Poliklinik und Klinik für Augenheilkunde

AAD 19. März 2021

"Update Trockenes Auge - Schwerpunkt Therapiemanagement„

N. Stübiger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

(k)eine ernstzunehmende Erkrankung …?!?

Komplexität

- verschiedene Erscheinungsbilder
- Symptome
  - ≠ klinischer Befund!!!
  - meist sehr unspezifisch „Druck hinter dem Auge“

Herausforderungen

- „schwieriger“ Patient
- komplexe Pathologie
- zahlreiche Diagnosetests
- polypragmatische Therapie

Prävalenz

Studie	Anzahl	Alter (Jahre)	Prävalenz (%)
Dänemark [1]	504	30-60	8,0-11,0
Spanien [2]	654	≥ 40	11,0
Deutschland [3]	822	> 60	15,0
Italien[4]	1220		57,1

Die dokumentierte Prävalenz des ***Trockenen Auges*** liegt weltweit zwischen 8 und 57%!

[1]Bjerrum. Acta Ophthalmol Scand 1997; [2]Viso et al. Ophthalmic Epidemiol 2008;
[3]Reitmeir et al. Age Ageing 2016; [4]Versura et al. Ophthalmic Res 2001

Multiple Risikofaktoren

Fortgeschrittenes Alter

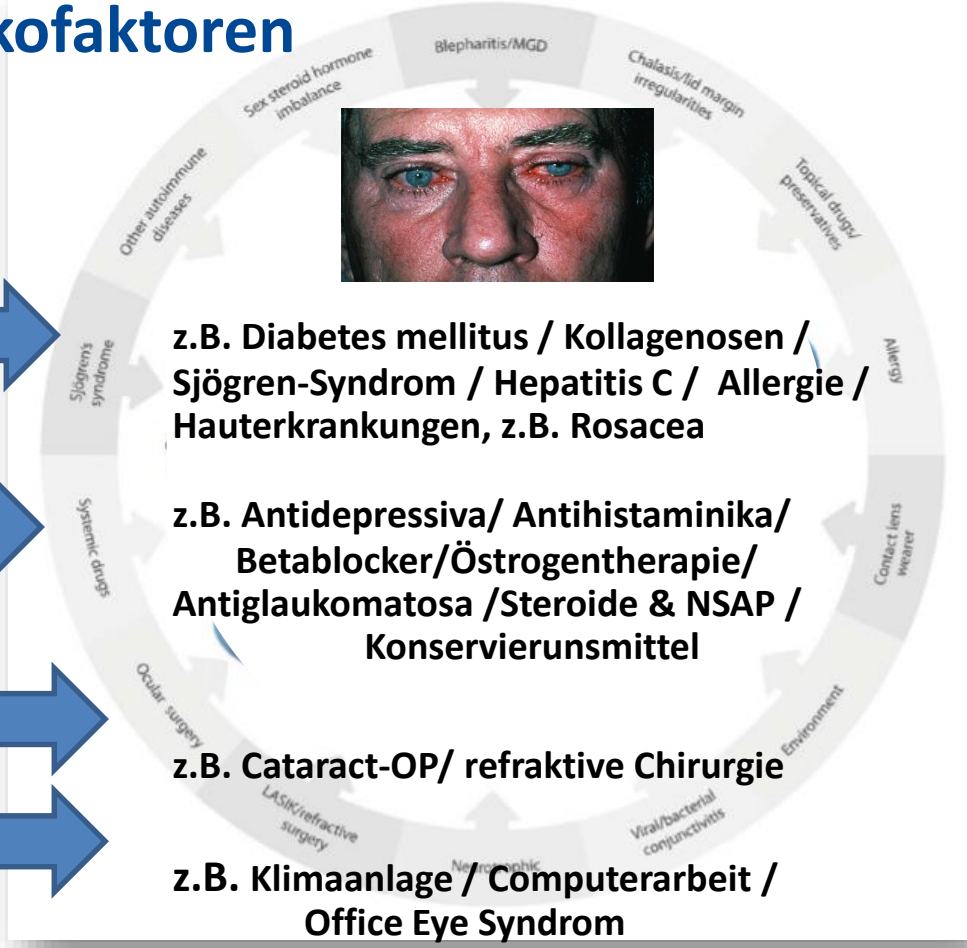
Weibliches Geschlecht

Erkrankungen → **z.B. Diabetes mellitus / Kollagenosen / Sjögren-Syndrom / Hepatitis C / Allergie / Hauterkrankungen, z.B. Rosacea**

Medikamente
(systemisch & lokal) → **z.B. Antidepressiva/ Antihistaminika/ Betablocker/Östrogentherapie/ Antiglaukomatosa /Steroide & NSAP / Konservierunsmittel**

Ophthalmochirurgische Eingriffe → **z.B. Cataract-OP/ refraktive Chirurgie**

Umweltfaktoren → **z.B. Klimaanlage / Computerarbeit / Office Eye Syndrom**

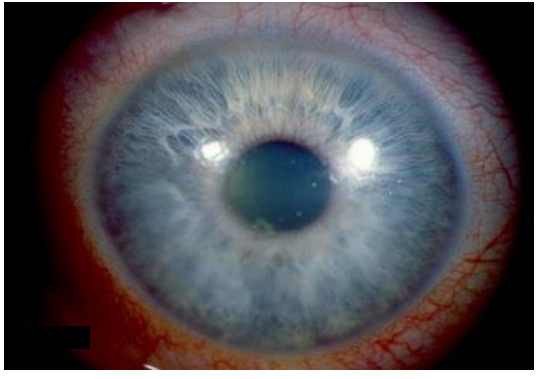


Al Saedi et al. Curr Pharm Des 2016; Baer & Waitt Clin Geriatr Med 2017; Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Trockenes Auge – Vergleich Bauarbeiter / Büroangestellte

➢ 304 Probanden

- ➢ 149 Bauarbeiter; 155 Büroangestellte



➢ Ocular Surface Disease Index

- Bauarbeiter 12,45 ± 17,50
- Büroangestellte 28,51 ± 22,99 ($p<0,001$)

➢ Büroangestellte Risiko TA 4x höher!

- ➢ Teilnehmer mit mittelschweren/schweren Veränderungen (OSDI 23-100 Punkte)

Hernandez-Llamas et al. 2020 BMC Ophthalmology

Diabetes Mellitus und trockenes Auge

- **Erhöhte Inzidenz bei über 50-jährigen Diabetikern vs Kontrollen[1]:**

  20,6 vs 13,8 %

- **Häufigkeit des Sicca-Syndroms bei Diabetikern post Kat-OP [2]**

- < 1 Monat post OP: 17,1 % vs 8,1 % (Kontrolle)
- 1 Monat post OP: 4,8 % vs 0 % (Kontrolle)

- **Etwa 30 % häufigere Verschreibung von künstlichen Tränen[1]**

1. Kaiserman et al 2005, Dry eye in diabetic patients., Am J Ophthalmol 139 498–503
2. Jiang D et al. (2016) Transient Tear Film Dysfunction after Cataract Surgery in Diabetic Patients. PLoS ONE 11 (1): e0146752. doi:10.1371/journal.pone.0146752

Prävalenz* des Trockenen Auges bei Glaukompatienten

- 630 Patienten mit POWG oder OHT

- Trockenes Auge wurde mit dem **Ocular Surface Disease Index (OSDI)** gemessen

- **Normal : 51,6 %**
- **Mildes TA : 21,3 %**
- **Moderates TA : 13,3 %**
- **Schweres TA : 13,8 %**

48,4 % Trockenes Auge

*Fechtner, 2010, Cornea

Prävalenz* des Trockenen Auges bei Glaukompatienten

- n = 20.506 Patienten
- Trockenes Auge wurde mit LIPCOF, Tränenmeniskus, Schirmer-I-Test festgestellt
- insgesamt 52,6 % der Glaukompatienten hatten ein Trockenes Auge

Pigmentdispersionsglaukom	**: 45,2%**
Primäres Offenwinkelglaukom	**: 52%**
PEX-Glaukom	**: 60,9%**

*Erb C. et al., 2008, Graefes Arch.

Neue Definition *2017* gemäß
International Dry Eye Workshop (DEWS II)

„Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Störung der Tränen und der Augenoberfläche,
die durch den Verlust der Homöostase ***des Tränenfilms charakterisiert ist und*** **mit okulären Beschwerden** ***einhergeht, bei welchen***

1. ***Tränenfilm-Instabilität***
2. ***Hyperosmolarität***
3. ***Entzündung***
4. ***Beschädigung der Augenoberfläche***
5. **neurosensorische Abnormalitäten**

eine ätiologische Rolle spielen.“

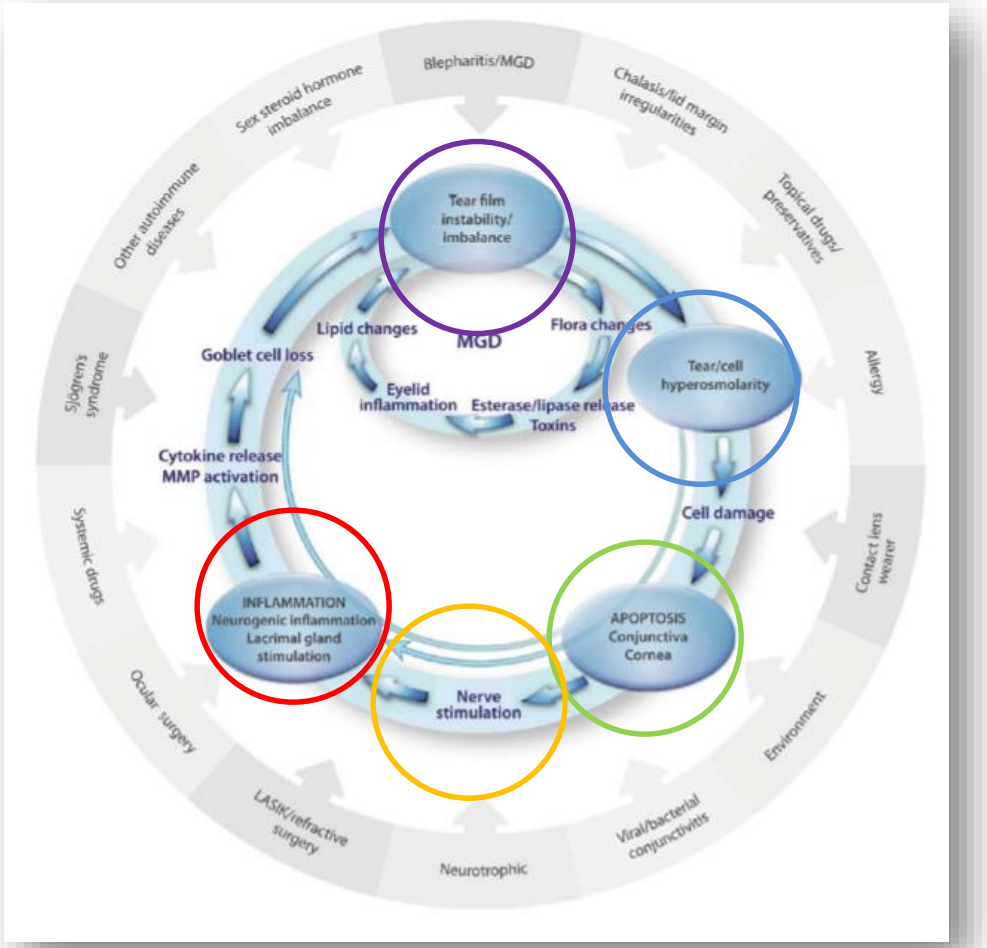
International Dry Eye Workshop II.The Ocular Surface 15 (2017) 269-275

Ursachen – Pathophysiologie

Schlüsselmechanismen des Trockenen Auges

1. Instabilität des Tränenfilms
2. Tränen-Hyperosmolarität
3. Apoptose
4. Nervenstimulation
5. Entzündung

→ „Circulus vitiosus“

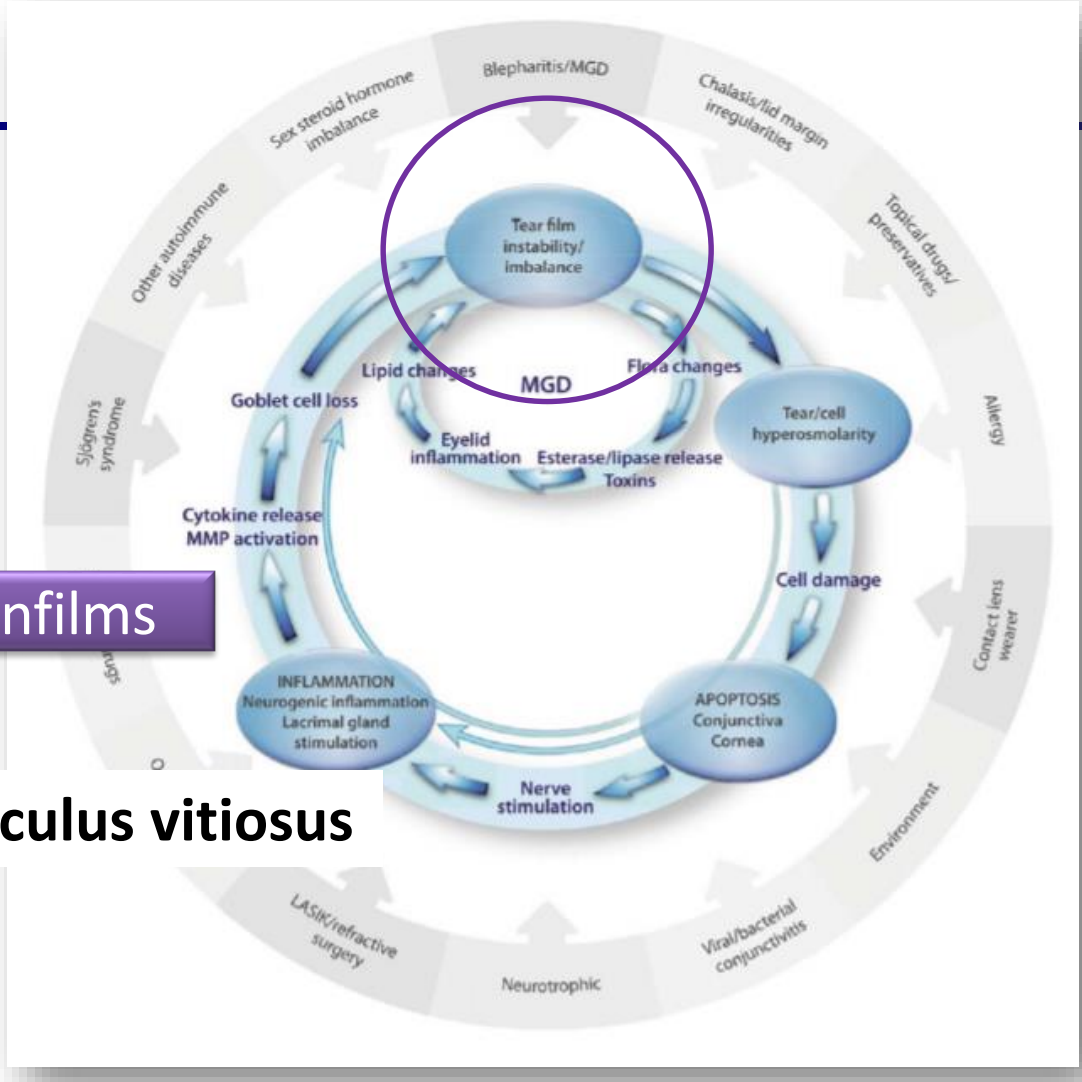


Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

„Circulus vitiosus“

1. Instabilität des Tränenfilms

→ **meist Auslöser des Circulus vitiosus**



Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Zwei Formen der

Wässriges Defizit

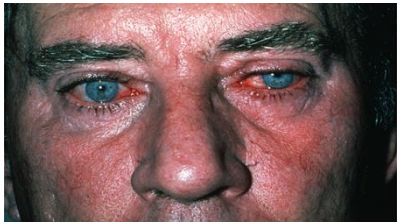
- normale Lipidschicht
- normale Verdunstung
- **verminderte Tränensekretion**
  - ***Dysfunktion Tränendrüse***

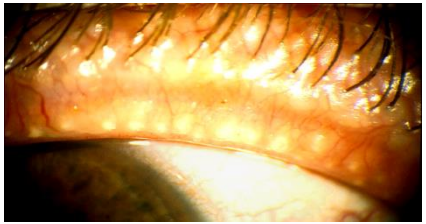
Hypovolämisches
Trockenes Auge

Lipid-Störung

- geschädigte Lipidschicht
- normale Tränensekretion
- **verstärkte Verdunstung**
  - ***Meibomdrüsen Dysfunktion (MDD)***

Hyperevaporatives
Trockenes Auge



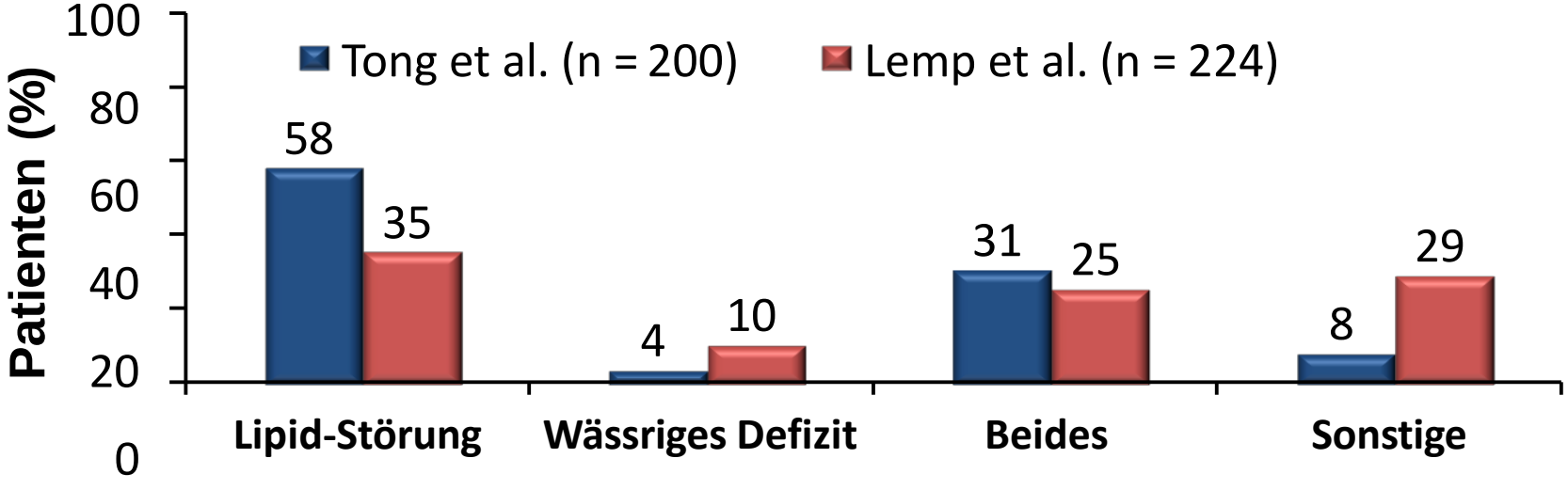


MDD ist die häufigste Ursache von Lipidstörungen bei Trockenem Auge

International Dry Eye Workshop 2007 Ocul Surf

Trockenes Auge häufig durch Lipid-Störung!

Verteilung von Trockenem Auge aufgrund von wässrigem Defizit und von Lipid-Störung bei klinischen Studien[1,2]



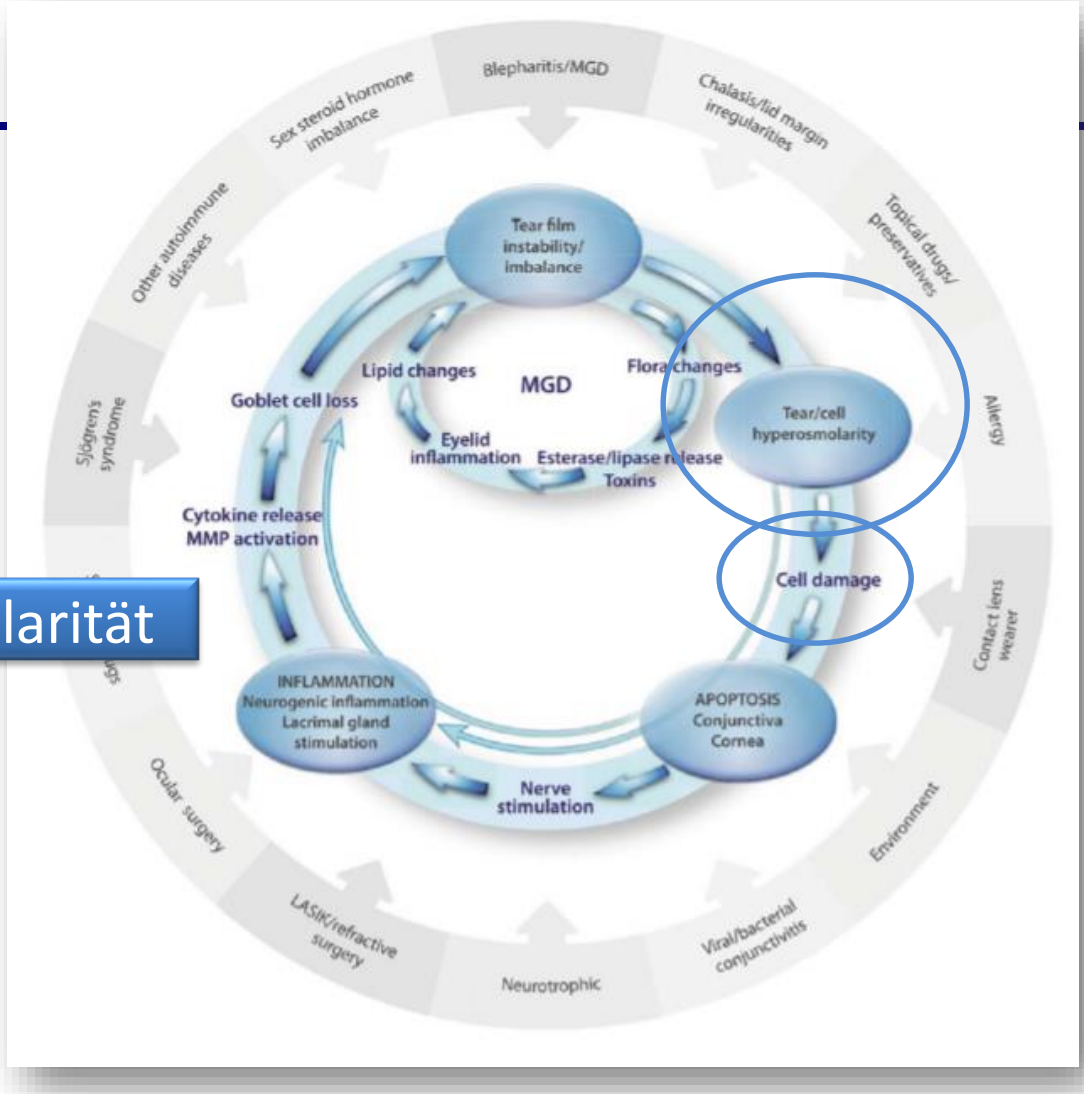
Das Trockene Auge aufgrund von Lipid-Störung tritt häufiger auf als das Trockene Auge aufgrund von wässrigem Defizit. Oft liegt jedoch auch eine **Mischform** vor.

1. Tong et al. IOVS 2010
2. Lemp et al. Cornea 2012

adaptiert nach U. Pleyer

„Circulus vitiosus“

2. Tränenfilm-Hyperosmolarität

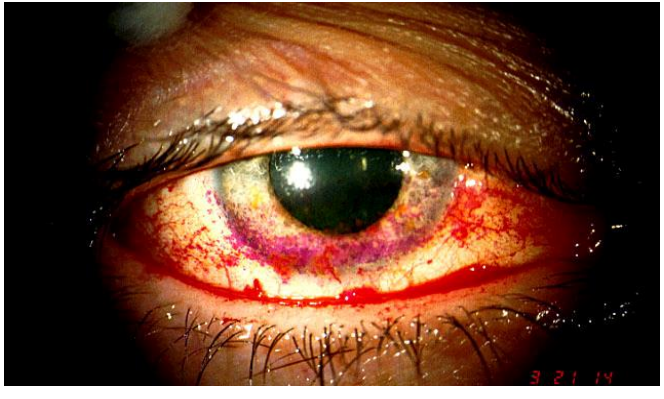


Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Hyperosmolarität

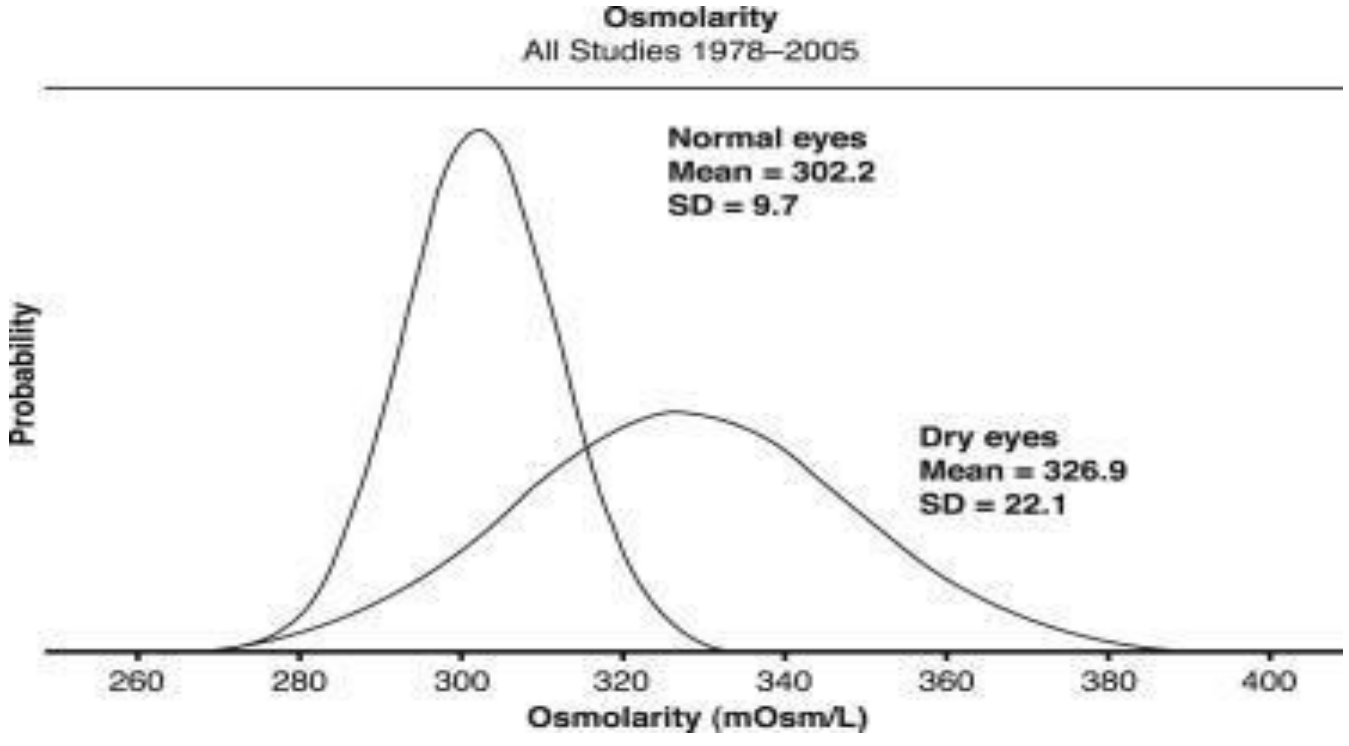
- **Ursache → reduzierte wässrige Phase**
  - Hypovolämie wässrige Phase
  - Hyperevaporation → geschädigte Lipidschicht

- wird als ***Hauptursache für*** ***Zellschäden*** ***an der Augenoberfläche*** betrachtet



Bron et al. Ocul Surf 2009

Hyperosmolarität



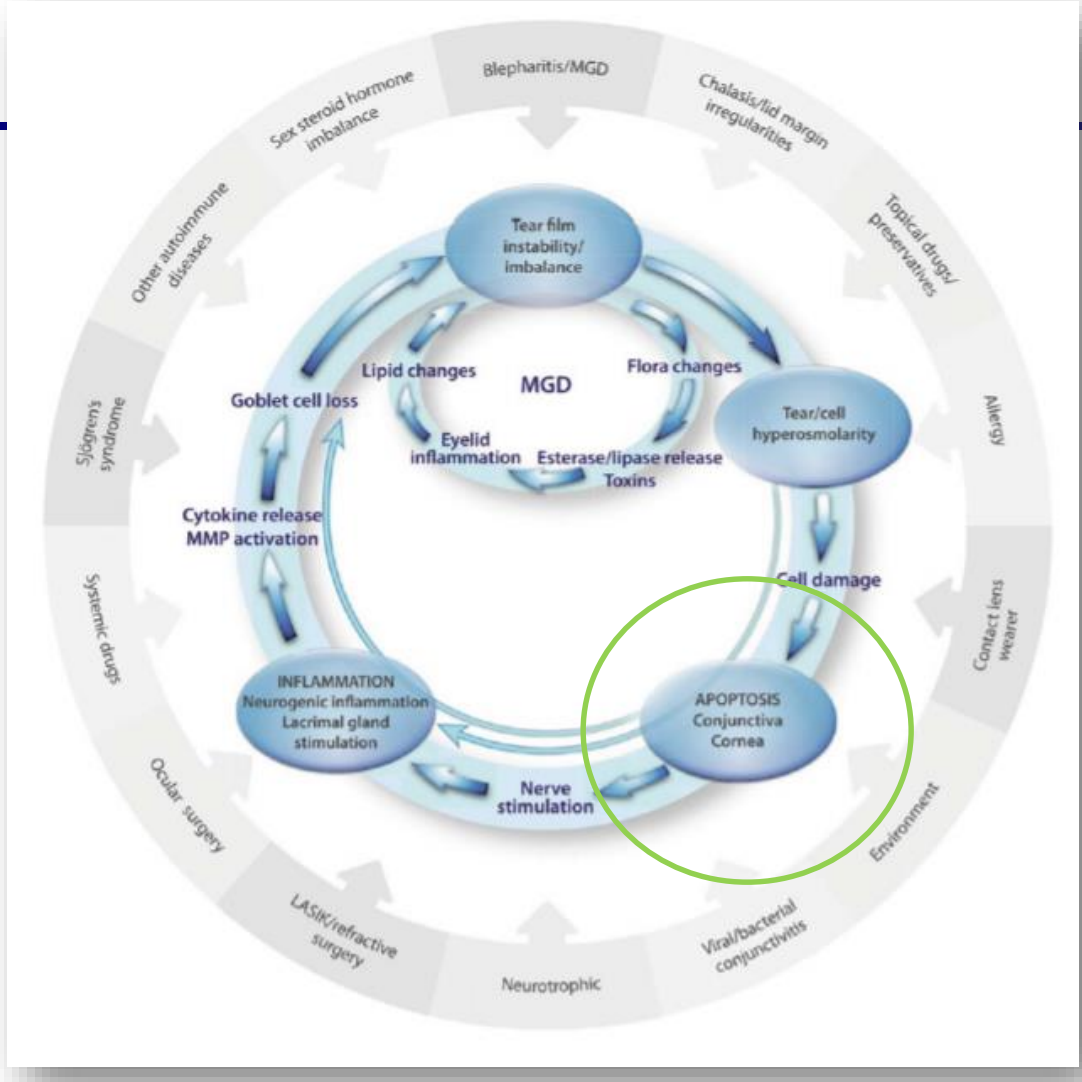
***The Ocular Surface* 11: 246-258, 2013**

Zelluläre Reaktion auf Hyperosmolarität

adaptiert nach U. Pleyer aus Strange et al. Adv Physiol Educ 2004

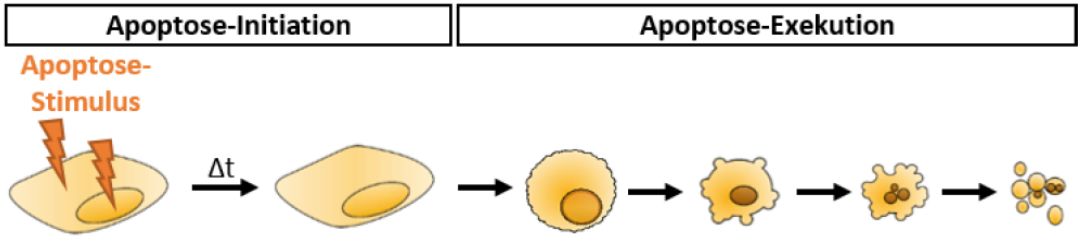
„Circulus vitiosus“

3. Apoptose



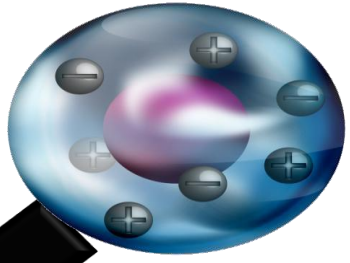
Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Hyperosmolarität → Apoptose-Initiation



bibliothek.kit.edu

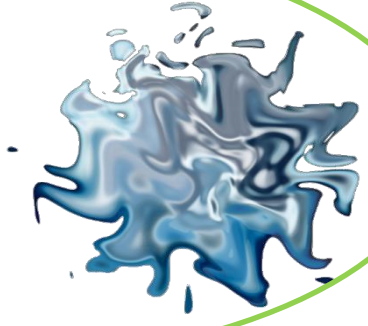
Wiederhergestelltes Zellvolumen



Aufnahme anorganischer gelöster Stoffe

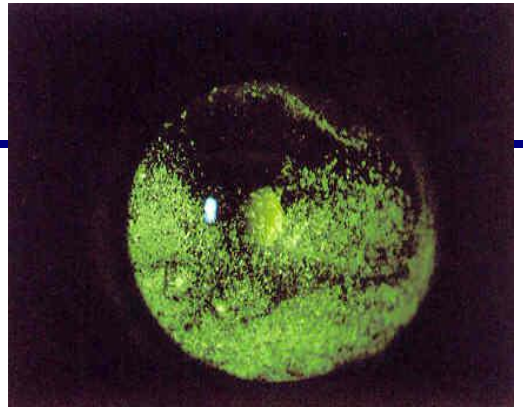
Verminderte Zellfunktion, Belastungsaktivierung

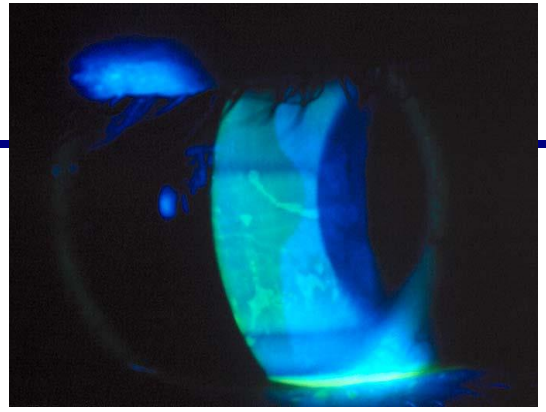
Apoptose



adaptiert nach Pleyer aus Strange et al. Adv Physiol Educ 2004

Apoptose





- ***Apoptose*** von Epithelzellen der **Konjunktiva** führt zum Verlust von Becherzellen ⟶ Störung der Muzinexpression [1]

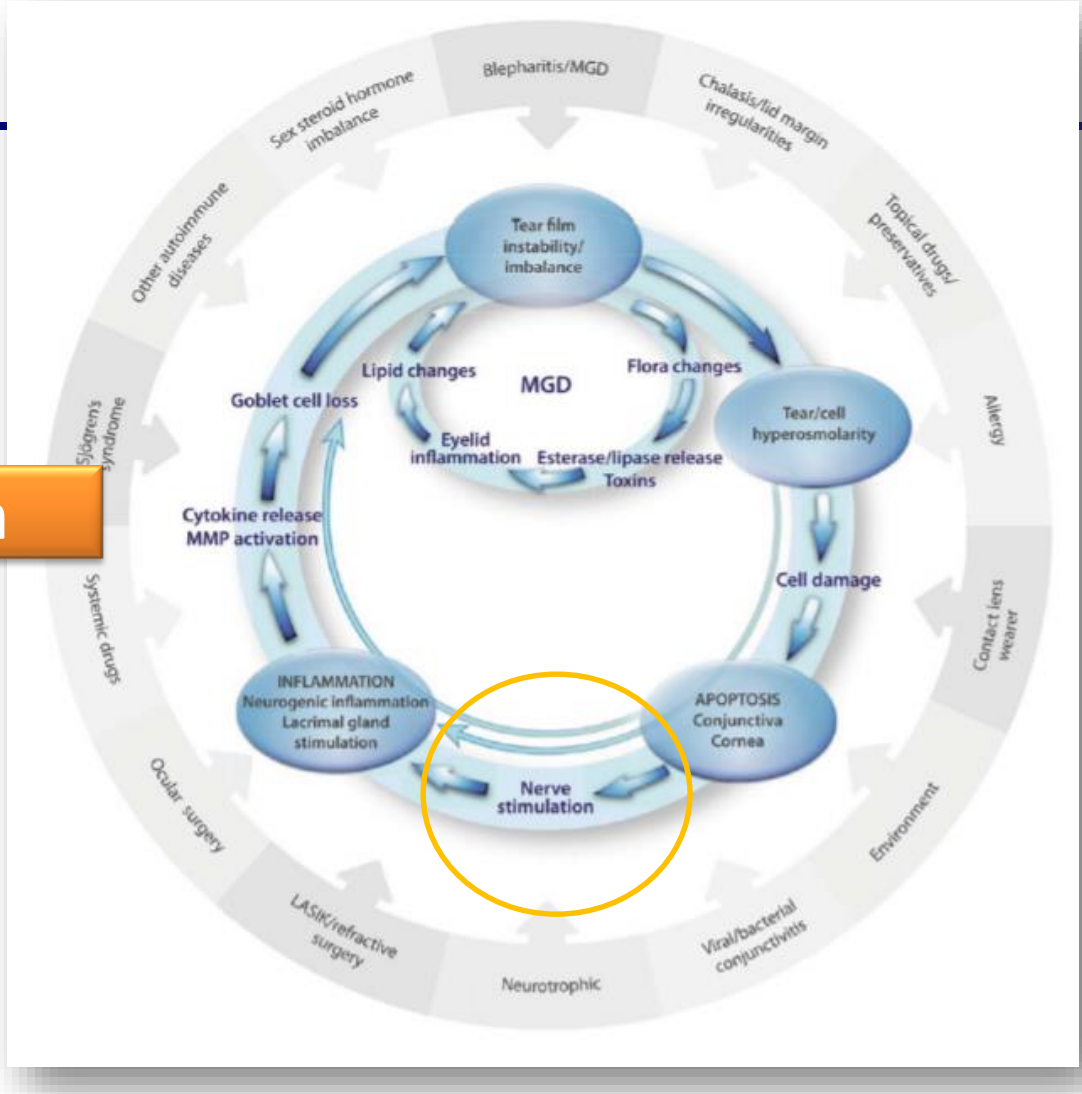
- Epithelverletzungen der **Cornea** stimulieren Nervenenden der Hornhaut [1]
  - okuläre Beschwerden
  - verstärkter Lidschlag
  - kompensatorische Reflextränensekretion

- Schäden an den Epithelzellen der Hornhaut können das Sehvermögen deutlich einschränken [2]

1. Bron et al. Ocul Surf 2009
2. Kaido et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011

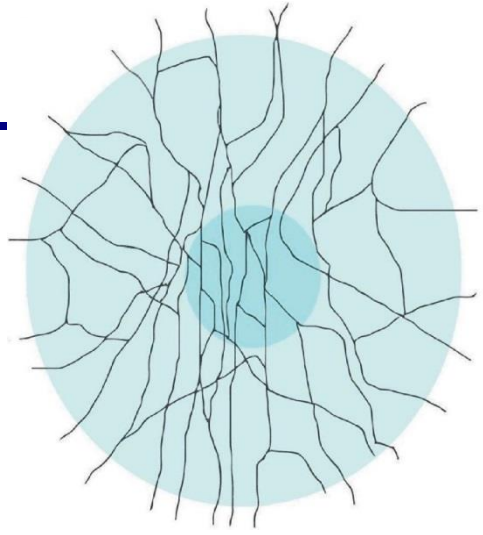
„Circulus vitiosus“

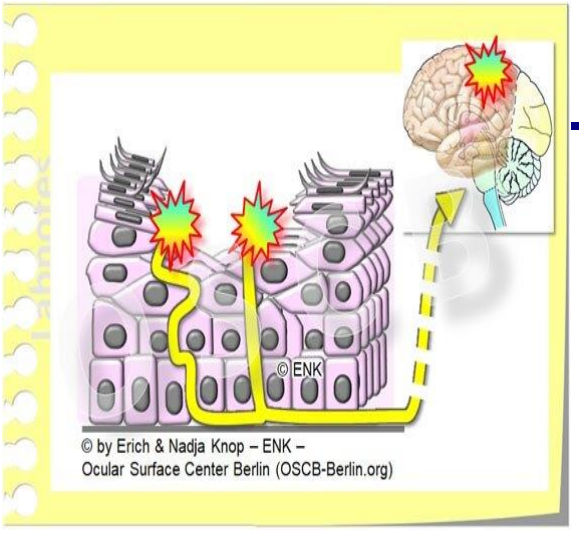
4. Nervenstimulation



Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Nervale Stimulation





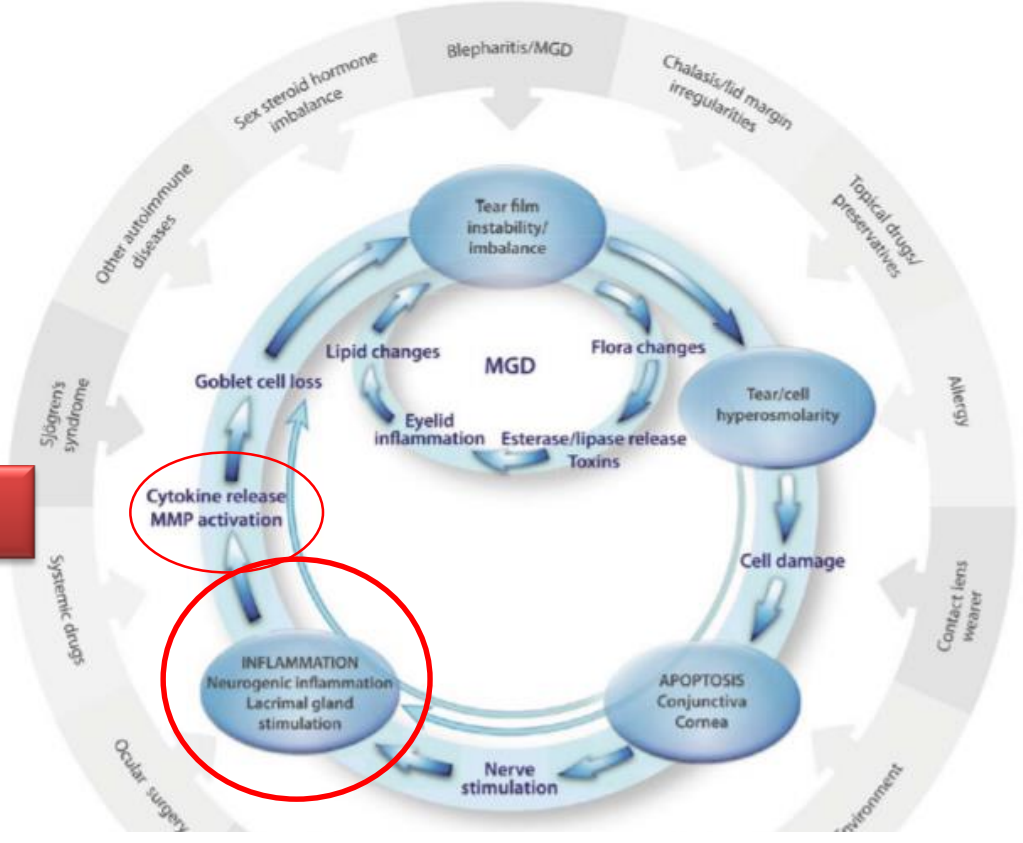
Apoptose[1] →

- Epithelverletzungen der Cornea stimulieren **Nervenenden** der Hornhaut [1]
  - okuläre Beschwerden durch neurosensorische Abnormalitäten[1,2]

1. Bron et al. Ocul Surf 2009
2. Tomas-Juan J et al. J Optom 2015

„Circulus vitiosus“

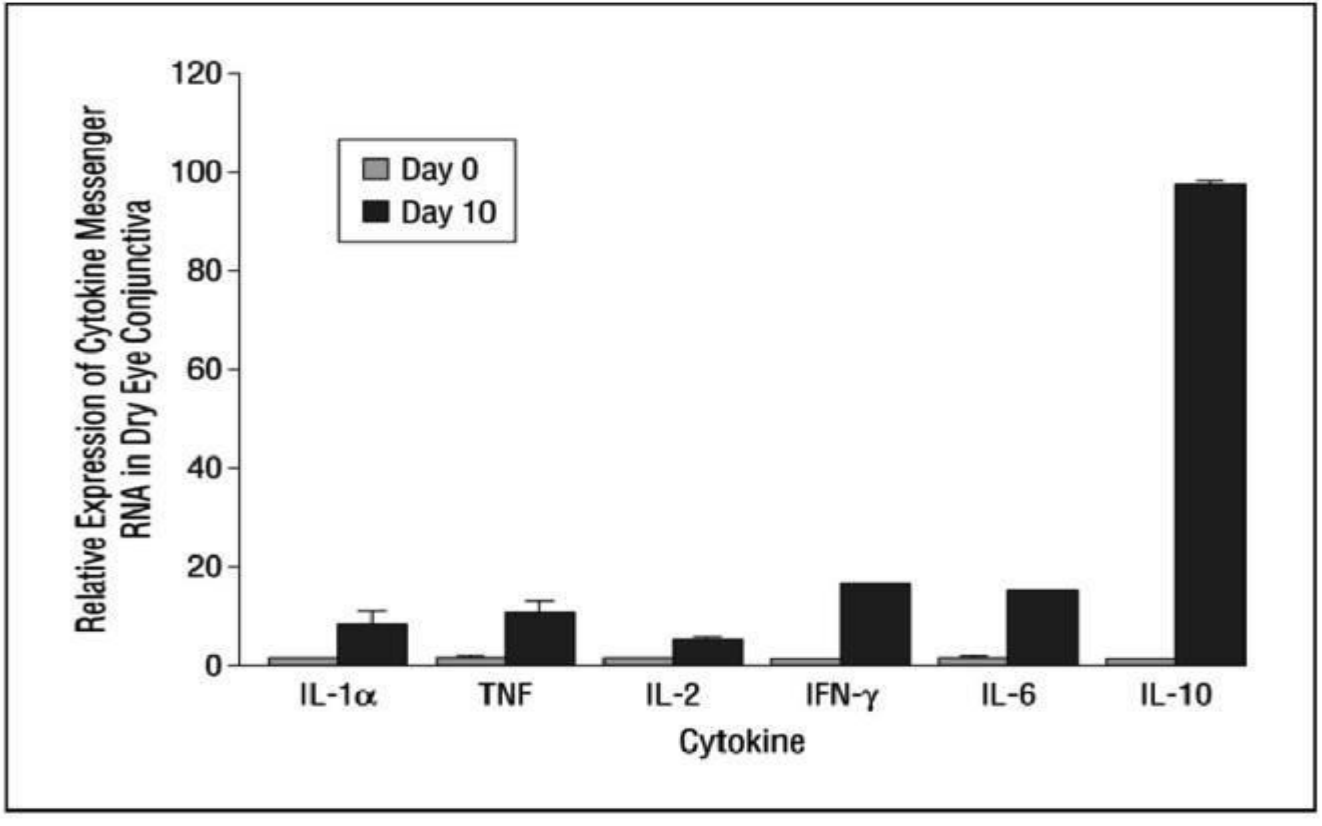
4. Entzündung



→ **vermutlich das zentrale Element**
bei den Krankheitserscheinungen des trockenen Auges

Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Entzündung



Stevenson et al. Arch Ophthalmol 2012

Entzündungsmarker

Matrix-Metalloproteinase-9-Tests

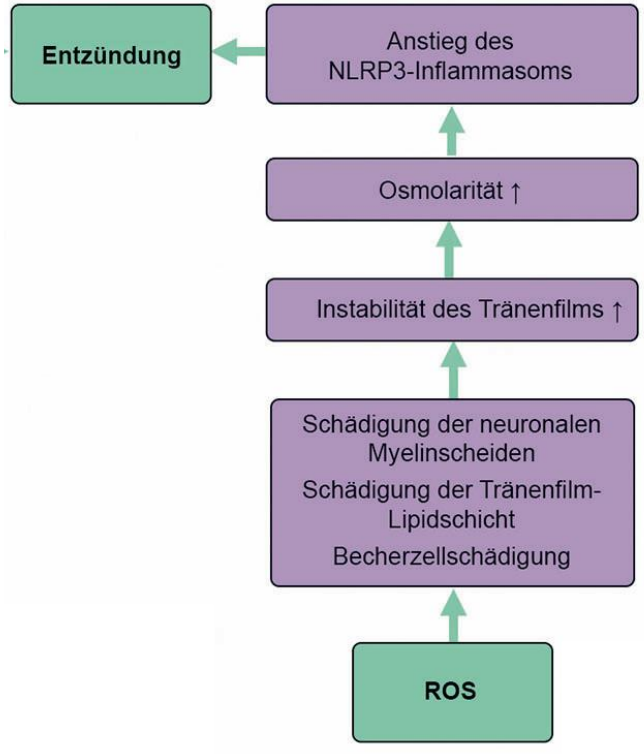
- Der Tränenfilm bei Trockenem Auge enthält **Entzündungs-marker**, einschließlich Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9)[1]

- Der Test auf MMP-9 kann **schnell und einfach** mit handelsüblichen Sets durchgeführt werden

- MMP-9 **korreliert gut mit vielen anderen Tests** für das Trockene Auge, z. B. mit OSDI-Fragebogen, mit dem Schirmer-Test und den Messungen der MDD

1. Messmer. Dtsch Ärzteblatt 2015

Circulus vitiosus wird unterhalten durch



- **ROS → reaktive Sauerstoffspezies**
  - Oxidativer Stress
    - als Zwischenprodukte des Stoffwechsels entstehen ständig **Freie Radikale**
    - Oxidativer Stress = zelluläre antioxidative Abwehr (Antioxidantien) „überfordert“
  - erhöhen die Tränenfilminstabilität und die Osmolarität
- ***Verstärkung der Entzündung***

adaptiert nach Heidari et al. 2019 J Clin Med

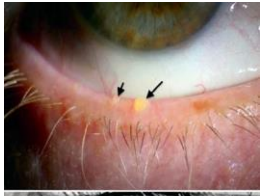
DIAGNOSTIK

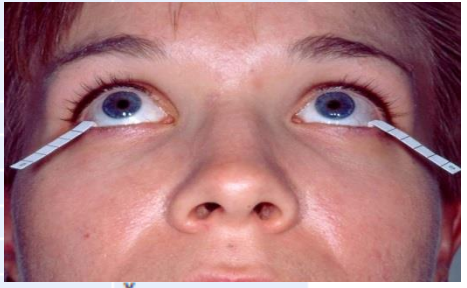
Diagnostik des trockenen Auges

Tab. 8 Zusammenfassung der wichtigsten Basis- und Zusatzuntersuchungen zur Diagnostik des trockenen Auges mit Subtypenklassifikation (Hyposekretion/Hyperevaporation)

Diagnostikverfahren	Untersuchung		Subtypen	
	Basisunter-suchung	Zusatzunter-suchung	Hyposekretion	Hyperevaporation
Anamnese mit standardisiertem **Frage- und Diagnostikbogen**	X	–	X	X
Beobachtung von **Lidschlagfrequenz und Lidschluss**	X	–	–	X
Inspektion **des Lidrandes** und der **Lidstellung**	X	–	–	X
Hornhautsensibilität	X	–	X	X
Semiquantitative Bestimmung des **Tränenmeniskus** an der Spalt-lampe	X	–	X	–
Spaltlampenuntersuchung (Bindehaut, Hornhaut, Lidrand, Mei-bom-Drüsen)	X	–	X	–
Untersuchung auf lidkantenparallele konjunktivale Falten (**LIPCOF**)	–	X	X	X
Bestimmung der Tränenfilmaufreißzeit (**BUT**)	–	X	–	X
Vitalfärbungen von Hornhaut und Bindehaut	X	–	X	X
Tränenbasissekretionstest (**Schirmer-Test** mit Anästhesie)	X	–	X	X
Serologischer Ausschluss **Sjögren-Syndrom**	–	X	X	–
Osmolaritätsmessung des Tränenfilms	–	X	X	X
Nichtinvasive Tränenfilmaufreißzeit, Interferometrie	–	X	–	X
Beurteilung von Konsistenz und Sekretion des **Meibum**	–	X	–	X
Meibographie (Durchleuchtung der Lider, z. B. Visitenlämpchen zur Transillumination oder mit speziellen Zusatzgeräten)	–	X	–	X
Untersuchung auf ***Demodex folliculorum***	–	X	–	X
Matrix-Metalloproteinase-9(**MMP-9**)-Messung im Tränenfilm	–	X	X	X
Impressionszytologie zur Beurteilung der Becherzellen	–	X	X	X
In-vivo-konfokale Mikroskopie zur Darstellung von Augenoberfläche und Meibom-Drüsen	–	X	X	X
Tränenasservierung zur Bestimmung des **Zytokinprofils**	–	X		

Positiver Vorhersage-wert: 93%



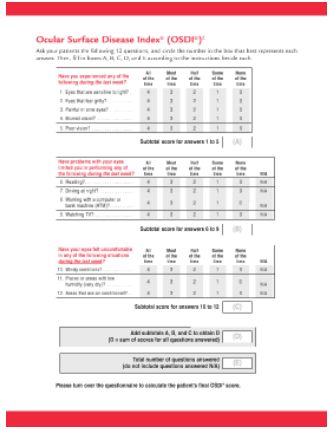


Messmer 2015, Dt. Ärzteblatt; Jacobi, Messmer 2018 Ophthalmologe

Diagnostik des trockenen Auges

Beginn mit:

- **Anamnese**
  - nicht pathognomonisch
  - richtungsweisend zur DD trockenes Auge
- **Standardisierter Fragebogen**



Tab. 5 Auswahl derzeitig verfügbarer Symptomfragebögen nach DEWS(International Dry Eye Workshop Study Group)-Report II 2017 [18]

Fragebogen	Beschreibung	Kategorie	Anzahl der Fragen	Einsatzgebiet
McMonnies	Schlüsselfragen zum trockenen Auge	Symptome und Risikofaktoren	15	Klinische Studien
OSDI	Ocular Surface Disease Index	Symptome und Lebensqualität	12	Klinische Studien
IDEEL	Impact of Dry Eye on Everyday Life	Symptome und Lebensqualität	57	Epidemiologische und klinische Studien
DEQ	Dry Eye Questionnaire	Symptome	21	Epidemiologische und klinische Studien
DEQS	Dry Eye-Related Quality-of-Life Score	Symptome und Lebensqualität	15	Klinische Praxis
SPEED	Standard Patient Evaluation of Eye Dryness	Symptome	4	Epidemiologische Studien, klinische Praxis
SANDE	Symptom Assessment in Dry Eye	Symptome	2 (visuelle Analogskala)	Klinische Praxis
NEI-VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire	Sehfunktion und Lebensqualität	25	Klinische Forschung

Jacobi, Messmer 2018 Ophthalmologe

Einteilung des trockenen Auges in 4 Schweregrade

Schweregrad des trockenen Auges	1	2	3	4
Schwere und Häufigkeit	mild, episodisch ungünstige Umweltbedingungen	moderat, auch ohne Umweltbelastung	schwer, häufig/konstant ohne Umweltbelastung	äußerst schwer, behindernd
Visussymptome	keine, eventuell „müde Augen“	vorhanden, aktivitätslimitierende Episoden	vorhanden, limitieren chronisch/konstant Aktivitäten	ständig, eventuell behindernd
Bindehautinjektion	keine/mild	keine/mild	+/−	+/++
Hornhautanfärbung	keine/mild	variabel	vor allem zentral	schwere punktförmige Erosiones
Hornhautbefund Tränenanzeichen	keine/mild	variabel	Keratopathia filiformis, Schleimbildung, Tränendebris	Keratopathia filiformis, HH-Ulkus Schleimbildung, Tränendebris
Lider/Meibomdrüsen	MDD variabel	MDD variabel	MDD häufig	Trichiasis, Keratinisierung, Symblephara
Tränenfilmaufreißzeit (Sekunden)	variabel	≤10	≤5	sofortiger Tränenfilmaufriss
Schirmer-Test I (Messung der Sekretion der Tränendrüse) (mm/5 Minuten)	variabel	≤10	≤5	≤2

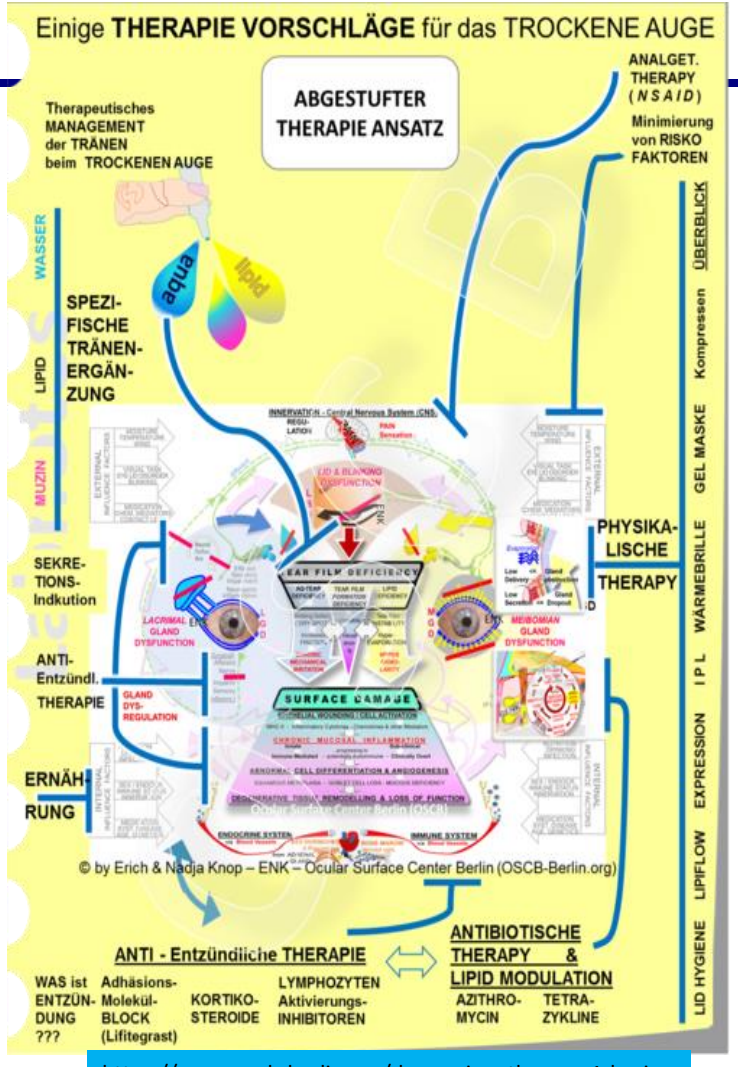
International Dry Eye Workshop. Ocul Surf 2007;5:108–52

THERAPIE

Therapie

Sinnvoll:

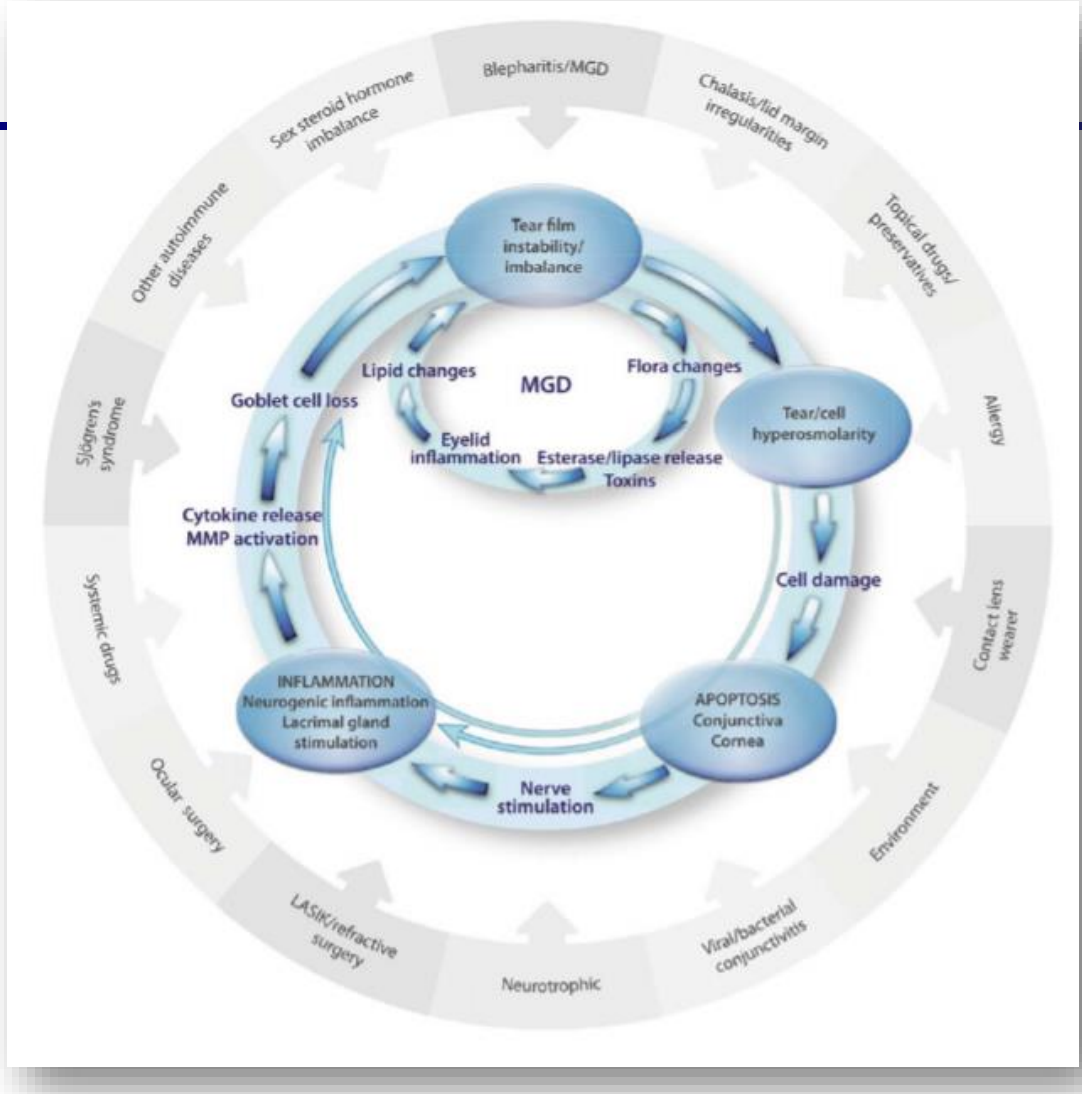
Kausale Stufentherapie



https://www.oscb-berlin.org/d-overview-therapy-1-basics

Therapie

- **Verhindern**
  des Einstiegs in den „Circulus vitiosus“
- **Veränderung**
  der äußeren Faktoren
- **Fördern** des Ausstiegs:
  → zielgerichtete Therapie



Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

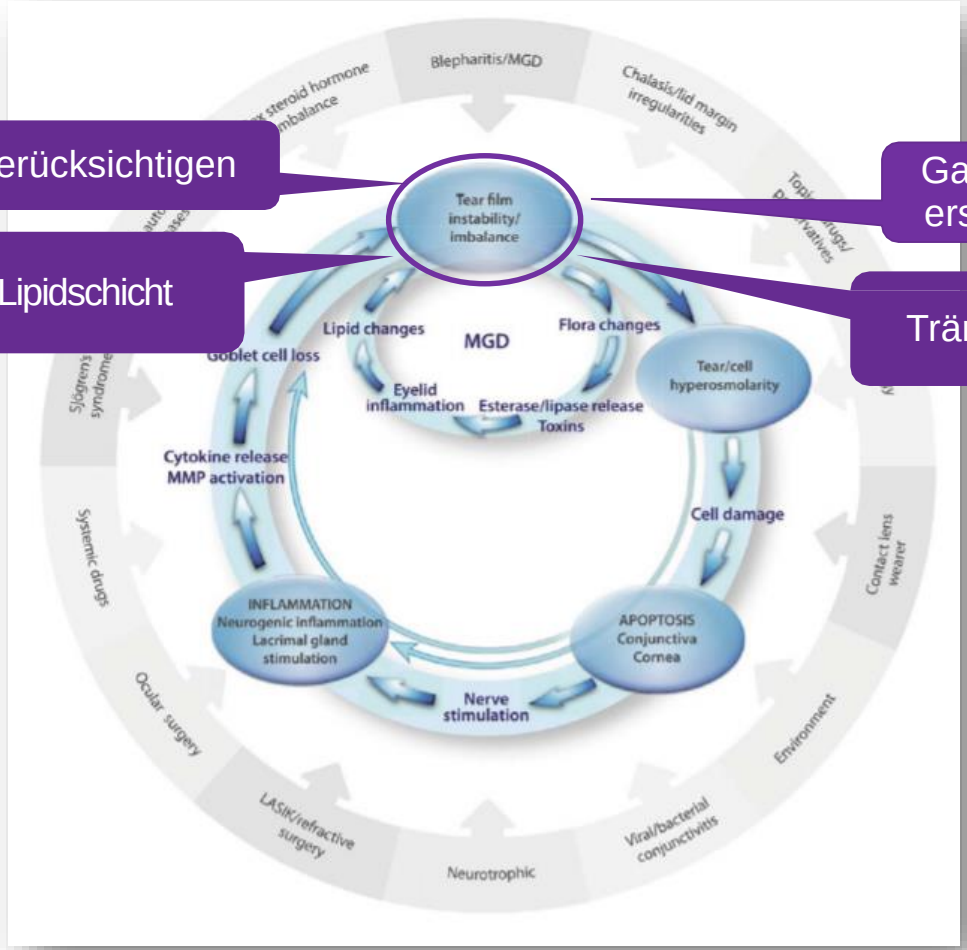
Therapie der Tränenfilminstabilität

Umweltfaktoren berücksichtigen

Stabilisierung der Lipidschicht

Gabe von Tränen-ersatzmitteln (TEM)

Tränenretention



Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

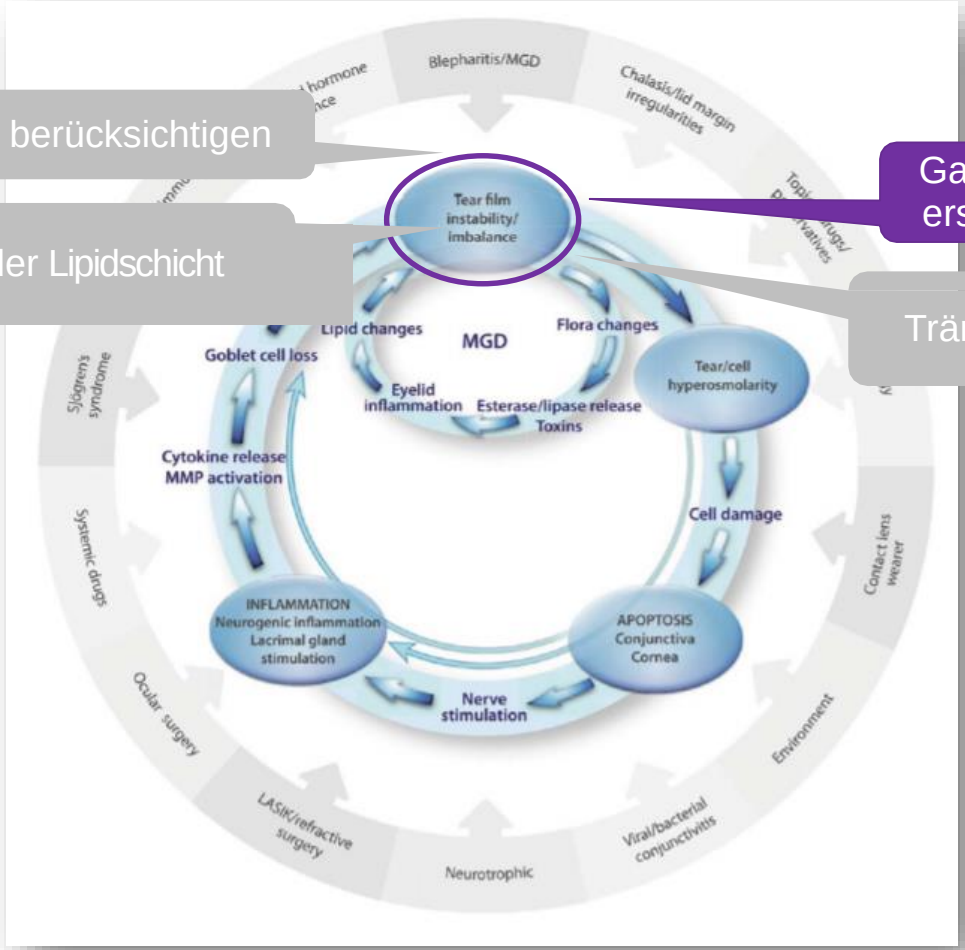
Unterschiedliche Behandlungsansätze

Umweltfaktoren berücksichtigen

Stabilisierung der Lipidschicht

Gabe von Tränen-ersatzmitteln (TEM)

Tränenretention



Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Therapieansatz Tränenersatzmittel – Ersatz der wässrigen Phase

➢ Cellulosederivate

- mukoadhäsive & hygroskopische Eigenschaften
- Methylcellulose / Hydroxyethylcellulose / Carboxymethylcellulose (CMC)
  - ❖ z.B. VisuXL gel®, Artelac®, Oculotect®

hyaluronsäure.com

➢ Polymere

- zusätzlich viskositätssteigernde Eigenschaften
- **synthetische Polymere:** Polyvinylalkohol / Polyvinylpyrrolidon / Polyacrylat (Carbomer)
  - ❖ z.B. Siccaprotect®, Lacophthal®, SicOphthal®
- **natürliche Polymere:** Guar, Hydroxypropyl-Guar
  - ❖ z.B. Visine intensiv®
  - ✓ **Hyaluronsäure**

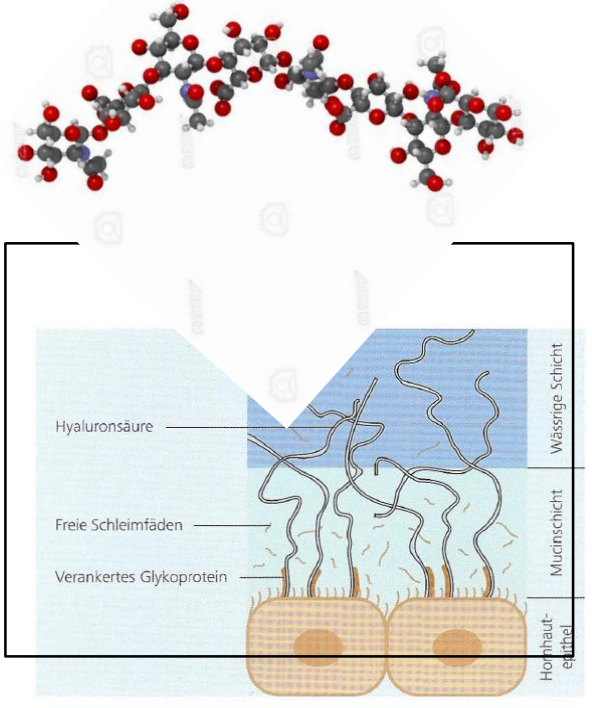
1. Hunt et al. In: Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques. 1987
2.Simmons et al. Präsentiert auf der ARVO 2006. 3. Fam et al. Biorheology 2009

Hyaluronsäure (HA)

Lineares Polysaccharid-Polymer

- Fähigkeit Wasser zu speichern (hygroskopisch)
  - fördert die Verweildauer des Tränenfilms
- benetzende/mukoadhäsive Eigenschaften
  - Bestandteil der menschlichen TFs
- verringert den Epithelzellverlust
- fördert die Zellregeneration

→ **fördert die Wundheilung**



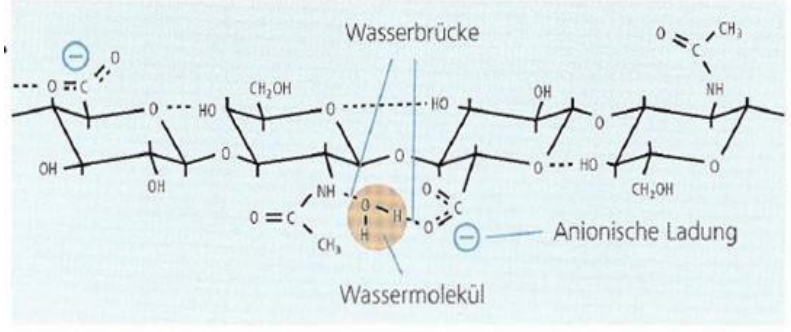
Hyaluronsäure-Lösungen sind mucoadhäsiv und mukomimetisch.

Fam et al. Biorheology 2009;46:31–43

Hyaluronsäure (HA)

Lineares Polysaccharid-Polymer

- **Stabilisierung des Tränenfilms**
  - **ab 0,1%iger Lösung**
- **Viskoelastisches Verhalten**
  - HA ist scherverdünnend
    (viskös beim Auftragen auf das Auge,
    jedoch beim Blinzeln gut fließfähig)



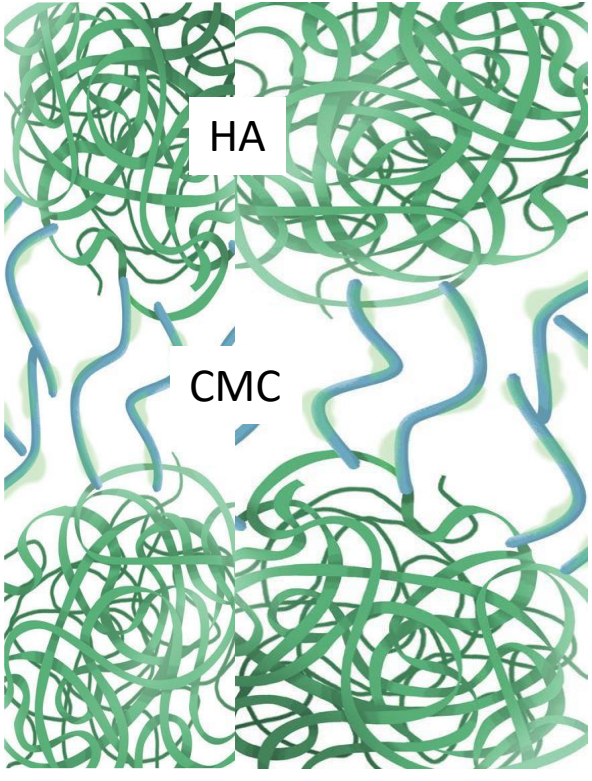
Das Polymer Hyaluronsäure bindet große Wassermengen.

- **Effektivität ↑ durch Erhöhung der Viskoelastizität**

Matrixverbindung von CMC und Hyaluronsäure

Die spiralförmige Struktur von HA sorgt dafür, dass sich das **Polymer** mit dem Cellulosederivat **CMC** verbindet und interagiert: eine **flexible Matrixbindung** wasserlöslicher Polymere entsteht[1,2]

- Die Matrixbindung ermöglicht eine **Erhöhung der Viskosität[2]**



1. Goa & Benfield. Drugs 1994;47:536–66.
2. Simmons et al. Presented at TFOS 2013, poster 58.

Quervernetzte Hyaluronsäure

Durch Quervernetzung

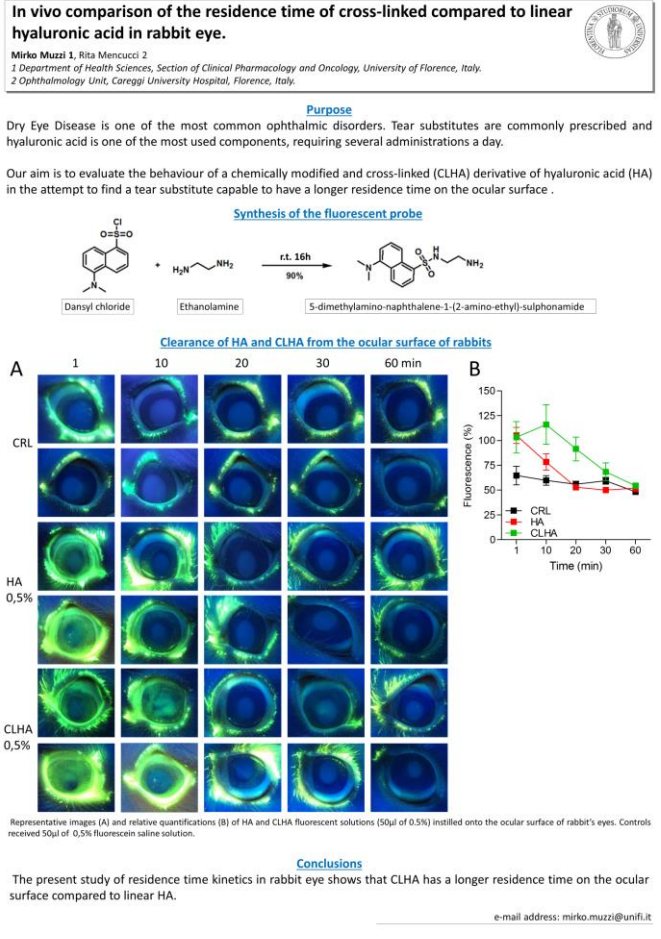
→ Erhöhung der **Viskoelastizität**

Vorteile:

Lai JY et al. Materials 2012; 5:1986-2002

- ➢ <u>verlängert</u> die Kontaktzeit an der Augenoberfläche
- ➢ <u>senkt</u> die Applikationsfrequenz

❖ z.B. VisuXL® AT



In vivo comparison of the residence time of cross-linked compared to linear hyaluronic acid in rabbit eye.

Mirko Muzzi 1, Rita Mencucci 2
1 Department of Health Sciences, Section of Clinical Pharmacology and Oncology, University of Florence, Italy.
2 Ophthalmology Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy.

Purpose

Dry Eye Disease is one of the most common ophthalmic disorders. Tear substitutes are commonly prescribed and hyaluronic acid is one of the most used components, requiring several administrations a day.

Our aim is to evaluate the behaviour of a chemically modified and cross-linked (CLHA) derivative of hyaluronic acid (HA) in the attempt to find a tear substitute capable to have a longer residence time on the ocular surface .

Synthesis of the fluorescent probe

Dansyl chloride + Ethanolamine → (r.t. 16h, 90%) 5-dimethylamino-naphthalene-1-(2-amino-ethyl)-sulphonamide

Clearance of HA and CLHA from the ocular surface of rabbits

A: 1, 10, 20, 30, 60 min — CRL, HA 0,5%, CLHA 0,5%

B: Fluorescence (%) vs Time (min) — CRL, HA, CLHA

Representative images (A) and relative quantifications (B) of HA and CLHA fluorescent solutions (50µl of 0.5%) instilled onto the ocular surface of rabbit's eyes. Controls received 50µl of 0,5% fluorescein saline solution.

Conclusions

The present study of residence time kinetics in rabbit eye shows that CLHA has a longer residence time on the ocular surface compared to linear HA.

e-mail address: mirko.muzzi@unifi.it

Quervernetzte Hyaluronsäure

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Efficacy of a Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Hydrogel as a Tear Film Supplement: A Masked Controlled Study

David L. Williams[1]*, Brenda K. Mann[2,3]

1 Department of Veterinary Medicine, Cambridge University, Cambridge, United Kingdom, 2 SentrX Animal Care, Inc., Salt Lake City, Utah, United States of America, 3 Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City, Utah, United States of America

Abstract

Keratoconjunctivitis sicca (KCS), or dry eye, is a significant medical problem in both humans and dogs. Treating KCS often requires the daily application of more than one type of eye drop in order to both stimulate tear production and provide a tear supplement to increase hydration and lubrication. A previous study demonstrated the potential for a crosslinked hyaluronic acid-based hydrogel (xCMHA-S) to reduce the clinical signs associated with KCS in dogs while using a reduced dosing regimen of only twice-daily administration. The present study extended those results by comparing the use of the xCMHA-S to a standard HA-containing tear supplement in a masked, randomized clinical study in dogs with a clinical diagnosis of KCS. The xCMHA-S was found to significantly improve ocular surface health (conjunctival hyperaemia, ocular irritation, and ocular discharge) to a greater degree than the alternative tear supplement ($P=0.0003$). Further, owners reported the xCMHA-S treatment as being more highly effective than the alternative tear supplement ($P=0.0024$). These results further demonstrate the efficacy of the xCMHA-S in reducing the clinical signs associated with KCS, thereby improving patient health and owner happiness.

Citation: Williams DL, Mann BK (2014) Efficacy of a Crosslinked Hyaluronic Acid-Based Hydrogel as a Tear Film Supplement: A Masked Controlled Study. PLoS ONE 9(6): e99766. doi:10.1371/journal.pone.0099766

Editor: Elisabeth Engel, Biomaterials for Regenerative Therapies Group, Institute for Bioengineering of Catalonia, Baldiri Reixac 15-21, Barcelona 08028, Spain, 2Technical University of Catalonia, Av. Diagonal 647, Barcelona 08028, Spain, 3CIBER-BBN, María de Luna 11, Zaragoza 50, Spain

Received March 6, 2014; **Accepted** May 19, 2014; **Published** June 10, 2014

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: B.K. Mann is employed by and owns stock in SentrX Animal Care where the hydrogel used in the study was developed. D.L. Williams has no competing interests. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

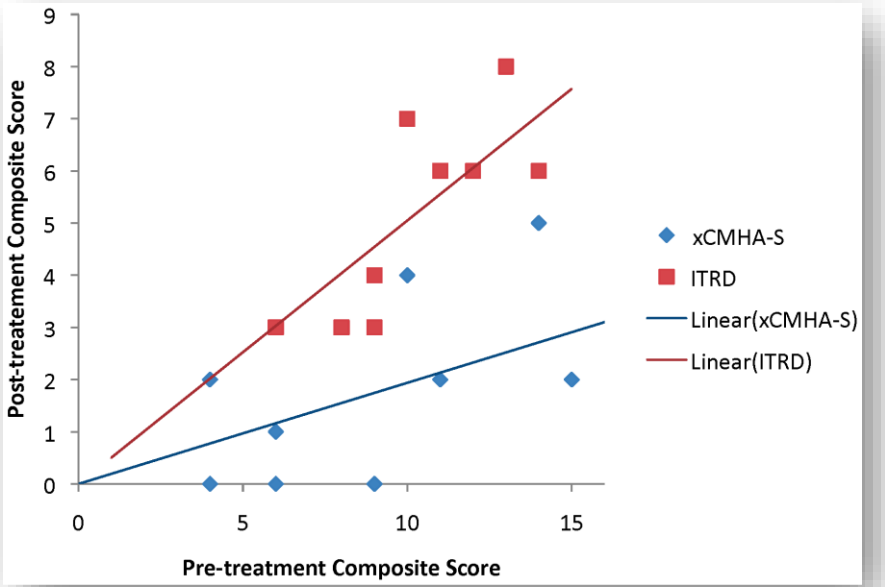
* Email: dlw33@camac.uk

Introduction

Dry eye or keratoconjunctivitis sicca (KCS), is a widespread problem in both the human and canine populations. The prevalence of KCS in humans may vary between 5 and 33%, in different reports and with different methods of ocular evaluation [1]. The prevalence in the canine species varies between 1 to 4% [2]. Topical cyclosporine has been developed as a widely efficacious lacrimogenic agent in dogs [3] and more recently in man, [4] but not all individuals in either affected population respond adequately to the drug by a higher rate of tear production. Also, the high price of the product puts it out of the financial reach of many dog owners. For these reasons an effective, less expensive tear replacement eyedrop is still required. Many of these are available as topical medications containing a wide number of lubricating agents, including polyacrylic acid, polyvinyl alcohol, and hyaluronic acid (HA) [2,5]. Since HA is a naturally occurring polysaccharide found as a lubricative agent in joint fluid, its use as a similar agent on the ocular surface is particularly appropriate [6,7]. For tear supplements containg HA, previous reports have shown that the viscoelasticity of the polysaccharide leads to an increase in tear stability and a consequent reduction in many of the symptoms of dry eye [8–10].

The viscoelasticity of HA-based products can vary significantly, depending on the molecular weight and concentration of the HA used, as well as the concentration of salts present due to interaction with the polyanionic HA [8,11,12]. Such variation in rheologic properties, such as viscoelasticity, can lead to differences in comfort and efficacy for a dry eye formulation [13]. Typical HA-based tear supplements have been a simple solution of high molecular weight, low concentration HA. However, by covalently crosslinking HA, such as the formulation documented herein, leads to a more viscoelastic material. This increase in viscoelasticity extends the contact time of the HA with the ocular surface and will thus allow for less frequent application, reducing the overall cost and burden on the patient, and in the case of dogs, the owner. The covalent HA crosslinking described here, acts in a different manner than the physical or ionic crosslinking occurring in solutions of simple high molecular weight HA.

The crosslinked modified HA, thiolated carboxymethyl HA (CMHA-S), used in the present study has previously been used in other formulations to treat skin and corneal wounds [14,15]. The hydrogel formulation used in this study was specifically developed as a tear supplement for the treatment of canine KCS. We have previously characterised the hydrogel rheologically to compare with non-crosslinked solutions of HA [16]. We also compared the ocular surface effects of this product to a previous study using a different tear replacement drop, evaluating tear production by use of the Schirmer tear test, conjunctival hyperaemia, ocular discharge and ocular irritation as determined by blink frequency and palpebral appertur narrowing [17]. Although the previous study demonstrated promising results, it was neither masked nor randomised, and the comparison of the products relied on two populations of KCS-affected dogs. Here we present the results of a study in which KCS-affected dogs were randomly assigned to treatment with either the CMHA-S product or a commercial tear



Williams et al., *PloS one* 9.6 (2014)

Therapieansatz Ersatz der Mucinphase

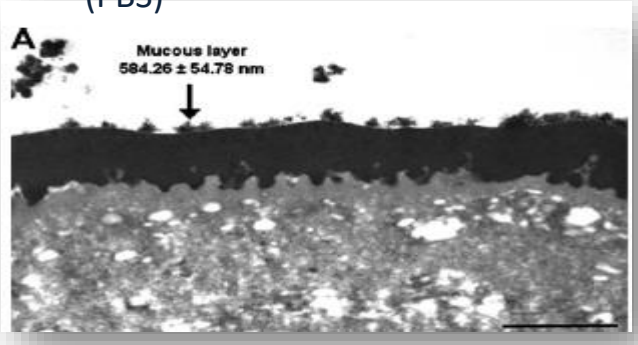
Beispiele:

- **Hydroxypropyl (HP)-Guar** (z.B. Systane® Hydration, Systane ® BALANCE)
- **Tamarindenextrakt** (z.B. Visine® intensiv)
- **Carbomere** (z.B. Corneregel®, Vidisic®, Visc ophthal®)

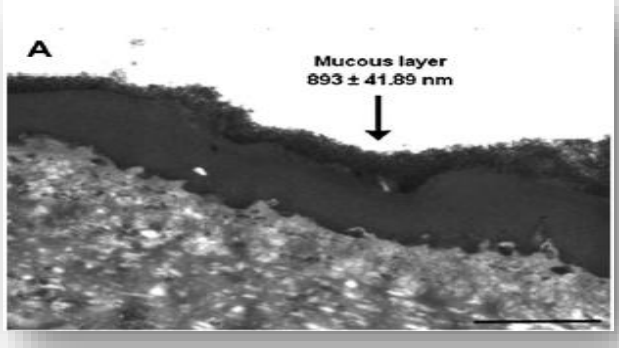
Ketelson H. et al. Effects of a Dual Polymer Artificial Tear Solution on Prolonged Protection, Recovery, and Lubricity in an In Vitro Human Corneal Epithelial Cell Model. ARVO 2014

HP-Guar erhöht die Dicke der Mucinschicht

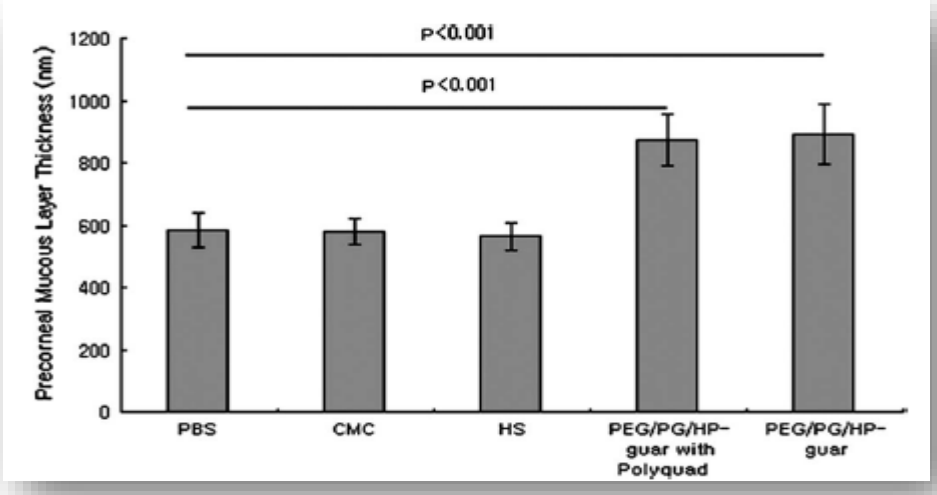
Kontrolle
(PBS)



HP-Guar



Kurzfristig: bereits nach 15 min erhöhte Mucin-Schichtdicke



Nach 7 Tagen Therapie (4x täglich):
HP-Guar erhöht die Mucinschicht-Dicke
Keine Veränderung nach Carboxymethylcellulose (CMC) oder Hyaluronsäure (HS) gegenüber der Kontrolle (PBS)

Sang-Woon Moon et al., The impact of artificial tears containing hydroxypropyl guar on mucous layer., Cornea 2010; 29(12), 1430-35

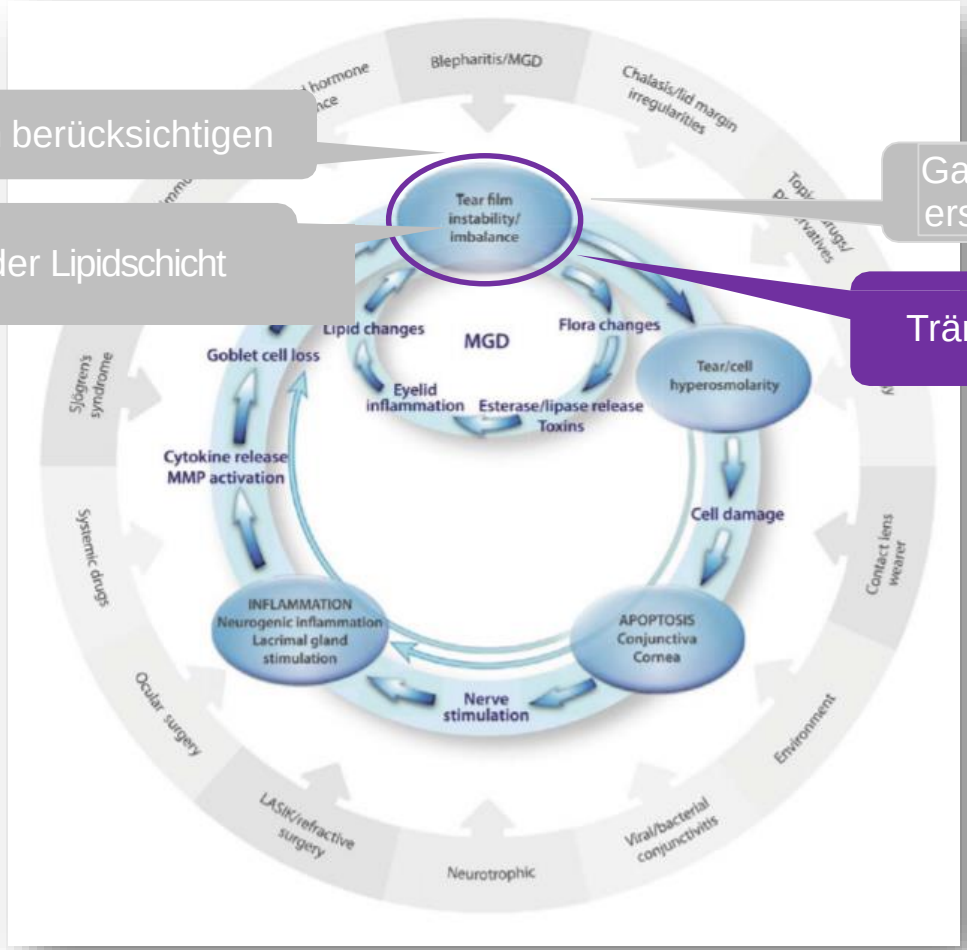
Unterschiedliche Behandlungsansätze

Umweltfaktoren berücksichtigen

Stabilisierung der Lipidschicht

Gabe von Tränen-ersatzmitteln (TEM)

Tränenretention

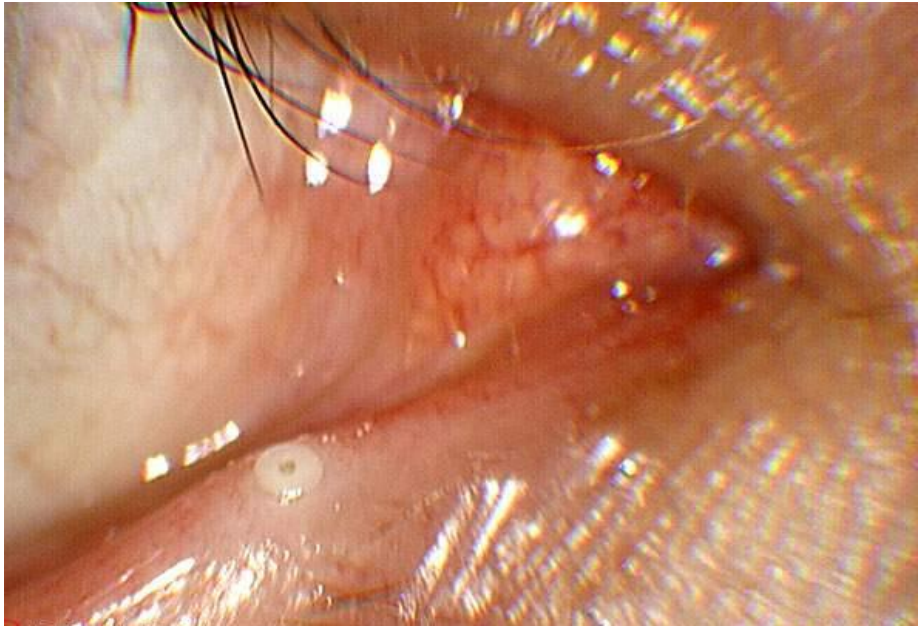


Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Therapieansatz Tränenretention

- beim **hypovolämischen** trockenen Auge
- bevorzugt: **passagerer Verschluß** der Tränenpünktchen

Punctum Plugs

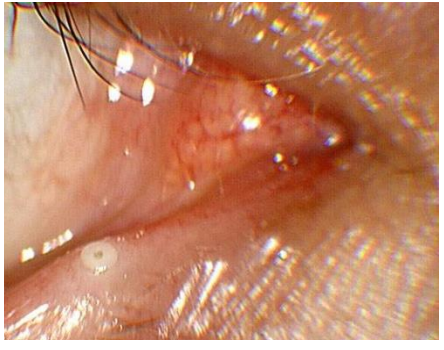


Therapieansatz Tränenretention

Table 4
Level 2 studies of punctal occlusion in dry eye disease.

Author	Subject group	N	Treatment duration (months)	Reported benefits	Comments
Balaram et al., 2001 [283]	Dry eye with plug	50	6	Improved symptoms	37% plug loss; more likely to lose plugs inserted in upper puncta
Kojima et al., 2002 [308]	Dry eye with silicone plug	51	21	Improved symptoms, epithelial damage	55.9% plug loss
Nava-Castaneda et al., 2003 [309]	Dry eye with collagen and silicone plug	61	2	Improved symptoms, vital staining	
Farrell et al., 2003 [310]	Dry eye with collagen plug	62	0.3	Improved symptoms, tear function	Benefit of occluding only lower puncta
Altan-Yaycioglu et al., 2005 [311]	Dry eye with collagen and silicone plug	24		Improved tear function	Similar results with both types
Miyata et al., 2006 [272]	Dry eye with atelocollagen plug	28	2	Improved tear function, vital staining, TBUT, Schirmer score	
Chen et al., 2007 [312]	Dry eye with Smart plug	54	13	Improved symptoms, vital staining	
Hirai et al., 2012 [270]	Dry eye with atelocollagen plug	37	2	Improved symptoms, ocular surface status	
Yung et al., 2012 [257]	Dry eye post-LASIK with plug	18	3	Improved symptoms, tear function	
Kaido et al., 2012 [252]	Short TBUT patients with plug	43	1	Improved symptoms, tear function, vital staining	
Shi et al., 2013 [313]	Dry eye with silicone plug	65	6	Improved symptoms, corneal staining, TBUT and Schirmer score	
Capita et al., 2015 [274]	Dry eye SS with hypromellose occlusion	38	2	Improved symptoms, corneal staining and Schirmer score	
Tong et al., 2016 [263]	Moderate dry eye with punctal plug	29	0.75	Improved symptoms, corneal staining	No changes in tear cytokines

LASIK - laser in-situ keratomileusis; N - number of subjects; SS – Sjögren syndrome; TBUT – tear break up time.



International Dry Eye Workshop. Ocul Surf 2007;5:108–52

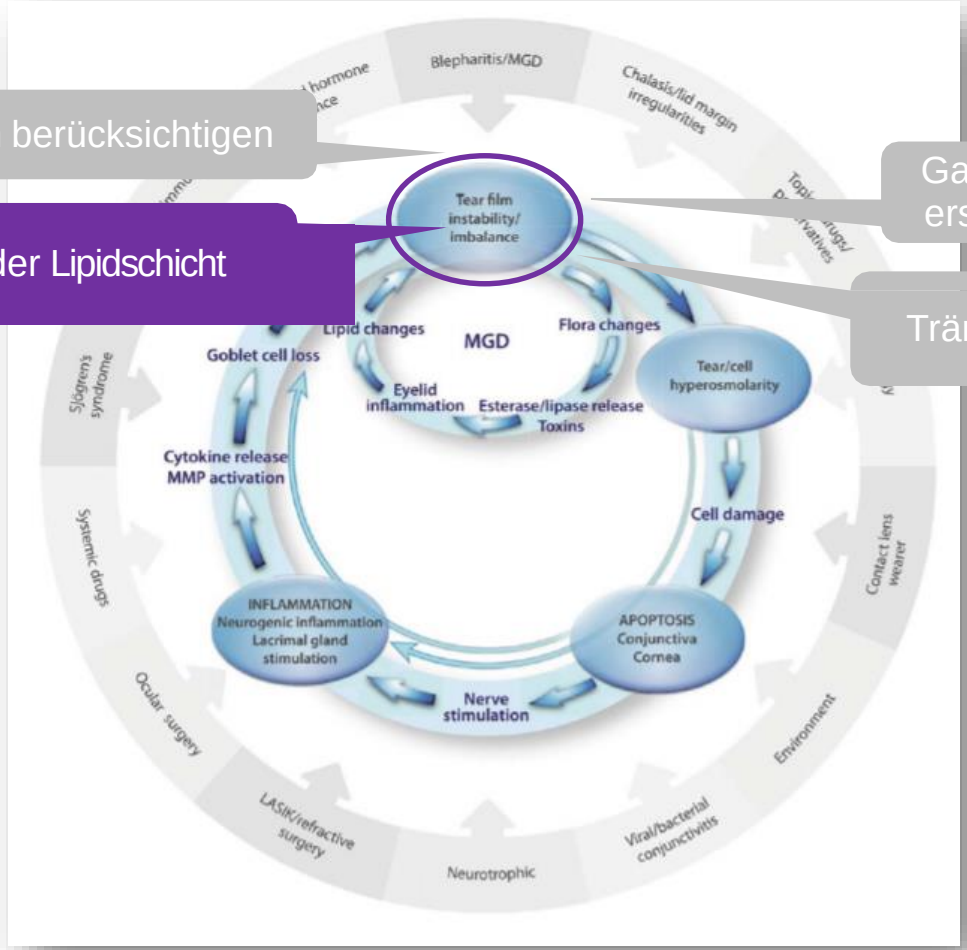
Unterschiedliche Behandlungsansätze

Umweltfaktoren berücksichtigen

Stabilisierung der Lipidschicht

Gabe von Tränen-ersatzmitteln (TEM)

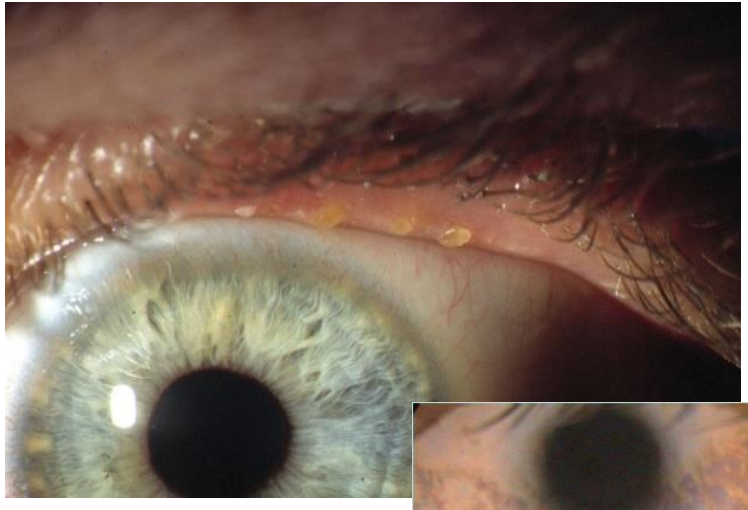
Tränenretention

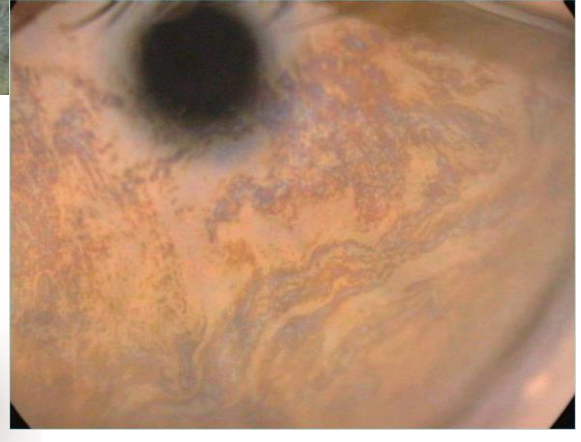


Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

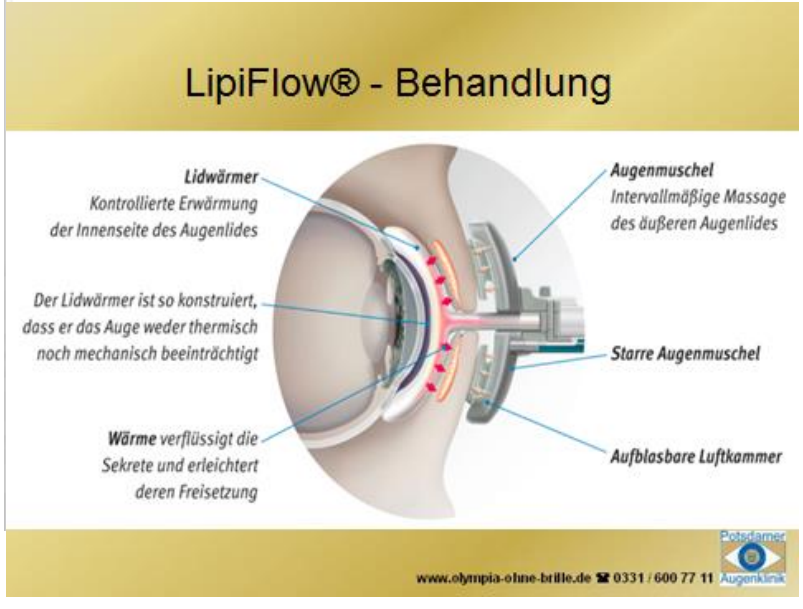
Therapieansatz Lipid-Störung oder MDD

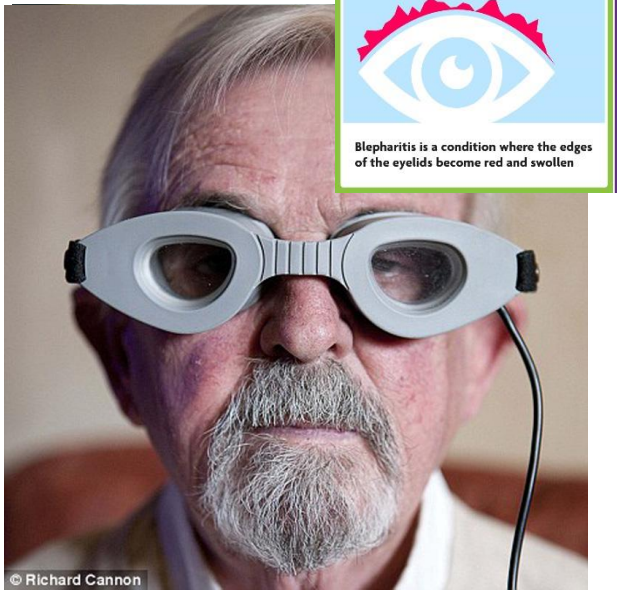
- **Phospholipide**
  (z.B. VisuEVO ®; Systane BALANCE ®; Tears again ®)
- **Rizinusöl**
  (z.B. Optive plus ®)
- **Triglyceride**
  (z.B. Artelac lipids ®; Visine ®)
- **Mineralöle**
  (z.B. Cationorm ®, Evotears ®)

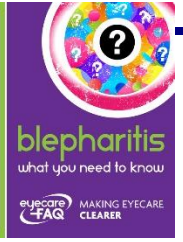




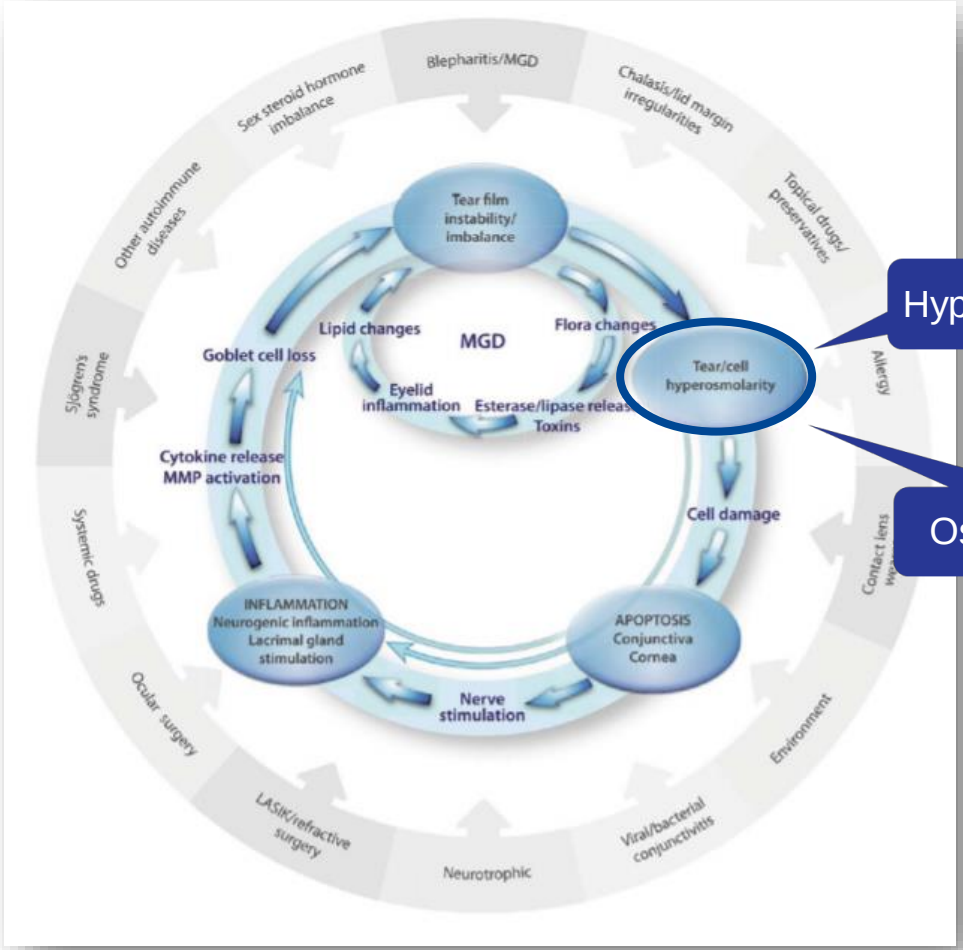
Therapieansatz Lipid-Störung oder MDD







Unterschiedliche Behandlungsansätze



Hypotone TEM

Osmoprotektiva

Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Therapieansatz Hypotone TEM/Osmoprotektion

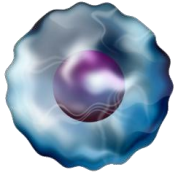
Osmoprotektiva werden

- von Zellen aufgenommen
- das Zellvolumen wiederhergestellt
- die Proteinfunktion stabilisiert

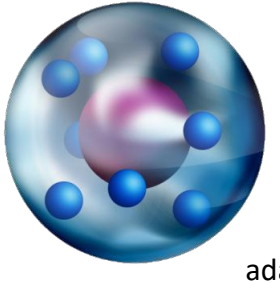
→ **ausbleibender Zellschaden**

Verhinderung Zelltod

Dehydrierte Zelle



Wiederhergestelltes Zellvolumen



Aufnahme **kompatibler Solute** (Osmoprotektion)

adaptiert nach Pleyer aus Strange et al. Adv Physiol Educ 2004

Therapieansätze für Hyperosmolarität:
Osmoprotektiva

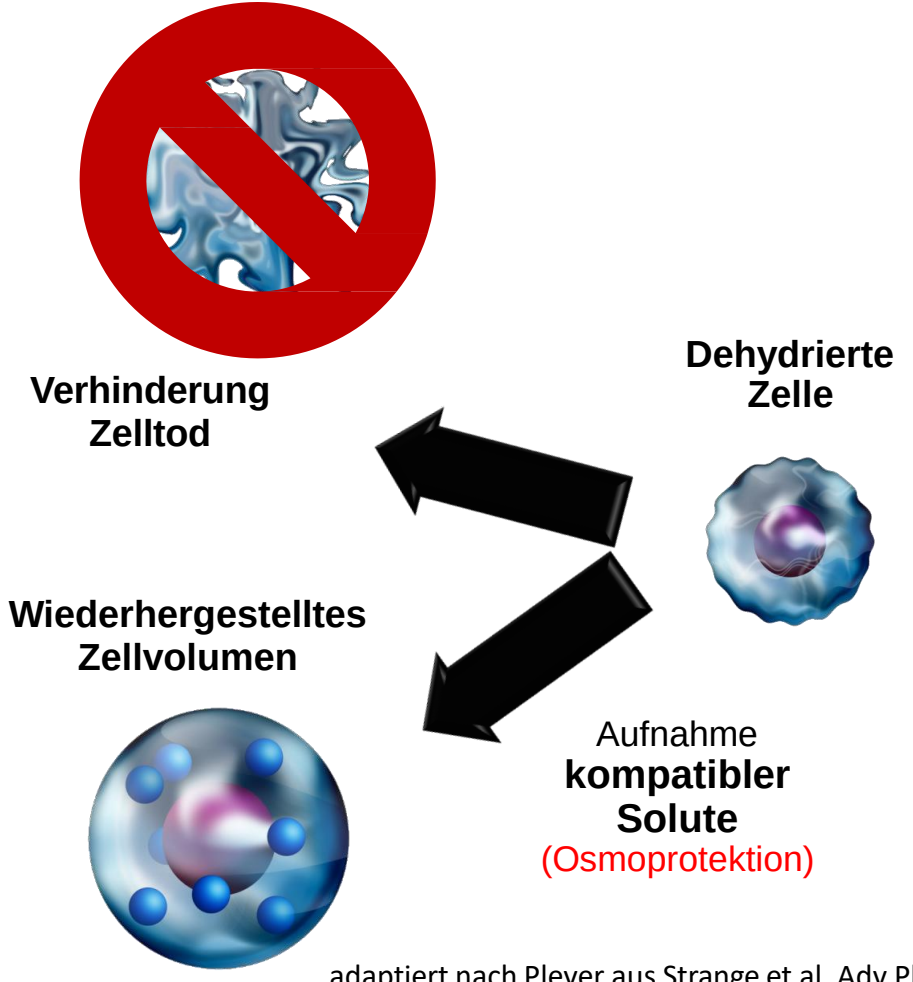
	Eigenschaften	Verminderung entzündungs-bedingter Signale?	Schutz der Zellen vor Hyperosmolarität/ Austrocknung?
Erythritol	• Kleines Polysaccharid, das durch Aquaglyceroporin-Kanäle transportiert wird • Stabilisiert Proteine • Kommt im Tränenfilm des Auges vor	☺	☺
Glycerol	• Polyol • Verlässt die Zelle schnell wieder		☺
L-Carnitin	• Aminosäure, die über OCTN2 in das Cytosol transportiert wird • Stabilisiert vermutlich die Proteinoberflächen • kommt in Tränen des Auges vor	☺	☺
Taurin	• Aminosäure • Kommt im Tränenfilm des Auges vor • Bietet bei vielen Tieren metabolischen Schutz • Weit verbreitet in tierischem Gewebe		☺
Trehalose	• Kleines Disaccharid, das in Hefe und Insekten als Osmoprotektant wirkt	☺	☺ (gegen Austrocknung)

aus Kiyosawa. Biochimica et Biophysica Acta 1991

Therapieansatz Hypotone TEM/Osmoprotektion

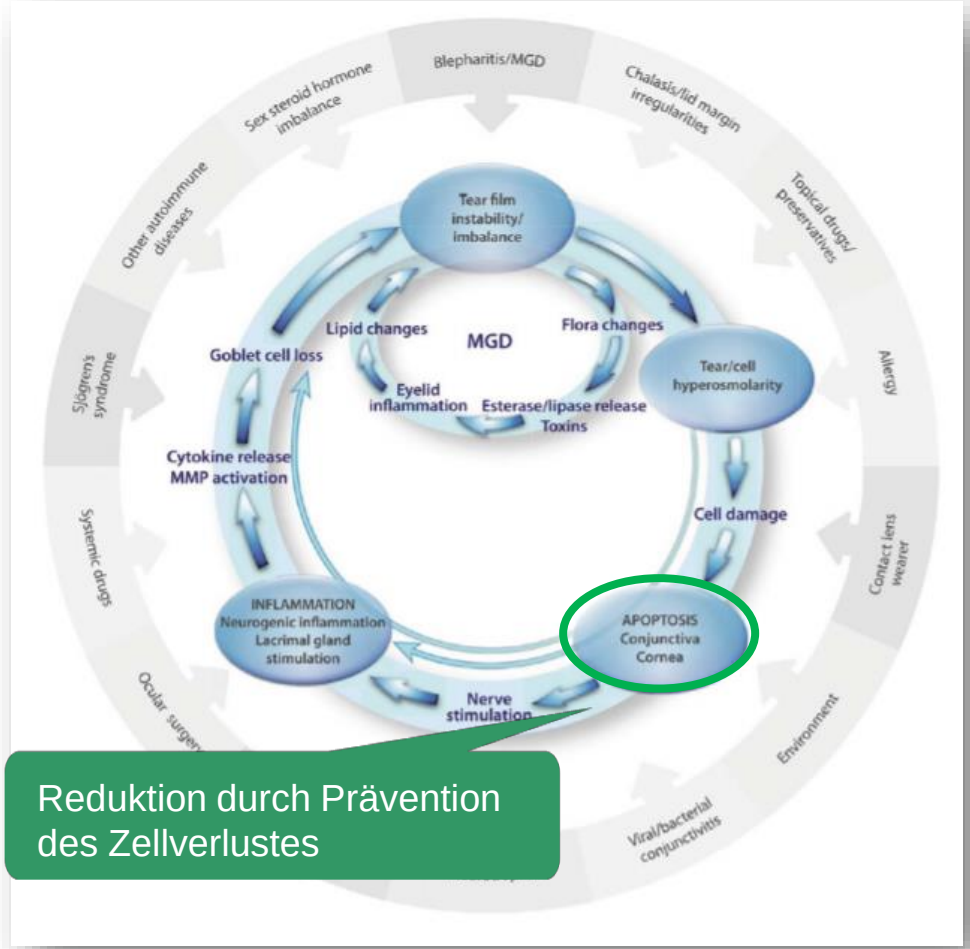
- **Hypotone TEM**
  (z.B. Thealoz Duo®;
  Hyabak®;
  Cationorm®)

- **Osmoprotektiva**
  (z.B. Thealoz Duo®
  → Trehalose
  z.B. Systane® BALANCE
  → Glycerol)
  z.B. Optive® PLUS
  → Glycerol, Erythritol



adaptiert nach Pleyer aus Strange et al. Adv Physiol Educ 2004

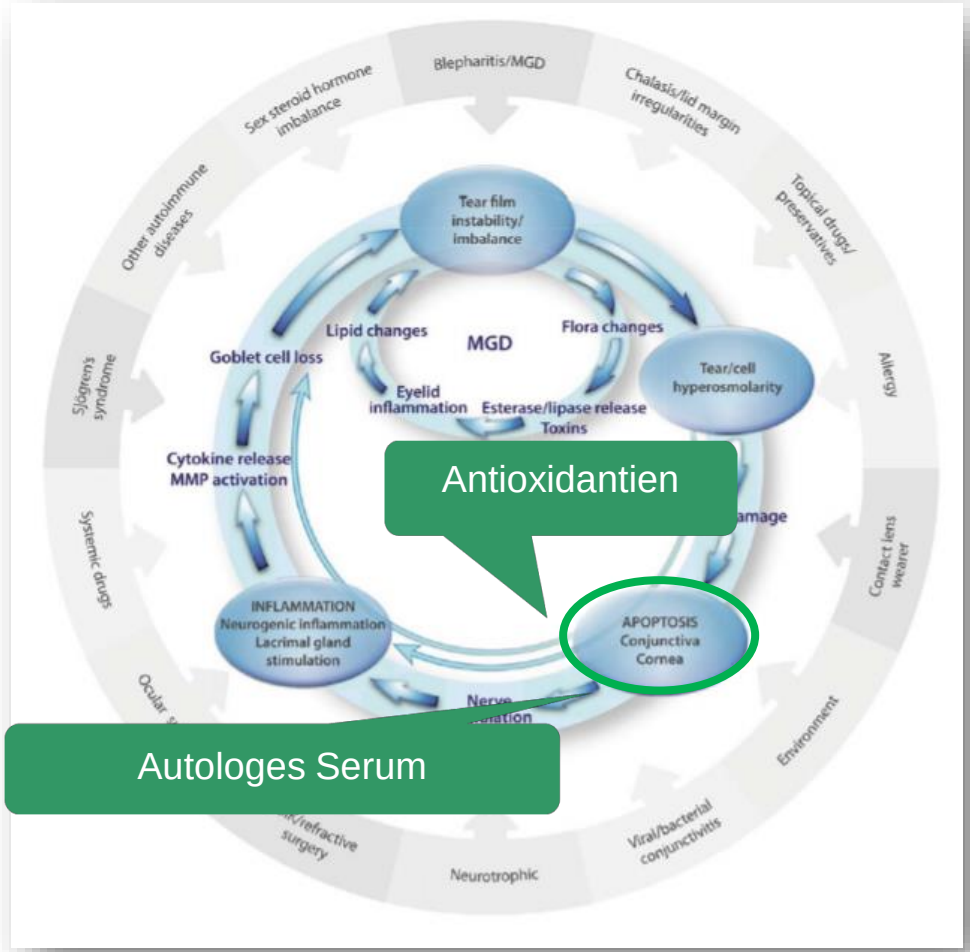
Unterschiedliche Behandlungsansätze



Reduktion durch Prävention des Zellverlustes

Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Unterschiedliche Behandlungsansätze

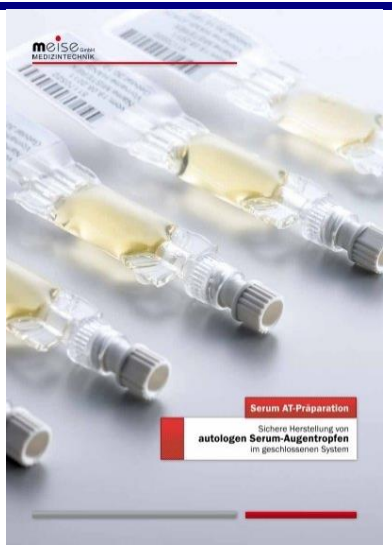


Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Behandlungsansatz: Autologes Serum

- Aufbau sehr ähnlich wie
  natürlicher Tränenfilm


123f.com



- **Autologes Serum**
  - ✓ wird mit NaCl auf ca. 20% verdünnt
    - TGF-ß dtl. höher im Serum
      → wirkt wachstumshemmend
  - ✓ im gefrorenen Zustand (-20°C) 3(-9) Monate haltbar
    - 1 Monat aufgetaut im Kühlschrank bei +4°C

- enthaltene Wachstumsfaktoren erhöhen
  - ✓ conjunktivales / korneales / nervales Zellwachstum
    - NGF (Nerve Growth Faktor)
      →Besserung der nervalen Problematik
  - ✓ Anzahl der Becherzellen
    - Muzinproduktion↑

Table 1 Comparison of the biochemical properties of normal, unstimulated human tears, and serum[51 52]

	Tears	Serum
pH	7.4	7.4
Osmolality (SD)	298 (10)	296
EGF (ng/ml)	0.2–3.0	0.5
TGF-β (ng/ml)	2–10	6–33
Vitamin A (mg/ml)	0.02	46
Lysozyme (mg/ml) (SD)	1.4 (0.2)	6
SIgA (μg/ml) (SD)	1190 (904)	2
Fibronectin (μg/ml)	21	205

EGF, epidermal growth factor; TGF-β, transforming growth factor beta; SIgA, surface immunoglobulin A.

Villatoro AJ et al. Int. J. Mol. Sci. **2017**, 18, 2264-2278

Behandlungsansatz: Antioxidantien

Wesentlicher Faktor in der Pathogense des DED:

- Oxidativer Stress
- wird durch Inflammation verstärkt
  - Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha

➢ **Therapeutischer Ansatz:**

Antioxidantien, wie Vitamin C, E oder Coenzym Q1

- ❖ z.B. VisuXL® AT, VisuGel® AT
- ❖ CoQun® AT

Mol Biotechnol (2007) 37:31–37
DOI 10.1007/s12033-007-0052-y

REVIEW

Bioenergetic and Antioxidant Properties of Coenzyme Q_{10}: Recent Developments

Gian Paolo Littarru · Luca Tiano

Published online: 1 August 2007

Abstract For a number of years, coenzyme Q (CoQ_{10} in humans) was known for its key role in mitochondrial bioenergetics; later studies demonstrated its presence in other subcellular fractions and in plasma, and extensively investigated its antioxidant role. These two functions constitute the basis on which research supporting the clinical use of CoQ_{10} is founded. Also at the inner mitochondrial membrane level, coenzyme Q is recognized as an obligatory co-factor for the function of uncoupling proteins and a modulator of the transition pore. Furthermore, recent data reveal that CoQ_{10} affects expression of genes involved in human cell signalling, metabolism, and transport and some of the effects of exogenously administered CoQ_{10} may be due to this property. Coenzyme Q is the only lipid soluble antioxidant synthesized endogenously. In its reduced form, $CoQH_2$, ubiquinol, inhibits protein and DNA oxidation but it is the effect on lipid peroxidation that has been most deeply studied. Ubiquinol inhibits the peroxidation of cell membrane lipids and also that of lipoprotein lipids present in the circulation. Dietary supplementation with CoQ_{10} results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoproteins to the initiation of lipid peroxidation. Moreover, CoQ_{10} has a direct anti-atherogenic effect, which has been demonstrated in apolipoprotein E-deficient mice fed with a high-fat diet. In this model, supplementation with CoQ_{10} at pharmacological doses was capable of decreasing the absolute concentration of lipid hydroperoxides in atherosclerotic lesions and of minimizing the size of atherosclerotic lesions in the whole aorta. Whether these protective effects are only due to the antioxidant properties of coenzyme Q remains to be established; recent data point out that CoQ_{10} could have a direct effect on endothelial function. In patients with stable moderate CHF, oral CoQ_{10} supplementation was shown to ameliorate cardiac contractility and endothelial dysfunction. Recent data from our laboratory showed a strong correlation between endothelium bound extra cellular SOD (ecSOD) and flow-dependent endothelial-mediated dilation, a functional parameter commonly used as a biomarker of vascular function. The study also highlighted that supplementation with CoQ_{10} that significantly affects endothelium-bound ecSOD activity. Furthermore, we showed a significant correlation between increase in endothelial bound ecSOD activity and improvement in FMD after CoQ_{10} supplementation. The effect was more pronounced in patients with low basal values of ecSOD. Finally, we summarize the findings, also from our laboratory, on the implications of CoQ_{10} in seminal fluid integrity and sperm cell motility.

Keywords Coenzyme Q10 · Mitochondrial bioenergetics · Cardiac contractility · Endothelial function · Lipoprotein peroxidation · Sperm cell motility

Introduction

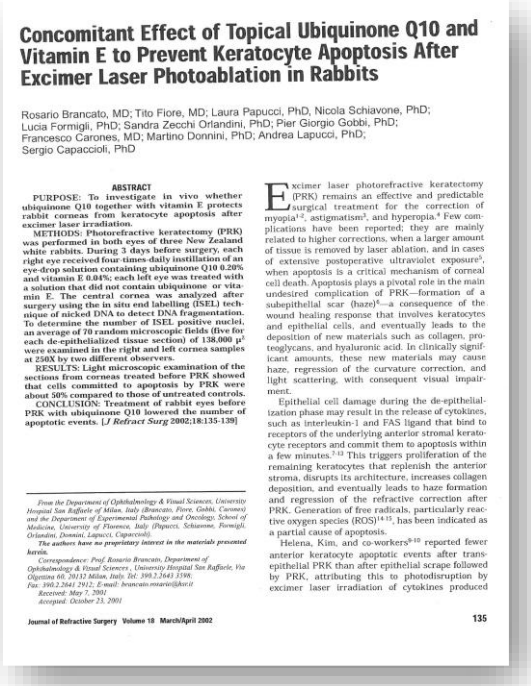
Coenzyme Q is a lipid with a wide distribution in nature and refers to a general structure composed of a nucleus, i.e. 2,3-dimethoxy-5-methylbenzoquinone, and, substituted at position 6 of this quinone, a side chain consisting of isoprene units (five carbons) all in trans configuration, and with one double bond. In human tissues by far the most abundant form of coenzyme Q is coenzyme Q_{10}, which has

G. P. Littarru (✉) · L. Tiano
Institute of Biochemistry, Polytechnic University of the Marche, Via Ranieri, Ancona 60131, Italy
e-mail: g.littarru@univpm.it

Littarru et al., Molecular Biotechnology 2007

Behandlungsansatz: Antioxidantien

Wesentlicher Faktor in der Reduktion der Apoptose



Concomitant Effect of Topical Ubiquinone Q10 and Vitamin E to Prevent Keratocyte Apoptosis After Excimer Laser Photoablation in Rabbits

Rosario Brancato, MD; Tito Fiore, MD; Laura Papucci, PhD, Nicola Schiavone, PhD; Lucia Formigli, PhD; Sandra Zecchi Orlandini, PhD; Pier Giorgio Gobbi, PhD; Francesco Carones, MD; Martino Donnini, PhD; Andrea Lapucci, PhD; Sergio Capaccioli, PhD

ABSTRACT

PURPOSE: To investigate in vivo whether ubiquinone Q10 together with vitamin E protects rabbit corneas from keratocyte apoptosis after excimer laser irradiation.

METHODS: Photorefractive keratectomy (PRK) was performed in both eyes of three New Zealand white rabbits. During 3 days before surgery, each right eye received four-times-daily instillation of an eye-drop solution containing ubiquinone Q10 0.20% and vitamin E 0.04%; each left eye was treated with a solution that did not contain ubiquinone or vitamin E. The central cornea was analyzed after surgery using the in situ end labelling (ISEL) technique of nicked DNA to detect DNA fragmentation. To determine the number of ISEL positive nuclei, an average of 70 random microscopic fields (five for each de-epithelialized tissue section) of 138,000 μ^2 were examined in the right and left cornea samples at 250X by two different observers.

RESULTS: Light microscopic examination of the sections from corneas treated before PRK showed that cells committed to apoptosis by PRK were about 50% compared to those of untreated controls.

CONCLUSION: Treatment of rabbit eyes before PRK with ubiquinone Q10 lowered the number of apoptotic events. [*J Refract Surg* 2002;18:135-139]

From the Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University Hospital San Raffaele of Milan, Italy (Brancato, Fiore, Gobbi, Carones) and the Department of Experimental Pathology and Oncology, School of Medicine, University of Florence, Italy (Papucci, Schiavone, Formigli, Orlandini, Donnini, Lapucci, Capaccioli).

The authors have no proprietary interest in the materials presented herein.

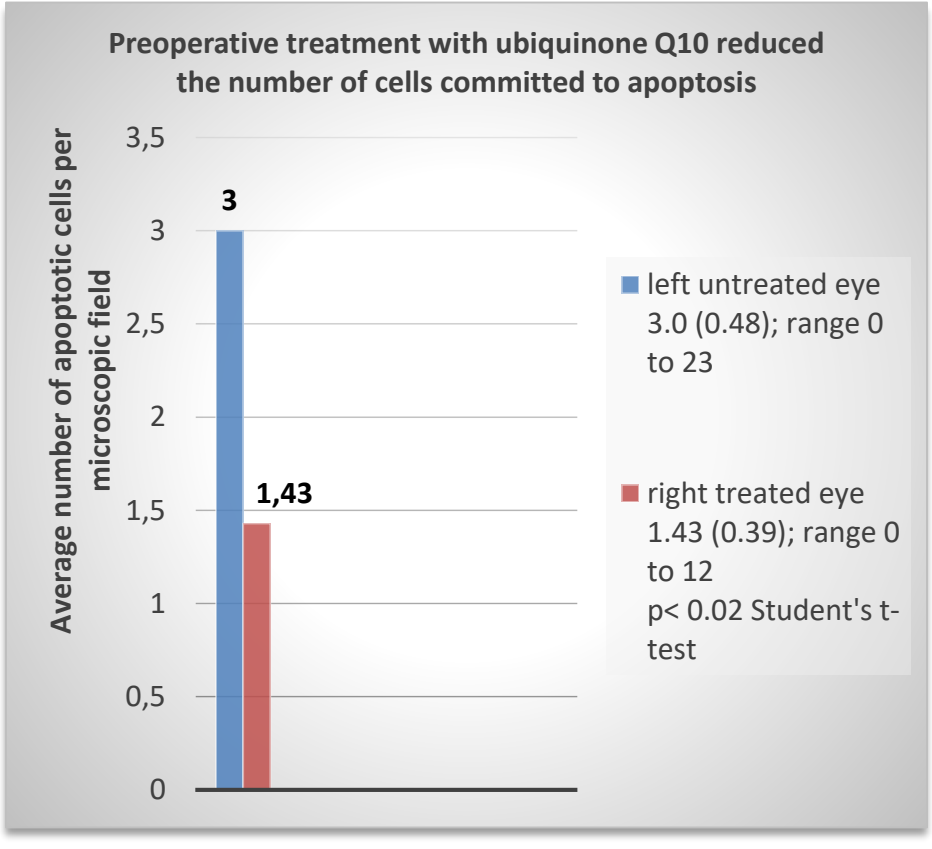
Correspondence: Prof. Rosario Brancato, Department of Ophthalmology & Visual Sciences, University Hospital San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milan, Italy. Tel: 390.2.2643 3398; Fax. 390.2.2641 2912; E-mail: brancato.rosario@hsr.it

Received: May 7, 2001
Accepted: October 23, 2001

Excimer laser photorefractive keratectomy (PRK) remains an effective and predictable surgical treatment for the correction of myopia[1,2], astigmatism[3], and hyperopia.[4] Few complications have been reported; they are mainly related to higher corrections, when a larger amount of tissue is removed by laser ablation, and in cases of extensive postoperative ultraviolet exposure[5], when apoptosis is a critical mechanism of corneal cell death. Apoptosis plays a pivotal role in the main undesired complication of PRK—formation of a subepithelial scar (haze)[6]—a consequence of the wound healing response that involves keratocytes and epithelial cells, and eventually leads to the deposition of new materials such as collagen, proteoglycans, and hyaluronic acid. In clinically significant amounts, these new materials may cause haze, regression of the curvature correction, and light scattering, with consequent visual impairment.

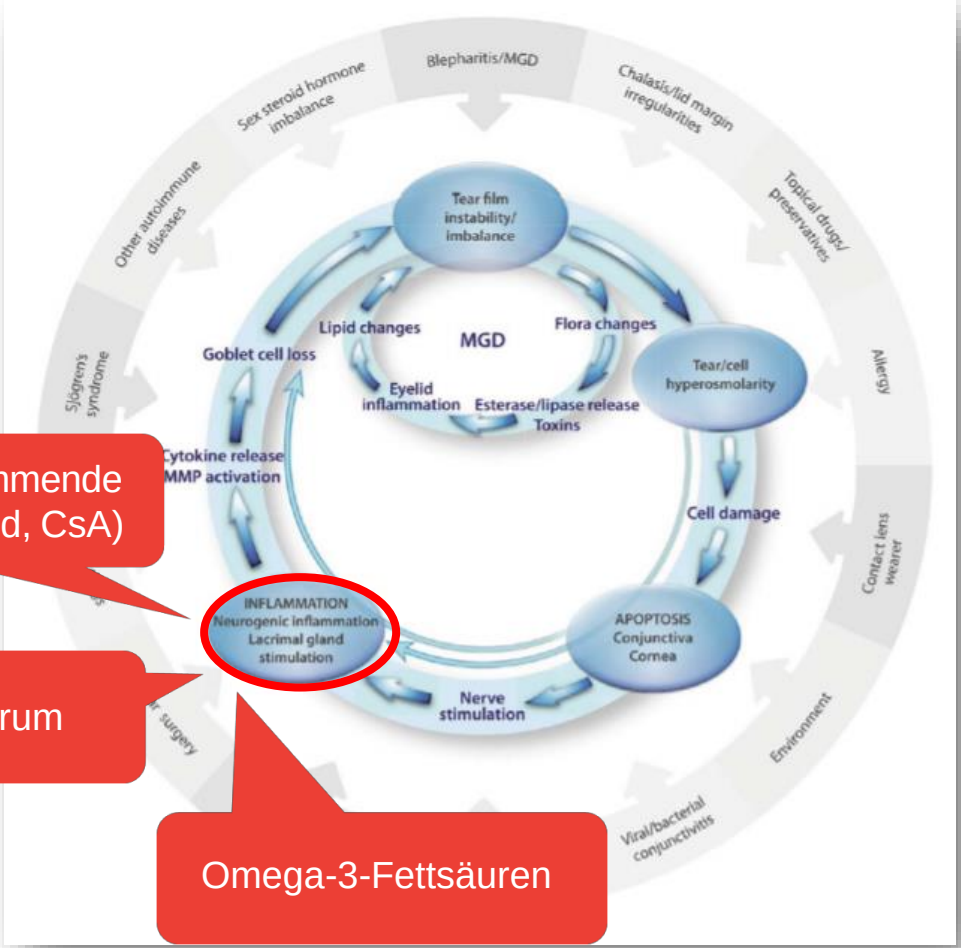
Epithelial cell damage during the de-epithelialization phase may result in the release of cytokines, such as interleukin-1 and FAS ligand that bind to receptors of the underlying anterior stromal keratocyte receptors and commit them to apoptosis within a few minutes.[7-12] This triggers proliferation of the remaining keratocytes that replenish the anterior stroma, disrupts its architecture, increases collagen deposition, and eventually leads to haze formation and regression of the refractive correction after PRK. Generation of free radicals, particularly reactive oxygen species (ROS)[14,15], has been indicated as a partial cause of apoptosis.

Helena, Kim, and co-workers[9,10] reported fewer anterior keratocyte apoptotic events after transepithelial PRK than after epithelial scrape followed by PRK, attributing this to photodisruption by excimer laser irradiation of cytokines produced



Brancato et al. J Refractive Surgery 2014

Unterschiedliche Behandlungsansätze



Entzündungshemmende Therapie (Steroid, CsA)

Autologes Serum

Omega-3-Fettsäuren

Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

Behandlungsansatz: Omega-3-Fettsäuren

Wirkung:

- antientzündlich, neuroprotektiv,
  antikoagulierend, antihypertensiv

- optimale Wirkung nur, wenn Verhältnis von
  Omega-6-Fettsäuren : Omega-3-Fettsäuren = 4:1
  - westliche Welt: 15:1

➢ **bei MDD:** durch Omega-3-FS →
Schmelzpunkt der Lipide niedriger

*Giannaccare G et al. Cornea 2019, 38: 65–573

Behandlungsansatz: Omega-3-Fettsäuren

DREAM-Studie*

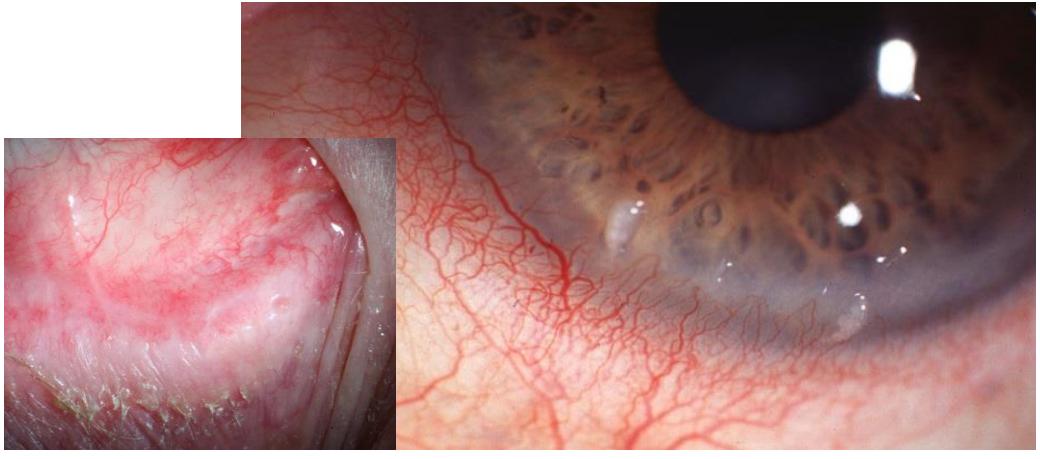
Dry Eye Assessment and Management Research Group:

- 349 Patienten mit leichtem bis moderatem Dry Eye Syndrom
- RCT-Studie* konnte **keine signifikante Verbesserung** von Omega-3-Fettsäuren (Leinsamen) im Vergleich zu Olivenöl zeigen
- **jedoch:** pflanzliche FS kurzkettiger als tierische (Fisch) → **Wirkverlust**

*Macsai et al. N Engl J Med 2018; 378(18):1681-1690

Therapieansatz Entzündung

- **Steroide**
  z.B.Loteprednol,
  Hydrocortison



- **Calcineurininhibitoren**
  z.B.CsA 0,05-2%,
  Tacrolimus 0,03-0,1%

- **Azithromycin topisch**
  z.B. Azyter®

- **Tetracycline system.**
  Oraycea ® 40mg/d (slow release)

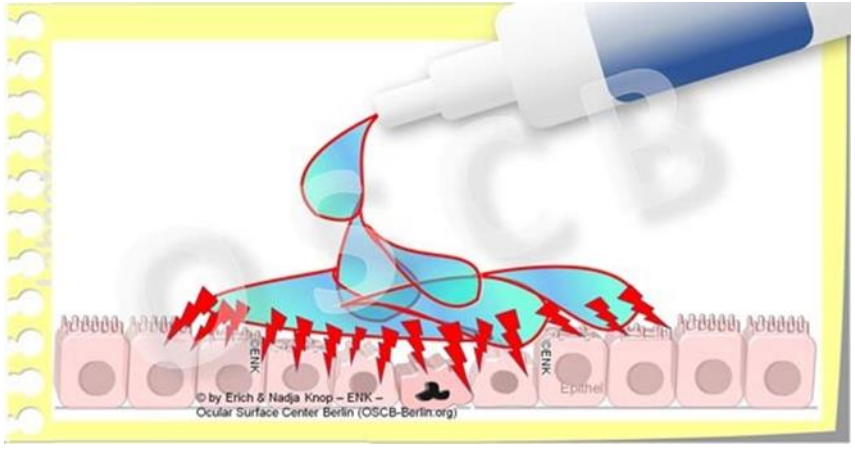
TFOS DEWS II The Ocular Surface, Volume 15, Issue 3, 2017

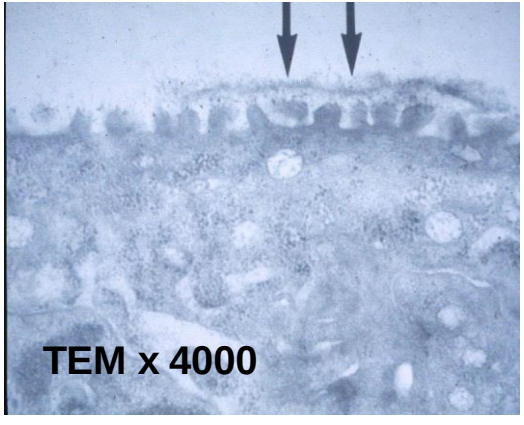
Cave: Konservierungsmittel → Entzündung

Bindehautepithel nach **Benzalkoniumchlorid**

➢ Verstärkung

der Oberflächenentzündung





weitere/zukünftige Therapieansätze

➢ Lifitegrast *

- ❖ Xiidra® AT (2x/d), Shire/Takeda Pharm. Company, Japan
- ❖ **antiinflammatorische Eigenschaften (T-Zell-Inhibitor)**
- ❖ FDA approved seit 2016 / Novartis nimmt EMA-Zulassungsantrag 2020 zurück

beye.com

➢ Diquafosol

- ❖ Diquas® AT 3% (6x/d), Firma Santen, Japan
- ❖ Agonist P2Y2 Purin Rezeptor →
- ❖ **verbessert Muzin- und Tränenflüssigkeitsproduktion**
- ❖ zugelassen seit 2010: Japan, Thailand, Vietnam

santen.com

➢ Rebamipide

- ❖ Mucosta Ophthalmic Suspension® 2%UD, Otsuka Pharmaceutical, Japan
- ❖ kommt aus der Gastroenterologie
- ❖ **Verbesserung Muzinproduktion Conjunktiva durch Erhöhung der Anzahl der Becherzellen** &
- ❖ **antiinflammatorische Eigenschaften**
- ❖ zugelassen in Japan seit 2012

otsuka.co.jp

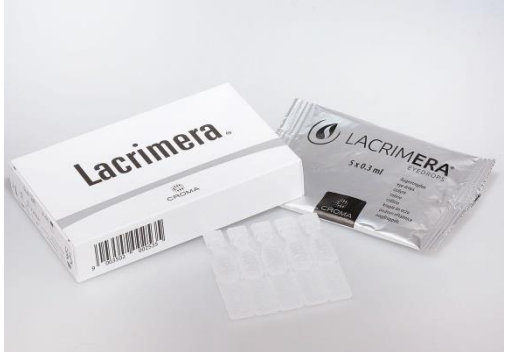
*Holland EJ et al. Ophthalmology 2017

weitere/zukünftige Therapieansätze

➢ Chitosan-*N*-Acetylcystein*

- ❖ Lacrimera® AT, CROMA PHARMA, Österreich
- ❖ 1Tropfen/d für 5 Tage – 3 wöchige Wirkung
- ❖ **Ersatz der Mucinphase** durch Biopolymere
- ❖ seit 2019 als Medizinprodukt in Österreich erhältlich

German-innovation-award.de

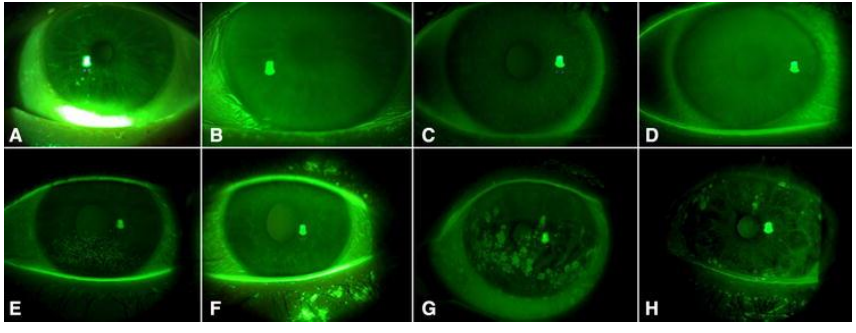


➢ DNase

- ❖ DNase AT 0,1% (4x/d), Pulmozyme ®, Firma Roche
- ❖ aktuell Phase I/Phase II (GvHD gestoppt wg. Corona)
- ❖ **Reduktion von inflammationsförderndem Zelldebris durch Abbau der extrazellulären DNA**

➢ Akkupunktur

- ❖ Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan
- ❖ **Verbesserung BUT / OSDI / Visus**
- ❖ RCT: Sham- versus Laser-Akkupunktur



*Messina et al. 2019 International Ophthalmology 39(3):693–696

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassung

- ***Trockenes Auge*** – häufige Erkrankung variabler Ausprägung

  - Auslöser meist **Tränenfilminstabilität**:
    wässriges Defizit und/oder **Lipid-Störung**

- Multifaktoriell bedingt → **„Circulus vitiosus“** interagierender Faktoren stellt die wichtigsten Mechanismen dar:

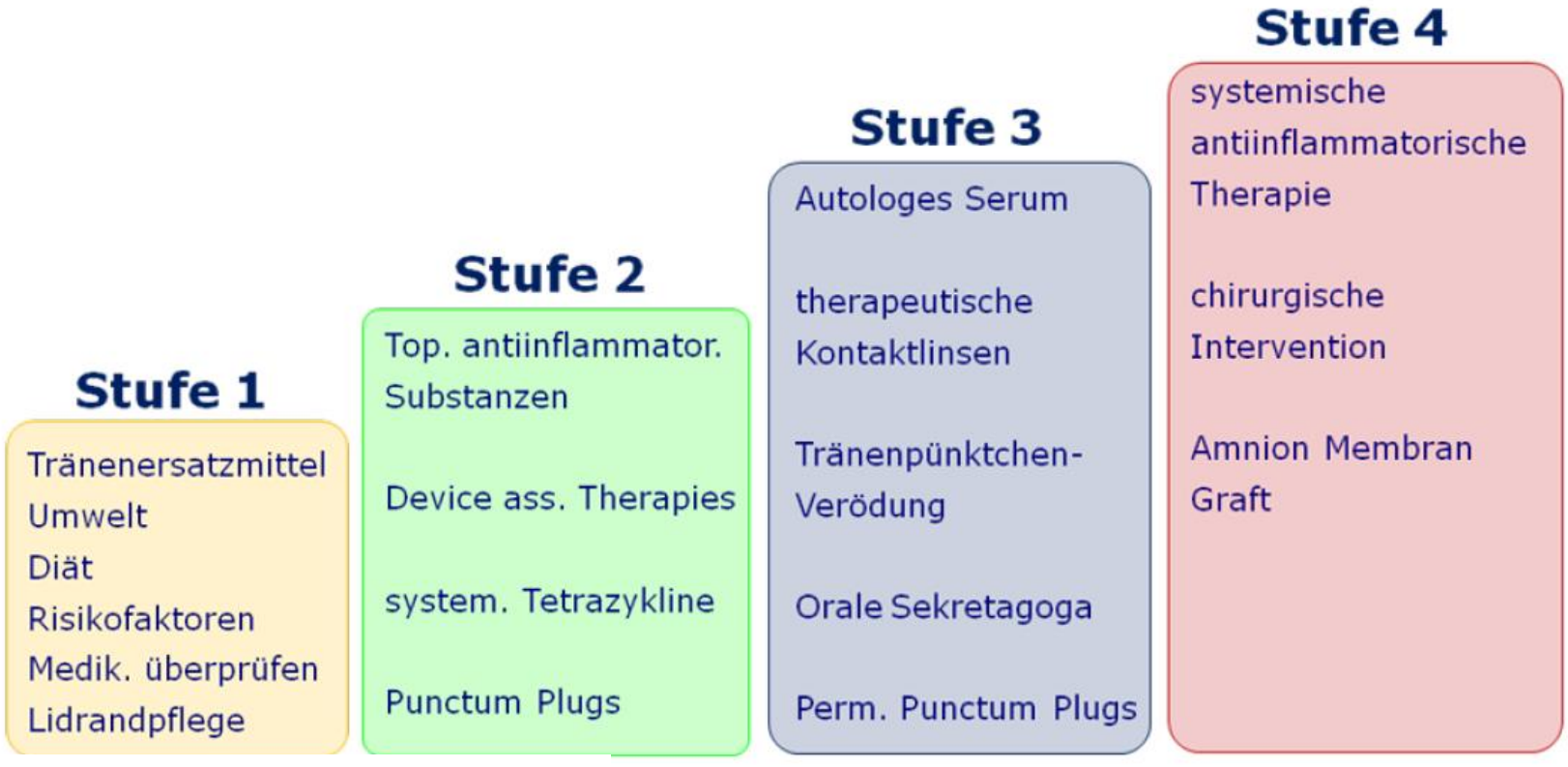
Schlüsselmechanismen des Trockenen Auges

1. Instabilität des Tränenfilms
2. Tränen-Hyperosmolarität
3. Apoptose
4. Nervenstimulation
5. Entzündung

Die Therapie muss an den zentralen Mechanismen ansetzen!

Baudouin et al. J Fr Ophthalmol 2007

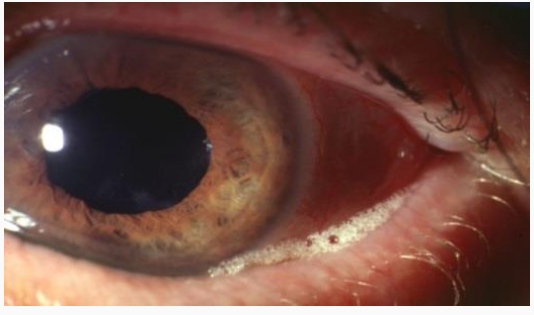
Zusammenfassung



Leitlinie DOG/BVA 2019 Sicca-Syndrom

Zusammenfassung

Zusätzliche Therapieoptionen bei Meibomdrüsen-Dysfunktion:



- lipidhaltige TEM
- lokale oder systemische Tetrazyklinderivate
  - lokal: Azithromycin
  - systemisch: Doxycyclin 40mg/d (slow release)
- thermisch-mechanische Behandlung (manuell oder geräteassistiert) bestehend aus Wärmeapplikation, Massage und Reinigung der Lidkanten

Leitlinie DOG/BVA 2019 Sicca-Syndrom

Vielen Dank!