

Persönliche PDF-Datei für Erich Knop, Nadja Knop

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Entzündung beim Trockenen Auge – Informationen zu Diagnostik und Therapie durch Nutzung der wissen- schaftlichen Online-Informations- plattform OSCB-Berlin.org

DOI 10.1055/a-1155-6556

Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 627–636

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2020 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Entzündung beim Trockenen Auge – Informationen zu Diagnostik und Therapie durch Nutzung der wissenschaftlichen Online-Informationsplattform OSCB-Berlin.org

Inflammation in Dry Eye Disease – Information on Diagnostic Testing and Therapy Using the Scientific Online Information Platform OSCB-Berlin.org

Autoren

Erich Knop^{1,2}, Nadja Knop¹

Institute

- 1 OSCB, Ocular Surface Center Berlin
- 2 Fachärzte für Augenheilkunde, Zentrum Augenheilkunde, Düsseldorf

Schlüsselwörter

Trockenes Auge, Entzündung, Pathophysiologie, Diagnostik, antiinflammatorische Therapie, Cyclosporin A (CsA)

Key words

dry eye disease, inflammation, pathophysiology, diagnostics, anti-inflammatory therapy, cyclosporine A (CsA)

eingereicht 9.1.2020

akzeptiert 19.3.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1155-6556>

Klin Monatsbl Augenheilkd 2020; 237: 627–636 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Erich Knop
Ocular Surface Center Berlin (OSCB)
Habersaathstraße 44-3-1, 10115 Berlin
knoperich19@googlemail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Das Trockene Auge gilt als häufigste Erkrankung in der Augenheilkunde. Sein pathophysiologisches Verständnis wurde in den letzten Jahrzehnten durch intensive Forschung wissenschaftlich klinisch und experimentell grundlegend erweitert. Das Spektrum der Erkrankung reicht von einer einfachen bis zu einer schwerwiegenden und komplexen Störung der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche mit typischer Disparität zwischen den klinischen Befunden und der Symptomatik des Patienten. Die chronische Verletzung des Gewebes treibt verschiedene selbstverstärkende Regelkreise (vicious

circles) an, die insgesamt zur progressiven Verschlimmerung des Krankheitsbildes führen. Dies kann Entzündungsvorgänge auslösen, die zur Entstehung einer immunmodulierten Entzündung und eines chronischen Schmerzsyndroms führen können. Beides ist relativ therapieresistent in der üblichen klinischen Praxis. Ein besserer Einblick in die pathophysiologischen Grundlagen hat viele Ansätze für Neuerungen in Diagnostik und Therapie des Trockenen Auges ermöglicht. Dennoch erfordert die Sicca-Praxis typischerweise hohen Zeitaufwand, bietet im Alltag meist nur symptomatische Therapie und ist oft unbefriedigend für den Patienten und auch für seinen Arzt. Daher erscheint das Trockene Auge nicht selten als ein eher schwer überschaubares und schwieriges Krankheitsbild. Die wissenschaftliche Informationsplattform des Berliner Forschungszentrums für die Augenoberfläche (Ocular Surface Center Berlin, OSCB-Berlin.org) hat sich zum Ziel gesetzt, das Verständnis der funktionellen Interaktionen an der Augenoberfläche zu verbessern und damit auch der Mechanismen bei der komplexen Pathophysiologie des Trockenen Auges und der chronischen Entzündung. Dies ist die Basis für einen aktuellen Überblick über Diagnostik und Therapie des Trockenen Auges auf verschiedenen Ebenen, die ein Verständnis für Kliniker und auch für Patienten erlauben.

ABSTRACT

Dry eye is considered the most common disease in ophthalmology. In recent decades, there has been intensive clinical and experimental research on this condition and our scientific knowledge of its pathophysiology has greatly expanded. The disease may be simple or severe and may lead to complex deregulation of the functional anatomy of the ocular surface, typically with a disparity between the clinical findings and the patient's symptoms. Chronic tissue injury induces various vicious circles that together lead to progressive worsening of the clinical picture. This can trigger inflammatory reactions that further intensify the disease process and can lead to the development of immunomodulated inflammation and a

chronic pain syndrome. Both are relatively resistant to therapy in ordinary clinical practice. Better insight into the pathophysiological basics has enabled many approaches for innovations in diagnosis and therapy of dry eye. Nevertheless, sicca practice typically requires a great deal of time, usually offers only symptomatic therapy in everyday life and is often unsatisfactory for the patient and for his or her physician. For this reason, dry eye is often rather difficult to understand and difficult to manage. The scientific information platform of the Ocular

Surface Center Berlin (OSCB-Berlin.org) aims to facilitate the understanding of the functional interactions at the ocular surface and thus also of the mechanisms involved in the complex pathophysiology of dry eye disease and of chronic inflammation. This is the basis for an up-to-date overview of dry eye diagnostic testing and therapy on different levels, which allows an understanding for clinicians and also for patients.

Ursachen des Trockenen Auges

Die primären Pathologien beim Trockenen Auge bestehen in einer Störung/Defizienz des Tränenfilms sowie einer Störung des Gewebes der Augenoberfläche. Beim typischen Patientengut in den entwickelten Industrienationen liegt meist zuerst eine Störung des Tränenfilms vor, die dann durch Austrocknung der Oberfläche zu Gewebeschäden führt. Allerdings kann auch zuerst eine Gewebestörung bestehen, die dann durch Störung der Benetzbarkeit der Zelloberfläche eine Störung des Tränenfilms verursacht – dies kommt, im weltweiten Maßstab, vor allem durch Malnutrition (Vitamin-A-Mangel) in weniger entwickelten Ländern vor; ausführliche Hinweise zur Pathophysiologie finden sich auf <https://oscb-berlin.org/pathophysiologie>.

Die primäre Störung des Tränenfilms wird auch als primäre Sicca bezeichnet. Bei einer sekundären Sicca kommt es durch Schädigung des Gewebes (Oberfläche und Drüsen) zu einer nachfolgenden Tränenfilmstörung. Störungen des Gewebes können, neben Veränderungen bei zunehmendem Lebensalter, durch zahlreiche mögliche Grunderkrankungen entstehen (z. B. dermatologische Erkrankungen, Atopie, neurotrophe Veränderungen, physiologische Hormonumstellungen, Lidfehlstellungen und neurologische Störungen des Lidschlages oder iatrogenen Einfluss [1] z. B. nach Chirurgie und Bestrahlung oder medikamentös induziert (z. B. Chemotherapie, Östrogensersatztherapie oder Antiandrogentherapie, Antidepressiva, Betablocker sowie zahlreiche weitere Pharmaka).

Von wesentlicher Bedeutung sind auch Umwelteinflüsse, die eine Austrocknung des Tränenfilms auf der Augenoberfläche begünstigen: Hierzu zählen trockene Raumluft (z. B. in der Heizperiode oder durch Klimaanlage), Luftzug und Wind (durch Lüfter und Gebläse, z. B. beim Autofahren), Luftverschmutzung und Rauch, aber auch eigenes Rauchen, Kontaktlinstragen sowie konzentrierte Sehaufgaben vor allem bei Bildschirmarbeit. Viele dieser Risikofaktoren kommen in Büroarbeitsumgebungen zusammen und führen hier zu einem vermehrten Auftreten des Sicca-Syndroms auch bereits bei jüngeren Menschen. Das Trockene Auge in diesem Kontext wird naheliegenderweise auch als „Office Eye“ bezeichnet [2]; ausführliche Hinweise zu Risikofaktoren für ein Trockenes Auge finden sich auf <https://oscb-berlin.org/risikofaktoren>.

Entzündung – ein eigentlich protektiver Mechanismus, der beim Trockenen Auge zum Krankheitsfaktor wird

Entzündung ist ein uralter protektiver Mechanismus

Die Entzündungsreaktion ist ein uralter protektiver Mechanismus von Zellen und Geweben. Er richtet sich gegen verschiedene Arten von Pathogenen und Noxen, die im weitesten Sinne unphysiologisch sind und dadurch Gefahrensignale für die Integrität des Körpers darstellen [3]. Pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) wirken als Gefahrensignale. Sie werden von Rezeptoren (pattern-related receptors, PRR) an der Zelloberfläche erkannt. Nicht nur mikrobielle Antigene, sondern auch eigene Zellbestandteile, die eine Zerstörung des Körpergewebes anzeigen, sowie mechanische und chemische Reize, die beim Trockenen Auge entstehen, werden als Gefahren erkannt. Mechanischer Zellstress, Änderungen der Osmolarität, proinflammatorische Moleküle z. B. aus dem Lipid-Arachidonsäure-Stoffwechsel, Sauerstoffradikale (ROS) oder bereits produzierte Signalmoleküle (Zytokine, Chemokine) können die Körperzellen aktivieren und eine Entzündung auslösen [4]. Beim Trockenen Auge wird durch den Oberflächenreiz typischerweise zuerst das Oberflächenepithel aktiviert, das dann proinflammatorische Zytokine produziert. Diese aktivieren im Bindegewebsstroma liegende Leukozyten (Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen) und später auch Lymphozyten sowie stromale Fibrozyten und Gefäßendothelzellen. Durch den Aufbau eines proinflammatorischen Milieus im Gewebe und im Tränenfilm wird die Entzündungsreaktion amplifiziert [5]. Ausführliche Hinweise zur Entzündung beim Trockenen Auge finden sich auf <https://oscb-berlin.org/entzuendungstherapie>.

Gefahrensignale lösen eine zelluläre Entzündungsreaktion aus

Gefahrensignale lösen intrazelluläre Signalkaskaden für eine Entzündung aus. Dieses Instrumentarium liegt auch an der Augenoberfläche vor [4–8]. Zur Auslösung einer Entzündungsreaktion ist im Zellkern die Transkription entsprechender Gene notwendig. Der bekannteste Transkriptionsfaktor für Entzündungsreaktionen ist der sog. Nukleäre Faktor Kappa-B (NFκB) [9].

Der Übergang von akuter in chronische Entzündung erklärt die bisher unbefriedigende Therapie

Bei einer Entzündungsreaktion löst der Körper aggressive Abwehrmechanismen aus, die eine Beschädigung eigenen Gewebes in Kauf nehmen, um eine Noxe effektiv zu beseitigen. Anschließend wird die beschädigte Gewebeintegrität durch Reparaturvorgänge wiederhergestellt [10]. Es ist dabei nützlich, eine akute Entzündung von einem chronischen Prozess zu unterscheiden [11].

Eine akute Entzündung ist ein relativ kurz dauernder Prozess von wenigen Tagen, der von Mechanismen der unspezifischen angeborenen Abwehr ausgeführt wird. Dies sind Makrophagen und neutrophile Granulozyten [12] sowie lösliche Abwehrfaktoren wie Lysozym, Laktoferrin, antimikrobielle Peptide (AMP) und lösliche Botenstoffe (Zytokine).

Bei einer chronischen Entzündung liegt dagegen eine Störung der normalen Selbstlimitierung vor. Dies beruht auf der Persistenz einer „Noxe“. Beim Trockenen Auge also auf der fortdauernden Reizung und Verletzung der Zellen durch die Trockenheit und begleitende Störungen wie erhöhte mechanische Reibung und Hyperosmolarität des Tränenfilms durch erhöhte Verdunstung wässriger Tränen. Typisch für eine chronische Entzündung ist der Übergang in eine immunmodulierte Entzündung, bei der Faktoren des spezifischen Immunsystems aktiv werden.

Chronische Entzündung beim Trockenen Auge zerstört die physiologische Immuntoleranz

Das Bindeglied zwischen der akuten unspezifischen Entzündung und der spezifischen immunologischen Entzündung ist der Prozess der Antigenpräsentation. Er ist streng reguliert und wird durch professionelle antigenpräsentierende (AG-präsentierende) Zellen durchgeführt [7]. Bei chronischen Entzündungsreaktionen erwerben auch andere Körperzellen, wie z. B. Epithelzellen, die Fähigkeit zur AG-Präsentation. In dem entzündlichen Milieu werden auf diesen Zellen akzessorische Moleküle aktiviert, die zur erfolgreichen AG-Präsentation notwendig sind. So wird die strenge Regulation der normalen Immuntoleranz durchbrochen.

Durch die chronischen Verletzungen der Augenoberfläche beim Trockenen Auge wird auch hier das Immunsystem dereguliert [6,7], was Immunreaktionen gegen nicht pathogene Antigene und sogar gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) auslösen kann [13]. Ein wichtiger Mechanismus der Entzündung ist die Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auf Zellen im betroffenen Gewebe (► **Abb. 1**). Sie stimulieren eine Einwanderung von Entzündungszellen aus dem Gefäßsystem in das Gewebe und ihre Bindung an Stroma- und Epithelzellen. Wichtig ist das interzelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), das an den Oberflächenrezeptor LFA-1 (lymphocyte function associated antigen 1) auf Lymphozyten bindet [14].

Das augenassoziierte lymphatische Gewebe ist eine physiologische Quelle lymphatischer Zellen an der Augenoberfläche – kann aber zur Entzündung beitragen

Das mukosale Immunsystem der Augenoberfläche wird vom augenassoziierten lymphatischen Gewebe (engl.: „eye-associated

lymphoid tissue“, EALT) [15] gebildet. Das EALT besteht neben kleinen Lymphfollikeln vor allem aus einem diffusen lymphatischen Gewebe von Effektorzellen. Dieses zieht von der Augenbindehaut als „conjunctiva-associated lymphoid tissue“ (CALT) in das drüsenassoziierte lymphatische Gewebe der Tränendrüse und reicht als „lacrimal drainage-associated lymphoid tissue“ (LDALT) in die ableitenden Tränenwege bis zur Nase. Dieses normale protektive lymphatische Gewebe enthält zahlreiche lymphatische Zellen und hat vor allem die Aufgabe, die normale Immuntoleranz herzustellen, um zerstörerische Entzündungen des empfindlichen Gewebes zu vermeiden [16]. Hierdurch sind aber auch ständig zahlreiche lymphatische Zellen vor Ort, die im Fall einer Deregulation des Systems direkt eine immunmodulierte Entzündung orchestrieren können.

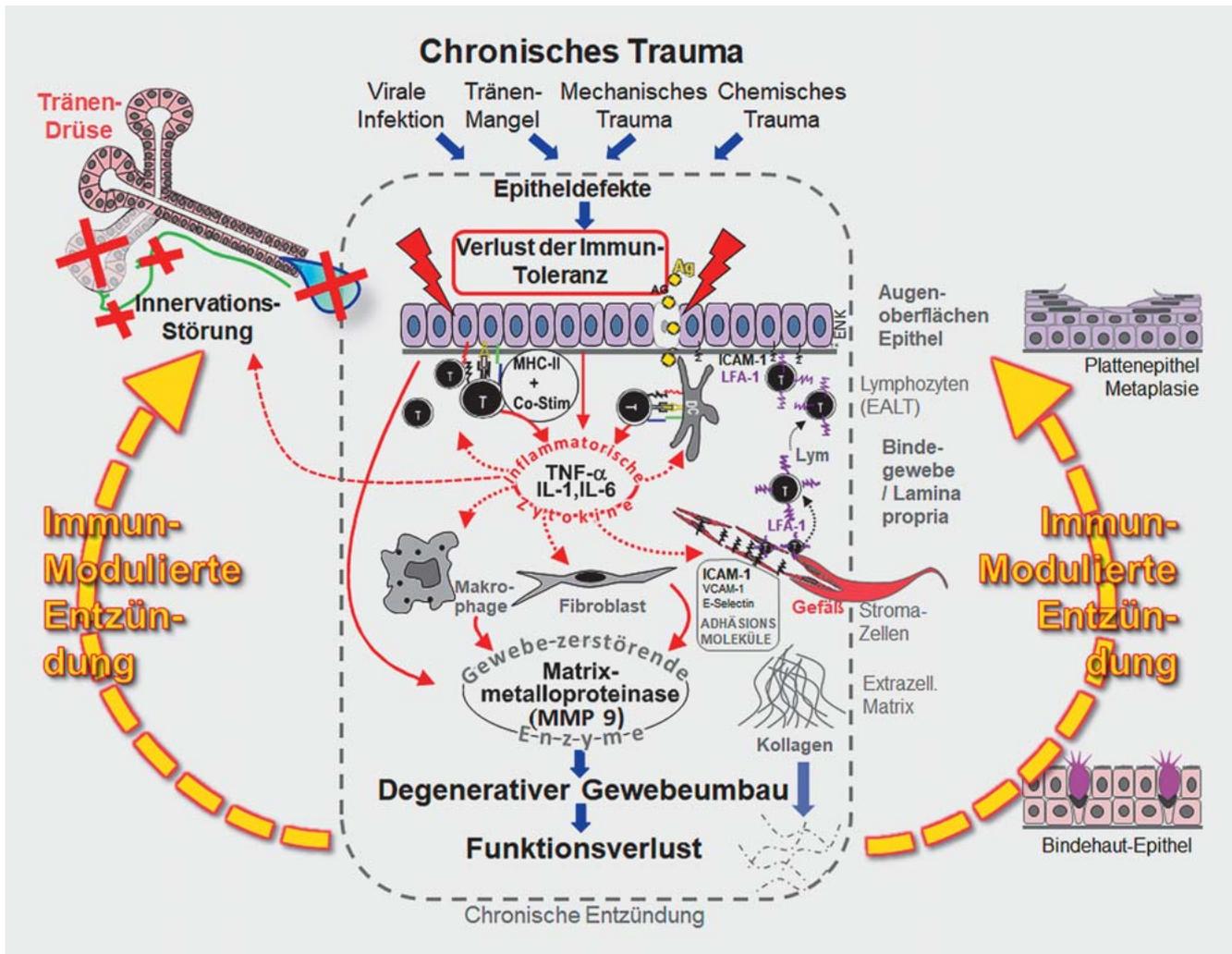
Durch die Vielzahl der verwendeten Mechanismen ist die immunmodulierte chronische Entzündung, die sich im Verlauf des Trockenen Auges entwickeln kann [17], nachhaltiger als eine akute Entzündung und durch die klonale Vermehrung der Lymphozyten sowie den Einsatz von löslichen Immunglobulinen ist sie auch stärker. Dies kann erhebliche therapeutische Probleme bereiten und erklärt, zumindest zum Teil die bisher oft unbefriedigende Therapie beim chronischen Trockenen Auge.

Lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPCOF) sind ein Indikator der Entzündung

Effektormechanismen der Entzündung sind, neben Zellen, auch lösliche Enzyme wie Matrixmetalloproteinasen (MMP) [18]. Sie haben die Funktion, die extrazelluläre Matrix des konjunktivalen Bindegewebes aufzulösen, um am Ort der Abwehrreaktion genügend Platz für die Aktivität der Leukozyten zu schaffen. An der Augenoberfläche entsteht hierdurch eine Auflockerung des Bindehautgewebes (Konjunktivochalasis) [18] und die Bindehaut wird durch die erhöhte mechanische Reibung beim physiologischen Lidschlag zunehmend am Lidrand zu lidkantenparallelen konjunktivalen Falten (LIPCOF) aufgeschoben [19]. Die LIPCOF können, je nach Schweregrad und Dauer des chronisch entzündlichen Trockenen Auges, eine unterschiedliche Anzahl und Höhe haben, wobei die Falten an der Lidkante typischerweise übereinander „gestapelt“ liegen und am temporalen Lidwinkel am stärksten ausgeprägt sind. In diesem Bereich ragen sie dann auch zuerst aus dem Tränensee heraus und können so vielleicht die oft in diesem Bereich auftretende Reizung erklären. Die LIPCOF sind somit ein nützlicher diagnostischer Marker für Schweregrad und Dauer der chronischen Entzündung.

Chronische Aktivierung von Entzündungsreaktionen führt zum degenerativen Gewebeumbau mit Funktionsverlust beim Trockenen Auge

Da beim Trockenen Auge durch chronische Irritation und Verletzung der Augenoberfläche eine chronische Entzündungsreaktion entsteht, kann nach der Beschädigung des Gewebes keine reguläre Reparatur mehr folgen. Es kommt zu ständigen Umbaureaktionen im Gewebe und zu frustranen Reparaturversuchen, die ggf. zur Bildung von Narbengewebe führen können. Diese Vorgänge beim chronisch entzündlichen Trockenen Auge resultieren in einem zunehmenden Funktionsverlust der Augenoberfläche. Dies ist klinisch zu beobachten z. B. durch pathologische Vitalfärbung



► **Abb. 1** Mechanismen der chronischen Entzündung an der Augenoberfläche sind hier in stark vereinfachter Form schematisch dargestellt. Bei chronischem Trauma der Augenoberfläche, z. B. beim Trockenen Auge, entsteht eine chronische immunmodulierte Entzündung (gestrichelte Box in der Mitte). Sie führt zu degenerativem Gewebeumbau mit Funktionsverlust. Der Prozess aktiviert selbstverstärkende Mechanismen (vicious circles) der Krankheitsverschlimmerung (große gestrichelte Pfeile links und rechts), z. B. über eine Störung der Drüseninnervation (links) und eine Umwandlung des Oberflächenepithels (rechts).

von Hornhaut (Keratitis punctata superficialis) und Bindehaut sowie in der „Lid-Wiper“-Region an der hinteren Lidkante [20], weiterhin durch LIPCOF, Gefäßinjektion und Plattenepithelmetaplasie der Bindehaut, chronische Blepharitis mit Unregelmäßigkeiten des Lidrandes und Abrundung der hinteren Lidkante, Beschädigung der Limbusstammzellen der Hornhaut, Gefäßneovaskularisation, Pannusbildung und Eintrübung der Hornhaut.

Diagnostik des Schweregrades und einer bestehenden Entzündung

Ausführliche Anamnese ist hilfreich

Vor der Diagnostik des Trockenen Auges ist natürlich eine geeignete Anamnese wichtig. Diese sollte neben chronischen systemischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenstörungen

gen, Hauterkrankungen wie atopische Dermatitis und Rosacea oder auch Depressionen) und endokrinen Störungen oder Veränderungen [21] (z. B. Klimakterium, Östrogensersatztherapie, Antiandrogentherapie) auch iatrogene Faktoren [1] wie chronische systemische Medikation (z. B. zentral wirksame Antidepressiva, Neuroleptika) und topische Medikation am Auge (z. B. Antiglaukomatosa) sowie toxische Noxen (z. B. Lacke, Farben, Lösungsmittel) einschließen. Weiterhin ist relevant, ob austrocknende Faktoren oder Tätigkeiten (z. B. Bildschirmarbeit, Autofahren) in der häuslichen oder beruflichen Umwelt [2] vorkommen und ob und wie sie sich auf die Symptomatik auswirken.

Stadieneinteilung des Trockenen Auges

Für eine stadiengerechte Therapie des Trockenen Auges ist zunächst eine Definierung des Schweregrades notwendig. Laut dem 2. Konsensusreport zum Trockenen Auge (DEWS-II-Report) der internationalen Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS)

[22] orientiert sich die Bestimmung des Schweregrades vor allem an der Tränenmenge auf dem Auge, als Marker der wässrigen Phase, und an der Funktion der Meibom-Drüsen, als Marker der Lipidphase. Die Tränenmenge kann anhand der Höhe des Tränenmeniskus (TMH) in der Mitte der Unterlidkante mit einem Blick eingeschätzt werden. Die Funktion der Meibom-Drüsen ist dagegen schwieriger zu ermitteln. Es kann eine Auszählung der Zahl aktiver Drüsen in 3 Zonen des Unterlides erfolgen, aus denen bei leichtem Druck gegen den Lidrand klares flüssiges Öl herauskommt. Weiterhin kann dabei die Beschaffenheit veränderten Sekretes beurteilt werden [23]; dies erfordert oft mehr Zeitaufwand als im klinischen Alltag verfügbar ist. Übliche Sicca-Tests (osceberlin.org/diagnostik), wie die Tränenfilmaufbruchszeit (TAZ/BUT, mindestens 10 s), die Tränenproduktion im Schirmer-1-Test (mindestens 10 mm in 5 min) und vor allem eine pathologische Vitalfärbung der Oberfläche mit Auswertung nach dem Oxford-Schema [24], bleiben natürlich weiterhin wichtig.

Diagnose einer Entzündung

Die Frage, ob und wann ein chronisch entzündliches Trockenes Auge vorliegt, ist schwerer zu beantworten. Dies liegt u. a. daran, dass die Symptomatik nicht unbedingt richtungsweisend ist, da beim Trockenen Auge oft keine enge Korrelation zwischen klinischer Erkrankungsschwere und der Symptomatik besteht [25]. Außerdem verläuft die Entzündungsreaktion mit dem Aufbau eines inflammatorischen Milieus im Gewebe zuerst subklinisch und ist damit klinisch noch nicht erkennbar.

Einer der wichtigsten Marker für die effektive Störung der Augenoberfläche ist die Oberflächenschädigung von Hornhaut und Bindehaut mit pathologischer Vitalfärbung. Dabei kann für die Hornhaut Fluorescein verwendet werden, während für die Bindehaut Lissamingrün meist bessere Ergebnisse bringt. Der Schweregrad wird beurteilt durch eine semiquantitative Erfassung der Menge der Vitalfärbung von Hornhaut und Bindehaut nach dem Oxford-Schema [24]. Die Einteilung erfolgt in 6 Stufen vom Normalzustand ohne Vitalfärbung (0) bis zu sehr starker Färbung (5), bei der die Oberfläche praktisch komplett angefärbt ist. Im klinischen Alltag ist Fluorescein allein und eine Beurteilung nur der Hornhaut meist ausreichend. Zeichen einer länger bestehenden chronischen Entzündung sind LIPCOF der Bindehaut.

Ein immunologischer Schnelldiagnostiktest des wichtigen entzündlichen gewebeschädigenden Enzyms MMP-9 [18] (► **Abb. 1**, siehe oben), das die reguläre Bindegewebsmatrix auflöst, ist verfügbar (Inflamma Dry, Quindel Inc., San Diego, CA, USA, Fa. Bonoptic, Lübeck). Dieser Test funktioniert ähnlich einem Schwangerschaftsteststreifen. Wenn eine vorgegebene Konzentrationsschwelle in den Tränen und im Gewebe überschritten ist, wird der Test positiv. Weitere Testverfahren für MMP-9 und für das entzündliche Zelladhäsionsmolekül ICAM-1 [26] (► **Abb. 1**) sind für das TearLab-Analysegerät (TearLab Corp., Escondido, CA, USA, Fa. BonOptic, Lübeck) angekündigt. Das TearLab misst über einen steril verpackten digitalen Einmal-Messkopf bisher nur die Osmolarität des Tränenfilms, es soll aber ab 2020 weitere Parameter messen. Ob solche Schnelltests für einzelne Faktoren klinisch wirklich weiterführen, ist noch unklar, immerhin könnten sie aber zu einer standardisierten Diagnostik beitragen.

Schweregrad des Trockenen Auges

Beim *leichten* Trockenen Auge liegen nur geringe klinische Befunde vor, wie eine leichte pathologische Vitalfärbung bis Grad 1/5 nach Oxford [27]. Laut DEWS-II-Report [22] fällt die Tränenmenge auf dem Auge, gemessen als TMH, unter 0,2 mm und die Tränenfilmlipidschicht ist reduziert. Letzteres ist aber, außer mit dem LipiView-Interferometer (LipiView, Fa. TearScience Inc., Morrisville, NC, USA, Johnson&Johnson Vision, Neuss) [23], nur schwer genau quantifizierbar. Das leichte Trockene Auge verläuft typischerweise ohne wesentliche Beeinträchtigung des Tagesablaufs. Aber auch ohne wesentliche klinische Veränderungen kann, im Hinblick auf die Disparität von Befunden und Symptomen [25] beim Trockenen Auge, gelegentlich eine erhebliche subjektive Belastung empfunden werden.

Beim *fortgeschrittenen oder moderaten* Trockenen Auge liegt typischerweise eine korneale Vitalfärbung von mindestens 2/5 nach Oxford [27] an mindestens einem Auge vor und die TMH fällt unter 0,1 mm. Die Tränenfilmaufbruchszeit (BUT) ist verkürzt und die Tränenproduktion im Schirmer-1-Test kann deutlich unter 10 mm in 5 min liegen oder aber, bei Reizsekretion, deutlich über 20–25 mm. Typischerweise ist es durch eine Augenreizung gekennzeichnet, die erheblich irritiert und den Tagesablauf stört, so dass z. B. unübliche Arbeitspausen eingelegt werden müssen und z. B. Bildschirmarbeit oder Autofahren schwerer fällt. Gelegentlich geben Patienten mit diesem Befund aber auch keine subjektiven Beschwerden an.

Beim *schweren* Trockenen Auge liegt die korneale Vitalfärbung typischerweise bei 3/5 nach Oxford [27] an beiden Augen und sowohl die TMH als auch die BUT und der Schirmer-1-Test sind stark reduziert. Es liegt typischerweise eine Störung vor, die den Patienten stark belastet und bei der die üblichen täglichen Aufgaben oft nicht mehr erledigt werden können.

Therapie des Trockenen Auges mit Schwerpunkt auf anti-entzündlicher Therapie

Grundlegendes

Die Therapie des Trockenen Auges erfolgt generell als Stufentherapie mit zunehmender Intensität in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere. Dies ist auch die Grundlage der Therapieempfehlungen in den TFOS-Reports über das Trockene Auge (DEWS [27] und DEWS II [22]; beide Reports sind online zu beziehen von www.tearfilm.org). Eine aktuelle Empfehlung der Autoren zur Stufentherapie des Trockenen Auges für den deutschsprachigen Bereich [28] ist im Rahmen einer Review-Serie zum Trockenen Auge erschienen.

Basistherapie durch Tränenersatzmittel und physikalische Lidtherapie

Tränenersatzmittel (TEM) bleiben unverzichtbarer Teil der Sicca-Therapie zur Normalisierung der Homöostase an der Augenoberfläche, auch bei Epiphora, und wirken damit im Prinzip bereits vorbeugend antiinflammatorisch. Sie sollten ausreichend häufig getropft werden (2-stündlich bis stündlich, ggf. Salbe oder Gel zur Nacht) und frei von Konservierungsmitteln sein. Bevorzugt sollte auch ein Ölersatz erfolgen [29], da Meibom-Drüsen-Dysfunktion

Basistherapie: TRÄNENERSATZMITTEL und andere Augentropfen



Basistherapie: PHYSIKALISCHE LID-THERAPIE



► **Abb. 2** Tränenersatzmittel und physikalische Lidtherapie sind die Basistherapie auch beim entzündlichen Trockenen Auge. Tränenersatzmittel stehen in unterschiedlicher Konsistenz und Galenik zur Verfügung und sind entsprechend auswählbar auf oscb-berlin.org/tranenersatzmittel (a). Die physikalische Lidtherapie bestehend aus Erwärmung, Massage und Lidrandhygiene wird mit Animationen erklärt auf oscb-berlin.org/lidtherapie (b).

(MDD) die häufigste Ursache des Trockenen Auges ist [30]. Einige TEM enthalten Zusatzstoffe oder eine spezielle Galenik, die eine verbesserte Wirkung versprechen (► **Abb. 2a**, oscb-berlin.org/tranenersatzmittel).

Wässrige TEM haben erhebliche technologische Fortschritte gemacht. Konservierungsmittelfreie Lösungen sind verfügbar in Sterildispenser-Flaschen oder als Einzeldosen (EDO). Inhaltsstoffe und/oder ihre Galenik wurden optimiert: z. B. Hyaluronsäure (HA) in verschiedenen Konzentrationen und Kettenlängen, Quervernetzung von HA-Ketten zur Erhöhung der Verweildauer auf dem Auge, geladene Carbomere zur besseren Bindung an die Augenoberfläche, Liposomen und andere Zusatzstoffe, die eine Ergänzung aller Tränenfilmphasen und damit eine längere Wirksamkeit und selteneres Tropfen erlauben sollen.

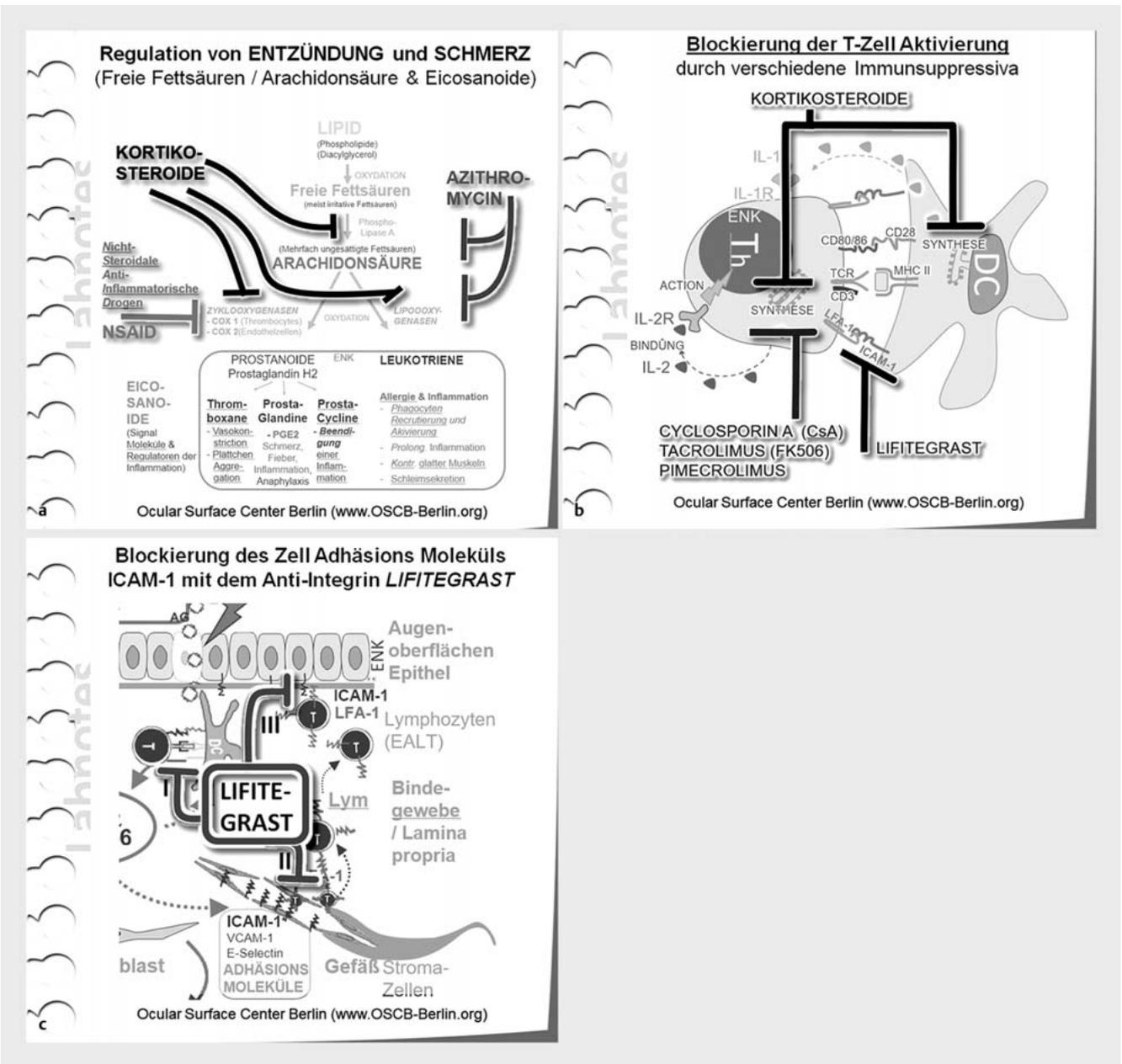
Ölersatz ist praktisch unverzichtbar in der modernen Sicca-Therapie [29]. Lipid ist als Zusatz in wässrigen Tropfen oder auch in reiner Form, z. B. als Liposomenspray, verfügbar. Bei leichtem bis moderatem Trockenen Auge mit primärem Ölmangel kann ein Spray ausreichen. In der Applikation auf die geschlossenen Augenlider ist es für Ältere meist einfacher, als mit Tropfen das Auge zu „treffen“.

Häusliche physikalische Lidtherapie mit Wärmung, Massage/Auspressung der Lider und Meibom-Öldrüsen sowie einer abschließenden Lidrandhygiene ist für die meisten Sicca-Patienten eine Basistherapie bei Meibom-Drüsen-Verstopfung und zur Reduzierung einer überschießenden Keimbeseidlung (► **Abb. 2b**, oscb-berlin.org/lidtherapie). Bei therapieresistenter Blepharitis [31, 32] kann eine überschießende Besiedlung mit den ubiquitären Demodex-Haarmilben [33] vorliegen, sodass hier ggf. eine Demodex-Eradikation mit Teebaumölextrakten empfehlenswert ist (oscb-berlin.org/demodex).

Eine perioperative Sicca-Therapie ist generell sinnvoll bei allen Eingriffen, die ein Risiko der Schädigung der Hornhautnerven bzw. der epithelialen Oberfläche bergen, z. B. bei refraktiver Chirurgie, UV-Crosslinking bei Keratokonus, phototherapeutischer Keratektomie (PTK) etc. Vor allem auch bei älteren Patienten ist dies sinnvoll im Rahmen einer Kataraktoperation, da postoperativ oft ein Trockenes Auge symptomatisch wird [34].

Allgemeine antiinflammatorische Schmerztherapie

Wichtige Zielstrukturen einer antientzündlichen Schmerztherapie sind erkennbar bei der Betrachtung der Mediatoren einer Entzündungsreaktion an der Augenoberfläche (oscb-berlin.org/



► **Abb. 3** Verschiedene Optionen zur antiinflammatorischen Therapie des Trockenen Auges. Typische textbegleitende Abbildungen im Textbook-Stil auf der wissenschaftlichen Informationsplattform www.oscb-Berlin.org über das Trockene Auge. Verschiedene Entzündungsmediatoren sind Angriffspunkte für eine antiphlogistische Schmerztherapie (a). Spezifische Blockierung der immunmodulierten Entzündung durch Hemmung der Lymphozytenaktivierung (b). Die Blockierung von proinflammatorischen Adhäsionsmolekülen, hier LFA-1/ICAM-1 (c), hemmt z. B. Lymphozytenaktivierung (I), Bindung an Gefäßendothel (II) und Bindung an Epithelzellen (III).

entzündungstherapie). Wichtige Mediatoren der unspezifischen Entzündung und Schmerzentstehung sind Metaboliten aus dem Lipidstoffwechsel (► **Abb. 3 a**) wie Arachidonsäure, Prostanoid, Leukotriene und Eicosanoide, die z. B. durch entzündliche Zytokine (► **Abb. 1**) freigesetzt werden von Phagozyten und Mastzellen. Sie sind Angriffspunkte von nicht steroidal Antiphlogistika (NSAID), Azithromycin und Kortikosteroiden [35].

Die NSAID hemmen Zykllooxygenasen (► **Abb. 3 a**) und werden zur antientzündlichen Schmerzstillung, z. B. nach Hornhautepithelentfernung bei superfizieller Keratektomie und PTK, verwen-

det, aber nur selten beim Trockenen Auge. NSAID-Augentropfen gehören nicht zur regulär empfohlenen Therapie beim Trockenen Auge.

Kombinierte antiinflammatorische und antibiotische Therapie

Azithromycin (Azyter, Fa. Thea Pharma GmbH, Berlin), ein Makrolidantibiotikum, hat neben der antibiotischen Wirkung auch eine antiphlogistische Wirkung durch die Blockierung von Lipoxygenasen (► **Abb. 3 a**) [36]. Daher wird Azithromycin sowohl bei der in-

fektiösen Konjunktivitis als auch erfolgreich (dann aber Off-Label) in der Therapie der MDD und der chronischen Blepharitis [37] verwendet. Dabei wird es in den unteren Konjunktivalsack gegeben und außerdem an Ober- und Unterlid außen in die Lidhaut einmassiert, wobei eine Packung (N1) mit 6 EDO für 6 Tage reicht. Aus der Literatur sind auch längere Therapiezyklen über 18–24 Tage (entspricht 3–4 × N1) berichtet. Da Azithromycin weiterhin die Lipogenese in den Meibozyten fördern soll, erscheint es als gut geeignetes Medikament zur Behandlung der MDD und assoziierter Blepharitis.

Tetracycline (vor allem Doxycyclin) [36] werden seit Langem eingesetzt in der Therapie der chronischen Blepharitis [31, 32] und auch der MDD. Die Dosierung liegt (mit ca. 40–100 mg) typischerweise unterhalb der antibiotischen Wirkschwelle und die Gabe erfolgt über mehrere Monate. Die Hauptwirkung bei MDD beruht auf der Blockierung bakterieller Enzyme (Lipasen und Esterasen). Diese können Meibom-Lipide in Lipidspezies mit proentzündlicher und gewebereizender Wirkung umwandeln und verstärken so den Krankheitsprozess. In Zusammenarbeit mit der Dermatologie kann z. B. Doxycyclin 40 mg (Oraycea, Fa. Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf) über ca. 3–6 Monate verwendet werden, vor allem bei einer nebenbefundlichen Rosacea. Dabei ist auf die bekannten Kontraindikationen von Tetracyclinen, z. B. in der Schwangerschaft und bei Kindern sowie Phototoxizität etc., zu achten. Bei längerer Anwendung kann sich eine internistische Kontrolle der Nieren-, Leber- und Blutwerte empfehlen.

Spezifische antiinflammatorische Therapie

Kortikosteroide sind ein sehr effektiver Wirkstoff zur antiinflammatorischen Therapie, da sie praktisch alle Phasen und Mediatoren einer Entzündung blockieren (► **Abb. 3 a, b**). Daneben haben sie allerdings, als wichtigstes chronisches Stresshormon des Körpers, auch unerwünschte Wirkungen wie eine generelle Unterdrückung aller Derivate des mittleren Keimblattes, einschließlich des Immunsystems, des Bindegewebes und der Haut, wo sie zur Gewebeatrophie führen. Kortison hemmt auch die Aktivierung von Lymphozyten (► **Abb. 3 b**). Diese Wirkung teilt es mit den Calcineurin-Hemmern (Ciclosporin A, Tacrolimus, Pimecrolimus), die ausschließlich über diesen Mechanismus wirken.

Kortikosteroide sind geeignet zur akuten topischen Intervention beim fortgeschrittenen bis schweren Trockenen Auge. Wegen der bekannten Nebenwirkungen am Auge (Glaukom und Katarakt) sowie einer erhöhten Infektionsgefahr mit Mikroorganismen inkl. Herpesvirus bei lokaler bzw. systemischer Gabe sollten Kortikosteroide aber nur kurzfristig gegeben werden. Daher sind sie zu einer beim Trockenen Auge erforderlichen Dauertherapie nicht geeignet. Bevorzugt sollte eine Molekülgröße verwendet werden, wie bei Hydrokortison (z. B. Softacort, Fa. Thea Pharma GmbH, Berlin), die ein Eindringen in das Augeninnere reduziert oder ausschließt. Gegebenenfalls kann nach Tropfengabe durch Druck auf den nasalen Lidwinkel ein möglicher Abtransport in Nase und Verdauungstrakt komplett blockiert werden. Kortison hat sich bewährt in der Therapie eines fortgeschrittenen bis schweren Trockenen Auges über etwa 4 Wochen in einer wöchentlich absteigenden Dosierung von 4, 3, 2, 1 Tropfen pro Tag. Dabei kann es sinnvoll zusammen mit topischem Ciclosporin A (0,1–1%) gegeben werden und überbrückt mit seiner sofortigen

Wirkung die ersten Wochen, die Ciclosporin bis zum Wirkungseintritt braucht.

Ciclosporin A (CsA) blockiert spezifisch die Aktivierung von Lymphozyten durch Hemmung des Enzyms Calcineurin (► **Abb. 2 b**), das wichtig für die Synthese des Zytokins IL-2 ist, welches wiederum die Lymphozytenreife vermittelt. Durch den spezifischen Angriffspunkt hat es wenig Nebenwirkungen, zumindest bei der topischen Therapie am Auge, die in geringer Dosis erfolgt und keine systemischen Wirkspiegel im Blut erzeugt. Ciclosporin A kann als Fertigpräparat gegeben werden; dies ist in Europa das Präparat Ikervis (Fa. Santen GmbH, München) mit 0,1% CsA in einer liposomalen Tropflösung ohne Konservierungsmittel (EDO) [38]. Weiterhin können in Apotheken auf Bestellung verschiedene andere Dosierungen mit höherer CsA-Konzentration (1–2%) und in unterschiedlicher Galenik (wässrig, ölig, liposomal) hergestellt werden. Zumindest in der Dosierung von 0,1% können CsA-Augentropfen, nach Studien, über längere Zeiträume gegeben werden. Bei längerer Anwendung kann sich eine internistische Kontrolle der Nieren-, Leber- und Blutwerte empfehlen.

Ciclosporin A hat sich in der Therapie des fortgeschrittenen bis schweren Trockenen Auges bewährt, sofern es ausreichend lange, also über mindestens 4–6 Wochen bis zum Wirkungseintritt und danach über 6–12 Monate täglich gegeben wird. Bei sehr schwerem Trockenen Auge kann die Dosis von 1 Tropfen täglich unter engmaschiger Kontrolle ggf. auf 2–3 Tropfen täglich erhöht werden. Die Anwendung von CsA-Augentropfen beim Trockenen Auge kann, nach Studien, auch die wässrige Tränenproduktion verbessern. Dies ist vermutlich auf die antiinflammatorische Wirkung zurückzuführen, da die Entzündung der Oberfläche die sensorische Innervation stört und damit den Regelkreis von Drüseninnervation und Sekretion negativ beeinflusst [39].

Adhäsionsmolekülhemmer

Die Lymphozytenaktivierung kann indirekt auch gehemmt werden durch die Blockierung von Adhäsionsmolekülen, die bei der Bildung der immunologischen Synapse zwischen AG-präsentierenden Zellen und T-Zellen gebildet werden muss (► **Abb. 1, Abb. 3 c-I**). Ein wichtiges Adhäsionsmolekül in diesem Kontext ist das LFA-1 mit seinem bevorzugten Bindungspartner ICAM-1 [26]. Neben der AG-Präsentation an Lymphozyten und deren nachfolgender Aktivierung ist es bei verschiedenen weiteren Schritten der Entzündungsreaktion wichtig (► **Abb. 1, Abb. 3 c**). Das LFA-1 ist ein Integrinmolekül und kann durch das Anti-Integrin Lifitegrast (Xiidra, Novartis Pharma AG, Basel) [14] blockiert werden. Dadurch werden theoretisch folgende weitere Vorgänge gehemmt (► **Abb. 1, Abb. 3 c**): die Einwanderung von Lymphozyten aus der Blutzirkulation in das Gewebe (► **Abb. 3 c-II**), die Wanderung im Gewebe und die Bindung an Zielstrukturen wie den Epithelzellen (► **Abb. 3 c-III**). Bisher gibt es bei uns wenig Erfahrungen mit Lifitegrast, da es nur in den USA und wenigen weiteren Ländern zugelassen ist.

Stadiengerechte Sicca-Therapie

Bei einem *leichten* Trockenen Auge werden Tränenersatzmittel und zusätzlich physikalische Lidtherapie als Basistherapie zur Behandlung verstopfter Meibom-Drüsen eingesetzt. Zusätzlich sollte eine Information des Patienten über die Erkrankung und über

austrocknende Umweltfaktoren erfolgen, durch deren Reduzierung der Patient selbst positiven Einfluss auf den Verlauf nehmen kann. Hierfür ist ein Verweis auf die Informationsseite des Forschungszentrums für die Augenoberfläche Berlin (oscb-berlin.org/d-home) geeignet.

Bei einem *fortgeschrittenen/moderaten* Trockenen Auge kann bereits eine spezifische antiinflammatorische Therapie erwogen werden, um eine weitere Verschlimmerung durch entzündliche Selbstverstärkungsmechanismen wirkungsvoll zu reduzieren. Die genannte Basistherapie wird dabei unterstützend weitergeführt und zusätzlich zu TEM tagsüber auch ein Gel zur Nacht verordnet.

Bei schwerer MDD oder Blepharitis kann Azithromycin topisch verordnet werden und/oder ein Tetrazyklin. Bei deutlicher Entzündung der Oberfläche können CsA-0,1%-Augentropfen zur Besserung führen. Wenn wässriger Tränenmangel stark dominiert, können zusätzlich, temporär oder dauerhaft, Punctum Plugs eingesetzt werden zur Erhöhung des Tränenvolumens auf dem Auge durch Verhinderung des Tränenabflusses in die Nase.

Sinnvoll in diesem Stadium kann auch eine apparative automatisierte physikalische Lidtherapie (LipiFlow, Fa. TearScience Inc., Morrisville, NC, USA, Johnson&Johnson Vision, Neuss) sein oder eine Lichttherapie mit Starklicht (Intense Pulsed Light, IPL) [40] oder eine Low-Level-Light-Therapie (LLLT) [41].

Bei *schwerem* Trockenen Auge mit erheblicher Vitalfärbung und starkem Tränenmangel sollten Punctum Plugs eingesetzt werden oder ein dauerhafter chirurgischer Verschluss der Tränenpunktkanäle erwogen werden. Zusätzlich zu den o.g. Therapieempfehlungen kann, z.B. bei ausgeprägter filiformer Keratitis, eine Therapie mit dem Mukolytikum Acetylcystein als Augentropfen (2,5–10%, NRF 15.33) durchgeführt werden, um die Abheilung zu unterstützen. Zusätzlich kann eine Versorgung mit skleralen Kontaktlinsen erfolgen oder ggf. eine Eigenserumtherapie [42]. Letzteres bleibt, aufgrund der nötigen Anbindung an eine Blutbank, den Augenkliniken vorbehalten. Bei schwerem Trockenen Auge sollte die Vorstellung in einem Sicca-Zentrum erwogen werden.

Ein *sehr schweres* Trockenes Auge mit starken Oberflächenschäden und beginnender Eintrübung der Hornhaut sollte generell in einem universitären Sicca-Zentrum vorgestellt werden, um ggf. eine chirurgische Sicca-Therapie durchzuführen z.B. durch temporäre Amnionmembrantransplantation (AMT), Hornhautstammzelltransplantation, ggf. auch Keratoplastik etc. [43].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017; 15: 511–538
- [2] Franck C, Palmvang IB. Break-up time and lissamine green epithelial damage in 'office eye syndrome'. Six-month and one-year follow-up investigations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71: 62–64
- [3] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301–305
- [4] McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000; 19: 650–658
- [5] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 198–205.e1
- [6] Knop E, Knop N, Brewitt H. Das trockene Auge als komplexe Fehlregulation der funktionellen Anatomie der Augenoberfläche. *Neue Impulse zum Verständnis des trockenen Auges. Ophthalmologe* 2003; 100: 917–928
- [7] Knop E, Knop N. Influence of the eye-associated lymphoid tissue (EALT) on inflammatory ocular surface disease. *Ocul Surf* 2005; 3 (4 Suppl.): S180–S186
- [8] McDermott AM, Perez V, Huang AJ et al. Pathways of corneal and ocular surface inflammation: a perspective from the Cullen symposium. *Ocul Surf* 2005; 3 (4 Suppl.): S131–S138
- [9] Lan W, Petznick A, Heryati S et al. Nuclear Factor- κ B: central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf* 2012; 10: 137–148
- [10] Thoo L, Noti M, Krebs P. Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war. *Cell Death Dis* 2019; 10: 849
- [11] Jimenez JA, Uwiera TC, Douglas Inglis G et al. Animal models to study acute and chronic intestinal inflammation in mammals. *Gut Pathog* 2015; 7: 29
- [12] Sack RA, Nunes I, Beaton A et al. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep* 2001; 21: 463–480
- [13] Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjögren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006; 176: 3950–3957
- [14] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf* 2016; 14: 207–215
- [15] Knop E, Knop N. Augen-assoziiertes lymphatisches Gewebe (EALT) durchzieht die Augenoberfläche kontinuierlich von der Tränendrüse bis in die ableitenden Tränenwege. *Ophthalmologe* 2003; 100: 929–942
- [16] Knop E, Knop N. Conjunctiva immune surveillance. In: Dartt DA, Edelhauser HF, eds. *Encyclopedia of the Eye*. Oxford: Elsevier; 2010: 356–368
- [17] Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. *Ocul Surf* 2004; 2: 124–130
- [18] Meller D, Li DQ, Tseng SC. Regulation of collagenase, stromelysin, and gelatinase B in human conjunctival and conjunctivochalasis fibroblasts by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2922–2929
- [19] Schirra F, Hoh H, Kienecker C et al. Using LIPCOF (lid-parallel conjunctival fold) for assessing the degree of dry eye, it is essential to observe the exact position of that specific fold. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 853–858
- [20] Knop E, Knop N, Zhivov A et al. The lid wiper and muco-cutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 2011; 218: 449–461
- [21] Knop E, Knop N, Kunert KS et al. Hormone und Trockenes Auge – CME Fortbildungsartikel. *Z prakt Augenheilkd* 2014; 1: 35–44
- [22] Craig JP, Nelson JD, Azar DT et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802–812
- [23] Lane SS, Dubiner HB, Epstein RJ et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2012; 31: 396–404
- [24] Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2006–2049
- [25] Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004; 23: 762–770
- [26] Gao J, Morgan G, Tieu D et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res* 2004; 78: 823–835

- [27] [Anonymous]. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007; 5: 1–142
- [28] Knop E, Knop N, Menzel-Severing J et al. Das Trockene Auge: Update anhand des DEWS-II-Reports. Teil III: Das iatrogene Trockene Auge sowie Diagnostik und Therapie des Trockenen Auges. *Z prakt Augenheilkd* 2019; 40: 151–164
- [29] Knop E, Knop N. Meibomdrüsendysfunktion. Lipidmangel und Trockenes Auge – Neue Optionen für Diagnostik und Therapie. *Der Augenspiegel* 2011; 57: 32–36
- [30] Knop E, Knop N, Millar T et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1938–1978
- [31] Auw-Haedrich C, Reinhard T. Chronische Blepharitis. Pathogenese, klinischer Verlauf und therapeutische Ansätze. *Ophthalmologie* 2007; 104: 817–828
- [32] Kaercher T, Brewitt H. Blepharitis. *Ophthalmologie* 2004; 101: 1135–1147
- [33] Hirsch-Hoffmann S, Kaufmann C, Banninger PB et al. Treatment options for demodex blepharitis: patient choice and efficacy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2015; 232: 384–387
- [34] Starr EC, Gupta PK, Farid M et al. An algorithm for the pre-operative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 669–684
- [35] Ambroziak AM, Szaflik J, Szaflik JP et al. Immunomodulation on the ocular surface: a review. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41: 195–208
- [36] Voils SA, Evans ME, Lane MT et al. Use of macrolides and tetracyclines for chronic inflammatory diseases. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 86–94
- [37] Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010; 29: 871–877
- [38] Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M et al. Efficacy and safety of 0.1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 125–131
- [39] Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438: 643–651
- [40] Schuh A, Priglinger S, Messmer EM. Pulslichttherapie („intense pulsed light“) als Therapieoption bei der Behandlung der Meibom-Drüsen-Dysfunktion. *Ophthalmologie* 2019; 116: 982–988
- [41] Stonecipher K, Abell TG, Chotiner B et al. Combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 993–999
- [42] Geerling G, Unterlauff JD, Kasper K et al. Eigenserum und alternative Blutprodukte zur Behandlung von Augenoberflächenerkrankungen. *Ophthalmologie* 2008; 105: 623–631
- [43] Geerling G, Brewitt H. Surgery for the dry eye – Scientific Evidence and Guidelines for the clinical Management of dry Eye associated ocular Surface Disease. Basel: Karger; 2008

