

Aus der Klinik für Augenheilkunde des
Universitätskrankenhauses Hamburg – Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard

**Systemische Immunsuppression bei Patienten mit
rheumatischem Hornhautulcus**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christian Lund
aus Rostock

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 28.06.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der / die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Engelmann

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Fiedler

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Neuber

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie und Physiologie der Hornhaut.....	1
1.2	Pathologische Veränderungen der Hornhaut.....	3
1.2.1	Keratitis.....	4
1.3	Rheumatoide Arthritis.....	7
1.4	Hornhautulcus bei rheumatoider Arthritis.....	9
1.5	Immunsuppressive Therapie bei Hornhautrekrankungen.....	11
1.5.1	Glukokortikoide.....	13
1.5.2	Azathioprin.....	14
1.5.3	Methotrexat.....	15
1.5.4	Cyclophosphamid.....	17
1.5.5	Cyclosporin A.....	18
1.5.6	FK 506 (Tacrolimus).....	20
1.5.7	Monoklonale Antikörper.....	21
1.5.8	Mycophenolat Mofetil.....	22
1.6	Operationen beim rheumatischen Hornhautulcus (Keratoplastik, Amniondeckung).....	24
1.6.1	Amnionmembran-Transplantation.....	24
1.6.2	Keratoplastik.....	26
1.7	Problemstellung.....	27
2.	Patienten und Methoden.....	28
2.1	Patientenkollektiv.....	28
2.2	Erhebung der Untersuchungsdaten.....	28
2.2.1	Anamnese.....	28
2.2.2	Befunde und Diagnose(n).....	30
2.2.3	Auswahlkriterien für die Erfassung der jeweiligen Behandlungstermine.....	31
2.2.4	Fragebogen an den jeweiligen Hausarzt und oder Internisten.....	31
2.3	Datenerfassung.....	31
2.3.1	Eingabeformular für die Daten aus der Patientenakte.....	31
2.3.2	Eingabeformular für die Daten der Fragebögen an die Hausärzte und oder Internisten.....	32
2.4	Datenauswertung.....	32
2.4.1	Datenbank und Tabellenkalkulation.....	32
2.4.2	Statistik.....	32
3.	Ergebnisse.....	33
3.1	Fallzahlen.....	33
3.1.1	Alle Patienten.....	33
3.1.2	MMF-Patienten.....	33
3.1.3	Nicht-MMF-Patienten.....	34
3.2	Anamnese zu Allgemeinerkrankungen.....	34

3.3	Anamnese zu Augenerkrankungen.....	34
3.3.1	Begleiterkrankungen des erkrankten Auges.....	35
3.3.2	Augenoperationen	35
3.3.2.1	Keine Operation	35
3.3.2.2	1x operiert	36
3.3.2.3	2x operiert	36
3.3.2.4	3x operiert	37
3.3.2.5	4x operiert	38
3.3.2.6	5x operiert	39
3.3.2.7	6x operiert	40
3.4	Medikation	50
3.4.1	Lokale Therapie.....	50
3.4.2	Systemische Immunsuppression	52
3.5	Stationäre Aufenthalte.....	54
3.5.1	Stationäre Aufenthalte aller Patienten.....	55
3.5.2	Stationäre Aufenthalte der MMF-Patienten	59
3.5.3	Stationäre Aufenthalte der Patienten, die nicht mit MMF behandelt wurden...	63
3.6	Visus und Epithelbefund zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.....	71
3.7	Auswertung der Fragebögen an die Hausärzte und Internisten.....	74
4.	Diskussion	76
4.1	Erhebungsumfang und Patienten.....	76
4.2	Zu den Behandlungsmöglichkeiten beim rheumatischen Hornhautulcus	78
4.2.1	Medikamentöse Therapie	78
4.2.2	Kombinierte medikamentöse und operative Therapie	79
4.3	Zu den Operationsmöglichkeiten	87
4.3.1	Amnionmembran.....	87
4.3.2	Keratoplastik	88
4.3.3	Gore-Tex®-Patch-Aufnäher.....	90
4.4	Zu den durchgeführten Operationen	91
4.5	Zu den stationären Aufenthalten	92
4.6	Zum Visus und Epithelbefund zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.....	92
4.7	Schlussfolgerungen	94
4.8	Fallbeschreibungen.....	95
5.	Zusammenfassung.....	101
6.	Literaturverzeichnis.....	102
7.	Anhang	107

1. Einleitung

Bei verschiedenen Formen rheumatischer Erkrankungen kann es zu Manifestationen am Auge kommen. Kinder mit rheumatoider Polyarthrits weisen dann beispielsweise häufig eine Uveitis, d.h. eine Entzündung des Augenninneren auf, während bei älteren Patienten ein so genanntes „steriles Hornhautulcus“ entstehen kann.

Ein Hornhautulcus kann entweder infektiös, d.h. durch Bakterien, Viren oder Pilze oder nicht infektiös z.B. bei mechanischer Reizung durch eine Trichiasis, bei der die Wimpern ständig über die Hornhaut scheuern, hervorgerufen werden.

Das rheumatische Hornhautulcus hat ebenfalls eine nicht infektiöse Ursache. Hierbei kommt es zu einem chronisch verlaufenden Verlust des Hornhautstromas mit Ausdünnung der Hornhaut im Randbereich und in der Folge zu einem tiefen Geschwür, das im Endstadium perforiert. Dieser Prozess läuft schleichend und ist mit wenig Schmerzen und auch wenig Entzündungszeichen verbunden. Im Akut-Stadium hilft nur eine notfallmäßig durchgeführte Hornhauttransplantation. Auch nach diesem Eingriff sind Wundheilungsstörungen und Rezidive sehr häufig. Eine Lokaltherapie ist weder präventiv noch postoperativ sehr wirksam, und die Krankenhausaufenthalte dieser Patienten sind meist langwierig. Die systemische Immunsuppression wurde von Seiten der Internisten wegen des oft hohen Patientenalters und der zumeist nicht mehr im Vordergrund stehenden Gelenkproblematik häufig abgelehnt. Aus augenärztlicher Sicht hat sich jedoch in den vergangenen Jahren gezeigt, dass eine konsequente systemische Immunsuppression die Abheilung des Hornhautulcus beschleunigen, sowie eine notfallmäßige Hornhauttransplantation verhindern kann und das Wohlbefinden der Patienten verbessert.

1.1 Anatomie und Physiologie der Hornhaut

Die Hornhaut ist wie ein Uhrglas keilförmig in die Lederhaut eingesetzt, und ihre etwa einen Millimeter breite Übergangszone wird als Limbus corneae bezeichnet. An dieser Stelle geht an der Vorderseite außerdem das Epithel der Konjunktiva in das Epithel der Kornea über. Der normale Durchmesser der Hornhaut beträgt beim Erwachsenen 10-12 mm, wobei der horizontale Durchmesser meist etwas größer ist als der vertikale. Sie hat eine meniskusartige Form, da sie im Zentrum eine Dicke von etwa 0,6 mm und in der Peripherie von etwa 1,0 mm aufweist [65].

Die Hornhaut ist von außen nach innen aus folgenden fünf Schichten aufgebaut:

Epithelium anterius,
Bowman-Membran,
Stroma,
Descemet-Membran,
Endothel.

Das (vordere) Epithel der Kornea ist mehrschichtig (5-6 Zellagen), platt und unverhornt. Es verfügt über eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit und vermag sich bei kleinen Läsionen innerhalb von wenigen Stunden neu zu bilden. Unter dem Epithel liegt eine etwa 30 µm dicke, homogene Schicht, die Bowman-Membran. Sie besteht aus feinsten, sich wahllos kreuzenden kurzen Kollagenfasern und feinen Fibrillen sowie einer dichten Interzellulärsubstanz; die Schicht ist zellfrei und trägt wesentlich zur Stabilität und Festigkeit der Kornea bei. Darunter befindet sich das etwa 0,5 mm dicke Stroma der Kornea. Es wird von Lamellen paralleler Kollagenfaserbündel gebildet, die die ganze Länge der Kornea durchziehen und sich zweidimensional rechtwinklig kreuzen. Zwischen den Schichten kommen Stromazellen (Keratozyten) vor, deren Fortsätze wie Schmetterlingsflügel abgeplattet sind. Zellen und Fasern des Stromas sind in eine amorphe Grundsubstanz eingebettet, die sich vornehmlich aus sauren Keratoglykosaminoglykanen – im wesentlichen Keratansulfat und Chondroitinsulfat – zusammensetzt. Diese gewährleisten eine hohe Wasserbindungsfähigkeit und damit die Lichtdurchlässigkeit der Kornea. Unter dem vorderen Hornhautepithel verlaufen im Stroma einige sensible Nervenfasern. Gefäße kommen dagegen in der Kornea nicht vor; ihre Ernährung erfolgt durch Diffusion aus den Gefäßen der Umgebung und der Flüssigkeit der vorderen Augenkammer. Dennoch sind im Stroma Makrophagen und wandernde lymphatische Zellen nachweisbar [27].

Ist bei einem kornealen Defekt das Hornhautstroma beteiligt, erfolgt eine Defektheilung mit Narbenbildung, die das Sehen beeinträchtigt [65].

Die Descemet-Membran entspricht einer Basalmembran. Sie befindet sich zwischen dem Stroma der Kornea und dem Endothel. Ihre Dicke, die mit dem Alter zunimmt, beträgt durchschnittlich 10 µm. Sie besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, die ein dreidimensionales Netzwerk zarter Kollagenfibrillen enthält [27]. Interfibrillär sind Proteoglykane eingelagert, die mit ihrer konstanten Molekülgröße für einen gleich bleibenden Abstand zwischen den Kollagenfibrillen sorgen und Wasser binden können.

Das Hornhautendothel besteht aus einer einschichtigen Lage von hexagonalen Zellen [65]. Diese haben Organellen, die für den aktiven Transport und für die Synthese von Sekretweiß charakteristisch sind, das der Erhaltung der Descemet-Membran dient. Wesentlich für die Aufrechterhaltung der Durchsichtigkeit der Kornea ist die Konstanz ihres Wassergehaltes. In der gesunden Hornhaut halten sich die Kräfte der Hydratation (passives Einströmen von Wasser in die Kornea) und der Dehydratation (aktiver Transport von Wasser nach außen) das Gleichgewicht. Von besonderer Bedeutung für dieses Gleichgewicht ist die im Korneaendothel lokalisierte Natrium-Kalium-ATPase (Ionenpumpe), die durch ihren aktiven Elektrolyttransport – auch gegen den hohen Flüssigkeitsdruck in der vorderen Augenkammer – aus dem Stroma Wasser eliminiert [27].

Ist eine der beiden Grenzschichten – also Epithel oder Endothel – geschädigt, kommt es nicht selten zu einem erheblichen Hornhautödem. Das Epithel wirkt darüber hinaus als Infektionsschanke und verhindert das Eindringen der Tränenflüssigkeit. Es ist hydrophob und wird erst durch die Benetzung durch das von den Becherzellen der Bindehaut gebildete Muzin hydrophil [65].

1.2 Pathologische Veränderungen der Hornhaut

Bei chronischen Schäden der oberflächlichen Hornhaut wachsen Bindehautgefäße in das subepitheliale Stroma ein, zuweilen liegen die Gefäße auch intraepithelial. Sie sind ziegelrot und unregelmäßig baumastförmig verzweigt. Es handelt sich um eine oberflächliche Vaskularisation. Die tiefe Vaskularisation kommt bei tiefen parenchymatösen Hornhautprozessen vor. Ihre Gefäße stammen von den vorderen Ziliararterien, sind purpurrot, gerade gestreckt (besenreiserartig), wenig verzweigt und tauchen unmittelbar am Limbus auf. Nicht selten werden gemischte Vaskularisationen angetroffen.

Beim Pannus corneae greifen die Bindehautgefäße in breiter Front auf die Hornhaut über. Dies tritt gelegentlich im Gefolge einer schweren chronischen Entzündung, z.B. beim Trachom, oder einer degenerativen Erkrankung auf.

Befindet sich ein größerer Substanzdefekt in der Hornhaut, der bis zur Descemet-Membran reicht, wölbt sich diese aufgrund ihrer enormen Elastizität nach außen

(Descemetozele); dann besteht akute Perforationsgefahr. Im Gegensatz zur Bowman-Membran ist die Descemet-Membran regenerationsfähig [65].

1.2.1 Keratitis

Entzündliche Erkrankungen des äußeren Auges (Lider, Konjunktiva und Kornea) gehören zu den häufigsten Ursachen, weswegen Patienten einen Augenarzt konsultieren. Häufig liegt in den Situationen eine Hornhautbeteiligung vor. Einige Keratitisformen können progressiv verlaufen, zur Hornhautperforation führen und unter Umständen die Integrität des gesamten Auges bedrohen. Entzündungen in der avaskulären Hornhaut unterscheiden sich von denen anderer Gewebe. Die entzündlichen Zellen wandern aus verschiedenen Quellen ein: aus den konjunktivalen und skleralen Gefäßen, aus dem Tränenfilm und – zum kleinsten Teil – auch aus der Vorderkammer. Die meisten Formen der Keratitis werden durch Erreger – Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen – hervorgerufen. Prinzipiell kann jeder Erreger zu einer Hornhautinfektion führen. Dies geschieht sowohl durch die direkte Aktion dieser Mikroorganismen, durch Freisetzung proteolytischer Fermente aus zerstörten Zellen als auch durch immunologische Reaktionen.

Die verschiedenen Formen der durch Herpes simplex-Virus (HSV) bedingten Keratitis stellen in unseren Breiten die mit Abstand häufigste Ursache einer einseitigen Hornhautnarbe dar. Es ist die epitheliale von der stromalen Herpes-simplex-Keratitis zu unterscheiden.

Die epitheliale HSV-Keratitis ist charakterisiert durch Virusreplikation in den Hornhautepithelzellen im Rahmen einer rezidivierenden Infektion oder seltener im Rahmen einer Primärinfektion. Im Gegensatz zu den tieferen Keratitiden verläuft sie ohne wesentliche Immunreaktion. Die häufig asymptomatisch verlaufende Primärinfektion hat zum 5. Lebensjahr bei 60 % der Bevölkerung stattgefunden, zum 15. Lebensjahr bei 90 % der Bevölkerung. Die epitheliale Keratitis kann mit oder ohne Begleitkonjunktivitis auftreten. Sie ist in der Regel einseitig und kann einhergehen mit Bläschen an Haut oder Lid.

Das klinische Bild der stromalen HSV-Keratitis wird zum einen vom Ausmaß der viralen Infektion und zum anderen von der darauf ausgerichteten Immunreaktion

bestimmt. So kann es beispielsweise zu einer nekrotisierenden stromalen HSV-Keratitis kommen, die in eine Hornhautperforation übergehen kann.

Daneben spielen Keratitis-Typen ohne Mitwirkung von Erregern zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle. Hier liegen - obgleich im Detail ungeklärt - autoimmunologische Abläufe zugrunde.

So treten die peripheren Keratitiden oft in Verbindung mit anderen okulären und systemischen Erkrankungen auf. Der Grund hierfür liegt darin, dass die periphere Kornea der vaskularisierten Konjunktiva näher ist und Zellen des Immunsystems sich vor allem in diesem Bereich konzentrieren. So können z.B. Langerhans-Zellen als antigen-präsentierende Zellen auch Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Lymphokine freisetzen und somit zur Hornhautentzündung und -ulzeration beitragen. Antigen-Antikörper-Komplexe können die Komplement-Kaskade eher in der peripheren als in der zentralen Kornea aktivieren. Dies trifft z.B. für das Mooren-Ulcus und ulzerierende Hornhautprozesse bei Kollagenosen zu.

Die periphere Keratitis kann in Verbindung mit folgenden systemischen Erkrankungen auftreten:

- Rheumatoide Arthritis,
- Wegener-Granulomatose,
- rezidivierende Polychondritis,
- systemischer Lupus erythematoses,
- Polyarteritis nodosa,
- Sjögren-Syndrom,
- Churg-Strauss-Vaskulitis,
- progressive systemische Sklerose,
- Cogan-Syndrom,
- Malignome,
- Leukämie und
- Graft-versus-Host Disease.

Das Mooren-Ulcus ist eine idiopathische nichtinfektiöse Ulzeration der peripheren Kornea bei nicht nachweisbarer systemischer Vaskulitis und wurde somit bisher durch Ausschluss anderer Erkrankungen diagnostiziert. Die Erkrankung nimmt einen chronischen, sehr schmerzhaften Verlauf mit Photophobie, Tränen und Sehinderung

infolge eines irregulären Astigmatismus. Der Prozess beginnt charakteristischerweise in der Hornhautperipherie und dehnt sich peripher über die Hornhautzirkumferenz und dann zum Hornhautzentrum hin aus.

Aber auch bestimmte Medikamente können eine stromale Keratitis verursachen. So kann z. B. eine langzeitige systemische Behandlung mit Arsen oder Gold eine tiefe, stromale, chronische Keratitis mit Vaskularisation induzieren, und ein Missbrauch lokal applizierter Lokalanästhetika kann zu einer nekrotisierenden stromalen Keratitis mit Ringinfiltrat führen.

Aus praktischen Gründen bewährt sich eine Klassifizierung nach morphologischen Kriterien in oberflächliche (epitheliale und subepitheliale Keratitis), tiefe (stromale und endotheliale Formen) und periphere (marginale) Keratitiden:

Unter stromaler ulzerierender Keratitis versteht man solche Prozesse mit Oberflächendefekt, die die Bowman-Schicht zerstören und ins Stroma reichen. Eine Abheilung hinterlässt eine Narbe.

Nichtulzerierende Formen heilen dagegen spurlos ab, wenn sie nur das Epithel in Mitleidenschaft ziehen, die Bowman-Schicht aber respektieren (epitheliale Keratitis).

Dagegen führen stromale, nichtulzerierende Keratitis-Typen mit intaktem Epithel wiederum zu einer Narbe, wenn 1. Kollagenfasern untergehen oder 2. eine Vaskularisation induziert wird durch ein persistierendes, entzündliches Ödem oder durch 3. lang dauernde endotheliale Dekompensation.

Alle oben genannten Varianten der Keratitis können auftreten und zwar entweder ausgewählt oder in Stadien von der rein epithelialen bis zur tief ulzerierenden Keratitis mit gezielter Zerstörung der Descemet-Membran [44].

1.3 Rheumatoide Arthritis

Synonym werden für die rheumatoide Arthritis auch die Begriffe chronische Polyarthritits und primär chronische Polyarthritits gebraucht.

Bei der rheumatoiden Arthritis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die sich primär im Bereich der Gelenke manifestiert, die aber im Rahmen einer systemischen Vaskulitis zu schweren, häufig auch lebenslimitierenden Begleiterkrankungen viszeraler Organe führen kann [28].

Die Grundkrankheit tritt relativ häufig auf (bei ca. 1 % der Gesamtbevölkerung), sie befällt dreimal häufiger Frauen als Männer [7, 77, 79].

Der Verlauf ist unvorhersehbar, meist aber chronisch progredient, zum Teil mit ausgeprägten Schüben. Selten kommt es zur Totalremission, in 10-15 % der Fälle dagegen zu einem malignen Verlauf mit rascher Invalidität. Das relative Mortalitätsrisiko beträgt ca. 3 %.

Leitsymptome der rheumatoiden Arthritis sind Arthralgien, Morgensteifigkeit, Inappetenz, Abgeschlagenheit und Myalgien. Klinisch fallen eine symmetrische Synovitis kleiner stammferner Gelenke (vor allem Fingergrund- u. -mittelgelenke, sowie Zehengrundgelenke) und weiche fluktuierende, oft spindelförmige Gelenkschwellungen auf. Es kann zu zahlreichen extraartikulären Organmanifestationen kommen: Pleuritis, Lungenfibrose, Perimyokarditis, Polyneuropathie, Hepatitis, Anämie, Thrombozytose, Keratoconjunctivitis sicca, Lymphadenopathie, Rheumaknoten und generalisierte Vaskulitis.

Die Laborparameter zeigen eine erhöhte BKS und Akute-Phase-Proteine. Bei 80 % der Fälle kann der Rheumafaktor und bei 50-80 % der Fälle kann HLA-DR4 nachgewiesen werden.

Röntgenologische Untersuchungen können gelenknahe Osteoporose, Gelenkspaltverschmälerung, Arrosionen, Erosionen und seltener Ankylosen zeigen. Ruhe, dosierte Bewegung, Krankengymnastik, Kryotherapie, Ergotherapie, nichtsteroidale Antiphlogistika, so genannte Basistherapeutika (z. B. Chloroquin, Penicillamin, Goldverbindungen, Methotrexat), Kortikoide sowie prophylaktische und rekonstruktive Operationen (Synovektomie, Arthrodesen) können therapeutisch wirksam sein [7]. Immunsuppressiva werden von Rheumatologen meist nur bei solchen Patienten eingesetzt, bei denen entweder sämtliche verfügbaren anderen antirheumatischen Therapieverfahren ohne Erfolg geblieben sind oder aber bei so genannten „malignen“

Verlaufsformen, bei denen eine äußerst rasche Progredienz des Krankheitsbildes vorliegt. Die mit Immunsuppressiva in dieser Situation erreichbaren Besserungen sind oft eindrucksvoll. Cyclophosphamid, Azathioprin und Methotrexat sind die am häufigsten verwendeten immunsuppressiven Substanzen. Die Wirksamkeit der Substanzen kann an dem Entstehen einer peripheren Lymphopenie gemessen werden; angestrebt werden Werte um 500 Lymphozyten pro mm^3 bei einer Gesamtleukozytenzahl von nicht unter 2000. Bei allen zur Immunsuppression verwendeten Medikamenten sind Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Unverträglichkeit, Übelkeit, Inappetenz häufig. Zusätzlich gibt es einige substanzspezifische Nebenwirkungen wie Haarausfall und hämorrhagische Zystitis bei Cyclophosphamid, Transaminasenerhöhung bei Azathioprin und eine klinisch eventuell stumme Leberfibrose unter Methotrexat. Engmaschige Überwachung der relevanten Laborparameter ist unter einer immunsuppressiven Therapie unbedingt erforderlich. Bei alkylierenden Substanzen wie Cyclophosphamid kann es außerdem zur Induktion von Tumoren kommen. Interkurrente Infekte, Fieberzustände u. ä. sind ein Grund zur Unterbrechung der Therapie [6].

1.4 Hornhautulcus bei rheumatoider Arthritis

Die häufigste okuläre Manifestation der rheumatoiden Arthritis ist die Keratokonjunktivitis sicca, die bei 15-25 % der Patienten auftritt. Seltener treten Episkleritis (0,17 %) [37] und Skleritis (0,67-6,3 %) [25, 26] auf. Praktisch immer sind ältere Patienten (50-60 Jahre) betroffen [77].

Typische chronische Komplikationen sind Katarakte, Sekundärglaukome und Hornhautbanddegenerationen. Außerdem kommen Augenbeteiligungen durch Medikamentennebenwirkungen der antirheumatischen Therapie mit Gold, Chloroquinderivaten, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Glukokortikoiden, Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren vor [79].

Eine periphere ulzerative Keratitis kann den Übergang einer rheumatoiden Arthritis in eine systemische Vaskulitis ankündigen [71], die unbehandelt mit einer Sterblichkeit von bis zu 30 % angegeben wird [12].

Die Ätiologie der Grundkrankheit und der dadurch verursachten Keratitis ist ungeklärt – immunpathologische Prozesse, endokrine und metabolische Faktoren werden diskutiert. Es fällt jedoch eine familiäre Häufung auf. Korneale Rand- und Zentralperforationen können möglicherweise auch Folge langfristiger Steroidtherapie sein [77].

Saal et al. spekulierten, dass sowohl die Induktion von HLA-Klasse-II-Determinanten an der Konjunktiva, als auch die Neusynthese lysosomaler Enzyme durch Korneafibroblasten durch parakrine Zytokinwirkungen von T-Zellen und Makrophagen der konjunktivalen Entzündungsinfiltrate zustande gekommen sein könnten. Dabei könnte der erstgenannte Effekt zur Induktion und Perpetuierung autoimmunologischer Reaktionen führen, während der zuletzt erwähnte Mechanismus zu den für das rheumatische Hornhautulcus charakteristischen Einschmelzungsvorgängen des Hornhautstromas durch zytokininduzierte, elastasemedierte Autodegradationsvorgänge beitrüge [64].

Die Keratitis sicca bei rheumatoider Arthritis dürfte wie beim Sjögren-Syndrom am ehesten Folge einer entzündlichen Fibrosierung und Atrophie der Tränendrüse sein.

Unter den Randkeratitiden bei rheumatoider Arthritis sind zunächst solche zu nennen, die bei gleichzeitig bestehender Scleromalacia perforans und bei Necroscleritis nodosa auftreten. Sie erscheinen als meist scharf begrenzte, gelegentlich grau-weißlich-schmierig belegte, limbuskonzentrische Geschwüre und entsprechen gleichartigen Vorgängen in der Sklera.

Andere betreffen nur die Kornea; sie können sich sowohl bei der rheumatoiden Arthritis wie beim Sjögren-Syndrom als ein- oder doppelseitig, sektoren- oder ringförmige Trübungen, Infiltrationen, Ulzerationen oder Randverdünnungen im vorderen Stromadrittel manifestieren, über lange Zeit stationär bleiben, aber auch fortschreiten und zur Randperforation mit Irisvorfall führen. Durch die periphere Verdünnung kann die Hornhaut das Aussehen einer „Kontaktlinsenkornea“ annehmen. Entzündungszeichen und Vaskularisation bleiben im Allgemeinen auffallend gering.

In seltenen Fällen kann es bei der rheumatoiden Arthritis auch zu zentralen oder parazentralen Nekrosen mit Ulzeration und Perforation kommen. Nach vorangegangenen, eventuell rezidivierenden Entzündungssymptomen (Keratitis sicca, Keratitis filiformis) kommt es zu einer mehr oder minder schnell ablaufenden nekrotischen Einschmelzung und Ulcusbildung im zentralen oder parazentralen Bereich, die nach Tagen oder Wochen manchmal unerwartet zur Perforation führt. Die betroffenen Augen zeigen nur relativ geringe Entzündungserscheinungen, das umgebende Stroma ist kaum getrübt. Histologisch lässt der Perforationsbereich eine fibrinoide Nekrose mit nur geringer zellulärer Infiltration erkennen.

Beim Randulcus sind langfristige Ruhezeiten mit relativ guter Prognose möglich – marginale Perforationen sind offenbar therapeutisch besser zu beeinflussen als zentrale. Die Prognose ist beim Zentralulcus schlecht, so dass auch nach erfolgreicher Keratoplastik langfristig häufig Rezidive auftreten oder gelegentlich sofort eine Enukleation erforderlich wird.

Komplikationen beim rheumatischen Hornhautulcus sind Irisvorfall, vordere Synechien, Sekundärinfektion und das Sekundärglaukom.

Solange keine Perforation besteht, kann mit antiphlogistischen und stoffwechselfördernden Maßnahmen sowie Antibiotika gegen eine eventuelle Sekundärinfektion behandelt werden. Der Effekt von Steroiden ist schwer abzuschätzen: in manchen Fällen tritt eine Besserung ein, in anderen wird möglicherweise die Perforation gefördert. Daher wird zumeist von einer lokalen Steroidtherapie abgeraten. Bei Randprozessen erscheint eine Bindehautdeckung günstig, bei zentraler und parazentraler Perforation ist meist eine Notkeratoplastik oder lamelläre Keratoplastik indiziert – eventuell aber auch andere Maßnahmen zur Hornhautdeckung [77].

Das rheumatische Hornhautulcus ist aufgrund des typischen Befundes meist gut zu klassifizieren. Da es fast schmerzlos verläuft, bleibt es allerdings in den Anfängen oft unbemerkt.

Differentialdiagnostisch muss dennoch an das Ulcus Mooren gedacht werden und auch Keratitisformen, die ebenfalls zu einem Ulcus corneae führen können, sollten ausgeschlossen werden.

1.5 Immunsuppressive Therapie bei Hornhauterkrankungen

Die Ziele der immunsuppressiven Therapie beim rheumatischen Hornhautulcus sind zum einen eine Befundbesserung ohne operativen Eingriff am betroffenen Auge und zum anderen eine Verbesserung der Prognose nach erfolgter Operation. Insbesondere nach Keratoplastik verbessert eine systemische Immunsuppression die Prognose entscheidend [75, 54, 62, 63, 36, 58, 60, 59, 79, 73, 40, 50, 30, 82, 52, 74, 19, 21, 18, 61, 22, 5, 71, 41, 46, 47, 70, 42, 23, 51].

Schwerwiegender Nachteil der bis jetzt in die klinische Routine eingeführten Verfahren ist jedoch ihre mangelnde Spezifität. Hierdurch werden die erwünschten Wirkungen der Therapie, die Suppression einer Autoimmunreaktion oder die Verhinderung einer Transplantatabstoßung, notwendigerweise mit einer erhöhten Infektionsgefährdung sowie in gewissem Umfang mit einer gesteigerten Tendenz zur Entwicklung von Tumoren erkauft.

Die immunsuppressive Therapie muss zum Ziel haben, einerseits eine krankmachende Immunreaktion möglichst zuverlässig zu unterdrücken, andererseits den Patienten durch die Beeinträchtigungen physiologisch notwendiger Leistungen des Immunsystems und die potentiellen unerwünschten Nebenwirkungen der Medikamente möglichst wenig zu gefährden.

Jede immunsuppressive Behandlung wird sich an empirisch gewonnenen Therapieschemata orientieren, sie verlangt jedoch in besonderer Weise auch eine individuelle Planung für jeden einzelnen Patienten, die darüber hinaus unbedingt noch regelmäßiger Kontrollen und gegebenenfalls rechtzeitiger Korrekturen bedarf. Richtschnur für therapeutische Entscheidungen bildet dabei die Gefährdung des Patienten durch unkontrollierte Autoimmunreaktionen auf der einen und mögliche unerwünschte Wirkungen der Therapie auf der anderen Seite.

Es sind einige Grundsätze für die immunsuppressive Therapie von Autoimmunerkrankungen zu beachten:

Eine immunsuppressive Behandlung soll grundsätzlich nur bei gesicherter Diagnose einer Autoimmunerkrankung erfolgen.

Die Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie und die Auswahl bestimmter Substanzen hierfür werden nicht durch die Diagnose einer bestimmten Autoimmunerkrankung per se gestellt. Entscheidend sind vielmehr die aktuell bestehende entzündliche Aktivität sowie Art und Ausmaß des Organbefalls.

Immunsuppressiv behandelte Patienten bedürfen regelmäßiger ärztlicher Kontrolluntersuchungen, wobei auch bei subjektivem Wohlbefinden bestimmte Zusatzuntersuchungen erforderlich sind.

Im Verlauf der Therapie ist regelmäßig zu überprüfen, ob die Behandlung noch unverändert weitergeführt werden muss oder ob eine Reduktion der Dosis, eine Umstellung auf nebenwirkungsärmere Substanzen, das Absetzen einzelner Medikamente oder auch die Beendigung der Behandlung möglich ist. Auf der anderen Seite sollte bei chronisch verlaufenden Autoimmunerkrankungen eine therapieinduzierte Remission nicht zu einem voreiligen Abbruch der Behandlung veranlassen. Dosisreduktionen sollten vielmehr schrittweise erfolgen. Im Fall einer kombinierten immunsuppressiven Therapie sollte zum gegebenen Zeitpunkt jeweils nur eine der Substanzen reduziert werden.

Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid) und Cyclosporin sollten bei Autoimmunerkrankungen primär ausschließlich bei Befall lebenswichtiger Organe eingesetzt werden. Im Verlauf sollte geprüft werden, ob eine Umstellung auf Antimetaboliten (z.B. Azathioprin) möglich ist [55].

Beim Auge werden Alkylantien und Cyclosporin A dagegen primär eingesetzt [71, 3, 79, 73, 40, 50, 52, 30, 82, 74, 19, 21, 18, 60, 61].

Neben der immunsuppressiven Therapie bedürfen Patienten mit Autoimmunerkrankungen gegebenenfalls zusätzlich symptomatischer Behandlung (z.B. Antihypertensiva).

Interkurrent auftretende Zweiterkrankungen sollten frühzeitig, gezielt und konsequent behandelt werden. Dies gilt insbesondere für Infektionskrankheiten, die im Übrigen nicht etwa zum Abbruch einer zum gegebenen Zeitpunkt noch indizierten immunsuppressiven Therapie veranlassen sollten.

Längerfristig mit Kortikosteroiden in höherer Dosis behandelten Patienten droht unter bestimmten Umständen (Unfall, Operation u. a.) eine akute

Nebennierenrindeninsuffizienz. Eine ausreichend dosierte Substitution ist daher unbedingt erforderlich.

Immunsuppressiv behandelte Patienten müssen einen Notfallausweis erhalten (und bei sich tragen), aus dem ihre Erkrankung sowie Art, Dauer und Dosis der verabreichten Medikation hervorgeht [55].

Als immunsuppressiv wirksame Substanzen und Verfahren werden eingesetzt:

- Glukokortikoide (z.B. Prednisolon)
- Antimetaboliten (z.B. Azathioprin, Methotrexat) und alkylierende Substanzen (z.B. Cyclophosphamid)
- Cyclosporin A
- FK 506 (Tacrolimus)
- Monoklonale Antikörper
- Mycophenolat Mofetil

Welchen Immunsuppressiva der Vorzug gegeben werden sollte, ist derzeit noch unklar. Es haben sich jedoch die immunsupprimierenden Medikamente Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Methotrexat, FK 506 und monoklonale Antikörper bei der Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus´ und vor allem zur Verbesserung der Prognose nach Hochrisiko-Keratoplastik bewährt [75, 54, 62, 63, 36, 58, 60, 59, 79, 73, 40, 50, 30, 82, 52, 74, 19, 21, 18, 61, 22, 5, 71, 41, 46, 47, 70, 42, 23, 51].

1.5.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden seit über 40 Jahren erfolgreich nach perforierender Keratoplastik eingesetzt und haben sich als Standard für Prävention und Therapie der Immunreaktion etabliert. Wesentliche Vorzüge des Pharmakons liegen in der potenten, antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung, den vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften für die lokale Anwendung und dem günstigen Preis. Steroide sind für die Zellmembran frei permeabel und wirken intrazellulär über so genannte „Glucocorticoide Responsive Elements“ (GRE) durch eine Regulation der DNS- und RNS-Synthese. Die Hemmung lymphoider Zellen erfolgt durch die Bindung des GRE mit Inaktivierung von Genen für die Zytokinsynthese. Betroffen sind mit IL-1,

IL-3, IL-6, und IL-8 Zytokine, die überwiegend von antigenpräsentierenden Zellen sezerniert werden. Da die Freisetzung von IL-2 von IL-1 und IL-6 abhängig ist, erfolgt auch eine indirekte Einwirkung auf dieses Zytokin und eine frühe Blockierung T-Zell-vermittelter Reaktionen. Zusätzlich wichtig ist für die klinische Anwendung von Kortikosteroiden das breite Spektrum antiphlogistischer Wirkungen. Sie reduzieren z.B. die Gefäßpermeabilität (Blut-Kammerwasser-Schranke) und die Migration von Monozyten in entzündliche Prozesse. Bereits sehr geringe Konzentrationen (10-100 nM) wirken antiinflammatorisch auf „ruhende“ Zellen (in der Transkription) - deutlich höhere Dosen sind notwendig um aktivierte Zellen (in der Translation) zu blockieren. Von klinischer Bedeutung ist, dass die Inhibierung der Zytokinsynthese rasch reversibel ist und die Wirkung auf antigenpräsentierende Zellen und T-Zellen nachlässt. Bei Abbruch der Steroidtherapie können „Reboundeffekte“ auftreten, die zu akuten Problemen führen können. Nach Steroidentzug konnte eine ausgeprägte T-Zell-Proliferation, möglicherweise durch verstärkte Expression von Zytokinrezeptoren nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Therapie ausschleichend beendet werden sollte.

Bekannte unerwünschte Wirkungen der lokalen Steroidbehandlung betreffen eine verzögerte (stromale) Wundheilung der Kornea, erhöhte Infektgefahr v. a. bei defektem Hornhautepithel, Reaktivierung einer Herpeskeratitis, Sekundärglaukom und subkapsuläre Kataraktbildung. Nach perforierender Keratoplastik muss durch Inhibierung von Fibroblasten und reduzierte Kollagensynthese mit einer verzögerten Wundheilung gerechnet werden. Intraokulare Drucksteigerungen mit Sekundärglaukom treten bei ca. 30 % der Patienten auf [54].

Die lokale Steroidtherapie ist bei Hornhautulzera in der Regel zu vermeiden [11].

1.5.2 Azathioprin

Azathioprin ist ein Purinanalogon, das in verschiedener Weise metabolisiert wird. Wichtigster Metabolit ist das 6-Mercaptopurin-Ribonukleotid, das mehrere Enzyme des Purinstoffwechsels hemmt. Hierdurch wird die DNS-Synthese beeinträchtigt und damit eine antiproliferative Wirkung entfaltet. Unter den immunkompetenten Zellen sind hiervon insbesondere unreife Lymphozyten, NK- und B-Zellen betroffen [55].

Azathioprin mindert also die Zahl von B- und T-Zellen und hemmt deren Zellfunktion. In der Rheumatologie wird es bei der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematoses und anderen Kollagenosen eingesetzt [29].

Wichtigste Nebenwirkung ist die Knochenmarkdepression mit Leuko- und Thrombopenie, seltener Anämie, die in der Regel bereits in den ersten Wochen der Therapie manifest wird, im Einzelfall jedoch auch erst nach mehreren Monaten eintreten kann. Außerdem ist die Infektanfälligkeit erhöht, relativ häufig sind auch gastrointestinale Nebenwirkungen. Aufmerksamkeit verlangt die Hepatotoxizität, selten werden Fieber, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis und Pankreatitis angetroffen.

Eine gravierende Nebenwirkung stellt die mögliche Induktion von Neoplasien dar. Die Häufigkeit derartiger Entwicklungen hängt aber nicht nur von der Azathioprin-Dosis und der Länge der Therapie, sondern in erheblichem Ausmaß auch von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Eine erhöhte Inzidenz wurde insbesondere nach Organtransplantationen beobachtet.

Bei schweren Knochenmarks- und Leberschäden (außer autoimmuner Hepatitis) sollte Azathioprin nicht eingesetzt werden, eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz verlangt eine besonders kritische Indikationsstellung. Als Kontraindikation gilt auch eine Schwangerschaft [55].

Da mit dem Wirkungseintritt von Azathioprin frühestens nach 4-8 Wochen, manchmal erst nach 3 (-6) Monaten zu rechnen ist [29], ist es bei oft dringender Behandlungsnotwendigkeit beim rheumatischen Hornhautulcus weniger gut zur Immunsuppression geeignet [73].

1.5.3 Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureanalogon, das die Dihydrofolatreduktase kompetitiv hemmt. Hierdurch kommt es zu einem Mangel an Tetrahydrofolsäure und infolgedessen zu einer Störung der Nukleotidsynthese und schließlich der DNS- und RNS-Synthese. Im Bereich des Immunsystems wird die Proliferationsphase immunkompetenter Zellen gehemmt. Darüber hinaus ist ein antiphlogistischer Effekt zu vermuten.

Bei den Nebenwirkungen ist die Hepatotoxizität besonders wichtig, die zur Entwicklung von Leberfibrose und -zirrhose führen kann. Hiervon sind bevorzugt Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, übergewichtige sowie alkoholkonsumierende Personen betroffen. Die Bindegewebsentwicklung in der Leber kann dabei ohne wesentliche Transaminasenerhöhung ablaufen. Zu beachten sind weiterhin eine mögliche Knochenmarksdepression und gastrointestinale Symptome, u. a. Stomatitis und Ulzera, seltener werden Exantheme, Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionseinschränkung, Zystitis, Lungeninfiltrate und -fibrose, kutane Vaskulitis, Fotosensibilität, zentralnervöse Symptome wie Depressionen und Psychosen sowie Osteoporose beobachtet.

MTX scheint die Entwicklung maligner Tumoren nicht wesentlich zu begünstigen. Bezüglich der Infektgefährdung ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zu Azathioprin-behandelten Patienten.

Durch begleitende Folsäuregabe (1 mg/Tag) lässt sich die Nebenwirkungsrate vermindern, offensichtlich ohne dass dadurch die Wirkung nennenswert abgeschwächt würde.

Vorbestehende Knochenmarkschäden, Niereninsuffizienz, floride gastrointestinale Ulzera und Lebererkrankungen stellen ebenso wie eine Schwangerschaft Kontraindikationen dar.

Bei floriden Infektionen ist die Indikation sehr streng zu stellen, ebenso bei adipösen Patienten, die vermehrt zur Entwicklung von Leberschäden neigen. Bei Alkoholikern ist die Anwendung kontraindiziert [55].

Als Basistherapeutikum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis gilt das Methotrexat als Goldstandard [29, 79].

In Untersuchungen zu einschmelzenden Hornhautprozessen bei rheumatoider Arthritis zeigte sich, dass Methotrexat in seiner Wirksamkeit Cyclophosphamid unterlegen ist [79, 40], dennoch sollte die Therapie aufgrund der hohen Toxizität von Cyclophosphamid mit einem anderen Immunsuppressivum wie z.B. Methotrexat begonnen werden [40].

1.5.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz, die auf ruhende und sich teilende Zellen wirkt und eine lang anhaltende Hemmung von T- und B-Zellfunktionen hervorruft.

Cyclophosphamid wirkt als bifunktionelle alkylierende Substanz im wesentlichen durch Vernetzung benachbarter DNS-Stränge, durch die sowohl Zellteilung als auch Proteinbiosynthese gehemmt werden. Allerdings ist Cyclophosphamid selbst nicht wirksam, es wird in der Leber in wirksame Metaboliten überführt.

Das Immunsystem wird durch Cyclophosphamid in seinem zellulären und humoralen Schenkel gehemmt. Proliferierende Zellen sind besonders empfindlich.

Störungen der Hämatopoese stellen die wichtigste Nebenwirkung des Cyclophosphamids dar, daneben sind häufig gastrointestinale Symptome, Haarausfall und Zystitis anzutreffen. Letztere kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr (bei kontinuierlicher Therapie mindestens 2 l/Tag) gemildert oder verhütet werden. Seltener sind Nebenwirkungen am ZNS, Leber- und Nierenschäden, Dermatitis, Stomatitis sowie Hyperurikämie. Nicht übersehen werden darf, dass die Inzidenz maligner Tumoren (besonders der ableitenden Harnwege) unter Cyclophosphamid eindeutig erhöht ist, auch im Vergleich zur Therapie mit Antimetaboliten.

Die Indikation zum Einsatz der Substanz ist daher insbesondere bei jüngeren Patienten streng zu stellen.

Vorbestehende Knochenmarkschäden sowie floride Infektionen (Ausnahme vitale Indikation) stellen ebenso wie eine Schwangerschaft Kontraindikationen dar. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte die Substanz möglichst nicht eingesetzt werden [55].

Obschon Cyclophosphamid eine starke immunsuppressive Wirkung hat und sich insbesondere bei schweren systemischen Vaskulitiden bewährt hat, muss die Anwendung wegen der häufigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen besonders kritisch überprüft werden [17]. Aus rheumatologischer Sicht ist Cyclophosphamid schweren Verlaufsformen des systemischen Lupus erythematodes oder anderen Kollagenosen sowie der rheumatoiden Arthritis vorbehalten [29].

In einer longitudinalen Kohortenstudie an 238 Patienten, wurden 119 Patienten 5 Jahre lang mit Cyclophosphamid behandelt, 119 Patienten der Kontrollgruppe erhielten dagegen kein Cyclophosphamid. Die Studie zeigte ein für Rheumapatienten unter

Cyclophosphamid-Immunsuppression, wahrscheinlich gesamtdosisabhängiges, signifikant erhöhtes Spättrisiko der Malignomentwicklung für Blasenkarzinome und Hautmelanome. [56].

Wiezorrek et al. untersuchten die Wirkung von Cyclophosphamid und Methotrexat in Verbindung mit verschiedenen chirurgischen Eingriffen bei nekrotisierenden Keratitiden bei chronischer Polyarthrit [79]. Sie konnten einen tektonischen und primär kurativen Effekt bei allen Augen nur unter Immunsuppression mit Cyclophosphamid erzielen.

Auch Sule et al. [73] sehen in Cyclophosphamid das Mittel der Wahl zur Behandlung rheumatischer Hornhautulzera. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass diese Untersuchungsergebnisse vor der Ära des Mycophenolat Mofetil ermittelt worden sind.

Messmer und Foster [40] untersuchten die Wirksamkeit von Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin und Cyclosporin A bei nekrotisierender Skleritis und peripherer ulzerativer Keratitis mit rheumatoider Arthritis. Hierbei stellte sich Cyclophosphamid als effektivstes Immunsuppressivum heraus. Aufgrund der relativ hohen Toxizität von Cyclophosphamid, wurde von ihnen jedoch empfohlen, die Therapie zunächst mit Methotrexat zu beginnen und lediglich bei Therapieversagen, Unverträglichkeit von Methotrexat oder bei schnell fortschreitenden destruktiven okulären Prozessen, Cyclophosphamid einzusetzen.

1.5.5 Cyclosporin A

Cyclosporin A bildet intrazellulär einen Komplex mit Cyclophilin, der an Calcineurin bindet. Hierdurch wird die Calcineurinphosphorylase-Aktivität gehemmt und nachfolgend die Transkription der Gene für Interleukin 2 und weitere Zytokine inhibiert. Dadurch wird die Aktivierung von T-Lymphozyten behindert. Von den T-Zellsubpopulationen werden die T-Helferzellen und die zytotoxischen T-Zellen durch Cyclosporin A bevorzugt gehemmt, während Suppressorzellen in ihrer Funktion kaum beeinträchtigt werden. Cyclosporin A führt in therapeutischer Dosis nicht zu einer Knochenmarksdepression.

Den wichtigsten Indikationsbereich stellt derzeit die Transplantationsmedizin dar. Im Rahmen verschiedener Schemata wird Cyclosporin A zur Verhütung einer Transplantatabstoßung in Kombination mit einem Glukokortikoid und teilweise zusätzlich mit Azathioprin verwendet.

Darüber hinaus findet Cyclosporin A bei Autoimmunerkrankungen Anwendung, die durch die o. g. Behandlungsverfahren nicht oder nicht ausreichend beeinflusst werden konnten.

Cyclosporin A kann zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, von denen die Nephrotoxizität vor allem wegen ihrer teilweisen Irreversibilität besonders wichtig ist.

Häufig sind weiterhin arterielle Hypertonie, Neurotoxizität mit Tremor, Parästhesien und selten Krampfanfällen, Hepatotoxizität, Hirsutismus und Gingivahypertrophie. Seltener werden Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Anämie, Ödeme, Hypomagnesiämie, Muskelkrämpfe, Thrombopenie, Konjunktivitis u. a. beobachtet.

Die Steigerung der Infektanfälligkeit ist im Vergleich zur Therapie mit anderen Immunsuppressiva weniger ausgeprägt. Gravierend ist die mögliche Induktion von Malignomen, insbesondere unter einer kombinierten Immunsuppression nach Organtransplantationen. Hierdurch wird eine besonders strenge Indikationsstellung bei Autoimmunerkrankungen sowie bei der Anwendung über einen längeren Zeitraum erzwungen.

Grundsätzlich soll Cyclosporin A in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Für die Anwendung bei Autoimmunerkrankungen stellt eine vorbestehende Niereninsuffizienz sowie eine nicht kontrollierte Hypertonie eine Kontraindikation dar [55].

Die lokale Cyclosporin-A-Therapie kann aufgrund eingeschränkter Bioverfügbarkeit nur als zusätzliche Maßnahme z.B. zur Steroideinsparung bei Steroidrespondern mit Sekundärglaukom oder immunpathologischen Problemen der Hornhautoberfläche empfohlen werden [49]. Dennoch konnte in einer unkontrollierten Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine günstige Wirkung auf Hornhauteinschmelzungen beobachtet werden [50, 30, 82]. Die Anwendung von Cyclosporin A erfolgt also üblicherweise systemisch. In zahlreichen Studien konnte so bei Risikokeratoplastiken ein günstiger Effekt beobachtet werden [52, 74, 19, 21, 18, 60, 61]. Die Dauer der

Nachbehandlung spielt ebenfalls eine große Rolle – so wurde in einer weiteren prospektiven Studie nachgewiesen, dass die Therapie über 12 Monate einer Behandlung über 3 Monate überlegen ist [20].

Cyclosporin A und Azathioprin wurden in einer Studie von Messmer und Foster aus dem Jahr 1995 [40] bei nekrotisierender Skleritis und peripherer ulzerativer Keratitis mit rheumatoider Arthritis als Medikamente der zweiten Wahl bezeichnet.

Bertelmann und Pleyer [5] hingegen stellen in einer Untersuchung aus dem Jahre 2004 wie schon Squirell et al. in einer Studie aus dem Jahr 1999 [71] Cyclosporin A (insbesondere nach Hochrisiko-Keratoplastiken) als das Mittel der ersten Wahl dar.

1.5.6 FK 506 (Tacrolimus)

Tacrolimus, ein Makrolid, bindet wie Cyclosporin A am Cyclophilin. Bezogen auf die gleiche Menge Substanz ist seine immunsuppressive Wirkung etwa 50- bis 100mal stärker. Da die Substanz eine besondere Affinität zur Leber aufweist, wurde sie bisher ganz überwiegend anstelle von Cyclosporin A nach Lebertransplantation eingesetzt. Nach den Ergebnissen von zwei größeren Fallstudien treten unter Tacrolimus signifikant weniger akute, refraktäre akute und chronische Transplantatabstoßungen auf, zudem konnte die Steroiddosis unter Tacrolimus niedriger gehalten werden, auch Infektionen wurden seltener beobachtet. Die Überlebensrate der Patienten und die der Transplantate unterschieden sich in beiden Gruppen jedoch nicht. Eine Umstellung der Therapie wegen Nebenwirkungen war unter Tacrolimus jedoch häufiger notwendig, wobei die wichtigsten Gründe eine Verschlechterung der Nierenfunktion (häufiger als unter Cyclosporin A) sowie neurologische Symptome, insbesondere Tremor und ein Diabetes mellitus, waren. Weitere Nebenwirkungen stellen Anorexie, Diarrhö, Erbrechen, Hyperkaliämie und Pruritus dar [55].

FK506 weist allerdings eine geringe therapeutische Breite auf. Nephrotoxische und neurotoxische Effekte sind als häufigste Komplikationen aufzuführen [69].

Yocum et al. [80] wiesen in einer Langzeitstudie für FK506 bei einer täglichen Dosierung von 3 mg / Tag bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach, dass es sich um ein sicheres, gut verträgliches und klinisch effektives Medikament handelt.

FK506 weist trotz struktureller Unterschiede zum Cyclosporin A sehr ähnliche immunmodulatorische Effekte auf. Es hat jedoch günstigere pharmakologische Eigenschaften für eine lokale Anwendung. Sowohl mit topischer als auch systemischer Behandlung wurde eine signifikante Verzögerung der Immunreaktion bzw. eine verminderte Inzidenz der Hornhauttransplantatabstoßung beobachtet [41, 46, 47, 70, 61, 42].

Reis et al. konnten beim Vergleich von systemischem FK 506 und systemischem Cyclosporin A keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Immunsuppressiva bei der Verbesserung der Transplantatüberlebensrate nach Keratoplastik feststellen [61]. Beide verlängerten die Transplantatüberlebenszeit deutlich – FK 506 allerdings mit einer deutlich niedrigeren Dosierung als Cyclosporin A.

1.5.7 Monoklonale Antikörper

Wichtige Zielstrukturen der monoklonalen Antikörper (mAk) sind der T-Zell-Rezeptor, das mit dem Rezeptor assoziierte CD3-Molekül, der IL-2-Rezeptor und das CD4-Molekül der T-Helferzellpopulation [23, 53]. Sie bewirken eine Verminderung und / oder funktionelle Blockierung ihrer Zielzellen.

Bei bestimmten Autoimmunerkrankungen wie der chronischen Polyarthritits ist eine Behandlung mit monoklonalen Anti-CD4-Antikörpern vorgenommen worden. Ähnliches gilt für Anti-CD5-, Anti-CD7- und Anti-CD25 (=Anti-Interleukin-2-Rezeptor)- sowie Anti-TNF- α -Antikörper. Im Falle von Anti-CD4-Antikörpern konnte für die chronische Polyarthritits unlängst in einer größeren Studie ein therapeutischer Effekt allerdings nicht nachgewiesen werden. Zur Zeit scheinen die Resultate bei dieser Erkrankung mit Anti-TNF- α -Antikörpern am aussichtsreichsten.

Weiterentwicklungen, an denen zur Zeit intensiv gearbeitet wird, betreffen die „Humanisierung“ der monoklonalen Antikörper, bei denen bis auf die antigen-erkennende Region des Moleküls gentechnologisch ein Austausch von murinen gegen menschliche Proteinsequenzen vorgenommen wird, wodurch die Antikörperbildung gegen diese Substanzen und damit ihre beschränkte Anwendungsdauer weitgehend entfällt. Auch mit derartigen Antikörpern ist eine kleine Zahl von Patienten kurzfristig erfolgreich behandelt worden.

Die Antikörpertherapie von Autoimmunerkrankheiten ist derzeit insgesamt noch als experimentell einzuschätzen, da eine Reihe von Problemen (Bindung von Antikörpern gegen die verabreichten Moleküle, persistierende Lymphozytopenie, akutes Zytokin-Release-Syndrom, Langzeiteffekte und Nebenwirkungen der Behandlung) derzeit noch als ungelöst betrachtet werden müssen. Anzumerken ist auch, dass eine allzu intensive Immunsuppression neben den o. g. Nebenwirkungen auch unerwünschte Wirkungen bezüglich des eigentlichen Behandlungszieles nach sich ziehen kann. So konnte unlängst gezeigt werden, dass die Addition von IL-2-Rezeptor-Antikörpern zur Standardprophylaxe einer Graft-versus-host-Reaktion nach allogener Knochenmarktransplantation das leukämiefreie Überleben vermindert. Für Patienten mit sonst therapierefraktären schweren Autoimmunerkrankungen kann diese, augenblicklich an wenige Zentren gebundene Therapie allerdings durchaus eine Option darstellen [55].

In experimentellen Keratoplastikmodellen konnte durch systemische Injektion von anti-CD4-mAk oder lokale CD4-Tropfanwendung eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebenszeit erreicht werden [23, 51].

Neben der Bildung von Antikörpern gegen die mAk und der damit verbundenen verminderten therapeutischen Wirkung, schränken die erheblichen Behandlungskosten die klinische Anwendung ein.

1.5.8 Mycophenolat Mofetil

Aufgrund der starken Nebenwirkungen wie Veränderungen des Blutbildes, Hepato- oder Nephrotoxizität und vor allem der Induktion von Neoplasien, werden dringend Immunsuppressiva mit besserem Nebenwirkungsprofil und besserer Kombinationsfähigkeit benötigt.

Mycophenolat Mofetil stellt ein neues Immunsuppressivum dar, das bisher in Deutschland lediglich zur Prophylaxe der Organtransplantationsabstoßung zugelassen ist. Es ist in der Lage, die Proliferation von Lymphozyten auf andere Art zu hemmen als die herkömmlichen Immunsuppressiva: In menschlichen T- und B-Lymphozyten läuft die De-novo-Purin-Synthese über den intrazellulären Pool an Guanosin und Adenosinnukleotiden. Im Gegensatz zu anderen Körperzellen können Lymphozyten den Wiederverwertungsstoffwechsel nicht nutzen. Als selektiver Inhibitor der Inosin-

Monophosphat-Dehydrogenase wirkt Mycophenolat Mofetil auf diese Weise selektiv proliferationshemmend auf Lymphozyten [81].

Im Vordergrund unerwünschter Effekte stehen gastrointestinale Beschwerden sowie Leberfunktionsstörungen. Versuche von Epinette et al. [9] konnten keine Hinweise auf Kanzerogenität von MMF erbringen. Insgesamt ist die Nebenwirkungsrate von MMF deutlich geringer als die von anderen Immunsuppressiva [68].

Das Indikationsspektrum von Mycophenolat Mofetil hat sich in den letzten Jahren noch erweitert – sowohl im Bereich rheumatischer, als auch bei okulären immunmedierten Erkrankungen [43, 38, 81, 54, 3, 16, 83, 15, 24]. In verschiedenen Studien zeigte sich unter diesem Immunsuppressivum ein deutlicher Rückgang des Transplantatversagens nach Hochrisiko-Keratoplastik [62, 63, 36, 58, 60].

Mycophenolat Mofetil ist ebenso effektiv beim Verhindern von Transplantatversagen wie Cyclosporin A [62, 59, 58]; es zeichnet sich aber durch eine große therapeutische Breite, den Wegfall von Blutspiegelmessungen und eine Minderung des damit verbundenen logistischen Aufwands aus [54, 63].

Reis et al. konnten in einem Transplantatabstoßungsmodell mit Ratten [60] eine signifikant höhere Transplantatüberlebensrate unter systemischer MMF-Monotherapie als ohne Immunsuppression nachweisen. Die systemische Cyclosporin-A-Monotherapie zeigte wiederum eine signifikant längere Transplantatüberlebensrate als die MMF-Monotherapie. Beide Immunsuppressiva kombiniert verbesserten die Transplantatüberlebensrate gegenüber der Cyclosporin-A-Monotherapie nochmals.

Auch nach Keratoplastik bei herpetischer Grunderkrankung zeigte sich die Kombinationstherapie von Acyclovir und MMF als effiziente und sichere Transplantatprotektion [63, 36].

Ebenso konnte eine gute therapeutische Wirkung von MMF bei Patienten mit Uveitis [81, 16], bei der Behandlung des okulären Pemphigoids [83] und der Skleritis [34] nachgewiesen werden.

Aufgrund der Datenlage aus den klinischen Studien ist davon auszugehen, dass MMF stärker immunsuppressiv wirksam ist als Azathioprin [68].

Auch die topische Anwendung von MMF bei immunmedierten Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts stellt einen viel versprechenden Therapieansatz dar – es wurden von Bertelmann, Knapp et al. ein parakornealer Penetrationsweg für MMF und hohe intraokuläre Konzentrationen nach lokaler Applikation nachgewiesen [4, 32].

1.6 Operationen beim rheumatischen Hornhautulcus (Keratoplastik, Amniondeckung)

Grundsätzlich bestehen bei einem Hornhautepitheldefekt folgende Therapieoptionen:

Konservativ werden unkonservierte künstliche Tränen, pflegende Gele und Salben (mit oder ohne Druckverband), Vitamin A, Hyaluronsäure, Fibronectin, EGF, NGF und Eigenserum-Tropfen verabreicht.

Chirurgisch kommen eine Korrektur der Lidfehlstellungen / Trichiasis, Tränenpünktchenverödung oder „Punctum plugs“, Excimer-Laser, laterale Tarsorrhaphie, Botulinumtoxin-Injektion, Hornhautaufnäher nach Putschkowskaja, Keratoplastik à chaud, Bindehautdeckung, Limbusstammzelltransplantation, und neuerlich die Amnionmembran-Transplantation in Betracht [10]. Außerdem kann übergangsweise bis zur definitiven Versorgung eine Gore-Tex®-Patch-Aufnäher erfolgen [1].

1.6.1 Amnionmembran-Transplantation

Die Amnionmembran besteht aus einschichtigem kubischen Amnionepithel und gefäßfreiem lockeren Bindegewebe. Ihrer komplexen Ultrastruktur werden vielfache spezialisierte Funktionen zugeschrieben: bakteriostatische Eigenschaften, Schutz und Abdeckung eines Defektes mit Epithel, Förderung der körpereigenen Epithelialisierung, Verringerung der Schmerzen, antiangiogene und antientzündliche Funktionen [10, 14, 39].

Aus diesem Grund hat man die Amnionmembran-Transplantation bei verschiedenen Erkrankungen in die Augenheilkunde eingeführt, insbesondere bei therapieresistenten Hornhaut- und Bindehautdefekten und in der Glaukom-Revisionschirurgie.

Es kann bezüglich der chirurgischen Verwendung zwischen zwei Applikationsarten unterschieden werden: Zum einen die tektonische Aufnäher der Membran von Limbus zu Limbus, vergleichbar einem Verband (sog. „Patch“), die für komplizierte Zustände nach Keratoplastik in Frage kommt, und die Aufnäher in das Ulcus corneae im Sinne einer Basalmembrantransplantation (sog. „Graft“). Bei der zweiten Variante muss unbedingt auf eine großzügige Pannektomie und Abrasio des Epithels jenseits der Grenzen der obersten Amnionmembran geachtet werden. Während die oberste

Membran als neue Leitschiene für Epithelwachstum dienen soll, sind die unteren Schichten bei tiefen Ulzera zur Verstärkung des Stromas gedacht [33]. Bei einer großen Descemetozele in einer stark vorgeschädigten Hornhaut kann in Ermangelung proliferationsfähiger Wirtszellen auch eine Amnionmembran-Transplantation unter Umständen keine ausreichende biomechanische Verstärkung bewirken [10].

Die einlagige Aufnäherung ist bei tektonischer Indikation und flachen Ulzera zu bevorzugen, die mehrlagige Aufnäherung bei tiefen Ulzera. Die Epithelseite der Amnionmembran zeigt dabei stets nach oben. Eine weiche therapeutische Kontaktlinse wird anschließend für einen Monat zum Schutz der Membran selber und zur Beschleunigung der Reepithelialisierung belassen. Für diesen Zeitraum werden lokal unkonservierte Antibiotiktropfen (z.B. Ofloxacin), unkonservierte künstliche Tränen und unkonservierte Zykloplegika appliziert. Zum Zeitpunkt der Entfernung der Kontaktlinse werden auch die Einzelknüpfnähte herausgenommen. Möglicherweise hat die Kombination aus „Patch“ und „Graft“ im Sinne einer „Sandwich-Technik“ – beispielsweise bei Kontaktlinsenintoleranz – Vorteile.

Sehr wichtig ist die konsequente Therapie der Grunderkrankung schon vor der Transplantation und über den Zeitpunkt der Transplantation hinaus. Insbesondere die immunsuppressive Therapie beim rheumatischen Hornhautulcus ist ganz entscheidend für die Prognose der Amnionmembran-Transplantation [31].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Amnionmembran-Transplantation eine einfache Methode zum Erreichen eines raschen und oft dauerhaften Epithelschlusses darstellt. Diese Therapie sollte frühzeitig erwogen werden, um eine Keratoplastik à chaud oder gar eine Bindehautdeckung zu vermeiden und den stationären Aufenthalt der Patienten entscheidend zu verkürzen [10]. Die Amnionmembran-Transplantation kann auch vorbereitend auf eine später durchzuführende Keratoplastik dienen.

1.6.2 Keratoplastik

Man unterteilt sie je nach Größe des Transplantates in die totale, subtotale und die partielle Keratoplastik, nach Art des Vorgehens in die perforierende und die lamelläre Keratoplastik [7]. Verwendet werden homologe Hornhäute, die von enukleierten Augen kurz zuvor verstorbener Menschen entnommen wurden. Selten wird autologes Material, noch seltener heterologes Material benutzt [44].

Eine Keratoplastik kann aus optischen Gründen zur Verbesserung der Transparenz oder der Refraktion oder aus therapeutischen Gründen indiziert sein. Die therapeutische Indikation liegt vor, entweder als kurative Indikation bei Exzision eines progressiven Hornhautprozesses, oder als tektonische Indikation, bei der es um die Erhaltung des Auges geht [44].

Augen mit perforierten oder prädescemetalen Hornhautulzera können gewöhnlich durch eine tektonische Keratoplastik oder eine Sklerokeratoplastik mit einem erkennbaren Rest von Sehkraft erhalten werden. Im Zweifelsfall sollte man eine konservative Behandlung eines Hornhautulcus mit später elektiv durchgeführter zentraler Keratoplastik nach Abheilung des Ulcus einer Keratoplastik à chaud vorziehen. Für bestimmte klinische Situationen stellt die Sklerokeratoplastik eine Alternative zur Keratoplastik für die Behandlung von paralimbalen Hornhautdefekten dar.

Die Prognose ergibt sich aus der Qualität der Spenderhornhaut (vitales Endothel), dem Zustand der Wirtshornhaut (Vorhandensein einer Bowman-Membran, Grad der Vaskularisation, Durchmesser der Exzision, Ätiologie der Hornhauterkrankung, Rekeratoplastik) und der chirurgischen Technik (keine Traumatisierung des Endothels, genauer und wasserdichter Wundverschluss) [44].

Mit einem kreisrunden Trepan wird eine Scheibe aus einer Spenderhornhaut herausgeschnitten und unter einem Operationsmikroskop in die Wirtshaut mit feinstem Nahtmaterial eingenäht, nachdem dort vorher ein gleich großes Hornhautstück entnommen wurde. Dabei ist es besonders wichtig, dass das Transplantat genau eingepasst wird und die Fäden gleichmäßig, aber nicht zu straff angezogen werden, um keinen Astigmatismus zu provozieren. Die Fäden können erst nach etwa einem Jahr entfernt werden [65].

1.7 Problemstellung

Patienten mit Hornhautulcus bei rheumatoider Arthritis sind zahlenmäßig selbst an Universitätskliniken nur selten. Deutschland-weite Register, die diese Patienten, deren Daten und den langfristigen Verlauf beobachten, fehlen.

Eine einheitliche Behandlungsstrategie, insbesondere, was die Art der Immunsuppression angeht, existiert nicht. Empfohlen wird jedoch die sofortige und „aggressive“ Therapie, soweit es der Gesundheitszustand der Patienten zulässt.

In der Augenklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf wurden gute Erfahrungen mit Mycophenolat Mofetil bei Patienten nach Hornhauttransplantation gemacht. Dieses ließ hoffen, dass auch die Prognose beim rheumatischen Hornhautulcus durch die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil zu verbessern sei.

Die Arbeit untersucht daher die Wirkungen und die Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil bei Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus.

Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf den Krankheitsverlauf (Abheilung des Ulcus, Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen) und die Operationshäufigkeit in Hinblick darauf gelegt, ob die Patienten mit Mycophenolat Mofetil, mit anderen systemischen Medikamenten zur Immunsuppression oder gar nicht systemisch behandelt wurden. In diesem Zusammenhang wurden auch die Häufigkeit und die Dauer der stationären Aufenthalte der jeweiligen Patienten untersucht.

Die Darstellung bleibt aufgrund der geringen Fallzahl eine beschreibende.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus, die sich zwischen April 1995 und Januar 2003 in stationärer Behandlung in der Universitäts-Augenklinik Hamburg Eppendorf (UKE) befanden, retrospektiv ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum betrug pro Patient durchschnittlich 543 Tage, also knapp 1 ½ Jahre.

Der Mittelwert der Lebensalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose „Rheumatisches Hornhautulcus“ bei 65,3 Jahren, bei einer Spannweite von 16 bis 90 Jahren. Der 16-jährige Patient stellt allerdings eine Ausnahme dar, da er am Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom leidet. Der nächstälteste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 47 Jahre alt. In der Literatur wird für nekrotisierende Keratitiden bei chronischer Polyarthritiden ebenfalls eine mit steigendem Alter zunehmende Inzidenz und Prävalenz angegeben [79].

Die Patienten wurden über die Aufnahme Diagnosen „Hornhautulcus“ und „Rheuma“ ermittelt. Es ergab sich eine Schnittmenge von 25 Patienten für diesen Zeitraum, davon 20 Frauen (80 %) und fünf Männer (20 %). Bei fünf Patienten (20 %) (zwei Männer, drei Frauen) hatten beide Augen ein Hornhautulcus. Es wurden also insgesamt 30 Augen in die Untersuchung mit einbezogen.

2.2 Erhebung der Untersuchungsdaten

2.2.1 Anamnese

Bei allen Patienten wurde vor stationärer Aufnahme eine anamnestische Befragung durch einen Arzt der Augenklinik durchgeführt. Diese basiert auf den auf dem Aufnahmebogen aufgeführten Anamnese Punkten:

- Personenbezogene Daten
- Anschriften des zuweisenden Augenarztes und des Hausarztes / Internisten

- Allgemeinmedizinische Anamnese:
 - Rheumatische Erkrankung (Typ, seit wann)
 - Immunerkrankung
 - Allergie
 - Neurodermitis/andere Hauterkrankungen
 - Tumor
 - Nervenerkrankung
 - Diabetes mellitus (Typ, seit wann, Insulin, Tabletten, Diät)
 - Down-Syndrom
 - Hypertonus (seit wann, Medikamente)
 - Herzerkrankungen (Infarkt, Herz-Rhythmus-Störungen, Insuffizienz)
 - Gefäßerkrankungen
 - Nikotinabusus
 - Hypercholesterinämie
 - Lungenerkrankungen (Asthma, Tbc)
 - Lebererkrankungen (Hepatitis)
 - Gerinnungsstörungen, Thrombose
 - Nierenerkrankungen
 - Schilddrüse
 - Magen-Darm-Trakt
 - Operationen
 - Andere Erkrankung(en)

- Ophthalmologische Anamnese:
 - Begleiterkrankung(en) des betreffenden Auges
 - Kontaktlinsenträger?
 - Augenoperationen
 - Visus als Kind R=L?
 - Als Kind geschielt ?
 - 1. LB in welchem Alter?
 - 1. FB in welchem Alter?

- Letzte Ordination
 - Entzündung
 - Trauma
 - Glaukom (seit wann)
 - Drucklage
- Augenmedikamente (lokale Therapie) z.Zt.
 - Immunsuppressive Medikamente (systemische Therapie) z.Zt.
 - Andere Medikamente

2.2.2 Befunde und Diagnose(n)

Die Befunde wurden im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung, während des stationären Aufenthaltes, bei Entlassung und als Kontrolluntersuchung nach stationärem Aufenthalt erhoben. Im Einzelnen wurden dokumentiert:

- Schirmer-Test
- Visusbestimmung s.c. und c.c.
- Tensionsmessung applanativ nach Goldmann
- Liderkrankungen
- Vorderer Augenabschnitt
- Bindehautbefund
- Hornhautbefund
- Vorderkammer
- Linse
- Beurteilung, ob der Visus dem kornealen Befund entspricht
- Diagnose(n)

2.2.3 Auswahlkriterien für die Erfassung der jeweiligen Behandlungstermine

Es wurden Behandlungstermine zur Auswertung herangezogen, wenn

- zuvor eine Hornhautoperation durchgeführt wurde,
- eine deutliche Befundverbesserung oder -verschlechterung (gemessen am Visus und dem Hornhautbefund) eingetreten ist,
- eine systemische Therapie begonnen, verändert oder beendet wurde,
- eine Allgemeinerkrankung nachgewiesen wurde, die mit dem Ulcus in Verbindung stehen könnte oder wenn
- ein bestimmter Zeitraum seit dem letzten Eintrag in die Datenbank vergangen ist.

Bei den ausgewählten Terminen handelte es sich um stationäre Aufnahme- oder Entlassungsuntersuchungen, um postoperative bzw. poststationäre Kontrollen oder um notfallmäßige Untersuchungen.

2.2.4 Fragebogen an den jeweiligen Hausarzt und oder Internisten

Soweit Hausarzt und gegebenenfalls auch der behandelnde Internist bekannt waren, wurde an diese ein Fragebogen über den Verlauf der rheumatischen Erkrankung der betreffenden Patienten geschickt.

Siehe Anlage 1.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Eingabeformular für die Daten aus der Patientenakte

Für eine systematische und einheitliche Erfassung der Patientendaten wurde in der Datenbank ein Eingabeformular erstellt.

Siehe Anlage 2.

2.3.2 Eingabeformular für die Daten der Fragebögen an die Hausärzte und oder Internisten

Das Eingabeformular für die Daten der Fragebögen wurde auf die gleiche Weise erstellt wie das für die Daten der Patientenakten. Inhaltlich entspricht es dem unter Anlage 1 dargestellten Fragebogen. Die Daten wurden bei Eingabe automatisch in die Datenbank übertragen, die auch die Informationen der Patientenakten enthält.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Datenbank und Tabellenkalkulation

Die Daten der Patientenakten wurden mit Hilfe des computerbasierenden Datenbanksystems Microsoft Access 2000 unter dem Betriebssystem Windows XP Professional systematisch erfasst und mit dem Tabellenkalkulationssystem Microsoft Excel 2000 verarbeitet und statistisch ausgewertet.

2.4.2 Statistik

Für die Erstellung der statistischen Tabellen und Grafiken wurden Verhältniszahlen und Mittelwerte errechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Fallzahlen

3.1.1 Alle Patienten

Die Patientengruppe „Alle Patienten“ umfasst insgesamt 25 Patienten, davon 20 Frauen (80 %) und fünf Männer (20 %).

Bei fünf Patienten, also bei 20 % aller Patienten, hatten beide Augen ein Hornhautulcus; hierbei handelt es sich um zwei Männer (entspricht 8 % aller Patienten) und drei Frauen (entspricht 12 % aller Patienten).

Somit ergibt sich eine Anzahl von 30 Augen mit Hornhautulcus, davon 12 rechte und 18 linke Augen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus, die sich zwischen April 1995 und Januar 2003 in stationärer Behandlung in der Universitäts-Augenklinik Hamburg Eppendorf (UKE) befanden, retrospektiv ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum betrug pro Patient durchschnittlich 543 Tage, also knapp 1 ½ Jahre.

3.1.2 MMF-Patienten

Die Patientengruppe „MMF-Patienten“ umfasst diejenigen Patienten, die im untersuchten Zeitraum mit Mycophenolat Mofetil (MMF) behandelt wurden.

In dieser Gruppe befinden sich insgesamt 12 Patienten (48 % aller Patienten) – 9 Frauen (75 % aller MMF-Patienten) und 3 Männer (25 % aller MMF-Patienten).

Bei 3 Patienten, also bei ¼ aller MMF-Patienten, hatten beide Augen ein Hornhautulcus; hierbei handelt es sich um einen Mann und 2 Frauen.

In der Gruppe der MMF-Patienten gibt es also insgesamt 15 Augen mit Hornhautulcus, so dass genau 50 % aller Augen mit einem Hornhautulcus auf diese Gruppe entfallen.

3.1.3 Nicht-MMF-Patienten

In der Patientengruppe „Nicht-MMF-Patienten“ sind diejenigen Patienten zusammengefasst, die nicht mit Mycophenolat Mofetil (MMF) behandelt wurden.

Die Gruppe umfasst insgesamt 13 Patienten, davon wurden 3 (23,1 %) gar nicht systemisch immunsupprimiert und 10 Patienten (76,9 %) wurden mit anderen Immunsuppressiva als MMF behandelt; hierbei handelt es sich um 11 Frauen (84,6 % aller Nicht-MMF-Patienten) und 2 Männer (15,4 % aller Nicht-MMF-Patienten).

Bei 2 Patienten (einem Mann und einer Frau), also 14,4 % aller Nicht-MMF-Patienten, hatten beide Augen ein Hornhautulcus.

In der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten gibt es also ebenfalls 15 Augen mit Hornhautulcus, so dass auch hier genau 50 % aller Augen mit einem Hornhautulcus auf diese Gruppe entfallen.

3.2 Anamnese zu Allgemeinerkrankungen

Von insgesamt 25 Patienten in der Studie leiden 24 (96 % aller Patienten) an rheumatoider Polyarthrit und ein Patient (4 % aller Patienten) am „Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom“.

Bei 2 Patienten ist ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, 3 Patienten haben eine Niereninsuffizienz, 6 einen Hypertonus und 5 eine Herzinsuffizienz.

3.3 Anamnese zu Augenerkrankungen

Bei 12 von 221 Untersuchungen (5,4 %) berichteten 8 von 25 Patienten (32 %) von Schmerzen am untersuchten Auge.

Keiner der Patienten trägt Kontaktlinsen.

3.3.1 Begleiterkrankungen des erkrankten Auges

Ein Sicca-Syndrom liegt bei 8 Patienten (6 Frauen, 2 Männer), d.h. bei 32 % aller Patienten, vor.

Bei 6 Patienten (4 Frauen, 2 Männer), d.h. bei 24 % aller Patienten, wurde bei einzelnen Untersuchungen eine Keratitis diagnostiziert und bei einem Patienten (4 % aller Patienten) eine Limbusstammzell-Insuffizienz.

3.3.2 Augenoperationen

Es folgt eine Auflistung der durchgeführten Operationen geordnet nach der Häufigkeit der operativen Eingriffe pro Auge und unterteilt in die Patientengruppen „Alle Patienten“, „MMF-Patienten“ und „Nicht-MMF-Patienten“.

An einem OP-Termin wurden z.T. mehrere Operationen gleichzeitig durchgeführt; diese sind dann unter dem Punkt „Andere OP“ aufgeführt. Ebenso sind unter diesem Punkt seltenere Operationen zu finden (also alle außer: perforierende Keratoplastik (KP) / Dura-Patch, tektonische KP / lamelläre KP, Amnionmembran, Bindehaut-Deckung, Sklerokeratoplastik und Katarakt-OP).

3.3.2.1 Keine Operation

Alle Patienten

5 Augen, d.h. 16,67 % der erkrankten Augen, wurden gar nicht operiert.

MMF-Patienten:

3 Augen, d.h. 20 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten, wurden nicht operiert.

Nicht-MMF-Patienten

2 Augen, d.h. 13,33 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten, wurden nicht operiert.

3.3.2.2 1x operiert

Alle Patienten

9 Augen (30 %) wurden 1x operiert, davon

- 1x perforierende Keratoplastik (KP) / Dura-Patch,
- 2x Amnionmembran,
- 1x Bindehaut-Deckung,
- 1x Sklerokeratoplastik und

4x andere OP:

- 1x perforierende KP+Katarakt-OP (Kat-OP)+Hinterkammerlinse (HKL),
- 1x perforierende exzentrische tektonische Minisklero-KP+Kat.-OP+HKL,
- 1x Pterygium-Exzision mit freiem Bindehaut-Transplantat und
- 1x tektonische perforierende KP+Kat.-OP+HKL+hintere Synechiolyse.

MMF-Patienten:

2 Augen (13,33 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten) wurden 1x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

7 Augen (46,67 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurden 1x operiert.

3.3.2.3 2x operiert

Alle Patienten

3 Augen (10 %) wurden 2x operiert, davon

- 1x perforierende Keratoplastik / Dura-Patch,
- 1x Katarakt-Operation und
- 4x andere OP:

3x YAG-Kapsulotomie

1x Eukleation mit Orbitaimplantat.

MMF-Patienten:

1 Auge (6,67 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten) wurde 2x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

2 Augen (13,33 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurden 2x operiert.

3.3.2.4 3x operiert

Alle Patienten

2 Augen (6,67 %) wurden 3x operiert, davon

1x perforierende Keratoplastik / Dura-Patch,

1x Bindehaut-Deckung,

1x Katarakt-Operation und

3x andere OP:

1x tektonische Sklerokeratoplastik+Kat.-

OP+HKL+Vorderkammerwiederherstellung,

1x Hornhaut-Fadenentfernung und Fadennachlegung und

1x Fadenentfernung.

MMF-Patienten:

1 Auge (6,67 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten) wurde 3x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

1 Auge (13,33 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurde 3x operiert.

3.3.2.5 4x operiert

Alle Patienten

6 Augen (20 %) wurden 4x operiert, davon

6x perforierende Keratoplastik / Dura-Patch,

1x Amnionmembran,

1x Bindehaut-Deckung,

1x Kat.-OP und

15x andere OP:

1x Sklerokeratoplastik+Kat.-OP+HKL,

1x Entfernung lockerer Fadenanteile,

1x YAG-Laser-Kapsulotomie,

1x Transplantataustausch a chaud,

1x HH-Fadenentfernung/-nachlegung, partielle BH-Deckung,

Parazentese und Vorderkammerspülung, Tenonplastik,

1x Bindehaut- und Hornhauttransplantat-Fadenentfernung,

1x evertierende Lidnähte nach Wies,

1x Re-Keratoplastik à chaud+Kat.-OP,

1x Ulcusabtragung, Vorderkammer-Spülung, Amphothericin B-
Instillation in die Vorderkammer,

1x tektonische Mini-KP+Kat.-OP+HKL mit Irisretraktoren und vorderer
Vitrektomie,

1x Eukleation ohne Orbitaimplantat,

1x Pterygium-OP,

2x Fadenentfernung und

1x Fadenentfernung und Nachlegen von Einzelknüpfnähten.

MMF-Patienten:

5 Augen (33,33 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten) wurden 4x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

1 Auge (6,67 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurde 4x operiert.

3.3.2.6 5x operiert

Alle Patienten

4 Augen (13 %) wurden 5x operiert, davon

2x Amnionmembran,

2x Bindehaut-Deckung und

16x andere OP:

1x perforierende KP+Kat-OP+HKL,

1x tektonische Epi-KP, Vorderkammer-Stellung mit vorderer und hinterer Synchiolyse, Irisnaht und partielle BH-Deckung,

2x 2/3 Tarsorrhaphie bei therapieresistenter Erosio corneae,

1x evertierende Lidnähte nach Wies,

1x perforierende KP+Kat-OP+HKL,

1x YAG-Laser-Kapsulotomie,

1x Elektroepilation,

1x Symblepharo- / Ankyloblepharolyse + autologe heterotope Ileumschleimhaut-Transplantation,

1x Kat.-OP+HKL

1x Entropium-OP,

1x tektonische perforierende KP+Kat.-OP.+HKL,

1x PPV, Vorderkammer-Spülung, Antibiotika-Instillation in den GK-Raum und in die Vorderkammer, hintere Kapsulotomie,

1x Hornhaut-Fadenstraffung,

1x Fadennachlegung und

1x Fadenentfernung.

MMF-Patienten:

3 Augen (20 % der erkrankten Augen der MMF-Patienten) wurden 5x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

1 Auge (6,67 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurde 5x operiert.

3.3.2.7 6x operiert

Alle Patienten

1 Auge (3,33 %) wurde 6x operiert, davon

6x andere OP:

1x exzentrische tektonische perforierende Mini-KP, partielle Bindehaut-Deckung, Symblepharo-/Ankyloblepharolyse,

1x Elektroepilation,

1x autologe heterotope Ileumschleimhaut-Transplantation,

1x Hornhaut-Fadenteilentfernung,

1x HH-Fadenteilentfernung, Symblepharolyse, Wimpernepilation und

1x Kat.-OP+HKL.

MMF-Patienten:

Kein MMF-Patient wurde 6x operiert.

Nicht-MMF-Patienten

1 Auge (6,67 % der erkrankten Augen der Nicht-MMF-Patienten) wurde 6x operiert.

Tab. 1: Häufigkeit der Operationen nach Patientengruppen

Operationen pro Auge	Alle Patienten		MMF-Patienten		Nicht-MMF-Patienten	
	Augenanzahl	Anteil in Prozent	Augenanzahl	Anteil in Prozent	Augenanzahl	Anteil in Prozent
0	5	16,7	3	20,0	2	13,3
1	9	30,0	2	13,3	7	46,7
2	3	10,0	1	6,7	2	13,3
3	2	6,7	1	6,7	1	6,7
4	6	20,0	5	33,3	1	6,7
5	4	13,3	3	20,0	1	6,7
6	1	3,3	0	0,0	1	6,7
Gesamt	30	100	15	100	15	100

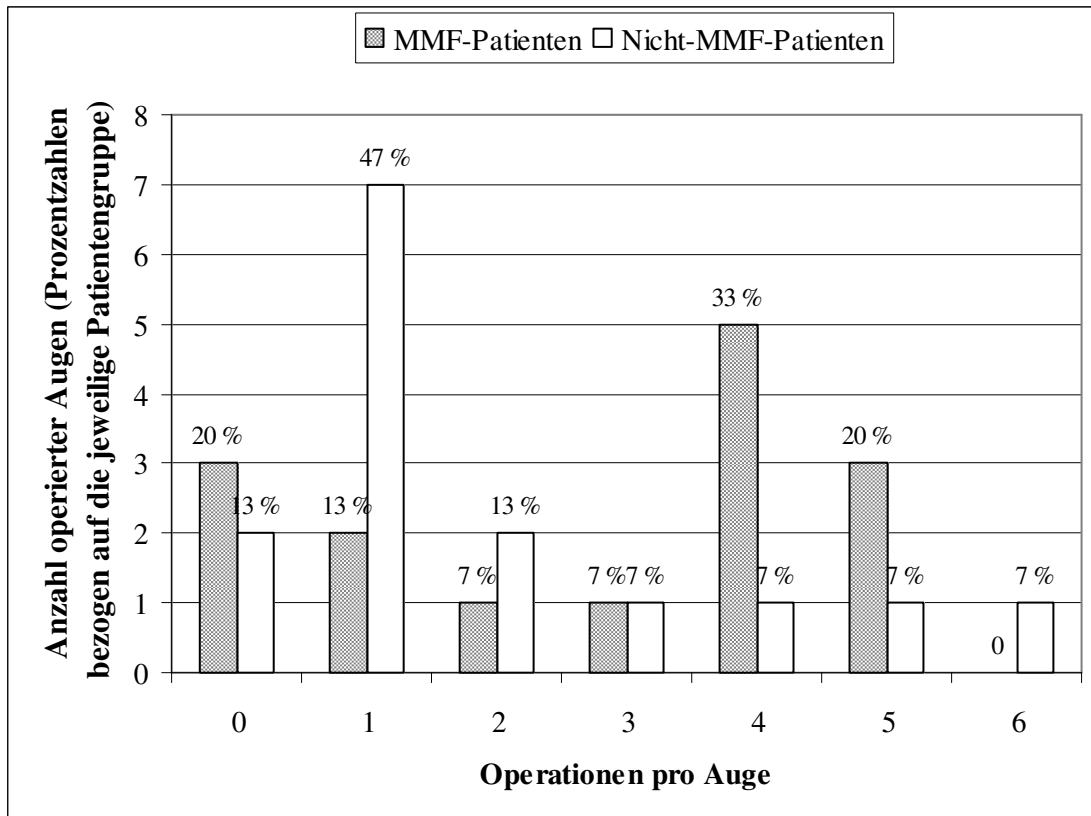


Abb. 1: Operationshäufigkeit

Aus der Anzahl der Operationen pro Auge und der jeweiligen Augenanzahl (siehe Tab. 1) ergibt sich für die Gruppe „Alle Patienten“ eine Gesamtzahl von 71 operativen Eingriffen bei 20 Patienten und 25 Augen mit rheumatischem Hornhautulcus. 5 Augen mit Hornhautulcus bei 5 Patienten wurden gar nicht operiert – das ergibt 3,6 operative Eingriffe pro operierten Patienten und 2,8 operative Eingriffe pro operiertes Auge. Es wurden also in der Gruppe „Alle Patienten“ 80 % der Patienten und 83,3 % der Augen mit Hornhautulcus operiert.

Für die Gruppe der „MMF-Patienten“ ergibt sich aus der Anzahl der Operationen und der jeweiligen Augenanzahl eine Gesamtzahl von 42 operativen Eingriffen bei 9 Patienten und 12 Augen mit rheumatischem Hornhautulcus. 3 Augen mit Hornhautulcus bei 3 Patienten wurden gar nicht operiert – das ergibt 4,7 operative Eingriffe pro operierten Patienten und 3,5 Eingriffe pro operiertes Auge. In der Gruppe der „MMF-Patienten“ wurden also 75 % der Patienten und 80 % der Augen mit Hornhautulcus operiert.

Für die Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ ergibt sich eine Gesamtzahl von 29 operativen Eingriffen bei 11 Patienten und 13 Augen mit rheumatischem Hornhautulcus. 2 Augen mit Hornhautulcus bei 2 Patienten wurden gar nicht operiert. Somit ergeben sich 2,6 operative Eingriffe pro operierten Patienten und 2,2 Eingriffe pro operiertes Auge. In der Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ wurden also 85 % der Patienten und 87 % der Augen mit Hornhautulcus operiert.

Da bei einigen operativen Eingriffen mehrere verschiedene Operationen gleichzeitig durchgeführt wurden, wie z.B. häufiger eine Keratoplastik in Verbindung mit einer Katarakt-Operation, ist die folgende Auswertung auf die Art der einzelnen Operationen ausgerichtet - d.h. für das eben genannte Beispiel, dass bei einem operativen Eingriff, bei dem eine Keratoplastik zusammen mit einer Katarakt-Operation erfolgt ist, einmal die Keratoplastik und einmal die Katarakt-Operation unabhängig voneinander erfasst werden. Dadurch ergibt sich bei 71 operativen Eingriffen eine Gesamtzahl von 81 nach Art der Operation verschiedenen Einzeloperationen (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Häufigkeit der verschiedenen Operationen bezogen auf alle Patienten

Art der OP	Anzahl bei allen Patienten	Anteil in % an Gesamtzahl der Operationen aller Patienten
Keratoplastik	18	22,2
Katarakt-Operation	15	18,5
Fadenentfernung und Fadennachlegung	12	14,8
Bindehaut-Deckung	7	8,6
YAG-Kapsulotomie	5	6,2
Amnionmembran	5	6,2
Sklerokeratoplastik	4	4,9
Wimpernepilation	3	3,7
Evertierende Lidnähte nach Wies	2	2,5
Autologe heterotope Ileumschleimhaut-Transplantation	2	2,5
Pterygium-Exzision mit freiem BH-TP	2	2,5
Enukleation	2	2,5
2/3 Tarsorrhaphie	2	2,5
Ulcusabtragung	1	1,2
Entropium-OP	1	1,2
Summe	81	100,0

Von den 18 durchgeführten Keratoplastiken in der Gruppe „Alle Patienten“ waren 9 perforierende, 5 tektonische und 4 Keratoplastiken à chaud.

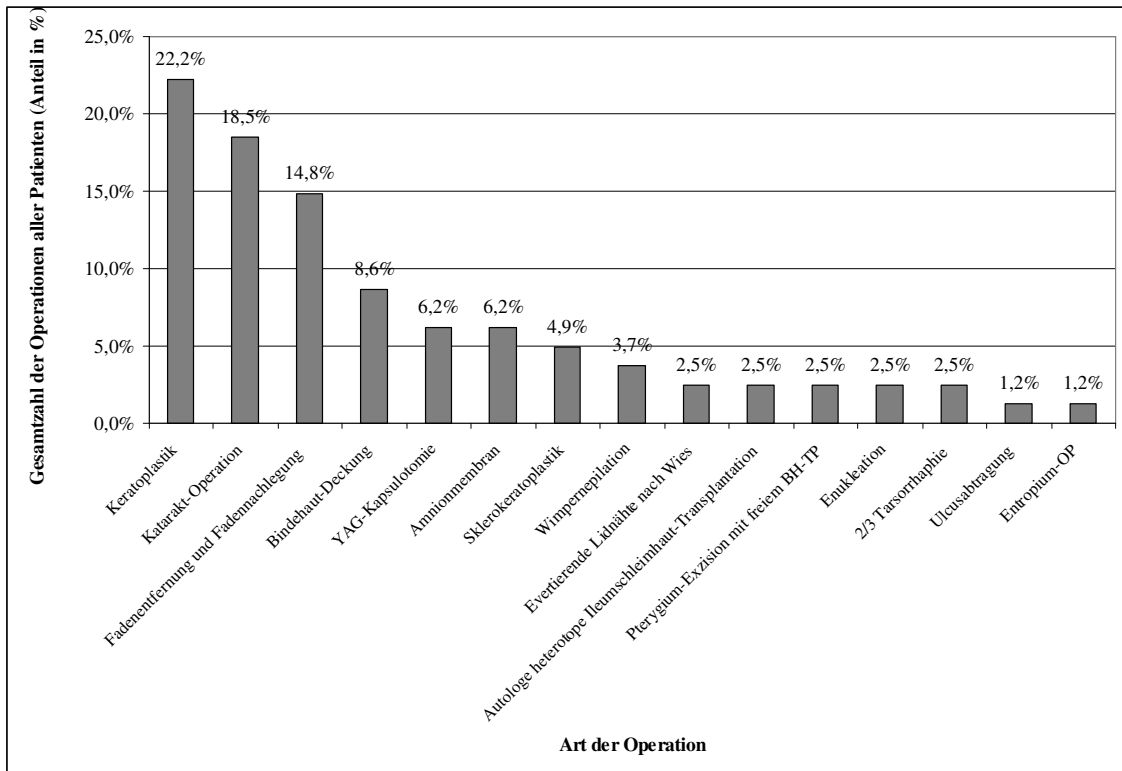


Abb. 2: Häufigkeit der verschiedenen Operationen bezogen auf alle Patienten

Die am häufigsten durchgeführten Operationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen aller Patienten waren die Keratoplastik mit 22,2 %, gefolgt von der Katarakt-Operation mit 18,5 % und der Fadenentfernung und –nachlegung mit 14,8 % - die Bindehautdeckung machte 8,6 %, die Amnionmembran 6,2 % und die Sklerokeratoplastik 4,9 % aller Operationen bezogen auf alle Patienten aus. Eine Enukleation war bei 2,5 % der Operationen erforderlich.

Tab. 3: Häufigkeit der verschiedenen Operationen innerhalb der Gruppe der MMF-Patienten

Art der OP	Anzahl bei MMF-Patienten	Anteil in % an Gesamtzahl der Operationen aller Patienten	Anteil in % bezogen auf alle Operationen der MMF-Patienten
Keratoplastik	14,0	17,3%	29,8%
Katarakt-Operation	8,0	9,9%	17,0%
Fadenentfernung und Fadennachlegung	9,0	11,1%	19,1%
Bindehaut-Deckung	3,0	3,7%	6,4%
YAG-Kapsulotomie	2,0	2,5%	4,3%
Amnionmembran	3,0	3,7%	6,4%
Sklerokeratoplastik	1,0	1,2%	2,1%
Wimpernepilation			
Evertierende Lidnähte nach Wies	2,0	2,5%	4,3%
Autologe heterotope Ileumschleimhaut-Transplantation			
Pterygium-Exzision mit freiem BH-TP	1,0	1,2%	2,1%
Enukleation	1,0	1,2%	2,1%
2/3 Tarsorrhaphie	2,0	2,5%	4,3%
Ulcusabtragung	1,0	1,2%	2,1%
Entropium-OP			
Summe	47,0	58,0%	100,0%

Mit insgesamt 47 einzelnen Operationen in der Gruppe der „MMF-Patienten“ entfallen 58 % der Operationen aller Patienten auf diese Gruppe.

Von den 14 Keratoplastiken in der Gruppe der „MMF-Patienten“ waren 8 perforierende, 2 tektonische und 4 Keratoplastiken à chaud.

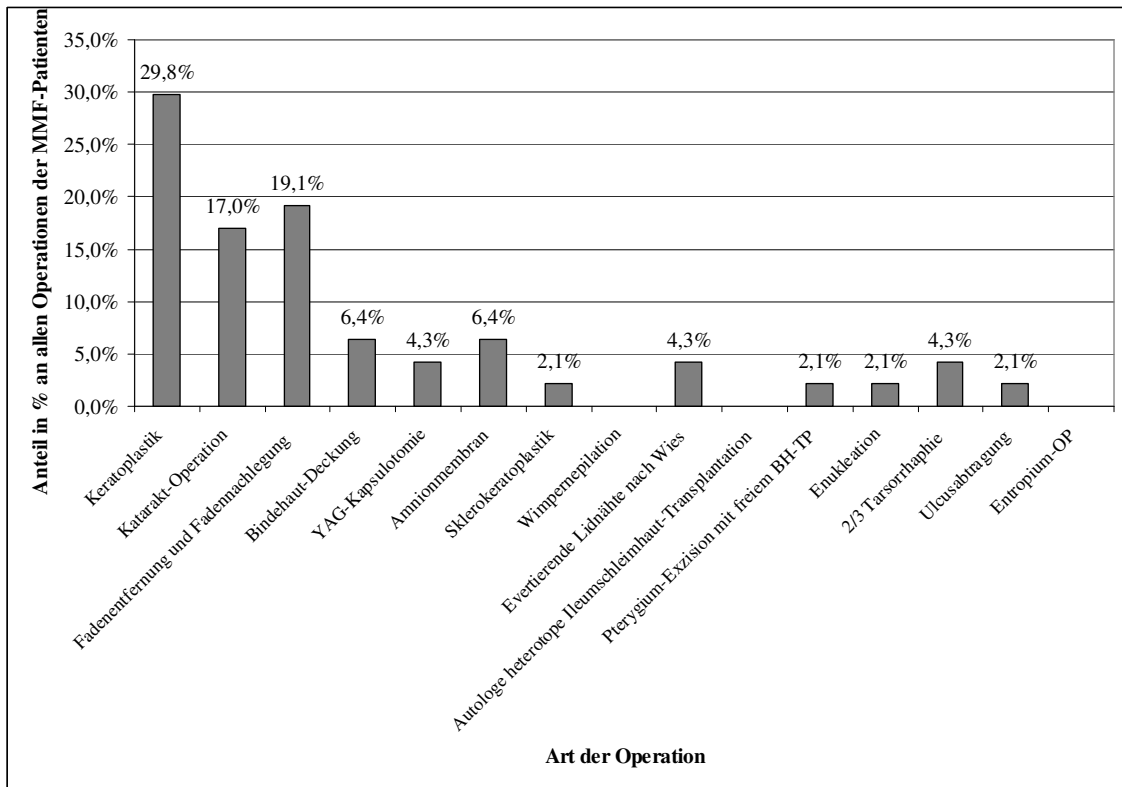


Abb. 3: Häufigkeit der verschiedenen Operationen innerhalb der Gruppe der MMF-Patienten

Die am häufigsten durchgeführten Operationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen der „MMF-Patienten“ waren die Keratoplastik mit 29,8 %, gefolgt von der Fadenentfernung und –nachlegung mit 19,1 % und der Katarakt-Operation mit 17 % - die Bindehautdeckung machte 6,4 %, die Amnionmembran ebenfalls 6,4 % und die Sklerokeratoplastik lediglich 2,1 % aller Operationen bezogen auf alle „MMF-Patienten“ aus. Eine Enukleation war bei 2,1 % der Operationen erforderlich.

Tab. 4: Häufigkeit der verschiedenen Operationen innerhalb der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten

Art der OP	Anzahl bei Nicht-MMF-Patienten	Anteil in % an Gesamtzahl der Operationen aller Patienten	Anteil in % bezogen auf alle Operationen der Nicht-MMF-Patienten
Keratoplastik	4,0	4,9%	11,8%
Katarakt-Operation	7,0	8,6%	20,6%
Fadenentfernung und Fadennachlegung	3,0	3,7%	8,8%
Bindehaut-Deckung	4,0	4,9%	11,8%
YAG-Kapsulotomie	3,0	3,7%	8,8%
Amnionmembran	2,0	2,5%	5,9%
Sklerokeratoplastik	3,0	3,7%	8,8%
Wimpernepilation	3,0	3,7%	8,8%
Evertierende Lidnähte nach Wies			
Autologe heterotope Ileumschleimhaut-Transplantation	2,0	2,5%	5,9%
Pterygium-Exzision mit freiem BH-TP	1,0	1,2%	2,9%
Enukleation	1,0	1,2%	2,9%
2/3 Tarsorrhaphie			
Ulcusabtragung			
Entropium-OP	1,0	1,2%	2,9%
Summe	34,0	42,0%	100,0%

Mit insgesamt 32 einzelnen Operationen in der Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ entfallen 42 % der Operationen aller Patienten auf diese Gruppe.

Von den 4 Keratoplastiken in der Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ war eine perforierend und 3 tektonisch. Eine Keratoplastik à chaud wurde in dieser Gruppe nicht durchgeführt.

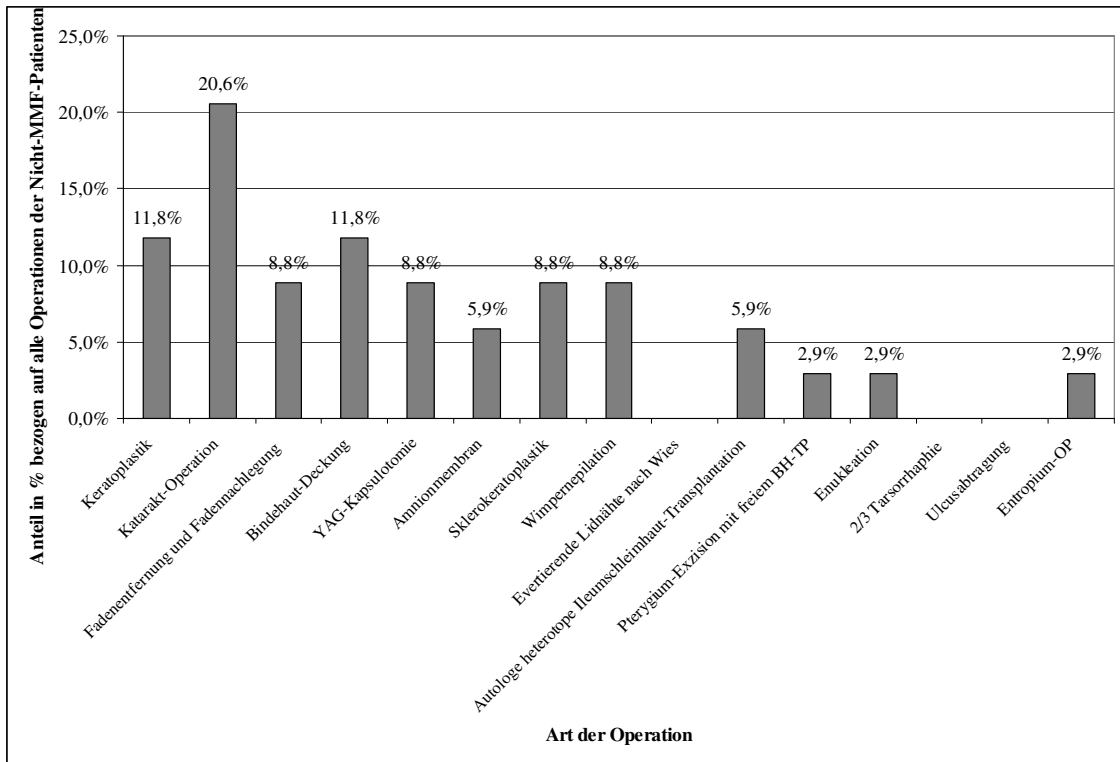


Abb. 4: Häufigkeit der verschiedenen Operationen innerhalb der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten

Die am häufigsten durchgeführten Operationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen der „Nicht-MMF-Patienten“ waren die Katarakt-Operation mit 20.6 %, gefolgt von der Keratoplastik mit 11,8 % und der Bindehautdeckung mit ebenfalls 11,8 % - die Fadenentfernung und -nachlegung machte 8,8 %, die Sklerokeratoplastik ebenfalls 8,8 % und die Amnionmembran lediglich 5,9 % aller Operationen bezogen auf alle „Nicht-MMF-Patienten“ aus. Eine Enukleation war bei 2,9 % der Operationen erforderlich.

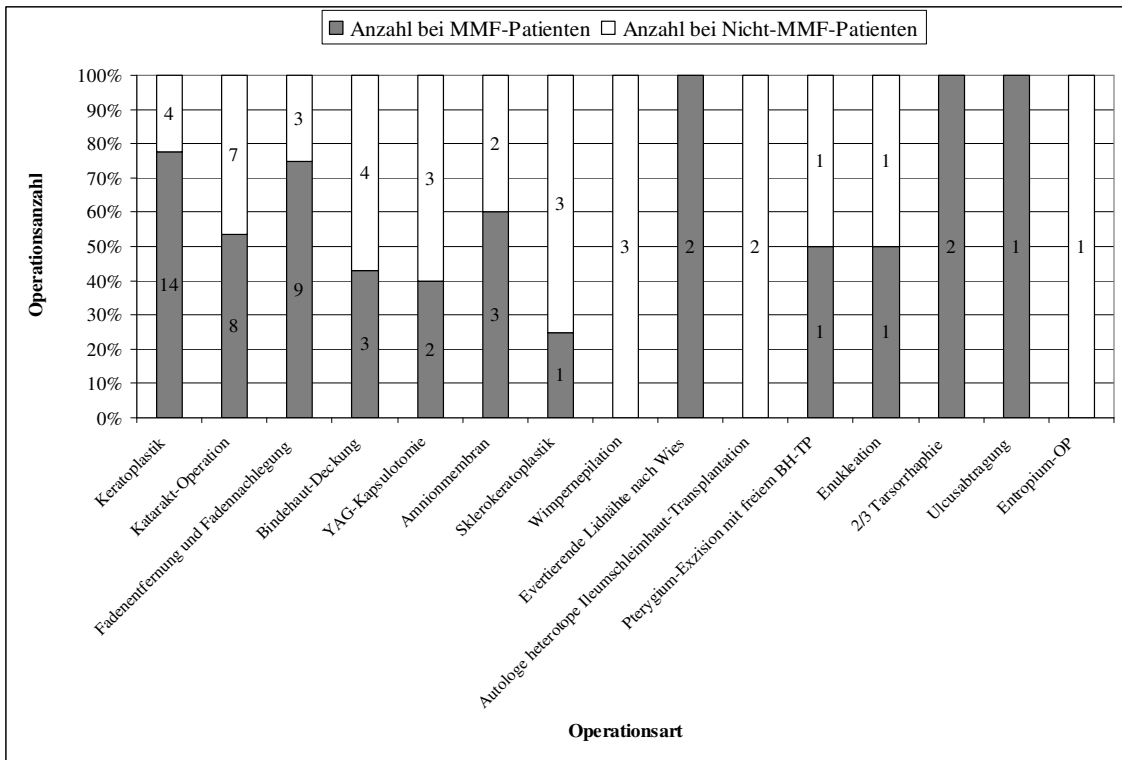


Abb. 5: Häufigkeit der jeweiligen Operation in der Gruppe der MMF-Patienten im Vergleich zur Häufigkeit in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten

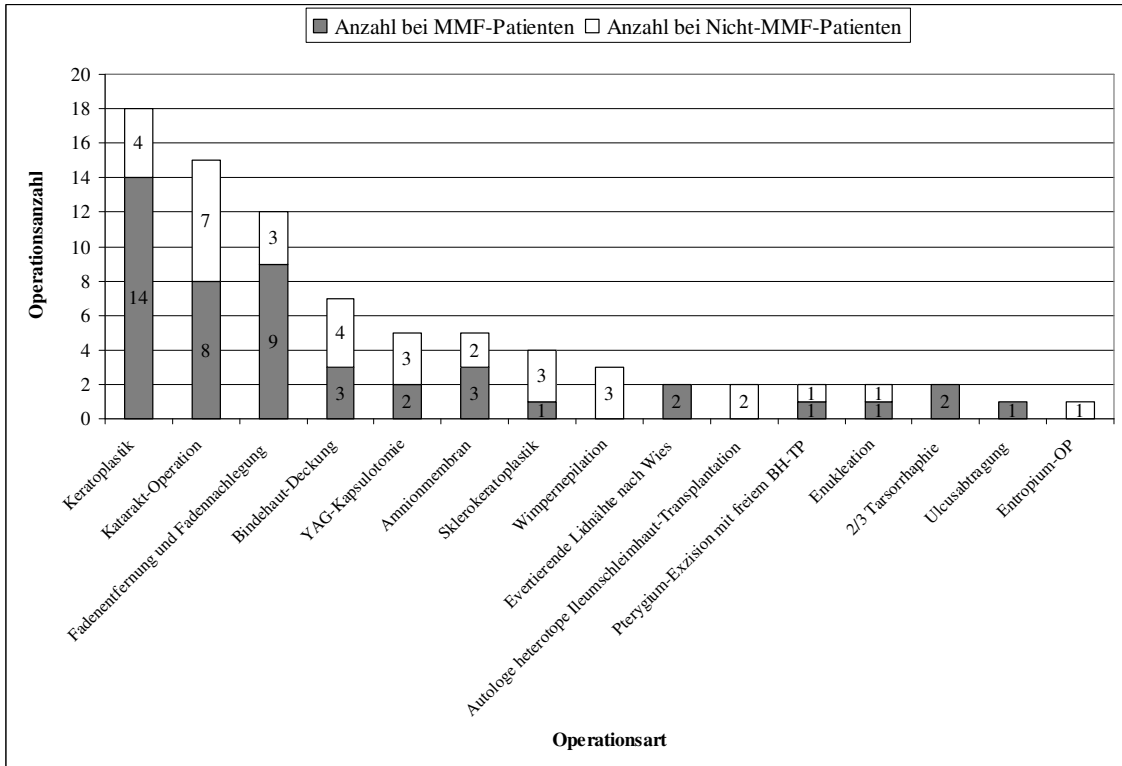


Abb. 6: Absolute Häufigkeit der verschiedenen Operationen

Ein Vergleich der Häufigkeit der jeweiligen Operation in der Gruppe der MMF-Patienten im Vergleich zur Häufigkeit in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten (siehe Abb. 5 und Abb. 6) zeigt folgende Ergebnisse:

Eine Keratoplastik wurde 18x durchgeführt – 14x bei „MMF-Patienten“ (77,8 %) und 4x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (22,2 %).

Eine Katarakt-Operation wurde 15x durchgeführt – 8x bei „MMF-Patienten“ (53,3 %) und 7x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (46,7 %).

Eine Fadenentfernung und –nachlegung wurde 12 durchgeführt – 9x bei „MMF-Patienten“ (75 %) und 3x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (25 %).

Eine Bindehautdeckung wurde 7x durchgeführt – 3x bei „MMF-Patienten“ (42,9 %) und 4x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (47,1 %).

Eine Amnionmembran-Operation wurde 5x durchgeführt – 3x bei „MMF-Patienten“ (60 %) und 2x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (40 %).

Eine Sklerokeratoplastik wurde 4x durchgeführt – 1x bei „MMF-Patienten“ (25 %) und 3x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (75 %).

Eine Enukleation war 2x erforderlich – 1x bei „MMF-Patienten“ (50 %) und 1x bei „Nicht-MMF-Patienten“ (50 %).

3.4 Medikation

3.4.1 Lokale Therapie

22 Augen (73,3 %) wurden mit Steroiden behandelt, davon wurden

15 Augen (68,2 %) mit Prednisolon,

1 Auge (4,55 %) mit Dexamethason,

5 Augen (22,7 %) mit Prednisolon und Dexamethason und

1 Auge (4,55 %) mit Fluorometholon behandelt.

11 Augen (36,7 %) wurden mit CyA behandelt.

28 Augen (93,3 %) wurden mit Antibiotika behandelt, davon wurden

8 Augen (28,6 %) mit Ofloxacin,

10 (35,7 %) mit Gentamycin,

7 (25 %) mit Ofloxacin und Gentamycin,
1 (3,6 %) mit Ofloxacin, Gentamycin und Fusidinsäure,
1 (3,6 %) mit Gentamycin und Polyspectran® (Wirkstoffe: Polymyxin-B-sulfat,
Neomycinsulfat, Gramicidin) und
1 (3,6 %) mit Gentamycin und Tobramycin behandelt.

Antimykotika und Virostatika wurden gar nicht verwendet.

Bei 3 Augen (10 %) wurden Glaukommittel eingesetzt,
bei 4 Augen (13,3 %) nichtsteroidale Antiphlogistika und
bei 16 Augen (53,3 %) Kollagenasehemmer.

12 Augen (40 %) wurden mit einer therapeutischen Kontaktlinse behandelt und

4 Augen (13,3 %) wurden mit einem Collagen shield versorgt.

28 Augen wurden mit folgenden Lokalthérapeutika behandelt (z.T. auch mit mehreren gleichzeitig):

mit Hyaluronsäure-Augentropfen (Vislube®): 3 Augen,
mit Dexpanthenol-Augentropfen (Corneregel fluid®): 12 Augen,
mit Dexpanthenol-Augensalbe (Corneregel® oder Bepanthen®): 17 Augen,
mit Vitamin A-Augensalbe (z.B. Regepithel®): 25 Augen,
mit Vitamin A-Augentropfen (z.B. Oculotect®): 4 Augen und
mit Carbomer-Augengel (z.B. Liposic®): 5 Augen.

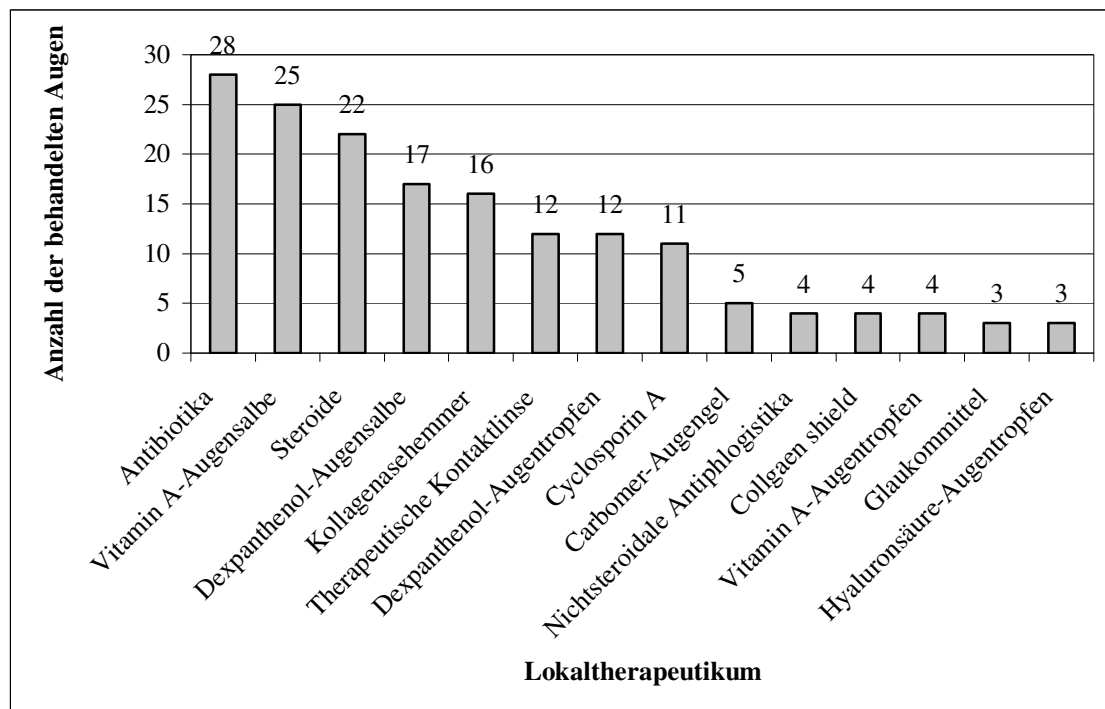


Abb. 7: Zur Behandlung eingesetzte Lokaltherapeutika

Bei Betrachtung der Abb. 7 fällt auf, dass am häufigsten Antibiotika, Vitamin-A-Augensalbe, Steroide, Dexpanthenol-Augensalbe, Kollagenasehemmer, Therapeutische Kontaktlinsen, Dexpanthenol-Augentropfen und Cyclosporin A zur lokalen Therapie eingesetzt wurden.

3.4.2 Systemische Immunsuppression

3 Patienten wurden gar nicht systemisch immunsupprimiert.

Mycophenolat Mofetil

Mit Mycophenolat Mofetil (MMF) wurden 12 Patienten behandelt:

Bei 2 Patienten wurde gleich eine Monotherapie mit MMF begonnen, ohne dass eine vorherige systemische Immunsuppression bekannt war; bei diesen beiden Patienten wurde im Laufe der Behandlung keine Kombination mit anderen Immunsuppressiva vorgenommen.

5 Patienten wurden von Cyclophosphamid auf MMF umgestellt, 3 Patienten davon wurden vor der MMF-Therapie zweifach kombiniert mit Cyclophosphamid und Prednisolon behandelt. Von diesen wurde wiederum einer zeitweise mit einer dreifach

kombinierten Immunsuppression mit MMF, Prednisolon und Cyclosporin A und im weiteren Verlauf mit einer zweifachen Kombination aus MMF und Prednisolon behandelt.

Ein Patient wurde von Methotrexat auf MMF umgestellt.

Ein Patient wurde von Azathioprin in Kombination mit Prednisolon auf MMF in Kombination mit Prednisolon und danach komplett auf MMF umgestellt.

Bei 3 Patienten wurde die immunsuppressive Therapie mit einer Kombination von MMF mit Prednisolon begonnen und dann auf eine Monotherapie mit MMF umgestellt.

Letztlich erhielten alle MMF-Patienten - bis auf einen, der im Sinne einer zweifach kombinierten Immunsuppression zusätzlich mit Prednisolon behandelt wurde – eine MMF-Monotherapie. Die Anfangsdosierung von MMF lag jeweils bei 1000 mg / Tag, dann dauerhaft bei 2000 mg / Tag.

Cyclosporin A

Cyclosporin A (CyA) wurde bei 2 Patienten in Verbindung mit Prednisolon angewendet, bei einem davon zunächst CyA in Verbindung mit Prednisolon, dann CyA in Verbindung mit MMF und dann als dreifach kombinierte Immunsuppression mit MMF, CyA und Prednisolon.

Prednisolon

Mit Prednisolon wurden 16 Patienten behandelt.

In Verbindung mit Cyclophosphamid wurde es bei 8 Patienten angewendet, kombiniert mit CyA bei 2 Patienten, anfangs zweifach kombiniert mit MMF bei 3 Patienten, dauerhaft zweifach kombiniert mit MMF bei einem Patienten, nachdem zuvor eine dreifach Kombination mit MMF und CyA bestand. Zweifach kombiniert mit Azathioprin wurde Prednisolon bei 2 Patienten eingesetzt.

Cyclophosphamid

Es wurden 12 Patienten mit Cyclophosphamid behandelt.

Bei 4 Patienten wurde Cyclophosphamid dauerhaft als Monotherapie angewendet.

Kombiniert mit Prednisolon wurde es bei 8 Patienten eingesetzt, davon dauerhaft mit Prednisolon kombiniert bei 3 Patienten und bei 5 Patienten nur vorübergehend.

Azathioprin

Azathioprin wurde bei 2 Patienten angewendet.

Bei einem als Monotherapie und bei dem anderen in Kombination mit Prednisolon.

Methotrexat

Mit Methotrexat als Monotherapie wurde ein Patient behandelt.

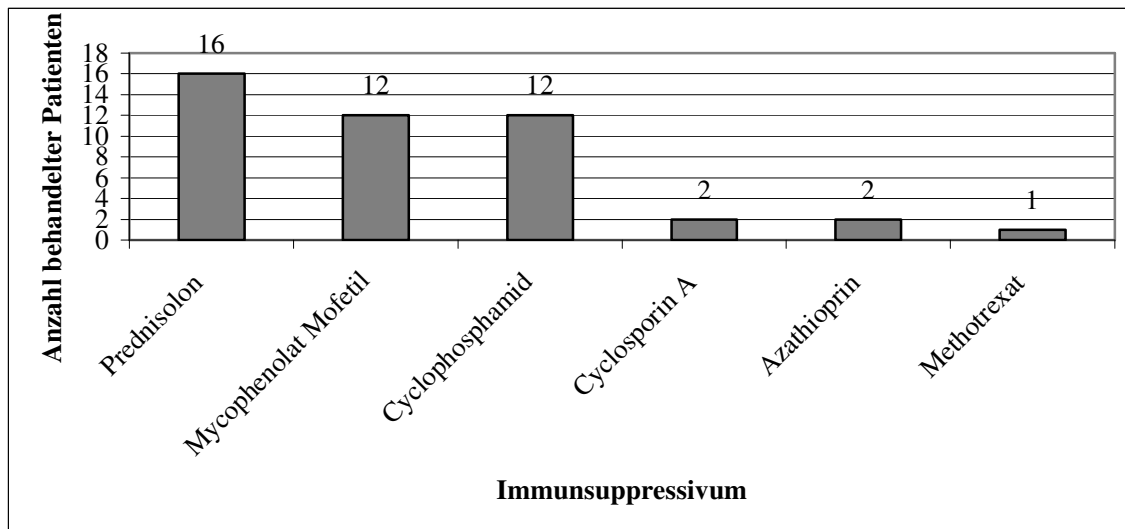


Abb. 8: Zur Behandlung eingesetzte systemische Immunsuppressiva

Abb. 8 liefert einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen in der Behandlung eingesetzten systemischen Immunsuppressiva. Hierbei fällt auf, dass Prednisolon, Mycophenolat Mofetil und Cyclophosphamid am häufigsten eingesetzt wurden. Cyclosporin A, Azathioprin und Methotrexat kamen hingegen nur selten zum Einsatz.

3.5 Stationäre Aufenthalte

Es wurden die stationären Aufenthalte der Patientengruppen „Alle Patienten“, „MMF-Patienten“ und „Nicht-MMF-Patienten“ analysiert. Hierbei wurde für jede Patientengruppe ausgewertet, wie viele Krankenhaus-(KH-)Aufenthalte und KH-Tage es insgesamt und pro Patient gab. Außerdem wurden unter Berücksichtigung der Häufigkeit der stationären Aufenthalte die Verteilung der Gesamtzahl der KH-Tage (unabhängig von der jeweiligen Patientenanzahl) und die durchschnittliche Dauer eines KH-Aufenthaltes (in Abhängigkeit von der Patientenanzahl) ermittelt.

3.5.1 Stationäre Aufenthalte aller Patienten

Tab. 5: Stationäre Aufenthalte der Gruppe „Alle Patienten“

Summe aller KH-Aufenthalte	65
KH-Aufenthalte pro Patient	2,6
Summe aller KH-Tage	966
KH-Tage pro Patient	38,6
KH-Tage pro KH-Aufenthalt	14,9
Summe KH-Tage 1x stationär	220
MW bei 13 Patienten	16,9
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,9
Summe KH-Tage 2x stationär	110
MW bei 3 Patienten	36,7
KH-Tage/KH-Aufenthalt	18,3
Summe KH-Tage 4x stationär	333
MW bei 5 Patienten	66,6
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,7
Summe KH-Tage 5x stationär	50
MW bei 1 Patienten	50
KH-Tage/KH-Aufenthalt	10
Summe KH-Tage 6x stationär	84
MW bei 1 Patienten	84
KH-Tage/KH-Aufenthalt	14
Summe KH-Tage 7x stationär	35
MW bei 1 Patienten	35
KH-Tage/KH-Aufenthalt	5
Summe KH-Tage 8x stationär	134
MW bei 1 Patienten	134
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,8

Die Summe aller stationären Krankenhaus-Aufenthalte in der Gruppe „Alle Patienten“ beläuft sich auf 65. Das bedeutet bei 25 Patienten 2,6 Krankenhaus-Aufenthalte pro Patient. Insgesamt waren alle Patienten zusammen 966 Krankenhaus-Tage in stationärer Behandlung, so dass sich im Mittel pro Patient 38,6 und pro Krankenhaus-Aufenthalt 14,9 Krankenhaus-Tage ergeben.

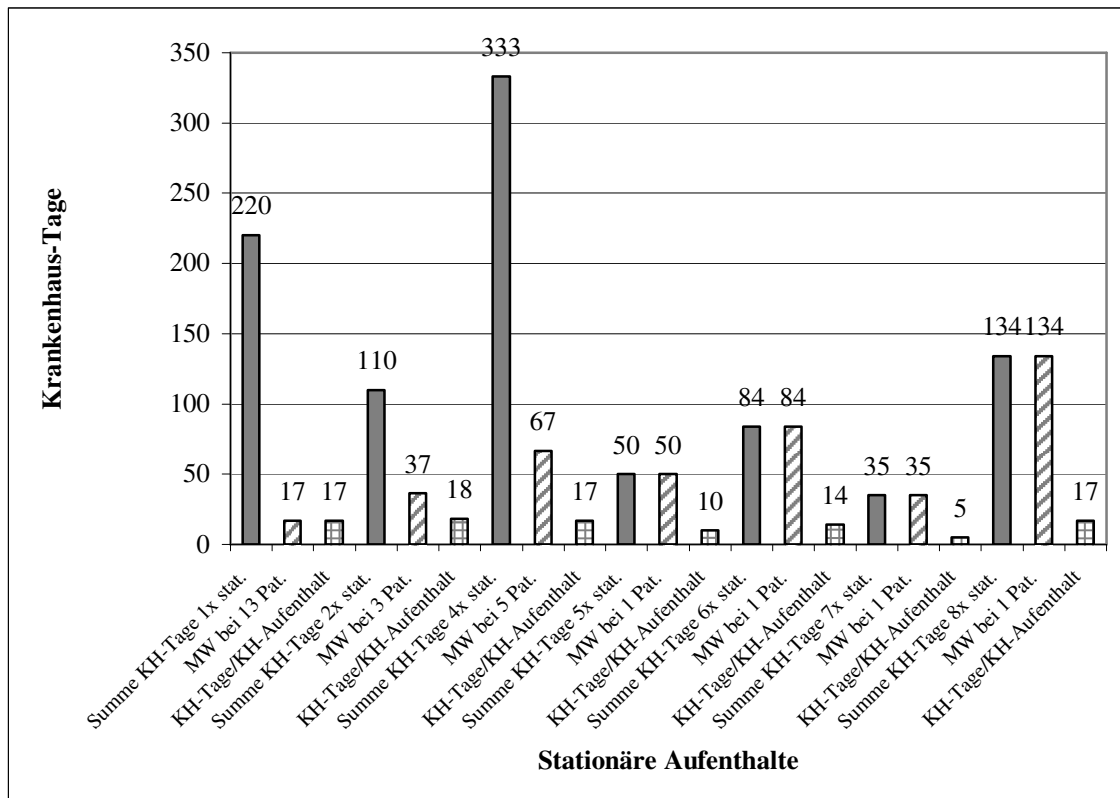


Abb. 9: Stationäre Aufenthalte der Gruppe „Alle Patienten“

In Abb. 9 sind die stationären Aufenthalte der Patientengruppe „Alle Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte dargestellt. Hierbei wurden jeweils die Summe der Krankenhaustage, der Mittelwert (MW) daraus pro Patient und die Krankenhaus-Tage pro Krankenhaus-Aufenthalt errechnet.

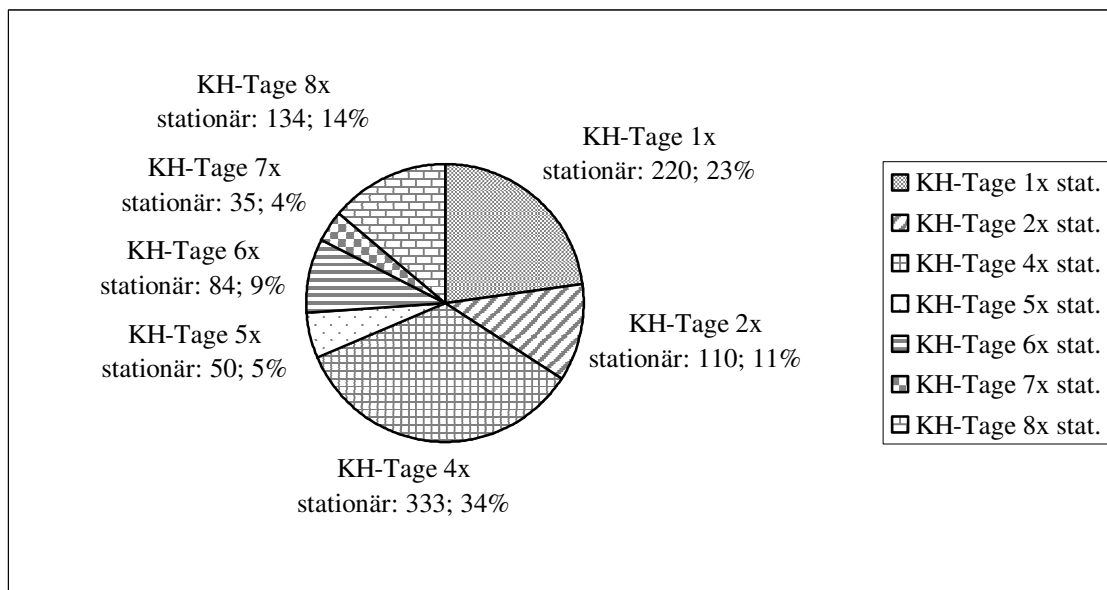


Abb. 10: Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl von 966 Krankenhaustagen aller Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Die Summe der Krankenhaus-Tage und ihre prozentuale Verteilung in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte sind separat in Abb. 10 dargestellt (ohne Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl).

Die meisten Krankenhaus-Tage entfallen mit 34 % auf die Patienten, die 4x stationär waren. Am zweitgrößten (mit 23 %) ist die Anzahl der Krankenhaus-Tage der Patienten, die 1x stationär und am drittgrößten (mit 14 %) die der Patienten, die 8x stationär waren. Es folgen mit 11 % die 2x stationär, mit 9 % die 6x stationär, mit 5 % die 5x stationär und mit 4 % die 7x stationär behandelten Patienten. Es fällt auf, dass sich kein Patient 3x in stationärer Behandlung befand.

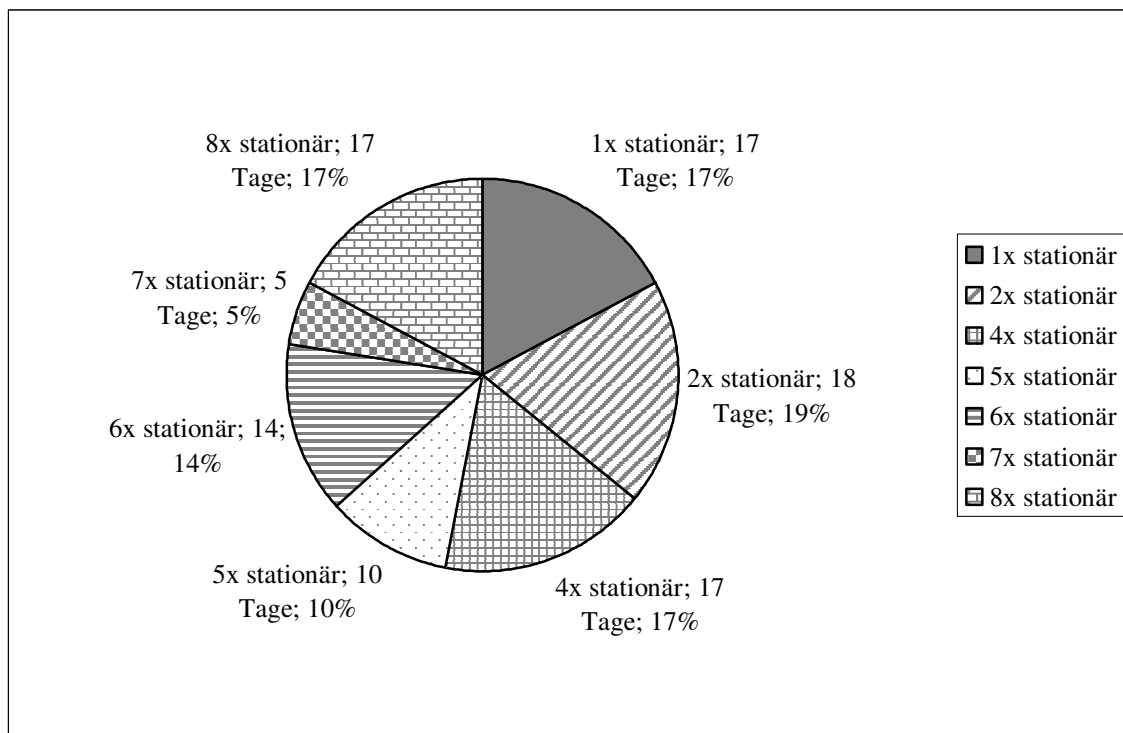


Abb. 11: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhaus-Aufenthaltes aller Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Abb. 11 liefert einen Überblick über die durchschnittliche Dauer eines Krankenhaus-Aufenthaltes in der Gruppe „Alle Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte (unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl).

Im Vergleich zu Abb. 10, die die Patientenzahl nicht berücksichtigt, liegt in Abb. 11 eine wesentlich gleichmäßigere Verteilung der Krankenhaus-Tage in Bezug auf die verschiedenen Häufigkeiten der stationären Aufenthalte vor. So entfallen bei Betrachtung der durchschnittlichen Dauer eines Krankenhausaufenthaltes 19 % der Krankenhaus-Tage auf die Patienten, die 2x stationär, je 17 % auf die Patienten, die 1x, 4x und 8x stationär, 14 % auf diejenigen, die 6x stationär, 10 % auf diejenigen, die 5x stationär und 5 % auf die Patienten, die 7x stationär waren.

3.5.2 Stationäre Aufenthalte der MMF-Patienten

Tab. 6: Stationäre Aufenthalte der MMF-Patienten

<u>Summe aller KH- Aufenthalte</u>	32
KH-Aufenthalte pro Patient	2,7
Summe aller KH-Tage	520
KH-Tage pro Patient	43,3
KH-Tage pro KH-Aufenthalt	16,3
<u>Summe KH-Tage 1x stationär</u>	84
MW bei 5 Patienten	16,8
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,8
<u>Summe KH-Tage 2x stationär</u>	77
MW bei 2 Patienten	38,5
KH-Tage/KH-Aufenthalt	19,3
<u>Summe KH-Tage 4x stationär</u>	225
MW bei 3 Patienten	75
KH-Tage/KH-Aufenthalt	18,8
<u>Summe KH-Tage 5x stationär</u>	50
MW bei 1 Patienten	50
KH-Tage/KH-Aufenthalt	10
<u>Summe KH-Tage 6x stationär</u>	84
MW bei 1 Patienten	84
KH-Tage/KH-Aufenthalt	14

Die Summe aller stationären Krankenhaus-Aufenthalte in der Gruppe „MMF-Patienten“ beläuft sich auf 32. Das bedeutet bei 12 Patienten 2,7 Krankenhaus-Aufenthalte pro Patient. Insgesamt waren alle Patienten dieser Gruppe zusammen 520 Krankenhaus-Tage in stationärer Behandlung, so dass sich im Mittel pro Patient 43,3 und pro Krankenhaus-Aufenthalt 16,3 Krankenhaus-Tage ergeben.

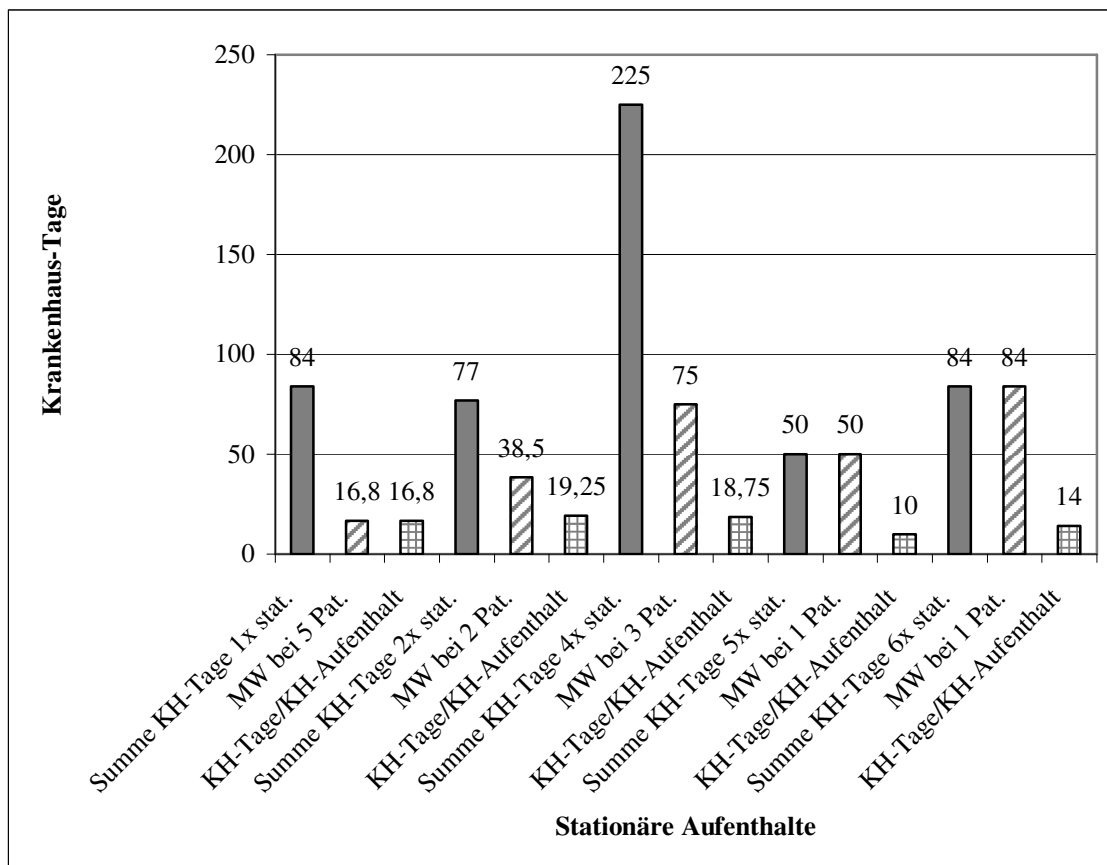


Abb. 12: Stationäre Aufenthalte der MMF-Patienten

In Abb. 12 sind die stationären Aufenthalte der Patientengruppe „MMF-Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte dargestellt. Hierbei wurden jeweils die Summe der Krankenhaustage, der Mittelwert (MW) daraus pro Patient und die Krankenhaus-Tage pro Krankenhaus-Aufenthalt errechnet.

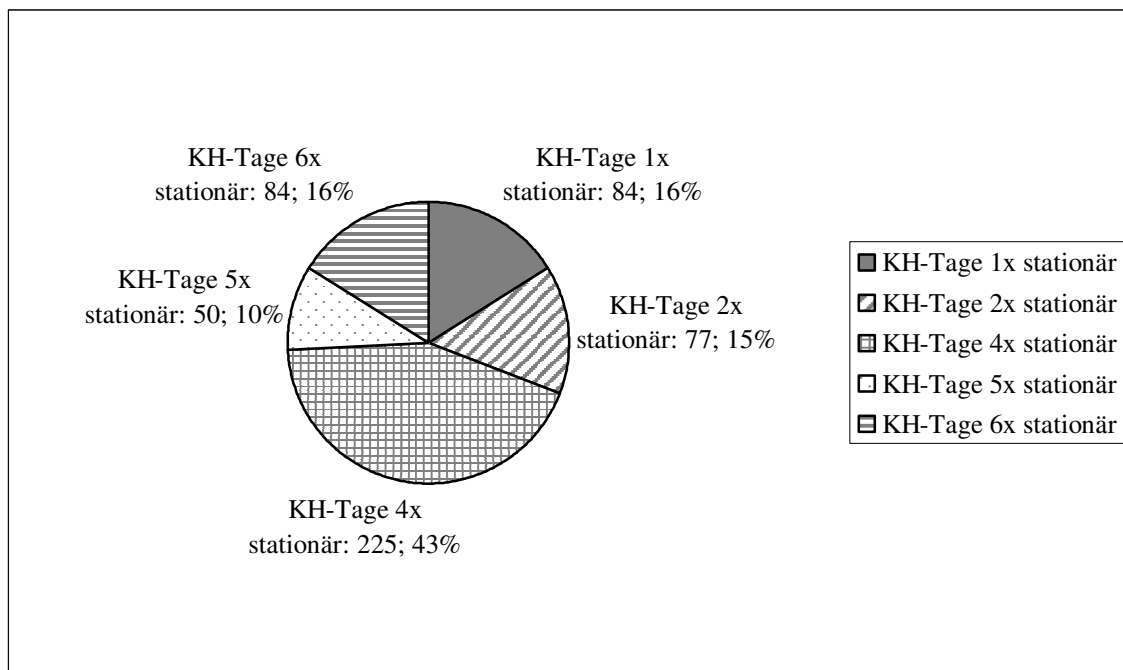


Abb. 13: Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl von 520 Krankenhaustagen der MMF-Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Die Summe der Krankenhaus-Tage und ihre prozentuale Verteilung in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte sind separat in Abb. 13 dargestellt (ohne Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl).

Die meisten Krankenhaus-Tage entfallen mit 43 % auf die Patienten, die 4x stationär waren. Am zweitgrößten (mit je 16 %) ist die Anzahl der Krankenhaus-Tage der Patienten die 1x und derjenigen, die 6x stationär waren. Es folgen mit 15 % die 2x stationär und mit 10 % die 5x stationär behandelten Patienten. In der Gruppe der MMF-Patienten wurde kein Patient 3x, 7x oder 8x stationär behandelt.

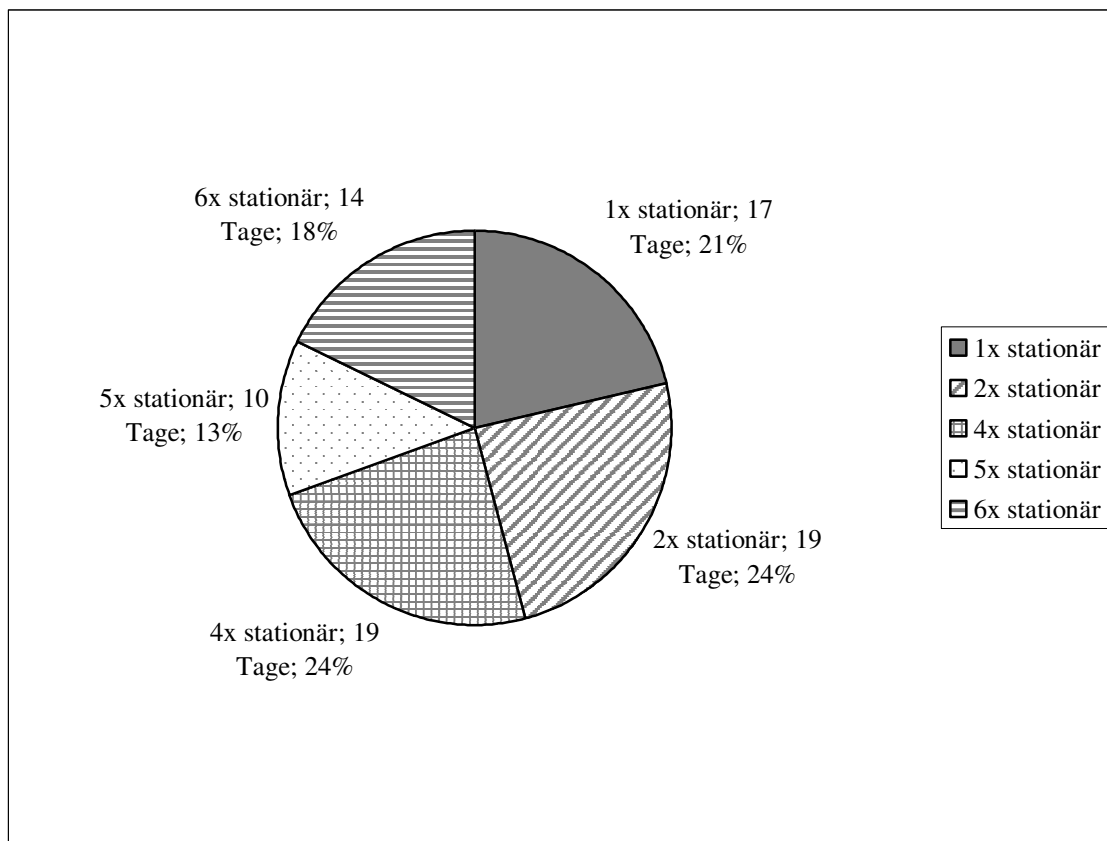


Abb. 14: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes der MMF-Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Abb. 14 liefert einen Überblick über die durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes in der Gruppe „MMF-Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte (unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl).

Im Vergleich zu Abb. 13, die die Patientenzahl nicht berücksichtigt, liegt in Abb. 14 eine wesentlich gleichmäßigere Verteilung der Krankenhaus-Tage in Bezug auf die verschiedenen Häufigkeiten der stationären Aufenthalte vor. So entfallen bei Betrachtung der durchschnittlichen Dauer eines Krankenhausaufenthaltes je 24 % der Krankenhaus-Tage auf die Patienten, die 2x und 4x stationär waren, 21 % auf die Patienten, die 1x stationär, 18 % auf diejenigen, die 6x stationär und 13 % auf diejenigen, die 5x stationär waren.

3.5.3 Stationäre Aufenthalte der Patienten, die nicht mit MMF behandelt wurden

Tab. 7: Stationäre Aufenthalte der Nicht-MMF-Patienten

<u>Summe aller KH- Aufenthalte</u>	33
KH-Aufenthalte pro Patient	2,5
Summe aller KH-Tage	446
KH-Tage pro Patient	34,3
KH-Tage pro KH-Aufenthalt	13,6
<u>Summe KH-Tage 1x stationär</u>	136
MW bei 8 Patienten	17
KH-Tage/KH-Aufenthalt	17
<u>Summe KH-Tage 2x stationär</u>	33
MW bei 1 Patienten	33
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,5
<u>Summe KH-Tage 4x stationär</u>	108
MW bei 2 Patienten	54
KH-Tage/KH-Aufenthalt	13,5
<u>Summe KH-Tage 7x stationär</u>	35
MW bei 1 Pat.	35
KH-Tage/KH-Aufenthalt	5
<u>Summe KH-Tage 8x stationär</u>	134
MW bei 1 Patienten	134
KH-Tage/KH-Aufenthalt	16,8

Die Summe aller stationären Krankenhaus-Aufenthalte in der Gruppe „Nicht-MMF-Patienten“ beläuft sich auf 33. Das bedeutet bei 13 Patienten 2,5 Krankenhaus-Aufenthalte pro Patient. Insgesamt waren alle Patienten dieser Gruppe zusammen 446 Krankenhaus-Tage in stationärer Behandlung, so dass sich im Mittel pro Patient 34,3 und pro Krankenhaus-Aufenthalt 13,6 Krankenhaus-Tage ergeben.

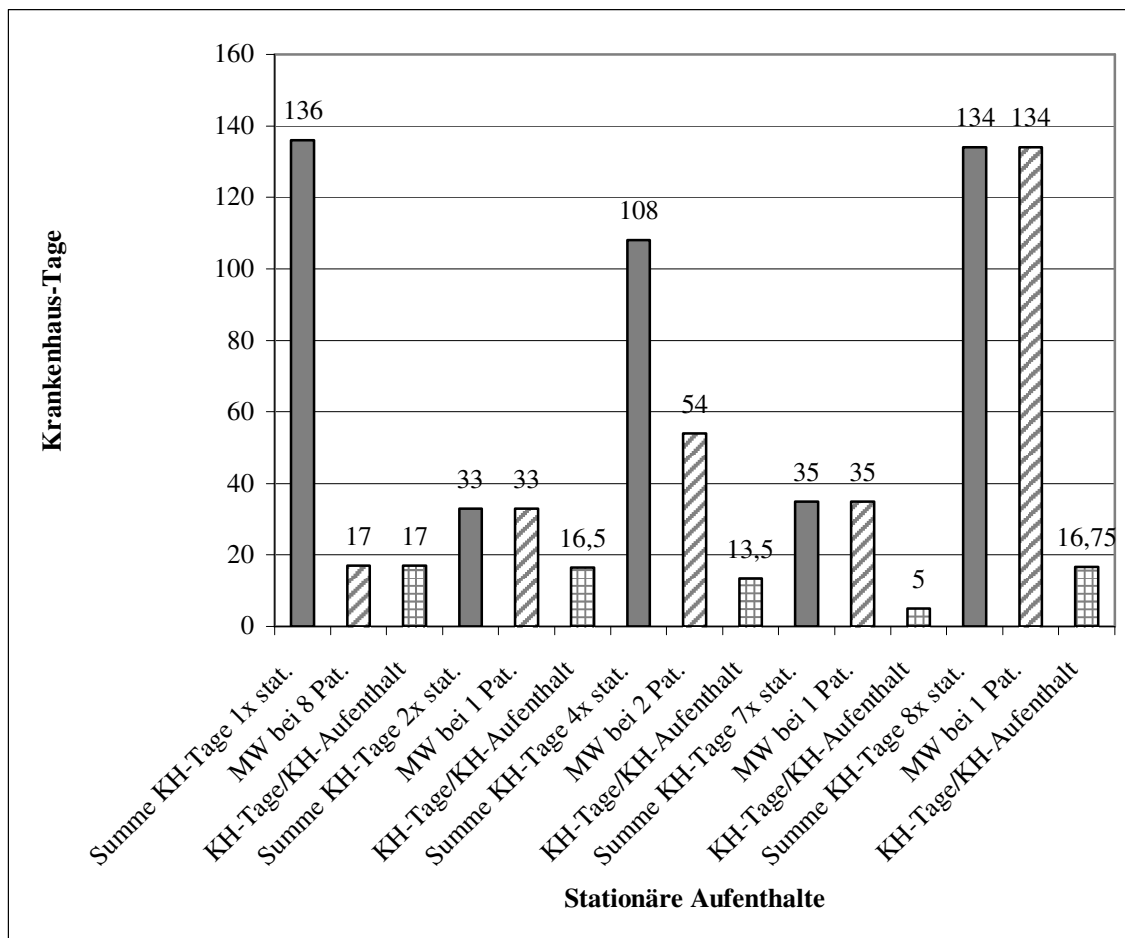


Abb. 15: Stationäre Aufenthalte der Nicht-MMF-Patienten

In Abb. 15 sind die stationären Aufenthalte der Patientengruppe „Nicht-MMF-Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte dargestellt. Hierbei wurden jeweils die Summe der Krankenhaustage, der Mittelwert (MW) daraus pro Patient und die Krankenhaus-Tage pro Krankenhaus-Aufenthalt errechnet.

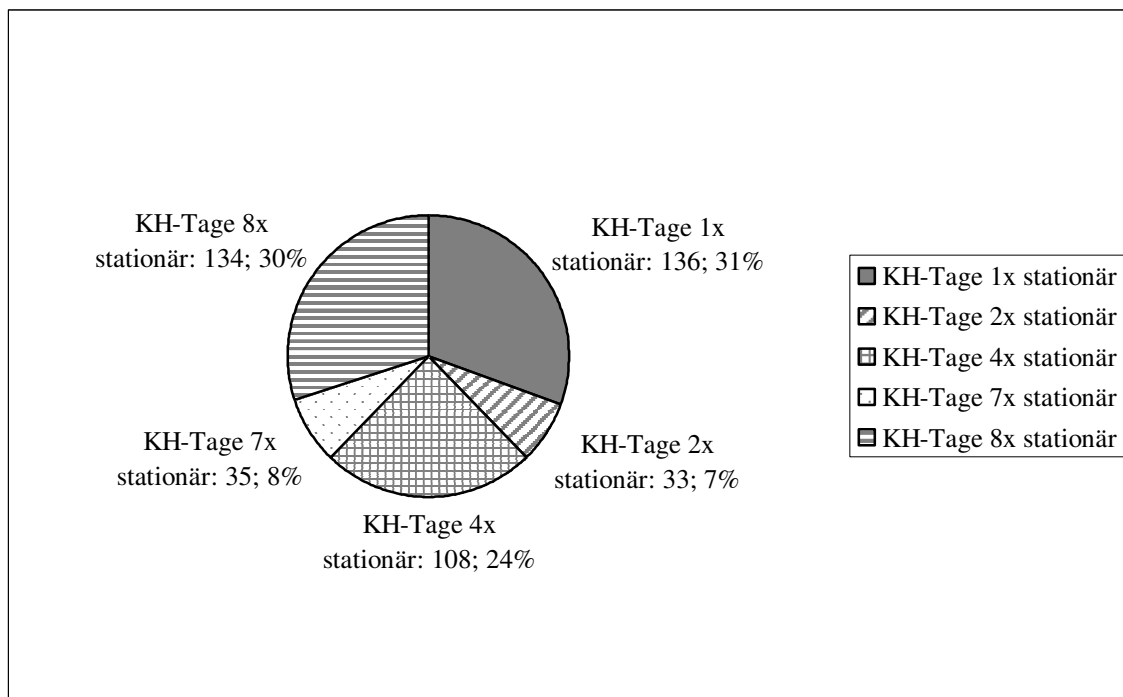


Abb. 16: Prozentualer Anteil an der Gesamtzahl von 446 Krankenhaustagen der Nicht-MMF-Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Die Summe der Krankenhaus-Tage und ihre prozentuale Verteilung in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte sind separat in Abb. 16 dargestellt (ohne Berücksichtigung der jeweiligen Patientenzahl).

Die meisten Krankenhaus-Tage entfallen mit 31 % auf die Patienten, die 1x stationär waren. Am zweitgrößten (mit 30 %) ist die Anzahl der Krankenhaus-Tage der Patienten die 8x stationär waren. Es folgen mit 24 % die 4x stationär, mit 8 % die 7x stationär und mit 7 % die 2x stationär behandelten Patienten. In der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten wurde kein Patient 3x, 5x oder 6x stationär behandelt.

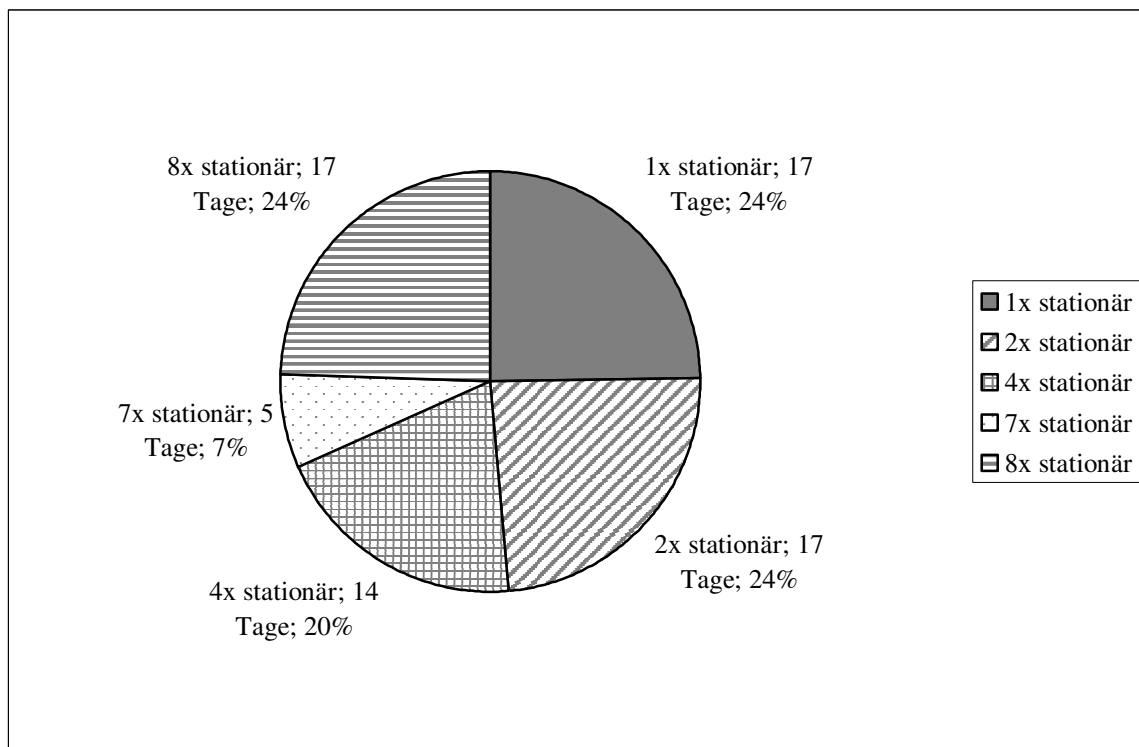


Abb. 17: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes der Nicht-MMF-Patienten in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte

Abb. 17 liefert einen Überblick über die durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes in der Gruppe „MMF-Patienten“ in Abhängigkeit von der Häufigkeit der stationären Aufenthalte (unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientenanzahl).

Im Vergleich zu Abb. 16, die die Patientenanzahl nicht berücksichtigt, liegt in Abb. 14 eine wesentlich gleichmäßigere Verteilung der Krankenhaus-Tage in Bezug auf die verschiedenen Häufigkeiten der stationären Aufenthalte vor. So entfallen bei Betrachtung der durchschnittlichen Dauer eines Krankenhausaufenthaltes je 24 % der Krankenhaus-Tage auf die Patienten, die 1x, 2x und 8x stationär waren, 20 % auf die Patienten, die 4x stationär und 7 % auf diejenigen, die 5x stationär waren.

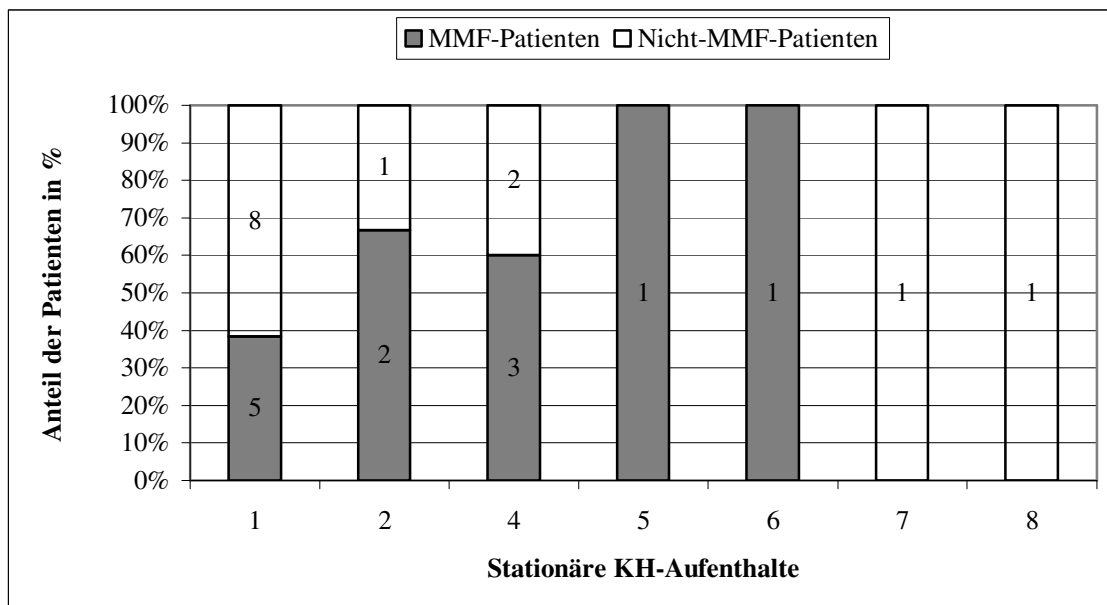


Abb. 18: Anzahl der stationären Aufenthalte von MMF-Patienten und Nicht-MMF-Patienten im Vergleich

In Abb. 18 wird gezeigt, wie viele Patienten wie oft stationär behandelt wurden. Gleichzeitig wird das Verhältnis von MMF-Patienten zu Nicht-MMF-Patienten innerhalb jedes Balkens des Diagramms dargestellt.

Von insgesamt 25 Patienten wurden 13 (52 % aller Patienten) 1x stationär behandelt – davon waren 5 (38,5 %) MMF-Patienten und 8 (61,5 %) Nicht-MMF-Patienten. 3 Patienten (12 % aller Patienten) wurden 2x stationär aufgenommen – es handelte sich dabei um 2 MMF-Patienten (66,7 %) und 1 Nicht-MMF-Patienten (33,3 %). 4x stationär waren 5 Patienten (20 % aller Patienten) – 3 MMF-Patienten (60 %) und 2 Nicht-MMF-Patienten (40 %). 5x und 6x stationär war jeweils nur 1 MMF-Patient, also je 4 % aller Patienten. 7x und 8x stationär wurde jeweils nur 1 Nicht-MMF-Patient, d.h. jeweils wieder 4 % aller Patienten, behandelt.

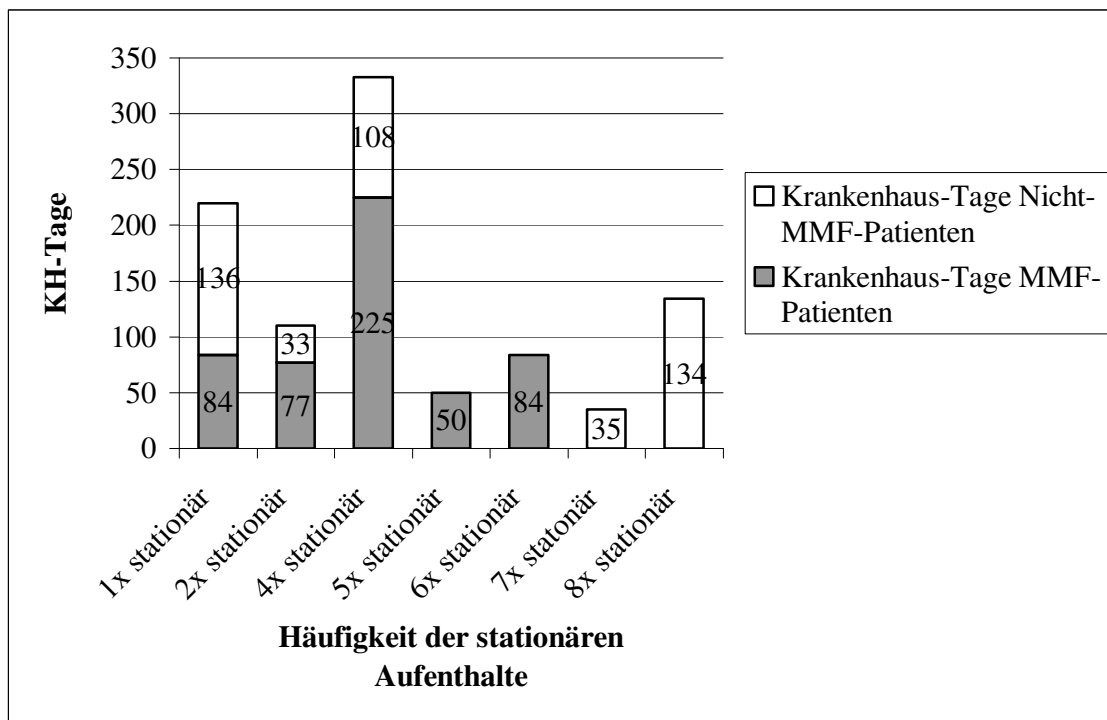


Abb. 19: Verteilung der Krankenhaus-Tage nach Häufigkeit der stationären Aufenthalte auf die Patientengruppen „MMF-Patienten“ und „Nicht-MMF-Patienten“

Auf diejenigen Patienten, die 1x stationär waren, entfallen 220 Krankenhaus-Tage – das entspricht 22,8 % aller KH-Tage – 8,7 % davon auf die Gruppe der MMF-Patienten und 14,1 % auf die Gruppe der Nicht-MMF-Patienten.

Die 2x stationär behandelte Patienten waren insgesamt 110 Tage stationär – das entspricht 11,4 % aller KH-Tage – 8 % davon beanspruchten die MMF-Patienten, 3,4 % die Nicht-MMF-Patienten.

Diejenigen Patienten, die 4x stationär behandelt wurden, benötigten mit insgesamt 333 auch die meisten KH-Tage – das entspricht 34,5 % aller KH-Tage; 23,3 % davon entfallen auf die MMF-Patienten und die restlichen 11,2 % auf die Nicht-MMF-Patienten.

5x stationär war lediglich ein MMF-Patient, der mit insgesamt 50 KH-Tagen 5,2 % aller KH-Tage für sich beanspruchte.

Ebenfalls nur ein MMF-Patient war 6x stationär und dieser benötigte 84 KH-Tage – das entspricht 8,7 % aller KH-Tage.

7x stationär war dagegen nur ein Nicht-MMF-Patient; auf diesen entfallen mit 35 KH-Tagen 3,6 % aller KH-Tage.

8 stationäre Aufenthalte kamen auch nur bei einem Nicht-MMF-Patienten vor; dieser beanspruchte 134 KH-Tage und somit 13,9 % aller KH-Tage für sich.

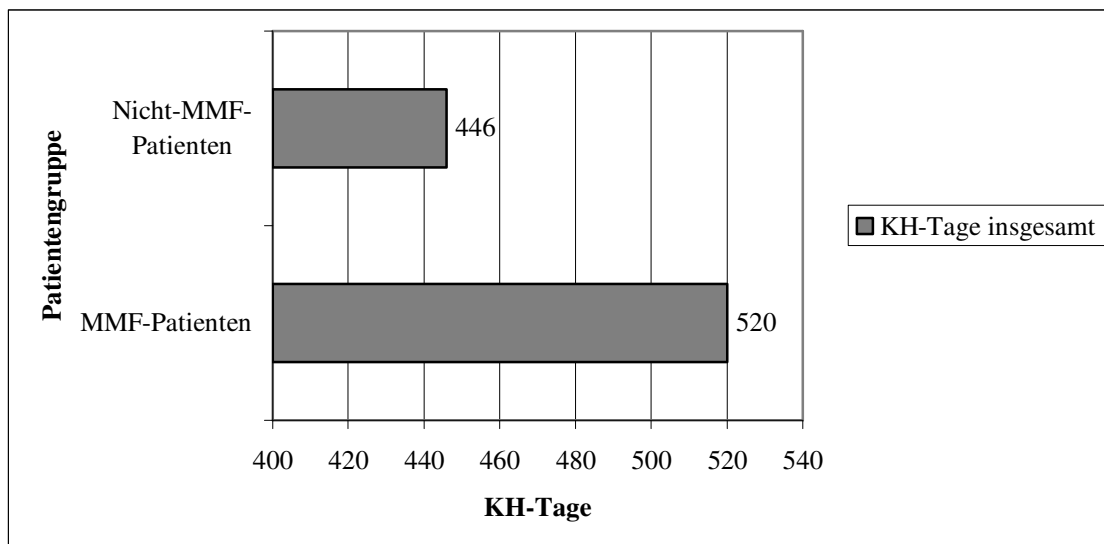


Abb. 20: Krankenhaustage des gesamten Beobachtungszeitraumes

In Abb. 20 ist jeweils die Gesamtzahl der Krankenhaustage für die Gruppe der MMF-Patienten im Vergleich zur Gruppe der Nicht-MMF-Patienten dargestellt. Es ergibt sich eine Gesamtzahl von 966 Krankenhaustagen für beide Gruppen zusammen. Davon entfallen 446 KH-Tage auf die Gruppe der Nicht-MMF-Patienten – das entspricht 46,2 % aller KH-Tage – und 520 KH-Tage auf die Gruppe der MMF-Patienten – das entspricht 53,8 % aller KH-Tage.

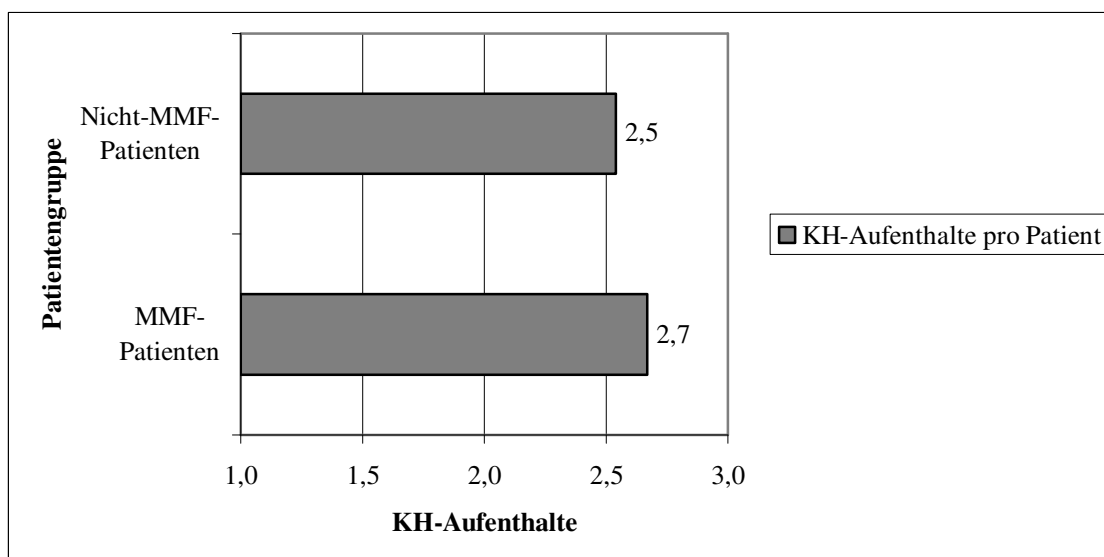


Abb. 21: Krankenhausaufenthalte pro Patient

In Abb. 21 ist die durchschnittliche Anzahl von Krankenhaus-Aufenthalten für die Gruppe der MMF-Patienten im Vergleich zur Gruppe der Nicht-MMF-Patienten dargestellt. Es ergeben sich für die MMF-Patienten 2,7 und für die Nicht-MMF-Patienten 2,5 KH-Aufenthalte pro Patient.

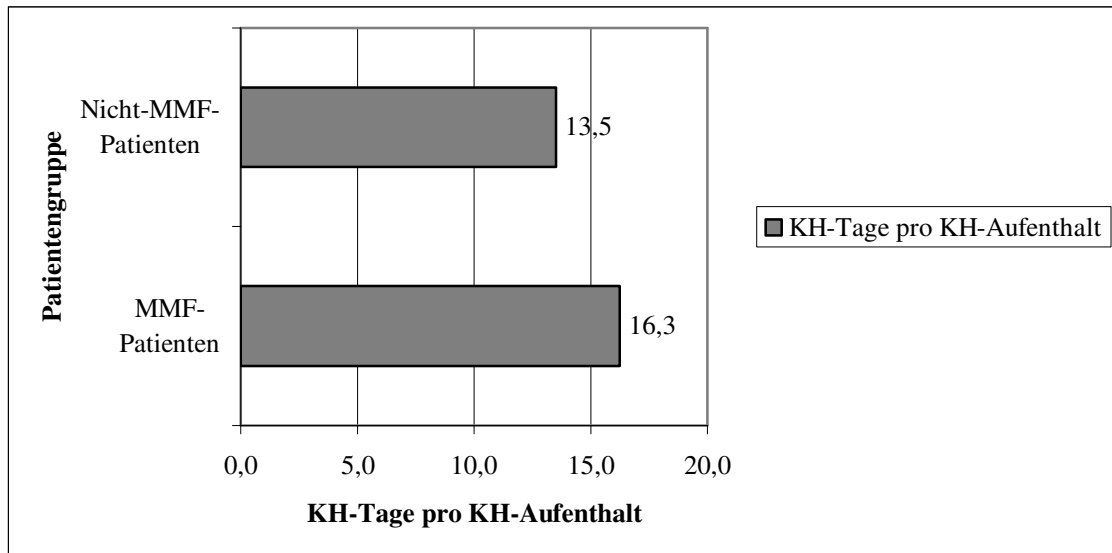


Abb. 22: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes ist in Abb. 22 dargestellt. Auf die MMF-Patienten entfallen durchschnittlich 16,3 Tage auf einen KH-Aufenthalt auf die Nicht-MMF-Patienten nur 13,5 Tage.

3.6 Visus und Epithelbefund zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes

Tab. 8: Visus und Epithelbefund der untersuchten Augen zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes

MMF-Patienten: Auge Nr.	ccVisus Anfang	ccVisus Ende	scVisus Anfang	scVisus Ende	Epithel Anfang	Epithel Ende	Ulcer- größe Anfang	Ulcer- größe Ende
1	1	0,5			Ulcer	Ulcer	2-3 mm	1-2 mm
2	HBW			0,05	Ulcer	Intakt	5-6 mm	
3	0,16	FZ			Ulcer	Vaskulari- sierter Pannus		
4	HBW	LS			Ulcer	Intakt	2-3 mm	
5	MV	0,16			Ulcer	Intakt		
6			0,2	LS	Ulcer	Ulcer	4-5 mm	
7	0,16	NL			Ulcer	Intakt		
8	LS	HBW			Ulcer	Intakt		
9	0,1	0,4			Ulcer	Punctata		
10	0,1	0,2			Ulcer	Intakt		
11	LS		0,05		Ulcer	Punctata		
12	0,05	LS			Ulcer	Ulcer		
13	FZ	0,2			Ulcer	Intakt		
14			0,1	0,5	Ulcer	Intakt		
15	HBW	LS			Ulcer	Nekrose		
Nicht- MMF- Pat.: Auge Nr.								
1	0,05	0,05			Ulcer	Ulcer		
2		0,16	0,05		Ulcer	Intakt	2-3 mm	
3	HBW	LS			Ulcer	Intakt		
4			0,05	HBW	Ulcer	Ulcer		
5	HBW	NL			Ulcer	Enukleation		
6	LS	LS			Ulcer	Intakt		
7			0,2	0,2	Ulcer	Intakt		
8	0,6	0,6			Ulcer	Intakt		
9					Ulcer	Ulcer		
10			HBW	0,05	Ulcer	Intakt	5-6 mm	
11			HBW	LS	Ulcer	Ulcer	5-6 mm	
12	0,5	1			Ulcer	Intakt		
13	MV	MV			Ulcer	Punctata		
14	HBW	HBW			Ulcer	Erosio		
15			HBW	0,05	Ulcer	Ulcer	6-7 mm	

Erklärungen: ccVisus = Visus cum correctione, scVisus = Visus sine correctione, NL = Nulla Lux, LS = Lichtschein, HBW = Handbewegungen, FZ = Fingerzählen, MV = Metervisus

Tabelle 8 zeigt den Visus und den Epithelbefund der 15 untersuchten Augen der MMF-Patienten sowie der 15 untersuchten Augen der Nicht-MMF-Patienten zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Tab. 9: Veränderungen von Visus und Epithelbefund der untersuchten Augen zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes

MMF-Patienten: Auge Nr.	Visus- verbesserung	Visus- verschlechterung	Visus gleich	Befund- Verbesserung	Befund-Ver- schlechterung	Befund gleich (=Ulcus)
1		1				1
2	1			1		
3		1		1		
4		1		1		
5	1			1		
6		1				1
7		1		1		
8	1			1		
9	1			1		
10	1			1		
11	1			1		
12		1				1
13	1			1		
14	1			1		
15		1			1	
Gesamt MMF-Pat.	8	7	0	11	1	3
Nicht- MMF- Pat.: Auge Nr.						
1			1			1
2	1			1		
3		1		1		
4		1				1
5		1			1	
6			1	1		
7			1	1		
8			1	1		
9			1			1
10	1			1		
11		1				1
12	1			1		
13			1	1		
14			1	1		
15	1					1
Gesamt Nicht- MMF-Pat.	4	4	7	9	1	5
Gesamt Alle Pat.	12	11	7	20	2	8

Tabelle 9 zeigt die Veränderungen von Visus und Epithelbefund der untersuchten Augen zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Bei den MMF-Patienten verbesserte sich der Visus bei 8 Augen (= 53,3 % der Augen der MMF-Patienten) und verschlechterte sich bei 7 Augen (= 46,7 % der Augen der MMF-Patienten). Bei den Nicht-MMF-Patienten kam es hingegen zu einer Verbesserung des Visus bei 4 Augen (= 26,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten), zu einer Verschlechterung ebenfalls bei 4 Augen (= 26,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) und bei 7 Augen (= 46,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) blieb der Visus unverändert. Von den insgesamt 30 untersuchten Augen verbesserte sich also der Visus bei 12 Augen (40 %), er verschlechterte sich bei 11 Augen (36,7 %) und blieb bei 7 Augen (23,3 %) gleich.

Bei den MMF-Patienten verbesserte sich der Epithelbefund bei 11 Augen (= 73,3 % der Augen der MMF-Patienten), bei einem Auge (= 6,7 % der Augen der MMF-Patienten) verschlechterte er sich (Nekrose) und bei 3 Augen (= 20 % der Augen der MMF-Patienten) blieb ein Hornhautulcus bestehen. Bei den Nicht-MMF-Patienten kam es bei 9 Augen (= 60 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) zu einer Befundverbesserung, bei einem (= 6,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) zu einer Verschlechterung des Befundes (Enukleation) und bei 5 Augen (= 33,3 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) lag am Ende des Betrachtungszeitraumes ein Hornhautulcus vor. Insgesamt verbesserte sich der Epithelbefund bei 20 der 30 untersuchten Augen (66,7 %), eine Verschlechterung gab es bei 2 Augen (6,7 %) und bei 8 Augen (26,7 %) blieb ein Hornhautulcus bestehen.

3.7 Auswertung der Fragebögen an die Hausärzte und Internisten

Lediglich die Fragebögen von 9 Patienten von insgesamt 25 Patienten dieser Studie wurden von den behandelnden Hausärzten bzw. Internisten zur Auswertung zurückgesandt.

Zur Klassifikation der rheumatischen Erkrankung wurde bei 6 Patienten eine seropositive und bei 2 Patienten eine seronegative rheumatoide Arthritis, sowie bei einem Patienten eine undifferenzierte Kollagenose angegeben. Ein sekundäres Sjögren-Syndrom wurde bei 4 Patienten dokumentiert.

Vor Auftreten des Hornhautulcus wurden 7 Patienten mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt – 3 davon mit Diclofenac, einer mit Ibuprofen, einer mit Voltaren und einer mit Meloxicam. Mit Glukokortikoiden (Prednisolon) wurden 5 Patienten behandelt. 5 Patienten erhielten eine Basistherapie gegen die rheumatische Erkrankung – einer mit Hydroxychloroquin und Sulfasalazin, einer mit Indometacin, einer mit Penicillamin, einer mit Sulfasalazin und einer mit Gold.

Nach dem Auftreten des Hornhautulcus wurden 5 Patienten mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt – 2 davon mit Diclofenac, 2 mit Ibuprofen und einer mit Meloxicam. Mit Glukokortikoiden (Prednisolon) wurden 6 Patienten behandelt. 7 Patienten erhielten eine Basistherapie gegen die rheumatische Erkrankung – einer mit Methotrexat, einer mit MMF und Leflunomid, einer mit Cyclosporin A, einer mit Cyclophosphamid, 2 mit Azathioprin und Cyclophosphamid und einer mit Sulfasalazin.

Bei der Einschätzung der Aktivität der rheumatischen Erkrankung zum Zeitpunkt des Auftretens des Hornhautulcus durch den Arzt wurden auf einer Skala von 0-100 mm, wobei 0 keiner Aktivität und 100 mm der am stärksten möglichen Aktivität entspricht, folgende Angaben gemacht:

Bei 3 Patienten 10 mm, bei einem 20 mm bei 2 Patienten 25 mm und bei einem 70 mm.

Bei 3 Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Im Durchschnitt wurde die Rheumaaktivität also mit ca. 24 von 100 mm eher niedrig eingeschätzt.

Als Nebenwirkungen der Immunsuppression wurden für MMF bei einer Patientin gastrointestinale Beschwerden angegeben – gleichzeitig wurde vermerkt, dass MMF offenbar nur kurz gegeben wurde. Genauere Angaben liegen leider nicht vor.

Bei einer Patientin traten als Nebenwirkung von Azathioprin eine Stomatitis aphtosa und erniedrigte Werte für Leukozyten auf.

Für Cyclophosphamid wurden als Nebenwirkungen bei einer Patientin Übelkeit und Haarausfall und für Cyclosporin A ebenfalls bei einer Patientin Gliederschmerzen und gastrointestinale Beschwerden angegeben.

Als Medikamente gegen Nebenwirkungen wurden einmal Nystatin im Rahmen der Prednisolon-Behandlung und einmal Tramadol gegen gastrointestinale Beschwerden nach Cyclosporin A und MMF gegeben.

Wegen ihrer Nebenwirkungen wurde einmal Azathioprin abgesetzt und durch Cyclophosphamid ersetzt. Ein anderes Mal wurde Cyclophosphamid abgesetzt und gegen Azathioprin ausgetauscht. Cyclosporin A wurde einmal durch Cyclophosphamid ersetzt.

4. Diskussion

4.1 Erhebungsumfang und Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus, die sich zwischen April 1995 und Januar 2003 in stationärer Behandlung in der Universitäts-Augenklinik Hamburg Eppendorf (UKE) befanden, retrospektiv ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum betrug pro Patient durchschnittlich 543 Tage, also knapp 1 ½ Jahre.

Die Fallzahl von insgesamt nur 25 Patienten in einem Zeitraum von 86 Monaten zeigt bereits, dass es sich beim rheumatischen Hornhautulcus um eine relativ seltene Erkrankung handelt und das, obwohl die Grundkrankheit relativ häufig auftritt (bei ca. 1 % der Gesamtbevölkerung [79]) – sie befällt dreimal häufiger Frauen als Männer [7]. Auch in dieser Studie waren überwiegend Frauen betroffen (zu 80 %).

Der Mittelwert der Lebensalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose „Rheumatisches Hornhautulcus“ bei 65,3 Jahren, bei einer Spannweite von 16 bis 90 Jahren. Der 16-jährige Patient stellt allerdings eine Ausnahme dar, da er am Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom leidet. Der nächstälteste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 47 Jahre alt. In der Literatur wird für nekrotisierende Keratitiden bei chronischer Polyarthritiden ebenfalls eine mit steigendem Alter zunehmende Inzidenz und Prävalenz angegeben [79].

Eine Sicca-Symptomatik wurde bei 8 Patienten (6 Frauen, 2 Männer), d.h. bei 32 % aller Patienten, festgestellt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkungen und die Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil bei Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus in Hinblick auf den Krankheitsverlauf, die Operationshäufigkeit sowie die Häufigkeit und die Dauer der stationären Aufenthalte der jeweiligen Patienten zu untersuchen.

Aufgrund der individuellen Medikation bei jedem einzelnen Patienten, die oft die Gabe mehrerer Immunsuppressiva gleichzeitig und oder nacheinander beinhaltet, war es zur Auswertung der Ergebnisse erforderlich, das Patientenkollektiv in die Gruppen „MMF-Patienten“, „Nicht-MMF-Patienten“ und „Alle Patienten“ einzuteilen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse ist daher stets zu bedenken, dass in der Gruppe „MMF-Patienten“ zu Beginn der Behandlung bei den meisten Patienten noch andere Immunsuppressiva gegeben wurden. Ebenso ist zu beachten, dass in der Gruppe „Nicht-

MMF-Patienten“, 3 Patienten (23,1 % der Nicht-MMF-Patienten) gar nicht systemisch immunsupprimiert und 10 Patienten (76,9 % der Nicht-MMF-Patienten) mit anderen Immunsuppressiva als MMF behandelt wurden.

Da die Daten der vorliegenden Studie retrospektiv erhoben wurden und das rheumatische Hornhautulcus eine relativ seltene Erkrankung darstellt, müssen verschiedene limitierende Faktoren bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zum einen begrenzt die geringe Patientenzahl die statistische Aussagekraft der Ergebnisse – insbesondere in Hinblick darauf, dass die Gruppe der Nicht-MMF-Patienten in sich sehr inhomogen ist, was die systemische Immunsuppression angeht. Ferner dürfte der Ausprägungsgrad der ophthalmologischen Ausgangsbefunde und der rheumatischen Grunderkrankung für den weiteren Krankheitsverlauf von wesentlicher Bedeutung sein – dies kann im Rahmen einer retrospektiven Studie aber nur unzureichend kontrolliert werden.

Aufgrund dieser Einschränkungen sind im Folgenden zunächst der weltweiten Fachliteratur entnommene gesicherte Erkenntnisse zu den medikamentösen und operativen Behandlungsmöglichkeiten beim rheumatischen Hornhautulcus dargestellt, denen die Ergebnisse dieser Studie und einige Fallbeschreibungen von Patienten dieser Untersuchung folgen.

4.2 Zu den Behandlungsmöglichkeiten beim rheumatischen Hornhautulcus

Generell können medikamentöse und operative Maßnahmen durchgeführt werden, wobei die medikamentöse Behandlung als alleinige, die operative dagegen meist nur in Kombination mit der medikamentösen Sinn macht [73].

4.2.1 Medikamentöse Therapie

Zur Zeit gibt es keine einheitliche Meinung, welches Immunsuppressivum bei der Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus zu bevorzugen ist [71]. Einigkeit besteht nur darüber, dass eine immunsuppressive Therapie erforderlich ist.

Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A, Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin und FK506 wurden bereits alle erfolgreich zur Behandlung eingesetzt. Da alle diese Substanzen ihre Wirksamkeit unter Beweis gestellt haben, rückt nun das Nebenwirkungsprofil verstärkt in den Vordergrund.

Die Dauer der medikamentösen Therapie ist abhängig davon, ob der Hornhautdefekt

1. mit einer systemischen Vaskulitis assoziiert ist,
2. auf die medizinische Behandlung anspricht,
3. eine chirurgische Intervention erfordert,
4. sekundär infiziert ist.

Jeder Fall muss individuell behandelt werden und um ein optimales Ergebnis zu erzielen, bedarf es der engen Zusammenarbeit von Augenärzten und Rheumatologen [71].

4.2.2 Kombinierte medikamentöse und operative Therapie

Durch das immunologische Privileg des vorderen Augenabschnittes (fehlende Blut und Lymphgefäße) [45, 72] können nach Normalrisiko-Keratoplastiken 5-Jahres-Transplantatüberlebensraten von bis zu 96 % erreicht werden [57].

Patienten nach Hochrisiko-Keratoplastik erfahren ohne Immunsuppression eine immunologisch bedingte Transplantateintrübung in bis zu 75 % innerhalb des ersten postoperativen Jahres [76].

Eine immunsuppressive Therapie ist neben der chirurgischen Therapie immer dann indiziert, wenn ein hohes Risiko einer Immunreaktion besteht. Dieses wird angenommen bei einer vaskularisierten Empfängerhornhaut (> 2 Quadranten, tief vaskularisiert), einem limbusnahen Transplantat, 3 oder mehr Transplantaten pro Auge oder 4 Transplantaten beidseits. Weitere Faktoren, die für ein erhöhtes Risiko einer Immunreaktion sprechen, sind ein ausgeprägt „trockenes“ Auge jeglicher Ätiologie und systemische Autoimmunerkrankungen wie z. B. eine schwere rheumatoide Arthritis [75].

Die bei den Patienten dieser Studie durchgeführten Keratoplastiken sind also alle als Hochrisikokeratoplastiken anzusehen und erforderten eine Immunsuppression, um eine immunmedierte Transplantatabstoßung zu verhindern.

Während bis vor wenigen Jahren dafür nur Kortikosteroide eingesetzt wurden, steht heute eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung, die mit unterschiedlicher Spezifität eingreifen und sich auch bezüglich des Nebenwirkungsprofils deutlich unterscheiden [54].

Die einzelnen Immunsuppressiva wurden bereits umfassend in der Einleitung beschrieben. An dieser Stelle sollen noch einmal die wichtigsten Erkenntnisse in Bezug auf die Wirksamkeit dieser Substanzen am Auge und ihre Nebenwirkungen dargestellt werden.

Mycophenolat Mofetil

So kann beispielsweise Mycophenolat Mofetil (MMF) zur systemischen Immunsuppression eingesetzt werden. MMF wird schon seit Jahren in der Transplantationsmedizin verwendet und sein Indikationsspektrum hat sich in den letzten Jahren noch erweitert – sowohl im Bereich rheumatischer, als auch bei okulären immunmedierten Erkrankungen [43, 38, 81, 54, 3, 16, 83, 15, 24]. In verschiedenen Studien zeigte sich unter diesem Immunsuppressivum ein deutlicher Rückgang des Transplantatversagens nach Hochrisiko-Keratoplastik [62, 63, 36, 58, 60].

Mycophenolat Mofetil ist ebenso effektiv beim Verhindern von Transplantatversagen wie Cyclosporin A [62, 59, 58]; es zeichnet sich aber durch eine große therapeutische Breite, den Wegfall von Blutspiegelmessungen und eine Minderung des damit verbundenen logistischen Aufwands aus [54, 63].

Vergleicht man die Kosten von Mycophenolat Mofetil mit denen von Cyclosporin A, das bei Autoimmunerkrankungen in der Regel in einer Dosis von 3-5 mg / kg Körpergewicht täglich eingesetzt wird [55], entstehen z. B. bei einem 75 kg schweren Menschen, der täglich 300 mg Cyclosporin A einnimmt, etwa die gleichen Kosten, wie bei einem Patienten, der täglich mit 2000 mg Mycophenolat Mofetil behandelt wird.

Reis et al. konnten in einem Transplantatabstoßungsmodell mit Ratten [60] eine signifikant höhere Transplantatüberlebensrate unter systemischer MMF-Monotherapie als ohne Immunsuppression nachweisen. Die systemische Cyclosporin-A-Monotherapie zeigte wiederum eine signifikant längere Transplantatüberlebensrate als die MMF-Monotherapie. Beide Immunsuppressiva kombiniert verbesserten die Transplantatüberlebensrate gegenüber der Cyclosporin-A-Monotherapie nochmals.

Auch nach Keratoplastik bei herpetischer Grunderkrankung zeigte sich die Kombinationstherapie von Acyclovir und MMF als effiziente und sichere Transplantatprotektion [63, 36].

Ebenso konnte eine gute therapeutische Wirkung von MMF bei Patienten mit Uveitis [81, 16], bei der Behandlung des okulären Pemphigoids [83] und der Skleritis [34] nachgewiesen werden..

Aufgrund der Datenlage aus den klinischen Studien ist davon auszugehen, dass MMF stärker immunsuppressiv wirksam ist als Azathioprin [68].

Auch die topische Anwendung von MMF bei immunmedierten Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts stellt einen viel versprechenden Therapieansatz dar – es

wurden von Bertelmann, Knapp et al. ein parakornealer Penetrationsweg für MMF und hohe intraokuläre Konzentrationen nach lokaler Applikation nachgewiesen [4, 32].

Im Vordergrund unerwünschter Effekte stehen gastrointestinale Beschwerden sowie Leberfunktionsstörungen. Versuche von Epinette et al. [9] konnten keine Hinweise auf Kanzerogenität von MMF erbringen. Insgesamt ist die Nebenwirkungsrate von MMF deutlich geringer als die von anderen Immunsuppressiva [68].

In dieser Untersuchung erhielten letztlich alle MMF-Patienten - bis auf einen, der im Sinne einer zweifach kombinierten Immunsuppression zusätzlich mit Prednisolon behandelt wurde – eine MMF-Monotherapie. Die Anfangsdosierung von MMF lag jeweils bei 1000 mg / Tag, dann dauerhaft bei 2000 mg / Tag. Bei 2 Patienten wurde direkt mit einer MMF-Monotherapie begonnen, bei den übrigen 10 Patienten wurde entweder gleich von einem anderen Immunsuppressivum auf MMF umgestellt oder zunächst mit einer Kombination aus MMF und anderen Immunsuppressiva behandelt.

Azathioprin

In einer Untersuchung von Foster wurde bei einem Patienten mit nekrotisierender Skleritis und assoziierter rheumatoider Arthritis die Skleritis mit Azathioprin stabilisiert und der Patient im 4-jährigen Nachbeobachtungszeitraum vor den letalen Folgen der Erkrankung geschützt [12]. In einer Studie von Heiligenhaus et al. [17] wurde ein Patient mit diffuser Skleritis mit Azathioprin behandelt. Eine Reizfreiheit wurde hier erst nach dem Wechsel zu Cyclophosphamid erzielt.

Messmer und Foster bezeichnen Azathioprin und Cyclosporin A gegenüber Cyclophosphamid und Methotrexat als Medikamente der zweiten Wahl bei der Behandlung einschmelzender Hornhautprozesse [40].

Sule et al. [73] halten Azathioprin zur Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus aufgrund des späten Wirkungseintritts ebenfalls für weniger gut geeignet.

Wichtigste Nebenwirkung ist die Knochenmarkdepression mit Leuko- und Thrombopenie, seltener Anämie, die in der Regel bereits in den ersten Wochen der Therapie manifest wird, im Einzelfall jedoch auch erst nach mehreren Monaten

eintreten kann. Außerdem ist die Infektanfälligkeit erhöht, relativ häufig sind auch gastrointestinale Nebenwirkungen. Aufmerksamkeit verlangt die Hepatotoxizität, selten werden Fieber, Arthralgien, Myalgien, Alveolitis und Pankreatitis angetroffen.

Eine gravierende Nebenwirkung stellt die mögliche Induktion von Neoplasien dar [55].

In dieser Studie wurde Azathioprin bei 2 Patienten systemisch angewendet.

Bei einem als Monotherapie und bei dem anderen in Kombination mit Prednisolon.

Methotrexat

In verschiedenen Untersuchungen zu einschmelzenden Hornhautprozessen bei rheumatoider Arthritis zeigte sich, dass Methotrexat in seiner Wirksamkeit Cyclophosphamid unterlegen ist [79, 40], dennoch sollte die Therapie aufgrund der hohen Toxizität von Cyclophosphamid mit einem anderen Immunsuppressivum wie z.B. Methotrexat begonnen werden [40].

Bei den Nebenwirkungen ist die Hepatotoxizität besonders wichtig, die zur Entwicklung von Leberfibrose und -zirrhose führen kann. Hiervon sind bevorzugt Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, übergewichtige sowie alkoholkonsumierende Personen betroffen. Die Bindegewebsentwicklung in der Leber kann dabei ohne wesentliche Transaminasenerhöhung ablaufen. Zu beachten sind weiterhin eine mögliche Knochenmarksdepression und gastrointestinale Symptome, u. a. Stomatitis und Ulzera, seltener werden Exantheme, Haarausfall, Hyperurikämie, Nierenfunktionseinschränkung, Zystitis, Lungeninfiltrate und -fibrose, kutane Vaskulitis, Fotosensibilität, zentralnervöse Symptome wie Depressionen und Psychosen sowie Osteoporose beobachtet [55].

Bei älteren Menschen mit Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion notwendig, da MTX zu 90 % über die Nieren ausgeschieden wird. Eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen ist wegen der Hepatotoxizität von MTX erforderlich. Als weitere ernste Nebenwirkung ist die MTX-induzierte Pneumonitis zu nennen [29, 13].

In unserer Studie kam MTX nur bei einer Patientin zum Einsatz.

Cyclophosphamid

Wiezorrek et al. untersuchten die Wirkung von Cyclophosphamid und Methotrexat in Verbindung mit verschiedenen chirurgischen Eingriffen bei nekrotisierenden Keratitiden bei chronischer Polyarthrit [79]. Sie konnten einen tektonischen und primär kurativen Effekt bei allen Augen nur unter Immunsuppression mit Cyclophosphamid erzielen.

Auch Sule et al. [73] sehen in Cyclophosphamid das Mittel der Wahl zur Behandlung rheumatischer Hornhautulzera. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass diese Untersuchungsergebnisse vor der Ära des Mycophenolat Mofetil ermittelt worden sind.

Messmer und Foster [40] untersuchten die Wirksamkeit von Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin und Cyclosporin A bei nekrotisierender Skleritis und peripherer ulzerativer Keratitis mit rheumatoider Arthritis. Hierbei stellte sich Cyclophosphamid als effektivstes Immunsuppressivum heraus. Aufgrund der relativ hohen Toxizität von Cyclophosphamid, wurde von ihnen jedoch empfohlen, die Therapie zunächst mit Methotrexat zu beginnen und lediglich bei Therapieversagen, Unverträglichkeit von Methotrexat oder bei schnell fortschreitenden destruktiven okulären Prozessen, Cyclophosphamid einzusetzen.

Störungen der Hämatopoese stellen die wichtigste Nebenwirkung des Cyclophosphamids dar, daneben sind häufig gastrointestinale Symptome, Haarausfall und Zystitis anzutreffen. Seltener sind Nebenwirkungen am ZNS, Leber- und Nierenschäden, Dermatitis, Stomatitis sowie Hyperurikämie [55].

In der vorliegenden Studie wurden 12 Patienten mit Cyclophosphamid behandelt. Bei 4 Patienten wurde Cyclophosphamid dauerhaft als Monotherapie angewendet. Kombiniert mit Prednisolon wurde es bei 8 Patienten eingesetzt, davon dauerhaft mit Prednisolon kombiniert bei 3 Patienten und bei 5 Patienten nur vorübergehend.

Cyclosporin A

Die lokale Cyclosporin-A-Therapie kann aufgrund eingeschränkter Bioverfügbarkeit nur als zusätzliche Maßnahme z.B. zur Steroideinsparung bei Steroidrespondern mit Sekundärglaukom oder immunpathologischen Problemen der Hornhautoberfläche empfohlen werden [49]. Dennoch konnte in einer unkontrollierten Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine günstige Wirkung auf Hornhauteinschmelzungen beobachtet werden [50, 30, 82]. Die Anwendung von Cyclosporin A erfolgt also üblicherweise systemisch. In zahlreichen Studien konnte so bei Risikokeratoplastiken ein günstiger Effekt beobachtet werden [52, 74, 19, 21, 18, 60, 61]. In einer prospektiven Untersuchung erwies sich die kombinierte Therapie mit systemischem Cyclosporin A (Blutspiegel 130-250 ng/ml) und 4-mal / Tag Dexamethason-Augentropfen gegenüber der Monotherapie mit Dexamethason-Augentropfen als überlegen [22]. Die Dauer der Nachbehandlung spielt ebenfalls eine große Rolle – so wurde in einer weiteren prospektiven Studie nachgewiesen, dass die Therapie über 12 Monate einer Behandlung über 3 Monate überlegen ist [20].

Cyclosporin A und Azathioprin wurden in einer Studie von Messmer und Foster aus dem Jahr 1995 [40] bei nekrotisierender Skleritis und peripherer ulzerativer Keratitis mit rheumatoider Arthritis als Medikamente der zweiten Wahl bezeichnet.

Bertelmann und Pleyer [5] hingegen stellen in einer Untersuchung aus dem Jahre 2004 wie schon Squirell et al. in einer Studie aus dem Jahr 1999 [71] Cyclosporin A (insbesondere nach Hochrisiko-Keratoplastiken) als das Mittel der ersten Wahl dar.

Die Risiken der Therapie liegen vor allem in der teilweise irreversiblen nephrotoxischen Wirkung von Cyclosporin A. Häufig sind weiterhin arterielle Hypertonie, Neurotoxizität mit Tremor, Parästhesien und selten Krampfanfällen, Hepatotoxizität, Hirsutismus und Gingivahypertrophie. Seltener werden Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Anämie, Ödeme, Hypomagnesiämie, Muskelkrämpfe, Thrombopenie, Konjunktivitis u. a. beobachtet. Gravierend ist die mögliche Induktion von Malignomen, insbesondere unter einer kombinierten Immunsuppression nach Organtransplantationen [55].

Cyclosporin A wurde in unserer Studie nur bei zwei Patienten systemisch eingesetzt. Einmal in Kombination mit Prednisolon und einmal in Kombination mit MMF und Prednisolon.

FK506 (Tacrolimus)

Sowohl mit topischer als auch systemischer Behandlung wurde eine signifikante Verzögerung der Immunreaktion bzw. eine verminderte Inzidenz der Hornhauttransplantatabstoßung beobachtet [41, 46, 47, 70, 61, 42].

Reis et al. konnten beim Vergleich von systemischem FK 506 und systemischem Cyclosporin A keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Immunsuppressiva bei der Verbesserung der Transplantatüberlebensrate nach Keratoplastik feststellen [61]. Beide verlängerten die Transplantatüberlebenszeit deutlich – FK 506 allerdings mit einer deutlich niedrigeren Dosierung als Cyclosporin A.

FK506 weist allerdings eine geringe therapeutische Breite auf. Nephrotoxische und neurotoxische Effekte sind als häufigste Komplikationen aufzuführen [69].

Yocum et al. [80] wiesen in einer Langzeitstudie für FK506 bei einer täglichen Dosierung von 3 mg / Tag bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach, dass es sich um ein sicheres, gut verträgliches und klinisch effektives Medikament handelt.

In dieser Studie wurde kein Patient mit FK 506 behandelt.

Monoklonale Antikörper

In experimentellen Keratoplastikmodellen konnte durch systemische Injektion von anti-CD4-mAkm oder lokale CD4-Tropfanwendung eine signifikante Verbesserung der Tranplantatüberlebenszeit erreicht werden [23, 51]

Neben der Bildung von Antikörpern gegen die mAk und der damit verbundenen verminderten therapeutischen Wirkung, schränken die erheblichen Behandlungskosten die klinische Anwendung ein.

Mit monoklonalen Antikörpern wurde kein Patient dieser Studie behandelt.

Autologes Serum

Die lokale Anwendung von Eigenserum (= autologes Blutserum) stellt nach Ansicht von Ferreira de Souza et al. [11] eine praktikable und effiziente Therapie dar. Insbesondere bei Augen nach komplizierter perforierender Keratoplastik kann so die Prognose verbessert werden und invasivere Verfahren, wie Botulinumtoxin-Applikation, Amnionmembran-Transplantation oder eine Re-Keratoplastik, meist vermieden werden. Für Augen mit tiefen stromalen keratolytischen Defekten scheint diese Therapie jedoch ungünstig zu sein.

Da Blut bekanntlich einen hervorragenden Nährboden für Mikroorganismen darstellt, kommt der Sterilitätskontrolle von unkonservierten Eigenserumtropfen eine besondere Bedeutung zu. Sauer et al. [66] wiesen bei der Lagerung im Kühlschrank und der Tropfengabe durch ausgebildetes Personal die Kontaminationsfreiheit des Eigenserums bis zum 4. Tag nach. Mittels zusätzlicher adjuvantiver prophylaktischer Antibiotikotropfen können Infektionen auch bis zum 7. Tag vermieden werden.

Eigenserum wird bisher allerdings nur als adjuvantes „Medikament“ zusätzlich zu unkonservierten künstlichen Tränen, Antibiotika und Zykloplegika angewendet – sein alleiniger Effekt wurde bisher noch nicht untersucht.

Bestrahlung der Hornhaut mit UV-Licht und Riboflavingabe

Durch UV-Bestrahlung mit Riboflavin kann eine Festigkeitszunahme der Hornhaut erzielt werden. Der Effekt soll auf einer verstärkten Vernetzung der Kollagenfibrillen beruhen.

In desperationen Fällen kann das Verfahren, wegen des Fehlens von Nebenwirkungen zumindest als Behandlungsversuch vor eventuellen späteren invasiven Eingriffen, empfohlen werden [67].

4.3 Zu den Operationsmöglichkeiten

Ein rheumatisches Hornhautulcus wird operativ meist mit einer Amnionmembran-Transplantation, mit einer Keratoplastik oder mit einer Bindehautdeckung versorgt.

Die verschiedenen Techniken der Amnionmembrantransplantation und der Keratoplastik wurden bereits in der Einleitung beschrieben.

4.3.1 Amnionmembran

So sind Gabler et al. trotz der von ihnen selbst gefundenen schlechten Erfolgsquote der Amnionmembrantransplantation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis [14] der Auffassung, dass gerade wegen der hohen Rezidivrate für erneute Keratolyse nach Keratoplastik [30], einer Transplantat-1-Jahres-Überlebensrate von nur 40 % trotz systemischer Immunsuppression [2] und der oftmals schlechten visuellen Rehabilitation durch perforierende Keratoplastik der Versuch der Stabilisierung mittels Amnionmembrantransplantation sinnvoll ist. Die Erfolgsquote der Amnionmembrantransplantation bei „nicht-rheumatischen Augen“ lag in dieser Studie von Gabler et al. [14] bei 85,7 %, während diese bei den „rheumatischen Augen“ (bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) nur bei 27,3 % lag. Zwar war mit einer Ausnahme in allen Fällen ein primärer Epithelschluss zu verzeichnen, jedoch folgten dem bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis binnen kurzer Zeit oftmals Rezidive.

Trittibach et al. führten bei Patienten mit chronischen Epitheldefekten ohne Limbusstammzellinsuffizienz (bei z.B. rheumatoider Arthritis, primärem Sjögren-Syndrom oder bei Zustand nach perforierender Keratoplastik) Amnionmembran-Transplantationen mit einer Erfolgsrate von 50 % durch [78]. In neueren Studien konnten Erfolgsraten von 30-91 % gezeigt werden. Bei Patienten mit autoimmunen Grunderkrankungen, die mittels Amnionmembran behandelt wurden, waren die Transplantationen weniger erfolgreich (53-67 %) [35]. Die relativ niedrige Erfolgsrate

von 50 % in der Untersuchung von Trittbach [78] lässt sich jedoch nicht durch einen hohen Anteil von Patienten mit autoimmuner Grunderkrankung (in diesem Kollektiv rheumatoide Arthritis und primäres Sjögren-Syndrom) erklären, waren doch bei dieser Untergruppe 3 von 4 Amnionmembran-Transplantationen erfolgreich.

Denk et al. verglichen die Reoperationsraten nach Amnionmembran-Transplantation bei unterschiedlichen Krankheitsbildern [8]. Nach einem Jahr mussten durchschnittlich 48 % der Patienten reoperiert werden. Erstaunlicherweise lagen die Reoperationszahlen für die Patienten mit rheumatoider Arthritis mit 40 % unter dem Durchschnitt.

Ferreira de Souza et al. untersuchten in einer prospektiven Studie nach mehrlagiger Amnionmembran-Transplantation bei therapieresistentem Hornhautulcus den Zustand von Hornhaut und Amnionmembran im Verlauf [10]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine frühzeitige Amnionmembran-Transplantation einen dauerhaften Epithelschluss in einem deutlich weniger entzündeten Auge begünstigt und sich eine Keratoplastik à chaud oder eine Bindehautdeckung so meist vermeiden lassen. Bei ausgedehnter Descemetozele mit schwerer Wundheilungsstörung konnten sie mit der Amnionmembran-Transplantation keinen Erfolg erzielen. Als sehr wichtig sehen sie die konsequente Therapie der Grunderkrankung über den Zeitpunkt der Transplantation hinaus an. Insbesondere die immunsuppressive Therapie beim rheumatischen Hornhautulcus ist ganz entscheidend für die Prognose der Amnionmembran-Transplantation [31].

4.3.2 Keratoplastik

Pleyer et al. sehen in der perforierenden Keratoplastik bei Patienten mit rheumatischem Hornhautulcus die letzte Behandlungsmöglichkeit, die erst durchgeführt werden sollte, wenn andere Methoden versagen [50]. Sie untersuchten das Ergebnis von Keratoplastiken bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es konnte das primäre Ziel der Behandlung, nämlich die anatomische Integrität des behandelten Auges zu erhalten, für einen Beobachtungszeitraum von 17 Monaten bei allen Augen erreicht werden. Allerdings kam es zu einer großen Zahl von Komplikationen, die weitere Behandlungsmaßnahmen erforderten. Die häufigsten Ursachen für ein Transplantatversagen waren persistierende Hornhautdefekte und Transplantateinschmelzungen. Die Erfolgsrate lag nach einem Jahr bei 50 %. Pleyer et

al. konnten signifikant bessere Ergebnisse in der frühen postoperativen Periode unter topischer Cyclosporin A-Therapie beobachten. Auch andere Untersuchungen bestätigen einen positiven Effekt von topischem Cyclosporin A bei der Behandlung immunmodulierter Hornhautulzera [30, 82]. Pleyer et al. konnten unter systemischer Cyclosporin A-Therapie keine besseren Ergebnisse erzielen [50].

In einer anderen Studie, die die Ergebnisse von Keratoplastiken beim rheumatischen Hornhautulcus untersuchte, kam es einem Transplantatversagen innerhalb eines Jahres bei 63 % der Transplantate [48], in einer weiteren Untersuchung [2] lag die Rate für Transplantatversagen nach einem Jahr bei 58 % (mit systemischer Immunsuppression) und 89 % (ohne systemische Immunsuppression).

Sundmacher stellte bereits 1977 fest, dass Patienten nach Hochrisiko-Keratoplastik ohne Immunsuppression eine immunologisch bedingte Transplantateintrübung in bis zu 75 % innerhalb des ersten postoperativen Jahres erfahren [76].

Diverse Studien belegen einen günstigen Einfluss von Immunsuppressiva auf die Überlebensrate von Hornhauttransplantaten [75, 54, 62, 63, 36, 58, 60, 59, 79, 73, 40, 50, 30, 82, 52, 74, 19, 21, 18, 61, 22, 5, 71, 41, 46, 47, 70, 42, 23, 51].

Wie bereits dargestellt haben sich die immunsupprimierenden Medikamente Mycophenolat Mofetil, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Methotrexat, FK 506 und monoklonale Antikörper bei der Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus´ und vor allem zur Verbesserung der Prognose nach Hochrisiko-Keratoplastik bewährt. Azathioprin ist durch seinen späten Wirkungseintritt bei oft dringender Behandlungsnotwendigkeit beim rheumatischen Hornhautulcus weniger gut zur Immunsuppression geeignet [73, 40].

Bei unseren Patienten wurden insgesamt 18 Keratoplastiken durchgeführt, davon 14 in der Gruppe der „MMF-Patienten“ und 4 in der Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“. Von diesen 18 Keratoplastiken waren 9 perforierende, 5 tektonische und 4 Keratoplastiken à chaud.

Bei 6 der 9 perforierenden Keratoplastiken bestand vor der Operation keine systemische Immunsuppression – einmal wurde vor der perforierenden Keratoplastik mit Mycophenolat Mofetil, einmal mit Cyclophosphamid und einmal als zweifach kombinierte Immunsuppression mit Azathioprin und Prednisolon behandelt.

Nach der Operation wurden alle Patienten systemisch immunsupprimiert – als einfache Immunsuppression einmal mit Mycophenolat Mofetil, zweimal mit Prednisolon und zweimal mit Cyclophosphamid. Als zweifach kombinierte Immunsuppression wurden

nach der perforierenden Keratoplastik zweimal Mycophenolat Mofetil und Prednisolon, sowie zweimal Cyclophosphamid und Prednisolon eingesetzt.

Bei 3 der 5 tektonischen Keratoplastiken bestand vor der Operation keine systemische Immunsuppression – in einem Fall wurde vor der Operation mit Prednisolon und im anderen im Sinne einer zweifach kombinierten Immunsuppression mit Cyclosporin A und Prednisolon behandelt.

Nach der tektonischen Keratoplastik wurde in 4 Fällen mit Cyclophosphamid und Prednisolon zweifach kombiniert immunsupprimiert und in einem Fall dreifach kombiniert mit Mycophenolat Mofetil, Cyclosporin A und Prednisolon.

Bei den 4 Keratoplastiken à chaud bestand in zwei Fällen vor der Operation keine systemische Immunsuppression – in den anderen beiden Fällen wurde einmal mit Mycophenolat allein und einmal zweifach kombiniert mit Mycophenolat Mofetil und Prednisolon behandelt.

Nach der Keratoplastik à chaud wurde einmal mit Mycophenolat Mofetil, zweimal als zweifach kombinierte Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil und Prednisolon und einmal ebenfalls zweifach kombiniert mit Cyclophosphamid und Prednisolon immunsupprimiert.

Insgesamt lag also bei 11 von 18 Keratoplastiken vor der Operation keine systemische Immunsuppression vor. Nach der Operation wurden alle Patienten systemisch immunsupprimiert.

4.3.3 Gore-Tex®-Patch-Aufnäher

Neben den etablierten Methoden zur Behandlung von immunologisch bedingten Hornhauteinschmelzungen wie z.B. Keratoplastik, Bindehautdeckung und Amnionmembranaufnäher ist die Gore-Tex®-Patch-Aufnäher eine weitere Option.

Polytetrafluoroethylen (Gore-Tex®) ist ein nichtantigenes, inertes alloplastisches Gewebe mit hoher Biokompatibilität, dessen Porenstruktur ein Einwachsen von fibrovaskulärem Gewebe erlauben soll.

Bei operativer Dringlichkeit (Descemetozele mit drohender Bulbusperforation) wird das Gore-Tex®-Patch lamellär in den einschmelzenden Hornhautbereich eingenäht.

Sie ist schnell verfügbar, stabilisiert den Augenbefund und gewährleistet einen Zeitgewinn bis zur optimalen Therapie [1].

4.4 Zu den durchgeführten Operationen

Mit insgesamt 47 einzelnen Operationen in der Gruppe der „MMF-Patienten“ entfallen 58 % der Operationen aller Patienten auf diese Gruppe. In der Gruppe „Nicht-MMF-Patienten“ gab es 32 einzelne Operationen – das entspricht 42 % der Operationen aller Patienten.

Für die Gruppe der „MMF-Patienten“ ergeben sich 4,7 operative Eingriffe pro operierten Patienten und 3,5 Eingriffe pro operiertes Auge. In der Gruppe der „MMF-Patienten“ wurden 75 % der Patienten und 80 % der Augen mit Hornhautulcus operiert.

Für die Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ ergeben sich 2,6 operative Eingriffe pro operierten Patienten und 2,2 Eingriffe pro operiertes Auge. In der Gruppe der „Nicht-MMF-Patienten“ wurden 85 % der Patienten und 87 % der Augen mit Hornhautulcus operiert.

Bei den MMF-Patienten mussten also im Vergleich zu den Nicht-MMF-Patienten im Verhältnis weniger Patienten und weniger Augen, diese aber häufiger operiert werden.

Die am häufigsten durchgeführten Operationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen der „MMF-Patienten“ waren die Keratoplastik mit 29,8 %, gefolgt von der Fadenentfernung und –nachlegung mit 19,1 % und der Katarakt-Operation mit 17 % - die Bindehautdeckung machte 6,4 %, die Amnionmembran ebenfalls 6,4 % und die Sklerokeratoplastik lediglich 2,1 % aller Operationen bezogen auf alle „MMF-Patienten“ aus. Eine Enukleation war bei 2,1 % der Operationen erforderlich.

Die am häufigsten durchgeführten Operationen bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen der „Nicht-MMF-Patienten“ waren die Katarakt-Operation mit 20,6 %, gefolgt von der Keratoplastik mit 11,8 % und der Bindehautdeckung mit ebenfalls 11,8 % - die Fadenentfernung und –nachlegung machte 8,8 %, die Sklerokeratoplastik ebenfalls 8,8 % und die Amnionmembran lediglich 5,9 % aller Operationen bezogen auf alle „Nicht-MMF-Patienten“ aus. Eine Enukleation war bei 2,9 % der Operationen erforderlich.

4.5 Zu den stationären Aufenthalten

Von insgesamt 25 Patienten wurden 13 (52 % aller Patienten) 1x stationär behandelt – davon waren 5 (38,5 %) MMF-Patienten und 8 (61,5 %) Nicht-MMF-Patienten. 3 Patienten (12 % aller Patienten) wurden 2x stationär aufgenommen – es handelte sich dabei um 2 MMF-Patienten (66,7 %) und 1 Nicht-MMF-Patienten (33,3 %). 4x stationär waren 5 Patienten (20 % aller Patienten) – 3 MMF-Patienten (60 %) und 2 Nicht-MMF-Patienten (40 %). 5x und 6x stationär war jeweils nur 1 MMF-Patient, also je 4 % aller Patienten. 7x und 8x stationär wurde jeweils nur 1 Nicht-MMF-Patient, d.h. jeweils wieder 4 % aller Patienten, behandelt.

Es ergeben sich für die MMF-Patienten 2,7 und für die Nicht-MMF-Patienten 2,5 KH-Aufenthalte pro Patient.

Auf die MMF-Patienten entfallen durchschnittlich 16,3 Tage auf einen KH-Aufenthalt auf die Nicht-MMF-Patienten nur 13,5 Tage.

4.6 Zum Visus und Epithelbefund zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes

Das Verhältnis zwischen Verbesserung und Verschlechterung des Visus der untersuchten Augen unterscheidet sich in der Gruppe der MMF-Patienten kaum von dem in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten

Bei den MMF-Patienten verbesserte sich der Visus bei 8 Augen (= 53,3 % der Augen der MMF-Patienten) und verschlechterte sich bei 7 Augen (= 46,7 % der Augen der MMF-Patienten). Bei den Nicht-MMF-Patienten kam es hingegen zu einer Verbesserung des Visus bei 4 Augen (= 26,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten), zu einer Verschlechterung ebenfalls bei 4 Augen (= 26,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) und bei 7 Augen (= 46,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) blieb der Visus unverändert. Von den insgesamt 30 untersuchten Augen verbesserte sich also der Visus bei 12 Augen (40 %), er verschlechterte sich bei 11 Augen (36,7 %) und blieb bei 7 Augen (23,3 %) gleich.

Bei den MMF-Patienten verbesserte sich der Epithelbefund bei 11 Augen (= 73,3 % der Augen der MMF-Patienten), bei einem Auge (= 6,7 % der Augen der MMF-Patienten) verschlechterte er sich (Nekrose) und bei 3 Augen (= 20 % der Augen der MMF-

Patienten) blieb ein Hornhautulcus bestehen. Bei den Nicht-MMF-Patienten kam es bei 9 Augen (= 60 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) zu einer Befundverbesserung, bei einem (= 6,7 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) zu einer Verschlechterung des Befundes (Enukleation) und bei 5 Augen (= 33,3 % der Augen der Nicht-MMF-Patienten) lag am Ende des Betrachtungszeitraumes ein Hornhautulcus vor. Insgesamt verbesserte sich der Epithelbefund bei 20 der 30 untersuchten Augen (66,7 %), eine Verschlechterung gab es bei 2 Augen (6,7 %) und bei 8 Augen (26,7 %) blieb ein Hornhautulcus bestehen.

4.7 Schlussfolgerungen

Die Operationshäufigkeit von 87 % der Augen mit Hornhautulcus in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten liegt zwar über der Operationshäufigkeit von 80 % der Augen mit Hornhautulcus in der Gruppe der MMF-Patienten, die Anzahl der operativen Eingriffe pro operiertes Auge war jedoch in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten (2,2 operative Eingriffe pro operiertes Auge) geringer als in der Gruppe der MMF-Patienten (3,5 operative Eingriffe pro operiertes Auge).

Diese Ergebnisse lassen weder einen Vorteil, noch einen Nachteil der MMF-Behandlung in Hinblick auf erforderliche Operationen erkennen. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass 10 von 13 Patienten in der Nicht-MMF-Gruppe mit verschiedenen anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, die ebenfalls ihre Effektivität bei der Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus unter Beweis gestellt haben.

Auch bei den stationären Aufenthalten unterscheiden sich die beiden Gruppen nur geringfügig (MMF-Patienten: 2,7 KH-Aufenthalte pro Patient und 16,3 Tage pro KH-Aufenthalt; Nicht-MMF-Patienten: 2,5 KH-Aufenthalte pro Patient und 13,5 Tage pro KH-Aufenthalt), so dass auch hier keine eindeutige Aussage über Beeinflussung von Häufigkeit und Dauer von Krankenhaus-Aufenthalten durch MMF im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva möglich ist.

Während die Visusveränderung weder in der einen noch in der anderen Patientengruppe günstiger zu sein scheint, zeigten sich in der Gruppe der MMF-Patienten bei 73,3 % der untersuchten Augen bessere Epithelbefunde und nur bei 20 % der Augen weiterhin ein Hornhautulcus. In der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten kam es dagegen nur bei 60 % der untersuchten Augen zu einer Epithelbefundverbesserung und bei 33,3 % der Augen bestand am Ende des Betrachtungszeitraumes ein Hornhautulcus.

Es kann aufgrund dieser ähnlichen Ergebnisse in den beiden Gruppen davon ausgegangen werden, dass eine systemische Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil eine vergleichbare Effektivität bei der Behandlung rheumatischer Hornhautulcera besitzt wie die anderen eingesetzten Immunsuppressiva.

MMF unterscheidet sich vor allem durch sein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil von anderen immunsupprimierenden Medikamenten und macht es daher zu einer interessanten Alternative [68].

4.8 Fallbeschreibungen

Fall 1

Eine 74-jährige Patientin stellte sich mit einem parazentralen Hornhautulcus vor. Aufgrund einer Unverträglichkeit von Methotrexat erhielt sie eine MMF-Therapie (2000 mg / Tag), unter der sich – ohne operative Maßnahmen – das Hornhautulcus innerhalb von knapp 3 Monaten vollständig zurückbildete. Der ccVisus verbesserte sich leicht (von 0,1 auf 0,2). Während dieser deutlichen Befundbesserung am Auge, stieg die Rheumaaktivität dieser Patientin jedoch stark an, so dass ein weiteres antirheumatisch wirksames Medikament (Leflunomid) gegeben werden musste.

Fall 2

Ein 52-jähriger Patient wurde im Sinne einer dreifach kombinierten Immunsuppression mit MMF (2000 mg / Tag), CyA (200 mg / Tag) und Prednisolon (4 mg / Tag) behandelt, nachdem sich unter einer zweifach kombinierten Immunsuppression mit Cyclophosphamid und Prednisolon nach perforierender Keratoplastik und Katarakt-Operation erneut ein Hornhautulcus gebildet hatte. Unter der dreifachen Immunsuppression stabilisierte sich der Hornhautbefund innerhalb von 6 Monaten so weit, dass auf eine zweifach kombinierte Immunsuppression mit 1000 mg MMF / Tag und 4 mg Prednisolon / Tag umgestellt werden konnte. Unter dieser Therapie blieb das Epithel 3 Jahre lang intakt. Nach einem weiteren Jahr unter alleiniger Therapie mit 4 mg Prednisolon / Tag bildete sich eine Phthisis bulbi aus. Der Visus des Patienten beschränkte sich auf dem betroffenen Auge über die gesamte Behandlungsdauer auf Handbewegungen und später nur noch auf Lichtschein.

Fall 3

Bei einer 73-jährigen Patientin mit parazentralem Hornhautulcus wurde eine Sklerokeratoplastik in Verbindung mit einer Katarakt-Operation durchgeführt. Anschließend wurde sie mit 100 mg Cyclophosphamid / Tag immunsupprimiert. Nach 3 Monaten bildete sich ein zentrales Hornhautulcus im Bereich lockerer Fadenanteile aus, die daraufhin entfernt wurden. Das Epithel blieb daraufhin 3 Jahre lang ohne Immunsuppression intakt. Nach einem weiteren Jahr entwickelte sich erneut ein parazentrales Hornhautulcus, das mit einer Bindehautdeckung versorgt wurde. Die Patientin erhielt nun wieder 100 mg Cyclophosphamid / Tag zur Immunsuppression. Ein Jahr später war das Epithel an diesem Auge immer noch intakt, allerdings hatte sich gleichzeitig am anderen Auge ein parazentrales Hornhautulcus gebildet und die Patientin entwickelte eine Panzytopenie unter der Cyclophosphamid-Therapie. Die systemische Immunsuppression wurde auf 1000 mg MMF / Tag umgestellt. Unter dieser Therapie bildete sich das Ulcus innerhalb von 4 Wochen zurück, der Allgemeinzustand verbesserte sich und der Visus stieg von anfänglich nur erkennbaren Handbewegungen auf Fingerzählen an.

Fall 4

Bei einer 55-jährigen Patientin kam es 4 Wochen nach Sklerokeratoplastik und Katarakt-Operation zu einer Transplantatreaktion, die eine Bindehautdeckung erforderlich machte. Nach weiteren 3 Monaten entwickelte sich an diesem Auge ein zentrales Hornhautulcus, das sich unter der zweifach kombinierten Immunsuppression mit 7,5 mg Prednisolon / Tag und 50 mg Cyclophosphamid / Tag innerhalb von etwa 3 Monaten zurückbildete. Eine zunächst mit Cyclosporin A begonnene systemische Therapie musste wegen starker Nebenwirkungen (Gliederschmerzen und gastrointestinale Beschwerden) abgebrochen werden. Der Visus stieg von anfänglich nur erkennbaren Handbewegungen auf einen ccVisus von 0,2 an.

Fall 5

Eine 76-jährige Patientin stellte sich mit zentralem Hornhautulcus vor und wurde daraufhin mit einer Keratoplastik versorgt und anschließend mit Cyclophosphamid und Prednisolon immunsupprimiert. Die Cyclophosphamid-Therapie wurde nach 5 Wochen für ca. 7 Wochen unterbrochen. In dieser Zeit entwickelte sich eine parazentrale Nekrose am betroffenen Auge, die eine Re-Keratoplastik erforderlich machte. Anschließend wurde wieder mit einer Kombination von Cyclophosphamid und Prednisolon therapiert. Da nach 4 ½ Monaten erneut ein Hornhauttransplantatulcus auftrat, wurden eine Fadenentfernung und Nachlegung sowie eine partielle Bindehautdeckung durchgeführt. Die im Folgenden wieder mit Cyclophosphamid durchgeführte Immunsuppression musste nach 4 Wochen wegen persistierender Leukopenie und anderer starker Nebenwirkungen abgesetzt werden. Stattdessen erhielt die Patientin nun MMF. Der Hornhautbefund blieb für die folgenden 3 Monate stabil. Bei einem stationären Krankenhausaufenthalt wegen einer Lungenentzündung wurde MMF dann aber wieder abgesetzt.

Fall 6

Eine 77-jährige Patientin stellte sich unter MTX-Medikation mit einem tiefen parazentralen Hornhautulcus und einem ccVisus von 0,1 auf dem betroffenen Auge in der Augenklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf vor. Nach Amnionmembran-Transplantation und Umstellung der Medikation auf 1000 mg MMF / Tag kam es in den darauf folgenden 3 Wochen erneut zu einem Hornhautulcus, das sich nach Erhöhung der täglichen MMF-Dosis (auf 2000 mg) innerhalb von 2 Wochen verkleinerte. Um unter alleiniger Immunsuppression mit MMF auftretende Gelenkbeschwerden zu lindern, wurden die MMF-Dosis wieder auf 1000 mg / Tag gesenkt und zusätzlich 7,5 mg MTX / Woche gegeben. Bei einer Kontrolluntersuchung nach einem weiteren Jahr, hatte sich unter dieser zweifach kombinierten Immunsuppression das Hornhautulcus ganz zurückgebildet und der ccVisus an diesem Auge war auf 0,4 angestiegen. Nebenwirkungen der immunsupprimierenden Therapie sind bei dieser Patientin nicht bekannt.

Fall 7

Eine 73-jährige Patientin stellte sich mit einem parazentralen Hornhautulcus unter bestehender Prednisolon- (20 mg / Tag) und Azathioprin-Therapie (100 mg / Tag) vor. Nach perforierender Keratoplastik und Umstellung der Therapie auf 2000 mg MMF / Tag bei gleichzeitigem Ausschleichen der Prednisolon-Therapie war der Hornhautbefund bei einer Kontrolluntersuchung nach 4 Monaten stabil und es kam zu einem Visusanstieg von anfänglich nur erkennbarem Lichtschein auf 0,1 ohne Korrektur.

Die Patientin hatte zu Beginn der MMF-Therapie ca. 3 Tage lang Magenbeschwerden, ansonsten traten keine weiteren Nebenwirkungen auf.

Fall 8

Der 67-jährige Patient stellte sich mit einem zentralen Ulcus und Descemetozele am rechten Auge und einem parazentralen Ulcus mit Iristamponade am linken Auge vor. Eine systemische Medikation lag nicht vor. Es wurde eine perforierende Keratoplastik à chaud an beiden Augen durchgeführt und eine Immunsuppression mit 1000 mg MMF / Tag und für die ersten 4 Wochen noch zusätzlich Prednisolon (erst 60mg, dann 40mg, dann 20mg und letztlich 10 mg / Tag) begonnen. 4 Wochen nach der perforierenden Keratoplastik wurde am rechten Auge eine Re-Keratoplastik erforderlich. Nun wurde der Patient mit einer MMF-Monotherapie mit 2000 mg / Tag behandelt. Das Epithel beider Augen war bei einer Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten intakt und der Visus stieg rechts von anfänglichem Fingerzählen auf einen ccVisus von 0,2 und links von einem scVisus von 0,1 bei Erstvorstellung auf einen scVisus von 0,5 an.

Nebenwirkungen der MMF-Therapie sind bei diesem Patienten nicht bekannt.

Fall 9

Eine 86-jährige Patientin stellte sich mit einem parazentralen Hornhautulcus und auf diesem Auge nur noch erkennbaren Handbewegungen vor. Es wurde eine tektonische Mini-Keratoplastik durchgeführt und eine systemische Immunsuppression mit 40 mg Prednisolon und 75 mg Cyclophosphamid pro Tag begonnen. Nach ca. 4 Wochen wurde nur noch mit 8 mg Prednisolon / Tag behandelt. Nach zwei Jahren war der Epithelbefund noch immer stabil und der ccVisus auf 0,2 angestiegen. Weitere 7 Monate später kam es zu einer parazentralen Transplantateinschmelzung, die eine Amnionmembran-Transplantation erforderlich machte. Die Amnionmembran löste sich nach einigen Tagen auf, woraufhin eine Woche später eine zweite Amnionmembran-Transplantation mit intensiver lokaler Pflege mit Cyclosporin-A-Augentropfen, Heparin-Augensalbe, Corneregel und Vitamin A erfolgte. Dennoch kam es zu einer leukozytären Infiltration unter der Amnionmembran, die letztlich eine Enukleation unausweichlich machte.

Die Beschreibung der Einzelfälle zeigt die Komplexität und die damit zusammenhängende Schwierigkeit der Behandlung des rheumatischen Hornhautulcus'. Häufig sind neben einer Wiederherstellung der kornealen Augenoberfläche gleichzeitig andere operative Maßnahmen erforderlich, die den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen können – so war z. B. in dieser Studie die Katarakt-Operation mit 20.6 % der häufigste chirurgische Eingriff in der Gruppe der Nicht-MMF-Patienten und mit 17 % die dritthäufigste Operation in der Gruppe der MMF-Patienten.

Neben dem ophthalmologischen Befund, muss die rheumatische Grunderkrankung kontrolliert und adäquat behandelt werden. So kam es z. B. unter MMF-Therapie in 2 der beschriebenen Einzelfälle zwar zu einer Verbesserung des okulären Befundes, gleichzeitig nahmen aber die rheumatischen Beschwerden zu.

Auch auf die häufig unter Immunsuppression auftretenden zum Teil schweren Nebenwirkungen muss ggf. mit einer sinnvollen Therapieumstellung reagiert werden. In dieser Untersuchung wurde Methotrexat bei einer Patientin eingesetzt und musste wegen Unverträglichkeit wieder abgesetzt werden, Cyclosporin A wurde bei 2 Patienten verwendet und musste einmal wieder abgesetzt werden. Ebenso wurden 2 Patienten mit Azathioprin behandelt und bei einer Patientin musste es wegen der Nebenwirkungen wieder abgesetzt werden. Cyclophosphamid wurde bei 12 Patienten angewendet und

wurde bei 2 Patientinnen wegen Panzytopenie, bei einer Patientin wegen persistierender Leukopenie und bei einer Patientin wegen anderer Nebenwirkungen wieder abgesetzt. Dagegen musste Mycophenolat Mofetil, mit dem ebenfalls 12 Patienten behandelt wurden, nur bei einer Patientin wegen starker Durchfälle abgesetzt werden.

In diesem Zusammenhang soll nochmals auf die Wichtigkeit der engen Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen und Rheumatologen hingewiesen werden. Diese ist für eine adäquate systemische Immunsuppression, die sowohl ophthalmologische und rheumatologische Aspekte sowie Nebenwirkungen berücksichtigt, unabdingbar.

5. Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, den Einfluss verschiedener systemischer Immunsuppressiva – insbesondere von Mycophenolat Mofetil – auf den Krankheitsverlauf beim rheumatischen Hornhautulcus zu untersuchen.

Das rheumatische Hornhautulcus hat eine nicht infektiöse Ursache. Die Ätiologie der Grundkrankheit und der dadurch verursachten Keratitis ist ungeklärt – immunpathologische Prozesse, endokrine und metabolische Faktoren werden diskutiert. Hierbei kommt es zu einem chronisch verlaufenden Verlust des Hornhautstromas mit Ausdünnung der Hornhaut im Randbereich und in der Folge zu einem tiefen Geschwür, das im Endstadium perforiert. Dieser Prozess verläuft schleichend und ist mit wenig Schmerzen und auch wenig Entzündungszeichen verbunden. Auch nach notfallmäßig durchgeführten Operationen sind Wundheilungsstörungen und Rezidive sehr häufig.

In diversen Studien hat sich gezeigt, dass der systemischen Immunsuppression – insbesondere nach operativen Eingriffen – eine besondere Bedeutung zukommt, wenn es darum geht, die Prognose des betroffenen Auges günstig zu beeinflussen. Unterschiedliche systemische Immunsuppressiva wie z. B. Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Methotrexat, FK506 und neuerlich Mycophenolat Mofetil haben in diesem Zusammenhang ihre Effektivität unter Beweis gestellt.

Die relativ häufig auftretenden zum Teil schweren Nebenwirkungen dieser Medikamente erfordern oft einen Abbruch bzw. eine Umstellung der Therapie, daher spielt das Nebenwirkungsprofil in der Wahl des zur Behandlung eingesetzten Immunsuppressivums eine wichtige Rolle.

Mycophenolat Mofetil hat bei guter immunsupprimierender Wirkung eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate als andere systemische Immunsuppressiva. Auch in dieser Studie gab es, sowohl in Hinblick auf die Häufigkeit durchgeführter Operationen, als auch in Hinblick auf die Häufigkeit und Dauer stationärer Aufenthalte, sowie bezüglich des Visus und Epithelbefundes der untersuchten Augen keinen deutlichen Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil und der Gruppe der Patienten, die überwiegend mit anderen systemischen Immunsuppressiva behandelt wurden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Amm M, Nölle B: Gore-Tex®-Patch-Aufnahme bei immunologisch bedingten Hornhautulzerationen. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2002) 219: 735-739
- [2] Bernauer W, Ficker LA, Watson PG et al.: The management of corneal perforations associated with rheumatoid arthritis. An analysis of 32 eyes. *Ophthalmology* (1995) 102: 1325-1337
- [3] Bertelmann E, Jaroszewski J, Pleyer U: Corneal Allograft Rejection: Current Understanding. 2. Clinical Implications. *Ophthalmologica* (2002) 216: 2-12
- [4] Bertelmann E, Knapp S, Rieck P, Keipert S, Hartmann C, Pleyer U: Transkornealer-parakornealer Penetrationsweg für lokal applizierte Pharmaka am Auge. Mycophenolat Mofetil als Modellsubstanz. *Ophthalmologie* (2003) 100: 696-701
- [5] Bertelmann E, Pleyer U: Immunomodulatory Therapy in Ophthalmology – Is There a Place for Topical Application? *Ophthalmologica* (2004) 218: 359-367
- [6] Botzenhardt U: Gelenkerkrankungen. In: Rahn KH, Meyer zum Büschenfelde KH: *Arzneimitteltherapie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York (1989): 403-416
- [7] De Gruyter (Hrsg.): *Psyhyrembel. Klinisches Wörterbuch (258. Auflage) / Hunnius. Pharmazeutisches Wörterbuch (8. Auflage)*. CD-ROM. Porta Coeli Hyper Book® Windows Version 1.1 Copyright© 1997-98 Porta Coeli knowtech GmbH, Hamburg
- [8] Denk OP, Birk U, Eicken J von, Knorr M: Reoperationsrate nach Amnionmembrantransplantation. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2004) 221: 29-34
- [9] Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC: Mycophenolic acid for psoriasis. A review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol* (1987) 17: 962-971
- [10] Ferreira de Souza R, Hofmann-Rummelt C, Kruse FE, Seitz B: Mehrlagige Amnionmembran-Transplantation bei therapieresistentem Hornhautulkus – eine prospektive Studie des Zustandes von Hornhaut und Amnionmembran im Verlauf. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2001) 218: 528-534
- [11] Ferreira de Souza R, Kruse FE, Seitz B: Autologes Serum bei sonst therapieresistenten Hornhautepitheldefekten – Prospektive Studie an den ersten 70 Augen. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2001) 218: 720-726
- [12] Foster CS, Forstot SL, Wilson LA: Mortality Rate in Rheumatoid Arthritis Patients Developing Necrotizing Scleritis or Peripheral Ulcerative Keratitis: Effects of Systemic Immunosuppression. *Ophthalmology* (1984) 91: 1253-1263
- [13] Furst DE: The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *British Journal of Rheumatology* (1997) 36: 1196-1204
- [14] Gabler B, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann CP: Muss bei Vorliegen einer rheumatischen Polyarthrits die Indikation für eine Amnionmembrantransplantation anders gestellt werden? *Ophthalmologie* (2001) 98: 864-872
- [15] Goldblum R: Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol.* (1993) 11 (Suppl 8): S117-119
- [16] Greiner K, Varikkara M, Santiago C, Forrester JV: Effizienz von Mycophenolat-Mofetil bei der Therapie der intermediären und posterioren Uveitis. *Ophthalmologie* (2002) 99: 691-694

- [17] Heiligenhaus A, Dück N, Michel D, Hudde T, Kock J, Steuhl KP: Indikation und Wirksamkeit einer Immunsuppression bei Patienten mit Skleritis. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2003) 220: 471-480
- [18] Herbort CP, Matsubara M, Nishi M, Mochizuki M: Penetrating keratoplasty in the rat: a model for the study of immunosuppressive treatment of graft rejection. *Jpn J Ophthalmol.* (1989) 33(2): 212-20
- [19] Hill JC, Maske R: An animal model for corneal graft rejection in high-risk keratoplasty. *Transplantation* (1988) 46 (1): 26-30
- [20] Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty. Short- versus long-term therapy. *Ophthalmology* (1994) 101: 128-133
- [21] Hill JC: Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: long-term results. *Eye* (1995) 9 (4): 422-428
- [22] Hill JC: The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol* (1989) 107 (5): 506-510
- [23] Hoffmann F, Kruse HA, Meinhold H, Bechrakis NE, Heimann H, Diamanstein T: Interleukin-2 receptor--targeted therapy by monoclonal antibodies in the rat corneal graft. *Cornea* (1994) 13: 440-446
- [24] Holt CD, Sievers TM, Ghobrial RM, Rossi SJ, Goss JA, McDiarmid SV: Mycophenolate Mofetil. Effects on Clinical Transplantation. *BioDrugs* (1998) Nov; 10 (5): 373-384
- [25] Jabs DA: Ocular manifestations of the rheumatic diseases. In Tasman W, Jaeger E (eds) *Duane's clinical ophthalmology*, vol 5, 26. Lippincott, Philadelphia (1993): 1-39
- [26] Jayson MI, Jones DE: Scleritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* (1971) 30 (4): 343-347
- [27] Junqueira LC, Carneiro J, Schiebler TH: *Histologie*, 4. Auflage. Springer, Heidelberg (1996): 659-661
- [28] Kalden JR, Lorenz HM: Rheumatoide Arthritis. Blockade des Tumor-Nekrose-Faktor- α als therapeutisches Prinzip. *Dt Ärztebl* (2001) 98: A 1059-1063
- [29] Kary S, Buttgerit F, Burmester GR: Pharmakotherapie rheumatischer Erkrankungen im Alter. *Internist* (2003) 44: 951-958
- [30] Kervick GN, Pflugfelder SC, Haimovici R, Brown H, Tozman E, Yee R: Paracentral rheumatoid corneal ulceration. Clinical features and cyclosporine therapy. *Ophthalmology* (1992) 99: 80-88
- [31] Kim JC, Tseng SC: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* (1995) 14: 473-484
- [32] Knapp S, Bertelmann E, Hartmann C, Keipert S, Pleyer U: Intraocular availability of topically applied mycophenolate mofetil in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* (2003) 19: 181-192
- [33] Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE: Transplantation von Amnionmembran zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche. *Operatives Vorgehen. Ophthalmologe* (1999) 96: 673-678
- [34] Larkin G, Lightman S: Mycophenolate mofetil. A useful immunosuppressive in inflammatory eye disease. *Ophthalmology* (1999) 106: 370-374
- [35] Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR, Sadeq N, Romero TR, Samson CM, Nguyen QD, Harper SL, Primack JD, Azar DT, Gruterich M, Dohlman CH, Baltatzis S, Foster CS: Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers. *Arch Ophthalmol.* (2001) 119 (5): 659-63

- [36] Mayer K, Reinhard T, Reis A, Voiculescu A, Sundmacher R: Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease: first results of a randomised pilot study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2003) 241: 1051-1054
- [37] McGavin DD, Williamson J, Forrester JV, Foulds WS, Buchanan WW, Dick WC, Lee P, MacSween RN, Whaley K: Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol*. (1976) 60 (3): 192-226
- [38] McMurray R. W., Harisdangkul V.: Mycophenolate Mofetil: Selective T Cell Inhibition. *The American Journal of the Medical Sciences* (2002) 323: 194-196
- [39] Meller D, Tseng SCG: Rekonstruktion der konjunktivalen und kornealen Oberfläche. *Transplantation von Amnionmembran*. *Ophthalmologie* (1998) 95: 805-813
- [40] Messmer EM, Foster CS: Destructive Corneal and Scleral Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *Cornea* (1995) 14 (4): 408-417
- [41] Mills RA, Jones DB, Winkler CR, Wallace GW, Wilhelmus KR: Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. *Cornea* (1995) 14: 157-160
- [42] Minamoto A, Sakata H, Okada K, Fujihara M: Suppression of corneal graft rejection by subconjunctival injection of FK-506 in a rat model of penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. (1995) 39 (1): 12-19
- [43] Moder KG: Mycophenolate mofetil: new applications for this immunosuppressant. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* (2003) 90 (1): 15-19
- [44] Naumann GOH, Doerr W, Seifert G, Uehlinger E: *Pathologie des Auges I. 2. Auflage* Springer-Verlag, Berlin (1997): 596-643
- [45] Niederkorn JY, Mellon J: Anterior chamber-associated immune deviation promotes corneal allograft survival. *Investigate Ophthalmology & Visual Science* (1996) 37: 2700-2707
- [46] Nishi M, Herbolt CP, Matsubara M, Morishita Y, Nishimura M, Nieda M, Mori S, Mochizuki M: Effects of the immunosuppressant FK506 on a penetrating keratoplasty rejection model in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1993) 34 (8): 2477-2486
- [47] Okada K, Sakata H, Minamoto A, Fujihara M: Effect of FK 506 administered topically versus intramuscularly on suppression of the corneal immune reaction in rats. *Ophthalmologica* (1996) 210 (3): 175-179
- [48] Palay DA, Stulting RD, Waring GO 3rd, Wilson LA: Penetrating keratoplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* (1992) 99 (4): 622-627
- [49] Perry HD, Donnenfeld ED, Kanellopoulos AJ, Grossman GA: Topical cyclosporin A in the management of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea* (1997) 16: 284-288
- [50] Pleyer U, Bertelmann E, Rieck P, Hartmann C: Outcome of penetrating keratoplasty in rheumatoid arthritis. *Ophthalmologica* (2002) 216: 249-255
- [51] Pleyer U, Milani JK, Dukes A, Chou J, Lutz S, Ruckert D, Thiel HJ, Mondino BJ: Effect of topically applied anti-CD4 monoclonal antibodies on orthotopic corneal allografts in a rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (1995) 35: 52-61
- [52] Pleyer U, Weidle EG, Thiel HJ: The use of cyclosporine in high-risk keratoplasty. *Am J Ophthalmol* (1989) 108 (4): 467-468
- [53] Pleyer U, Zierhut M, Thiel HJ: Antibodies as preventive/therapeutic agents in corneal graft rejection. In: Zierhut M, Pleyer U, Thiel HJ (eds): *Immunology of corneal transplantation*. Aeolus Press, Buren (1994): 263-275

- [54] Pleyer U: Immunmodulation bei perforierender Keratoplastik. Stand und Perspektiven. *Ophthalmologe* (2003) 100: 1036-1044
- [55] Poralla T, Meyer zum Büschenfelde KH: Immunsuppressive Therapie. In: Wolff HP, Weihrauch TR: *Internistische Therapie*. München, Wien, Zürich: Urban & Fischer (1996): 73-97
- [56] Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr, Kwok CK: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthr Rheum* (1995) 38: 1120-1127
- [57] Reinhard T, Moller M, Sundmacher R: Penetrating keratoplasty in patients with atopic dermatitis with and without systemic cyclosporin A. *Cornea* (1999) 18 (6): 645-651
- [58] Reinhard T, Reis A, Böhringer D, Malinowski M, Voiculescu A, Heering P, Godehardt R, Sundmacher R: Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk heratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (2001) 239: 367-372
- [59] Reinhard T, Reis A, Kutkuhn B, Voiculescu A, Sundmacher R: Mycophenolate mofetil after penetrating high risk keratoplasty. A pilot study. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* (1999) 215 (3): 201-202
- [60] Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Braunstein C, Godehardt E: Effekt of mycophenolate Mofetil, cyclosporin A, and both in combination in a murine corneal graft rejection model. *Br J Ophthalmol* (1998) 82: 700-703
- [61] Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Braunstein S, Godehardt E: A comparative investigation of FK506 and cyclosporin A in murine corneal transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (1998) 236 (10): 785-789
- [62] Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Kutkuhn B, Godehardt E, Spelsberg H, Althaus C, Sundmacher R: Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in high risk keratoplasty patients: a prospectively randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology* (1999) 83: 1268-1271
- [63] Reis A, Reinhard T, Voiculescu A, Mayer K, Sundmacher R: Hochaktive antivirale und immunsuppressive Kombinationstherapie mit Acyclovir und Mycophenolatmofetil nach Keratoplastik bei herpetischer Grunderkrankung. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2001) 218: 183-186
- [64] Saal JG, Fritz P, Zymela B, Zierhut M, Dürk H, Müller CA, Pleyer U, Thiel HJ: Keratomalazie bei rheumatoider Arthritis: immunhistologische und enzymhistochemische Untersuchungen. *Zeitschrift für Rheumatologie* (1991) 50: 151-159
- [65] Sachsenweger M, Burggraf H, Klauss V, Nasemann J: *Augenheilkunde „Duale Reihe“ Hippokrates im Thieme Verlag, Stuttgart* (1994): 130-132
- [66] Sauer R, Blüthner K, Seitz B: Sterilitätskontrolle von unkonservierten Eigenserumtropfen bei therapieresistenten Hornhautepitheldefekten. Eine prospektive Studie. *Ophthalmologe* (2004) 101: 705-709
- [67] Schnitzler E, Spörl E, Seiler T: Bestrahlung der Hornhaut mit UV-Licht und Riboflavingabe als neuer Behandlungsversuch bei einschmelzenden Hornhautprozessen, erste Ergebnisse bei vier Patienten. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2000) 217: 190-193
- [68] Schnülle P, Woude FJ van der: Mycophenolat Mofetil im Vergleich zu anderen Imunsuppressiva. *Internist* (1998) 39: 879-886

- [69] Shapiro R, Fung JJ et al.: The side effects of FK506 in humans. *Transplant Proc* (1990) 22: 35-36
- [70] Sloper CM, Powell RJ, Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology* (2001) 108: 1838-1844
- [71] Squirell DM, Winfield J, Amos RS: Peripheral ulcerative keratitis 'corneal melt' and rheumatoid arthritis: a case series. *Rheumatology* (1999) 38: 1245-1248
- [72] Streilen JW: Peripheral tolerance induction: lessons from immune privileged sites and tissues. *Transplantat-Proc* (1996) 28 (4): 2066-2070
- [73] Sule A, Balakrishnan C, Gaitonde S, Mittal G, Pathan E, Gokhale NS, Joshi VR: Rheumatoid corneal melt. *Rheumatology* (2002) 41: 705-706
- [74] Sundmacher R, Reinhard T, Heering P: Six years' experience with systemic cyclosporin A prophylaxis in high-risk perforating keratoplasty patients. A retrospective study. *German J Ophthalmol* (1992) 1: 432-436
- [75] Sundmacher R, Reinhard T: Cyclosporin A in high risk perforating keratoplasty. In: Zierhut M, Pleyer U, Thiel HJ: *Immunology of corneal transplantation*. Aeolus Press, Amsterdam (1994): 233-238
- [76] Sundmacher R: Immunreaktionen nach Keratoplastik. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (1977) 171: 705-722
- [77] Thiel H-J: Degenerative Erkrankungen der Hornhaut. In: François J, Hollwich F: *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*. Band 2 (1981) Thieme, Stuttgart: 1.130
- [78] Trittibach P, Goldblum D, Frueh BE: Erste Erfahrungen mit Amnionmembrantransplantationen. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2004) 221: 304-306
- [79] Wiezorrek R, Bialasiewicz AA, Engelmann K, Grasedyck K, Richard G: Nekrotisierende Keratitiden bei chronische Polyarthritiden. *Ophthalmologie* (1998) 95: 619-624.
- [80] Yocum DE, Furst DE, Bensen WG, Burch FX, Borton MA, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Wisememandle W, Mekki QA; Tacrolimus RA Study Group: Safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis: long-term experience. *Rheumatologie* (2004) 43 (8): 992-999
- [81] Zierhut M, Stübiger N, Aboalchamat W, Landenberger H, Bialasiewicz AA, Engelmann K: Immunsuppressive Therapie mit Mycophenolat Mofetil (CellCept®) in der Behandlung der Uveitis. *Ophthalmologie* (2001) 98: 647-651
- [82] Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Waetjen R, Pleyer U: Topical treatment of severe corneal ulcers with cyclosporin A. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. (1989) 27 (1): 30-5
- [83] Zurdel J, Aboalchamat B, Zierhut M, Stübiger N, Bialasiewicz AA, Engelmann K: Erste klinische Erfahrungen mit Mycophenolatmofetil bei der immunsuppressiven Therapie des okulären Pemphigoids. *Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde* (2001) 218: 222-228

7. Anhang

Im Anhang befinden sich die Anlage 1, die den Fragebogen an den jeweiligen Hausarzt und oder Internisten beinhaltet und die Anlage 2, die das Eingabeformular für die Daten aus der Patientenakte enthält.

Anlage 1: Fragebogen an den Internisten / Hausarzt

- Patientenname
- Geburtsdatum
- Rheumatische Erkrankung bekannt seit:
- Klassifikation:

- Rheumatoide Arthritis → seronegativ
 → seropositiv
- Sicca-Syndrom → Primäres Sjögren-Syndrom
 → Sekundäres Sjögren-Syndrom
- Spondarthritis → Ankylosierende Spondylitis
 → Reaktive Arthritis
 → Reiter-Syndrom
 → bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
 → Arthritis psoriatica ?
- Systemerkrankungen → Systemischer Lupus erythematodes
 → Sklerodermie
 → Polymyositis
 → Dermatomyositis
- Primäre Vaskulitiden → Riesenzell- bzw. Temporalarteriitis
 → Polymyalgia rheumatica
 → Polyarteriitis nodosa
 → ANCA-assoziierte Vaskulitiden inkl. Wegener-Granulomatose
 → Nicht-ANCA-assoziierte Kleingefäß-Vaskulitiden

Andere Rheumatische Erkrankungen:

- Therapie
- Therapie vor Auftreten des Hornhautulcus (bis zum TT.MM.JJ)

Therapie	Präparat / Wirkstoff	Dosis
Symptomatisch (NSAR)		
Glukokortikoide		
Basistherapie		

- Therapie nach Auftreten des Hornhautulcus (ab dem TT.MM.JJ)

Therapie	Präparat / Wirkstoff	Dosis
Symptomatisch (NSAR)		
Glukokortikoide		
Basistherapie		

- Einschätzung der Aktivität der rheumatischen Erkrankung zum Zeitpunkt des Auftretens des Hornhautulcus (TT.MM.JJ) durch den Arzt:

Keine Aktivität Stärkst mögliche Aktivität
 |-----|

Urteil: ____mm von 100 mm

- Nebenwirkungen der Immunsuppression:

Medikament: _____ Nebenwirkung:

Medikament: _____ Nebenwirkung:

Medikament: _____ Nebenwirkung:

- Mussten andere Medikamente gegeben werden, um Nebenwirkungen zu therapieren ?
 ja nein

Falls „ja“: Welche ? _____

- Musste ein immunsuppressives Medikament wegen seiner Nebenwirkungen ganz abgesetzt werden ?
 ja nein

Falls „ja“: Welches ? _____

Dieses wurde ersetzt durch: _____

- Laborparameter zum Zeitpunkt des Auftretens des Hornhautulcus (Monat, Jahr):

Parameter	Wert
BSG	
CRP (-5 mg/l)	
Rheumafaktoren	
ANA	
p/cANCA	
ds DNS-Ak	

Anlage 2: Eingabeformular für die Erfassung der Patientendaten

Die Eingabefelder im Einzelnen:

ID: Datensatzidentifikationsnummer zur Vermeidung doppelter Datensätze

Patientendaten:

Patientennummer: jedem Patienten ist eine eindeutige Patientenidentifikationsnummer zugeordnet

Vorname / Name / Geburtsdatum: selbsterklärend

Geschlecht: 1=männlich, 2=weiblich

Untersuchte Seite: entspricht dem pathologisch veränderten Auge, 1=rechts, 2= links

Untersuchungsdatum: selbsterklärend

Untersuchung Nummer: gibt an, wie viele Datensätze für den entsprechenden Patienten bis zu diesem Untersuchungstermin erfasst wurden

Zeitraum n. 1. Vorstellung: gibt an, wie viel Zeit seit des ersten erfassten pathologischen Befundes an dem entsprechenden Auge vergangen ist

Stationäre Behandlungen in diesem Jahr (bis dato): Anzahl der stationären Behandlungen im entsprechenden Jahr bis zu diesem jeweiligen Tag

Krankenhaustage in diesem Jahr (bis dato): Anzahl der Krankenhaustage im entsprechenden Jahr bis zu diesem jeweiligen Tag

Anamnese zu Allgemeinerkrankungen:

Allgemeinerkrankung 1: 1=Rheumatische Erkrankung, 2=Immunerkrankung, 3=Allergie, 4=Neurodermitis / andere Hauterkrankungen, 5=Tumor, 6=Nervenerkrankung, 7=Diabetes, 8=Down-Syndrom, 9=Andere

Textfeld zu Allgemeinerkrankung 1: für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Allgemeinerkrankung 2: 1=Rheumatische Erkrankung, 2=Immunerkrankung, 3=Allergie, 4=Neurodermitis / andere Hauterkrankungen, 5=Tumor, 6=Nervenerkrankung, 7=Diabetes, 8=Down-Syndrom, 9=Andere

Textfeld zu Allgemeinerkrankung 2: für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Anamnese zu Augenerkrankungen:

Kontaktlinsenträger: 1=nein, 2=weich, 3=hart, 4=ja, aber keine Angabe über die Härte

Begleiterkrankung des Auges: 1= Sicca-Syndrom, 2=Trigeminus-Parese/-Lähmung,
3=Keratitis, 4=Liderkrankung, 5=Amblyopie, 6=Exophthalmus, 7=Limbusstammzell-
Insuffizienz

Schmerzen am untersuchten Auge: 1=ja, 2=nein

1. OP: 1=Perforierende Keratoplastik / Dura-Patch, 2=Tektonische Keratoplastik /
lamelläre Keratoplastik, 3=Amnionmembran, 4=Bindehaut-Deckung,
5=Sklerokeratoplastik, 6=Katarakt-Operation, 7=Andere

Andere 1. OP: Textfeld für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Datum der 1. OP: selbsterklärend

2. OP: 1=Perforierende Keratoplastik / Dura-Patch, 2=Tektonische Keratoplastik /
lamelläre Keratoplastik, 3=Amnionmembran, 4=Bindehaut-Deckung,
5=Sklerokeratoplastik, 6=Katarakt-Operation, 7=Andere

Andere 2. OP: Textfeld für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Datum der 2. OP: selbsterklärend

3. OP: 1=Perforierende Keratoplastik / Dura-Patch, 2=Tektonische Keratoplastik /
lamelläre Keratoplastik, 3=Amnionmembran, 4=Bindehaut-Deckung,
5=Sklerokeratoplastik, 6=Katarakt-Operation, 7=Andere

Andere 3. OP: Textfeld für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Datum der 3. OP: selbsterklärend

Lokale Therapie:

Steroide: 1=Prednisolon, 2=Dexamethason, 3=Fluorometholon, 4=Hydrocortison,
5=Andere

Art: 1=Augentropfen, 2=Augensalbe, 3=Augentropfen und Augensalbe

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

CyA: Cyclosporin A, 1=nein, 2=ja

Art: 1=Augentropfen, 2=Augensalbe, 3=Augentropfen und Augensalbe

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

1. Antibiotikum: 1=Ofloxacin, 2=Gentamycin, 3=Kanamycin, 4=Tetracyclin, 5=Andere

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

2. Antibiotikum: 1=Ofloxacin, 2=Gentamycin, 3=Kanamycin, 4=Tetracyclin, 5=Andere

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

Andere Antibiotika: Textfeld für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

Antimykotika: 1=Amphotericin B, 2=Voriconazol, 3=Bimabirion

Dosis / Tag: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x, 5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

Virostatika: 1=nein, 2=ja

Nichtsteroidale Antiphlogistika: 1=nein, 2=ja

Glaukommittel: 1=nein, 2=ja

Kollagenasehemmer: 1=nein, 2=ja

Lokaltherapeutika: 1=Kontaktlinse, 2=Collagen shield, 3=HH-Pflegemittel

Weitere Lokaltherapeutika: 1=Kontaktlinse, 2=Collagen shield

HH-Pflegemittel 1: Hornhautpflegemittel, 1=Hyaluronsäure-Augentropfen (z.B.

Vislube®), 2=Hydroxypropylmethylcellulose-Augentropfen (z.B. Artelac®),

3=Dexpanthenol-Augentropfen (z.B. Corneregel fluid®), 4=Dexpanthenol-Augensalbe

(z.B. Corneregel®, Bepanthen®), 5=Vitamin A-Augensalbe (z.B. Regepithel®),

6=Vitamin A-Augentropfen (z.B. Oculotect®), 7=Carbomer-Augengel (z.B. Liposic®)

Häufigkeit der Anwendung von HH-Pflegemittel 1: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x,
5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

HH-Pflegemittel 2: Hornhautpflegemittel, 1=Hyaluronsäure-Augentropfen (z.B.

Vislube®), 2=Hydroxypropylmethylcellulose-Augentropfen (z.B. Artelac®),

3=Dexpanthenol-Augentropfen (z.B. Corneregel fluid®), 4=Dexpanthenol-Augensalbe

(z.B. Corneregel®, Bepanthen®), 5=Vitamin A-Augensalbe (z.B. Regepithel®),

6=Vitamin A-Augentropfen (z.B. Oculotect®), 7=Carbomer-Augengel (z.B. Liposic®)

Häufigkeit der Anwendung von HH-Pflegemittel 2: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x,
5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

HH-Pflegemittel 3: Hornhautpflegemittel, 1=Hyaluronsäure-Augentropfen (z.B.

Vislube®), 2=Hydroxypropylmethylcellulose-Augentropfen (z.B. Artelac®),

3=Dexpanthenol-Augentropfen (z.B. Corneregel fluid®), 4=Dexpanthenol-Augensalbe

(z.B. Corneregel®, Bepanthen®), 5=Vitamin A-Augensalbe (z.B. Regepithel®),

6=Vitamin A-Augentropfen (z.B. Oculotect®), 7=Carbomer-Augengel (z.B. Liposic®)

Häufigkeit der Anwendung von HH-Pflegemittel 3: 1=1x, 2=2x, 3=3x, 4=4x,
5=5x, 6=6x, 7=7x, 8=8x

Systemische Therapie:

Erste systemische Immunsuppression: 1=Mycophenolat Mofetil, 2=Cyclosporin A, 3=Prednisolon, 4=Cyclophosphamid, 5=Azathioprin, 6=Methotrexat

Dosis in mg / Tag: selbsterklärend

ggf. Therapiedauer in Tagen: Angabe nur bei Therapiedauer unter 30 Tagen

Zweite systemische Immunsuppression: 1=Mycophenolat Mofetil, 2=Cyclosporin A, 3=Prednisolon, 4=Cyclophosphamid, 5=Azathioprin, 6=Methotrexat

Dosis in mg / Tag: selbsterklärend

ggf. Therapiedauer in Tagen: Angabe nur bei Therapiedauer unter 30 Tagen

Dritte systemische Immunsuppression: 1=Mycophenolat Mofetil, 2=Cyclosporin A, 3=Prednisolon, 4=Cyclophosphamid, 5=Azathioprin, 6=Methotrexat

Dosis in mg / Tag: selbsterklärend

ggf. Therapiedauer in Tagen: Angabe nur bei Therapiedauer unter 30 Tagen

Klinische Untersuchungen:

Schirmer-Test patholog. Auge in mm: selbsterklärend

Schirmer-Test PR-Auge in mm: Schirmer-Test des Partner-Auges

ccVisus patholog. Auge: bestkorrigierter Visus am pathologischen Auge

scVisus patholog. Auge: unkorrigierter Visus am pathologischen Auge

Bei nicht messbarem Visus patholog. Auge: 1=Nulla Lux, 2=Lichtschein, 3=Handbewegungen, 4=Fingerzählen, 5=Metervisus

ccVisus PR-Auge: bestkorrigierter Visus am PR-Auge

scVisus PR-Auge: unkorrigierter Visus am PR-Auge

Bei nicht messbarem Visus PR-Auge: 1=Nulla Lux, 2=Lichtschein, 3=Handbewegungen, 4=Fingerzählen, 5=Metervisus

Tensio patholog. Auge in mmHg: selbsterklärend

Tensio patholog. Auge falls kein Wert messbar: 1=normoton, 2=hyperton, 3=hypoton

Tensio PR-Auge in mmHg: selbsterklärend

Tensio PR-Auge falls kein Wert messbar: 1=normoton, 2=hyperton, 3=hypoton

Lider: 1=Ohne Befund, 2=Entropium, 3=Ektropium, 4=Trichiasis, 5=Fehlender

Lidschluß, 6=Andere Erkrankung

Andere Liderkrankung: Textfeld für von der Vorauswahl abweichende Angaben

Konjunktiva: Ohne Befund, 2=Injiziert, 3=Vernarbt, 4=Follikel, 4=Papillen,
5=Lidkantenparallele konjunktivale Falten, 6=Andere Erkrankung
HH-Epithelödem: Hornhaut-Epithelödem, 1= nein, 2=gering, 3=deutlich
Epithel: 1=Intakt, 2=Erosio, 3=Punctata, 4=Ulcus, 5=Nekrose, 6=Vaskularisierter
Pannus
Defektdurchmesser in mm: 1=<1, 2=1-2, 3=2-3, 4=3-4, 5=4-5, 6=5-6, 7=6-7, 8=7-8,
9=8-9
Defektlokalisation: 1=zentral, 2=parazentral
Lokalisation des parazentralen Defekts zwischen: 1=12-3 Uhr, 2=3-6 Uhr, 3=6-9 Uhr,
4=9-12
Infiltrat: 1=Kreisrund, 2=Diffus, 3=Nicht vorhanden
Stroma klar: 1=nein, 2=ja, 3=teilweise, 4=irreversibel eingetrübt
Stroma gequollen: 1= nein, 2= ja
Descemetmembran: 1=Intakt, 2=Descemetocele
Endothelbeschläge: 1= nein, 2= ja
Vaskularisation: 1= nein, 2= ja
Vaskularisation in: 1=1 Quadranten, 2=2 Quadranten, 3=3 Quadranten, 4=4 Quadranten
Tiefe der Vaskularisation: 1=oberflächlich, 2=tief, 3=oberflächlich und tief
Lage der Vaskularisation: 1=peripher, 2=zentral, 3=peripher und zentral
Iris: 1=Reizfrei, 2=Iridektomie, 3=Hintere Synechien, 4=peripher anliegend; Pupille
entrundet, 5=Irisprolaps
Irido-korneale Adhäsion: 1=0, 2=1, 3=2, 4=3, 5=4
Linse: 1=Ohne Befund, 2=Hinterkammerlinse, 3=Vorderkammerlinse, 4=Aphakie
Tyndall: 1=nein, 2=Ty(+), 3=Ty+, 3=Ty++, 4=Ty+++
Zellen in Vorderkammer: 1= nein, 2=Zel(+), 3=Zel+, 4=Zel++, 5=Zel+++
Hypopyon: 1= nein, 2= ja
Visus entspricht kornealem Befund: 1= nein, 2= ja
Komplikationen: 1= nein, 2= ja

Komplikationen Text: genauere Angaben der Komplikation(en) in Textform

Diagnosen:

Diagnose(n): selbsterklärend

Sonstige Vermerke: Texteingabe von bemerkenswerten Details im Krankheitsverlauf und in der Therapie, die aus den oben genannten Angaben nicht eindeutig hervorgehen

Kontakte für weiterführende Recherche

Internist: Name, Adresse und Telefonnummer des behandelnden Internisten

Hausarzt: Name, Adresse und Telefonnummer des behandelnden Hausarztes

Augenarzt: Name, Adresse und Telefonnummer des behandelnden Augenarztes

Patientenadresse: selbsterklärend

Patienten-Tel.-Nr.: Telefonnummer des Patienten

Telefonat m. Pat.: Informationen vom Patienten selbst oder von dessen Angehörigen, die aus der Akte nicht hervorgehen

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. K. Engelmann für die freundliche Überlassung des Themas und ihre stetige Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dipl. Ing. Monika Valtink für die engagierte und immer präsente Betreuung und bei Frau Dr. Susanne Pressmer, die mir gerade zu Beginn dieser Arbeit mit ihrem Fachwissen so hilfreich zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Christian Lund
Geburtsdatum:	04.03.1977
Geburtsort:	Rostock
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig

Ausbildungsdaten:

1984 – 1991	Polytechnische Oberschule in Rostock
1991 – 1997	Gymnasium im Schulzentrum Henstedt-Ulzburg, Abschluss: Abitur

Wehrdienst:

1997 / 1998	10-monatiger Grundwehrdienst (davon 7 Monate in der Zahnarztgruppe Kiel)
-------------	---

Studium der Zahnmedizin in Hamburg:

1998	Immatrikulation zum Sommersemester 1998
13.10.1999	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
19.03.2001	Zahnärztliche Vorprüfung
Juli 2004	Approbation als Zahnarzt

Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt

September 2004	Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in Salzhausen
----------------	--

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.