

Erste Erfahrungen mit einem retikulierten Hyaluronsäurepräparat (HealaFlow®) bei der Trabekulektomie

Trabeculectomy with Mitomycin C Supplemented with Cross-Linking Hyaluronic Acid (HealaFlow®): A Pilot Study

Autoren

J. Stürmer¹, A. Mermoud², G. Sunaric Mégevand³

Institute

¹ Augenklinik Kantonsspital Winterthur, Brauerstr. 15, 8400 Winterthur, Schweiz (Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jörg Stürmer)

² Centre du Glaucoma, Clinique Montchoisi, chemin des Allinges 10, 1006 Lausanne, Schweiz

³ Augenarztpraxis, plateau de Champel 16, 1206 Genf, Schweiz

Schlüsselwörter

- Trabekulektomie
- Hyaluronsäure
- Mitomycin C

Key words

- trabeculectomy
- cross-linking hyaluronic acid
- mitomycin C

Zusammenfassung



Hintergrund: Neben den Antimetaboliten (5-Fluorouracil [5-FU]), Zytostatika (Mitomycin C [MMC]) und topischen Steroiden wurden schon verschiedene andere Substanzen zur Verminderung der Wundheilung nach filtrierender Chirurgie verwendet. Hyaluronsäure besitzt entzündungshemmende Eigenschaften und kann als Platzhalter sowohl in der filtrierenden als auch in der nichtfiltrierenden Glaukomchirurgie eingesetzt werden.

Patienten und Methode: In einer nichtrandomisierten Pilotstudie wurde bei 66 Trabekulektomien ein retikuliertes Hyaluronsäurepräparat (HealaFlow®) unter den Skleradeckel und nach dem Bindehautverschluss unter die Bindehaut injiziert. Alle 66 Patienten (Alter 70,3 ± 9,6 Jahre; 41 – 88) hatten eine standardisierte Trabekulektomie mit MMC (0,25 mg/ml für 1 × 3 min). Die Glaukomdiagnosen waren 32 × ein Kapselhäutchenglaukom, 32 × ein chronisches Offenwinkelglaukom, 1 × irido-corneo-endotheliales Syndrom und 1 × Axenfeld/Rieger.

Resultate: Der Augennendruck konnte von präoperativ 22,3 ± 6,0 mmHg (12 – 40) unter 2,7 ± 1,0 (1 – 4) drucksenkenden Medikamenten am Ende der 29,8 ± 12,4 Wochen (13 – 56) Nachbeobachtungszeit auf 11,9 ± 5,1 mmHg (2 – 22) gesenkt werden. Neunundfünfzig der 66 Patienten (89,4%) benötigten am Ende der Nachbeobachtungszeit keine drucksenkenden Medikamente, bei 52/66 Patienten (78,8%) war der Augennendruck ≤ 14 mmHg, bei 47 der 52 Patienten (90,4%) ohne Medikamente. Suturolysen mit dem Argonlaser wurden bei 28/66 Augen (42,4%) durchgeführt, 40/66 Patienten (60,6%) benötigten 1 – 4 Injektionen mit 15 mg (0,3 ml) 5-Fluorouracil subkonjunktival.

Schlussfolgerungen: Die Injektion von HealaFlow® unter den Skleradeckel und unter die Bindehaut zeigte zusammen mit einer intraoperati-

Abstract



Background: Besides antimetabolites (5-fluorouracil [5-FU]), cytostatic agents (mitomycin C [MMC]) and topical steroids, various substances have been used for the modulation of wound healing in filtering glaucoma surgery. The anti-inflammatory effects of hyaluronic acid and its space-occupying properties may be useful in filtering as well as in non-filtering glaucoma surgery.

Patients and Methods: In a non-randomised pilot study cross-linking hyaluronic acid (HealaFlow®) was injected below the scleral flap and under the conjunctiva in 66 patients undergoing filtering surgery. All 66 patients (age 70.3 ± 9.6 years; 41 – 88) had a standard trabeculectomy with MMC (0.25% for 3 min). Glaucoma diagnoses were pseudoexfoliation glaucoma in 32 cases, primary open-angle glaucoma in 32 cases, ICE syndrome in one case and Axenfeld/Rieger in one case.

Results: Intraocular pressure (IOP) levels were reduced from preoperatively 22.3 ± 6.0 mmHg (12 – 40) with 2.7 ± 1.0 (1 – 4) IOP-lowering medications to 11.9 ± 5.1 mmHg (2 – 26) after 29.8 ± 12.4 weeks (13 – 56) follow-up. Fifty-nine of the 66 patients (89.4%) did not need IOP lowering medications at the end of the follow-up, 52/66 patients (78.8%) had an IOP ≤ 14 mmHg, 47 of these 52 patients (90.4%) without medication. Argon laser suturolysis had to be performed in 28/66 eyes (42.4%), 40/66 patients (60.6%) required 1 – 4 subconjunctival injections of 15 mg (0.3 mL) 5-fluorouracil.

Conclusions: Injections of HealaFlow® below the scleral flap and the conjunctiva at the end of the surgery along with intraoperative application of MMC showed promising IOP-lowering effects in trabeculectomy. A prospective randomised study is required to confirm these preliminary results.

eingereicht 14.9.2009

akzeptiert 9.10.2009

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245186>

Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227: 1 – 4 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jörg Stürmer

Augenklinik Kantonsspital Brauerstr. 15
8401 Winterthur, Schweiz
Tel.: ++ 41/52/2 66 28 02
Fax: ++ 41/52/2 66 45 11
joerg.stuermer@ksw.ch

■ Korrektorexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

Stürmer J et al. Erste Erfahrungen mit... Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227: 1 – 4

ven Applikation von Mitomycin bei der Trabekulektomie gute drucksenkende Ergebnisse. Eine prospektive randomisierte Studie zur Bestätigung dieser vorläufigen Ergebnisse ist geplant.

Hintergrund

Die Trabekulektomie ist nach wie vor die etablierte Standardoperation bei allen Formen des chronischen Offenwinkelglaukoms, wobei heute auch andere Verfahren (tiefe Sklerektomie, Viskokanalostomie) von einigen Chirurgen bevorzugt werden. Bei der Trabekulektomie werden neben der erwiesenermaßen wirksamen topischen Steroidtherapie [1, 2] immer öfter zur Verminderung der zum Versagen führenden subkonjunktivalen Wundheilung intraoperativ und postoperativ Antimetaboliten (5-Fluorouracil) oder Zytostatika (Mitomycin C) eingesetzt [3–5]. Andere Substanzen wie z. B. monoklonale Antikörper gegen TGF β 2 oder Taxol haben sich leider nicht bewährt [6–8]. Die Glaukomchirurgen sind nach wie vor auf der Suche nach der optimalen Substanz zur Modulation der Wundheilung. Hyaluronsäure hat hämostatische und entzündungshemmende Eigenschaften [9] und kann – wie bei der Viskokanalostomie beschrieben – als Platzhalter benutzt werden. Die zur Kataraktchirurgie verwendeten handelsüblichen Hyaluronsäurepräparate werden jedoch innerhalb kurzer Zeit (wenige Tage) resorbiert. Die für kosmetische Applikationen verwendeten quervernetzten (retikulierten) Hyaluronsäurepräparate sind dahingegen jedoch weniger rasch resorbierbar. Es stellt sich also die Frage, ob die Applikation eines sonst für kosmetische Zwecke verwendeten retikulierten Hyaluronsäurepräparats (HealaFlow® Anteis SA, Plan-les-Quates, Genf, Schweiz) bei der fistulierenden Glaukomchirurgie von Vorteil ist. Es wird im Folgenden über eine nichtrandomisierte Pilotstudie berichtet.

Patienten und Methoden

Seit dem Juli 2008 wurde an der Augenklinik des Kantonsspitals Winterthur als Pilotstudie bei allen Trabekulektomien HealaFlow® verwendet. Es wurde eine standardisierte Trabekulektomie mit Applikation von Mitomycin C (0,25 mg/ml) für 1×3 Minuten durchgeführt. Nach der Readaptation des Skleradeckels mit zwei 10-0 Nylonnähten an den Ecken und einer lösbaren 10-0 Nylonnaht in der Mitte wurde vor dem Bindehautverschluss zwischen Skleradeckel und Sklera vorsichtig eine kleine Menge (maximal 0,05 ml) HealaFlow® injiziert (☉ **Abb. 1**), wobei besonders darauf geachtet wurde, dass kein retikuliertes Viskoelastikum in die Vorderkammer gelangte. Nach dem vollständigen Bindehautverschluss mit 8-0 Safil-Quick-Einzelknopfnähten seitlich und einer fortlaufenden 10.0 Nylonnaht in der Hornhaut wurde eine größere Menge (ca. 0,2–0,4 ml) von HealaFlow® unter der Bindehaut injiziert (☉ **Abb. 2**), um quasi Raum für die Ausbildung des Filterkissens zu schaffen.

Es wurden die Daten von allen Operationen seit dieser Zeit retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen in diese Auswertung wurden nur Patienten mit mindestens 3 Monaten Nachbeobachtungszeit. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden 4 Patienten, bei denen HealaFlow® im Rahmen einer kombinierten Operation eingesetzt wurde, sowie eine Patientin, bei der HealaFlow® bei einer Revision einer früheren Trabekulektomie

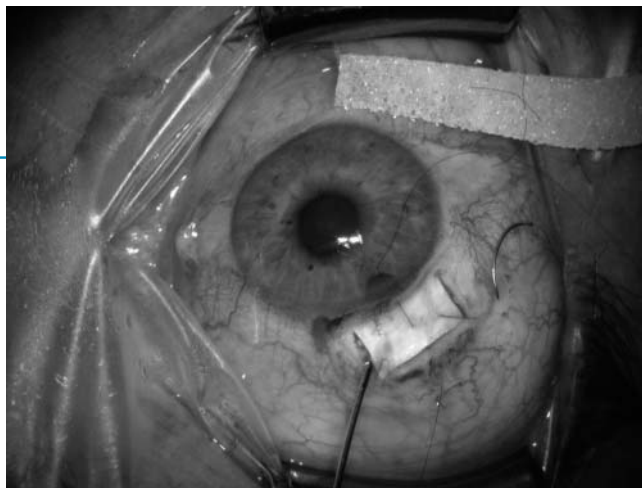


Abb. 1 Injektion von HealaFlow® unter den Skleradeckel. Eine kleine Menge des retikulierten Viskoelastikums (maximal 0,05 ml) wird mit einer 25G-Kanüle unter den Deckel injiziert. Es sollte darauf geachtet werden, dass kein HealaFlow® in die Vorderkammer gerät (Form der Iridektomie beobachten!), da sonst Druckspitzen zu befürchten sind.



Abb. 2 Injektion von HealaFlow® unter die Bindehaut. Eine größere Menge (0,2 bis 0,4 ml) des retikulierten Viskoelastikums wird nach vollständigem Wundverschluss unter die Bindehaut injiziert, um Raum für die Entstehung des Filterkissens zu generieren.

benutzt wurde. Zusätzlich wurde eine pseudophake Patientin von der Auswertung ausgeschlossen, da sie 4 Wochen nach der Trabekulektomie mit HealaFlow® ein malignes Glaukom entwickelte, das mit einer Revision der Trabekulektomie und Core-Vitrektomie via Pars plana erfolgreich behandelt wurde.

Resultate

In die Auswertung wurden 66 Augen (29 rechte, 37 linke) von 66 Patienten (22 Männer, 44 Frauen; Alter $70,3 \pm 9,6$ Jahre; 41–88 Jahre) eingeschlossen. Glaukomdiagnosen waren 32× ein Kapselhäutchenglaukom, 32× ein primär chronisches Offenwinkelglaukom, einmal ein 2°-Glaukom bei einem irido-corneo-endothelialen Syndrom sowie 1× ein Glaukom bei Axenfeld/Rieger-Dysgenese. Mehr als die Hälfte der Augen (35/66 [53,0%]) waren voroperiert, wovon die meisten (34/35

■ Korrektorexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

Stürmer J et al. Erste Erfahrungen mit... Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227: 1–4

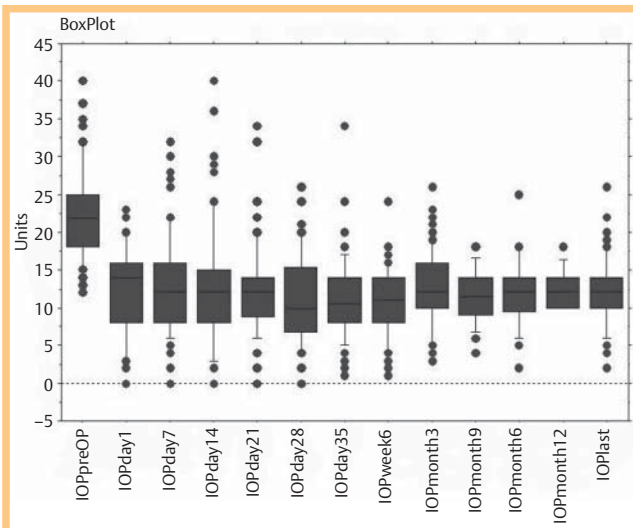


Abb. 3 Druckverlauf. Boxplot. Auf der X-Achse Druck in mmHg, auf der Y-Achse das postoperative Intervall, preOP bedeutet Druck unmittelbar präoperativ. Der letzte aufgetragene Druckwert (IOPlast) ist am Ende der $29,8 \pm 12,4$ Wochen (13–56 Wochen) Beobachtungszeit. Die Reduktion des Augeninnendruckes ist zu allen postoperativen Zeiten statistisch hochsignifikant.

[97,1%]) eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer Hinterkammerlinse hatten. Bei 11 Augen (16,7%) war vorher schon einmal eine Glaukomoperation durchgeführt worden (5×Trabekulektomie, 5×tiefe Sklerektomie, 1×chirurgische basale Iridektomie). Bei diesen Patienten wurde immer eine neue Trabekulektomie an einer anderen Stelle durchgeführt.

Der präoperative Druck von $22,3 \pm 6,0$ mmHg (12–40) unter $2,7 \pm 1,0$ (1–4) drucksenkenden Medikamenten konnte am Ende der $29,8 \pm 12,4$ Wochen (13–56) Nachbeobachtungszeit auf $11,9 \pm 5,1$ mmHg (2–22) gesenkt werden (Abb. 3). Die Drucksenkung war zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtungszeit statistisch hochsignifikant. Die Zahl der drucksenkenden Medikamente konnte auf $0,15 \pm 0,47$ (0–2) gesenkt werden, 59/66 Patienten (89,4%) benötigten am Ende der Nachbeobachtungszeit keine drucksenkenden Medikamente. Bei 52/66 Patienten (78,8%) war der Augeninnendruck ≤ 14 mmHg, davon bei 47 Patienten (90,4%) ohne Medikamente. Suturolysen mit dem Argonlaser wurden bei 28/66 Augen (42,4%) durchgeführt, 40/66 Patienten (60,6%) benötigten 1–4 Injektionen mit 15 mg (0,3 ml) 5-Fluorouracil subkonjunktival, die Anzahl der Injektionen betrug $1,09 \pm 1,09$ (0–4, Median 1). Wir verwenden für diese Injektionen eine spezielle Technik: Es wird zuerst subkonjunktival im Bereich des Filterkissens ein kleines Depot aus normalem Viszkoelastikum gesetzt, dann werden mit einer 30 G-Nadel 0,3 ml (50 mg/ml) 5-Fluorouracil subkonjunktival durch dieses Viszkoelastikumdepot injiziert, das somit wie ein Rückschlagventil verhindert, dass der Antimetabolit aus dem Stichkanal wieder austritt. Indikation für die 5-FU-Injektionen war bei allen Patienten eine vermehrte Vaskularisation des Filterkissens mit Korkenziehergefäßen als Zeichen einer vermehrten Vernarbungsreaktion. Von den 40 Patienten, die 5-Fluorouracil benötigten, hatten 17 (42,5%) nur 1 Injektion nach 1–12 Wochen (Median 3 Wochen). Fünfzehn Patienten (37,5%) benötigten 2 Injektionen von 5-FU, die erste nach 1–12 Wochen (Median 3 Wochen) und die zweite nach 2 bis 14 Wochen (Median 5 Wochen). Acht Patienten (20%) benötigten mehr als 2 Injektionen, wo-

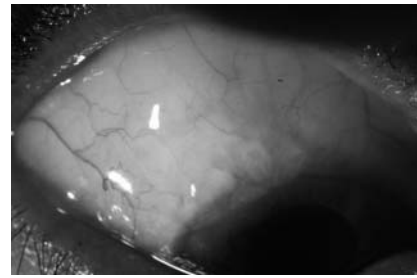


Abb. 4 Filterkissenmorphologie. Pat. Nr. 50 (Jahrgang 1941, POAG): Ausbildung eines flachen diffusen Filterkissens nach 6 Monaten Nachbeobachtung. Zu diesem Zeitpunkt Druck 14 mmHg unter Dexamethason 0,1% 1×täglich.

von nur 1 Patient 4 Injektionen benötigte. Zwei dieser 8 Patienten hatten eine vorhergehende Glaukomoperation, der Patient, der 4 Injektionen benötigte, hatte eine tiefe Sklerektomie 8 Jahre vor der aktuellen Trabekulektomie. Die mittlere 5-Fluorouracildosis betrug bei den 40 Patienten $27,0 \pm 12,3$ mg (0–60 mg).

Die große Mehrheit der Patienten zeigte am Ende der Nachbeobachtungszeit ein flaches, diffuses Filterkissen (Abb. 4), bei 8 Patienten wurde eine Tenonzyste beschrieben. Es zeigten sich keine durch Eindringen von Viszkoelastikum in die Vorderkammer bedingten Druckspitzen. Während die meisten Druckspitzen durch Argon-Laser-Suturolysen sowie durch Anpassung der Steroidmedikation behandelt wurden, entwickelten 6 Patienten eine, bei 5 Patienten vorübergehende, okuläre Hypotonie. Eine Patientin entwickelte eine persistierende Hypotonie mit Hypotonie/Makulopathie, sodass nach 5 Monaten eine Revision der Trabekulektomie mit gleichzeitiger Kataraktoperation durchgeführt werden musste. Nur eine Patientin zeigte eine Vorderkammerabflachung, die durch eine maximale Zykloplegie medikamentös behandelt werden konnte. Kein Patient zeigte ein positives Seidelphänomen oder eine klinisch relevante Choroidalabhebung.

Diskussion



Das Versagen einer filtrierenden Operation wird meistens durch eine exzessive Vernarbung im subkonjunktivalen Raum verursacht [3–5]. Neben den wirksamen topischen Steroiden [1, 2] werden zur Verhinderung der postoperativen Vernarbung hauptsächlich Antimetabolite und Zytostatika eingesetzt. Die nachweisbare Verbesserung der Erfolgsaussichten bei der Verwendung dieser Substanzen geht aber leider auch mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einher. Bei der Applikation von Mitomycin intraoperativ ist dies insbesondere die erhöhte Inzidenz von dünnwandigen, avaskulären Filterkissen mit einem signifikant höheren Risiko für okuläre Hypotonien und Filterkisseninfekten [10]. Bei der postoperativen Applikation von 5-Fluorouracil sind es besonders die Nebenwirkungen der Substanz auf das Epithel der Hornhaut und die für den Patienten unangenehmen subkonjunktivalen Injektionen. Nachdem in einer Pilotstudie auch monoklonale Antikörper gegen TGF β 2 eine gute Wirksamkeit gegen die subkonjunktivale Vernarbung zeigten [6], konnten deren Vorteile in einer multizentrischen Studie nicht bewiesen werden [7]. Die optimale Substanz zur Modulation der Wundheilung in der Glaukomchirurgie ist noch nicht bekannt, sodass es nahe liegt, andere Substanzen einzusetzen, die ein besseres Verhältnis zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen zeigen. Die günstigen Eigenschaften der Hyaluronsäure auf die Wundheilung wären auch in der Glaukomchirurgie ideal, die herkömmlichen

Hyaluronsäurederivate werden jedoch schon nach kurzer Zeit resorbiert, sodass eine längerfristige Wirkung nicht zu erwarten ist. Durch eine Quervernetzung der Moleküle kann jedoch die Resorption der Hyaluronsäure stark verlangsamt werden, sodass der Verbleib im subkonjunktivalen Raum mit der Ultraschall-Biomikroskopie nachweisbar ist [11]. Damit kann die Hyaluronsäure ihre antientzündlichen Eigenschaften über die kritische Phase der Wundheilung hinaus zur Wirkung bringen und wird damit nicht nur als Platzhalter, sondern auch als Modulator der Wundheilung für den Glaukomchirurgen interessant. Die große Anzahl von Patienten, die trotzdem noch subkonjunktivale Injektionen von 5-Fluorouracil benötigt, zeigt, dass die entzündungshemmenden Eigenschaften der Hyaluronsäure alleine trotz der intraoperativen Gabe von Mitomycin C bei den meisten Patienten nicht ausreichen ist, um die Vernarbung genügend zu reduzieren. Sowohl die Anzahl der Injektionen als auch die Gesamtdosis des subkonjunktival injizierten 5-Fluorouracil ist gegenüber der Literatur deutlich geringer [11, 12], wobei in den verschiedenen Studien Patienten mit unterschiedlichem Vernarbungsrisiko untersucht wurden.

Die vorliegende retrospektive Pilotstudie zeigt, dass ein injizierbares retikuliertes Hyaluronsäurepräparat (HealaFlow®) bei der filtrierenden Glaukomchirurgie ebenso angewendet werden kann wie bei den nichtfiltrierenden Verfahren der Viskokanalostomie (G. SM; persönliche Mitteilung) oder tiefen Sklerektomie [13]. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass mit dem Einsatz von HealaFlow® bei einer standardisierten Trabekulektomie mit Mitomycin C bei unselektierten Patienten gute bis sehr gute drucksenkende Ergebnisse erreicht werden konnten. Die einfache Applikation einerseits und die hohe Anzahl diffuser Filterkissen und die geringe Rate von Komplikationen andererseits lassen Hoffnung aufkommen, dass die Verwendung von HealaFlow® unter Umständen die perioperative Applikation von Mitomycin C überflüssig macht. Eine randomisierte prospektive Studie ist diesbezüglich geplant. Der komplikationslose Einsatz eines injizierbaren retikulierten Hyaluronsäurepräparates bei der filtrierenden Glaukomchirurgie

zeigt vielversprechende Resultate bei der postoperativen Drucksenkung und bei der Morphologie des Filterkissens. Komplikationen der Therapie an sich wurden keine beobachtet.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Araujo SV, Spaeth GL, Roth SM et al. A ten-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1995; 102: 1753–1759
- 2 Roth SM, Spaeth GL, Starita RJ et al. The effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma: five-year follow-up study. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 724–729
- 3 Cordeiro MF, Siriwardena D, Chang L et al. Wound healing modulation after glaucoma surgery. *Current Opinion in Ophthalmol* 2000; 11: 121–126
- 4 Khaw PT. Advances in glaucoma surgery: evolution of antimetabolite adjunctive therapy. *J Glaucoma* 2001; 10 (Suppl 1): S81–S84
- 5 Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 314–346
- 6 Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF et al. Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3394–3401
- 7 Khaw PT, Grehn F, Hollo G et al. CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group. *Ophthalmology* 2007; 114: 1822–1830
- 8 Koz OG, Ozhuy S, Tezel GG et al. The effect of paclitaxel on conjunctival wound healing: a pilot study. *J Glaucoma* 2007; 16: 610–615
- 9 Forrester JV, Balazs EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 1980; 40: 435–446
- 10 Anand N, Arora S, Clowes M. Mitomycin C augmented glaucoma surgery: evolution of filtering bleb avascularity, transconjunctival oozing, and leaks. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 175–180
- 11 Chang L, Thiagarajan M, Moseley M et al. Intraocular pressure outcome in primary 5FU phacotrabeculectomies compared with 5FU trabeculectomies. *J Glaucoma* 2006; 15: 475–481
- 12 Reinthal EK, Denk PO, Grüb M et al. Dose, timing and frequency of subconjunctival 5-fluorouracil injections after glaucoma filtering surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 369–375
- 13 De Smet S, Mermoud A. HealaFlow® in deep sclerectomy: a retrospective study. Präsentation an der 102. Schweizerischen Ophthalmologischen Gesellschaft, Lugano 2009. *Klinische Monatsbl Augenheilkd* 2010; ■■■: ■■■■–■■■