
Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie beim Schleimhautpemphigoid am Auge

Heiligenhaus A1*#, Bonsmann G2, Heinz C1, Schneider S2, Zierhut M3*, Behrens-Baumann W4*

1 Augenabteilung am St Franziskus Hospital, Münster

2 Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

3 Universitäts-Augenklinik, Tübingen

4 Universitäts-Augenklinik, Magdeburg

*Mitglieder der Arbeitsgruppe Immunologie und Infektiologie der Sektion Kornea der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus; Augenabteilung am St. Franziskus Hospital, Hohenzollernring 74, 48145 Münster; Telefon 0251-933080; Fax 0251-9330819, e-mail: arnd.heiligenhaus@uveitis-zentrum.de,

Zusammenfassung

Das Schleimhautpemphigoid (MMP) wird häufig von einer chronischen vernarbenden Bindehautentzündung begleitet, die zur Erblindung führen kann. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu Diagnostik und Therapie beim Schleimhautpemphigoid am Auge zu erarbeiten. Die bis Dezember 2004 publizierten Studien wurden systematisch hinsichtlich ihres Evidenz-Grades analysiert. Daraus wurden Empfehlungen für die Betreuung der Patienten abgeleitet.

Schlüsselworte:

Schleimhautpemphigoid, okuläres vernarbendes Pemphigoid, Konjunktivitis, Keratitis

Abstract

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is often accompanied with a chronic cicatrizing conjunctivitis that may eventually lead to loss of vision. The study intends to investigate the current scientific knowledge on diagnosis and therapy of MMP involving the eye. The previous studies published before December 2004 were systematically reviewed for their level of evidence. Consequently, recommendations for patient management were provided.

Key words

Mucous membrane pemphigoid, ocular cicatricial pemphigoid, conjunctivitis, keratitis

Krankheitsbezeichnung

Aktuelle Bezeichnung:

Schleimhautpemphigoid, Mucous Membrane Pemphigoid (MMP)

Frühere Bezeichnungen:

okuläres vernarbendes Pemphigoid, benignes Schleimhautpemphigoid, Pemphigus conjunctivae, essentielle Bindehautschrumpfung

Vorbemerkungen

Ziel dieser Arbeit ist, die für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit MMP relevanten Aspekte hinsichtlich ihrer Effektivität zu evaluieren, um Empfehlungen für den klinischen Umgang zu erarbeiten. Grundlage für die Analyse ist eine Literaturabfrage bei MEDLINE bezüglich Mucous Membrane Pemphigoid, vernarbendem Schleimhautpemphigoid und okulärem vernarbendem Pemphigoid bis Dezember 2004. In der Anlage findet sich eine ausgewählte Liste von Publikationen. Die vorliegenden Studien wurden nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) für Evidenzbasierte Medizin (EbM) eingestuft (Tabelle 1).

Definition

Das Schleimhautpemphigoid ist eine erworbene bullöse Autoimmunerkrankung der Schleimhäute, seltener der Haut. Blasen, Erosionen und später Narbenbildung sind die charakteristischen Merkmale, die im weiteren Verlauf für die funktionellen Beeinträchtigungen verantwortlich sind, wie z.B. für die Erblindung, die Schluckbeschwerden oder die Atemnot.

Epidemiologie

Das MMP ist typischerweise eine Erkrankung des älteren Menschen, während es im frühen Erwachsenen- oder Kindesalter selten beobachtet wird. Der Altersgipfel liegt in der 6. Dekade. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (1,5-3:1). Bisher wurde keine familiäre Häufung beschrieben. Das MMP betrifft einen von 15.000-40.000 der ophthalmologischen Patienten (Foster 1986).

Die Inzidenz von MMP ist in Westeuropa eine Neuerkrankung auf 1.000.000 Einwohner pro Jahr. Das Risiko bei Patienten mit extraokulärem MMP eine Augenmanifestation zu entwickeln, wurde in einer retrospektiven Studie in den ersten 5 Jahren mit ca. 5% pro Jahr kalkuliert (Thorne et al. 2004, EbM III).

Pathomechanismus

Der Blasenbildung liegt vermutlich eine Antigen-Antikörper Interaktion zugrunde, wobei die im Blut zirkulierenden Autoantikörper an Zelladhäsionskomplexe der Basalmembranzzone der Haut und Schleimhäute binden. Verschiedene Basalmembranantigene sind als Ziele für die Antikörperbindung definiert worden (Bhol et al. 1996, EbM Iib, Kumari et al. 2001, EbM Iib) Es kommt zur Aktivierung des Komplementsystems. Immunfluoreszenzmikroskopisch können die Ablagerungen von IgG, IgM und/oder Ig und Komplement an der Basalmembran nachgewiesen werden. In der betroffenen Bindehaut findet sich eine gesteigerte Zahl von Langerhans-Zellen, B-Lymphozyten, T Lymphozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. In der akuten Phase ist die CD4/CD8 Ratio erhöht und die IL-2R- und MHC Klasse II-Expression gesteigert. Unterstützt von einer gesteigerten Expression und Aktivität von Metalloproteinasen kommt es zur subepithelialen Blasenbildung. Über die Fibroblastenaktivierung und Expression von TGF- β und PDGF resultiert eine progrediente Narbenbildung. Im Oberflächenepithel werden Differenzierungsstörungen, verminderte Becherzellichte, squamöse Metaplasie und Keratinisierung beobachtet (Foster 1986, EbM Iib, Power et al. 1995 EbM Iib, Bernauer et al. 1993, EbM Iib, Leonard et al. 1988 EbM Iib, Elder et al 1997, EbM Iib, Elder und Lightman 1994, EbM IV)

Gelegentlich wird die progressive vernarbende Konjunktivitis auch bei längerfristiger systemischer (Practolol) oder lokaler Medikamentenapplikation beobachtet, was als Pseudopemphigoid bezeichnet wird (Patten et al. 1976 EbM III, Pouliquen et al. 1986 EbM Iib, Thorne et al. 2004, EbM III). Zu den initiiierenden Faktoren zählen Konservierungsmittel, Antiglaukomatosa oder Virustatika. Der histopathologische Befund unterscheidet sich dabei nicht.

Leitsymptome

Augenbeteiligung

Der Verlauf der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Manche Patienten weisen auch unbehandelt einen sehr milden Verlauf auf, während sich bei 65 - 75% der Patienten eine rasch progressive vernarbende Konjunktivitis entwickelt. Zu den Symptomen zählen uncharakteristische Beschwerden mit Rötung, Brennen, Tränenröufeln, Fremdkörpergefühl, trockenem Auge, Photophobie, und Visusminderung im fortgeschrittenen Stadium.

Haut- und Schleimhautbeteiligung

Die Zahlenangaben unterscheiden sich zwischen der dermatologischen und der ophthalmologischen Literatur. In der dermatologischen Literatur werden orale Läsionen bei 85% gefunden und konjunktivale bei 64% (Hardy et al. 1971 EbM IIb, Dayan et al. 1999, EbM III, Ahmed und Hombal 1986, EBM III). In der ophthalmologischen Literatur weisen 15-44% eine Beteiligung der oralen Schleimhaut auf, während 100% der Patienten eine Augenbeteiligung aufwiesen (Foster et al. 1986, EbM III; Elder et al. 1996, EbM IIb).

Die Haut ist beim MMP in 24% der Patienten betroffen. Bei den 457 Patienten waren in absteigender Reihenfolge pharyngeale (19%), genitale (17%), nasale (15%), laryngeale (8%), oesophageale (4%) und anale (4%) Läsionen beschrieben worden (Ahmed und Hombal 1986; EBM III). Die Hautbeteiligung kann einer milden Form des bullösen Pemphigoides ähneln mit wenigern Blasen an der oberen Körperhälfte und am Kopf, mit kurzer Bestandsdauer und ohne Narbenbildung.

Die lokalisierte vernarbende Variante am behaarten Kopf mit Alopezie (Brunsting-Perry Typ) zeigt keine Schleimhautbeteiligung und einen günstigen Verlauf und wird deshalb heute meist nicht mehr dem MMP zugeordnet.

Klassifikation / Stadieneinteilung

Zu den typischen Merkmalen der Erkrankung zählt die chronische Konjunktivitis mit fortschreitender Narbenbildung der Bindehaut: Fibrosierung, Fornixverkürzung, Symblepharon- und Ankyloblepharonbildung. Um ein Fortschreiten der Erkrankung feststellen zu können und über die Indikation zur Behandlung und die Effektivität der Therapie entscheiden zu können, ist eine möglichst genaue Dokumentation des Narbenprozesses vonnöten. Das Ausmaß der Narbenbildung der Bindehaut sollte bei allen Kontrollen beurteilt werden. Hier haben sich insbesondere die Stadieneinteilungen nach Foster (Foster 1986) und Mondino (Mondino und Brown 1981) bewährt:

	Foster	Mondino
Stadium I	Subkonjunktivale Vernarbung und Fibrosierung	0-25% Verlust des unteren Fornix
Stadium II	Fornixverkürzung	25-50% Verlust des unteren Fornix
Stadium III	Symblepharonbildung	50-75% Verlust des unteren Fornix

Stadium IV Ankyloblepharonbildung,
eingemauerter Bulbus

75-100% Verlust des unteren Fornix

Die Klassifikation von Tauber et al. (1992) fasst diese beiden o.g. Klassifikationen zu einer sensitiveren Methode zusammen. Da sie aber in der Handhabung etwas kompliziert ist, hat sie sich nicht durchgesetzt. Der spaltlampenmikroskopische Befund sollte möglichst mittels Foto dokumentiert werden (jeweils beim Blick nach oben und unten) und/oder Zeichnungen (z.B. Symblepharon, Bindehautrötung, Hornhautvaskularisation).

Die Beobachtung des Spontanverlaufes hat gezeigt, dass der Vernarbungsprozess im späteren Erkrankungsstadium mehr Progression aufweist: im Stadium I 40-50%, im Stadium II 62-75%, im Stadium III 73-78% (Mondino und Brown 1981 EbM Iib, Mondino 1990 EbM Iib).

Komplikationen

Auge

Die folgenden häufigen Begleiterscheinungen sollten dokumentiert werden.

- konjunktivale Narbenbildung 100%
- Lidfehlstellungen, Trichiasis 58-86%
- Schwere kombinierte Benetzungsstörungen 29-100%
- Kornea:
 - Stammzelldefizit 32%
 - Keratinisierung
 - persistierende Epitheldefekte 20%
 - sterile und infektiöse Ulzera 10-15%
 - Narben und Neovaskularisationen
- Glaukom 26%

Haut und extraokuläre Schleimhäute

- Mundschleimhaut
 - Desquamative Gingivitis, Sekundärinfektion, Zahnlockerung

- Anogenitalregion
 - Fusion der Labien, Vaginalstenose, Urethralstenose, Phimose, Verengung des Analkanals
- Nase und Pharynx
 - Epistaxis, narbige Striktur des Schlundringes
- Larynx
 - Heiserkeit, Stimmverlust, Stenosen, selten Obstruktion der Trachea
- Ösophagus
 - Dysphagie, Strikturen, Stenosen bis zur kompletten Obstruktion

Visusprognose

In einer prospektiven Studie mit 66 MMP Patienten wurde beobachtet, dass persistierende Entzündung, Limbitis, Hornhauterosionen und Hornhautulzera häufiger mit einem Visusverlust einhergehen (Elder et al. 1996, EbM IIb).

Die Visusprognose ist vom Stadium der Bindehauterkrankung abhängig. Während im Stadium III 33-40% einen Visus von unter 0,5 aufwiesen, waren es im Stadium IV 55-74% der Patienten. Einen Visus von 0,1 oder schlechter hatten im Stadium III 20-33% und im Stadium IV 36-76% der Betroffenen (Foster et al. 1982, EBM IIb, Foster 1986; EBM IIb, Elder et al. 1996 EbM IIb).

Diagnostik

Am wichtigsten für die Diagnosestellung des MMP ist der klinische Verdacht bei einem Patienten mit chronisch rezidivierender Konjunktivitis mit Fornixverkürzung oder Symblepharonbildung. Es müssen andere zur Vernarbung führende Bindehauterkrankungen ausgeschlossen werden. Die Differenzialdiagnose umfasst chemisch-toxische und infektiöse Konjunktivitiden, andere bullöse Autoimmundermatosen, das Spektrum des Erythema exsudativum multiforme und andere Allgemeinerkrankungen (Tabelle 2). Eine HLA-II-Typisierung sollte erwogen werden, da eine Assoziation von DQw7 (DQB1*0301) mit okulärem vernarbendem Pemphigoid beschrieben wurde (Ahmed et al. 1991 EbM Ib, Yunis et al. 1994, EbM Ib). Allerdings haben Folgearbeiten auf eine Assoziation dieses HLA-Moleküls auch mit dem bullösen Pemphigoid und Schleimhautpemphigoid mit vorherrschender Mundschleimhautbeteiligung hingewiesen (Delgado et al. 1996 EBM Ib; Carrozzo M et al. 2001,

EBM Ib). Es wurde ein positiver Trend zwischen der Expression und einem schweren Verlauf beobachtet (Setterfield et al. 2001, EbM Iib).

Der Augenerkrankung

Die Diagnostik am Auge sollte durch den Augenarzt erfolgen, vorzugsweise durch einen Augenarzt mit speziellen Erfahrungen in der Betreuung dieser Patienten. Entnahme, histopathologische und weitere Gewebediagnostik sollten nur dort erfolgen, wo Erfahrungen mit der speziellen Gewebeaufbereitung bestehen und die sehr spezialisierte Gewebediagnostik zur Verfügung steht. Es sollten zur Abgrenzung gegenüber anderen Formen von vernarbender Konjunktivitis auch Differentialblutbild und Serum-IgE (Atopie) sowie ANA und anti-Ro und -La Antikörper (Sjögren-Syndrom) bestimmt werden. Vernarbende Schleimhautpempfigoide der Konjunktiva sind auch nach okulärer Medikamentengabe beobachtet worden, was eine genaue Medikamentenanalyse erforderlich macht. In einer Studie ist gezeigt worden, dass das klinische Bild sowie die histopathologischen Befunde nicht von der idiopathischen Verlaufsform zu unterscheiden sind (Pouliquen et al. 1986, EbM Iib, Thorne et al. 2004, EBM III).

Spaltlampenbefund

Zu beurteilen und genau zu dokumentieren sind:

Lider: Stellung, Motilität, Lagophthalmus, Blepharitis, Trichiasis, Distichiasis, Keratinisierung

Bindehaut: Injektion, Schleimbildung, Narbenbildung (Fibrosierung, Fornixtiefe, Symblepharon, Ankyloblepharon), Keratinisierung,

Hornhaut: Limbitis, Stammzelldefizit, Pannusbildung, Epitheldefekte, Ulzera (infektiös, steril), Narbenbildung, Neovaskularisation.

Gewebeprobe

1. Entnahmetechnik

Eine Gewebeentnahme aus der Bindehaut ist sinnvoll, wenn die ätiopathogenetische Zuordnung der progressiven vernarbenden Konjunktivitis nach den bisher genannten Untersuchungen nicht erzielt werden konnte. Die Bindehautprobe sollte möglichst aus oder nahe einem entzündlich veränderten Areal nahe dem Limbus entnommen werden. Ein Absetzen der lokalen antientzündlichen Medikamente wenige Tage vor der Gewebeentnahme kann vorteilhaft sein, setzt aber eine engmaschige Spaltlampenkontrolle des Befundes voraus. Quetschartefakte oder Verlust von Epithel/Basalmembran (z.B. durch Tupfen) sind zu vermeiden (Foster 1986, EbM Iib). Ob es unter der Vorstellung, dass gebundene Autoantikörper und Komplement durch die Entzündung abgebaut werden können, vorteilhaft ist, wie bei der Biopsie aus Haut und Schleimhäuten die periläsionale Bindehaut für die direkte Immunfluoreszenz zu biopsieren, ist noch unklar.

2. Histologie

Ein Teil der Probe sollte für die histopathologische Diagnostik in Formalin fixiert werden. Färbungen mit Hematoxylin und Eosin, Perjodsäure Schiff-Reagenz sowie Giemsa werden empfohlen. Im frühen Stadium werden Vakuolen neben den basalen Epithelien und eine unspezifische entzündliche Infiltration unter der Basalmembranzone nachgewiesen. Im späteren Stadium wird im typischen Fall ein unspezifisches entzündliches Infiltrat beobachtet (Foster 1986 EbM I Ib, Rice und Foster EbM I Ib, Power et al. 1995 EbM I Ib). Gelegentlich werden subepitheliale Bullae ohne Akantholyse beobachtet.

Ein wichtiges Ziel der histopathologischen Untersuchung ist der Ausschluss von malignen Bindehauterkrankungen, die gelegentlich das Bild von Keratinisierungen einer vernarbenden Konjunktivitis vortäuschen können. Gemeinsam mit dem immunfluoreszenzmikroskopischen Befund der dermatologischen Untersuchung muss auch der seltene paraneoplastische Pemphigus ausgeschlossen werden (Lam et al. 1992, EbM IV).

3. Direkte Immunfluoreszenz (DIF) und Immunhistochemie

Eine zweite Probe wird unmittelbar für die direkte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung (DIF) kryofixiert. Die weitere Aufarbeitung und Analyse der Probe sollte in einem Labor erfolgen, das Erfahrungen im Umgang mit den sehr kleinen Gewebeproben hat. Ist beim MMP die Haut oder Mundschleimhaut mitbeteiligt, sollten diese Areale zuerst biopsiert werden (DIF perilesional), ggf. kann dann auf die Bindhautbiopsie verzichtet werden. Auch die DIF von einer Biopsie nie befallener Mundschleimhaut oder Haut kann die typischen Ablagerungen an der Basalmembranzone zeigen.

Im klassischen Fall werden lineare Ablagerungen von Immunglobulinen und / oder Komplement an der Basalmembranzone (BMZ) nachgewiesen.

Bei der immunfluoreszenzmikroskopischen Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass die Sensitivität nur 52-75% beträgt, und dass die Färbemuster nicht spezifisch für die einzelnen Erkrankungen sind, wie z.B. die Basalmembranfärbung nicht nur positiv beim MMP ist (Rice und Foster 1990 EbM I Ib, Bernauer et al. 1993 EbM I Ib), sondern z.B. auch beim Lupus erythematodes (Heiligenhaus et al 1996, EbM I Ib). In einer Untersuchung wurden die Bindehautproben von 166 Patienten mit dem klinischen Bild eines okulären MMP untersucht (Power et al. 1995). Die Immunfluoreszenz Untersuchung hatte eine Sensitivität von nur 52%. Obschon mit der immunhistochemischen Methode (IH) eine Sensitivität von 83% ermittelt wurde, ist hervorzuheben, dass die Auswertung der Färbungen viel Erfahrung erfordert und eine nicht unerhebliche Rate von falsch-positiven Resultaten haben kann.

4. Immunerologische Untersuchungen

Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Organschnitten: Nachweis im Serum zirkulierender Autoantikörper. Die Bestimmung der Zielantigene kann nur in spezialisierten Labors erfolgen. Dazu werden Immunoblot- und Immunpräzipitation durchgeführt (s.u.). Zur Verfügung stehen hierzu Extrakte von Epidermis, Dermis und Keratozyten sowie rekombinante Formen der Zielantigene. Sensitivstes Substrat: NaCl-separierte humane Haut, sog. Spalthaut (salt-split skin).

Mikrobiologische Diagnostik

Es sollte ein Bindehautabstrich für die Untersuchung von pathogenen Keimen (einschließlich Antibiotogramm) und Chlamydien entnommen werden. Es sollten auch die Chlamydien- und Adenovirus-Titer im Serum bestimmt werden.

Glaukom-Screening

Wegen der häufigen Prävalenz von Glaukom bei MMP ist ein regelmäßiges Glaukom-Screening unabdingbar (Tauber et al. 1989; EbM III). Daher sollten Kontrollen des Augeninnendruckes, der auch bei Vorhandensein von Epithelveränderungen erfolgen sollte, des Papillen- und Gesichtsfeldbefundes erfolgen.

Die Hauterkrankung

Wegen der möglichen systemischen Veränderungen ist eine Untersuchung durch einen Dermatologen obligat (Lever 1979; Foster 1986). Zudem sollte der kausale Zusammenhang mit Neoplasien ausgeschlossen werden. In Abstimmung mit dem Dermatologen sollten zirkulierende Autoantikörper und -antigene (Integrine, epitheliale Antigene, etc) bestimmt werden. Gelegentlich wurde auch nach Stevens-Johnson Syndrom eine chronisch progressive vernarbende Konjunktivitis beobachtet (Foster et al. 1988, EbM Iib, Chan et al. 1991, EbM Iib).

Die Untersuchung der Haut und der hautnahen Schleimhäute sollte durch einen Hautarzt erfolgen, der spezielle Erfahrungen in der Betreuung dieser Patienten aufweist. Es sollte eine histopathologische Untersuchung aus läsionaler eine Blase enthaltener Haut/ Schleimhaut angestrebt werden. Noch wichtiger und unabdingbar ist die direkte Immunfluoreszenz (DIF). Die Biopsie hierfür sollte immer periläsional entnommen werden aus gesund erscheinender Haut/Schleimhaut. Abhängig von den Symptomen sollte ein HNO-Arzt und Gastroenterologe hinzugezogen werden.

Auflistung bullöser Autoimmundermatosen, die zur Schleimhautbeteiligung und möglicher Vernarbung führen können.

A. Erkrankungen mit intraepidermaler Blasenbildung:

Pemphigus vulgaris

Hautbeteiligung: nahezu 100% im Verlauf

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut sehr häufig Initialsymptom, im Verlauf fast 100%. Seltener Schleimhäute von Nase, Larynx, Pharynx, Ösophagus und Ano-Genitale. Keine Narben und Strikturen.

Histologie: suprabasale Akantholyse

DIF der Haut/Schleimhaut: interzellulär IgG/C3

Konjunktivitis: selten, keine Vernarbung

DIF der Bindehaut: interzellulär IgG/C3

IIF Serum: interzellulär IgG

Autoantigene: nur Schleimhaut befallen: Desmoglein 3 (Dsg3, 130 kDa),
Schleimhaut und Haut: Desmoglein 3 und 1 (Dsg1, 160 kDa)

(Hashimoto T, 2003; Hodak et al., 1990; Bean et al., 1975)

Paraneoplastischer Pemphigus

Hautbeteiligung: fast 100%, polymorphes Bild

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut 100%, initial bei 45% vorhanden. Ferner Schleimhäute von Naso- und Oropharynx, Larynx, Ösophagus, Ano-Genitale, Bronchien.

Histologie: suprabasale Akantholyse und/oder vakuoläre oder lichenoid Interfacedermatitis.

DIF der Haut/Schleimhaut: IgG und C3 interzellulär sowie linear an BMZ

Konjunktivitis: häufig (67%), kann wie beim MMP vernarben

DIF der Bindehaut: interzellulär IgG/C3 (selten durchgeführt)

IIF Serum: interzellulär IgG, neben Routine IIF als Substrat Rattenblasenschleimhaut

Autoantigene: Dsg 3 und 1. BP230. Verschiedene Plakine: Desmoplakin I (250 kDa) und II (210 kDa). Plektin 500 kDa, Envoplakin 210 kDa. Periplakin 190 kDa und ein nicht charakterisiertes 170 kDa Protein.

(Kaplan et al., 2004; Meyers et al., 1992)

B. Erkrankungen mit subepidermaler Spaltbildung:

Bullöses Pemphigoid

Hautbeteiligung: 100%

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut eher selten, keine Vernarbung. Früher nicht immer vom MMP oder EBA abgegrenzt.

Histologie: subepidermale Spaltbildung

DIF der Haut/Schleimhaut: linear IgG/C3 an der BMZ

Konjunktivitis: selten, in der Regel keine Vernarbung

DIF der Bindehaut: IgG/C3 linear an der BMZ (auch in nicht befallener Konjunktiva)

IIF Serum: IgG an der BMZ

IIF an NaCl-separierter Haut: IgG epidermal in 80-95%

Serum: häufig IgE erhöht und Eosinophilie

Autoantigene: hemidesmosomale Proteine BP180 (immundominante Domäne: NC16A), BP230

(Venning et al., 1988; Kiyokawa et al., 1998; Kanitakis 2001)

Pemphigoid gestationis

Hautbeteiligung: 100%

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut und Genitale selten (<10%)

Histologie: subepidermale Spaltbildung

DIF der Haut/Schleimhaut: immer linear C3, IgG in 30% an der BMZ

IIF Serum: in der Regel negativ

IIF an NaCl-separierter Haut: IgG epidermal in 30%, zusätzlich Komplementbindungstest: komplementbindende IgG Antikörper in 90% („Herpes gestationis Faktor“)

Konjunktivitis: selten (beschrieben von Boulinguez, 2004; 3 von 10 Patienten)

DIF der Bindehaut: nicht beschrieben

Autoantigene: BP180 (immundominante Domäne: NC16A)

(Boulinguez et al., 2003; Sitaru et al., 2004)

Schleimhautpemphigoid (MMP)

Hautbeteiligung: 24%

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut 85%, in der Regel keine Vernarbung. In < 20% Nasopharynx, Larynx, Ano-Genitale, Ösophagus mit Vernarbung.

Histologie: subepidermale Spaltbildung

DIF der Haut/Schleimhaut: linear C3, IgG (seltener IgA) an der BMZ

Konjunktivitis: chronisch progressive vernarbende Konjunktivitis in 64%

DIF Bindehaut: linear IgG, C3 und/oder IgA an der BMZ

IIF Serum: IgG oder IgA an BMZ in 20-30%

IIF an NaCl-separierter Haut: IgG und/oder IgA epidermal und/oder dermal in 50%. Dermale Färbung bei Laminin 5 Antikörpern. (Differenzierung von EBA wichtig: auch dermale Färbung)

Autoantigene: BP180 (selten BP230). Laminin 5 (α 3-, β 3-, γ 2- Kette) früher Epiligrin genannt in 5-30% der Patienten mit MMP (Assoziation mit soliden Tumoren: u.a. Adenokarzinom Lunge, Magen, Kolon, Uterus). α 6 β 4 Integrin (besonders bei alleinigem okulären MMP). Laminin 6 (α 3-Kette). 45- und 168-kDa Proteine bisher nicht näher charakterisiert.

(Lazarova et al., 2004; Leverkus et al., 2001; Tyagi et al., 1996; Chan 2001, Chan et al. 2002; Ahmed und Hobal 1986)

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA)

Hautbeteiligung und Schleimhautbeteiligung: abhängig vom Typ

1. klassischer mechano-bullöser Typ mit Milien und Narben an mechanisch belasteten Stellen
2. bullöses Pemphigoid-artige Variante (oft mit Mundschleimhaut Befall)
3. MMP-artiger Typ mit Vernarbung (Mundschleimhaut, Konjunktiva, Nase, Larynx, Ösophagus)

DIF der Haut/Schleimhaut: linear IgG (breites Band) und C3 an der BMZ (selten nur IgA und C3; IgA-Variante der EBA).

Konjunktivitis: gelegentlich chronisch progressive vernarbende Konjunktivitis bis zur Erblindung

DIF Bindehaut: linear IgG und Fibrinogen an der BMZ (selten durchgeführt)

IIF Serum: IgG an BMZ

IIF an NaCl-separierter Haut: IgG oder selten IgA dermal (bei 50%)

Autoantigene: Typ VII Kollagen (290 kDa) Hauptbestandteil der Ankerfibrillen. Immundominant: NC1 Domäne von Kollagen VII (145 kDa)

(Caux et al., 1997; Hallel-Halevy et al., 2001; Zierhut et al. 1989; Sitaru et al., 2004)

Lineare IgA Dermatose (LAD)

Hautbeteiligung: 100%

Schleimhautbeteiligung: Mundschleimhaut häufig (bei 50%)

Histologie: subepidermale neutrophilenreiche Blasenbildung

DIF der Haut/Schleimhaut: linear IgA an der BMZ

Konjunktivitis: chronisch progressive vernarbende Konjunktivitis bis 50%

DIF Bindehaut: linear IgA an der BMZ (meist ohne C3)

IIF Serum: IgA an BMZ (selten nachweisbar, niedrigtitrig)

IIF an NaCl-separierter Haut: IgA epidermal (80% der Kinder, 30% der Erwachsenen), selten dermal oder kombiniert.

Autoantigene: LAD-1 (120 kDa Protein) und LABD-97 sind proteolytische Spaltprodukte von BP180

(Guide und Marinkovich 2001, Camisa und Meisler 1992, Ekong et al., 2001; Sitaru et al., 2004)

Dermatitis herpetiformis Duhring

Assoziation mit gluten-sensitiver Enteropathie (Zöliakie)

Hautbeteiligung: 100%

Schleimhautbeteiligung: selten Mundschleimhaut

Histologie: papilläre Mikroabszesse mit subepidermaler Spaltbildung

DIF der Haut/Schleimhaut: feinkörnige IgA Ablagerung (ev. C3) in den dermalen Papillen, seltener entlang der BMZ

Konjunktivitis: fraglich. Die LAD (häufig Konjunktivitis) wurde erst 1979 von der Dermatitis herpetiformis Duhring abgegrenzt

DIF Bindehaut: nicht beschrieben

IIF Serum: keine zirkulierenden anti-BMZ Antikörper

Serum: IgA Antikörper gegen Endomysium, IgA-Anti-Gliadin Antikörper

Autoantigene: Transglutaminase

(Ekong et al., 2001; Sitaru et al., 2004; Hall 1987, Karpati 2004)

Therapie

Die Lokalbehandlung erfolgt durch den Augenarzt. Eine evtl. erforderliche systemische medikamentöse Therapie sollte immer gemeinsam von diesbezüglich versierten Augenärzten, Hautärzten und Internisten durchgeführt und überwacht werden. Die Indikation für eine systemische Entzündungshemmung bei vernarbender Konjunktivitis muss jedoch vom Augenarzt ausgehen.

Entzündungshemmung

Ziele der Behandlung sind:

Reizfreiheit

Stillstand der Narbenbildung

Vermeiden von weiteren insbesondere visusbedrohenden Komplikationen

Es liegen nur 2 randomisierte kontrollierte und etwa 30 unkontrollierte Studien mit mehr als 5 Patienten vor, die sich mit der Therapie von MMP mit Augenbeteiligung befassen.

Lokale Therapie

Es ist wiederholt beobachtet worden, dass eine alleinige lokale Therapie bei Patienten mit chronisch progressivem Krankheitsverlauf nicht effektiv ist. In die Therapieentscheidung müssen die extraokulären Manifestationen einbezogen werden. Da aber einige Patienten mit einer isolierten Konjunktivitis im Stadium I oder II einen milden Verlauf ohne aggressive Progression aufweisen, kann in ausgewählten Fällen unter adäquater Kontrolle auch eine lokale antientzündliche Therapie begonnen werden. Die möglicherweise initiiierenden Medikamente (bei V.a. Pseudopemphigoid) sollten unmittelbar abgesetzt werden.

Kortikosteroide

Für die lokale antientzündliche Behandlung der Konjunktivitis beim MMP wurden in der Vergangenheit insbesondere Kortikosteroide verwandt. Deren Effekt wird sehr unterschiedlich beurteilt. In der Studie von Foster et al (1982) zeigten alle 6 Patienten unter der lokalen Kortikosteroidgabe allerdings ohne systemische Immunsuppression eine Progression der Konjunktivitis auf (EbM IIb). Unter der Therapie bei Patienten mit Stammzelldefiziten und kornealen Epitheldefekten trat gelegentlich der negative Einfluss auf die Wundheilung in den Vordergrund. Unklar ist der antientzündliche Effekt einer additiven lokalen Kortikoidtherapie bei systemischer Immunsuppression und ob eine langfristige Kortikoidgabe zu Gefäßektasien an Lidern und Bindehaut führen kann.

Cyclosporin A

Im Gegensatz zu anderen entzündlichen Erkrankungen der Augenoberfläche, wurde beim MMP Patienten keine Besserung mit der lokalen Applikation von Cyclosporin A in der retrospektiven Studie von Holland et al. (1993, EbM III) erzielt. Bei 2 Patienten in dieser Studie sowie anderen Patienten mit vergleichbaren Entzündungen musste in verschiedenen Untersuchungen die Behandlung wegen der Augenreizung abgesetzt werden.

FK 506

Es finden sich bislang nur wenige publizierte Einzelbeobachtungen zur lokalen Behandlung mit Tacrolimus bei vernarbender Konjunktivitis bei MMP. Hall et al (2003, EbM IV) stellen einen Patienten dar, bei dem es unter der Tacrolimus-Behandlung zur Besserung der Konjunktivitis kam und die lokalen Steroide abgesetzt werden konnten. Das Follow-up von 3 Monaten ist allerdings zu kurz, um den Effekt auf den weiteren Verlauf zu beurteilen. Reinhard et al. (2002; EbM IV) berichten über ihre Erfahrungen mit zwei weiteren MMP-Patienten. Bei einem kam es unter der Therapie zur Progression, bei dem anderen musste die Therapie wegen einer Hornhauterosion abgesetzt werden. Der Stellenwert der lokalen Tacrolimusgabe ist derzeit noch unklar.

Subkonjunktivale Kortison-Injektion

Mit subkonjunktivalen Kortisoninjektionen wurden nur sehr kurzfristige und unzufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Die Injektionen mussten in der kleinen Gruppe von untersuchten Patienten häufig wiederholt werden (Foster 1986; EbM IV). An der Methode ist die wiederholte Bindehautirritation zu kritisieren.

Systemische Therapie

Der Entzündungsprozess und die fortschreitende Narbenbildung der Bindehaut können in der Regel nur mit einer systemischen Therapie kontrolliert werden. Zur Anwendung kommen Dapson, Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat oder Cyclosporin A als Monotherapie oder als Kombinationstherapie miteinander oder mit oralen Kortikosteroiden (Foster et al. 1982, EbM Iib; Mondino und Brown 1983 EbM Iib; Tauber et al. 1991 EBM III; Neumann et al. 1991 EbM III Rogers et al. 1982, Zurdel et al. 2001 EbM III, Elder et al. 1995 EbM Iib). Es ist von einer langjährigen Behandlung auszugehen. Die behandelnden Ärzte sollten über Erfahrungen im Umgang mit diesen Medikamenten verfügen. Vor Behandlungsbeginn müssen die medikamenten-spezifischen Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Der Beginn und die weitere Überwachung der Therapie hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen sollte immer gemeinsam mit einem Internisten erfolgen (Miserocchi et al. 2002).

Kortikosteroide

Zur Behandlung der akuten Entzündung sind hochdosierte orale Kortikosteroide ($\geq 1\text{mg/kg}$) erfolgreich angewendet worden (Foster 1986 EbM Ib; Elder et al. 1995 EbM Iib). Während sich der Entzündungsgrad der Konjunktivitis unter einer hoch-dosierten Prednisontherapie häufig vorübergehend besserte, traf dies für die längerfristige Therapie nicht zu. Beispielsweise wurde

bei 2 Patienten, die mit systemischem Prednison behandelt wurden, eine Progression beobachtet (Foster et al. 1982, EbM IIb). Von den 5 Patienten unter Prednisontherapie wiesen 2 eine Progression auf (Mondino und Brown 1983, EbM IIb). Da die erforderliche Kortisondosis bei vielen über der Cushingschwelle lag, Nebenwirkungen oder eine Progression auftraten, wurde eine systemische Immunsuppression begonnen. Bei Langzeittherapie mit einer kombinierten Gabe von Cyclophosphamid und Prednison fiel eine geringere Progressions- und Rezidivrate auf als bei der alleinigen Prednisontherapie (Foster 1986 EbM Ib, Mondino 1990 EbM IIb, Elder et al 1995 EbM IIb).

Cyclophosphamid

Eine kontrollierte Studie umfasste 24 Patienten mit beidseitiger Konjunktivitis im Stadium III bei MMP (Foster 1986 EbM Ib). Die Behandlung bestand entweder aus Dextrose plus Prednison oder Cyclophosphamid 2mg/kg/Tag plus Prednison. Die initiale Prednisondosis betrug 1mg/kg/Tag, die Dosis wurde entsprechend einem Protokoll reduziert. In der Cyclophosphamidgruppe wurde Prednison komplett ausgeschlichen, in der Prednisongruppe (n=12) wurde eine Erhaltungsdosis von 0,25mg/kg/alle 2 Tage fortgesetzt. Das Follow-up betrug 6 Monate. In der Cyclophosphamidgruppe waren alle Patienten reizfrei. Es trat kein Rezidiv auf und keine Progression der Erkrankung. In der Prednisongruppe waren nur 5 Patienten reizfrei und wiesen keine Progression der Narbenbildung auf. Bei weiterer Prednisonreduktion zeigten alle Patienten ein Rezidiv. Die Ergebnisse zeigen, dass Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison der alleinigen Gabe von Prednison überlegen ist

Andere prospektive, aber nicht-randomisierte Studien bestätigen den positiven Effekt von Cyclophosphamid auf die Progression der vernarbenden Konjunktivitis bei MMP. Foster und Mitarbeiter (1982) haben über 18 Patienten berichtet, die mit einer Kombination aus Cyclophosphamid und Prednison behandelt worden waren. Bei 3 Patienten musste Cyclophosphamid wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen abgesetzt werden. Vierzehn von 15 der weiteren Patienten weisen eine Reizfreiheit und Stabilisierung des Vernarbungsprozesses auf (EbM IIb). In der Studie von Mondino und Brown (1983) war Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison (n=8) effektiver als Cyclophosphamid allein (n=13). Dies war aber wiederum der alleinigen Prednisontherapie (N=5) überlegen (EbM IIb). In der Folgearbeit dieser Arbeitsgruppe (Mondino 1990) betrug die Progression unter einer kombinierten Gabe von Cyclophosphamid plus Prednison im Stadium I 17%, im Stadium II 21% und im Stadium III 25%, bei Gabe von Cyclophosphamid allein hingegen im Stadium I 25%, im Stadium II 10% und im Stadium III 75%. Die Kombinationstherapie war bei Patienten mit hohem Entzündungsgrad effektiver als die Monotherapie (EbM IIb). In einer retrospektiven Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 56 Monaten eine Progression bei 4 von 50 Augen beschrieben (Tauber et al 1991, EbM III) und in einer weiteren Arbeit bei 7 von 41 Augen (Neumann et al. 1991, EbM III). In einer prospektiven nicht-randomisierten Studie wurden 10 Patienten mit schwerster Entzündung mit Cyclophosphamidtherapie behandelt, initial kombiniert mit hochdosiertem Prednison. Eine Reizfreiheit trat im Mittel nach 2,4 Monaten ein. Nach einem mittleren Follow-up von 18 Monaten betrug die Progressionsrate 21% (Elder et al. 1995, EbM IIb).

Azathioprin

Der Effekt von Azathioprin auf die chronische Konjunktivitis bei MMP ist in einer prospektiven, nichtrandomisierten Studie untersucht worden (Mondino und Brown 1983). Nach einem mittleren

Follow-up von 18 Monaten wiesen 2 von 5 Patienten in der Prednisolongruppe und 5 von 10 Patienten in der Azathiopringruppe eine Progression auf (EbM IIb). In einer weiteren Studie betrug die Progression in der nichtbehandelten Kontrollgruppe (n=35) 40% in Stadium I, 62% in Stadium II und 73% in Stadium III. Unter der Therapie mit Azathioprin 1,5mg/kg/Tag (n=10) betrug die Progression 33% in Stadium I, 56% in Stadium II und 50% in Stadium III (Mondino 1990, EbM IIb). Die retrospektive Untersuchung von Tauber et al. (1991) an 11 Patienten (mittleres Follow-up 28 Monate) legt einen positiveren Effekt von Azathioprin dar, denn nur 2 von 22 der betroffenen Augen wiesen unter Therapie eine Progression auf (EbM III).

Methotrexat

Es liegt eine retrospektive Studie zur Methotrexat (MTX)-Monotherapie bei chronischer vernarbender Konjunktivitis beim MMP vor (McCluskey et al. 2004, EbM III). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 30 Monate. Bei 89% der MMP Patienten wurde eine Reizfreiheit und bei 72% ein Stillstand der Narbenbildung beobachtet worden. In zwei weiteren Studien wurde MTX in eine kombinierte Immunsuppression einbezogen (Tauber et al. 1991; EbM III, Miserocchi et al. 2002; EbM III). Der Effekt auf Entzündung und Progression ist daraus nicht zu beurteilen.

Mycophenolat Mofetil

In einer Arbeit wird über den Effekt von Mycophenolat Mofetil (MMF) bei 5 Patienten mit chronischer vernarbender Konjunktivitis bei MMP berichtet. Nach einem mittleren Follow-up von 12 Monaten waren 4 Patienten reizfrei, ein Patient wies eine fortschreitende Symblepharonbildung auf (Zurdel et al. 2001, EbM III). In einem weiteren Fall wurde eine Befundstabilisierung nach dem Wechsel von Cyclosporin A zu MMF beschrieben (Reis et al. 1998, EbM IV).

Cyclosporin A und Tacrolimus

In der Studie von Foster (1986) wurde der Effekt von Cyclosporin A auf den Verlauf der vernarbenden Konjunktivitis prospektiv unkontrolliert untersucht. Von den 7 Behandelten war nur einer reizfrei, während 6 Patienten eine Progression aufwiesen. In ihrer retrospektiven Beobachtung an 8 Patienten haben Neumann et al. (1991) bei 4 eine partielle Stabilisierung und bei 2 Patienten ein Rezidiv beobachtet (EbM III). Die Ergebnisse einer weiteren prospektiven, unkontrollierten Studie lassen eine vergleichbar geringe Effektivität von Tacrolimus auf die vernarbende Konjunktivitis vermuten (Letko et al. 2001, EbM III).

Dapson und andere Sulfa-Präparate

In einer kontrollierten Studie (Foster 1986 EbM Ib) wurden 40 MMP Patienten mit aktiver, progressiver Konjunktivitis im Stadium III eingeschlossen. Eine Gruppe erhielt Dapson 2mg/kg/Tag, die andere Cyclophosphamid 2mg/kg/Tag. Beide Gruppen erhielten initial Prednison, was nach einem Protokoll ausgeschlichen wurde. Das Follow-up betrug 6 Monate. In der Cyclophosphamidgruppe waren alle Patienten reizfrei und zeigten keine Progression der Narbenbildung. Demgegenüber waren nur 14 der 20 Patienten in der Dapsongruppe reizfrei und wiesen keine Progression auf. Alle waren nach einer Umstellung auf Cyclophosphamid reizfrei. Die Ergebnisse zeigen, dass Cyclophosphamid Dapson in der Behandlung von Patienten mit schwerer Entzündung überlegen ist.

Eine weitere prospektive Studie beschreibt eine Besserung bei 5 Patienten mit aktiver Konjunktivitis unter der Dapsontherapie (Fern et al. 1992, EbM III). Tauber et al. (1991) ermittelten retrospektiv eine Progression bei 3 von 138 Augen (EbM III), Neumann und Mitarbeiter (1991) eine Progression bei 8 von 82 Patienten (EbM III).

Rogers und Mitarbeiter berichten über ihre Erfahrungen mit Dapson bei 24 MMP Patienten (Rogers et al. 1982). Von 17 Patienten mit chronischer vernarbender Konjunktivitis reagierten 12 gut und weitere 5 partiell.

Doan et al. (2001) untersuchten retrospektiv den Einfluss von Sulfasalazin auf die Konjunktivitis bei 9 Patienten, bei denen wegen Unverträglichkeiten zuvor Dapson abgesetzt werden musste. Nach einem mittleren Follow-up von 12 Monaten waren 4 von 9 Patienten reizfrei, bei 5 war es zur Progression gekommen. Die Autoren schlossen daraus, dass das Medikament bei milder oder moderater Entzündungsaktivität verwandt werden könnte (EbM IV). In einer weiteren prospektiven nichtrandomisierten Studie wurde der Effekt von Sulphapyridin auf den Verlauf einer moderaten oder schweren vernarbenden Konjunktivitis bei 20 MMP Patienten untersucht (Elder et al. 1996). Das mittlere Follow-up betrug 12,3 Monate. Bei 22 von 39 Augen bzw. 10 von 20 Patienten wurde eine Milderung der Entzündung beobachtet. In einem Fall kam es zur Progression der Narbenbildung (EbM III). Es wurde daraus geschlossen, dass Sulfapyridin eine gute Alternative gegenüber Dapson darstellt. In einer prospektiven Studie wurde nach einer Therapie mit Sulphamethoxyipyridazin eine Besserung der konjunktivalen Entzündung beobachtet (Thornhill et al., 2000, EbM Iib)

Intravenöse Immunglobulin (IVIg) -Therapie

Es liegen derzeit drei Studien aus der gleichen Arbeitsgruppe vor, in denen der Effekt einer Immunglobulintherapie auf die vernarbende Konjunktivitis untersucht wurde. Bei der ersten Studie von Foster et al. (1999) handelt es sich um eine nichtkontrollierte prospektive Studie mit 10 Patienten, bei denen Immunsuppressiva erfolglos waren. Alle 2-6 Wochen wurden Immunglobuline intravenös in einer Dosis von 1 bis 3g appliziert. Das Follow-up umfasste 16-23 Monate. Bei allen Patienten wurde eine Reizfreiheit erzielt und bei keinem kam es zur Progression. In allen Fällen konnten die anderen Immunsuppressiva abgesetzt werden (EbM III). In der Folgearbeit von Letko et al. (2000) konnten die Autoren ähnlich gute Ergebnisse erzielen. Mit der Besserung der Konjunktivitis (n=8) wurde ein abfallender Serumentiter von anti- β 4 Antikörpern beobachtet (EbM III). In einer nachfolgenden nichtrandomisierten prospektiven Studie stellen die Autoren ihre Beobachtungen bei Patienten mit aktiver Konjunktivitis bei MMP unter Immunsuppression mit und ohne additive Immunglobulintherapie dar (Letko et al. 2004). Mit der Immunglobulingabe (n=8) war nach 4 Monaten eine Reizfreiheit eingetreten. Bei keinem Patienten kam es zu einem Rezidiv oder einer Progression. In der zweiten Gruppe (n=8) wurde unter der Immunsuppression eine Reizfreiheit erst nach 8 Monaten erzielt. Fünf Patienten entwickelten Rezidive und 4 eine Progression (EbM Iib). Ob sich in den Studien teilweise die gleichen oder immer andere Kollektive befanden, bleibt unklar. Bei langsamem Ausschleichen der IVIg Therapie wurde eine längerfristige Remission sogar nach dem Absetzen der Infusionen beobachtet (Sami et al., 2004; EbM Iib).

Obschon die intravenöse Immunglobulintherapie in ausgewählten Fällen mit aktivem okulären Pemphigoid auch unter Immunsuppression erfolgreich war, ist ihr Einfluss auf den langfristigen Verlauf derzeit noch unklar. Die Anwendung dieser teuren Therapie ist zurzeit kritisch

einzuschätzen. Von einer Langzeitanwendung ist auszugehen. Die bislang gesammelten Erfahrungen mit intravenösem Immunglobulin zur Therapie von blasenbildenden Haut- und Schleimhauterkrankungen sind unlängst von einem Expertengremium evaluiert worden (Ahmed und Dahl, 2003). In dem Konsensus-Statement finden sich wertvolle Empfehlungen hinsichtlich Indikation, Dosierung, Begleitmedikation und Monitoring.

Kontrollen nach der Immunsuppression

Die Studie von Neumann et al. (1991) untersuchte, wie sich der Verlauf der MMP assoziierten Konjunktivitis nach dem Absetzen der systemischen Immunsuppression gestaltet. Von den 37 Patienten blieben 29 reizfrei, während 8 weitere Rezidive entwickelten. Dies verdeutlicht, dass die Therapie keine Heilung erzielt und dass MMP Patienten mit chronischer vernarbender Konjunktivitis lebenslang kontrolliert werden müssen, da die Erkrankung jederzeit wieder aufflammen kann (EbM III).

Zusätzliche medikamentöse Therapie

Benetzung

Es sollten grundsätzlich konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel verwendet werden.

Bei schweren Benetzungsstörungen und Epitheldefekten sind Augentropfen aus autologem Serum vorteilhaft. Damit wurde eine beschleunigte Abheilung von kornealen Epitheldefekten erzielt (Tsubota et al. 1999, EbM IIB, Poon et al. 2001, IIB). Bengalrosa- und Fluoreszein Färbemuster verbesserten sich in der prospektiven Studie mit 12 Patienten mit Sjögren Syndrom (Tsubota et al. 1999b, EbM IIB). Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. In einer prospektiven randomisierten Studie mit Crossover Design wurde der Effekt von 50% Serum-Tropfen auf epitheliale Erkrankungen der Augenoberfläche mit dem von konventionellen Tränenersatzmitteln verglichen (Noble et al. 2004, EbM Ib). Serum-Augentropfen waren der Kontrollmedikation hinsichtlich der impressionszytologischen Befunde, der Beschwerdelinderung und der Epithelbefunde bei den meisten Patienten überlegen.

Die gleichzeitig häufig bestehenden chronischen Blepharitiden lassen sich mit einer Lidrandhygiene unter Verwendung von systemischem Tetracyclin bessern (Foster 1986) (z.B. Doxycyclin 100mg oder Minocyclin 50mg).

Glaukom

In einer retrospektiven Studie wurde ein Glaukom bei 29 von 111 MMP Patienten beobachtet (Tauber et al. 1989 EbM III). Patienten mit kontinuierlicher Entzündungsaktivität waren besonders betroffen, so dass die Reizfreiheit ein bedeutsames Therapieziel zur Prävention und Therapie des Glaukoms darstellt. Bei der Auswahl der Medikamente muss der entzündliche Charakter der Grunderkrankung berücksichtigt werden und alle Präparate mit potentiell sekundärer Hyperämie oder möglicher Entzündungsinduktion sollten vermieden werden.

Anwendung finden Betablocker, Karboanhydrasehemmer oder Alpha-2-Agonisten. Es sollten vorrangig unkonservierte Medikamente verwendet werden. Eine mögliche Induktion der Konjunktivitis durch lokale Medikamente muss berücksichtigt werden (Patten et al. 1976 EbM III, Pouliquen et al. 1986 EbM IIb, Thorne et al. 2004, EBM III). Im akuten Stadium der Konjunktivitis wird daher eine systemische Gabe von Karboanhydrasehemmern statt lokaler Antiglaukomatosa empfohlen.

Kontaktlinsenanpassung

Die Anpassung von Kontaktlinsen ist mit großer Vorsicht und unter häufigen Kontrollen der Bindehautentzündung und des Hornhautbefundes vorzunehmen. Das Tragen von Kontaktlinsen ist bei MMP mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden. Das Anpassen von Kontaktlinsen bei MMP Patienten mit irregulärer Augenoberfläche und multiplen anderen anatomischen Abnormalitäten sollte nur von sehr erfahrenen Kontaktlinsenanpassern vorgenommen werden.

Infektionsprophylaxe

Bei Epitheldefekten und ggf. auch während des Tragens von Kontaktlinsen sollten konservierungsmittelfreie Antibiotika (z.B. Ofloxacin) zur Infektionsprophylaxe verwendet werden, da insbesondere das fortgeschrittene Stadium der vernarbenden Konjunktivitis mit einer Störung der Infektabwehr einhergeht.

Subkonjunktivale Injektion von Mitomycin C

In der prospektiven Studie von Donnenfeld et al. (1999; EbM IIb) wurde untersucht, ob mit einer subkonjunktivalen Injektion von Mitomycin C (MMC) eine weitere Narbenbildung der Bindehaut aufgehalten werden kann. Am schwerer betroffenen Auge wurden bei 9 MMP Patienten im Stadium III einmalig 0,25ml MMC 0,2mg/ml in den oberen und unteren Fornix injiziert. Nach einem Follow-up von 12-40 Monaten waren 8 von 9 MMC-behandelten Augen reizfrei und zeigten keine Progression, während 5 von 9 der unbehandelten Augen eine Progression aufwiesen. Der Langzeiteffekt ist noch nicht abzusehen. Es wurden keine MMC Komplikationen beobachtet. Ob die mit der MMC-Anwendung theoretisch verbundenen Komplikationen (okuläre Hypotension, Limbusstammzelldefizite mit persistierendem Epitheldefekt und Ulzera, Infektionen) langfristig häufiger auftreten, muss abgewartet werden. Der Effekt einer gleichzeitigen Immunsuppression ist unklar.

Chirurgische Therapie

Grundsätzlich sind Verfahren ohne Bindehauttrauma zu befürworten. Anderenfalls ist Methoden mit minimalem Bindehauttrauma der Vorzug zu geben. Vor der operativen Therapie sollte bereits

die Immunsuppression eingeleitet worden sein und Reizfreiheit bestehen. Engmaschige postoperative Kontrollen sollten eingeplant werden, da schwere Komplikationen der Augenoberfläche nicht selten sind. Für alle u.g. Verfahren muss gelten, dass Indikation und Durchführung nur durch Augenärzte mit großer Erfahrung mit MMP erfolgen sollte.

Bei Benetzungsstörungen

Sollte die konsequente Gabe von Tränenersatzmitteln oder autologem Serum nicht ausreichend sein, stehen verschiedene Methoden zur Stabilisierung der Oberfläche zur Verfügung. Sollte das Tränenpünktchen nicht schon durch den Vernarbungsprozess verschlossen sein, kann eine vorübergehende Besserung mit dem Einsetzen von Kollagen- oder Silikon-Plaques in die Tränenpünktchen erzielt werden. Ein dauerhafter Tränenpünktchenverschluss mittels Kauterisation oder Argonlaser muss erwogen werden. In einer retrospektiven Studie wurde bei 18 Patienten mit Stevens-Johnson Syndrom mit Folgeschäden der Effekt eines Tränenpünktchenverschlusses mit Punktum-Plugs oder Koagulation auf die Symptome, den Visus, Schirmer-Test und die Färbemuster mit Vitalfärbungen untersucht (Kaido et al. 2004; EbM III). Bei 62% kam es zu einer Besserung von subjektiven Beschwerden, Visus, Schirmer-Werten und Bengalrosa- und Fluoreszein-Färbemustern.

Der Effekt einer Botulinum-Toxin Injektion zur Ptosisinduktion ist im Gegensatz zu Patienten mit neuroparalytischer Keratitis oder persistierenden Epitheldefekten (Kirkness et al. 1988, EbM III) bei MMP Patienten aufgrund der Narbenbildungen nicht selten unzureichend.

In einer Studie wurde bei 77 Patienten der Effekt einer Tarsorrhaphie auf persistierende Epitheldefekte untersucht (Cosar et al. 2001 EbM III). Bei 70 von 77 Augen kamen die Epitheldefekte im Mittel nach 18 Tagen zur Abheilung. Es wurden 24 temporäre und 53 permanente Tarsorrhaphien gewählt. Dabei stellte sich als besonders wichtig heraus, dass eine Trichiasis und ein zu frühes Wiedereröffnen vermieden werden muss. Eine halb geschlossene Lidspalte wurde als ausreichend angesehen, um die Tränenfilmverdunstung zu reduzieren und die Abheilung von Epitheldefekten zu fördern.

Behandlung bei Trichiasis

Die unmittelbare Beseitigung der Trichiasis ist eine der Grundvoraussetzungen, um eine Entzündungsfreiheit und Stabilisierung der Oberflächenepithelien zu erzielen. Die Trichiasis kann eine Keratitis punctata superficialis, Erosionen, Keratinisierung und konjunktivale Entzündungen verursachen.

- Die mechanische Epilation gestattet zwar eine schnelle, aber immer nur sehr kurzfristige Besserung. Die nachwachsenden harten Zilien müssen dann unmittelbar wieder beseitigt werden.
- Bei einzelnen fehlstehenden Zilien kann eine Elektroepilation oder Argonlaser-Epilation erwogen werden. Nach der Argonlaser-Behandlung von 28 Lidern bei 21 Patienten betrug die

Rezidivrate 32%, was im Mittel 2-3 weitere Behandlungen erforderlich machte (Sharif et al. 1991; IIB). Die Elektrolysemethode hat eine Erfolgsrate von etwa 30% (Reacher et al. 1992 EBM IIB).

- Die Kryo-Epilation wird bei multiplen fehlstehenden Zilien verwandt. Die Haarfollikel werden zweimal durchgefroren und aufgetaut. Nach einem Jahr wiesen in früheren Untersuchungen 30-40% wieder eine Trichiasis in der behandelten Lidregion auf (Elder und Bernauer 1994, EbM III). Der wesentliche Grund für das erneute Zilienwachstum wird in der unzureichenden Durchfrierung der Follikel vermutet. Zu den beobachteten Komplikationen zählten Schmerzen, Tarsusatrophie und Lidnarben, und nur gelegentlich Konjunktivitisrezidive (Foster 1986 EbM III). Ohne perioperative Immunsuppression wurde ein Fortschreiten der Narbenbildung bei 77% beobachtet (Wood und Anderson 1981, EbM III). Eine gleichzeitige Innenrotation der Lidkante muss mit dazu geeigneten Operationsmethoden beseitigt werden (s.u.).
- Entropium-Korrektur: Operative Methoden, die die Bindehaut inzidieren, sollten möglichst vermieden werden.
 - In einer prospektiven Studie wurde der Effekt der inferioren Retraktorenfaltung bei 10 Patienten (14 Lider) untersucht (Elder et al. 1995, EbM IIB). Nach der Operation wurden Konjunktivitisinduktion oder Komplikationen nicht beobachtet. Nach 2 Jahren bestand bei 77% der operierten Lider eine zufriedenstellende Lidstellung. Für die Misserfolge waren die weit fortgeschrittene Narbenbildung und Distichiasis verantwortlich.
 - Entfernung der Narbenstränge und Schleimhaut- oder Amnionmembran-Transplantation (s.u.)
 - Die Reposition der anterioren Lamelle und Spaltung an der Linea grisea zur Korrektur eines Entropiums im Oberlid hat den Vorteil, dass die Bindehaut nicht traumatisiert wird. Die Ergebnisse von 16 Lidoperationen bei 11 Patienten mit MMP zeigte nach einem Jahr eine Erfolgsrate von 72% (Elder und Collin 1996 EbM III), was den Ergebnissen beim Trachom entspricht (Reacher et al. 1992 EbM IIB).

Fornixrekonstruktion

Einzelne und die Benetzung des Auges sowie Lidmotilität nicht beeinflussende Symblephara bedürfen keiner operativen Lösung. Bei allen Eingriffen muss berücksichtigt werden, dass mit dem Eingriff schwere Entzündungsschübe, Narbenbildungen sowie Hornhauterosionen und -ulzera induziert werden können. Eine Rekonstruktion des Fornix ist indiziert bei

- Lagophthalmus,
- Schweren Keratinisierungen
- Schwerem Entropium mit Trichiasis

Es wurden verschiedene Operationsverfahren beschrieben:

- Z-Plastik der Konjunktiva: Das Verfahren wird sehr kontrovers diskutiert. Während die Methode von manchen Operateuren bei umschriebenen Narbenbildungen als sinnvoll angesehen wird, macht die anatomische Situation ohne funktionelle Folgen nach Meinung vieler anderer Operateure keine Operation erforderlich.
- Mund-oder Nasenschleimhaut-Transplantation: Die kurzfristigen anatomischen Ergebnisse waren oft recht positiv (Shore et al. 1992 EbM III, Naumann et al. 1990 EbM III). Die

perioperative Immunsuppression erschien bei diesen sehr aufwendigen Eingriffen sehr wichtig zu sein, um unmittelbare Komplikationen zu vermeiden (Shore et al 1992 EbM III). Bei längerem postoperativen Follow-up fielen bei 61% der Patienten schwere Hornhaut-Komplikationen auf, die mit dem Sicca Syndrom, der chronischen Entzündung mit progressiver Narbenbildung und dem schweren Ankyloblepharon assoziiert waren, so dass das Verfahren wieder verlassen wurde (Heiligenhaus et al. 1993; EbM III).

- Amnionmembran-Transplantation (AMT): In einer Studie von Tseng et al. (1997) wird über die Erfahrungen mit AMT zur Rekonstruktion der Konjunktiva berichtet (EbM III). Unter den Patienten befanden sich nur 2 Patienten mit einem Symblepharon bei inaktivem MMP. Während ein Patient nach 14 Monaten einen Fornix aufwies, war dies bei dem anderen Patienten mit progressiver Konjunktivitis und Limbusinsuffizienz nach 12 Monaten nicht mehr der Fall. Barabino et al. (2003) untersuchten prospektiv den Effekt von AMT zur Rekonstruktion des Fornix bei 9 Patienten mit Stadium III und IV (EbM IIb). Unter Immunsuppression bestand bei allen Patienten nach 4 Monaten ein tiefer Fornix ohne Symblepharonbildung. Nach 8 Monaten bestand aber bei 4 Augen ein mildes Symblepharon. Ein Fortschreiten der Narbenbildung wurde im Stadium IV gesehen. Es ist davon auszugehen, dass die Narbenbildung weiter fortschreitet. Diese Beobachtungen werden durch die von Solomon et al. (2003) unterstrichen, die bei MMP Patienten einen nur partiellen Erfolg mit AMT zur Fornixrekonstruktion erzielen konnten (n=4). Auch hier waren die Ergebnisse im finalen Stadium schlechter (EbM III).
- AMT und gleichzeitige subepitheliale MMC-Behandlung: In einer prospektiven Studie wurde der Effekt von MMC zur Prophylaxe einer erneuten Fornixvernarbung nach AMT untersucht. Bei 10 Augen von 5 Patienten wurde intraoperativ MMC 0,4 mg/ml für 3-5 Minuten appliziert (Secchi und Tognon 1996, EbM III). Nach 12-19 Monaten war keine erneute Symblepharonbildung beobachtet worden. Der längerfristige Effekt sowie die Komplikationen bei chronischer progressiver Konjunktivitis bei MMP können noch nicht sicher beurteilt werden. Die geringe Komplikationsrate mag auf der geringen Patientenzahl beruhen.

Keratoplastik

Den chronischen Entzündungen folgen häufig bei MMP Patienten schwere Sehbeeinträchtigungen infolge von persistierenden kornealen Epitheldefekten, Ulzerationen, Perforationen, und / oder extensiver Narbenbildung und Neovaskularisation. Es ist aus verschiedenen Studien bekannt, dass die Prognose von perforierenden Keratoplastiken maßgeblich von bestimmten Risikofaktoren beeinflusst wird, wie z.B. korneale Neovaskularisation, aktive Entzündung, verminderte Hornhautsensibilität, eingeschränkte Lidfunktion und Sicca Syndrom – also Faktoren, die bei vielen MMP Patienten gleichzeitig bestehen.

Tugal-Tutkun et al. (1995) beschrieben in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse von perforierenden Keratoplastiken bei 9 Augen von 8 MMP Patienten (EbM III). Die Operationen erfolgten als tektonische Eingriffe in der aktiven Entzündung (n=4) oder als selektive Eingriffe (n=5). Postoperativ traten persistierende Epitheldefekte bei 5 Augen und Ulzerationen oder Hornhauteinschmelzungen bei 4 Augen auf. Zu den Folgeeingriffen zählten tektonische

Keratoplastiken (n=5) und Keratoprothese (n=1). Ein Auge wurde schließlich enukleiert. Die Beobachtungen zeigen, dass trotz intensiver medikamentöser und operativer Maßnahmen die Visusprognose nach Keratoplastiken bei MMP Patienten oft sehr schlecht ist. Diese Beobachtungen werden durch andere bestätigt (Nobe et al. 1990 EbM III). Es gibt Einzelbeobachtungen, denen zufolge die postoperative Abheilung von Epitheldefekten mit einer Amnionmembran-Transplantation verbessert werden kann (EbM IV).

Mit der Multilayer Technik der AMT konnte sich in einer retrospektiven Studie bei 82,3% von Patienten mit nichttraumatischen kornealen Perforationen, Descemetozelen und tiefen Ulzera eine Besserung erzielen lassen (Solomon et al. 2002b, EbM III). Die Methode kann auch zur vorübergehenden Stabilisierung und Abheilung der Entzündung verwendet werden, um eine bessere Ausgangslage für eine definitive rekonstruktive Operation zu erzielen.

Limbus-Stammzell-Transplantation

Einer Limbitis folgt häufig ein mehr oder weniger ausgedehnter Stammzelldefizit. Es folgt der Visusverlust durch irreguläres Epithel, Keratinisierungen, persistierende Erosionen, Ulzerationen, oberflächliche Narbenbildungen und Pannusbildungen der Hornhaut.

Im Fall einer umschriebenen Limbusinsuffizienz kann das irreguläre konjunktivale Epithel einschließlich des Pannus mit dem Hockeemesser von der Hornhaut abradiert werden, die Reepithelisierung erfolgt dann von der benachbarten Limbusregion aus. In fortgeschrittenen Fällen kann die Abrasio mit einer Amnionmembran-Transplantation (AMT) kombiniert werden, die hier als Basalmembran fungieren soll. In einer retrospektiven Studie kam es nach Onlay-AMT bei 1 von 2 MMP Patienten mit persistierenden Epitheldefekten zur Abheilung, ein weiterer Patient mit Hornhautulkus zeigte nach Inlay-AMT und gleichzeitiger Tarsorrhaphie eine Abheilung (Letko et al. 2001b, EbM III).

Bei einer Insuffizienz von mehr als 50% der Zirkumferenz und kornealen Komplikationen mit Visusverlust ist eine Transplantation von Vorläuferzellen des Hornhautepithels vorgeschlagen worden. Während dies bei einseitigen Verätzungen als autologes Limbus-Konjunktiva Transplantat oder Limbus-Stammzell-Transplantat erfolgen kann, ist dies bei der praktisch immer beidseitigen chronischen vernarbenden Konjunktivitis bei MMP nicht möglich.

Bei beidseitigem MMP mit diffuser Limbusinsuffizienz (Verschwinden der Vogt'schen Palisaden, subepitheliale Neovaskularisation vom Limbus, superfizielle punktförmige Keratopathie oder persistierende Epitheldefekte, korneales Late-Staining mit Fluoreszein, impressionszytologischer Nachweis von Becherzellen auf der Hornhaut) sind zwei alternative Verfahren vorgeschlagen worden:

- Allogene Limbus-Stammzell-Transplantation (ALT): zur Anwendung kommen HLA-gematchte Limbusgewebe von verwandten Lebendspendern oder von Spenderbulbi aus der Hornhautbank.
 - Tsubota et al. (1996, EbM Iib) haben prospektiv den Effekt von AMT und ALT und Keratoplastik (8) zur Rekonstruktion der Augenoberfläche an 14 Augen von 11

Patienten mit MMP (n=7) oder Stevens Johnson Syndrom (n=4) untersucht. Die betroffenen Augen waren funktionell erblindet, hatten ein Symblepharon (n=11), Entropium (n=6), Xerophthalmie (n=10), persistierende Epitheldefekte (n=4), Hornhautvaskularisierung (n=8) und aktive Entzündungen (n=9). Nach einem mittleren Follow-up von 4,5 Monaten wurde bei 12 Augen eine Augenoberflächenstabilisierung mit geringer erneuter Symblepharonbildung erzielt. Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, dass dieses Vorgehen eine gute Alternative zur Keratoprothese darstellen könnte.

- Tseng und Mitarbeiter (1998) haben den Effekt einer AMT mit und ohne ALT zur Rekonstruktion der Hornhautoberfläche bei Patienten mit limbalem Stammzelldefizit untersucht. Gruppe A (umschriebene Limbusinsuffizienz) bekam AMT; Gruppe B (diffuse Limbusinsuffizienz mit klarem Hornhautstroma) bekam AMT und ALT; Gruppe C (diffuse Limbusinsuffizienz und trübes zentrales Hornhautstroma) bekam AMT und ALT und Keratoplastik. Die Studie bezieht nur 5 Pseudophakoid-Patienten ein. Bei 2 von 31 Augen war nach 2-4 Wochen eine Epithelisierung eingetreten und alle hatten weniger Entzündung, Neovaskularisierung und Narbenbildung. Nach einem mittleren Follow-up von 15,4 Monaten wiesen 83% eine gewisse Visusbesserung auf. Dennoch wurde bei 64% der Keratoplastiken und 14% der ALT eine Abstoßungsreaktion beobachtet.
- Solomon et al. (2002, EbM III) berichten über die längerfristigen Resultate von AMT mit ALT. Nach einem mittleren Follow-up von 2 Jahren hatten 81% der Patienten mit MMP, Atopie oder Aniridie (14 Augen) noch einen Visus von $\geq 0,1$. Gemeinsam mit den anderen Patienten in dieser Studie (insgesamt 31 Patienten, 39 Augen) war ein Visus von $\geq 0,1$ nach 3 Jahren noch bei 53,6% und nach 5 Jahren bei 44,6% beobachtet worden.
- Die Ergebnisse zeigen, dass für eine partielle Limbusinsuffizienz eine alleinige AMT erfolgreich und komplikationsarm eingesetzt werden kann, was keine Immunsuppression erforderlich macht. Bei schwerer Limbusinsuffizienz ist eine ALT erforderlich. Mit einer kombinierten AMT mit ALT kann die perilimbale Oberfläche rekonstruiert werden. Dies erfordert aber eine lebenslange lokale und systemische Immunsuppression. Dennoch lässt sich eine progrediente Abstoßung des Limbustransplantates trotz Immunsuppression häufig noch nicht verhindern.
- Ex vivo auf einer Amnionmembran expandierte Stammzellen: Von Spenderbulbi oder von einem nahen Verwandten wird ein 2x2 mm großes Limbusgewebestück entnommen. Unter Zellkulturbedingungen wird das limbale Epithel auf einer Amnionmembran kultiviert und anschließend auf die Hornhaut und den Limbus des betroffenen Auges transplantiert.
 - In der Studie von Koizumi et al. (2001, EbM III) erhielten alle Patienten eine kontinuierliche Immunsuppression. In dieser retrospektiven Studie (11 Patienten, 13 Augen) befanden sich 2 Patienten mit MMP. Wegen stromaler Narben erfolgte gleichzeitig eine lamelläre Keratoplastik. Innerhalb von 2 Tagen kam es zur Epithelialisierung. Bei einem Patienten waren nach einem Jahr eine Visusbesserung und ein intaktes Epithel vorhanden. Bei dem zweiten Patienten bestand nach 13

Monaten hingegen keine Visusbesserung mehr, aber eine Konjunktivalisierung und Fibrose.

- Die Ergebnisse mit Limbusgewebe von lebenden Verwandten waren in einer anderen Studie nicht besser als die vom Spenderbulbus. Insgesamt waren die Resultate mit einer Epithelisierungsrate von 46,2% nicht besser als bei Verwendung von ALT und AMT (Shimazaki et al. 2002, EbM III).

Entsprechend dem anatomischen Befund des Fornix können diese Verfahren mit einer Fornixrekonstruktion und bei vernarbter Hornhaut auch mit einer lamellären oder perforierenden Keratoplastik kombiniert werden. Die Prognose ist derzeit maßgeblich von der Funktion und dem Überleben der transplantierten Limbuszellen abhängig. Eine kontinuierliche Immunsuppression ist erforderlich.

Kataraktchirurgie

Im Gegensatz zur Kataraktchirurgie bei ansonsten Augengesunden birgt die Kataraktchirurgie bei MMP viele Gefahren. Die Operation sollte in jedem Fall am reizfreien Auge erfolgen. Eine Operation am reizfreien Auge und unter Immunsuppression führte in einer retrospektiven Studie mit 20 Patienten (26 operierte Augen) zu einem mittleren Visusanstieg von 3,5 Snellen-Linien (Sainz de la Maza 1988 EbM III). Bei adäquater perioperativer lokaler und systemischer Immunsuppression konnte die Operation oft komplikationsarm und mit gutem Visusergebnis durchgeführt werden. Bei unzureichender Immunsuppression wurden hingegen gehäuft Hornhautulzerationen beobachtet.

Die Operation kann wegen der engen Lidspalte sehr schwierig sein. Da der Lidsperrerr durch die Bindehautirritation das Risiko für ein entzündliches Rezidiv erhöht und häufig gar nicht in den aufgehobenen Fornix eingesetzt werden kann, sollten die Lider außerhalb der Linea grisea angeschlossen werden. Von einigen Operateuren wird eine Clear Cornea Inzision bevorzugt, andere favorisieren eine sklerokorneale Inzision. Es sollte möglichst eine Kleinschnitt-Inzision ohne Nahtverschluss gewählt werden. Dies wird unterstrichen von der Beobachtung, dass bei 2 von 4 in der ECCE Technik mit längerer Inzision operierten Patienten in der frühen postoperativen Phase eine MMP Progression beobachtet wurde (Geerling und Dart 2000; EbM III). Die intraokulären Schritte können durch die Keratopathie ausgesprochen schwierig sein. Der postoperativ gute initiale Visus ist durch die spätere Progression der Konjunktivitis oder der Keratopathie teilweise wieder verloren gegangen (Geerling et al. 2000, EbM III).

Postoperativ müssen häufige Kontrollen erfolgen, insbesondere hinsichtlich von Hornhautkomplikationen. Es muss besonders auf eine häufige Gabe von Tränenersatzmitteln und auf eine Infektionsprophylaxe geachtet werden. Bei schwerem Sicca Syndrom sollte eine Tarsorrhaphie erwogen werden.

Glaukomchirurgie

Die Zyklophotokoagulation mit dem Diodenlaser ist wegen der geringen Bindehautreizung das Verfahren erster Wahl. Dennoch wurden gelegentlich auch nach der Behandlung schwere

Bindehautreizungen, Limbitis und Epitheldefekte der Hornhaut beobachtet. Auf die Zyklokryokoagulation sollte wegen der starken Bindehautreizung verzichtet werden.

Nach filtrierender Glaukomchirurgie wurden bei MMP Patienten gehäuft Vernarbungen der Filterkissen beobachtet. Nur eines von 4 Augen wies nach Trabekulektomie eine kontrollierte Tensio auf (Tauber et al. 1989, EbM III). Prospektive Studien bei Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliations-Glaukom haben gezeigt, dass die postoperative Tensio durch eine intraoperative adjuvante Mitomycin C Behandlung signifikant reduziert werden kann (Kozobolis et al. 2002; EbM IIB; Neudorfer et al. 2004; EbM IIB), so dass dies für MMP Patienten mit starker Vernarbungstendenz auch relevant sein dürfte (Autorenmeinung, EbM IV). Zum Effekt der tiefen Skleraresektion bei MMP Patienten liegen keine publizierten Erfahrungen vor. Es liegen keine Studien zur Shunt-Implantation bei MMP Patienten vor.

Keratoprothese

Wegen der schlechten Ergebnisse von Keratoplastiken bei MMP-Patienten ist versucht worden, die vernarbte Hornhaut durch eine Keratoprothese zu ersetzen. Typisch ist eine recht hohe Rate früher und später postoperativer Komplikationen bei Verwendung von alloplastischen Haptiken. Insofern kommen nur Patienten mit beidseitiger Erblindung infrage, bei denen ein finales Glaukom oder visuslimitierende Pathologien am hinteren Augenabschnitt ausgeschlossen worden sind. Zu den typischen Komplikationen zählen Kammerwasser-Leckage, Prothesenlockerung, okuläre Hypotonie und Phthisis, Gewebenekrose, Endophthalmitis, sterile Vitritis, retroprothetische Membranbildung, Glaukom und Netzhautablösung. Obschon der Visus unmittelbar nach der Operation zum Teil bemerkenswert angestiegen ist, sank er aufgrund von Komplikationen in den nachfolgenden Monaten rasch. Fast die Hälfte der operierten Augen erblindeten oder mussten später enukleiert werden (Girard et al. 1977 EbM III, Acquavella et al. 1982 EbM III, Kozarky et al. 1987 EbM III). Von den 20 MMP Patienten in einer retrospektiven Studie hatten 2 Jahre nach Keratoprothese 72% und 5 Jahre nach der OP noch 43% ein orientierendes Sehvermögen. Bei Patienten mit chronischer Entzündungsaktivität waren allerdings nach 2 Jahren bereits 76% und nach 5 Jahren alle Patienten erblindet (Yaghouti et al. 2001, EbM III). Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den unterschiedlichen Studien bleibt unklar, welches Operationsverfahren oder Prothese-Design derzeit zu bevorzugen ist. Es wurde jüngst über positive Langzeiterfahrungen mit der Osteo-Odonto-Keratoprothese berichtet (Hille et al. 2005, EbM III).

Literatur

Acquavella JV, Rao GN, Brown AC, Harris JK. Keratoprosthesis. Results, complications and management. *Ophthalmology* 1982; 89: 655-660.

Ahmed AR, Hombal SM. Cicatricial pemphigoid. *Int J Dermatol* 1986; 25: 90-96

Ahmed AR, Foster CS, Zaltas M, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, Yunis EJ. Association of DQw7 (DQB1*0301) with ocular cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11579-11582.

- Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1051-1059
- Aultbrinker EA, Starr MB, Donnenfeld ED. Linear IgA Disease. The ocular manifestations. *Ophthalmology* 1988; 95: 340-343.
- Barabino S, Rolando M, Bentivoglio G, Mingari C, Zanardi S, Bellomo R, Calabria G. Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2003; 110: 474-480.
- Bean SF, Halubar K, Gillett RB. Pemphigus involving the eyes. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1484-1486.
- Bernauer W, Wright P, Dart JK, Leonard I, Lightman S. The conjunctiva in acute and chronic mucous membrane pemphigoid. An immunohistochemical analysis. *Ophthalmology* 1993; 100: 339-346.
- Bhol K, Mohimen A, Neuman R, Yunis J, Foster CS, Yunis EJ, Ahmed AR. Differences in the anti-basement membrane zone antibodies in ocular and pseudoocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res* 1996; 15: 521-532.
- Boulinguez S, Bedane C, Prost C, Bernard P, Labbe L, Bonnetblanc JM. Chronic pemphigoid gestationis: comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology* 2003; 206: 113-119.
- Camisa S, Meisler DM. Immunobullous diseases with ocular involvement. *Dermatol Clin* 1992; 10: 555-570.
- Carrozzo M, Fasano ME, Broccoletti R, Carbone M, Cozzani E, Rendine S, Roggero S, Parodi A, Gandolfo S. HLA-DQB1 alleles in Italian patients with mucous membrane pemphigoid predominantly affecting the oral cavity. *Br. J Dermatol* 2001; 145: 805-808.
- Caux F, Kirtschig G, Lemarchand-Venencie F, Venencie PY, Hoang-Xuan T, Robin H, Dubertret L, Prost C. IgA-epidermolysis bullosa acquisita in a child resulting in blindness. *Br J Dermatol* 1997; 137: 270-275.
- Chan LS, Soong HK, Foster CS, Hammerberg C, Cooper KD. Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome. *JAMA* 1991; 266: 1543-1546.
- Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* 2001; 19: 703-711.
- Chan RY, Bhol K, Tesavibul N, Letko E, Simmons RK, Foster CS, Ahmed AR. The role of antibody to human $\beta 4$ integrin in conjunctival basement membrane separation: possible in vitro model for ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2283-2290.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-9.
- Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, Maus M, Penne RP, Flanagan JC, Laibson PR. Tarsorrhaphy. Clinical experience from a cornea practice. *Cornea* 2001; 20: 787-791.

- Dayan S, Simmons RK, Ahmed AR. Contemporary issues in the diagnosis of oral pemphigoid: a selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 424-430.
- Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, Yunis JJ, Morton ED, Bhol K, Norman R, Alper CA, Good RA, Ahmed R. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8569-8571.
- Doan S, Lerouic JF, Robin H, Prost C, Savoldelli M, Hoang-Xuan T. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with sulfasalazine. *Ophthalmology* 2001; 108: 1565-1568.
- Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, Caronia RM, Kanellopoulos AJ, Sforza PD, D'Aversa G. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106: 72-79.
- Ekong AS, Foster CS, Roque MR. Eye involvement in autoimmune blistering diseases. *Clin Dermatol* 2001; 19: 742-749.
- Elder MJ, Lightman S. The immunological features and pathophysiology of ocular cicatricial pemphigoid. *Eye* 1994; 196-199.
- Elder MJ, Bernauer W. Cryotherapy for trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 769-771.
- Elder MJ, Lightman S, Dart JKG. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 264-266.
- Elder MJ, Dart JKG, Collin R. Inferior retractor plication surgery for lower lid entropion with trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1003-1006 a
- Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 292-296.
- Elder MJ, Collin JRO. Anterior lamellar reposition and grey line split for upper lid entropion in ocular cicatricial pemphigoid. *Eye* 1996; 10: 439-442.
- Elder MJ, Dart JK, Lightman S. Conjunctival fibrosis in ocular cicatricial pemphigoid – the role of cytokines. *Exp Eye Res* 1997; 65: 165-176.
- Fern AI, Jay JL, Young H, McKie R. Dapsone therapy for acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 332-335.
- Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982; 89: 340-353.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527-663.
- Foster CS, Fong LP, Azar D, Kenyon KR. Episodic conjunctival inflammation after Stevens Johnson syndrome. *Ophthalmology* 1988; 95: 453-462.
- Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid. A preliminary study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2136-2143.
- Geerling G, Dart JKG. Management and outcome of cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000, 234: 112-118.
- Girard LJ, Hawkins RS, Nieves R, Borodofsky T, Grant C. Keratoprosthesis: a 12-year follow-up. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83: 252-267.

Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 719-727.

Hall RP. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis: recent advances. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1129-1144.

Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, Lookingbill DP. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1083-1084.

Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen M, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: update and review. *Clin Dermatol* 2001; 19: 712-718.

Hardy KM, Perry HO, Pingree GC. Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 1971; 104: 467-475.

Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 (Suppl 1), S2-11.

Heiligenhaus A, Shore JW, Radin PAD, Foster CS. Long-term results of mucous membrane grafting in ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1993; 100: 1283-1288.

Heiligenhaus A, Dutt J, Foster CS. Histology and immunopathology of systemic lupus erythematosus affecting the conjunctiva. *Eye* 1996; 10: 425-432.

Hille K, Grabner G, Liu C, Colliardo P, Falcinelli G, Taloni M, Falcinelli GC. Standards for modified osteodentokeratoprosthesis (OOKP) surgery according to Strampelli and Falcinelli. *Cornea*, 2005; in print

Hodak E, Kremer I, David M, Hazaz B, Rothem A, Feuermann P, Sandbank M. Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol* 1990; 123: 615-120.

Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, Krachmer JH, Purcell JJ, Lam S, Tessler HH, Sogra J. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea* 1993; 12: 413-419.

Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004; 111: 895-900.

Kanitakis J. Indirect immunofluorescence microscopy for the serological diagnosis of autoimmune blistering skin diseases: a review. *Clin Dermatol* 2001; 19: 614-621.

Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; 40: 553-562.

Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 83-90.

Kirkness CM, Adams GG, Dilliy PN, et al. Botulinum toxin A-induced protective ptosis in corneal disease. *Ophthalmology* 1988; 95: 473-480.

Kiyokawa C, Fujito S, Mori O, Mochizuki M, Hashimoto T. Bullous pemphigoid showing unusual ocular changes. *Br J Dermatol* 1998; 139: 693-696.

Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Sotozona C, Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001; 108: 1569-1574.

- Kozarsky AM Knight SH, Waring GO. Clinical results with a ceramic keratoprosthesis placed through the eyelid. *Ophthalmology* 1987; 94: 904-911.
- Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Tzanakis N, Zacharopoulos I, Pallikaris IG. Primary deep sclerectomy versus primary deep sclerectomy with the use of mitomycin C in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2002; 11: 287-293.
- Kumari S, Bhol KC, Simmons RK, Razzaque MS, Letko E, Foster CS, Ahmed AR. Identification of ocular cicatricial pemphigoid antibody binding site(s) in human β 4 integrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 379-385.
- Lam S, Stone MS, Goeken JA, Masicotte SJ, Smith AC, Folberg R, Krachmer JH. Paraneoplastic pemphigus, cicatricial conjunctivitis and acanthosis nigrans with pachydermatoglyphy in a patient with bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 108-113.
- Lazarova Z, Sitaru C, Zillikens D, Yancey KB. Comparative analysis of methods for detection of anti-laminin 5 autoantibodies in patients with anti-epiligrin cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 886-892.
- Leonard JN, Hobday CM, Haffenden GP, Griffiths CEM, Powles AV, Wright P, Fry L. Immunofluorescent studies in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988; 118: 209-217.
- Letko E, Bhol K, Foster CS, Ahmed RA. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A correlation with disease activity. A preliminary study. *Curr Eye Res* 2000; 21: 646-654.
- Letko E, Ahmed AR, Foster CS. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with tacrolimus (FK 506). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 441-444.
- 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: 659-663.
- Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahemd AR. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004; 111: 303-310.
- Lever WF. Pemphigus and pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 2-31.
- Leverkus M, Bhol K, Hirako Y, Pas H, Sitaru C, Baier G, Brocker EB, Jonkman MF, Ahmed AR, Zillikens D. Cicatricial pemphigoid with circulating autoantibodies to beta4 integrin, bullous pemphigoid 180 and bullous pemphigoid 230. *Br J Dermatol* 2001; 145: 998-1004.
- McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 796-801.
- Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, Camisa C, Wander AH. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 621-624.
- Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, Ahmed AR, Foster CS. The effect of treatment and its related side effect in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2002; 109: 111-118.
- Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981; 88: 95-100.

- Mondino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 453-459.
- Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology* 1990; 97: 939-952.
- Naumann GOH, Lang GK, Rummelt V, Wiegand ME. Autologous nasal mucosa transplantation in severe bilateral conjunctival mucus deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1990; 97: 1011-1017.
- Neudorfer M, Sadetzki S, Anisimova S, Geyer O. Nonpenetrating deep sclerectomy with use of adjunctive mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35: 6-12.
- Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991; 98: 858-862.
- Nobe JR, Moura BT, Robin JB, Smith RE. Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforations. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 939-941.
- Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesodovs K, Reynolds A, Gridges LR, Burr J, Steward O, Quereshi S. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomized controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 647-652.
- Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 272-276.
- Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1188-1197.
- Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Dutt FE, Foster CS. Increasing the diagnostic yield of conjunctival biopsy in patients with suspected ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1995; 102: 1158-1163.
- Pouliquen Y, Patey A, Foster CS. Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. *Ophthalmology* 1986; 93: 775-781.
- Reacher MH, Munoz B, Alghassany A, Daar AS, Elbualy M, Taylor HR. A controlled trial of surgery for trachomatous trichiasis of the upper lid. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 667-674.
- Reinhard T, Reis A, Mayweg S, Oberhuber H, Mathis G, Sundmacher R. Lokales FK 506 bei entzündlichen Erkrankungen von Hornhaut und Bindehaut. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2002; 219: 125-131.
- Reis A, Reinhard T, Sundmacher R, Althaus C, Voiculescu A, Kutkuhn B. Mycophenolate mofetil in ocular immunological disorders. A survey of the literature and 3 case reports. *Klin Monatsbl Augenheilk*. 1998; 213: 257-261.
- Rice BA, Foster CS. Immunopathology of cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. *Ophthalmology* 1990; 97: 1476-1483.
- Rogers RS, Seehafer JR, Perry O. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 215-223.
- Sainz de la Maza M, Tauber J, Foster CS. Cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1988; 95: 481-486.

Sami N, Letko E, Androudi S, Daous Y, Foster CS. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular cicatricial pemphigoid. A long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111: 1380-1382.

Secchi AG, Tognon MS. Intraoperative mitomycin C in the treatment of cicatricial obliterations of conjunctival fornices. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 728-730.

Setterfield J, Theron J, Vaughan RW, Welsh KI, Mallon E, Wojnarowska F, Chalcombe SJ, Black MM. Mucous membrane pemphigoid: HLA-DBQ1*0301 is associated with all clinical sites of involvement and may be linked to antibasement membrane IgG production. *Br J Dermatol* 2001; 145: 406-414.

Situra C, Goebeler M, Zillikens D. Bullöse Autoimmundermatosen (I): Pathogenese und Diagnostik. *JDDG, Band 2, S.123-139.*

Shimazaki J, Aiba M, Goto E, Kato N, Shimmura S, Tsobuta K. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002; 109: 1285-1290.

Shore JW, Foster CS, Westfall CT, Rubin PAD. Results of buccal mucosal grafting for patients with medically controlled ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1992; 99: 383-395.

Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, Ti SE, Goto E, Feuer WJ, Tseng SCG. Long-term outcome of keratolimbal allograft with and without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002; 109: 1159-1166.

Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, Tseng SCG. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology* 2002; 109: 694-703b.

Solomon A, Espana EM, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. *Ophthalmology* 2003; 110: 93-100.

Tauber J, Melamed S, Foster CS. Glaucoma in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1989; 96: 33-37.

Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991; 10: 185-195.

Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1992; 5: 446-451.

Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 45-52.

Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J, Theaker E. An open clinical trial of sulphamethoxypyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br. J Dermatol* 2000; 143: 117-126.

Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, Livir-Rallatos C, Foster CS, Ahmend AR. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14714-14719.

Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 38-52.

- Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999; 106: 1984-1989.
- Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inue H, Saito I, Shimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-395.
- Tugal-Tutkun I, Akova YA, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival diseases. *Ophthalmology* 1995; 102: 576-585.
- Venning VA, Frith PA, Bron AJ, Millard PR, Wojnarowska F. Mucosal involvement in bullous and cicatricial pemphigoid. A clinical and immunopathological study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 7-15.
- Wood JR, Anderson RL. Complications of cryosurgery. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 460-463.
- Yaghouti F, Nouri M, Abad JC, Power WJ, Doane MG, Dohlman CH. Keratoprosthesis: preoperative prognostic categories. *Cornea* 2001; 20: 19-23.
- Yunis JJ, Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, Deulofeut R, Rodriguez A, Foster CS, Marcus-Bagley D, Good RA, Ahmed AR. Common major histocompatibility complex II markers in clinical variants of cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7747-7751.
- Zierhut M, Thiel HJ, Weidle EG, Steuhl KP, Sonnichsen K, Schaumburg-Lever G. Ocular involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 398-401.
- Zurdel J, Aboalchamat B, Zierhut M, Stübinger N, Bialasiewicz A, Engelmann K. Erste klinische Erfahrungen mit Mycophenolatmofetil bei der immunsuppressiven Therapie des okulären Pemphigoides. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2001; 218: 222-228.

Tabelle 1:

Einteilung der Evidenzstärke von Studien

Evidenz-Typ nach der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität (äzq)

Stufe	Evidenz aufgrund:
I a	von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
I b	mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
II a	mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
II b	mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
IV	von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Tabelle 2:

Ursachen vernarbender Konjunktivitis

- Chemisch-toxisch: Verätzungen, Hitze, ionisierende Strahlung, Medikamente
- infektiös: Corynebacterium diphtheriae, Adenovirus, Trachom
- bullöse Autoimmunerkrankungen: Schleimhautpemphigoid (MMP), Epidermolysis bullosa acquisita, lineare IgA Dermatose, paraneoplastischer Pemphigus
- Spektrum des Erythema exsudativum multiforme / Stevens Johnson Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse (TEN; früher Lyell Syndrom)
- Sonstige Hauterkrankungen: Atopie, Rosazea, Lichen planus, dystrophe Formen der Epidermolysis bullosa hereditaria, seltene Ichthyosen
- Sonstige Autoimmun- / Allgemeinerkrankungen: systemischer Lupus erythematosus, progressive systemische Sklerodermie, Sjögren Syndrom, entzündliche Darmerkrankungen, Graft-versus-host disease, Sarkoidose
- Pseudokonjunktivitiden – Maskierungssyndrome: Lymphome, Plattenepithelkarzinom, Mukoepidermoides Karzinom, Talgdrüsenkarzinom, Paraneoplastischer Pemphigus

- Legenden der Abbildungen

Abb. 1 MMP, Stadium I nach Foster, subkonjunktivale Vernarbung und Fibrosierung

Abb. 2 MMP, Stadium II nach Foster, Fornixverkürzung

Abb. 3. MMP, Stadium III nach Foster, Symblepharonbildung

Abb. 4. MMP, Stadium IV nach Foster, Ankyloblepharonbildung, eingemauerter Bulbus