tfos DEWS II™

DEWS II-Bericht Kurzfassung

Übersetzung in DEUTSCH unterstützt von

Allergan™

Ursprünglich veröffentlicht in ***The Ocular Surface***:

Craig JP, et al., TFOS DEWS II Definition & Classification Report, The Ocular Surface (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003

TFOS möchte die Unterstützung der Partner aus der Industrie in der ursprünglichen

Bitte diesen Artikel im Druck zitieren als: Craig JP, et al., TFOS DEWS II Report Kurzfassung, Die Augenoberfläche (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003

Translated into German by Allergan

Inhaltsverzeichnis verfügbar unter ScienceDirect

The Ocular Surface

Homepage des Journals: www.theocularsurface.com

Kurzfassung TFOS DEWS II-Bericht

Jennifer P. Craig [a, 1], J. Daniel Nelson [b, c, 1], Dimitri T. Azar [d], Carlos Belmonte [e, f], Anthony J. Bron [g, h], Sunil K. Chauhan [i], Cintia S. de Paiva [j], José A.P. Gomes [k], Katherine M. Hammitt [l], Lyndon Jones [m], Jason J. Nichols [n], Kelly K. Nichols [n], Gary D. Novack [o, p], Fiona J. Stapleton [q], Mark D.P. Willcox [q], James S. Wolffsohn [r], David A. Sullivan [i, *]

[a] *Department of Ophthalmology, New Zealand National Eye Centre, The University of Auckland, Auckland, New Zealand*
[b] *Department of Ophthalmology, HealthPartners Medical Group and Clinics, St Paul, MN, USA*
[c] *Department of Ophthalmology, University of Minnesota, Minneapolis, USA*
[d] *University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL, USA*
[e] *Instituto de Neurociencias de Alicante, University Miguel Hernandez-CSIC, Spain*
[f] *Instituto Fernandez-Vega, Oviedo University, Spain*
[g] *Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK*
[h] *Vision and Eye Research Unit, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK*
[i] *Schepens Eye Research Institute, Massachusetts Eye and Ear, and Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*
[j] *Department of Ophthalmology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA*
[k] *Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Federal University of Sao Paulo/Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil*
[l] *Sjögren's Syndrome Foundation, Bethesda, MD, USA*
[m] *Centre for Contact Lens Research, School of Optometry and Vision Science, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada*
[n] *University of Alabama at Birmingham School of Optometry, Birmingham, AL, USA*
[o] *Pharma Logic Development, San Rafael, CA, USA*
[p] *Departments of Pharmacology and Ophthalmology, University of California, Davis, School of Medicine, USA*
[q] *School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia*
[r] *School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK*

INFORMATIONEN ÜBER DIE ARBEIT

Artikelhistorie:
Eingegangen am 2. August 2017
Angenommen am 4. August 2017

ABSTRACT

Diese Arbeit stellt eine Kurzfassung der Schlussfolgerungen und Empfehlungen des 10 Kapitel umfassenden TFOS DEWS II-Berichts dar. Der vollständige TFOS DEWS II-Bericht wurde in der Juliausgabe 2017 von The Ocular Surface veröffentlicht. Eine herunterladbare Version des Dokuments und Zusatzmaterial, einschließlich Videos der diagnostischen Techniken und Management-Techniken, ist auf der TFOS-Website www.TearFilm.org verfügbar.

© 2017 Elsevier Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Translated into German by Allergan, revised by Pult H. and Horwath-Winter J. 07/2018

1. Einleitung

Das Trockene Auge betrifft weltweit Hunderte Millionen Menschen und ist eine der häufigsten Gründe für Patientenbesuche beim Augenspezialisten. Es handelt sich um eine symptomatische Erkrankung, die durch einen Teufelskreis aus Tränenfilminstabilität und Hyperosmolarität gekennzeichnet ist, welche zu einer erhöhten Entzündung der Augenoberfläche, Schädigung und neurosensorischen Auffälligkeit führt. Das mäßig bis schwer ausgeprägte Trockene Auge geht mit signifikantem Leiden, Einschränkungen täglicher Aktivitäten, verminderter Vitalität, schlechter allgemeiner Gesundheit und häufig Depressionen einher.

Um unsere Erkenntnisse zum Trockenen Auge zu erweitern, hat die Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS), eine gemeinnützige Organisation, im März 2015 den TFOS Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) ins Leben gerufen [1]. Diese Initiative spiegelte die Mission der TFOS wider, nämlich die Forschung, die Literarität und die edukativen Aspekte des wissenschaftlichen Gebiets des Tränenfilms und der Augenoberfläche voranzubringen. Das Ziel des TFOS DEWS II war es, einen globalen Konsens unter Berücksichtigung multipler Aspekte des Trockenen Auges zu erreichen. Genauer gesagt, wurde mit dem TFOS DEWS II angestrebt: 1) die Definition und Klassifikation des Trockenen Auges zu aktualisieren; 2) entscheidend die Epidemiologie, Pathophysiologie, den Mechanismus und die Bedeutung dieser Erkrankung zu evaluieren; 3) Empfehlungen für die Diagnose, das Management und die Therapie dieser Erkrankung zu entwickeln; und 4) das Design klinischer Studien zu empfehlen, um künftige Interventionen zur Behandlung des Trockenen Auges zu evaluieren.

© 2017 Elsevier Inc. Alle Rechte vorbehalten.

* Korrespondenzautor. Schepens Eye Research Institute, 20 Staniford Street, Boston, MA 02114, USA.
E-Mail-Adresse: david.sullivan@schepens.harvard.edu (D.A. Sullivan).
[1] Co-Autor.

http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003
1542-0124/© 2017 Elsevier Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Im TFOS DEWS II haben sich weltweit 150 Experten aus dem klinischen Bereich und aus der wissenschaftlichen Grundlagenforschung eingebracht. Mittels eines evidenzbasierten Vorgehens und eines Prozesses offener Kommunikation, Dialogs und Transparenz wurde versucht, unsere Erkenntnisse zum Trockenen Auge zu erweitern. Es hat mehr als 2 Jahre gedauert, diesen Vorgang abzuschließen.

Der vollständige TFOS DEWS II-Bericht wurde in der Juliausgabe 2017 von *The Ocular Surface* veröffentlicht. Eine herunterladbare Version des Dokuments und Zusatzmaterial, einschließlich Videos der diagnostischen und Management-Techniken, ist auf der TFOS-Website www.TearFilm.org verfügbar. Wir gehen davon aus, dass dieser Bericht in viele Sprachen übersetzt angeboten wird, einschließlich chinesisch, französisch, deutsch, italienisch, japanisch, koreanisch, polnisch, portugiesisch, rumänisch, spanisch, türkisch und vietnamesisch. Sobald diese Übersetzungen abgeschlossen sind, werden sie auf der TFOS-Website zur Verfügung stehen.

In dieser Arbeit wird eine Kurzfassung der Schlussfolgerungen und Empfehlungen des TFOS DEWS II-Berichts dargestellt. Das Material wird den Berichten von 10 TFOS DEWS II-Unterausschüssen für Definition und Klassifikation, Epidemiologie, Sexus, Gender und Hormone, Pathophysiologie, Tränenfilm, Iatrogenes Trockenes Auge, Schmerz und Empfindung, Diagnostische Methoden, Management und Therapie sowie Design klinischer Studien entnommen. Zusätzliche Details und alle Referenzen finden Sie in der frei zugänglichen Onlineversion.

2. Definition und Klassifikation [2]

Der TFOS DEWS II Unterausschuss für Definition und Klassifikation hatte das Ziel, eine evidenzbasierte Definition und ein zeitgemäßes Klassifikationssystem zum Trockenen Auge zu erstellen. Die neue Definition lautet wie folgt:

> „Das Trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, charakterisiert durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet von okulären Symptomen, bei der eine Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen."

Die Terminologie dieser Definition, einschließlich der Wortwahl, der Reihenfolge der Wörter, der Betonung und der anerkannten Bedeutung waren bei der Erstellung einer international akzeptierten Definition entscheidend. Der Begriff „multifaktorielle Erkrankung" beschreibt das Trockene Auge als eine signifikante und komplexe, funktionelle Erkrankung, die nicht durch einen einzelnen Prozess, eine einzelne Beobachtung oder ein einzelnes Symptom charakterisiert werden kann. Der Begriff „Augenoberfläche" umfasst gemäß seiner Definition die Strukturen der okulären Oberfläche und Adnexe, einschließlich Tränenfilm, Tränen- und Meibom-Drüsen, Kornea, Konjunktiva und Augenlider. „Homöostase" beschreibt den Zustand eines dynamischen Äquilibriums im Körper hinsichtlich seiner verschiedenen Funktionen und der chemischen Zusammensetzung der Flüssigkeiten und Gewebe. Eine Störung der Homöostase wird als grundlegendes Merkmal angesehen, welches die Vielzahl der objektiven Zeichen des Ungleichgewichts von Tränenfilm und Augenoberfläche umfasst, die beim Trockenen Auge beobachtet werden. Der Begriff „Symptome" umfasst eine breite Palette möglicher von Patienten berichteter Eindrücke in Verbindung mit dem Trockenen Auge, wie zum Beispiel eingeschränkter Komfort und Sehstörungen. Die Hauptelemente, die am pathophysiologischen Prozess beteiligt sind, einschließlich Instabilität des Tränenfilms, Hyperosmolarität, Entzündung und Schädigung, die als ätiologische Trigger des Teufelskreises angesehen werden, wurden für die Aufnahme in die Definition als bedeutsam beurteilt, gemeinsam mit neurosensorischen Abnormitäten, die zunehmend in der neueren Literatur genannt werden.

In der Klassifikation des Trockenen Auges stützt die neueste Evidenz ein Schema, basierend auf der Pathophysiologie, bei der das hyposekretorische Trockene Auge (=Tränenmangel) und das evaporative Trockene Auge als ein Kontinuum bestehen, so dass Elemente beider Formen bei Diagnose und Management berücksichtigt werden müssen. Dieser Ansatz soll die klinische Beurteilung und das klinische Urteil nicht außer Kraft setzen, sondern die klinische Vorgehensweise und die zukünftige Forschung anleiten.

Die vom Unterausschuss empfohlene Klassifikation des Trockenen Auges ist in Abb. 1 dargestellt. Der obere Teil der Abbildung stellt einen klinischen Entscheidungsalgorithmus dar, beginnend mit der Beurteilung der Symptome und gefolgt von der Untersuchung auf objektive Zeichen einer Erkrankung der Augenoberfläche. Das Trockene Auge stellt sich sowohl durch objektive Befunde als auch Symptome dar, und es kann durch Anwendung von selektiven Fragen und weiteren Tests von anderen Erkrankungen der Augenoberfläche unterschieden werden. Für diese Gruppe des Trockenen Auges haben die diagnostische Subtypisierung und die konventionellen Managementstrategien zum Trockenen Auge Gültigkeit. Symptomatische Patienten, die keine klinischen objektiven Befunde aufweisen, fallen nicht in diese Gruppe des Trockenen Auges, werden aber in eine präklinische Erkrankung der Augenoberfläche oder in neuropathische Schmerzen (Erkrankung ohne Beteiligung der Augenoberfläche) unterteilt. Umgekehrt werden asymptomatische Patienten, die objektive Befunde aufweisen, in Patienten mit herabgesetzter Hornhautsensibilität oder solche mit Prodromalzeichen unterteilt, bei denen ein Risiko für die Entwicklung eines manifesten Trockenen Auges im Laufe der Zeit oder durch Provokation, z. B. nach Augenoperation oder Anpassung von Kontaktlinsen bestehen kann. Schlussendlich werden Patienten ohne objektive Befunde und ohne Symptome gemäß dem Flussdiagramm als „normal" klassifiziert.

Der untere Teil von Abb. 1 stellt die ätiologische Klassifikation des Trockenen Auges dar, mit den beiden prädominanten und sich nicht

Bitte diesen Artikel im Druck zitieren als: Craig JP, et al., TFOS DEWS II Report Kurzfassung, Die Augenoberfläche (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003
Translated into German by Allergan

gegenseitig ausschließenden Kategorien, hyposekretorisches Trockenes Auge und evaporatives Trockenes Auge. Epidemiologische und klinische Evidenz deuten darauf hin, dass das Trockene Auge überwiegend evaporativer Natur ist. Das spiegelt sich in einem größeren Anteil der Abb. 1 für das evaporative Trockene Auge wider, gegenüber dem hyposekretorischen Trockenen Auge. Zwar ist es möglich, dass das hyposekretorische Trockene Auge ohne offensichtliche Zeichen eines evaporativen Trockenen Auges auftreten kann und vice versa, bei fortschreitendem Trockenem Auge ist es jedoch zusehends wahrscheinlicher, dass die Merkmale sowohl des hyposekretorischen Trockenen Auges als auch des evaporativen Trockenen Auges evident werden. Eine weitere Subklassifikation des hyposekretorischen und evaporativen Trockenen Auges ist in Abb. 1 nicht beschrieben, aber es wird auf eine breite Palette von Erkrankungen hingewiesen, wie im TFOS DEWS II Pathophysiologiebericht beschrieben. Das hyposekretorische Trockene Auge beschreibt Erkrankungen, die die Funktion der Tränendrüsen betreffen. Es ist bekannt, dass das evaporative Trockene Auge sowohl lidbezogene (z. B. durch Dysfunktion der Meibom-Drüsen und Lidschlag bedingte) und auf die Augenoberfläche bezogene (z. B. Muzin- und Kontaktlinsen bedingte) Ursachen umfasst.

Der TFOS DEWS II-Epidemiologiebericht untersucht die Literatur zur Prävalenz und Inzidenz, zu Risikofaktoren, zum natürlichen Verlauf und zur Morbidität und hat Fragebögen begutachtet, die im Rahmen von epidemiologischen Studien zum Trockenen Auge verwendet wurden. Der Bericht konzentriert sich auf epidemiologische Studien, die seit dem vorherigen TFOS DEWS-Bericht im Jahr 2007 veröffentlicht wurden. Es wurde eine Metaanalyse aller veröffentlichten Prävalenzdaten vorgenommen, um den Einfluss von Alter (Tabelle 1) und Geschlecht auf die subjektiven Symptome und objektiven Zeichen des Trockenen Auges einzuschätzen. Es wurde ein globales Mapping der Prävalenz des Trockenen Auges unter Verwendung einer raumbezogenen Analyse vorgenommen. Der Bericht fasst die verfügbare Evidenz zur Epidemiologie des Trockenen Auges zusammen und liefert Empfehlungen für künftige Bedürfnisse und Möglichkeiten.

Die Epidemiologie des Trockenen Auges sieht sich weiterhin damit konfrontiert, dass standardisierte Kriterien für Definition und Diagnose nicht angewendet werden. Folglich beschreibt der Bericht die Prävalenz auf Grundlage der üblicherweise angewendeten diagnostischen Kriterien, einschließlich Symptome, Selbstberichte einer vorliegenden Diagnose sowie objektive Befunde des Trockenen Auges.

3. Epidemiologie [3]

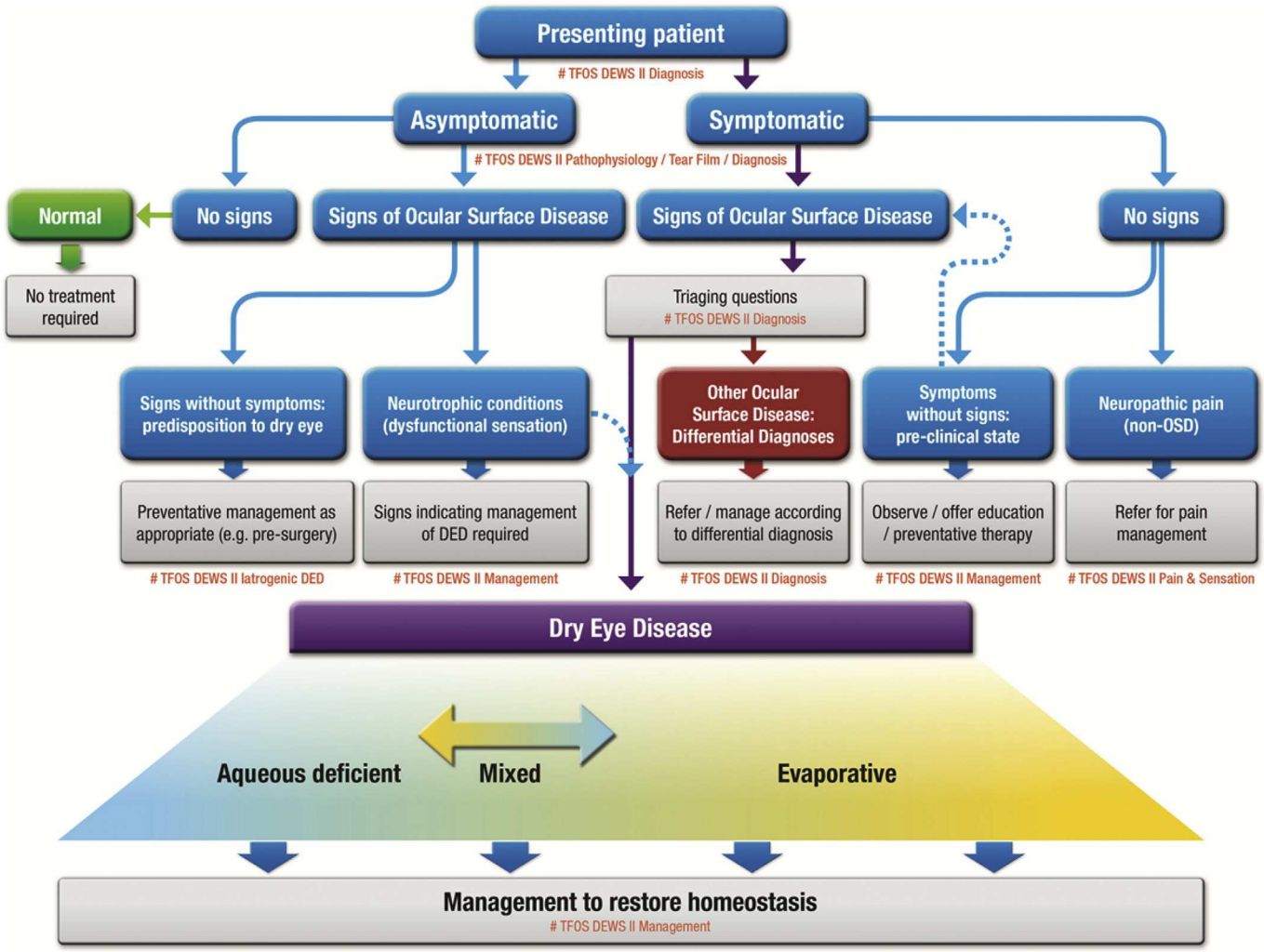

Abbildung 1. Schema der Klassifikation des Trockenen Auges. Eine vollständige Beschreibung dieser Abbildung finden Sie im Originalbericht [2].

Zwar wurden in den vergangenen zehn Jahren viele neue Informationen veröffentlicht, allerdings wurden keine Populationsstudien zur Prävalenz des Trockenen Auges für Populationen südlich des Äquators berichtet. Die Aufmerksamkeit richtete sich maßgeblich auf Asien und Europa. Die Prävalenz des Trockenen Auges mit und ohne klinische Zeichen reichte von 5 bis 50 %.

Die alleinig auf objektive Befunde basierte Prävalenz des Trockenen Auges war generell höher und variabler und erreichte in manchen Populationen bis zu 75 %. Die Kriterien für positive objektive Befunde Trockener Augen variierten zwischen den Studien, und es wurde eingeräumt, dass einige objektive Befunde sekundäre Ergebnisse widerspiegeln oder mit der normalen Alterung zusammenhängen könnten. Nur sehr wenige Studien wurden in jüngeren Populationen (im Alter von unter 40 Jahren) durchgeführt, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass das Trockene Auge auch bei diesen Populationen prävalent ist. Die Evidenz für asiatische Abstammung als Risikofaktor für das Trockene Auge erscheint inzwischen weitgehend konsistent.

Die Metaanalyse bestätigte, dass die symptomatische Erkrankung und die objektiven Zeichen des Trockenen Auges mit dem Alter zunehmen. Die Prävalenz der objektiven Befunde zeigte jedoch eine größere Zunahme pro Dekade als die symptomatische Erkrankung. Bei Frauen werden höhere Anteile des Trockenen Auges berichtet als bei Männern, wobei die Unterschiede generell nur mit zunehmendem Alter signifikant werden.

Die Risikofaktoren wurden als konsistent, wahrscheinlich und nicht eindeutig kategorisiert, linear zum vorherigen TFOS DEWS-Bericht [4]. Alter, Geschlecht, Rasse, Meibom-Drüsen-Dysfunktion, Bindegewebserkrankung, Sjögren-Syndrom, Androgenmangel, Computernutzung, Tragen von Kontaktlinsen, Östrogen-Ersatztherapie, hämatopoetische Stammzelltransplantation, bestimmte Umweltbedingungen (z. B. Umweltverschmutzung, niedrige Luftfeuchtigkeit, Sick-Building-Syndrom) und Einnahme von Medikamenten (z. B. Antihistaminika, Antidepressiva, Anxiolytika und Isotretinoin) wurden als konsistente Risikofaktoren identifiziert. Wahrscheinliche Risikofaktoren umfassten Diabetes, Rosazea, Virusinfektion, Schilddrüsenerkrankung, psychiatrische Erkrankungen, Pterygium, geringe Aufnahme von Fettsäuren, refraktive Chirurgie, allergische Konjunktivitis und zusätzliche Medikamente (z. B. Anticholinergika, Diuretika, β-Blocker). Nicht eindeutige Risikofaktoren des Trockenen Auges sind hispanische Volkszugehörigkeit, Menopause, Akne, Sarkoidose, Rauchen, Alkohol, Schwangerschaft, Demodexbefall, Botulinumtoxin-Injektion, Multivitamine und orale Kontrazeptiva.

Die wirtschaftliche Belastung für die Gesellschaft und der Einfluss des Trockenen Auges auf die Menschen durch ihre nachteiligen Auswirkungen auf das Sehvermögen, die Lebensqualität und die Arbeitsproduktivität sowie der psychologische und physische Effekt der Schmerzen sind erheblich. Die wesentlichsten Kosten sind indirekte Kosten aufgrund einer reduzierten Arbeitsproduktivität. Fragebögen, die zur Evaluierung des Trockenen Auges verwendet werden, variieren hinsichtlich ihres Nutzens für epidemiologische Studien, und weitere Evidenz für normative Bereiche und klinisch signifikante Veränderungen ist erforderlich.

Die künftige Forschung muss eine bessere Evaluierung der Prävalenz des Trockenen Auges, bei variierenden Schweregraden, bei jungen Patienten sowie bei der Inzidenz der Erkrankung in verschiedenen Populationen und beim Einfluss modifizierbarer Risikofaktoren wie z. B. der Anwendung von Mobilgeräten beinhalten. Herangehensweisen mit geographischem Mapping werden zusätzlich den Einfluss von Klimafaktoren, Umweltfaktoren und sozioökonomischen Faktoren verdeutlichen. Der natürliche Verlauf sowohl des behandelten als auch des unbehandelten Trockenen Auges wurde bisher nur begrenzt untersucht, dies bleibt ein wichtiges Gebiet für die künftige Forschung.

4. Sexus, Gender und Hormone [5]

Eines der wichtigsten Besonderheiten des Trockenen Auges ist, dass es häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt. Tatsächlich ist das weibliche Geschlecht ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung des Trockenen Auges. Dass eine derartige geschlechtsbezogene Variation bei der Prävalenz einer Augenerkrankung oder einer anderen Augenfunktion besteht, ist jedoch nicht überraschend, da geschlechtsbezogene Unterschiede in nahezu jeder Zelle, in jedem Gewebe und jedem Organsystem des Körpers vorliegen. Tatsächlich wurden seit 1945 über 575.000 wissenschaftliche Berichte veröffentlicht, die den grundsätzlichen und/oder klinischen Einfluss des Geschlechts auf die Physiologie und Pathophysiologie des Menschen behandeln.

Der TFOS DEWS II-Bericht über Sexus, Gender und Hormone beschreibt zahlreiche geschlechtsbezogene Unterschiede, die im Auge identifiziert wurden. Viele dieser Unterschiede wurden auf den Einfluss von Sexualhormonen (z. B. Androgene und Östrogene), Hypothalamus-Hypophysen-Hormonen, Glukokortikoiden, Insulin, Insulin-Like Growth Factor-1 und Schilddrüsenhormonen zurückgeführt. Androgene z. B. sind sehr wichtig für die Regulation der okulären Oberfläche und der Adnexe. Sie scheinen viele der geschlechtsbezogenen Unterschiede in diesen Geweben zu vermitteln. Ein Androgenmangel wiederum prädisponiert für eine Tränendrüsen-Fehlfunktion, gilt als Risikofaktor für Meibom-Drüsen-Dysfunktion (Meibomian Gland Dysfunction = MGD) und ist mit der Entwicklung sowohl eines hyposekretorischen Trockenen Auges als auch eines evaporativen Trockenen Auges assoziiert. Im Gegensatz zu Androgenen ist die Rolle von Östrogenen an der Augenoberfläche weniger gut definiert, und die Auswirkungen scheinen geschlechter-, gewebe-, und dosisspezifisch zu sein.

Zudem können geschlechtsbezogene Unterschiede durch das Sexchromosomenkomplement entstehen, dies gilt auch für Unterschiede der Parent-of-Origin-Effekte, X-Chromosom-Gendosis (z. B. X-Inaktivierung) und Gene in der nicht-rekombinierenden Region des Y-Chromosoms, sowie durch geschlechterspezifische autosomale Faktoren und Epigenetik (z. B. MikroRNA, DNA-Methylierung und -Acetylierung und Histonmodifikationen).

Es ist zu beachten, dass das Wort „Sexus“ nicht grundlos verwendet wird. Zwar werden „Sexus“ und „Gender“ häufig synonym verwendet, sie haben jedoch unterschiedliche Bedeutungen. Wie 2001 in einem Bericht des Institute of Medicine [6] erwähnt, bezieht sich „Sexus“ (biologisches Geschlecht) auf die Klassifikation lebender Objekte, generell als männlich oder weiblich, gemäß deren Geschlechtsorganen und -funktionen, die ihnen durch das Chromosomenkomplement zugeordnet werden. „Gender“ (soziales Geschlecht) bezieht sich auf die Selbstdarstellung einer Person als Mann oder Frau, oder darauf, wie soziale Einrichtungen auf diese Person basierend auf der Geschlechtsdarstellung des Individuums reagieren. Das Geschlecht wurzelt in der Biologie, wird jedoch durch Umgebung und Erfahrungen geformt. Mit anderen Worten unterscheidet Sexus Männer und Frauen basierend auf ihren biologischen Merkmalen. Gender wiederum spiegelt sozial konstruierte Merkmale wie z. B. Verhaltensformen und Erwartungen im Zusammenhang damit, ein Mann und maskulin oder eine Frau und feminin zu sein, wider. Darüber hinaus ist Gender

Tabelle 1
Regressionsanalyse von Prävalenzdaten nach Alter für jede diagnostische Subgruppe.

Diagnostische Subgruppe	N der Studien	Steigungsschätzung (pro Altersdekade)	Standardfehler der Steigungsschätzung	p-Wert (H_0: Steigung = 0)	R^2
1. Symptome oder OSDI ≥ 23	8	3,43	0,57	0,001	0,858
2. Selbstbericht einer Diagnose des Trockenen Auges durch einen Kliniker	8	2,01	0,73	0,034	0,556
3. WHS-Kriterien	8	-0,44	0,57	0,475[a]	0,088
[b]4. Schirmer	5	10,55	1,78	0,010	0,921
[b]5. Tränenfilm-Aufreißzeit	5	9,71	1,20	0,004	0,956
[b]6. Hornhautstippung	5	7,63	1,67	0,020	0,875
[b]7. MGD	5	5,23	1,44	0,036	0,815

OSDI: Ocular Surface Disease Index; WHS: Women's Health Study; MGD: Meibom-Drüsen-Dysfunktion. Eine vollständige Beschreibung dieser Abbildung finden Sie im Originalbericht [3].
[a] Bedeutet, dass es für die WHS-Kriterien keine Änderung der Prävalenz nach Alter gibt.
[b] Regressionsanalysen basieren auf Schätzungen der Prävalenz bei einem Alter von 40–49 und darüber (d. h. fehlende Werte für die Prävalenz für das Alter von 15–18, 19–29, und 30–39).

Translated into German by Allergan, revised by Pult H. and Horwath-Winter J. 07/2018

dynamisch, kontextbezogen und beschreibt ein Spektrum.

Faktisch beeinflussen sowohl Sexus als auch Gender Gesundheit und Krankheit sowie die Wahrnehmungen der Patienten bezüglich ihrer Gesundheit. Gender beeinflusst außerdem den Zugang von Personen zum Gesundheitssystem und deren Interaktionen mit diesem. Viele gesundheitliche Unterschiede sind mit Gender assoziiert. Unterschiede entstehen durch eine Reihe von Einflüssen, die biologisch, verhaltens-/wahrnehmungsbedingt, kulturell und sozial sind. Somit müssen sowohl sexuelle als auch gender betreffende Begriffe, die unterscheidbar, aber miteinander verwoben sind, berücksichtigt werden, da beide starke Auswirkungen auf die Gesundheit und auf gesundheitliche Unterschiede haben. Gender und das biologische Geschlecht beeinflussen das Risiko für ein Trockenes Auge, die Präsentation der Erkrankung, die Immunreaktionen, Schmerzen, Verhaltensmuster bei der Behandlungssuche, Nutzung von Dienstleistungen und eine Unzahl anderer Facetten der Augengesundheit.

Insgesamt spielen biologisches Geschlecht, Gender und Hormone eine Hauptrolle bei der Regulation der Augenoberfläche und der Gewebe der Adnexe und für den Unterschied der Prävalenz des Trockenen Auges zwischen Frauen und Männern.

5. Pathophysiologie [7]

Auf der Grundlage begutachteter Literatur ist der TFOS DEWS II-Unterausschuss für Pathophysiologie zu dem Schluss gekommen, dass der Kernmechanismus des Trockenen Auges, die durch Verdunstung induzierte Hyperosmolarität des Tränenfilms ist, welche das Merkmal dieser Erkrankung ist. Sie schädigt die Augenoberfläche sowohl direkt als auch durch Initiierung einer Entzündung. Der Zyklus der Ereignisse, der als Teufelskreis des Trockenen Auges beschrieben wird, ist in der Mitte von Abb. 2 dargestellt.

Zwei Formen des Trockenen Auges sind anerkannt: das hyposekretorische Trockene Auge und das evaporative Trockene Auge. Beim hyposekretorischen Trockenen Auge kommt es zu einer Hyperosmolarität des Tränenfilms durch eine reduzierte Tränensekretion, bei einer normalen Verdunstung der Tränenflüssigkeit. Beim evaporativen Trockenen Auge wird die Hyperosmolarität durch eine übermäßige Verdunstung des exponierten Tränenfilms, bei Vorliegen einer normal funktionierenden Tränendrüse verursacht. Da die Tränen-Osmolarität als eine Funktion der Tränenverdunstung angesehen wird, die sowohl beim hyposekretorischen Trockenen Auge als auch beim evaporativen Trockenen Auge auftritt, entsteht die Tränen-Hyperosmolarität durch Evaporation von der okulären Oberfläche und in diesem Sinne sind alle Formen des Trockenen Auges evaporativ. Mit anderen Worten, das evaporative Trockene Auge wird exakter als ein hyper-evaporativer Zustand angesehen.

Beim Trockenen Auge wird die Tränen-Hyperosmolarität als Trigger einer Kaskade von Signaltransduktionsereignissen innerhalb der Zellen des Oberflächenepithels angesehen, wodurch es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Proteasen kommt.

Diese Mediatoren, zusammen mit der Tränen-Hyperosmolarität selber, werden als Verursacher des Verlustes von Becherzellen und Epithelzellen und einer Schädigung der epithelialen Glykokalix angesehen. Entzündungsmediatoren aus aktivierten T-Zellen, die an die Augenoberfläche rekrutiert werden, verstärken die Schädigung. Das Nettoergebnis ist die charakteristische Keratitis superficialis punctata beim Trockenen Auge und eine Tränenfilminstabilität, die irgendwann zu einem vorzeitigen Aufreißen des Tränenfilms führt. Dieses Aufreißen verschlimmert und verstärkt die Tränen-Hyperosmolarität und vervollständigt die Ereignisse des Teufelskreises, der zu einer Schädigung der Augenoberfläche führt. Letztlich wird angenommen, dass dies zur Aufrechterhaltung der Erkrankung führt.

Die Tränenfilminstabilität kann ohne vorheriges Auftreten einer Tränen-Hyperosmolarität initiiert werden, durch Erkrankungen, die die Augenoberfläche beeinflussen, einschließlich Xerophthalmie, okuläre Allergie, Anwendung topischer Konservierungsmittel und das Tragen von Kontaktlinsen. In diesem Fall wird angenommen, dass das vorzeitige Aufreißen des Tränenfilms die primäre Basis für die Hyperosmolarität des Tränenfilms ist, die initial lokal an der Stelle des Aufreißens auftritt und mit zunehmendem Schweregrad irgendwann in Tränenmeniskusproben nachweisbar wird. Dies stellt eine Augenoberflächen-bezogene Form des evaporativen Trockenen Auges dar. Bei dem MGD-bezogenen evaporativen Trockenen Auge resultiert die Hyperosmolarität aus einer Störung der Lipidschicht des Tränenfilms. Bei dem hyposekretorischen Trockenen Auge kann der Beginn des vorzeitigen Aufreißens während der Entwicklung der Erkrankung des Trockenen Auges sekundär eine evaporative Komponente hinzufügen.

Das hyposekretorische Trockene Auge hat vielfältige Ursachen. Es

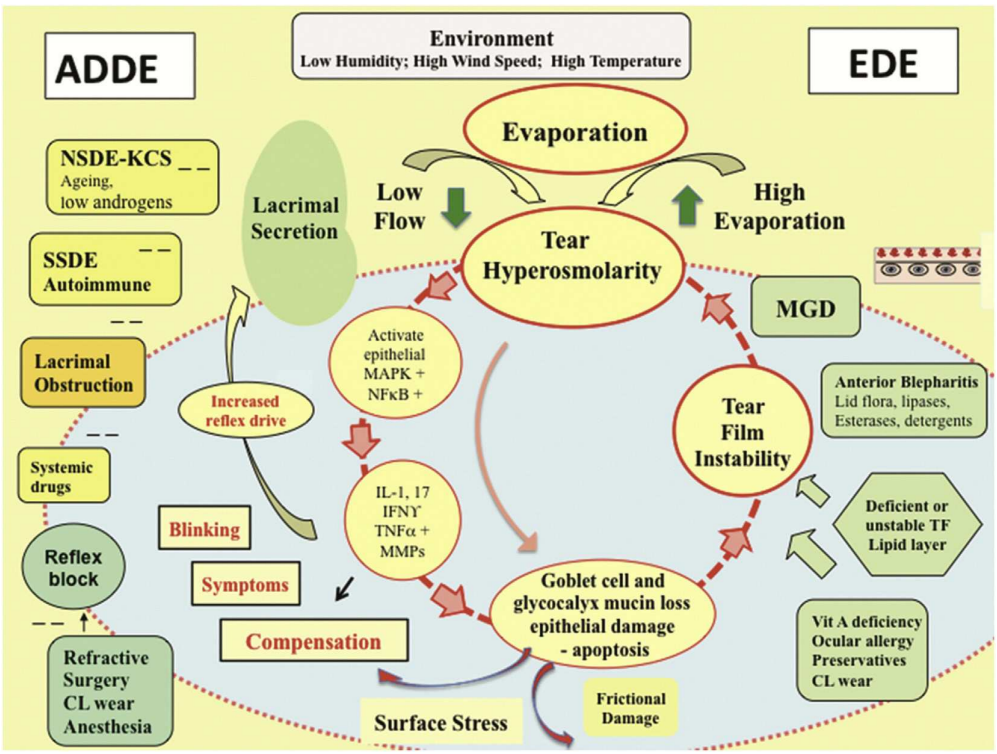

Abb. 2. Pathophysiologie des Trockenen Auges: Eine vollständige Beschreibung dieser Abbildung finden Sie im Originalbericht [7].

kann durch eine Blockade der sensorischen Ansteuerung der Tränendrüse entstehen, welche für die Aufrechterhaltung der Tränenfilm-Homöostase essenziell ist. Bilateral verabreichte topische Anästhetika können zu einer Reduktion sowohl der Tränensekretion als auch der Lidschlagfrequenz führen. Ein Trockenes Auge aufgrund einer Blockade der reflektorischen Tränensekretion kann durch den chronischen Missbrauch topischer Anästhetika, einer Schädigung des Nervus trigeminus und durch refraktive Chirurgie einschließlich LASIK-Operation verursacht werden. Die Abgabe von Tränenflüssigkeit in den Tränensack kann auch durch eine Obstruktion der Tränengänge verringert werden, die bei jeder Form einer vernarbenden Bindehauterkrankung auftreten kann, z. B. Trachom, vernarbendes okuläres Pemphigoid, Erythema multiforme, Graft-versus-Host-Erkrankung und Verätzungen. Eine Reihe von Medikamenten, z. B. Antihistaminika, β-Blocker, Spasmolytika, Diuretika und einige Psychopharmaka, können bei systemischer Anwendung eine Reduktion der Tränensekretion verursachen und stellen Risikofaktoren des Trockenen Auges dar [3,8]. Ebenso nimmt die Menge der Tränensekretion mit fortschreitendem Alter ab.

In der westlichen Welt ist die häufigste Ursache des hyposekretorischen Trockenen Auges eine entzündliche Infiltration der Tränendrüse, die beim Trockenen Auge in Verbindung mit Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom am schwerwiegendsten und bei nicht-Sjögren-Syndrom mit einem geringeren Schweregrad beobachtet wird. Die Entzündung verursacht eine Fehlfunktion und/oder Zerstörung sowohl der azinären als auch der duktalen Epithelzellen und einen potenziell reversiblen neurosekretorischen Block. Zirkulierende Antikörper gegen den Muskarinrezeptor (M3) können ebenfalls einen Rezeptorblock verursachen. Niedrige Androgenspiegel im Gewebe können für eine Entzündung der Tränendrüse prädisponierend sein.

vermehrten reibungsbedingten Schädigung und Symptomen. Die Tränen-Hyperosmolarität und die Epithelschädigung beim Trockenen Auge stimulieren die Nervenenden der Hornhaut, wodurch es zu subjektiven Beschwerden, erhöhter Lidschlagfrequenz und potenziell zu einer kompensatorischen reflektorischen Zunahme der Tränensekretion kommt. Diese kompensatorische Sekretion ist beim evaporativen Trockenen Auge wahrscheinlicher, bei dem die Tränendrüsenfunktion potenziell normal ist.

Ein schematisches Diagramm zur Darstellung der Ätiologie und des Mechanismus der MGD, der Hauptursache des evaporativen Trockenen Auges, ist in Abb. 3 zu finden. Obwohl viele mechanistische Aspekte noch nicht geklärt sind, soll die Abbildung die derzeitige Sichtweise zusammenfassen. Im oberen Teil der Abbildung ist die Ätiologie der beiden MGD-Formen dargestellt, die zu einer geringen Meibom-Drüsen-Sekretion führen, die durch Vernarbung bedingte und die durch nicht-Vernarbung bedingte MGD.

Mit fortschreitendem Alter kommt es zu einer Zunahme des Meibom-Drüsen-Ausfalls, insbesondere nach Erreichen eines Alters von 50 Jahren, was mit dem Auftreten der primären MGD korreliert. Ein Abfall der bioverfügbaren Androgene kann zu diesen Ereignissen beitragen. Im Jugendalter kann die Behandlung von Akne vulgaris mit *cis*-Retinsäure eine Drüsenatrophie und eine MGD induzieren, während in einer älteren Altersgruppe die Unempfindlichkeit oder Blockade von Androgenrezeptoren die Zeichen der MGD induzieren kann. Die Glaukommedikamente Pilocarpin und Timolol zeigen ebenfalls direkte Wirkungen auf die humanen Epithelzellen der Meibom-Drüsen, die deren Morphologie, Überlebensdauer und/oder proliferative Kapazität beeinflussen und möglicherweise eine MGD fördern können. Polychlorierte Biphenyle können eine systemische Erkrankung verursachen, die MGD-artige Merkmale beinhaltet. Bestimmte Hauterkrankungen wie z. B. Rosazea, atopische Dermatitis,

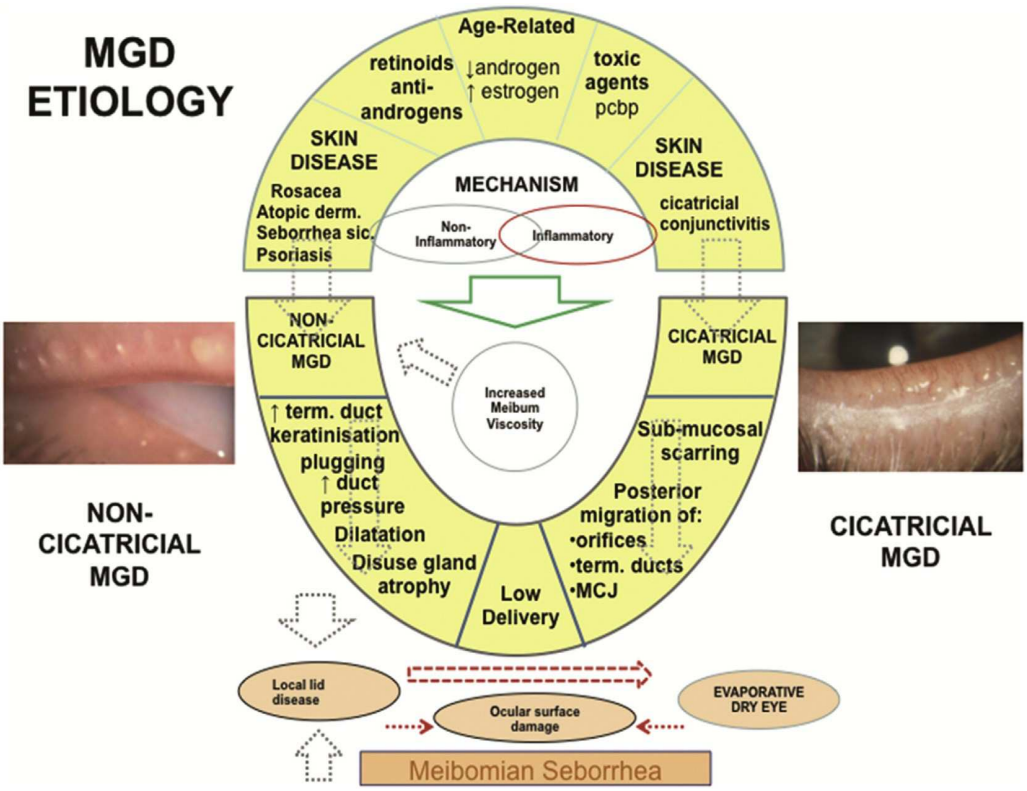

Abb. 3. Pathophysiologie der MGD. Eine vollständige Beschreibung dieser Abbildung finden Sie im Originalbericht [7].

Epithelschäden und mangelhafte Glykokalix, sowie ein Verlust des Tränenvolumens und des Muzins der Becherzellen führen zu einer

seborrhoische Dermatitis und Psoriasis sind mit der nicht-vernarbenden MGD assoziiert, während vernarbende Erkrankungen

der Bindehaut wie Trachom, Erythema multiforme und Pemphigoid zu einer vernarbenden MGD führen.

Ein Hauptereignis bei der nicht-vernarbenden MGD ist die Hyperkeratinisierung der terminalen Ganganteile, die zu einer Obstruktion und Dilatation der Kanäle und zur Inaktivitätsatrophie der Drüsen führt. Später kann es zu einer Obliteration der Drüsenausgänge kommen. Die Obstruktion kann durch Veränderungen der Ölzusammensetzung verschlimmert werden, die die Viskosität des Meibom-Drüsen-Sekrets erhöhen. Der Grad der entzündlichen Veränderungen im Bereich der betroffenen Drüsen variiert in verschiedenen Berichten, aber Entzündungszeichen am Lidrand sind häufig. Entzündungsmediatoren und Lipide können in die Tränenflüssigkeit und an der Augenoberfläche freigesetzt werden und eine Epithelschädigung verursachen. Bei der vernarbenden MGD verzieht die submuköse Vernarbung der Bindehaut die Ausgänge der Meibom-Drüsen, die Ausführungsgänge und die dahinterliegende mukokutane Zone über den posterioren Lidrand hinweg und auf die Tarsalplatte zu, wo die verengten und verschobenen Gänge nicht mehr effektiv Meibom-Drüsen-Sekret in die Lipidschicht des Tränenfilms abgeben können. Die geringe Abgabe von Meibom-Drüsen-Sekret und Veränderungen der Ölzusammensetzung können zu Instabilität des Tränenfilms, vermehrter Verdunstung des Tränenfilms und schließlich zum evaporativen Trockenen Auge führen. Bei MGD mit geringer Meibom-Drüsen-Sekretion können Symptome durch die lokale Erkrankung der Lider selber, durch die Liderkrankung mit Augenoberflächenschädigung und durch ein evaporatives Trockenes Auge entstehen.

6. Tränenfilm [8]

Der TFOS DEWS II-Unterausschuss für Tränenfilm hat ein 2-Phasen-Modell für den Tränenfilm vorgeschlagen, der eine Lipidschicht über einer mukös-wässrigen Phase besitzt. Wachs- und Cholesterylester (nicht-polare Lipide) bilden den größten Teil der Tränen-Lipidschicht, und sie breiten sich auf die mukös-wässrige Schicht durch eine darunterliegende Schicht aus polaren Lipiden einschließlich (O-acyl)-ω-Hydroxyfettsäuren und möglicherweise Phospholipiden aus. Die alleinige Aufgabe der Lipidschicht vor Verdunstung und Aufreißen des Tränenfilms zu schützen, wird kontrovers diskutiert. Es ist wahrscheinlich, dass Interaktionen des gesamten Tränenfilms, einschließlich Lipide, Muzine, Proteine und Salze, die Verdunstung und den Zusammenbruch verhindern, aber es sind weitere Studien erforderlich, um dies gemeinsam mit den jeweiligen Funktionen der verschiedenen Komponenten zu bestätigen.

In mehreren Studien wurde versucht, die Veränderungen der Lipidbiochemie der Tränenflüssigkeit mit dem Trockenen Auge zu korrelieren, aber bislang wurde kein definitiver Zusammenhang dargestellt. Dagegen hat die Osmolarität des Tränenfilms als Merkmal des Trockenen Auges, welche mit dem Schweregrad zunimmt, große Beachtung gefunden.

Die mukös-wässrige Schicht liegt den apikalen Epithelzellen und deren kohlehydratreicher Glykokalix auf. In gewonnener Tränenflüssigkeit von Patienten mit Trockenem Auge wurden Veränderungen der Muzinmenge oder der Glykosylierung verschiedener Bestandteile berichtet. Die mukös-wässrige Phase enthält mindestens vier bedeutende Muzine und über 1.500 verschiedene Proteine und Peptide. Es wurde berichtet, dass sich die Tränenflüssigkeit von Patienten mit Trockenem Auge bezüglich der Proteine des Tränenfilms unterscheidet, aber bislang wurde kein definitives Proteinset oder ein Grad der Veränderung der Proteine validiert, um in der Diagnose Anwendung zu finden. Dies ist ein Gebiet, dem mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte.

Beim Trockenen Auge treten eindeutig Veränderungen des Tränenfilms auf. Der Mangel an einheitlichen klinischen Parametern in Studien über den Tränenfilm und die relativ begrenzten Kenntnisse über die Struktur des Tränenfilms machen es jedoch schwierig zu verstehen, wie diese Veränderungen auftreten und welche Signifikanz sie für die Pathophysiologie des Trockenen Auges besitzen. Fortschritte in der Fähigkeit, die Biochemie des Tränenfilms zu charakterisieren, könnten zur Identifikation neuer Marker führen, die verwendet werden können, um das Trockene Auge zu diagnostizieren, potenziell vorherzusagen und sogar zu behandeln. Ein ganzheitlicher Ansatz für das Verständnis der Tränenfilmstruktur und -funktion wird zweifellos zu besseren Behandlungen für Patienten mit dieser Erkrankung führen.

7. Schmerz und Empfindung [9]

Wie vom TFOS DEWS II Unterausschuss für Schmerz und Empfindung angegeben, können Schmerzen in eine nozizeptive und neuropathische Form unterschieden werden. Nozizeptive Schmerzen treten als Reaktion auf eine tatsächliche oder drohende Gewebeschädigung auf. Neuropathische Schmerzen treten jedoch aufgrund einer Läsion innerhalb des somatosensorischen Nervensystems auf und werden üblicherweise als pathologische Schmerzen oder Schmerzen ohne biologischen Wert bezeichnet.

Mit dem Trockenen Auge assoziierte Schmerzen werden über die peripheren Axone der Neuronen des Ganglion trigeminale (TG) übertragen, die die Hornhaut und die Bindehaut innervieren. Innerhalb des Hornhautstromas bilden sie einen subepithelialen Nervenplexus, dessen aufsteigende Fasern sich ausgiebig verzweigen und innerhalb der oberflächlichen Epithelschichten enden. Funktionell zählen sensorische Nerven zu den polymodalen Nozizeptorneuronen, zu den reinen Mechanonozizeptorneuronen und zu den Kälte-Thermorezeptorneuronen. Polymodale Nozizeptoren sind normalerweise inaktiv und reagieren auf chemische, mechanische und thermische Stimuli. Sie werden durch Entzündungsmediatoren, die während einer Schädigung freigesetzt werden, sensibilisiert. Der

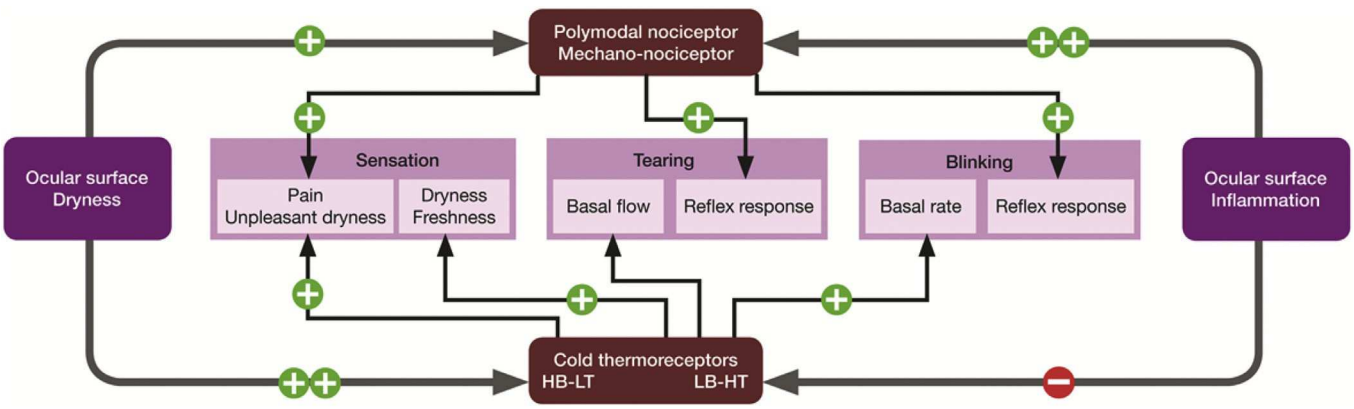

Abb. 4. Diagramm mit Zusammenfassung, wie Augenentzündungen verschiedener Ätiologien oder die Austrocknung der Augenoberfläche beim Trockenen Auge die Nervenimpulsaktivität der polymodalen und mechanischen Nozizeptoren und der Kälte-Thermorezeptoren mit hohem Hintergrund und niedriger Schwelle (HB-LT) und niedrigem Hintergrund und hoher Schwelle (LB-HT) erhöhen (+) oder reduzieren (-). Gemeinsam ergeben diese Veränderungen bewusste Wahrnehmungen unterschiedlicher Qualität sowie Veränderungen des Tränenflusses und des spontanen und reflektorischen Lidschlages.

Translated into German by Allergan, revised by Pult H. and Horwath-Winter J. 07/2018

Transiente Rezeptor Potential Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 1 (TRPV1) ist für die sensorische Übertragung und die Sensibilisierung der polymodalen Nozizeptoren wichtig. Reine Mechanonozizeptoren sind in Ruhe ebenfalls inaktiv und reagieren nur auf mechanische Kräfte, möglicherweise über PIEZO2 und andere noch nicht identifizierte signalübertragende Kanäle. Kälte-Thermorezeptoren geben bei Normaltemperatur kontinuierlich Nervenimpulsentladungen an die Augenoberfläche ab und erhöhen oder reduzieren jeweils die basale Feuerrate bei Abkühlung oder Erwärmung. TRPM8 ist ihr wichtigster übertragender Kanal für Kältesignale und dieser ist auch auf Zunahmen der Osmolarität empfindlich. Die Verdunstung des Tränenfilms zwischen den Lidschlägen verursacht eine diskrete Kühlung der Augenoberfläche und die Osmolarität des Tränenfilms steigt an, dadurch wird die basale Aktivität der Kälte-Thermorezeptoren gesteigert. Dies ist mit der Hypothese konsistent, dass kälteempfindliche Fasern an der Reflexkontrolle der basalen Tränenproduktion und am Lidschlag beteiligt sind.

Die TG-Neurone der Augenoberfläche projizieren primär in zwei räumlich getrennte Regionen innerhalb des Kernkomplexes des Trigeminus im Hirnstamm: die Übergangsregion zwischen kaudalem Vi und Vc (ViVc-Übergang) und an der Verbindung Vc/oberes Halsrückenmark (VcC1-Region). Die Evidenz deutet darauf hin, dass die VcC1-Region eine dominante Rolle bei den sensorisch-diskriminativen Aspekten von okulären Schmerzen spielt. Die ViVc-Übergangsneurone werden durch helles Licht erregt und durch Veränderungen des Feuchtigkeitsstatus der Augenoberfläche aktiviert. Augenneurone am ViVc-Übergang projizieren in die Hirnregionen, die den Tränenfluss (Nucleus salivatorius superior) und den Lidschlag (Nucleus motorius nervi facialis) beeinflussen, sowie in den sensorischen Thalamus. Daher wird angenommen, dass Augenneurone am ViVc-Übergang eine signifikante Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase der Augenoberfläche spielen.

Die sekretorische Aktivität der Haupttränendrüse wird durch autonome sympathische und parasympathische Nerven reguliert, deren Aktivität wiederum durch reflektorische Einflüsse von sensorischen Neuronen reguliert wird, die die Augenoberfläche versorgen. Die parasympathische Innervation ist extensiver. Über die neuronale Kontrolle der akzessorischen Tränendrüsen ist sehr wenig bekannt, sie scheint jedoch mit derjenigen der Haupttränendrüse vergleichbar zu sein. Während sich im Bereich um die Meibom-Drüsen Nerven befinden, gibt es keine Studien, die die Rolle von sensorischen oder autonomen Nerven und deren Neurotransmitter bei der Regulation der holokrinen Sekretion der Meibom-Drüsen untersuchen. Die Aktivierung von sensorischen Nerven, die die Kornea bei Ratten versorgen, ruft eine Schleimsekretion der Becherzellen hervor; die an dieser Reflexantwort beteiligten efferenten Nerventypen sind jedoch noch nicht untersucht worden. Verschiedene nicht neurale Prozesse regulieren die Freisetzung von Muzinen aus dem mehrschichtigen Plattenepithel, aber bis heute wurde keine regulatorische Rolle für Nerven oder Neurotransmitter identifiziert.

Zusätzlich zur Regulation der Tränenproduktion sind die Nerven der Augenoberfläche, die Empfindungen vermitteln, am Lidschlagverhalten beteiligt (Abb. 4). Es wird angenommen, dass der spontane Lidschlag zumindest teilweise durch das kontinuierliche Feuern von Nervenimpulsen der Kälte-Thermorezeptoren an der Augenoberfläche aufrechterhalten wird, eine Wirkung, die wahrscheinlich durch die Verbindungen von TG-Neuronen mit Vi/Vc-Neuronen im Hirnstamm vermittelt wird, die wiederum auf die motorischen Neurone des Nervus facialis (VII. Hirnnerv) projizieren. Der sensorische Nozizeptoreninput, der auf Neurone in der VcC1-Region projiziert, initiiert den reflektorischen Lidschlag über die Projektionen auf die ViVc-Übergangsneurone und stellt die Lidschlagamplitude und die maximale Geschwindigkeit des Korneal-Reflex-Lidschlages ein.

Beim Trockenen Auge ist das Hornhautepithel durch eine reduzierte Tränensekretion gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen ungeschützt, was häufig zu variablen entzündlichen Veränderungen und zur Schädigung der peripheren Nervenendigungen führt. Eine Entzündung verursacht eine Sensibilisierung der polymodalen Nozizeptoren und der Mechano-Nozizeptoren, während die Aktivität der Kälte-Thermorezeptoren unterdrückt wird. Beim experimentellen Trockenen Auge ist die Sensibilisierung der Nozizeptorfasern jedoch diskret, und die bedeutendste Nervenstörung besteht in der anhaltenden, abnormen Zunahme der Aktivität der Kälte-Thermorezeptoren, die parallel mit den morphologischen Veränderungen der Hornhautinnervation auftritt. Dies deutet darauf hin, dass die durch Trockenheit induzierte Nervenschädigung gegenüber der durch Entzündung induzierten, dominiert und eine abnorme Aktivität vorwiegend in den Kälte-Endigungen verursacht. Parallel zu diesen Veränderungen der peripheren Nervenaktivität zeigen die okulären Neurone des Hirnstamms sowohl in der ViVc- als auch in der VcC1-Region eine verstärkte Reaktionsbereitschaft.

8. Iatrogenes Trockenes Auge [10]

Wie vom TFOS DEWS II-Unterausschuss für Iatrogenes Trockenes Auge berichtet, kann das Trockene Auge durch eine Vielzahl von iatrogenen Interventionen verursacht werden, einschließlich topischer und systemischer Medikamente, der Verwendung von Kontaktlinsen und ophthalmologischer operativer und nicht-operativer Verfahren.

Topische Medikamente, die ein Trockenes Auge verursachen (Tabelle 2), interagieren mit der okulären Oberfläche, indem sie allergische, toxische und immun-inflammatorische Wirkungen entfalten. Konservierungsstoffe wie z. B. Benzalkoniumchlorid können ein Trockenes Auge über ihre toxischen und proinflammatorischen Wirkungen sowie ihre reinigenden tensioaktiven Eigenschaften verursachen oder verstärken. Darüber hinaus kann eine Vielzahl von systemischen Medikamenten, wie z. B. Vasodilatatoren, Sulfonylharnstoffe, Anxiolytika, Antidepressiva, Antihistaminika und die in Tabelle 3 genannten, ebenfalls ein Trockenes Auge durch reduzierte Tränenproduktion, veränderten Nerveninput und Reflexsekretion, entzündliche Wirkungen auf sekretorische Drüsen oder direkte Reizwirkungen durch Sekretion in die Tränenflüssigkeit, induzieren.

Das Trockene Auge bei Kontaktlinsenträgern wurde als ein permanentes Problem für viele Patienten identifiziert. Das Tragen von Kontaktlinsen kann ein Trockenes Auge entweder induzieren oder damit assoziiert sein. Die biophysikalischen Veränderungen des Tränenfilms bei Kontaktlinsenträgern mit Trockenem Auge umfassen eine dünnere, unbeständige Lipidschicht, eine Tränenfilm-Instabilität, eine niedrigere basale Turnoverrate der Tränenflüssigkeit und ein vermindertes Volumen des Tränenmeniskus.

Chirurgische Verfahren, wie refraktive Hornhautchirurgie und Keratoplastik, können ein Trockenes Auge, durch die für das Verfahren intrinsischen Mechanismen (d. h. Transsektion der Hornhautnerven) oder ebenso durch die Anwendung von postoperativen topischen Medikamenten, verursachen. Kataraktoperationen, Lidoperationen, die Anwendung von Botulinumtoxin und kosmetische Verfahren werden ebenfalls als Risikofaktoren für ein Iatrogenes Trockenes Auge angesehen, das eine Ursache für Patientenunzufriedenheit, Sehstörungen und mangelhafte chirurgische Ergebnisse sein kann.

Zukünftige Wege zur Vermeidung des Iatrogenen Trockenen Auges umfassen eingehendere epidemiologische Studien über die Risikofaktoren, die Entwicklung weniger toxischer Medikamente und Konservierungsmittel sowie neue Techniken für weniger invasive chirurgische Eingriffe. Neue Forschungsprojekte sollten in Betracht gezogen werden, um früh ein Trockenes Auge vor einer Augenoperation zu erkennen sowie die Vorteile einer prophylaktischen Behandlung zu bestimmen. Geeignete Therapeutika sollten etabliert und Bestrebungen verbessert werden, um den Einsatz von Medikamenten, Konservierungsmitteln und Verfahren zu steuern und zu überwachen.

Tabelle 2
Beispiele für topische Behandlungen, die ein Trockenes Auge induzieren oder verschlimmern können.

Präparate	Beispiele
Adrenerge Agonisten	Apraclonidin, Brimonidin, Dipivefrin
Antiallergika	Emedastin, Olopatadin
Virostatika	Aciclovir, Idoxuridin, Trifluridin
β-Blocker	Betaxolol, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol, Timolol
Carboanhydrase-Hemmer	Brinzolamid, Dorzolamid
Cholinerge Agonisten	Pilocarpin, Ecothiopat
Decongestants	Naphazolin, Tetryzolin
Miotika	Dapiprazol
Mydriatika und Cycloplegica	Cyclopentolat, Tropicamid, Hydroxyamfetamin
Prostaglandine	Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, Unoproston
Topische Anästhetika und Lokalanästhetika	Kokain, Proxymetacain, Tetracain
Topische okuläre nichtsteroidale Antirheumatika	Bromfenac, Diclofenac, Ketorolac, Nepafenac

Tabelle 3
Bekannte oder vermutete systemische Medikamente, die ein Trockenes Auge verursachen, dazu beitragen oder dieses verstärken.

Kategorie	Unterkategorie
Analgetikum	Antirheumatikum
	Cannabinoid
	Opioid
Anästhesie	
Anticholinergikum (antimuskarinisch)	Antiarrhythmikum/bronchodilatierend
	Antihistaminikum
	Antidepressivum
	Antiparkinsonmittel
	Antipsychotikum
	Spasmolytikum
	Decongestant
Antihypertensivum	Adrenerger Blocker
	Na^+Cl^- Co-Transporter (diuretisch)
Anti-Lepra-Mittel	
Anti-Malaria-Mittel	
Anti-Tumormittel	
Anxiolytikum/Hypnotikum	
Chelatbildner/Kalziumregulator	
Beruhigungsmittel	
Kräuter und Vitaminpräparate	
Hormonpräparate	Antiandrogen/Östrogenersatz
Neurotoxin	
Sedativum	

9. Diagnostische Methodik [11]

Der TFOS DEWS II-Unterausschuss für diagnostische Methodik hat die Evidenz für Tests zur Quantifizierung von Patientensymptomen, Sehstörungen, Tränenfilmstabilität, Osmolarität, Tränenvolumen, Schädigung der Augenoberfläche, Entzündung der Augenoberfläche und Augenlidauffälligkeiten (z. B. MGD) untersucht und eine Empfehlung für die wichtigsten diagnostischen Tests und Techniken ausgesprochen. Zwar wurden viele diagnostische Tests für das Trockene Auge vorgeschlagen, ihre Sensitivität und Spezifität sind jedoch stark von den Einschlusskriterien und der Schwere des Trockenen Auges in der untersuchten Gruppe und Population abhängig. Der Unterausschuss hat die folgenden Empfehlungen ausgesprochen, um die beste verfügbare Evidenz für die Diagnose und Subtypisierung des Trockenen Auges im klinischen Rahmen darzustellen. Die Auswahlprinzipien waren: Diagnostisches Potential, Minimalinvasivität, Objektivität und klinische Anwendbarkeit.

Die empfohlenen Tests für die Diagnose des Trockenen Auges und die Beurteilung des Schweregrads sind in Abb. 5 dargestellt. Vor der Diagnose ist es wichtig, durch eine Reihe von selektiven Fragen, Erkrankungen auszuschließen, die ein Trockenes Auge imitieren können (Abb. 5). Solche Erkrankungen und deren Unterscheidungsmerkmale sind im Bericht dargestellt. Danach ist der Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5) oder der Ocular Surface Disease Index (OSDI) abzufragen, um festzustellen, ob bei einem Patienten eventuell ein Trockenes Auge vorliegt. Ein positives Ergebnis bei einem dieser Fragebögen sollte dann eine eingehendere Untersuchung auf klinische Zeichen des Trockenen Auges nach sich ziehen. Das Vorliegen eines der drei spezifizierten, objektiven Zeichen: reduzierte nicht-invasive Tränenfilmaufreißzeit (non invasive Break Up Time, NIBUT), erhöhte oder inter-okuläre Differenz der Osmolarität oder Anfärbung der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut und Lidrand) an einem Auge wird als repräsentativ für eine gestörte Homöostase angesehen, und bestätigt die Diagnose eines Trockenen Auges. Weist ein Patient Symptome auf und der Untersucher hat keinen Zugang zu all diesen Tests, ist eine Diagnose basierend auf einem positiven Ergebnis eines anderen Tests immer noch möglich, allerdings kann, wenn die verfügbaren Homöostasemarker negativ sind, eine Überweisung zur weiteren Bestätigung erforderlich sein. Eine Anleitung, wie und in welcher Reihenfolge diese Tests durchzuführen sind, ist im Bericht enthalten, und Videos sind auf der TFOS-Website (www.tearfilm.org) verfügbar.

Wurde auf Grundlage eines positiven Ergebnisses eines der Fragebögen und eines oder mehrerer positiver Ergebnisse der Homöostasemarker das Vorliegen eines Trockenen Auges bestätigt, sollten weitere Subtypen-Klassifikationstests wie z. B. Meibographie, Lipid-Interferometrie und Messung des Tränenvolumens durchgeführt werden, um festzustellen: 1) wo das Trockene Auge im Spektrum zwischen hyposekretorischen- und evaporativen Trockenem Auge einzuordenen ist, und 2) wie schwer das Trockene Auge ausgeprägt ist, um entsprechend behandeln zu können.

10. Management und Therapie [12]

Das Management des Trockenen Auges ist aufgrund seiner multifaktoriellen Ätiologie kompliziert. Folgt man dem grundlegenden Ansatz, dass eine „Diagnose der Therapie vorangeht“, müssen Ärzte/Untersucher alles daransetzen, zu ermitteln, welche Ausprägung das evaporative Trockene Auge, das hyposekretorische Trockene Auge hat und/oder ob andere Erkrankungen der Augenoberfläche zum

Krankheitsbild des Patienten beitragen. Dieser Aspekt, die wichtigsten ursächlichen Faktoren festzustellen, die dem Trockenen Auge zu Grunde liegen, ist für ein geeignetes Management sehr wichtig.

Managementalgorithmen werden häufig konstruiert, um eine Behandlungssequenz gemäß dem Erkrankungsstadium zu empfehlen. Dieses Vorgehen ist beim Trockenen Auge jedoch kompliziert, da die

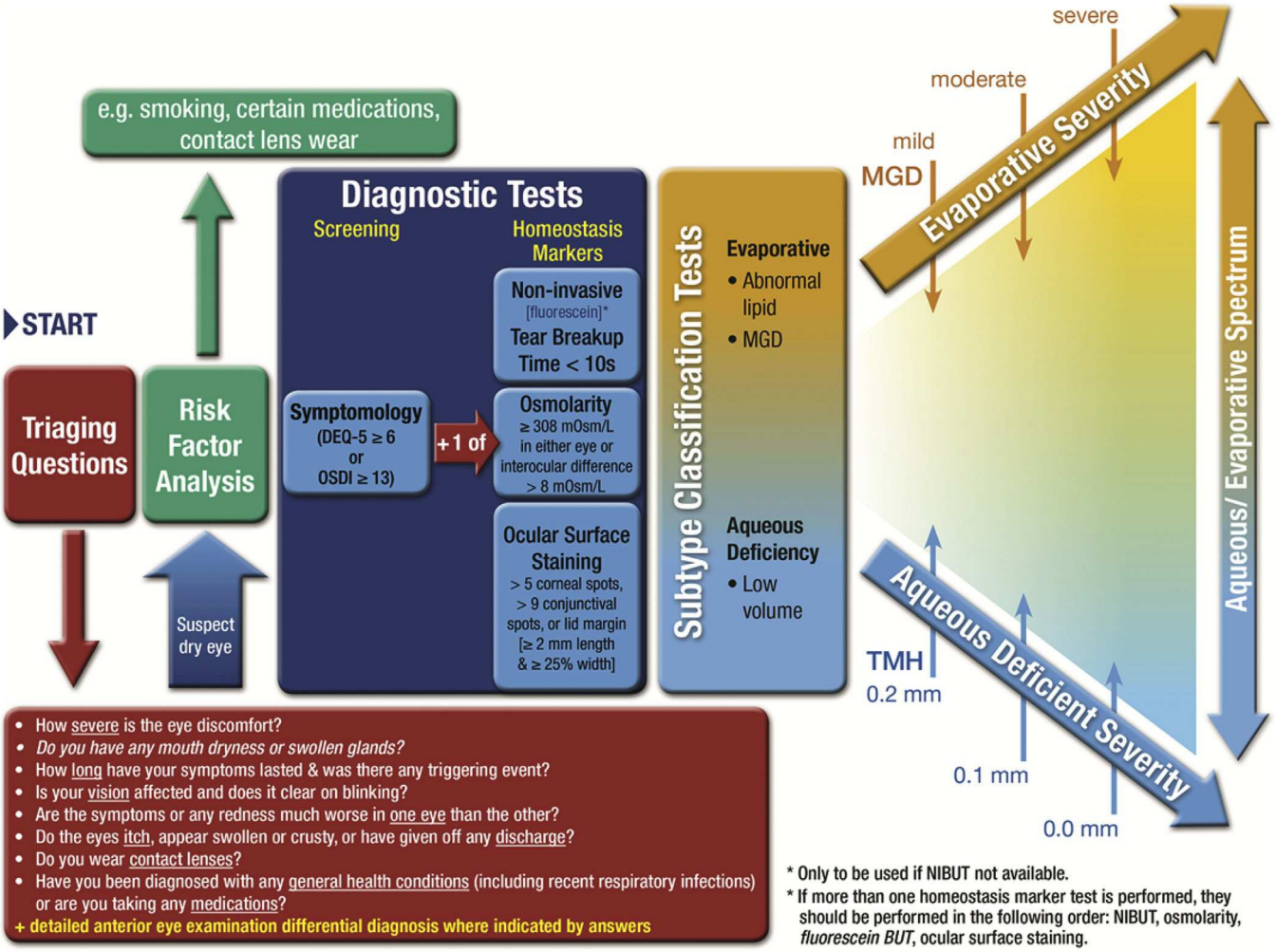

Abb. 5. Empfohlener diagnostischer Ansatz für das Trockene Auge. Eine vollständige Beschreibung dieser Abbildung finden Sie im Originalbericht [11].

Oberstes Ziel des Managements des Trockenen Auges ist es, die Homöostase der Augenoberfläche und des Tränenfilms wiederherzustellen, indem der Teufelskreis der Erkrankung durchbrochen wird. Während bestimmte Behandlungen für einen speziellen Aspekt der Erkrankung eines einzelnen Patienten indiziert sind, können eine Reihe von Therapien empfohlen werden, um die multiplen Aspekte, eines mit Trockenen Augen vorstelligen Patienten zu behandeln. Obwohl die Identifikation und Behandlung der primären Ursache der Erkrankung angestrebt werden soll, beinhaltet das Management des Trockenen Auges typischerweise eher eine kontinuierliche Behandlung als eine kurzfristige, um sich mit den chronischen Folgeerscheinungen zu befassen.

Der dargestellte Management-Algorithmus wird nicht als ein starrer sequenzieller Ansatz vorgeschlagen, dem linear zu folgen ist. Stattdessen sollte er als ein organisatorisches Werkzeug betrachtet werden, zur Initiierung der Behandlung mit den Interventionen, die den meisten Patienten mit Trockenem Auge am ehesten nützen, und hinführen zu fortschrittlicheren und spezifischeren Behandlungen, die auf bestimmte Aspekte der Pathophysiologie des Trockenen Auges abzielen. Fortlaufende wissenschaftliche Evidenz, wie auch Risiken versus Nutzen- und Kostenanalyse werden ebenfalls dazu beitragen, zwischen welchen der vielen Behandlungsmöglichkeiten ausgewählt wird.

Erkrankung oft von Patient zu Patient sowohl hinsichtlich der Ausprägung als auch des Charakters variiert. Tabelle 4 nennt eine Reihe von Management- und Behandlungsmöglichkeiten, bei denen sich gezeigt hat, dass sie zu einer Linderung des vorliegenden Trockenen Auges führen [12]. Sollten Patienten nicht auf eine gegebene Managementstufe reagieren oder ein ausgeprägteres Trockenes Auge aufweisen, wird die nächste Managementstufe empfohlen, und in manchen Fällen kann die vorherige Therapie zusätzlich zur neuen Therapie fortgesetzt werden. Generell beginnen Managementansätze mit konventionellen, mit geringem Risiko behafteten und für die Patienten leicht zugänglichen, Therapien, wie z. B. frei erhältliche Tränenersatzmittel für eine Erkrankung im Frühstadium und gehen dann zu weiteren, intensiveren Therapien für schwerere Formen des Trockenen Auges über. Es muss jedoch klar sein, dass in der Population der Patienten mit Trockenem Auge eine signifikante Heterogenität besteht. Der Ansatz kann nicht allzu formalistisch sein und diese Empfehlungen können nach Bedarf, basierend auf dem individuellen Patientenprofil, modifiziert und überlappend eingesetzt werden.

Die erwartete Behandlungsdauer bis ein möglicher Therapieerfolg beurteilt werden kann, bezieht sich sowohl auf das individuelle Ansprechen der Einzelperson, als auch auf die in Betracht gezogene Therapie. Am häufigsten werden Behandlungswirkungen innerhalb von

einem bis drei Monaten beobachtet, wobei manche Therapien (z. B. Cyclosporin A) auch länger dafür benötigen können.

sich als ähnliche subjektive Beschwerden und ähnliche objektive Befunde einer Fehlfunktion der Augenoberfläche manifestieren.

Tabelle 4
Empfehlungen für das Management und die Behandlung des Trockenen Auges in Stufen[a,b,c]

Schritt 1:
- Aufklärung bezüglich der Erkrankung, deren Management, Behandlung und Prognose
- Modifikation der lokalen Umgebung
- Beratung bezüglich potentieller Ernährungsmodifikationen (einschließlich orale Supplementierung von essenziellen Fettsäuren)
- Identifikation und potentielle Modifikation/Elimination von systemischen und topischen Medikamenten, die ein Trockenes Auge auslösen können
- Tränenersatzmittel verschiedener Art (wenn MGD vorliegt, lipidhaltige Tränenersatzmittel in Erwägung ziehen)
- Lidhygiene und warme Kompressen verschiedener Art

Schritt 2:
Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:
- Tränenersatzmittel ohne Konservierungsstoffe, um eine Konservierungsmittel-induzierte Toxizität zu vermeiden
- Teebaumöl-Behandlung gegen Demodex (falls vorliegend)
- Erhaltung der vorhandenen Tränenflüssigkeit
  - Okklusion des Tränenpunktes
  - Feuchtigkeitserhaltende Brillen
- Übernacht-Behandlungen (wie Salben oder Feuchtkammerprodukte)
- In-Office physikalisches Wärmen und Expression der Meibom-Drüsen (einschließlich apparateunterstützter Therapien wie z. B. LipiFlow)
- In-Office intensive Impulslichttherapie für MGD
- Rezeptpflichtige Medikamente für das Management des Trockenen Auges
  - Topische Antibiotika oder Kombination von Antibiotika/Steroiden, die auf die Lidränder aufgetragen werden, gegen anteriore Blepharitis (falls vorhanden)
  - Topische Kortikosteroide (über einen begrenzten Zeitraum)
  - Topische Sekretagoga
  - Topische nicht-Glukokortikoid-Immunmodulatoren (z. B. Cyclosporin)
  - Topische LFA-1-Antagonisten (z. B. Lifitegrast)
  - Orale Makrolid- oder Tetrazyklinantibiotika

Schritt 3:
Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:
- Orale Sekretagoga
- Autologe/allogene Serum-Augentropfen
- Therapeutische Kontaktlinsen-Optionen
  - Weiche Verbandslinsen
  - Formstabile Sklerallinsen

Schritt 4:
Wenn die oben genannten Möglichkeiten nicht ausreichen, erwägen Sie:
- Topische Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum
- Amnionmembrantransplantation
- Chirurgische Okklusion des Tränenpunktes
- Andere chirurgische Ansätze (z. B. Tarsorrhaphie, Speicheldrüsentransplantation)

MGD – Meibom-Drüsen-Dysfunktion.
[a] Es wird anerkannt, dass potentielle Variationen innerhalb des Krankheitsspektrums zwischen den Patienten bestehen, und die oben genannten Management-Optionen nicht als ausschließlich angesehen werden sollten. Die Schwere und die Ätiologie des Status des Trockenen Auges geben die Palette und die Zahl der Managementoptionen vor, die aus einem oder mehreren Schritten ausgewählt werden.
[b] Innerhalb eines Schrittes des Status des Trockenen Auges können in jeder Kategorie eine oder mehrere gleichzeitige Optionen in Erwägung gezogen werden. Die Optionen in einer Kategorie sind nicht nach ihrer Bedeutung geordnet und können gleichwertig sein.
[c] Es ist zu beachten, dass die verfügbare Evidenz, die die verschiedenen Managementmöglichkeiten unterstützt, unterschiedlich ist und für neuere Managementoptionen zwangsläufig geringer sein wird. Somit sollte jede Behandlungsmöglichkeit gemäß dem Evidenzgrad in Betracht gezogen werden, der zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns verfügbar ist.
[d] Die Anwendung von verschreibungspflichtigen Medikamenten muss im Kontext des Erscheinungsbildes des individuellen Patienten und des relativen Evidenzgrades erfolgen, der die Nutzung bei dieser spezifischen Indikation unterstützt, da diese Wirkstoffgruppe sich hinsichtlich des Wirkmechanismus stark unterscheidet.

Insgesamt bleibt die Behandlung des Trockenen Auges eine Art Kunst, die sich nicht einfach in einen starren, evidenzbasierten Algorithmus pressen lässt, der auf alle Patienten mit Symptomen oder objektiven Zeichen des Trockenen Auges angewendet werden kann. Alle Augenspezialisten, die Patienten mit Trockenem Auge behandeln, müssen ihre klinischen Fähigkeiten einsetzen, um die Signifikanz jedes einzelnen der unterschiedlichen pathogenen Prozesse zu beurteilen, die

11. Design klinischer Studien [13]

Um die Qualität von klinischen Studien zu verbessern, um die Ressourcen zu optimieren und um die Chance zu erhöhen, dass neue Therapeutika Patienten mit Trockenem Auge erreichen, hat der TFOS DEWS II-Unterausschuss für klinische Studien die folgenden

Empfehlungen abgegeben.

Zuerst sollen Studien nach den Grundsätzen der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt werden. Dies kann eine entmutigende Aufgabe sein. Klinische Studienleiter sollten jedoch Kollegen und Experten aus der Medikamentenentwicklung konsultieren, die mit diesem Kontrollsystem vertraut sind. Dazu gehören geeignete Schutzmaßnahmen für die Studienteilnehmer. Die GCP erfordert außerdem die Einhaltung der entsprechenden regulatorischen Anforderungen der Gesetzgebung im Hinblick auf die Durchführung von Studien und kann zusätzliche regulatorische Einreichungen erfordern, wenn Studienmaterial in einem anderen Staat oder Land erstellt und von dort aus versendet wird.

Es ist nützlich, das Consolidated Standards of Reporting Trials (ConSORT)-Statement vor der Planung und dem Beginn einer Studie durchzugehen. Als nächstes hat der Unterausschuss empfohlen, dass Design, Behandlungen und Stichprobengröße mit der Prüfbehandlung, den Zielen der Studie und der Entwicklungsphase konsistent sind. So kann z. B. ein Crossover-Design oder ein Paarvergleich für eine Komfort-Studie mit normalen Freiwilligen geeignet sein, nicht aber für eine lang andauernde Behandlung mit Potenzial für systemische oder kontralaterale Wirkungen. Außerdem sollte die Dosis eines Medikaments oder Biologikums nicht nur geringer sein als die Dosis, die in nichtklinischen oder vorherigen klinischen Studien toxisch oder nicht verträglich war, sondern sie muss auch hinsichtlich der Dosis und Dosierungsfrequenz ausreichen, um therapeutische Konzentrationen an den vorgesehenen Wirkungsstellen abzugeben. Die Dauer der Behandlung muss zumindest für eine pivotale Studie auch mit dem Wirkmechanismus und dem zeitlichen Verlauf der Wirkung konsistent sein. Für pivotale Studien ist die Stichprobengröße der Schlüssel zur potentiellen Validität der Studie.

Ergebnismessungen sind wichtig, um die Wirksamkeit der Behandlung festzustellen, und sollten wenn möglich minimalinvasive objektive Metriken umfassen, die sich am erwarteten Wirkmechanismus der Behandlung orientieren. Die Erforschung neuer Möglichkeiten zur Evaluierung des Trockenen Auges, wie z. B. von Biomarkern, kann zu einer Verbesserung des Designs klinischer Studien zum Trockenen Auge führen und im Hinblick auf die Wirksamkeit neuer Behandlungen größere Klarheit schaffen.

Widmung

Dieser TFOS DEWS II-Bericht ist dem verstorbenen Professor Juha Holopainen (Helsinki Eye Lab and Department of Ophthalmology, University of Helsinki und Helsinki University Hospital, Helsinki, Finnland) gewidmet, der im Lenkungsausschuss und im Unterausschuss für Tränenfilm gewirkt hat, in Anerkennung für seine herausragenden wissenschaftlichen Beiträge auf den Gebieten Augenoberfläche und Tränenfilm.

Danksagungen

Die Autoren danken Amy Gallant Sullivan (TFOS Executive Director, USA) für die Akquise der Mittel, die diesen TFOS DEWS II möglich gemacht haben; Amy und Rose M. Sullivan (TFOS Operations Manager, USA) für ihre Hilfe bei der Organisation dieses Workshops; Nino Longo (Catania, Italien) und Sabrina Zappia (Rom, Italien) für ihre illustrative Expertise (z. B. Abb. 1, 5 und 6); Stephanie Wong (University of Waterloo, Kanada) für ihre technische Unterstützung; und allen Teilnehmern des TFOS DEWS II für ihre Beiträge zu diesem Bericht.

Der TFOS DEWS II wurde unterstützt durch die uneingeschränkten Spenden von Alcon, Novartis, Shire, Allergan, Bausch + Lomb, Akorn, CooperVision, Dompé, Horus Pharma, Lubris Biopharma, Oculeve, TearLab, Laboratoires Théa, SIFI, Sun Pharma, Johnson & Johnson VisionCare, Carl Zeiss Meditec, Quint Health, Scope Ophthalmics und Senju.

Abb. 6. TFOS DEWS II™-Bericht.

Literaturangaben

[1] Nelson JD, Craig JP, Akpek E, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, et al. TFOS DEWS II introduction. Ocul Surf 2017;15:269e75.

[2] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf 2017;15:276e83.

[3] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. Ocul Surf 2017;15:334e65.

[4] 2007 TFOS report of the international dry eye workshop (DEWS). Ocul Surf 2007:65e204.

[5] Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. Ocul Surf 2017;15:284e333.

[6] Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter?. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.

[7] Bron AJ, dePaiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. Ocul Surf 2017;15:438e510.

[8] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II tear film report. Ocul Surf 2017;15:366e403.

[9] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, Brock JA, Begley CG, Bereiter DA, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. Ocul Surf 2017;15:404e37.

[10] Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, et al. TFOS DEWS II iatrogenic dry eye report. Ocul Surf 2017;15:511e38.

[11] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. Ocul Surf 2017;15:539e74.

[12] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. Ocul Surf 2017;15:575e628.

[13] Novack GD, Asbell P, Barabino B, Bergamini MVW, Ciolino JB, Foulks GN, et al. TFOS DEWS II clinical trial design report. Ocul Surf 2017;15:629e49.