

Ophthalmologie 2026 · 123:514–523
<https://doi.org/10.1007/s00347-026-02444-6>

Eingegangen: 28. August 2025

Überarbeitet: 2. März 2026

Angenommen: 10. April 2026

Online publiziert: 29. April 2026

© The Author(s) 2026



Die Amnionmembran-transplantation bei verschiedenen systemischen Grunderkrankungen

Die Erfolgs- und Rezidivrate in Abhängigkeit von der systemischen Begleitmedikation, des Hornhautstatus und der Operationstechnik

Eva Süßmaier · Derya Kahraman · Kassandra Xanthopoulou · Tim Berger · Cristian Munteanu · Berthold Seitz

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Homburg/Saar, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit vielen Jahren stellt die Amnionmembrantransplantation (AMT) ein wichtiges Verfahren bei der Behandlung von persistierenden kornealen Epitheldefekten dar. Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss systemischer Grunderkrankungen, der systemischen Begleitmedikation, des Hornhautstatus, der Art des Epitheldefekts sowie der Operationstechnik auf den Therapieerfolg zu beurteilen.

Patienten und Methoden: Insgesamt wurden über den Zeitraum von 2013 bis 2019 780 AMT (496 Patienten, 519 Augen) retrospektiv untersucht. Zusätzlich wurden die systemische Begleiterkrankung (unterteilt in verschiedene Kategorien) und Begleitmedikation, die Tiefe des Defekts (Erosio/Ulkus), der Hornhautstatus (eigene Hornhaut [HH]/Transplantat [TPL]) und die Operationstechnik (Patch/Sandwich/Graft) erfasst. Die Zielgrößen waren der Epithelschluss nach 4 Wochen sowie die Rezidivrate. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Später auftretende Misserfolge wurden nicht berücksichtigt. Das Signifikanzniveau betrug $p \leq 0,05$.

Ergebnisse: Es ergab sich eine Epithelschlussrate von 58,8 % und eine Rezidivrate von 18,7 %. Fälle mit Schilddrüsenerkrankung hatten eine signifikant geringere Erfolgsrate (45,0 %) als die restliche Studienpopulation ($p = 0,003$). Fälle mit viraler Infektion hatte eine signifikant höhere Erfolgsrate (65,7 %, $n = 204$) als Fälle ohne virale Infektion (56,5 %, $n = 326$, $p = 0,039$). Bezüglich der Begleitmedikation konnte festgestellt werden, dass bei Einnahme von systemischen Steroiden die Erfolgsrate signifikant höher war ($p < 0,001$). Vergleich man den Erfolg der AMT auf der eigenen HH und einem TPL, so war die Erfolgsrate auf der eigenen HH signifikant höher ($p = 0,019$) als auf einer Spenderhornhaut. Bei der Operationstechnik ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erfolgs- und Rezidivraten.

Schlussfolgerungen: Die AMT ist auch unter alltäglichen klinischen Bedingungen eine sinnvolle Option bei therapieresistenten Epitheldefekten. Vor allem in Fällen mit primärem Erfolg (Epithelschluss nach 4 Wochen) ist ein besseres Langzeitergebnis zu erwarten. Bei begleitender Schilddrüsenerkrankung zeigte die AMT eine deutlich schlechtere Erfolgsrate. Auf einem TPL ist mit deutlich schlechteren Ergebnissen der AMT zu rechnen als auf der eigenen HH.

Schlüsselwörter

Neurotrophe Keratopathie · Epitheldefekt · Schilddrüsenerkrankung · Keratoplastik · Immunsuppressiva

Eva Süßmaier und Derya Kahraman teilen sich die Erstautorenschaft.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Amnionmembrantransplantation (AMT) ist seit vielen Jahren ein etabliertes Verfahren zur Therapie persistierender Epitheldefekte der Hornhaut (HH). Sie kommt insbesondere dann zum Einsatz, wenn andere konservative und operative Therapieverfahren nicht ausreichend sind. In Homburg/Saar werden seit 2013 im Schnitt circa 140 Amnionmembranen (AM) pro Jahr transplantiert. Seit der Einführung der AMT am Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) im Jahr 2005 hat sich die Anzahl der AMT pro Jahr von 5 auf 156 im Jahr 2019 erhöht. Verschiedene Eigenschaften und Funktionen machen die AMT als Therapieoption bei Erkrankungen der Augenoberfläche besonders geeignet: Förderung der Epithelialisierung [22], Hemmung der Fibrose [1], Hemmung von Inflammation und Angiogenese [1], mechanischer Schutz [2].

Als standardisierte lokale Begleittherapie werden in unserer Klinik unmittelbar postoperativ unkonservierte Antibiotika, phosphatfreie unkonservierte Tränenersatzmittel, Zyklopletika und ggf. Virustatika eingesetzt. Je nach Befund werden auch lokale Steroide verabreicht. Oft geben wir zusätzlich noch 100 %ige autologe Serum-Augentropfen nach AMT zur Beschleunigung der Epithelheilung [30, 40].

Systemische Erkrankungen gehen häufig auch mit einer Beteiligung des Auges einher. Im Speziellen die HH betreffend, führen verschiedene Pathomechanismen zu einer Keratokonjunktivitis sicca (trockenes Auge), wodurch Epitheldefekte der HH begünstigt werden. Dieser Mechanismus kann bei Diabetes mellitus (DM) [33], rheumatischen Erkrankungen [9], Schilddrüsenerkrankungen (SD) [6, 7], nach Bestrahlung [25], Graft-versus-Host-Disease (HÄM) [24] und M. Parkinson (NEURO) [37] ursächlich sein.

Eine weitere mögliche Ursache der HH-Defekte können bei DM und kongenitaler Aniridie durch die Krankheit bedingte beeinträchtigte Reparaturmechanismen des HH-Epithels sein. Bei DM kann infolge einer Schädigung der sensiblen Nervenäste des N. ophthalmicus (aus dem Trigeminnerv) eine reduzierte Sekretion der Substanz P resultieren. Diese ist wichtig für die Integrität und Regeneration des HH-Epithels [41]. Diese Schädigung der HH-Innervation kann auch durch Herpesviren (VIR) (v. a.

Herpes-simplex-, Herpes-Zoster- sowie Zytomegalievirus) verursacht sein [17].

Die bei kongenitaler Aniridie in vielen Fällen auftretende Aniridie-assoziierte-Keratopathie (AAK) kann sekundär durch eine Limbusstammzellinsuffizienz und damit einhergehender, schlechterer beziehungsweise fehlender Regenerationsfähigkeit der HH verursacht sein. Außerdem ist bei einem Defekt des PAX6-Gens die HH aufgrund einer gestörten Regulation der Zytokeratine 3 und 12, welche wichtig für die Verbindung der Epithelzellen untereinander sind und die Verankerung der Basalmembran bilden, fragiler [18]. Eine mangelnde Expression der Metalloproteinase 9 (MMP-9), die ebenfalls über PAX6 reguliert wird, ist ebenfalls für eine reduzierte Wundheilung der HH ursächlich [34].

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (RHEUM) [9], Rosazea (DERM) [38], Neurodermitis (DERM) [19, 35] und DM [14] können eine ausgeprägte chronische Inflammation der HH verursachen und persistierende Epitheldefekte begünstigen. Aufgrund der zunehmenden Zahl an AMT stellten wir uns in dieser Studie die Frage, inwieweit verschiedene systemische Grunderkrankungen, die systemische Begleitmedikation, der Hornhautstatus (eigene HH oder Transplantat [TPL]) sowie die Operationstechnik (Patch, Graft oder Sandwich) Einfluss auf die Erfolgs- und Rezidivrate der AMT haben.

Patienten und Methoden

Studienaufbau

Diese retrospektive Studie umfasste 780 Operationen an 519 Augen von 496 Patienten, die von 2013 bis 2019 an der Klinik für Augenheilkunde am UKS in Homburg/Saar eine AMT erhielten. Ausschlusskriterien waren eine unvollständige Datenerfassung des Falls sowie Patienten, bei denen der postoperative Verlauf der Epithelheilung nicht zu eruieren war. Die Untersuchungen wurden nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission (Kenn-Nr. 136/21) und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Systemische Grunderkrankungen

Zur besseren Übersicht und aufgrund geringer Fallzahlen wurden verschiedene Diagnosegruppen gebildet:

- **Diabetes mellitus (DM):** Diabetes mellitus Typ 1, nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2, insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2
- **Schilddrüsenerkrankungen (SD):** Hypothyreose, Hyperthyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, resultierende endokrine Orbitopathie mit/ohne Exophthalmus
- **Rheumatische Erkrankungen (RHEUM):** rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew
- **Dermatologische Erkrankungen (DERM):** Neurodermitis, Psoriasis, Rosazea, Stevens-Johnson-Syndrom
- **Neurologische Erkrankungen (NEURO):** M. Parkinson, Demenz, Z. n. Hirnstamminfarkt
- **Hämatookologische Erkrankungen (HÄM):** Graft-versus-Host-Krankheit, Karzinom, Lymphom, multiples Myelom, Z. n. Bestrahlung nach malignen Erkrankungen, Z. n. Chemotherapie
- **Kongenitale Aniridie (ANI)**
- **Virale Infektionen (VIR):** Viren herpetischer Genese (Herpes-simplex-Virus Typ I [HSV-I], Herpes-simplex-Virus Typ II [HSV-II], Varizella-Zoster-Virus [VZV], Zytomegalievirus [CMV])

Systemische Begleitmedikation

Hier wurde ebenfalls aus Gründen der Übersicht Übergruppen gebildet. Der genaue Wirkstoff sowie Details zur Medikamenteneinnahme wurden nicht erfasst.

- **Virostatika:** Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir
- **Steroide:** Prednisolon, Dexamethason
- **Immunsuppressiva:** Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus

Epithelstatus

Es wurde differenziert, ob es sich präoperativ um eine Erosio oder ein Ulkus (mit Defekt der Bowman'sche Lamellen) handelte. Diese Information wurde aus Unter-

Tab. 1 Übersicht über die deskriptive Statistik des Studienkollektivs	
Gesamtzahl Operationen	780
Anzahl Patienten	412
Anzahl Augen	Gesamt: 435 Rechts: 208 (47,8 %) Links: 227 (52,2 %)
Geschlecht	Männlich: 215 (52,2 %) Weiblich: 197 (47,8 %)
Altersdurchschnitt	62,9 ± 18,2 Jahren (1–95 Jahre)
Art des Epitheldefekts	Erosio: 497 (63,7 %) Ulkus: 283 (36,3 %)
Art der HH	Eigene HH: 278 (35,6 %) Keratoplastik: 502 (64,4 %)
Operationstechnik	Patch: 651 (83,5 %) Sandwich: 116 (14,9 %) Unbekannt: 13 (1,6 %) Graft: 12 (ausgeschlossen)
Systemische Grunderkrankung	Ja: 387 (49,6 %) Nein: 393 (50,4 %) DM: 143 (18,3 %) DERM: 54 (6,9 %) HÄM: 70 (9,0 %) SD: 100 (12,8 %) NEURO: 28 (3,6 %) RHEUM: 68 (8,7 %) ANI: 33 (4,2 %) VIR: 204 (26,2 %)
Systemische Begleitmedikation	Virostatika: 355 (45,5 %) Steroide: 343 (44,0 %) Immunsuppressiva: 107 (13,7 %)

suchungsbefunden der Patientenakte entnommen.

Hornhautstatus

Den HH-Status betreffend wurde aus der Patientenakte entnommen, ob die AM auf die eigene HH oder bei Z. n. Keratoplastik (KPL) auf eine Spender-HH transplantiert wurde. Für einen besseren Überblick wurde bei Z. n. KPL nicht erfasst, wann die HH transplantiert wurde.

Operationstechnik

Die Operationstechnik (Patch/Graft/Sandwich) wurde aus dem Operationsbericht entnommen [28, 29].

Der Patch (Overlay) besteht aus einer Lage Amnionmembran, welche über dem Epitheldefekt mittels Naht zirkulär episkleral fixiert wird. Der Graft (Inlay) kann ein- oder mehrlagig sein und wird in den Grund des Ulkus gelegt, wobei die äußerste Schicht mit Nähten im kornealen Stroma fixiert wird. Ein Sandwich ist die Kombination beider Techniken [30].

Da die Anzahl der Grafts sehr gering war, wurde in der Auswertung lediglich zwischen Patch und Sandwich unterschieden.

Ziel- und Einflussgrößen

Als Zielgrößen waren folgende Parameter in der Studie festgelegt:

- Erfolg der AMT: Feststellung des Epithelschlusses mittels Spaltlampenuntersuchung vier Wochen postoperativ
- Rezidiv der AMT: erneuter Epitheldefekt innerhalb eines Jahres postoperativ nach initial festgestelltem Epithelschluss
- Zeitdauer in Tagen bis zum Auftreten des ersten Rezidivs

Folgende Einflussgrößen wurden erfasst:

- Systemische Grunderkrankung: Gesund, DM, RHEUM, SD, DERM, NEURO, HÄM, ANI, VIR
- Systemische Begleitmedikation: Virostatika, Steroide, Immunsuppressiva
- Art des Epitheldefektes: Erosio oder Ulkus

- Eigene HH oder TPL
- Operationstechnik: Patch oder Sandwich

Da ein Fall sowohl mehrere Grunderkrankungen als auch mehrere Begleitmedikationen haben konnte, wurden die einzelnen Gruppen immer nur mit der gesamten restlichen Studienpopulation verglichen.

Es wurden 92 Fälle aufgrund unzureichender Datenerfassung aus der Studie ausgeschlossen.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Programms IBM SPSS Statistik für Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Chicago/IL, USA). Das Signifikanzniveau betrug $p \leq 0,05$. Zur Signifikanztestung wurde der Chi-Quadrat-Test, der exakte Test nach Fisher und die Kaplan-Meier-Analyse mit Log-rank-Test angewendet. Die deskriptive Statistik erfolgte mit Mittelwert, Standardabweichung und Median.

Ergebnisse

Die deskriptiven Werte des Studienkollektivs werden in **Tab. 1** dargestellt.

Insgesamt lag die Erfolgsrate der AMT (Epithelschluss 4 Wochen postoperativ) bei 58,8 % ($n = 459$). 18,7 % der initial erfolgreichen AMT ($n = 86$) erlitten mindestens ein Rezidiv im Nachbeobachtungszeitraum. Im Durchschnitt dauerte es 101,7 Tage ± 8,2 Tage (95 % KI = 85,6–117,7) bis zum Auftreten des ersten Rezidivs.

Die genauen Epithelschluss- sowie Rezidivraten sind in **Abb. 1** abgebildet. Es zeigte sich, dass Fälle mit SD (45,0 %, $n = 45$) eine signifikant niedrigere Erfolgsrate hatten als die restliche Studienpopulation ($p = 0,003$). Fälle mit VIR hatten eine signifikant höhere Erfolgsrate (65,7 %, $n = 204$) als Fälle ohne VIR (56,5 %, $n = 326$, $p = 0,039$). Die besten Erfolgsraten wiesen Fälle mit ANI (69,7 %, $n = 23$) und DM (63,6 %, $n = 91$) auf. Hinsichtlich der Rezidivraten ergab sich, dass Fälle ohne systemische Grunderkrankung („Gesund“) eine signifikant höhere Rezidivrate hatten ($p = 0,008$). Die geringste Rezidivrate hatten Fälle mit ANI (8,7 %, $n = 2$).

Die beste Erfolgsrate hinsichtlich der systemischen Begleitmedikation wurde

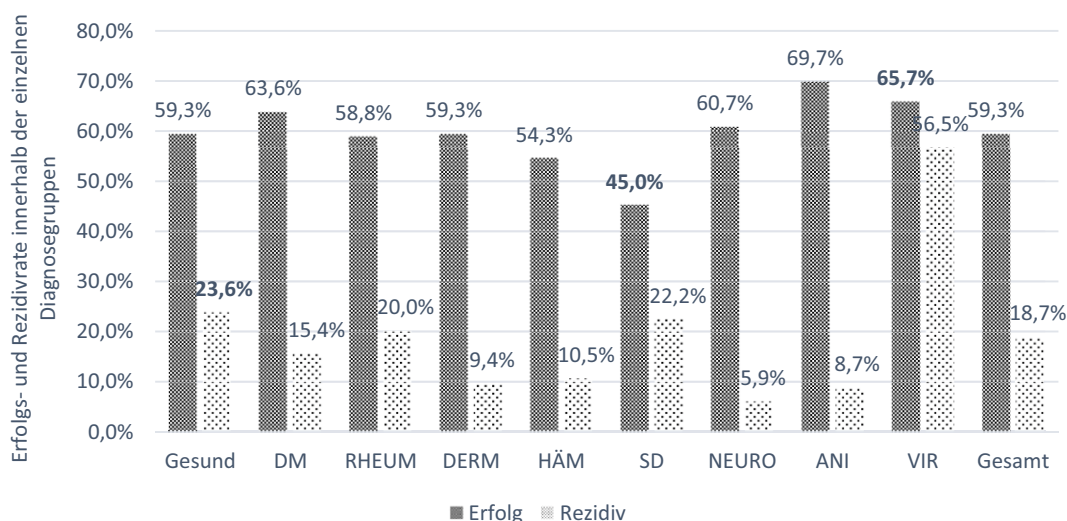


Abb. 1 ▲ Relative Verteilung der Erfolgs- und Rezidivaten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Die Prozentwerte der Erfolgsrate beziehen sich jeweils auf die Gesamtfallzahl der einzelnen Diagnosegruppen und die Rezidivrate auf die initiale Anzahl der Erfolge der einzelnen Diagnosegruppen. (*Gesund* keine systemische Grunderkrankung, *DM* Diabetes mellitus, *DERM* dermatologische Grunderkrankung, *RHEUM* rheumatische Grunderkrankung, *SD* Schilddrüsenerkrankung, *NEURO* neurologische Erkrankung, *HÄM* hämatologische Erkrankung, *ANI* Aniridie, *VIR* virale Infektion). Signifikant geringere Erfolgsrate bei Fällen mit SD ($p=0,003$). Signifikant höhere Erfolgsrate bei VIR ($p=0,039$). Signifikant höhere Rezidivrate bei Gesunden ($p=0,008$)

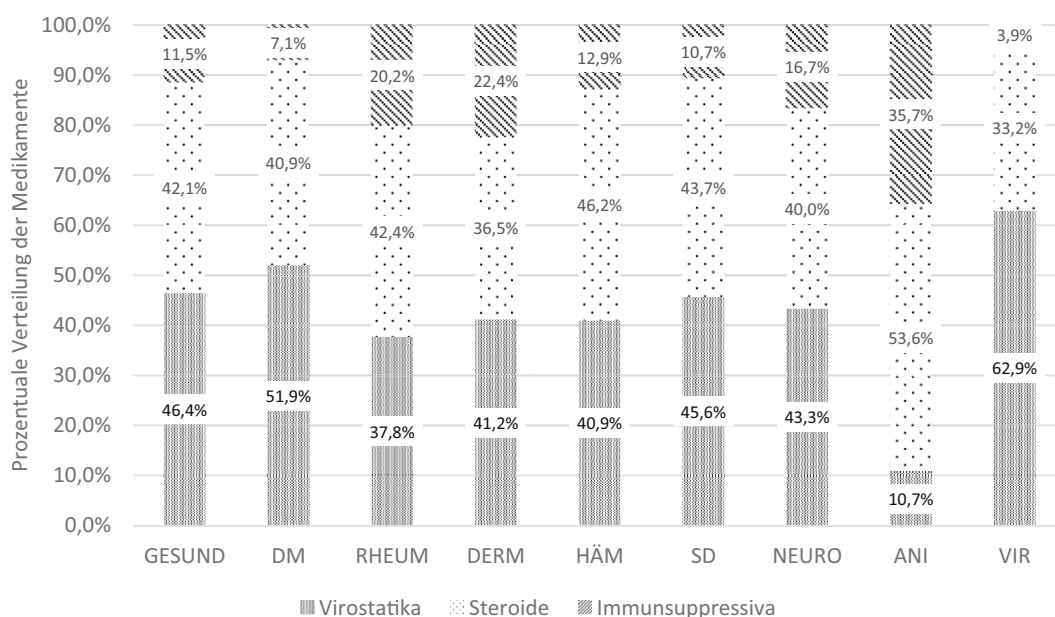


Abb. 2 ◀ Verteilung der Medikamente in den einzelnen Diagnosegruppen. Auffällig ist insbesondere die Diagnosegruppe Aniridie mit einem im Vergleich geringen Anteil an Virostatika. (*Gesund* keine systemische Grunderkrankung, *DM* Diabetes mellitus, *DERM* dermatologische Grunderkrankung, *RHEUM* rheumatische Grunderkrankung, *SD* Schilddrüsenerkrankung, *NEURO* neurologische Erkrankung, *HÄM* hämatologische Erkrankung, *ANI* Aniridie, *VIR* virale Infektion)

unter Gabe von Steroiden beobachtet (66,2%, $n=227$, $p<0,001$). Unter Therapie mit Immunsuppressiva lag die Epithelschlussrate bei 64,5% ($n=69$) und unter Therapie mit Virostatika bei 60,6% ($n=215$).

Fälle mit immunsuppressiver Medikation hatten eine Rezidivrate von 26,1% ($n=18$, $p=0,096$). Bei Steroideinnahme lag die Rezidivrate bei 16,3% ($n=37$) und bei Virostatikaeinnahme bei 20,9% ($n=45$).

Der **Abb. 2** ist die prozentuale Verteilung der Medikamente innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen zu entnehmen. Es zeigte sich, dass sich die Verteilung der Medikamente in den Gruppen *Gesund*, *RHEUM*, *DERM*, *HÄM*, *SD* und *NEURO* ähnlich verhält. Auffällig ist, dass Virostatika in der Diagnosegruppe *DM* mit 51,9% häufiger eingenommen werden als in den anderen Diagnosegruppen. In der Diagnosegruppe *ANI* kamen deutlich häufiger Immunsuppressiva (35,7%) und Steroide (53,6%) zum Einsatz.

Der **Abb. 2** ist die prozentuale Verteilung der Medikamente innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen zu entnehmen. Es zeigte sich, dass sich die Verteilung der Medikamente in den Gruppen *Gesund*, *RHEUM*, *DERM*, *HÄM*, *SD* und *NEURO* ähnlich verhält. Auffällig ist, dass Virostatika in der Diagnosegruppe *DM* mit 51,9% häufiger eingenommen werden als in den anderen Diagnosegruppen. In der Diagnosegruppe *ANI* kamen deutlich häufiger Immunsuppressiva (35,7%) und Steroide (53,6%) zum Einsatz.

Hinsichtlich der Epithelschlussrate ergab sich, dass Fälle ohne systemische Grunderkrankung (66,0%, $n=101$, $p=0,046$) und Fälle mit *SD* (60,0%, $n=27$, $p=0,015$) innerhalb der Diagnosegruppen von der Einnahme eines Steroids profitierten.

Bei Gesunden zeigte sich bei Therapie mit Immunsuppressiva eine signifikant höhere Erfolgsrate ($p=0,008$).

Tab. 2 Erfolgs- und Rezidivraten der systemischen Grunderkrankungen unter Berücksichtigung der begleitenden systemischen Therapie.										
		Steroide		p	Immunsuppressiva		p	Virostatika		p
		Mit	Ohne		Mit	Ohne		Mit	Ohne	
Gesund	Erfolg	66,0 % (n = 101)	56,7 % (n = 132)	0,046	68,4 % (n = 26)	58,6 % (n = 207)	0,134	61,5 % (n = 105)	57,6 % (n = 129)	0,536
	Rezi-div	24,8 % (n = 25)	22,7 % (n = 30)	0,757	46,2 % (n = 12)	20,8 % (n = 43)	0,007	26,0 % (n = 27)	21,7 % (n = 28)	0,535
DM	Erfolg	66,7 % (n = 42)	61,3 % (n = 49)	0,600	72,7 % (n = 8)	62,9 % (n = 83)	0,746	60,0 % (n = 48)	68,3 % (n = 43)	0,382
	Rezi-div	4,8 % (n = 2)	24,5 % (n = 12)	0,017	12,5 % (n = 1)	15,7 % (n = 13)	1,000	10,4 % (n = 5)	20,9 % (n = 9)	0,245
RHE-UM	Erfolg	64,3 % (n = 27)	50,0 % (n = 13)	0,313	55,0 % (n = 11)	60,4 % (n = 29)	0,789	59,5 % (n = 22)	58,1 % (n = 18)	1,000
	Rezi-div	14,8 % (n = 4)	30,8 % (n = 4)	0,400	18,2 % (n = 2)	20,7 % (n = 6)	1,000	27,3 % (n = 6)	11,1 % (n = 2)	0,258
DERM	Erfolg	60,0 % (n = 19)	58,3 % (n = 14)	1,000	50,0 % (n = 9)	63,9 % (n = 23)	0,564	57,1 % (n = 20)	65,0 % (n = 13)	0,775
	Rezi-div	11,1 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	1,000	11,1 % (n = 1)	8,7 % (n = 2)	1,000	10,0 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	1,000
HÄM	Erfolg	60,5 % (n = 26)	48,3 % (n = 14)	0,342	58,3 % (n = 7)	55,0 % (n = 33)	1,000	55,6 % (n = 20)	52,9 % (n = 18)	0,813
	Rezi-div	3,8 % (n = 1)	21,4 % (n = 3)	0,084	14,3 % (n = 1)	9,1 % (n = 3)	1,000	10,0 % (n = 2)	11,1 % (n = 2)	1,000
NEU-RO	Erfolg	75,0 % (n = 9)	50,0 % (n = 8)	0,249	40,0 % (n = 2)	65,2 % (n = 15)	0,353	69,2 % (n = 9)	53,3 % (n = 8)	0,460
	Rezi-div	0,0 % (n = 0)	12,5 % (n = 1)	0,471	0,0 % (n = 0)	6,7 % (n = 1)	1,000	11,1 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)	1,000
SD	Erfolg	60,0 % (n = 27)	33,9 % (n = 19)	0,015	63,6 % (n = 7)	43,3 % (n = 39)	0,220	46,7 % (n = 21)	44,4 % (n = 24)	0,843
	Rezi-div	11,1 % (n = 3)	36,8 % (n = 7)	0,064	0,0 % (n = 0)	25,6 % (n = 10)	0,320	38,1 % (n = 8)	8,3 % (n = 2)	0,029
ANI	Erfolg	73,3 % (n = 11)	66,7 % (n = 12)	0,722	90,0 % (n = 9)	60,9 % (n = 14)	0,123	100,0 % (n = 3)	66,7 % (n = 20)	0,536
	Rezi-div	0,0 % (n = 0)	8,3 % (n = 1)	0,478	22,2 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,142	33,3 % (n = 1)	5,0 % (n = 1)	0,249
VIR	Erfolg	66,0 % (n = 62)	64,5 % (n = 71)	0,884	75,0 % (n = 9)	64,6 % (n = 124)	0,549	67,0 % (n = 118)	53,6 % (n = 15)	0,199
	Rezi-div	14,5 % (n = 9)	22,5 % (n = 16)	0,272	22,2 % (n = 2)	18,5 % (n = 23)	0,677	17,8 % (n = 21)	26,7 % (n = 4)	0,481

here Rezidivrate (46,2 %, n = 12) als ohne immunsuppressive Therapie (20,8 %, n = 43, p = 0,007).

Innerhalb der Diagnosegruppe DM konnte gezeigt werden, dass die Rezidivrate unter Steroidtherapie (4,8 %, n = 2) signifikant geringer (p = 0,017) war als bei Fällen mit DM ohne Steroidtherapie (24,5 %, n = 12).

Die genaue Verteilung der Erfolgs- und Rezidivraten bezüglich des Einflusses der Medikation innerhalb der Diagnosegruppen ist in **Tab. 2** dargestellt.

Einfluss der Operationstechnik und des Oberflächendefekts

Die Erfolgsrate lag bei einem Patch bei 58,5 % (n = 379) und bei einem Sandwich bei 63,9 % (n = 73, p = 0,311). Die Rezidivrate war bei einem Patch bei 19,3 % (n =

73) und bei einem Sandwich bei 16,4 % (n = 12, p = 0,627).

Alle AMT betreffend ergab sich bei einem Ulkus mit 66,2 % (n = 186) eine signifikant höhere Erfolgsrate als bei einer Erosio (55,3 %, n = 273, p = 0,003). Die Rezidivrate betrug bei einem Ulkus 16,1 % (n = 30) und bei einer Erosio 20,5 % (n = 56, p = 0,273).

Einfluss des Hornhautstatus

Die allgemeine Erfolgs- und Rezidivrate sowie die Raten innerhalb der Diagnosegruppen sind in **Abb. 3** dargestellt. Grundsätzlich war die Epithelschlussrate auf der eigenen HH (64,2 %, n = 174) signifikant höher (p = 0,019) als auf einem TPL (56,2 %, n = 278). Die Rezidivrate lag auf der eigenen HH bei 14,9 % (n = 26) und auf einem TPL bei 21,6 % (n = 60, p = 0,066).

In der Diagnosegruppe HÄM zeigte sich auf der eigenen HH eine signifikant höhere Rezidivrate (30,0 %, n = 3) als auf einem TPL (3,6 %, n = 1, p = 0,048).

Diskussion

Die durchgeführte Studie analysierte über einen Zeitraum von 7 Jahren den Therapieerfolg der AMT bei persistierenden kornealen Epitheldefekten. Insgesamt ergab sich eine Erfolgsrate von 58,8 % und eine Rezidivrate von 18,7 %.

Im Falle eines Misserfolgs der AMT erfolgte in Abhängigkeit von Ätiologie, Befund und patientenspezifischen Faktoren entweder die konservative (z.B. Insulinalgentropfen) oder operative Weiterbehandlung (z.B. laterale Tarsorrhaphie oder Bindehautdeckung als Ultima Ratio), auf die im Rahmen dieser Studie nicht genauer eingegangen wurde.

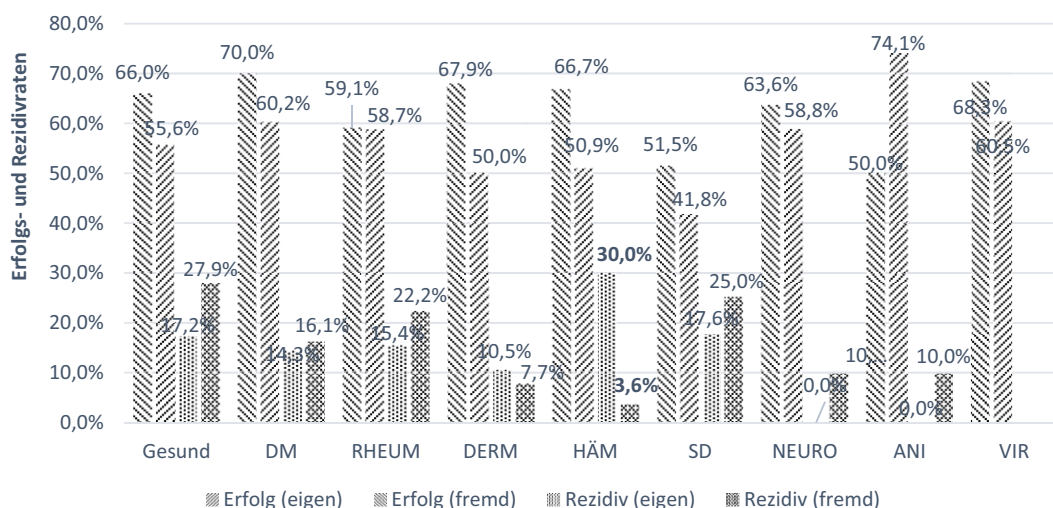


Abb. 3 ◀ Erfolgs- und Rezidivraten. Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die Gesamtfallzahl der einzelnen Diagnosegruppen. In allen Diagnosegruppen ist die Erfolgsrate auf der eigenen Hornhaut (HH) höher. Ausnahme stellt die Aniridie dar. Hier ist die Erfolgsrate auf der transplantierten HH höher als auf der eigenen HH. Innerhalb der Diagnosegruppe HÄM war die Rezidivrate auf der eigenen HH signifikant höher als auf einem TPL ($p = 0,048$)

Einfluss der Grunderkrankung

Unsere Studie zeigte, dass sich systemische Grunderkrankungen auf den Therapieerfolg der AMT auswirken können. So wiesen AMT bei Patienten mit SD eine signifikant schlechtere Erfolgsrate auf als Fälle ohne SD. Heinz et al. veröffentlichten einen Fallbericht über eine Patientin mit Morbus Basedow. Die Patientin entwickelte aufgrund der endokrinen Orbitopathie ein HH-Ulkus, welches aufgrund frustrierender topischer Therapie und orbitaler Dekompression mit einer AMT versorgt wurde. Nach AMT zeigte sich eine rasche Reepithelialisierung und eine Verbesserung des Visus, was auch über den Nachbeobachtungszeitraum von 17 Monaten anhielt [11]. Weitere Studien über AMT bei Pathologien der Schilddrüse ließen sich in der Literatur nicht finden. Insbesondere wäre eine differenziertere Betrachtung der einzelnen Ätiologien (Überfunktion, Unterfunktion) nötig, da sich aus unserer Studie nicht rückschließen lässt, ob sich eine Überfunktion, Unterfunktion oder beides in gleichem Maße auf die Heilung der Epitheldefekte auswirkt.

Die Erfolgsrate der AMT scheint bei zugrunde liegenden viralen Keratitiden (VIR) günstiger zu sein als bei anderen Ätiologien. Dies dürfte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass für herpetische Infektionen seit Langem etablierte Therapiekonzepte mit lokalen und systemischen Virostatika sowie adjuvanter antiinflammatorischer Behandlung zur Verfügung stehen. Die gezielte Kontrolle der viralen Aktivität und der begleitenden Ent-

zündungsreaktion schafft dabei stabilere Voraussetzungen für die epitheliale Regeneration und unterstützt somit den Therapieerfolg [31].

Den besten Therapieerfolg hatten in unserer Studie Fälle mit DM und ANI. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen des DM entstehenden neurotrophen Oberflächendefekte der HH durch eine AMT gut therapiert werden können [13, 16]. So zeigten Kruse et al. in ihrer prospektiven Studie, dass bei 3 von 5 Patienten mit neurotrophen Ulzera bei Defektdeckung mit einer mehrlagigen AMT innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr die Integrität der Augenoberfläche wiederhergestellt werden konnte und die AMT somit einen möglichen Therapieansatz darstellt. Wie in unserer Studie war bei Kruse et al. die postoperative Integrität des HH-Epithels ein Kriterium für den Therapieerfolg [16]. Es muss jedoch beachtet werden, dass in diese Studie kein Patient mit diabetischer Grunderkrankung eingeschlossen worden war, sondern es sich um neurotrophe Ulzera anderer Genesen handelte.

Khokhar et al. verglichen in ihrer randomisierten kontrollierten Studie bei 30 Patienten mit neurotrophen Ulzera den Therapieerfolg unter AMT mit dem Therapieerfolg unter einer Verbandskontaktlinse oder den gängigen operativen Verfahren wie Tarsorrhaphie. Es stellte sich heraus, dass die AMT bei neurotrophen Ulzera eine vergleichbar gute Erfolgsrate wie die anderen Therapieverfahren hatte [13]. Die Übertragbarkeit auf unsere Studie ist auch hier nur bedingt möglich, da in diesem Fall

nicht explizit Patienten mit DM betrachtet wurden. Außerdem stand bei Khokhar et al. vor allem der Vergleich zu anderen Therapieverfahren im Vordergrund, was nicht Ziel unserer Studie war.

Seitz et al. empfahlen zur stadiengerechten Therapie der ANI-assoziierten Keratopathie als mikrochirurgische Therapieoption die Versorgung mit einer AMT [32]. García et al. berichteten in ihrer Studie über Patienten mit moderater Limbusstammzellinsuffizienz bei ANI, die mit einer AMT behandelt wurden [21]. Sie konnten zeigen, dass sich der Visus nach AMT verbesserte und die Reepithelialisierung beschleunigt wurde. Sie kamen zu dem Fazit, dass die AMT eine gute Option zur akuten und vorübergehenden Therapie von Oberflächendefekten der HH ist, was sich auch mit den Ergebnissen unserer Studie deckt.

Einfluss der Begleitmedikation

Unter systemischer Steroidtherapie lag die Erfolgsrate bei 66,2% und war signifikant höher als bei Fällen ohne systemische Steroidtherapie (53,1%, $p < 0,001$). Die Rezidivrate lag bei 16,3%. Da die Gabe systemischer Steroide keinem Standardtherapieschema nach AMT oder KPL entspricht und es bisher keine randomisierte klinische Studie hinsichtlich begleitender systemischer Steroidtherapie gibt [5], ist davon auszugehen, dass diese primär aufgrund systemischer Grunderkrankungen von den Patienten eingenommen wurden. Indiziert sind diese unter anderem kurzfristig bei schweren Formen der Neurodermitis (ato-

pisches Ekzem) [23] oder auch als Basistherapie bei rheumatoider Arthritis [3]. Es zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass der Therapieerfolg der AMT von systemischen Steroiden positiv beeinflusst wird. Es ist jedoch zu beachten, dass die orale Gabe von Steroiden mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen assoziiert sein kann. Hierzu zählen beispielsweise ein iatrogenes Cushing-Syndrom oder eine Katarakt oder ein Glaukom [10].

Die Erfolgsrate unter systemischer Immunsuppression lag bei 64,5 %. Die Rezidivrate lag bei 26,1 %. Trotz der unterdrückten Aktivierung des körpereigenen Immunsystems zeigte sich keine signifikant höhere Rezidivrate innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums.

Unter systemischer Therapie mit Virostatika lag die Erfolgsrate bei 60,6 % und die Rezidivrate bei 20,9 %. Der Zusammenhang war nicht signifikant. Spelsberg et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei gesicherter ulzerativer Herpeskeratitis die AMT in Kombination mit systemischer Virostatikagabe postoperativ in 9 von 12 Fällen zum Epithelschluss und klinisch einem deutlichen Rückgang der Entzündung führten [36]. Die Vergleichbarkeit zu unserer Studie ist eingeschränkt, da Spelsberg et al. nur Epitheldefekte mit zugrunde liegender Herpesinfektion betrachteten und keine systemischen Erkrankungen vorlagen. Weiterhin wurden ausschließlich Virostatika und eine antibiotische Augensalbe begleitend verabreicht, sodass keinerlei andere Medikamente das Ergebnis beeinflussten.

Einfluss der Begleitmedikation innerhalb der Diagnosegruppen

Auffällig ist, dass Virostatika in der Diagnosegruppe DM mit 51,9 % häufiger eingenommen werden als in den anderen Diagnosegruppen. Kosker et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen DM und der Häufigkeit und Schwere eines Epitheldefekts bedingt durch das Herpes-simplex-Virus I. Sie stellten fest, dass hinsichtlich der Prävalenz und des Schweregrads kein signifikanter Zusammenhang zwischen DM (Typ 1 und 2) und einer okulären Infektion mit HSV I bestand [15].

In der Diagnosegruppe ANI kamen deutlich häufiger Immunsuppressiva (35,7 %) und Steroide (53,6 %) zum Ein-

satz. Dies ist vor allem durch die häufig begleitend auftretende Limbusstammzellinsuffizienz und neurotrophe Komponenten der Epitheldefekte begründet. Daraus resultierend wird in der Therapie der Epitheldefekte häufig eine neben einer AMT eine Keratoplastik mit oder ohne Limbusstammzelltransplantation nötig. Hier ist eine systemische Immunsuppression zwingend notwendig [8, 32].

Andererseits wollten wir überprüfen, ob es Diagnosegruppen gibt, die von den bestimmten Medikamenten mehr oder weniger profitieren. Wir verglichen innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppe die Erfolgs- und Rezidivrate mit und ohne das Medikament.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Patienten mit DM unter systemischer Steroidtherapie signifikant geringerer Rezidivraten hatten als Patienten mit DM ohne systemische Steroide.

Patienten mit SD wiesen unter Therapie mit systemischen Steroiden eine signifikant bessere Erfolgsrate auf als Patienten mit SD ohne systemische Steroide. Mit systemischer Steroidtherapie lag die Erfolgsrate bei 60,0 % und war damit auch deutlich höher als die allgemeine Erfolgsrate unter Patienten mit SD (45,0 %).

Auch Patienten ohne Grunderkrankung (Gesund) zeigten unter systemischer Steroidtherapie mit 66,0 % eine signifikant höhere Erfolgsrate als Gesunde ohne steroidale Therapie.

Wir konnten also beobachten, dass systemische Steroide in drei Diagnosegruppen einen signifikant positiven Einfluss auf die Erfolgs- und Rezidivrate hatten. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere die immunsupprimierende Wirkung positive Auswirkungen auf Krankheitsbilder hat, welche eine autoimmune Komponente haben. Um dauerhafte mögliche Therapiemöglichkeiten daraus abzuleiten, wären prospektive kontrollierte Studien nötig, die insbesondere auch Aussagen über Wirkstoff, Dosierung und Therapiedauer erlauben.

Dass Fälle ohne systemische Grunderkrankung (Gesund) eine systemische Immunsuppression erhielten, kann in ausgewählten Fällen erforderlich sein, etwa bei begleitenden immunvermittelten Grunderkrankungen (beispielsweise periphere ulzerative Keratitis [PUK]) oder bei

kombinierter Durchführung mit weiteren allogenen Transplantaten der Kornea oder des Limbus zum Zweck der Kontrolle der Entzündungsreaktion [27].

Einfluss der Operationstechnik

In unserer Studie ergab sich bei einem „Sandwich“ eine Erfolgsrate von 63,9 % und bei einem Patch eine Erfolgsrate von 58,5 %. Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant. Der Graft wurde aufgrund zu geringer Fallzahl in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt ($n=12$). Die Rezidivraten unterschieden sich zwischen den Techniken kaum. Innerhalb der Diagnosegruppen war die Erfolgsrate des Patches bei DM, RHEUM, DERM und HÄM besser als die der Sandwichtechnik. Bei Gesunden, SD, NEURO und ANI war die AMT als Sandwich dem Patch überlegen.

Liu et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Operationstechniken gab. Sie differenzierten zwischen Inlay (entspricht dem Graft), Overlay (entspricht dem Patch) und Sandwich sowie zwischen einlagiger und mehrlagiger AMT. Der Overlay wurde aus der Auswertung aufgrund einer zu geringen Fallzahl der analysierten Studien ausgeschlossen. Die höchste Epithelschlussrate wurde mit der Sandwich-Technik erzielt, gefolgt von einem mehrlagigen Graft. Dies wurde durch eine geringere Anzahl an Fixierungsnähten im Wundgebiet erklärt. Außerdem überlappte bei einem Sandwich die AMT mit dem kornealen Limbus, wodurch die Stammzellproliferation angeregt werden könnte [20].

Die Vergleichbarkeit zu unserer Studie ist eingeschränkt, da Liu et al. in ihrer Metaanalyse nur Studien einschlossen, in welchen als Epitheldefekt ein Ulkus vorlag, während eine reine Erosio nicht berücksichtigt wurde. Aufgrund dessen ist es auch wahrscheinlich, dass in der Untersuchung von Liu et al. der Patch aufgrund zu geringer Zahlen ausgeschlossen wurde, da dieser bei einem Ulkus eher keine Anwendung findet [29].

Einfluss des Hornhautstatus

Es konnte belegt werden, dass die AMT, unabhängig von Grunderkrankungen, auf der

eigenen HH signifikant bessere Ergebnisse als auf einer TPL erzielt. Sowohl die Gesamterfolgsrate als auch die Erfolgsraten in den einzelnen Diagnosegruppen sind auf der eigenen HH höher als auf einer TPL. Kato et al. zeigte in ihrer Untersuchung am Kaninchenmodell, dass die epitheliale Wundheilung nach perforierender Keratoplastik mehr als einen Monat dauerte [12]. Da der Erfolg der AMT in unserer Studie als Epithelschluss vier Wochen postoperativ definiert wurde und keine weiteren Angaben über den Zeitpunkt der TPL gemacht wurden, ist es möglich, dass einige Fälle in diesen Zeitrahmen fallen und das langfristige Ergebnis besser war als hier dargestellt.

Eine Ausnahme ist die Diagnosegruppe ANI. Patienten/Augen mit kongenitaler Aniridie weisen in unserer Studie auf einer TPL mit 74,1 % eine wesentlich bessere Erfolgsrate auf als auf der eigenen HH. Zu beachten ist, dass es lediglich 6 Fälle mit eigener HH gegenüber 27 Fällen mit TPL gab. Einerseits kann aufgrund verschiedener krankheitsbedingter Faktoren, welche zu einer irreversiblen Trübung der HH führen können, besonders häufig eine HH-Transplantation nötig sein. Andererseits kann die schlechtere Erfolgsrate auf der eigenen HH durch die genetisch bedingte korneale Störung der Wundheilung verursacht sein [26]. Ein weiterer Grund für die höhere Erfolgsrate könnte das in unserer Klinik entwickelte und angewandte optimierte Therapiekonzept bei TPL und ANI sein. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus perforierender Keratoplastik, AMT, temporärer lateraler Tarsorrhaphie und die Anwendung von autologen Serumaugentropfen einen positiven Einfluss hinsichtlich des Transplantatüberlebens, des Visus und anderer Komplikationen hatte [8, 40].

Insgesamt lässt sich in unserer Studie beobachten, dass die Rezidivrate auf der transplantierten HH signifikant höher ist als auf der eigenen HH. In den Diagnosegruppen spiegelte sich dieser Trend wider. Bei Gesunden war der Zusammenhang signifikant. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei einer Keratoplastik intraoperativ Fasern des subbasalen Nervenplexus durchtrennt werden, welche unter anderem eine wichtige Rolle bei der Heilung von Epitheldefekten der HH spielen. Darwish

Hier steht eine Anzeige.



et al. demonstrierten in ihrer Studie, dass die Wiederherstellung der HH-Sensibilität erst 12 Monate postoperativ beobachtet werden konnte [4, 40].

Bei Fällen mit HÄM zeigte sich eine umgekehrte Verteilung. Auf TPL war die Rezidivrate signifikant geringer als auf der eigenen HH. Wan et al. führten eine Analyse über postoperative Epitheldefekte nach KPL bei infektiöser Keratitis durch. Sie konnten zeigen, dass Fälle mit Krebserkrankung und begleitender Chemo- oder Radiotherapie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Epitheldefekten auf dem HH-Transplantat waren [39]. Eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien ergibt sich jedoch daraus, dass Wan et al. grundsätzlich nicht den Einfluss einer AMT untersuchten sowie lediglich Fälle betrachteten, bei denen eine infektiös bedingte Keratitis ursächlich war. Außerdem ist die in unserer Studie betrachtete Diagnosegruppe inhomogener, da unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst wurden. Die aber in unserer Studie gezeigte deutlich geringere Rezidivrate auf einem Transplantat könnte ein Indiz für die gute Wirksamkeit der AMT bei dieser Grunderkrankung sein.

Fazit für die Praxis

- Die AMT stellt auch unter alltäglichen komplizierten klinischen Bedingungen (Begleiterkrankungen, Begleitmedikation) ein sinnvolles Therapieverfahren bei persistierenden Epitheldefekten dar.
- In Zukunft könnte im Rahmen von prospektiv kontrollierten klinischen Studien genauer untersucht werden, welche Schilddrüsenpathologie (Hypo-/Hyperthyreose) sich konkret negativ auf die Erfolgsrate der AMT auswirkt und inwieweit besonders diese Patienten von einer begleitenden systemischen Steroidtherapie profitieren könnten.
- Auch könnte untersucht werden, ob erhöhte Rezidivraten unter systemischer Immunsuppression durch ein verändertes Therapieregime gesenkt werden können.

Amniotic membrane transplantation in various systemic diseases. Success and recurrence rates in relation to concomitant systemic medication, corneal status, and surgical technique

Background: Amniotic membrane transplantation (AMT) has been an important procedure for treatment of persistent corneal epithelial defects for many years. The aim of this study was to evaluate the influence of underlying systemic diseases, concomitant systemic medication, corneal status, depth of the epithelial defect, and surgical technique on AMT success and recurrence rates.

Patients and methods: A total of 780 AMT procedures (496 patients, 519 eyes) performed from 2013 to 2019 were retrospectively analyzed. The presence of systemic disease (divided into different categories) and concomitant medication, the depth of the corneal defect (erosion/ulcer), the corneal status (own cornea/graft), and the surgical technique (patch/sandwich/graft) were recorded. Main outcome measures included epithelial closure at 4 weeks ("success") and the recurrence rate. The follow-up period was 1 year. Significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: There was an epithelial closure rate of 58.8% and a recurrence rate of 18.7%. Cases with thyroid gland disease had a significantly lower success rate than the rest of the study population ($p = 0.003$). Cases with a viral infection showed a significantly higher success rate (65.7%, $n = 204$) compared to cases without a viral etiology (56.5%, $n = 326$; $p = 0.039$). Regarding concomitant medication, the success rate was significantly higher when systemic steroids were used ($p < 0.001$). Comparing the success of AMT on the own cornea and on a graft, the success rate on the own cornea was significantly higher ($p = 0.019$) than on a donor cornea. There was no significant difference in surgical technique regarding success and recurrence rate.

Conclusion: Amniotic membrane transplantation is a reasonable option for persistent epithelial defects even under everyday clinical conditions. Especially in case of primary success (epithelial closure after 4 weeks) a better long-term outcome can be assumed. Thyroid gland disease is related to significantly worse success rates. Significantly worse results of AMT can be expected on a transplant than on the patient's own cornea.

Keywords

Neurotrophic keratopathy · Epithelial defect · Thyroid gland disease · Keratoplasty · Immunosuppressants

Korrespondenzadresse



Eva Süßmaier

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)
Kirrberger Straße 100, 66424 Homburg/Saar,
Deutschland
eva.suessmaier@t-online.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Datenverfügbarkeit. Die erhobenen Datensätze können auf begründete Anfrage in anonymisierter Form beim korrespondierenden Autor angefordert werden.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Süßmaier, D. Kahraman (Erstautorin), K. Xanthopoulos, T. Berger, C. Munteanu und B. Seitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Baradaran-Rafii A, Aghayan HR, Arjmand B, Javadi MA (2007) Amniotic Membrane Transplantation. *Iran J Ophthalmic Res* 2(1):58–75
- Baum J (2002) Amniotic membrane transplantation: Why is it effective? *Cornea* 21:339–341
- Burmester GR, Buttgerit F, Bernasconi C, Álvaro-Gracia JM, Castro N, Dougados M, Gabay C, van Laar JM, Nebesky JM, Pethoe-Schramm A, Salvarani C, Donath MY, John MR, Constantin A, Gottenberg JE, Loiseau-Peres S, Nguyen M, Schaevebeke T, Alten RHE, Amberger C, Biewer WA, Boche K, Burmester GR, Engel A, Feuchtenberger M, Fleck M, Gauler G, Heilig B, Höhle M, Iking-Konert C, Kästner P, Kofler D, Krueger K, Kühne C, Kurthen R, Schulze-Koops H, Schwenke H, Sieburg M, Specker C, Tony TP, Wassenberg S, Wendler J, Caporali R, Epis O, Matucci-Cerinic M, Dubikov A, Kamalova R, Korolev M, I. Mazurov V, Puntus E, Damjanov N, Ilic T, Lazarevic M, Milenkovic S, Petronijevic M, Bouajina E, Elleuch M (2020) Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 396:267–276
- Darwish T, Brahma A, Efron N, O'Donnell C (2007) Subbasal nerve regeneration after LASEK measured by confocal microscopy. *J Refract Surg* 23:709–715
- Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R (2017) Management of High-risk Corneal Transplantation. *Surv Ophthalmol* 62:816–827
- Dias AC, Módulo CM, Jorge AG, Braz AM, Jordão AA, Bertazzoli Filho R, De Paula JS, Rocha EM (2007) Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor β -1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 48:3038–3042
- Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK (2004) Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: Lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 82:291–297
- Farah CJ, Fries FN, Latta L, Käsmann-Kellner B, Seitz B (2021) An attempt to optimize the outcome of penetrating keratoplasty in congenital aniridia-associated keratopathy (AAK). *Int Ophthalmol* 41:4091–4098
- Feist E, Pleyer U (2010) Erkrankungen des äußeren Auges bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 69:403–410
- Haack IM, Rouwen TJ, Timmer-De Mik L, De Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA (2011) Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol* 64:275–281
- Heinz C, Eckstein A, Steuhl KP, Meller D (2004) Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in Graves ophthalmopathy. *Cornea* 23:524–526
- Kato T, Nakayasu K, Kanai A (2000) Corneal wound healing: Immunohistological features of extracellular matrix following penetrating keratoplasty in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 44:334–341
- Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB (2005) Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: A randomized, controlled clinical trial. *Cornea* 24:654–660
- Kim J, Kim CS, Sohn E, Jeong IH, Kim H, Kim JS (2011) Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappaB in the development of diabetic keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:529–536
- Kosker M, Hammersmith KM, Nagra PK, Nassef AH, Rapuano CJ (2018) The Association between Diabetes and Herpes Simplex Eye Disease. *Ocul Immunol Inflamm* 26:125–129
- Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE (1999) Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* 106:1504–1511
- Labetoulle M, Boutolleau D, Burrell S, Haigh O, Rousseau A (2023) Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician. *Ocul Surf* 28:336–350
- Lee H, Khan R, O'Keefe M (2008) Aniridia: Current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 86:708–715
- Leonardi A, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG, Calder VL (2006) Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:1240–1245
- Liu J, Li L, Li X (2019) Effectiveness of cryopreserved amniotic membrane transplantation in corneal ulceration: A meta-analysis. *Cornea* 38:454–462
- López-García J, Rivas L, García-Lozano I (2005) Trasplante de membrana amniótica en el tratamiento de la insuficiencia limbal moderada de pacientes con aniridia congénita. *Arch Soc Esp Oftalmol* 80:517–523
- Malhotra C, Jain AK (2014) Human amniotic membrane transplantation: Different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant* 4:111
- Mandlik DS, Mandlik SK (2021) Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 43:105–125
- Munir SZ, Aylward J (2017) A review of ocular graft-versus-host disease. *Optom Vis Sci* 94:545–555
- Nakissa N, Rubin P, Strohl R, Keys H (1983) Ocular and orbital complications following radiation therapy of paranasal sinus malignancies and review of literature. *Cancer* 51:980–986
- Ramaesh T, Collinson JM, Ramaesh K, Kaufman MH, West JD, Dhillon B (2003) Corneal abnormalities in Pax6^{-/-} small eye mice mimic human aniridia-related keratopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 44:1871–1878
- Razafimino S, Marjanovic I, Flockerzi E, Seitz B (2022) Conjunctivectomy, multilayer amniotic membrane transplantation and systemic immunosuppression in bilateral peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmologie* 119:71–74
- Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE, Beckmann MW, Seitz B (2006) Integration Patterns of Cryopreserved Amniotic Membranes into the Human Cornea. *Ophthalmology* 113:1927–1935
- Seitz B, Resch MD, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, Sauer R, Kruse FE (2006) Histopathology and ultrastructure of human corneas after amniotic membrane transplantation. *Arch Ophthalmol* 124:1487–1490
- Seitz B (2007) Amnionmembrantransplantation: Eine unverzichtbare Therapieoption bei persistierenden kornealen Epitheldefekten. *Ophthalmologie* 104:1075–1079
- Seitz B, Heiligenhaus A (2011) "Herpeskeratitis": Unterschiedliche Ausprägungsformen erfordern unterschiedliche Therapieansätze. *Ophthalmologie* 108:385–398
- Seitz B, Käsmann-Kellner B, Viestenz A (2014) Stage-related therapy of congenital aniridia. *Ophthalmologie* 111:1164–1171
- Shih KC, Lam KL, Tong L (2017) A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 7:e251–e260
- Sivak JM, Fini ME (2002) MMPs in the eye: Emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Retin Eye Res* 21:1–14
- Sobolewska B, Zierhut M (2014) Atopische Keratokonjunktivitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 231:512–517
- Spelsberg H, Reichelt JA (2008) Amnionmembrantransplantation bei gesicherter ulzerativer herpeskeratitis: Erfolgreiche entzündungshemmung zum richtigen Zeitpunkt. *Klin Monbl Augenheilkd* 225:75–79
- Ulusoy EK, Ulusoy DM (2021) Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 131:939–945
- Vieira AC, Mannis MJ (2013) Ocular rosacea: Common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 69:536–541
- Wan S, Cheng J, Dong Y, Xie L (2018) Epithelial defects after penetrating keratoplasty in infectious keratitis: An analysis of characteristics and risk factors. *PLoS One* 13:1–11
- Weischner L, Xanthopoulos K, Munteanu C, Leonhard M, Daas L, Seitz B (2023) Autologe Serumaugentropfen bei therapieresistenten Epitheldefekten der Kornea. *Ophthalmologie* 120:43–51
- Yang L, Di G, Qi X, Qu M, Wang Y, Duan H, Danielson P, Xie L, Zhou Q (2014) Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor. *Diabetes* 63:4262–4274

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.