhung auf 9 oder 18 mW/cm<sup>2</sup> zu verkürzen, funktioniert nur theoretisch. Die

Biomechanik der Hornhaut zeigt bei kurzen, energiereicheren Bestrahlungen keineswegs die erhoffte Stabilisierung; eine 5-minütige Bestrahlung mit 18 mW/cm<sup>2</sup> ist meist ineffektiv.

## Epi-on: Vor- und Nachteile

Eine Belassung des Epithels (Epi-on) hat den Vorteil für den Patienten einer geringeren Schmerzbelastung (postoperatives Brennen der Augen) sowie einer geringeren Infektionsgefahr. Der Nachteil ist, dass es eine Barriere darstellt. Um die Penetration des Riboflavin durch das Epithel zu verbessern, gibt es zwei Möglichkeiten: die Gabe von Substanzen wie Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder Benzalkoniumchlorid, die die Penetration verbessern, oder die Anwendung der Iontophorese, eines schwachen elektrischen Gleichstroms. Bei der Methode, wird Riboflavin

\* Epi-off = in einem ersten Schritt wird das Hornhautepithel entfernt, damit das Riboflavin auch richtig in die Hornhaut eindringen kann.

mithilfe von schwach elektrisch geladenen Ionen durch das Hornhautepithel in das tiefer liegende Hornhautstroma transportiert.

Ein Hindernis stellt das Epithel freilich auch für den Sauerstoff dar. Um mehr Sauerstoff ins Zielgebiet – das Stroma – zu bringen, wäre eine Verlängerung der Bestrahlungszeit auf 60 Minuten mit bei  $1,5 \text{ mW/cm}^2$  eine Möglichkeit, die durchaus funktionieren kann. Eine volle Stunde für eine Crosslinking-Behandlung ist im Klinikalltag allerdings kaum eine Option. Durchgesetzt hat sich daher ein von dem italienischen Ophthalmologen Cosimo Mazzotta entwickeltes Verfahren mit dem Einsatz von gepulstem Licht einer Energieleistung von  $18 \text{ mW/cm}^2$  und einer durch Iontophorese verstärkten Aufnahme von Riboflavin. Dieses Verfahren nimmt etwa 13 Minuten in Anspruch. C. Mazzotta hat erst jüngst die 3-Jahresergebnisse seiner Pilotstudie mit dem „enhanced fluence pulsed light iontophoresis corneal crosslinking (EF-I-CXL)“ veröffentlicht [2]. Die 24 Augen der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 23,9 Jahren wurden im Schnitt 12,5 Minuten bei  $18 \text{ mW/cm}^2$  behandelt. Per Vorderabschnitts-OCT wurde die Tiefe ermittelt, bis zu der das Riboflavin eingedrungen war (Demarkationslinie). Im Mittel wurden 80% der Hornhaut vom Riboflavin erreicht. Der durchschnittliche unkorrigierte Visus in dem Kollektiv konnte von präoperativ 0,5 logMAR (dezimal 0,32) auf 0,36 logMAR (dezimal zirka 0,6) verbessert werden. Der maximale Keratometriewert wurde von 52,9 auf 51,4 dpt gesenkt.

## Neues Behandlungsprotokoll für sehr dünne Hornhäute

Stichwort Demarkationslinie: Da man einen Kontakt des Endothels mit dem Vitamin B2 und vor allem eine UV-Exposition dieser sensiblen Zellschicht vermeiden will, hat das ursprüngliche Dresdner Verfahren ein Crosslinking für sehr dünne Hornhäute ausgeschlossen und die Grenze dabei auf  $400 \mu\text{m}$  Dicke gesetzt.

Bei zahlreichen Keratokonuspatienten ist die Hornhaut aber dünner. Um auch diese mittels Crosslinking behandeln zu können, wurde eine künstliche Schwellung des Stromas durch hypoosmolares Riboflavin hervorgerufen oder das Tragen einer Kontaktlinse während der Behandlung quasi als artifizielle „Verdickung“ verordnet. Beide Verfahren hatten ihre Nachteile. Beim hypoosmolaren Riboflavin waren die Ergebnisse wenig vorhersagbar – einige Hornhäute nahmen kräftig an Dicke zu, andere nur wenig. Das Tragen einer Kontaktlinse wiederum reduzierte den Stabilisierungsbzw. Versteifungseffekt des Crosslinkings beträchtlich, da rund 30% des UV-Lichtes abgehalten wurden.

F. Hafezi und Ko-Autoren haben eine individualisierte Crosslinking-Strategie für derartige Augen entwickelt, die als „sub400-Protokoll“ bezeichnet wird [1]. Bei der Epi-off-Methode bleibt die verabreichte UV-Dosierung mit  $3 \text{ mW/cm}^2$  konstant, die Dauer der Bestrahlung wird der jeweiligen Hornhautdicke angepasst. Während der Benetzungsphase wird alle 5 Minuten eine intraoperative Ultraschallpachymetrie durchgeführt.

10–20 Minuten nach Gabe des Riboflavins, kurz vor der UV-Exposition wird am dünnsten Punkt der Kornea deren Dicke gemessen. Anhand dieses Wertes wird mit einem Algorithmus die Bestrahlungszeit berechnet.

Von 39 nach diesem Protokoll behandelten Augen fand sich nach 1 Jahr bei 35 Augen eine Stabilisierung der tomografischen Befunde. Dies entspricht einer Erfolgsrate von 90%. Die dünnste Hornhaut war nur  $214 \mu\text{m}$  dick, die kräftigste in dem Kollektiv lag mit  $398 \mu\text{m}$  knapp unter der Indikationsstellung des „Dresdner Protokolls“.

## CXL funktioniert auch im Sitzen und mit einem mobilen Leichtgerät

F. Hafezi hat in der Vergangenheit auf Kongressen wiederholt darauf hingewiesen, wie erstrebenswert es wäre, wenn das korneale Crosslinking apparativ weniger aufwendig gehalten werden könnte – wenn es nicht nur eine Technik für den Operationsaal bliebe, sondern mit jenem Instrument verbunden werden könnte, das weltweit wohl in jeder augenärztlichen Praxis zu finden ist: der Spaltlampe. Ein portables Bestrahlungsgerät wäre vor allem für Regionen sinnvoll, in denen die ophthalmologische Infrastruktur schwächer ist als in Mitteleuropa. Dies gilt vor allem auch unter dem Gesichtspunkt, dass in tropischen Ländern die häufig auftretende bakterielle Keratitis eine Indikation für das CXL sein kann: Aber auch in den Industrienationen wäre diese Option wünschenswert – sie könnte zur Kos-

tenreduzierung beitragen, denn Behandlungen im Operationssaal sind meist teurer als jene im Ordinationsraum der Praxis, so F. Hafezi.

Dank der Entwicklung neuer miniaturisierter LED-UV-Lichtquellen konnten F. Hafezi und Mitarbeiter ab 2011 diese, wie er es nannte, Vision einer batteriebetriebenen, mobilen und sehr leichten Behandlungseinheit Realität werden lassen. Das Ergebnis ist das C-Eye Device, das an jeder Spaltlampe angebracht werden kann. Mit 1 Aufladung können rund 10 Behandlungen durchgeführt werden. Es kann eine Behandlungszone zwischen 5 und 13 mm Durchmesser mit einer Energie zwischen 3 und 30 mW/cm<sup>2</sup> bestrahlt werden.

Für die Behandlung wird an der Spaltlampe nach Einlegen eines Lidspekulums durch Betupfen mit einem mit 40%igem Äthanol getränkten Wattestäbchen über 70 Sekunden ein etwa 8 mm durchmessendes Epithelsegment entfernt. Dies könne nach F. Hafezis Einschätzung auch ein wenig erfahrener Operateur problemlos durchführen. Danach wird Riboflavin über 10 Minuten bei dem nun liegenden Patienten eingeträufelt. Danach kehrt der Patient an die Spaltlampe zurück, wo er auf ein rotes Fixationslicht blickt, das ihm das Ruhighalten erleichtert.

Der Operateur kann nach F. Hafezis Einschätzung an der Spaltlampe viel direkter als im OP das Geschehen beim

Crosslinking beobachten. Nach der Behandlung und einer Kontrollpachymetrie bekommt der Patient eine Verbandlinse und kann nach Hause gehen. Die bisherige Erfahrung zeige, dass Riboflavin auch beim aufrechten Sitzen über rund eine Stunde stabil in der Kornea verbleibt – erst danach kann die Wirkung der Schwerkraft beobachtet werden.

#### LITERATUR

1. *Hafezi F et al (2021) Individualized corneal cross-linking with riboflavin and uv-a in ultrathin corneas: the sub400 protocol. Am J Ophthalmol 224: 133–142*
2. *Mazzotta C et al (2020) Iontophoresis Corneal Cross-linking With Enhanced Fluence and Pulsed UV-A Light: 3-Year Clinical Results. J Refract Surg 86: 286–292*