

Verwendung vorpräparierter Hornhauttransplantate für DMEK - Kenntnisstand zu Transplantatüberleben und klinischem Erfolg

N. Hofmann, R. Michaelis, T. Petrich, L. Blomberg, M. Börgel

Einführung

Zur Behandlung von Hornhauterkrankungen, denen ein Funktionsverlust des Endothels zugrunde liegt, hat sich die Descemet-Membran-Endothel-Keratoplastik (DMEK) zum Goldstandard entwickelt. Nachdem die Technik 2006 von Melles erstmalig beschrieben wurde [1], haben sich zahlreiche Gruppen mit dieser Methode befasst und diverse verschiedene Vorgehensweisen veröffentlicht.

Durch die größere Herausforderung, die die Transplantatherstellung an den Transplantateur dennoch stellt, wurde die Technik jedoch zunächst nur zögerlich angewendet. Mit der Bereitstellung vorpräparierter lamellärer Hornhauttransplantate aus Gewebebanken wird diese Einschränkung aber zunehmend geringer. In den USA sind 2014 daher bereits 68% der eingesetzten DMEK-Transplantate vorpräpariert aus Augenbanken bezogen worden (Park et al., 2015 [2]).

Klinischer Erfolg

In zahlreichen Untersuchungen wird seitdem nachverfolgt, ob es zu Unterschieden im klinischen Verlauf kommt, wenn der Einsatz der direkt im OP hergestellten mit aus der Gewebebank vorpräparierten Lamellen verglichen wird. Tatsächlich finden sich inzwischen diverse Publikationen, in denen berichtet wird, dass mit dem Einsatz vorpräparierter Hornhauttransplantate vergleichbare

klinische Ergebnisse mit im OP hergestellten Transplantaten erzielt werden. Das Transplantatversagen vorpräparierter Lamellen wird in keiner der Veröffentlichungen als höher eingestuft. Verschiedene Autoren betonen dabei, dass besonders eine standardisierte Herstellungsweise zu qualitativ hochwertigen Transplantaten führt. (Deng et al., 2015 (USA)[3], Boynton and Woodward 2014 (USA) [4], Terry et al., 2015 (USA) [5], Menzel-Severing et al., 2016 (Ger) [6], Monnereau et al., Multicenter Study, 2014 [7])

Vorteile vorpräparierter Hornhauttransplantate aus der Gewebebank

Seit Dezember 2015 können vorpräparierte Hornhauttransplantate für DMEK mit Genehmigung des Paul-Ehrlich-Instituts auch von der Deutschen Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH abgegeben werden. Die sogenannten LaMEK sind qualitätsgeprüft und von zertifizierten Laboren mikrobiologisch unbedenklich getestet. Die Gewebebank überprüft vor Versand standardisiert Dichte, Morphologie und Vitalität. Mehr als 200 dieser vorpräparierten Hornhautlamellen wurden bis Januar 2017 vermittelt und transplantiert. Bei der Auswertung der Daten mehrerer Transplantationszentren hat sich gezeigt, dass sich durch den Einsatz der vorpräparierten Transplantate im Vergleich zum Vorjahr die Reoperationsrate bereits deutlich reduziert hat (Tabelle 1).

Vergleich Retransplantationen DMEK/LaMEK in 4 Transplantations-Zentren (TX1, TX2, TX3, TX4)				
TX1	2015	DMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		129	8	6,2
	2016	LaMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		19	0	0
TX2	2015	DMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		29	6	20,6
	2016	LaMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		36	3	8,3
TX3	2015	DMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		31	5	16,1
	2016	LaMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		30	0	0
TX4	2015	DMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		15	3	20
	2016	LaMEK gesamt	TX-Versagen	Prozent
		17	1	5,8

Tabelle 1: Vergleich der Retransplantationen im Zeitraum 2015 gegenüber 2016 aus mehreren Transplantationszentren. Die zur Transplantation in 2015 eingesetzten Lamellen sind in den Zentren jeweils direkt vor der Operation im OP präpariert worden. 2016 dagegen wurden in diesen Zentren vorpräparierte LaMEK aus der Gewebekbank eingesetzt.

Höheres Transplantatversagen in Studie beschrieben

Entgegen der Ergebnisse dieser diversen Veröffentlichungen und der Auswertung der Daten der DGFG, beschreibt jüngst eine Publikation (Heinzelmann et al., 2016 [8]), dass es beim Einsatz von 11 vorpräparierten DMEK-Transplantaten im Vergleich mit 453 im OP-hergestellten Lamellen in ihrer Einrichtung zu höherem Transplantatversagen gekommen sei. Die Autoren definieren ein Transplantatversagen als eine

unzureichende Aufklärung der Cornea nach 4 Die Wochen, wobei eine eindeutige Parameterkategorisierung nicht erfolgt. Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass die Autoren, wie sie selbst bemerken, zwei sehr unterschiedliche Gruppen vergleichen. Neben der sehr kleinen Anzahl betrachteter Precut-Präparationen, hatten die einbezogenen PreCuts bereit vorab signifikant weniger Zellen (2260 zu 2400) und das Spenderalter war unter 60 (57) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (64). Ein jüngeres Spenderalter kann u.U. zu verlängerter

Manipulationszeit unter der OP führen, da die Lamellen jüngerer Spender engere Rollen formen. Es ist allerdings bekannt, dass die Zeit zur Entfaltung eine wesentliche Rolle für das Transplantatüberleben spielt (Maier et al., 2015 [9]). Zudem wurde in einer höheren Anzahl der pre-cut-Gruppe die OP in Kombination mit einer Phakoemulsifikation durchgeführt. Auch lag die Indikation zur DMEK bei einem wesentlich geringeren Anteil nicht in der Fuchs'schen Endotheldystrophie - zwei Umstände, die ein Transplantatversagen ohnehin häufiger auftreten lassen (Spaniol et al., 2015 [10], Baydoun et al., 2015 [11]).

Möglicherweise ist daher das beschriebene vermehrt aufgetretene Transplantatversagen nicht ursächlich auf die Verwendung vorpräparierter Transplantate zurückzuführen. In diesem Zusammenhang lassen sich stattdessen verschiedene andere Gründe für Transplantatversagen bei DMEK nennen:

- **Lernkurve beim Transplantateur und notwendige Standardisierung des OP-Prozesses, Vermeiden von Plastikimplantationskartusche**

Einhergehend mit der Standardisierung der Technik verringerte sich die Rate postoperativer Komplikationen von 23.2% auf 10% ($P < 0.001$) und die Rate der notwendigen Zweitoperationen von 6.8% auf 3.6% ($P = 0.10$). [12, 13]

- **Intraoperative Schwierigkeiten (Transplantatentfaltung, upside-down-Lokalisation, Überlappung)**

Ein Verlust der endothelialen Zellschicht in unterschiedlichem Ausmaß und eine positive Korrelation mit intraoperativen Schwierigkeiten sind das herausragende Merkmal des primären und frühen DMEK-Transplantatversagens. Die Rate der

Transplantatablösungen und des endothelialen Zellverlusts nimmt mit einer schwierigeren Transplantatentfaltung signifikant zu.

Ergebnisse zeigen die Bedeutung eines zentralen, gut positionierten Transplantats und die Beziehung zur Schwere der Erkrankung. Ein zentral gut positioniertes Transplantat kann die Inzidenz der Transplantatablösung verringern. Eine Überlappung der Donor-Lamelle und der Descemet-Membran des Empfängers scheint für die Ablösung verantwortlich zu sein. Eine Möglichkeit, die Anhaftung zu verbessern, könnte eine größere Descemetorhexis sein, die eine Überlappung vermeidet. Eine größere Descemetorhexis in DMEK korreliert mit besserer Transplantathaftung und niedrigeren Reblubblingraten. Daher benötigen Patienten mit einer größeren Descemetorhexis weniger intensive Follow-up [9, 14, 15, 16].

- **Intrinsische Empfängerfaktoren → Schlußfolgerung aus Tx-Versagen nach Re-DMEK**

Komplikationen nach Re-DMEK können besser als nach primärer DMEK verhindert werden, da die Transplantatablösung und das Transplantatversagen tendenziell wiederkehren, was darauf hindeutet, dass intrinsische Eigenschaften des Wirtsauges eine Rolle bei der Transplantatadhärenz und beim Transplantatversagen spielen [17].

- **Möglicherweise auch Genderspezifisch**

Missmatch bei Transplantat eines männlichen Spenders auf einen weiblichen Empfänger kann insbesondere bei der Fuchs Endothel Dystrophie zum erhöhten Risiko der Transplantatabstoßung führen (d.h. H-Y-Antigen-mismatched Patienten

hatten ein höheres Risiko einer Abstoßung oder eines Transplantatversagens). (Studie allerdings bei PK) [18]

- **Zusammenarbeit/Compliance des Patienten**

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann daher gefolgert werden, dass bei Beachtung der bereits publizierten Erkenntnisse der Einsatz von vorpräparierten Hornhauttransplantaten aus der Gewebekbank herausragende Vorteile bietet, da die Präparate qualitätsgeprüft, ein Transplantatverlust im OP verhindert und dabei gleichzeitig Zeit- und Kosten im OP reduziert werden. Erste Hinweise deuten darüber hinaus auf eine Verringerung der Reoperationsrate beim Einsatz der hochwertigen vorpräparierten Lamellen. Inzwischen liegen weiterhin Ergebnisse zum klinischen Verlauf aus Studien über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren nach DMEK vor (Baydoun et al., 2015 [11]), die belegen, dass die DMEK auch langfristig eine sichere und erfolgreiche Operationsmethode ist.

Quellen:

[1] Melles GRJ, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. September 2006;25(8):987–90.

[2] Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim C-Y, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-Year Review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. Dezember 2015;122(12):2432–42.

[3] Deng SX, Sanchez PJ, Chen L. Clinical outcomes of Descemet membrane endothelial

keratoplasty using eye bank-prepared tissues. *Am J Ophthalmol*. März 2015;159(3):590–6.

[4] Boynton GE, Woodward MA. Eye-bank preparation of endothelial tissue. *Curr Opin Ophthalmol*. Juli 2014;25(4):319–24.

[5] Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, Talajic JC, VanZyl C, Sales CS, u. a. Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, Novel Glass Injector, and Sulfur Hexafluoride (SF6) Gas. *Cornea*. August 2015;34(8):845–52.

[6] Menzel-Severing J, Kruse FE, Tourtas T. Organ-cultured, prestripped donor tissue for DMEK surgery: clinical outcomes. *Br J Ophthalmol*. 14. Dezember 2016; doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309550. [Epub ahead of print]

[7] Monnereau C, Quilendrin R, Dapena I, Liarakos VS, Alfonso JF, Arnalich-Montiel F, u. a. Multicenter study of descemet membrane endothelial keratoplasty: first case series of 18 surgeons. *JAMA Ophthalmol*. Oktober 2014;132(10):1192–8.

[8] Heinzelmann S, Böhringer D, Eberwein P, Reinhard T, Maier P. Graft dislocation and graft failure following Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) using pre-cut tissue: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 8. Oktober 2016;

[9] Maier AK, Gundlach E, Schroeter J, Klamann MK, Gonnermann J, Riechardt AI, Bertelmann E, Jousen AM, Torun N. Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jun;253(6):895-900. doi: 10.1007/s00417-015-2939-9. Epub 2015 Jan 29.

[10] Spaniol K, Borrelli M, Holtmann C, Schrader S, Geerling G. [Complications of Descemet's membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmologie*. Dezember 2015;112(12):974–81.

[11] Baydoun L, Ham L, Borderie V, Dapena I, Hou J, Frank LE, u. a. Endothelial Survival After

Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status. *JAMA Ophthalmol.* November 2015;133(11):1277–85.

[12] Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L, Dapena I, Oellerich S, Melles GR. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2015 Mar;122(3):464-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.004.

[13] Satué M, Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Naveiras M, Cabrerizo J, Dapena I, Melles GR. Standardization of the Descemet membrane endothelial keratoplasty technique: Outcomes of the first 450 consecutive cases. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Aug;90(8):356-64. doi: 10.1016/j.oftal.2015.01.004. Epub 2015 Mar 25.

[14] Yoeruek E, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU. Histological and ultrastructural findings of corneal tissue after failed descemet membrane endothelial keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2014 May;92(3):e213-6. doi: 10.1111/aos.12116. Epub 2013 Jun 13.

[15] Röck T, Bramkamp M, Bartz-Schmidt K, Röck D, Yörük E. Causes that influence the detachment rate after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Dec;253(12):2217-22. doi: 10.1007/s00417-015-3103-2. Epub 2015 Jul 28.

[16] Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, Bachmann BO, Schlötzer-Schrehardt U, Kruse FE. Graft adhesion in descemet membrane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's descemet membrane. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb;132(2):155-61. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6222.

[17] Baydoun L, van Dijk K, Dapena I, Musa FU, Liarakos VS, Ham L, Melles GR. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty after complicated primary Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2015 Jan;122(1):8-16. doi:

10.1016/j.ophtha.2014.07.024. Epub 2014 Sep 5.

[18] Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RM, Tsagkatakaki M, Jones MN, Larkin DF, Kaye SB; National Health Service Blood Transplant Ocular Tissue Advisory Group and Contributing Ophthalmologists (OTAG Study 20). The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant.* 2016 Jul 14. doi: 10.1111/ajt.13926. [Epub ahead of print]