



**BVA**

Berufsverband  
der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft  
  
Gesellschaft  
für Augenheilkunde

## Leitlinie von BVA und DOG

### Okuläre Graft-versus-Host-Erkrankung

AWMF-Register-Nr. 045-017

Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungs-Korridoren", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Sie beschreiben, was Augenärzte für eine angemessene Patientenversorgung in der Praxis für geboten halten. Dies entspricht in vielen Fällen nicht dem Leistungsniveau der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland (siehe Präambel).

#### **Schlüsselwörter:**

Okuläre Graft-versus-Host Erkrankung, okuläre GvHD, Diagnose, Therapie, Trockenes Auge, Prophylaxe

#### **Inhalt**

Definition.....	2
Pathophysiologische Grundlagen.....	2
Krankheitsformen/Epidemiologie/ Risikofaktoren .....	2
Prophylaxe.....	3
Einteilung in Schweregrade.....	4
Zeitpunkte der Untersuchung .....	6
Diagnostik.....	7
Therapie: .....	8
Ambulante/stationäre Behandlung.....	9
Prognose.....	10
Literatur:.....	11

## **Definition**

Die okuläre Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ist eine Organ-bezogene Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (aHSZT, Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation), die prinzipiell alle Anteile des Auges betreffen kann. Es liegt eine immunologische Abstoßungsreaktion zugrunde, die vor allem die Augenoberfläche betrifft und hierbei zu einem schweren, rapide fortschreitenden hyposekretorischen und evaporativen Trockenen Auge und schweren entzündlichen Reaktionen führen kann. Andere Manifestationen umfassen seltene Krankheitsbilder mit Uveitis- und Retinitis-ähnlichem Verlauf.

## **Pathophysiologische Grundlagen**

Eine okuläre GvHD ist eine Folge einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die frühestens nach Regeneration des Knochenmarks bei einem großen Teil der Transplantierten auftritt.

Zugrunde liegt eine immunologische Abwehrreaktion vor allem durch eine CD4+ und CD8+ T-Zell-vermittelte Erkennung von Empfängerantigenen [1], wobei okuläre Begleitschädigungen z.B. durch Chemotherapie, Bestrahlung und Immunsuppression zusätzlich möglich sind [2].

Der klinische Verlauf ähnelt in den meisten Fällen einem Trockenen Auge, wobei ein rapider und schwerer Verlauf möglich ist. Es handelt sich um eine schwere entzündliche Augenoberflächenerkrankung, teils mit vernarbender Konjunktivitis und schweren Hornhautkomplikationen [3-7].

Durch die Abstoßungsreaktion kommt es zu einer Destruktion der Tränendrüsen, sowie einer Entzündung von Lidern, Bindehaut und Hornhaut [8] mit konsekutivem Verlust der Meibomdrüsen [9].

Außer der Augenoberfläche sind in wenigen Fällen auch Aderhaut und Netzhaut [10] betroffen.

## **Krankheitsformen/Epidemiologie/ Risikofaktoren**

Die akute okuläre GvHD ist typischerweise eine sich schnell verschlechternde oberflächliche pseudomembranöse Entzündung und beginnt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Sie tritt bei ca. 10% der Patienten auf [11, 12].

Die akute okuläre GvHD ist pathophysiologisch nur rudimentär verstanden. Sie wird wahrscheinlich aufgrund des empfohlenen ersten Kontrolltermins 3 Monate nach Transplantation oft davor nicht oder nur in schweren Fällen diagnostiziert.

Die chronische okuläre GvHD beginnt schleichend und ähnelt im Verlauf einem schnell fortschreitenden trockenen Auge, häufig mit ausgeprägten entzündlichen Veränderungen. Sie tritt zwischen 4 Wochen und mehr als 6 Jahren nach allogener Blutstammzelltransplantation auf, im Durchschnitt nach 6 bis 12 Monaten [3, 13, 14]. Sie wird bei 50-80% der Patienten gesehen, bei ca. 10% auch ohne systemische chronische GvHD.

Die chronische okuläre GvHD beginnt zeitlich oft bei dem Ausschleichen der systemischen Immunsuppression.

Der wichtigste Risikofaktor für eine okuläre GvHD ist die systemische GvHD, insbesondere die akute Haut-GvHD. Als weitere Risikofaktoren werden ein schon vor Transplantation bestehende Verlust von Meibomdrüsen [9], ein prä-existenter Diabetes mellitus [5] und klimatische Umgebungsbedingungen während der Transplantation [15] diskutiert.

Empfehlungen/Statements
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die chronische okuläre GvHD beginnt schleichend, ähnelt dem trockenen Auge, oft mit entzündlichen Veränderungen</li><li>• Sie tritt durchschnittlich 6 bis 12 Monate nach allogener Blutstammzelltransplantation auf, oft bei Ausschleichen der systemischen Immunsuppression</li><li>• Wichtigster Risikofaktor für eine okuläre GvHD ist die systemische GvHD</li></ul>
Evidenzgrad nach SIGN: 4 / Literatur [3, 13, 14], [5], [9]

### Prophylaxe

Eine topische immunsuppressive Prophylaxe der okulären GvHD sollte nicht erfolgen, da aktuell keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit einer prophylaktischen lokalen Immunsuppression vorliegt und diese aufgrund von Nebenwirkungen nachteilig sein kann.

Empfehlungen/Statements
Eine topische immunsuppressive Prophylaxe der okulären GvHD sollte nicht erfolgen.
Evidenzgrad nach SIGN: 4 (expertenbasierter Konsens ohne Evidenzbasierung durch Literatur)
Empfehlung: ↓

### **Einteilung in Schweregrade**

Zur besseren Diagnose und Therapiesteuerung soll aus dem klinischen Bild eine Einteilung der okulären GvHD in akut und chronisch vorgenommen werden.

#### Akute okuläre GvHD

Die akute okuläre GvHD zeigt das klinische Bild einer pseudomembranösen Konjunktivitis, die zumeist innerhalb von 100 Tagen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder auch später mit gleichzeitig fehlenden Zeichen einer chronischen okuläre GvHD auftritt [16].

Eine Schweregradeinteilung nach Jabs et al. [17] bezüglich der Bindehautbeteiligung bei akuter okulärer GvHD ist in Tabelle 1 dargestellt.

Stadium	Klinisches Bild
I	Konjunktivale Hyperämie
II	Hyperämie und Chemosis und/oder serosanguinöses Exsudat
III	Pseudomembranöse Konjunktivitis
IV	Pseudomembranöse Konjunktivitis und korneale epitheliale Ablösungen

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Bindehautbeteiligung bei akuter okulärer GvHD nach Jabs et al. [17]

### Chronische okuläre GvHD

Die chronische okuläre GvHD beginnt typischerweise erst 3 Monate nach aHSZT zeitgleich mit dem Ausschleichen der systemischen Immunsuppression. Es gibt keine allgemein akzeptierten diagnostischen Kriterien [4, 18].

Klinisch zeigt sich das Bild eines neu nach Transplantation aufgetretenem Trockenen Auges mit reduziertem Schirmertest, Rötung der Bindehaut, Blepharitis, Keratitis superficialis punctata, reduzierter Tränenmenge und –stabilität und teils einer vernarbenden Konjunktivitis, sowie periorbitalen Hyperpigmentierungen. Die Veränderungen schreiten schnell fort und können zu Perforationen der Hornhaut führen. Die betroffenen Patienten beschreiben typischen Symptome des Trockenen Auges mit Brennen, Fremdkörper- und Trockenheitsgefühl, Photophobie Epiphora, Rötungen und Schmerzen.

Eine Schweregradeinteilung und Dokumentation der chronischen okuläre GvHD kann nach Kriterien der Tabellen 2 oder 3 vorgenommen werden. Auch eine asymptomatische Keratokonjunktivitis sollte dokumentiert werden.

NIH-Schweregrad	Klinisches Bild
0	Keine Symptome
1	Milde Symptome des Trockenen Auges oder asymptomatische klinische Zeichen eines Trockenen Auges (Tränenersatzmittel < 3x/Tag)
2	Moderate Symptome des Trockenen Auges, die teilweise Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflussen, Tränenersatzmittel >3x/Tag oder Punktum plugs erfordern, ohne neu aufgetretene Beeinträchtigung des Sehvermögens
3	Schwere Symptome des Trockenen Auges, welche signifikant Aktivitäten des täglichen Lebens beeinflussen oder eine Arbeitsunfähigkeit aufgrund der Augen verursachen oder ein Sehverschlechterung aufgrund einer Keratitis superficialis punctata besteht

Tabelle 2: NIH-Schweregrad [4, 18]

Beteiligtes okuläres Gewebe	a) Tränendrüse (Schirmertest <5mm)
	b) Lidbeteiligung (z.B. Blepharitis, MGD)
	c) Bindehautbeteiligung (z.B. Vernarbungen)
	d) Hornhautbeteiligung (Keratitis und/oder Epitheldefekte)
	e) Andere (Skleritis, etc.)
Entzündungsaktivität (z.B. Rötung der Lidränder oder der Bindehaut)	a) Keine Entzündung
	b) Milde Entzündung
	c) Moderate Entzündung

	d) Schwere Entzündung
Vorhandensein Visus-bedrohender Komplikationen/Funktionelle Beeinträchtigungen	a) Komplikationen (z.B. Hornhautperforation)
	b) Funktionelle Beeinträchtigungen (z.B. reduzierter Visus)
	c) Sekundärglaukom

Tabelle 3: Schweregradeinteilung und Dokumentation nach Dietrich-Ntoukas et al.[3]

### Nicht-GvHD-bedingte okuläre Veränderungen

Von den GvHD-bedingten okulären Veränderungen sollen solche abgegrenzt werden, die durch Grunderkrankung oder eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie verursacht werden. Hierzu gehören: Katarakt, intra- und extraokuläre Infektionen, okuläre Malignome, ischämische mikrovaskuläre Retinopathien, Zentralvenenverschuß, Glaukom, toxische Retinopathien, Netzhauthämorrhagien und Netzhautablösungen [2]

Empfehlungen/Statements
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die okuläre GvHD soll in akut und chronisch zur besseren Diagnose und Therapiesteuerung eingeteilt werden.</li> <li>2. Die chronische okuläre GvHD beginnt typischerweise erst 3 Monate nach aHSZT zeitgleich mit dem Ausschleichen der systemischen Immunsuppression.</li> <li>3. Es gibt keine allgemein akzeptierten diagnostischen Kriterien.</li> <li>4. GvHD-bedingten okuläre Veränderungen sollen von solchen anderer Ursache abgegrenzt werden</li> </ol>
Evidenzgrad nach SIGN: 4 / Literatur [3], [4], [16], [17], [18]
Empfehlung:↑↑↑

### **Zeitpunkte der Untersuchung**

Vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation sollte basierend auf Empfehlungen von Konsensuskonferenzen und nach vorliegenden Studien zu Auftreten und Verlauf der okulären GvHD eine augenärztliche Screeninguntersuchung erfolgen [3, 14].

Nach aHSZT sollen augenärztliche Screeninguntersuchungen bei beschwerdefreien Patienten nach 3, 12 und 24 Monaten erfolgen. Zusätzlich können Kontrollen nach 6 und 18 Monaten und je nach Bedarf durchgeführt werden.

Die empfohlenen Kontrollintervalle sind unabhängig von bestehenden Risikofaktoren.

Bei Auftreten von Augenbeschwerden außerhalb der Kontrollzeitpunkte soll zeitnah eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

Bei bestehender okulärer GvHD soll je nach Befund und Verlauf häufiger untersucht werden.

Empfehlungen/Statements
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation sollte eine augenärztliche Screeninguntersuchung erfolgen.</li><li>2. Nach aHSZT sollen augenärztliche Screeninguntersuchungen bei beschwerdefreien Patienten nach 3, 12 und 24 Monaten erfolgen.</li><li>3. Bei Auftreten von Augenbeschwerden außerhalb der Kontrollzeitpunkte soll zeitnah eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden</li></ol>
Evidenzgrad nach SIGN: 4 /Literatur [3, 14]
Empfehlung: ad 1. ↑, ad 2. und 3. ↑↑

## Diagnostik

Die augenärztlichen Screening- und Kontrolluntersuchungen sollen mindestens umfassen:

- Bestimmung der Sehschärfe mit bester Korrektur
- Schirmertest
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte einschließlich Färbung mit Vitalfarbstoff [19], Meibomdrüsenexpression und Ektropionieren der Lider
- Messung des Augeninnendrucks
- Untersuchung des zentralen Fundus (zumindest bei der Erstuntersuchung)

Auf die Durchführung des Schirmertests bei Kindern sollte eher verzichtet werden, um die Adhärenz für andere Untersuchungen nicht zu gefährden.

Je nach Beschwerden, Befund und Verlauf können weitere Untersuchungen erforderlich sein z.B.

- Bestimmung der Tränenfilmaufrisszeit (Break-up-time)
- Bestimmung der Hornhautsensibilität [20]
- Bei Glaukom(verdacht) weitere Abklärung und ggf. Therapie entsprechend DOG/BVA Leitlinien Nr. 15a und 15c
- Bei Verdacht auf Retinitis oder Nebenwirkungen von systemischer Medikation sollte eine Fundusuntersuchung in Mydriasis und ggf. eine Perimetrie, Elektrophysiologie oder FAG durchgeführt werden

- Bei Verdacht auf Optikusatrophie: siehe diagnostisches Vorgehen entsprechend DOG/BVA Leitlinien Nr. 29 und 30
- Zur weiteren Abklärung der Augenoberflächenpathologie können eine Infrarotmeibographie [9], Osmolaritätsmessung [21, 22] und/oder eine Konfokalmikroskopie [23-25] durchgeführt werden.
- Fotografische Dokumentation der Befunde

Im Rahmen der hämato-onkologischen Betreuung können serologische und mikrobielle Untersuchungen wie ein Ausschluss von CMV, Adenoviren, HSV, etc. erfolgen.

Zu den weiteren diagnostischen Verfahren, die eine mögliche Ergänzungen darstellen könnten gehört der MMP-9 Test [26].

Empfehlungen/Statements
Mindestanforderung für augenärztliche Screening- und Kontrolluntersuchungen <ul style="list-style-type: none"><li>- Bestimmung der Sehschärfe mit bester Korrektur</li><li>- Schirmertest</li><li>- Spaltlampenuntersuchung vordere Augenabschnitte einschließlich Färbung mit Vitalfarbstoff, Meibomdrüsenexpression und Ektropionieren der Lider</li><li>- Messung des Augeninnendrucks</li><li>- Untersuchung des zentralen Fundus bei der Erstuntersuchung</li></ul>
Evidenzgrad nach SIGN: 2- /Literatur [20], [21, 22], [23-25] [26]
Empfehlung: ↑↑

### Therapie:

Eine Therapie soll frühzeitig erfolgen und kann ggf. schon bei Verdacht auf eine beginnende okuläre GvHD initiiert werden [3].

Als Basistherapie sollen Tränenersatzmittel [12] und Lidrandpflege und können ggf. protektive Maßnahmen (Verdunstungsschutzbrillen) verordnet werden.

Weiterhin sollen frühzeitig topische Kortikosteroide [27] und/oder topisches Ciclosporin [28, 29] eingesetzt werden. Bei der Gabe von Kortikosteroiden sollen Kontrollen des Hornhautepithels und des Augeninnendrucks erfolgen [30].

Punctum plugs sollten unter ausreichender Behandlung der Entzündungsreaktion eingesetzt werden[31] [32].



Bei Zunahme der Oberflächenschädigung trotz benetzender und anti-entzündlicher Therapie können Skleralkontaktlinsen [33, 34] und/oder autologe oder allogene Serumaugentropfen [35, 36] eingesetzt werden.

Bei schweren Hornhautkomplikationen wie Ulzerationen können, Amnionmembrantransplantationen oder Hornhaut(teil)transplantationen durchgeführt werden [37-39].

Bei einer Kataraktoperation soll eine häufige postoperative Verschlechterung der Hornhautsituation beachtet werden [40].

Bei einer Verschlechterung der okulären Oberfläche und Zunahme der entzündlichen Komplikationen sollte mit den behandelnden Hämato-Onkologen frühzeitig eine Erhöhung der systemischen Immunsuppression besprochen werden [16].

Empfehlungen/Statements
Therapie frühzeitig, ggf. schon bei Verdacht auf eine beginnende okuläre GvHD: Tränenersatzmittel, Lidrandpflege, protektive Maßnahmen (Verdunstungsschutzbrillen), topische Kortikosteroide unter Kontrollen von Hornhautepithel und Augeninnendruck, topisches Ciclosporin, Punctum plugs
Evidenzgrad nach SIGN: 2++ bis 2- /Literatur: [3], [16] [27], [31], [32],[30], [33, 34],[35, 36], [35, 36], [40]
Empfehlung: ↑↑ bis ↑

### **Ambulante/stationäre Behandlung**

Die Behandlung der okulären GvHD sollte ambulant erfolgen. Bei schweren oder schwer therapierbaren Befunden und Verläufen oder bei schwerwiegenden Komplikationen wie zum Beispiel Hornhautulkus oder Hornhautperforationen sollte eine stationäre Behandlung durchgeführt werden.

Weiterhin sollte bei auftretenden Komplikationen und schwerwiegenden Verläufen eine Mitbeurteilung und Mitbehandlung durch den zuständigen Hämato-Onkologen erfolgen.

Empfehlungen/Statements
Behandlung der okulären GvHD ambulant, bei schweren Verläufen oder Komplikationen stationär
Evidenzgrad nach SIGN: 4 /Literatur: keine
Empfehlung: ↑, der Empfehlung liegt keine systematische Evidenzbasierung zu Grunde

### **Prognose**

Bei konsequenter Untersuchung und umfassender frühzeitiger Behandlung wird die Prognose der okulären GvHD deutlich verbessert und ist dann in der Mehrzahl gut.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass eine nicht beherrschbare Verschlechterung der okulären GvHD mit einer höheren Komplikationsrate auch der systemischen GvHD einhergeht.

## Literatur:

Hier aufgeführte, im Leitlinienreport bzw. den Evidenztabelle jedoch nicht enthaltenen Publikationen sind expertenbeigesteuert (s. Leitlinienreport).

1. Newman, R.G., et al., *The allure and peril of hematopoietic stem cell transplantation: overcoming immune challenges to improve success*. Immunol Res, 2013. **57**(1-3): p. 125-39.
2. Inamoto, Y., et al., *Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT*. Bone Marrow Transplant, 2019. **54**(5): p. 648-661.
3. Dietrich-Ntoukas, T., et al., *Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD*. Cornea, 2012. **31**(3): p. 299-310.
4. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. **11**(12): p. 945-956.
5. Na, K.S., et al., *Incidence and risk factors for ocular GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(11): p. 1459-64.
6. Westekemper, H., et al., *[Ocular graft versus host disease : Corneal complications]*. Ophthalmologe, 2017. **114**(8): p. 697-702.
7. Giannaccare, G., et al., *Ocular surface system alterations in ocular graft-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019. **257**(7): p. 1341-1351.
8. Hu, B., Y. Qiu, and J. Hong, *Tear cytokine levels in the diagnosis and severity assessment of ocular chronic graft-versus-host disease(GVHD)*. Ocul Surf, 2020. **18**(2): p. 298-304.
9. Engel, L.A., et al., *Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2015.
10. Mirza, N., et al., *Graft versus self (GvS) against T-cell autoantigens is a mechanism of graft-host interaction*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016. **113**(48): p. 13827-13832.
11. Mohty, M., et al., *Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3128-34.
12. Steven, P., et al., *Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease--A Prospective, Multicenter Noninterventional Study*. J Ocul Pharmacol Ther, 2015. **31**(8): p. 498-503.
13. Hessen, M. and E.K. Akpek, *Ocular graft-versus-host disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012. **12**(5): p. 540-7.
14. Inamoto, Y., et al., *Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT*. Bone Marrow Transplant, 2019. **54**(5): p. 662-673.
15. Steven, P., et al., *Adverse environmental conditions are a risk factor for ocular GvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2020.
16. Espana, E.M., et al., *Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013. **251**(5): p. 1257-66.
17. Jabs, D.A., et al., *The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease*. Arch Ophthalmol, 1989. **107**(9): p. 1343-8.

18. Jagasia, M.H., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(3): p. 389-401 e1.
19. Giannaccare, G., et al., *In vivo confocal microscopy morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in dry eye disease using newly developed fully automated system*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019. **257**(3): p. 583-589.
20. Versura, P., et al., *Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye*. Cornea, 2013. **32**(4): p. 412-8.
21. Berchicci, L., et al., *Tear Osmolarity in Ocular Graft-Versus-Host Disease*. Cornea, 2014. **33**(12): p. 1252-1256.
22. Schargus, M., et al., *Correlation Between Tear Film Osmolarity and the Disease Score of the International Chronic Ocular Graft-Versus-Host-Disease Consensus Group in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients*. Cornea, 2015. **34**(8): p. 911-6.
23. Ban, Y., et al., *Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy*. Molecular vision, 2011. **17**: p. 2533.
24. He, J., et al., *In Vivo Confocal Microscopy Evaluation of Ocular Surface with Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye Disease*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 10720.
25. Steger, B., et al., *In vivo confocal microscopic characterisation of the cornea in chronic graft-versus-host disease related severe dry eye disease*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(2): p. 160-5.
26. Giannaccare, G., et al., *Corneal biomechanical alterations in patients with chronic ocular Graft Versus-Host Disease*. PLoS One, 2019. **14**(4): p. e0213117.
27. Abud, T.B., et al., *A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease*. Ophthalmology, 2016. **123**(7): p. 1449-57.
28. Dastjerdi, M.H., P. Hamrah, and R. Dana, *High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen*. Cornea, 2009. **28**(10): p. 1091-6.
29. Wan, K.H., L.J. Chen, and A.L. Young, *Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ocul Surf, 2015. **13**(3): p. 213-25.
30. Dignan, F.L., et al., *Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease*. Br J Haematol, 2012. **158**(1): p. 62-78.
31. Ervin, A.M., A. Law, and A.D. Pucker, *Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review*. Br J Ophthalmol, 2019. **103**(3): p. 301-306.
32. Sabti, S., et al., *Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(7): p. 981-4.
33. Jacobs, D.S. and P. Rosenthal, *Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft-versus-host disease*. Cornea, 2007. **26**(10): p. 1195-9.
34. Stoyanova, E.I., et al., *Bandage and scleral contact lenses for ocular graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. Acta Ophthalmol, 2015.
35. Ogawa, Y., et al., *Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease*. Bone marrow transplantation, 2003. **31**(7): p. 579-583.
36. Tahmaz, V., et al., *Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study*. Br J Ophthalmol, 2017. **101**(3): p. 322-326.
37. Inagaki, E., et al., *Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host disease*. Mol Vis, 2011. **17**: p. 598-606.
38. Yeh, P.T., et al., *Recurrent corneal perforation and acute calcareous corneal degeneration in chronic graft-versus-host disease*. J Formos Med Assoc, 2006. **105**(4): p. 334-9.

39. Peris-Martinez, C., et al., *Multilayer amniotic membrane transplantation in severe ocular graft versus host disease*. Eur J Ophthalmol, 2001. **11**(2): p. 183-6.
40. Shah, A., M.R. Santhiago, and E.M. Espana, *Cataract surgery in patients with chronic severe graft-versus-host disease*. J Cataract Refract Surg, 2016. **42**(6): p. 833-9.