

***Leitlinienreport für die Leitlinienerstellung „Diagnostik und Therapie der chronischen Graft- versus-Host Erkrankung“ von DOG und BVA, AWMF-Register-Nr. 045-017***

siehe <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation/klassifikation>:

Die Leitlinie war primär als S2e-Leitlinie geplant, wird final jedoch als S1 Handlungsempfehlungen publiziert.

***Abkürzungsverzeichnis***

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

ROG: Deutsche Retinologische Gesellschaft

BVA: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands

LL: Leitlinie

GvHD: graft versus host disease

NPG: Nominaler Gruppenprozess

DELBI = Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (PDF-Datei)

DBSV: Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband

***Hintergrund und Ausgangslage zur Erstellung der Leitlinie***

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche (s.u.), ergänzt durch ausgewählte Literatur (Expertenempfehlung). Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte entsprechend den Vorgaben der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html>): „Die Graduierung der Empfehlungen basierte auf der identifizierten Evidenz, der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und schließt damit auch explizit subjektiv wertende Elemente ein. Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgraduierung wurde neben der zugrunde liegenden Evidenz konkret die folgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem

- Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen.“

Die Empfehlungsgraduierung wurde sprachlich ausgedrückt (soll/soll nicht=starke Empfehlung, sollte/sollte nicht= Empfehlung, kann erwogen/kann verzichtet werden = offene Empfehlung).

Das Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [3] bietet zur Vergabe von Empfehlungsgraduierungen ein Schema zur Graduierung der Evidenz an ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)).

**Tabelle 1 : Evidenzgraduierung nach SIGN**

Grad	Beschreibung Evidenzgraduierung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Berücksichtigt wurde zudem das DELBI-Instrument Domäne 3 (Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung, Kriterium 11: Berücksichtigung von gesundheitlichem Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen, Kriterium 12: Begründung der angegebenen Empfehlungsgrade).

### Instrumente zur Bewertung der methodischen Qualität

Zur Bewertung der methodischen Qualität von Leitlinien wurde das Instrument AGREE II = „Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation“ eingesetzt: Brouwers, M. C. et al., 2010, „AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care“. Dies Dokument liegt mittlerweile auch in einer deutschen Übersetzung des IQWiG vor: [https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE\\_II\\_German-Version.pdf](https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2014/03/AGREE_II_German-Version.pdf).

Als Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde das AMSTAR Instrument eingesetzt (Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al, *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, 2017, BMJ, 358).

Bei der Entscheidung, ob die im Rahmen der Literatursuche oder basierend auf dem Expertenkonsens gefundene Literatur in die Leitlinie eingingen, spielten als inhaltlichen Kriterien der Bezug zur Augenheilkunde und die Aktualität eine Rolle.

### **Zusammenhang zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgraduierung**

Die Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) spiegelt die Belastbarkeit der Studienergebnisse wider und damit das Ausmaß an Sicherheit bzw. Unsicherheit des Wissens.

Die Darlegung der Empfehlungsgraduierung ist Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter bzw. unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen und drückt die Einschätzung der Leitliniengruppe aus, wie eine Maßnahme generell aufgrund von Evidenz und klinischer Erfahrung sowie kriteriengestützter Abwägung von Nutzen und Risiken empfohlen werden kann.

### **Empfehlungsgraduierung:**

- (↑↑/↓↓): „Soll/ soll-nicht“-Empfehlung
- (↑/↓): „Sollte/ sollte-nicht“-Empfehlung
- (↔): „Kann“-Empfehlung

### **Adressaten und Anwendungsbereich**

Die Leitlinie richtet sich an Augenärzte, die Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung des Auges behandeln und betreuen, und dient zur Information für Angehörige weiterer Berufsgruppen, die Patienten mit GvHD betreuen

Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst sowohl die ambulante als auch die stationäre Versorgung.

Weitere Adressaten zur Information sind medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Landesebene, Kostenträger sowie die Öffentlichkeit.

Ziel war es, eine einheitliche, aktuelle und qualitativ hochwertige Versorgung der Patienten auf der Basis der Literatur zu erarbeiten. Dabei wurden folgende Ziele angestrebt: Verbesserung der Versorgung der Patienten, Berücksichtigung des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin zum Thema Verätzung, Festlegung von sinnvoller Diagnostik und Erarbeitung einer Therapieempfehlung.

### **Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Die Leitliniengruppe umfasst die Autoren aus den Fachgesellschaften DOG und BVA:

Prof. Philipp Steven (federführend) (DOG)

Prof. Bernd Bertram (Moderator) (DOG, BVA)

Dr. Daniela Claessens (Literaturrecherche, Leitlinienreport) (DOG, BVA)

Prof. Claus Cursiefen (DOG, BVA)

Prof. Philipp Eberwein (DOG, BVA)  
 PD Tina Dietrich-Ntoukas (DOG)  
 Prof. Berthold Seitz (DOG, BVA)  
 PD Constantin Uhlig (DOG)  
 PD Henrike Westekemper (DOG)  
 Angelika Ostrowski (Patientenvertreterin) (DBSV)

**Methodik**

**Literatursuche**

Die Beurteilung der Studien erfolgte nach dem Studiendesign, der Qualität der Ausführung und der Auswertung. Die Studien wurden bewertet und daraus die Kernaussagen abgeleitet.

**Systematische Suche nach Quelleitlinien**

**American Academy of Ophthalmology** ([www.aao.org](http://www.aao.org)): „Ocular Graft-vs.-Host Disease: The Downside of Success“: ein von Peggy Denny (Senior Editor) zu einem Artikel zusammengefasstes Interview mit Reza Dana, MD. Dieser Beitrag wurde nicht aufgenommen aufgrund des Evidenzgrades 4 nach SIGN.

**Guidelines International Network "G-I-N"** (<http://www.g-i-n.net>): die Suche „ocular graft versus host disease“ ergab 0 Treffer, die Suche „graft versus host disease“ ergab 4 Treffer.

Title	Organisation	Type	Date	Relevant Countries	Publication Status	Übernahme in die Leitlinie+ Grund
Dignan, F.L., et al., <i>Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease</i> . Br J Haematol, 2012. 158(1): p. 62-78. British Committee for Standards in Haematology. British Society of Blood and Marrow Transplantation. NGC:009106	AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality	Guideline Clearing Report	Jul 01, 2012	United Kingdom	Published	Eingang in die Leitlinie wg. Empfehlungen für die augenärztliche Behandlung

<p>Bredeson, C., et al., <i>Extracorporeal photopheresis in the management of graft-versus-host disease.</i> Curr Oncol, 2014. 21(2): p. e310-25. Program in Evidence-based Care. NGC:010034</p>	<p>AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality</p>	<p>Guideline Clearing Report</p>	<p>Aug 29, 2013</p>	<p>Canada</p>	<p>Published</p>	<p>kein Eingang in die Leitlinie wg. nicht-ophthalmologischem Thema: „Is there a benefit associated with the use of extracorporeal photopheresis (ecp) compared with other treatment options for patients who have received allogeneic stem-cell transplantation?“</p>
<p>Dignan, F.L., et al., <i>Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease.</i> Br J Haematol, 2012. 158(1): p. 46-61.. British Committee for Standards in Haematology. British Society of Blood and Marrow Transplantation. NGC:009104</p>	<p>AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality</p>	<p>Guideline Clearing Report</p>	<p>Jul 01, 2012</p>	<p>United Kingdom</p>	<p>Published</p>	<p>kein Eingang in die Leitlinie wg. nicht-ophthalmologischem Thema: “This guideline includes recommendations for the diagnosis and staging of chronic GvHD as well as primary treatment and options for patients with steroid-refractory disease.”</p>

Dignan, F.L., et al., <i>Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease.</i> Br J Haematol, 2012. 158(1): p. 30-45. British Committee for Standards in Haematology. British Society of Blood and Marrow Transplantation. NGC:009103	AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality	Guideline Clearing Report	Jul 01, 2012	United Kingdom	Published	Kein Eingang in die Leitlinie wg. Beschränkung der Literatursuche bis 17.06.2011
--	---	---------------------------	--------------	----------------	-----------	--

**NGC** (National Guidelines Clearinghouse, [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)): die Suche nach „ocular graft versus host disease“, ergab 0 Treffer.

Die Suche nach „graft versus host disease“ ergab 2 Treffer, die wegen fehlender Relevanz für die Ophthalmologie in der vorliegenden Leitlinie keine Berücksichtigung fanden.

1. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. British Society for Haematology Guidelines, Guideline Summary, NGC:009204, 2012 Jun
2. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents., North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

### **Guidelines der American Academy of Ophthalmology**

Die Suche nach einer Guideline der American Academy of Ophthalmology ergab 2 Treffer:

Dignan, F.L., et al., *Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease.* Br J Haematol, 2012. **158**(1): p. 46-61

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.

Beide Publikationen wurden bereits in der obigen Suche gefunden und fanden s. Tabelle keine Berücksichtigung in der vorliegenden Leitlinie.

### **Cochrane Library**

Die Suche im Zeitraum vom 18.12.17 bis 29.12.17 und erneut am 04.03.19 nach dem Schlagwort „ocular graft versus host disease“ ergab in der Datenbank der Cochrane Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) 2017 5 Treffer 7-10].

1. Thymosin beta4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial, Sosne G, Dunn SP and Kim C, Cornea, 2015, 34(5), 491, Online Publication Date: 2015
2. Scleral lenses for severe chronic GvHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC, Magro L, Gauthier J, Richet M, Robin M, Nguyen S, Suarez F,

Dalle J-H , Fagot T , Huynh A , Rubio M-T , Oumadely R , Vigouroux S , Milpied N , Delcampe A and Yakoub-Agha I , Bone marrow transplantation, 2017, (no pagination)

3. Sclero-corneal lenses safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with refractory ocular GVHD: a study on behalf of the SFGM-TC, Magro L , Delcampe A , Robin M , N'gyen S , Huynh A , Rubio MT , Suarez F , Vigouroux S and Yakoub-Agha I , Haematologica. Conference: 21st congress of the european hematology association. Denmark, 2016, 101, 621

4. Prospective, Randomized, Double- Masked Clinical Trial Comparing Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus vs. Methylprednisolone for Ocular Graft-Versus-Host Disease, Saboo US , Abud T , Amparo F , Ciolino JB , Hamrah P and Dana R ,Investigative ophthalmology and visual science. Conference: 2015 annual meeting of the association for research in vision and ophthalmology, ARVO 2015. United States, 2015, 56(7), 303

5. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. Ervin, A.M., A. Law, and A.D. Pucker, Br J Ophthalmol, 2019. 103(3): p. 301-306.

Wegen Thema wurde ausgeschlossen: Infectious Complications of Novel Multiple Sclerosis Therapies, Levin SN and Kaplan TB,Current infectious disease reports, 2017, 19(2) (Thema multiple Sklerose).

Es erfolgte vom 18.12.17 bis 29.12.17 eine systematische Literaturrecherche zum Thema Diagnostik und Therapie der chronischen Graft- versus-Host Erkrankung unter Berücksichtigung der PRISMA Kriterien [11].

Als Publikationssprachen wurde Englisch und Deutsch berücksichtigt. Die PUBMED -Suche erfolgte mit den in der Tabelle aufgeführten Stichwörtern. Es wurde die Literatur je nach Aspekt ab 1998 berücksichtigt. Es erfolgte eine Plausibilitäts- und Vollständigkeitsüberprüfung der Literaturrecherche durch ein 4-Augen Prinzip.

## **Literatursuche**

### **1. Ocular and GVHD(als Abkürzung und ausgeschrieben): Guidelines, Metaanalysen, Consensus Paper; Cochrane (ab 2010)**

1.1 Ocular + GVHD + Guideline: 0 Treffer

1.2 Ocular + graft versus host disease + Guideline: 1 Treffer [12]

1.3 Ocular + GVHD + meta analysis: 0 Treffer

1.4 Ocular + graft versus host disease + meta analysis: 1 Treffer: Keane, M., Coster, D., Ziaei, M., Williams, K., Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus, 2014, Cochrane Database Syst Rev. Ausgeschlossen wegen Thema Keratokonus

1.5 Ocular + GVHD + Consus Paper: 0 Treffer

1.6 Ocular + graft versus host disease + Consus Paper: 0 Treffer

1.7 Ocular + GVHD + Cochrane: 0 Treffer

1.8 Ocular + graft versus host disease + Cochrane: 0 Treffer

**2. GVHD (als Abkürzung und ausgeschrieben) and eye: Guidelines, Metaanalysen, ConsusPaper; Cochrane (ab 2010)**

3. ((GVHD[MeSH Terms]) AND eye) AND Guideline[Publication Type]: 0 Treffer
4. ((graft versus host disease[MeSH Terms]) AND eye) AND guideline[Publication Type]: 0 Treffer
5. ((GVHD[MeSH Terms]) AND eye) AND metaanalysis[Publication Type] : 0 Treffer
6. ((graft versus host disease[MeSH Terms]) AND eye) AND metaanalysis[Publication Type] : 0 Treffer
7. ((GVHD[MeSH Terms]) AND eye) AND Consensus Paper[Publication Type] : 0 Treffer
8. ((graft versus host disease[MeSH Terms]) AND eye) AND Consensus Paper[Publication Type] : 0 Treffer
9. ((GVHD[MeSH Terms]) AND eye) AND Cochrane[Publication Type] : 0 Treffer
10. ((graft versus host disease[MeSH Terms]) AND eye) AND Cochrane[Publication Type] : 0 Treffer

**3. ((GVHD) AND eye) AND ...**

- 3.1. ((GVHD) AND eye) AND Artificial tears: 5 Treffer [13-16], davon wurde wg. Publikationsjahr 1994 ausgeschlossen: Corneal ulcer in chronic graft-versus-host disease: treatment with collagen shields], Spraul CW, Lang GE, Lang GK., Klin Monbl Augenheilkd. 1994 Sep;205(3):161-6.
  - 3.1.1. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study., Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, Holtick U, Engel L, Radojska S, Petrescu-Jipa VM, Scheid C, Hallek M, Gathof B, Cursiefen C, Steven P., Br J Ophthalmol. 2017 Mar;101(3):322-326. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307666. Epub 2016 Jun 6.
  - 3.1.2. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD., Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, Cervio M, Antoniazzi ER, Perotti C., Bone Marrow Transplant. 2012 Dec;47(12):1558-63. doi: 10.1038/bmt.2012.64. Epub 2012 Apr 23.
  - 3.1.3. Current insights into ocular graft-versus-host disease., Riemens A, te Boome L, Imhof S, Kuball J, Rothova A., Curr Opin Ophthalmol. 2010 Nov;21(6):485-94. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833eab64. Review.
  - 3.1.4. Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD., Ogawa Y, Dogru M, Uchino M, Tatematsu Y, Kamoi M, Yamamoto Y, Ogawa J, Ishida R, Kaido M, Hara S, Matsumoto Y, Kawakita T, Okamoto S, Tsubota K., Bone Marrow Transplant. 2010 Mar;45(3):565-9. doi: 10.1038/bmt.2009.173. Epub 2009 Jul 27.



**b ((GVHD) AND eye) AND artificial tears: 1 Treffer zusätzlich zur Suche**

- 3.1.5. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops., Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, Vazquez A, Diaz-Llopis M., J Ocul Pharmacol Ther. 2013 Oct;29(8):776-83. doi: 10.1089/jop.2012.0265. Epub 2013 Aug 15.

**a ((GVHD) AND eye) AND contact lens: 9 Treffer[17-23], davon waren 2 bereits in obigen Suchen gefunden worden.**

- 3.1.6. Single-Center Retrospective Study on Meibomian Gland Loss in Patients With Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease. Que L, Zhang X, Li M. Eye Contact Lens. 2017 Nov
- 3.1.7. PROSE Treatment for Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease as a Clinical Network Expands. DeLoss KS, Le HG, Gire A, Chiu GB, Jacobs DS, Carrasquillo KG. Eye Contact Lens. 2016 Jul;42(4):262-6.
- 3.1.8. Ocular Graft-Versus-Host Disease: A Review. Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, Shen JF, Schornack MM. Eye Contact Lens. 2015 Sep;41(5):256-61
- 3.1.9. Bandage Soft Contact Lenses for **Ocular** Graft-versus-Host Disease. Inamoto Y, Sun YC, Flowers ME, Carpenter PA, Martin PJ, Li P, Wang R, Chai X, Storer BE, Shen TT, Lee SJ. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Nov;21(11):2002-7.
- 3.1.10. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 May;251(5):1257-66.

Ausgeschlossen wurden, da bereits in einer der obigen Suchen gefunden:

Current insights into ocular graft-versus-host disease. Riemens A, te Boome L, Imhof S, Kuball J, Rothova A. Curr Opin Ophthalmol. 2010 Nov;21(6):485-94..

Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease. Takahide K, Parker PM, Wu M, Hwang WY, Carpenter PA, Moravec C, Stehr B, Martin PJ, Rosenthal P, Forman SJ, Flowers ME. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Sep;13(9):1016-21. Epub 2007 Jul 20.

Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease. Russo PA, Bouchard CS, Galasso JM. Eye Contact Lens. 2007 May;33(3):144-7.

Ausgeschlossen wurde wegen Publikationsjahr 1983: [Ocular manifestations of graft-vs-host disease](#), Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR, Santos GW, Ophthalmology. 1983 Jan;90(1):4-13.

**3.2.b ((GVHD) AND eye) AND contact lens:** keine zusätzlichen Treffer im Vergleich zur Suche

**3.3.a Ocular GVHD and PROSE: 2 Treffer[18, 24]**

PROSE Treatment for Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease as a Clinical Network Expands. DeLoss KS, Le HG, Gire A, Chiu GB, Jacobs DS, Carrasquillo KG. Eye Contact Lens. 2016 Jul;42(4):262-6.

Ocular manifestations of graft-versus-host disease. Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M., Saudi J Ophthalmol. 2013 Jul;27(3):215-22. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.007.

**3.3.b ((GVHD) and eye) and PROSE:** keine zusätzlichen Treffer im Vergleich zur Suche  
3.3.a

**3.4.a (Ocular GVHD) AND scleral lens:** 4 Treffer, davon war 1 nicht in den obigen Suchen enthalten [25]:

Ocular graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. Johnson NL., Clin J Oncol Nurs. 2013 Dec;17(6):621-6. doi: 10.1188/13.CJON.621-626.

**3.4.b ((GVHD) AND eye) AND scleral lens :** keine zusätzlichen Treffer im Vergleich zur Suche

**3.5.a (Ocular GVHD) AND Steroids:** 13 Treffer, 2 davon wurden bereits bei obigen Suchen gefunden.

1 japanischer Artikel wurde ausgeschlossen: Bone marrow transplantation-associated thrombotic microangiopathy manifested by visual disturbance. Nakai K, Tajima K, Kishimoto Y et al, Rinsho Ketsueki. 2000 Jan;41(1):25-31.

1 Fallbericht wurde ausgeschlossen:

Pseudotumor cerebri after allogeneic bone marrow transplant associated with cyclosporine a use for graft-versus-host disease prophylaxis. Somech R, Doyle J. J Pediatr Hematol Oncol. 2007 Jan;29(1):66-8.

1 Publikation aus 1989 wurde ausgeschlossen:

Ocular complications of bone marrow transplantation. Livesey SJ, Holmes JA, Whittaker JA. Eye (Lond). 1989;3 ( Pt 3):271-6.

8 wurden nicht durch die obigen Suchen gefunden und durch die Experten eingebracht [26-33]:

A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease., Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlman TH, Ciolino JB, Hamrah P, Dana R. Ophthalmology. 2016 Jul;123(7):1449-57. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.044. Epub 2016 Apr 13.

Impact of Ocular Chronic Graft-versus-Host Disease on Quality of Life. Sun YC, Chai X, Inamoto Y, Pidala J, Martin PJ, Flowers ME, Shen TT, Lee SJ, Jagasia M., Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Sep;21(9):1687-91. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.020. Epub 2015 May 30.

Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Olsson M, Winiarski J. Acta Ophthalmol Scand. 2007 Nov;85(7):724-33. Epub 2007 Aug 28.

Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, Wayne AS, Pavletic SZ, Bishop MR, Childs R, Barrett AJ, Csaky KG. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(10):1031-5.

Phacoemulsification in patients after allogeneic bone marrow transplantation. Balaram M, Dana MR. Ophthalmology. 2001 Sep;108(9):1682-7.

Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids. Ogawa Y, Okamoto S, Kuwana M, Mori T, Watanabe R, Nakajima T, Yamada M, Mashima Y, Tsubota K, Oguchi Y. Cornea. 2001 May;20(4):430-4.

Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Hönigsmann H, Ciofica M, Knobler RM. Blood. 1998 Nov 1;92(9):3098-104.

The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, Kellaway J, Przepiorka D. Bone Marrow Transplant. 1998 Jul;22(2):147-51.

**3.5.b** ((GVHD) AND eye) AND Steroids: 16 Treffer [34-37], davon waren 4 in obigen Suchen nicht gefunden worden:

Ofatumumab in combination with glucocorticoids for primary therapy of chronic graft-versus-host disease: phase I trial results. Pidala J, Kim J, Betts BC, Alsina M, Ayala E, Fernandez HF, Field T, Kharfan-Dabaja MA, Locke FL, Mishra A, Nishihori T, Ochoa-Bayona L, Perez L, Riches M, Anasetti C. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jun;21(6):1074-82

Promising cellular therapeutics for prevention or management of graft-versus-host disease (a review). McGuirk JP, Weiss ML. Placenta. 2011 Oct;32 Suppl 4:S304-10.

Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, Harada M. Int J Hematol. 2009 Sep;90(2):253-60

Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, Donato M, Champlin R. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Jan;12(1 Suppl 2):37-40.

Wegen eines nicht- ophthalmologischen Themas wurde ausgeschlossen:

Chronic graft-versus-host disease of the liver: presentation as an acute hepatitis. Strasser SI, Shulman HM, Flowers ME, Reddy R, Margolis DA, Prumbaum M, Seropian SE, McDonald GB. Hepatology. 2000 Dec;32(6):1265-71.

Ein Fallbericht wurde ausgeschlossen:

Blockade of acute grade IV skin and eye graft-versus-host disease by anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody in genotypical bone marrow transplantation setting. Ozşahin

H, Tuchschnid P, Lauener R, Waldvogel K, Nadal D, Seger RA. Turk J Pediatr. 1998 Apr-Jun;40(2):231-5.

**3.6.a** (ocular GVHD) AND Cyclosporine: 18 Treffer, davon wurden 6 ausgeschlossen, 6 waren in obigen Suchen nicht enthalten [38-43]:

Ocular graft-versus-host disease. Hessen M, Akpek EK. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Oct;12(5):540-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e328357b4b9. Review.

Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, Nepp J, Lawitschka A, Heiligenhaus A, Seitz B, Messmer EM, Meyer-ter-Vehn T, Basara N, Greinix H, Datiles MB, Lee SJ, Pavletic SZ, Wolff D. Cornea. 2012 Mar;31(3):299-310

Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, Ayas M, Chaudhri N, Al-Sharif F, Al-Zahrani H, Mohammed SY, Nassar A, Aljurf M. Ophthalmology. 2009 Sep;116(9):1624-9

Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, Okada N, Igarashi A, Kujira A, Fujishima H, Okamoto S, Shimazaki J, Tsubota K. Bone Marrow Transplant. 2008 Feb;41(3):293-302. Epub 2007 Nov 5.

Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Cornea. 2006 Jul;25(6):635-8.

Ocular findings in allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. Kerty E, Vigander K, Flage T, Brinch L. Ophthalmology. 1999 Jul;106(7):1334-8.

2 Publikationen vor 1998 wurden ausgeschlossen:

Late ocular complications after bone marrow transplantation. Tichelli A. Nouv Rev Fr Hematol. 1994;36 Suppl 1:S79-82. Review.

The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R. Arch Ophthalmol. 1989 Sep;107(9):1343-8.

2 Publikationen in französischer bzw. japanischer Sprache wurden ausgeschlossen:

Ocular graft-versus-host disease: An often misdiagnosed etiology of dry eye syndrome. Moyal L, Adam R, Akesbi J, Rodallec FT, Nordmann JP. J Fr Ophtalmol. 2017 Feb;40(2):122-125. doi: 10.1016/j.jfo.2016.08.012. Epub 2017 Jan 18

Bone marrow transplantation-associated thrombotic microangiopathy manifested by visual disturbance. Nakai K, Tajima K, Kishimoto Y, Katsura K, Kawamura M, Yamamoto Y, Hanada M, Zen K, Amakawa R, Fujimoto M, Fukuhara S. Rinsho Ketsueki. 2000 Jan;41(1):25-31

1 Ausschluss erfolgte, da ein Tiermodell beschrieben wurde:

A Canine Model of Chronic Graft-versus-Host Disease. Graves SS, Rezvani A, Sale G, Stone D, Parker M, Rosinski S, Spector M, Swearingen B, Kean L, Storb R. Biol Blood

Marrow Transplant. 2017 Mar;23(3):420-427. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.12.629. Epub 2016 Dec 21.

2 Ausschlüsse erfolgten wegen Fokus, der nicht mit dem Thema dieser Leitlinie übereinstimmte:

Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Blaise D; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Blood. 2002 Nov 1;100(9):3128-34.

Pseudotumor cerebri after allogeneic bone marrow transplant associated with cyclosporine a use for graft-versus-host disease prophylaxis. Somech R, Doyle J. J Pediatr Hematol Oncol. 2007 Jan;29(1):66-

**3.6 b** ((GVHD) AND eye) AND cyclosporine: 22 Treffer [44-48], 11 davon wurden bereits bei obigen Suchen gefunden

Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, Okada N, Igarashi A, Kujira A, Fujishima H, Okamoto S, Shimazaki J, Tsubota K. Bone Marrow Transplant. 2008 Feb;41(3):293-302. Epub 2007 Nov 5.

Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation. Hamad N, Shanavas M, Michelis FV, Uhm J, Gupta V, Seftel M, Kuruvilla J, Lipton JH, Messner HA, Kim DD. Am J Hematol. 2015 May;90(5):392-9. doi: 10.1002/ajh.23955.

Chronic graft-versus-host disease and late effects after hematopoietic stem cell transplantation. Sanders JE., Int J Hematol. 2002 Aug;76 Suppl 2:15-28. Review.

Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordigoni P, Cahn JY, Boiron JM, Blaise D; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Blood. 2002 Nov 1;100(9):3128-34.

Late ocular complications after bone marrow transplantation. Tichelli A. Nouv Rev Fr Hematol. 1994;36 Suppl 1:S79-82. Review.

Ausgeschlossen wurden 2 Publikationen wegen Sprache:

Ocular graft-versus-host disease: An often misdiagnosed etiology of dry eye syndrome, Moyal L, Adam R, Akesbi J, Rodallec FT, Nordmann JP. J Fr Ophtalmol. 2017 Feb;40(2):122-125. doi: 10.1016/j.jfo.2016.08.012. Epub 2017 Jan 18. French.

Severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) which was successfully treated with supportive therapy, but subsequently developed late-recurrence, Matsuoka S, Okamoto S, Ishida A, Wakui M, Watanabe R, Moriki T, Ikeda Y, Hirabayashi N. Rinsho Ketsueki. 1998 Feb;39(2):139-45. Japanese.

Bei 3 Publikationen erfolgte ein Ausschluss wg. Fallbericht:

Topical cyclosporine-A in dry eye associated with chronic graft versus host disease. Kurt RA, Yalçindag N, Atilla H, Arat M., *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2009 Fall-Winter;41(3-4):166-9.

Bilateral uveitis manifesting as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Wertheim M, Rosenbaum JT. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Sep-Oct;13(5):403-4.

Central serous chorioretinopathy after bone marrow transplantation. Fawzi AA, Cunningham ET Jr. *Am J Ophthalmol*. 2001 Jun;131(6):804-5.

Ausschluss, da Publikation vor 1998:

The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R. *Arch Ophthalmol*. 1989 Sep;107(9):1343-8.

**3.7.a** (ocular GVHD) AND tacrolimus: 8 Treffer [49-51], 5 waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, Kim TI, Kim EK, Seo KY. *Am J Ophthalmol*. 2015 Mar;159(3):519-27.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.035. Epub 2014 Dec 9.

Therapeutic effect of 0.03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. Ryu EH, Kim JM, Laddha PM, Chung ES, Chung TY. *Korean J Ophthalmol*. 2012 Aug;26(4):241-7. doi: 10.3341/kjo.2012.26.4.241. Epub 2012 Jul 24.

Topical 0.03% tacrolimus ointment in the management of ocular surface inflammation in chronic GVHD. Tam PM, Young AL, Cheng LL, Lam PT. *Bone Marrow Transplant*. 2010 May;45(5):957-8. doi: 10.1038/bmt.2009.249. Epub 2009 Oct 5.

**3.7.b** ((GVHD) AND eye) AND tacrolimus: 9 Treffer, alle waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

**3.8.a** (ocular GVHD) AND systemic immunosuppression: 7 Treffer [52-55], 3 davon waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

Ocular graft versus host disease : Corneal complications. Westekemper H, Scholz SL, Thomasen H, Halfwassen C, Steuhl KP., *Ophthalmologe*. 2017 Aug;114(8):697-702

Outcomes of cataract surgery in graft-versus-host disease. de Melo Franco R, Kron-Gray MM, De la Parra-Colin P, He Y, Musch DC, Mian SI, Niziol L, Soong HK., *Cornea*. 2015 May;34(5):506-11.

Onset of ocular graft-versus-host disease symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Shikari H, Amparo F, Saboo U, Dana R., *Cornea*. 2015 Mar;34(3):243-7.

Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, van Dorp S, Rothova A., *Cornea*. 2010 Jul;29(7):758-63.

**3.8.b** ((GVHD) AND eye) AND systemic immunosuppression: 6 Treffer, alle waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

**3.9.a** (ocular GVHD) AND Calcineurin inhibitors: 12 Treffer [33], 10 waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

Ausschluss wegen Sprache:

Ocular graft-versus-host disease: An often misdiagnosed etiology of dry eye syndrome, Moyal L, Adam R, Akesbi J, Rodallec FT, Nordmann JP., *J Fr Ophtalmol.* 2017 Feb;40(2):122-125. doi: 10.1016/j.jfo.2016.08.012. Epub 2017 Jan 18. French.

**3.9.b** ((GVHD) AND eye) AND Calcineurin inhibitors: 16 Treffer, alle waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

**3.10 a** (ocular GVHD) AND photopheresis: 2 Treffer [56], eine davon war bereits durch obige Suchen gefunden worden

**3.10 b** ((GVHD) AND eye) AND Photopheresis: 3 Treffer, alle waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

**3.11a** (ocular GVHD) AND Serum eye drops: 9 Treffer [57-62], 2 waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease. Azari AA, Karadag R, Kanavi MR, Nehls S, Barney N, Kim K, Longo W, Hematti P, Juckett M. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Jun;36(2):152-156

Ocular manifestations of graft-versus-host disease: 10 years' experience. Lin X, Cavanagh HD. *Clin Ophthalmol.* 2015 Jul 3;9:1209-13. doi: 10.2147/OPHTH.S84704. eCollection 2015.

Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. Versura P, Profazio V, Buzzi M, Stancari A, Arpinati M, Malavolta N, Campos EC. *Cornea.* 2013 Apr;32(4):412-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182580762.

Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. Yaguchi S, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, Ohba E, Okamoto S, Goto E, Tsubota K. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Nov;47(11):1465-9. doi: 10.1038/bmt.2012.50. Epub 2012 Mar 19.

Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. *Cornea.* 2007 Aug;26(7):861-3.

GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. *Bone Marrow Transplant.* 2000 May;25(10):1101-3.

Ausschluss wegen Zellkultur:

PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G., *Exp Eye Res.* 2016 Oct;151:115-21. doi: 10.1016/j.exer.2016.08.012. Epub 2016 Aug 25. Review.

**3.11 b** ((GVHD) AND eye) AND Serum eye drops: 11 Treffer, nur 1 war noch nicht bei obigen Suchen gefunden worden [63]:

Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. Yoon KC, Jeong IY, Im SK, Park YG, Kim HJ, Choi J. Bone Marrow Transplant. 2007 Feb;39(4):231-5. Epub 2007 Jan 8.

**3.12 a** (ocular GVHD) AND Albumin eye drop: 0 Treffer

(ocular GVHD) AND Albumin: 0 Treffer

**3.12 b** ((GVHD) AND eye) AND Albumin eye drop: 0 Treffer

((GVHD) AND eye) AND Albumin: 0 Treffer

**3.13 a** (ocular GVHD) AND Cord blood: 5 Treffer, keiner wurde aufgenommen.

Ausschluss wegen Sprache und da Fallbericht:

Development of CMV retinitis in an antigenemia-negative infant after cord blood transplantation. Matsumoto A, Umeda K, Kawaguchi K, Kawada K, Maeda S, Kinehara T, Saida S, Kato I, Hiramatsu H, Watanabe K, Yasumi T, Heike T, Tsujikawa A, Uji A, Usami I, Ito K, Adachi S. Rinsho Ketsueki. 2015 May;56(5):506-10. doi: 10.11406/rinketsu.56.506. Japanese.

Ausschluss da Fallbericht:

Ocular complications in a child with acute graft-versus-host disease following cord blood stem cell transplantation: therapeutic challenges. Uchino M, Ogawa Y, Kawai M, Shimada H, Kameyama K, Okamoto S, Dogru M, Tsubota K. Acta Ophthalmol Scand. 2006 Aug;84(4):545-8.

Ausschluss, da kein ophthalmologisches Thema:

A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, Kakihana K, Adachi T, Yujiri T, Taniguchi S, Taguchi J, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Mori T, Murata M; GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Transpl Int. 2013 Jun;26(6):631-9. doi: 10.1111/tri.12093. Epub 2013 Apr 1.

**3.13 b** ((GVHD) AND eye) AND Cord blood: 4 Treffer [64], 3 waren bereits durch obige Suchen gefunden worden

Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M., Bone Marrow Transplant. 2014 Feb;49(2):228-35

**3.14 a** (ocular GVHD) AND Punctal plug: 1 Treffer, wurde bereits bei einer der obigen Suchen gefunden:

Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion. Yaguchi S<sup>1</sup>, Ogawa Y, Kamoi M, Uchino M, Tatematsu Y, Ban Y, Ohba E, Okamoto S, Goto E, Tsubota K., Bone Marrow Transplant. 2012 Nov;47(11):1465-9. doi: 10.1038/bmt.2012.50. Epub 2012 Mar 19.



**3.14 b** ((GVHD) AND eye) AND Punctual plug: 1 Treffer, gleiche Literatur wie 3.14 a

**3.15 a** (ocular GVHD) AND Punctual cauterization: 1 Treffer, gleiche Literatur wie 3.14 a

**3.15 b** ((GVHD) AND eye) AND Punctual cauterisation: 1 Treffer, gleiche Literatur wie 3.14 a

**3.16 a** (ocular GVHD) AND NSAID: 2 Treffer, einer davon war bereits bei einer der obigen Suchen gefunden worden, eine Publikation wurde wg. japanischer Sprache ausgeschlossen:

Bone marrow transplantation-associated thrombotic microangiopathy manifested by visual disturbance, Nakai K, Tajima K, Kishimoto Y, Katsura K, Kawamura M, Yamamoto Y, Hanada M, Zen K, Amakawa R, Fujimoto M, Fukuhara S., Rinsho Ketsueki. 2000 Jan;41(1):25-31. Japanese.

**3.16 b** ((GVHD) AND eye) AND NSAID: 2 Treffer, einer davon war bereits bei einer der obigen Suchen gefunden worden, eine Publikation wurde ausgeschlossen, da Mausmodell:

A synthetic eicosanoid LX-mimetic unravels host-donor interactions in allogeneic BMT-induced GvHD to reveal an early protective role for host neutrophils., Devchand PR, Schmidt BA, Primo VC, Zhang QY, Arnaout MA, Serhan CN, Nikolic B., FASEB J. 2005 Feb;19(2):203-10.

**Eine letzte Literaturrecherche für den Zeitraum 2019 – 2020 wurde am 25.05.20 in Pubmed durchgeführt:**

**((((Ocular GVHD[Title])) OR (Ocular GVHD[MeSH Terms])) OR (Ocular GVHD)) AND ("2019"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))**

**Diese Suche führte zu 29 Treffern:**

**Davon wurden aufgenommen:**

1. [Ocular surface system alterations in ocular graft-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle.](#)

Giannaccare G, Pellegrini M, Bernabei F, Scoria V, Campos E. Giannaccare G, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Jul;257(7):1341-1351. doi: 10.1007/s00417-019-04301-6. Epub 2019 Apr 3. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019. PMID: 30944986

2. [Assessment of Corneal Fluorescein Staining in Different Dry Eye Subtypes Using Digital Image Analysis.](#)

Pellegrini M, Bernabei F, Moscardelli F, Vagge A, Scotto R, Bovone C, Scoria V, Giannaccare G. Pellegrini M, et al. Transl Vis Sci Technol. 2019 Dec 12;8(6):34. doi: 10.1167/tvst.8.6.34. eCollection 2019 Nov. Transl Vis Sci Technol. 2019. PMID: 31857917

3. [Tear cytokine levels in the diagnosis and severity assessment of ocular chronic graft-versus-host disease\(GVHD\).](#)

Hu B, Qiu Y, Hong J.Hu B, et al. Ocul Surf. 2020 Apr;18(2):298-304. doi: 10.1016/j.jtos.2019.12.005. Epub 2020 Jan 15.Ocul Surf. 2020. PMID: 31954196

4. [Semifluorinated Alkane Eye Drops in Chronic Ocular Graft-versus-Host Disease: A Prospective, Multicenter, Noninterventional Study.](#)

Eberwein P, Krösser S, Steven P.Eberwein P, et al. Ophthalmic Res. 2020;63(1):50-58. doi: 10.1159/000499158. Epub 2019 May 22.Ophthalmic Res. 2020. PMID: 31117087

5. [Adverse environmental conditions are a risk factor for ocular GvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.](#)

Steven P, Faust C, Holtick U, Scheid C, Tahmaz V, Stern ME, Gehlsen U.Steven P, et al. Bone Marrow Transplant. 2020 Feb 10. doi: 10.1038/s41409-020-0824-6. Online ahead of print.Bone Marrow Transplant. 2020. PMID: 32042103

#### Davon wurden ausgeschlossen:

Studie	Ausschlussgrund
<a href="#">Commensal microflora in human conjunctiva: characteristics of microflora in the patients with chronic ocular graft-versus-host disease.</a>  Shimizu E, Ogawa Y, Saijo Y, Yamane M, Uchino M, Kamoi M, Fukui M, Yang F, He J, Mukai S, Tsubota K.Shimizu E, et al. Ocul Surf. 2019 Apr;17(2):265-271. doi: 10.1016/j.jtos.2019.02.001. Epub 2019 Feb 10.Ocul Surf. 2019. PMID: 30742990	Experimentelle, nicht- klinische Studie
<a href="#">Ocular instillation of vitamin A-coupled liposomes containing HSP47 siRNA ameliorates dry eye syndrome in chronic GVHD.</a>  Ohigashi H, Hashimoto D, Hayase E, Takahashi S, Ara T, Yamakawa T, Sugita J, Onozawa M, Nakagawa M, Teshima T.Ohigashi H, et al. Blood Adv. 2019 Apr 9;3(7):1003-1010. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028431.Blood Adv. 2019. PMID: 30940635	Mausmodell
<a href="#">Limb and Conjunctival Epithelial Thickness in Ocular Graft-Versus-Host Disease.</a>  Kheirkhah A, Coco G, Satitpitakul V, Pham TT, Dana R.Kheirkhah A, et al. Cornea. 2019 Oct;38(10):1286-1290. doi: 10.1097/ICO.0000000000002066.Cornea. 2019. PMID: 31306282	Keine Auswirkung auf Diagnose/ Therapie okuläre GvHD
<a href="#">Second Survey on Patient-centred Care of Ocular Graft-versus-Host Disease in Germany].</a>  Faust C, Dietrich-Ntoukas T, Steven P.Faust C, et al. Klin Monbl Augenheilkd. 2019 May 10. doi: 10.1055/a-0854-3984. Online ahead of print.Klin Monbl Augenheilkd. 2019. PMID: 31075805	Thema
<a href="#">Cyclosporine A for the Prevention of Ocular Graft versus Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Is Safe and Feasible.</a>  Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, Martínez-Garza DM, Gómez-De León A, Hawing-Zarate JA, Jaime-Pérez JC, Gutierrez-Aguirre CH, Garza-Acosta AC, Mancías-Guerra C, González-Llano O, González-Cantú GA, Herrera-Rojas MA, Sada-Ovalle I, Gómez-Almaguer D.Cantú-Rodríguez OG, et al. Acta Haematol. 2019 Sep 10:1-7. doi: 10.1159/000502405. Online ahead of print.Acta Haematol. 2019. PMID: 31505491	Studientyp (retrospektiv, nicht-randomisiert)

<p><a href="#">Subconjunctival injection of mesenchymal stromal cells protects the cornea in an experimental model of GVHD.</a></p> <p>Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, Martín García E, Sánchez-Guijo F, Argüeso P, Aijón J, Hernández-Galilea E, Velasco A. Martínez-Carrasco R, et al. Ocul Surf. 2019 Apr;17(2):285-294. doi: 10.1016/j.jtos.2019.01.001. Epub 2019 Jan 8. Ocul Surf. 2019. PMID: 30630121</p>	Tiermodell
<p><a href="#">BET Bromodomain Inhibitors Which Permit Treg Function Enable a Combinatorial Strategy to Suppress GVHD in Pre-clinical Allogeneic HSCT.</a></p> <p>Copsel SN, Lightbourn CO, Barreras H, Lohse I, Wolf D, Bader CS, Manov J, Kale BJ, Shah D, Brothers SP, Perez VL, Komanduri KV, Wahlestedt C, Levy RB. Copsel SN, et al. Front Immunol. 2019 Jan 24;9:3104. doi: 10.3389/fimmu.2018.03104. eCollection 2018. Front Immunol. 2019. PMID: 30733722</p>	Tiermodell
<p><a href="#">Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to pathological changes of ocular graft-vs.-host disease (oGVHD) dry eye: Implications for novel biomarkers and therapeutic strategies.</a></p> <p>An S, Raju I, Surenkhuu B, Kwon JE, Gulati S, Karaman M, Pradeep A, Sinha S, Mun C, Jain S. An S, et al. Ocul Surf. 2019 Jul;17(3):589-614. doi: 10.1016/j.jtos.2019.03.010. Epub 2019 Apr 6. Ocul Surf. 2019. PMID: 30965123</p>	Experimentelle, nicht- klinische Studie
<p><a href="#">Graft Versus Host Disease-Associated Dry Eye: Role of Ocular Surface Mucins and the Effect of Rebamipide, a Mucin Secretagogue.</a></p> <p>Shamloo K, Barbarino A, Alfuraih S, Sharma A. Shamloo K, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Nov 1;60(14):4511-4519. doi: 10.1167/iovs.19-27843. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019. PMID: 31675422</p>	Mausmodell
<p><a href="#">Complement and CD4<sup>+</sup> T cells drive context-specific corneal sensory neuropathy.</a></p> <p>Royer DJ, Echegaray-Mendez J, Lin L, Gmyrek GB, Mathew R, Saban DR, Perez VL, Carr DJ. Royer DJ, et al. Elife. 2019 Aug 15;8:e48378. doi: 10.7554/eLife.48378. Elife. 2019. PMID: 31414985</p>	Thema
<p><a href="#">Refractory recurrent ocular graft versus host disease.</a></p> <p>Greenan E, Vandenberghe E, Murphy CC. Greenan E, et al. BMJ Case Rep. 2019 Dec 15;12(12):e232579. doi: 10.1136/bcr-2019-232579. BMJ Case Rep. 2019. PMID: 31843781</p>	Case report
<p><a href="#">Ocular and Oral Complications.</a></p> <p>Hashmi SK. Hashmi SK. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 48. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edition. 2019. PMID: 32091835</p>	Allgemein gefasstes Buchkapitel
<p><a href="#">Experimental Prospects with a Diet-Induced Obesity Mouse Model.</a></p> <p>Osae EA, Steven P, Redfern R, Hanlon S, Smith CW, Rumbaut RE, Burns AR. Osae EA, et al. Int J Mol Sci. 2019 Jul 17;20(14):3505. doi: 10.3390/ijms20143505. Int J Mol Sci. 2019. PMID: 31319467</p>	Mausmodell
<p><a href="#">Correction: Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the</a></p>	Korrektur zur Veröffentlichung

<p><a href="#">CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT.</a></p> <p>Inamoto Y, Petriček I, Burns L, Chhabra S, DeFilipp Z, Hematti P, Rovó A, Schears R, Shah A, Agrawal V, Al-Khinji A, Ahmed I, Ali A, Aljurf M, Alkhateeb H, Beitinjaneh A, Bhatt N, Buchbinder D, Byrne M, Callander N, Fahnehjelm K, Farhadfar N, Gale RP, Ganguly S, Hildebrandt GC, Horn E, Jakubowski A, Kamble RT, Law J, Lee C, Nathan S, Penack O, Pingali R, Prasad P, Pularic D, Rotz S, Shreenivas A, Steinberg A, Tabbara K, Tichelli A, Wirk B, Yared J, Basak GW, Battiwalla M, Duarte R, Savani BN, Flowers MED, Shaw BE, Valdés-Sanz N. Inamoto Y, et al. Bone Marrow Transplant. 2019 May;54(5):782-783. doi: 10.1038/s41409-019-0472-x. Bone Marrow Transplant. 2019. PMID: 30809032</p>	
<p><a href="#">Posttransplant cyclophosphamide in allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of nonmalignant hematological diseases.</a></p> <p>Leick M, Hunter B, DeFilipp Z, Dey BR, El-Jawahri A, Frigault M, McAfee S, Spitzer TR, O'Donnell P, Chen YB. Leick M, et al. Bone Marrow Transplant. 2020 Apr;55(4):758-762. doi: 10.1038/s41409-019-0725-8. Epub 2019 Oct 24. Bone Marrow Transplant. 2020. PMID: 31649343</p>	Thema
<p><a href="#">Corneal higher-order aberrations in eyes with chronic ocular graft-versus-host disease.</a></p> <p>Shimizu E, Aketa N, Yazu H, Uchino M, Kamoi M, Sato Y, Tsubota K, Ogawa Y. Shimizu E, et al. Ocul Surf. 2020 Jan;18(1):98-107. doi: 10.1016/j.jtos.2019.10.005. Epub 2019 Oct 9. Ocul Surf. 2020. PMID: 31605785</p>	Thema
<p><a href="#">Lifitegrast ophthalmic solution for treatment of ocular chronic graft-versus-host disease.</a></p> <p>Chhabra S, Jerkins JH, Conto JE, Zellner K, Shah NN, Hari PN, Hamadani M. Chhabra S, et al. Leuk Lymphoma. 2020 Apr;61(4):869-874. doi: 10.1080/10428194.2019.1695049. Epub 2019 Nov 25. Leuk Lymphoma. 2020. PMID: 31762357</p>	
<p><a href="#">Pathological consequences of anti-citrullinated protein antibodies in tear fluid and therapeutic potential of pooled human immune globulin-eye drops in dry eye disease.</a></p> <p>Kwon J, Surenkhuu B, Raju I, Atassi N, Mun J, Chen YF, Sarwar MA, Rosenblatt M, Pradeep A, An S, Dhall N, Mun C, Jain S. Kwon J, et al. Ocul Surf. 2020 Jan;18(1):80-97. doi: 10.1016/j.jtos.2019.10.004. Epub 2019 Oct 10. Ocul Surf. 2020. PMID: 31606460</p>	Experimentelle, nicht- klinische Studie, z.T. Tiermodell
<p><a href="#">Partial T Cell-Depleted Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from HLA-Identical Sibling Donors for Patients with Severe Aplastic Anemia.</a></p> <p>Sanz J, Moscardó F, Montoro J, Cano I, Guerreiro M, Dasí MA, Solves P, Lorenzo I, Gómez-Seguí I, Montesinos P, Mora E, Arnao M, Sempere A, Jarque I, Carretero C, Senent L, Vicente A, Andreu R, Luna I, Balaguer-Roselló A, Carpio N, Sanz GF, Sanz MA, Piñana JL. Sanz J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jan;26(1):83-87. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.020. Epub 2019 Sep 4. Biol Blood Marrow Transplant. 2020. PMID: 31493538</p>	Case report
<p><a href="#">Development of a Questionnaire for Detecting Changes in Dry Eye Disease-Related Symptoms.</a></p> <p>Pinto-Fraga J, Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Fernández I, González-García MJ, Steven P. Pinto-Fraga J, et al. Eye Contact Lens. 2020 Feb 24. doi:</p>	Thema Studienprotokoll: single-institution retrospective cohort study

10.1097/ICL.0000000000000693. Online ahead of print. Eye Contact Lens. 2020. PMID: 32097186	
<a href="#">Severe dysfunctional tear syndrome patients and resolution of central corneal staining: retrospective cohort study.</a>  Teo ZL, Chu C, Tong L. Teo ZL, et al. Br J Ophthalmol. 2020 Mar 9;bjophthalmol-2019-315573. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315573. Online ahead of print. Br J Ophthalmol. 2020. PMID: 32152143	Studienprotokoll: retrospective cohort study
<a href="#">Risk factors associated with severity of dry eye syndrome in ocular graft-versus-host disease.</a>  Wang JCC, Mustafa M, Teichman JC, O'Donnell H, Broady R, Yeung SN. Wang JCC, et al. Can J Ophthalmol. 2020 May 18;S0008-4182(19)30618-0. doi: 10.1016/j.jcjo.2020.04.013. Online ahead of print. Can J Ophthalmol. 2020. PMID: 32439193	Studienprotokoll: retrospective chart review
<a href="#">Aberrant HLA-DR expression in the conjunctival epithelium after autologous serum treatment in patients with graft-versus-host disease or Sjögren's syndrome.</a>  Jirsova K, Seidler Stangova P, Palos M, Mahelkova G, Kalasova S, Rybickova I, Utheim TP, Vesela V. Jirsova K, et al. PLoS One. 2020 Apr 21;15(4):e0231473. doi: 10.1371/journal.pone.0231473. eCollection 2020. PLoS One. 2020. PMID: 32315325	Studienprotokoll: nicht-kontrollierte Studie

Im Literaturverzeichnis der Leitlinie aufgeführte und nicht in den Evidenztabelle bzw. oben angeführten Publikationen sind expertenbeigesteuert und wurden in Absprache (4- Augen Prinzip) aufgenommen: [65-70].

Eberwein (2015)

Die Publikation wurde aufgrund ihrer Bedeutung v.a. für Patienten aufgenommen: "Ocular GvHD... Interdisciplinary patient-centred care needs to be performed in specialized ophthalmic centers that provide all diagnostic and therapeutic options, however, only few clinics have the necessary infrastructure. In addition there is a lack of transparency and easily accessible information for the patients regarding ophthalmic care and specialized centres. For this reason the "Ocular GvHD working group" within the Cornea Section of the German Society of Ophthalmology has been founded to evaluate and improve patient-centered care in ocular GvHD within Germany."

Engel (2015)

Diese kontrollierte Studie wurde aufgenommen, weil die mögliche Rolle eines Verlustes von Meibom Drüsen als möglicher Biomarker für eine folgende okuläre GvHD untersucht wurde.

Siebelmann (2015)

Diese Übersichtsarbeit wurde aufgenommen, weil sie in einer auch für nicht-Augenärzte nachvollziehbaren Darstellung einen Überblick über diagnostische Maßnahmen bei (Verdacht auf) GvHD zusammenfasst. (vgl. Adressaten der Leitlinie).

Steven (2015, „Therapy for Ocular Graft-vs-Host Disease“)

Diese Übersichtsarbeit wurde aufgenommen, weil sie in einer auch für nicht-Augenärzte nachvollziehbaren Darstellung einen Überblick über therapeutischen Maßnahmen untergliedert in lokale systemische, chirurgische und prophylactische Maßnahmen verschafft (vgl. Adressaten der Leitlinie).

Steven (2015, „*Semifluorinated Alkane...*“)

Die Publikation Steven (2015) wurde im Rahmen der systematischen Literatursuche nicht gefunden, jedoch aufgrund der Bedeutung der untersuchten therapeutischen Maßnahme (new artificial tear product: Perfluorohexyloctane as a novel substance that has been approved as a medical device, as a nonblurring wetting agent for the ocular surface) und des Studiendesigns ( prospective, multicenter, observational study) auch in die Evidenztabelle aufgenommen.

Nach der oben beschriebenen Literaturrecherche wurden Doubletten entfernt.

### **III) Berücksichtigung der Evidenz und Empfehlungsgraduierung**

#### **Graduierung der Empfehlung**

Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen auf der Basis der Kernaussagen enthält auch wertende Elemente und erfolgte im Rahmen des Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt die Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten "Evidenzen", d.h. die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem, Kostenaspekte sowie die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag.

Die Graduierung erfolgt sprachlich.

Auch wenn es sich um eine S1-Leitlinie handelt wurde von der Leitliniengruppe eine Graduierung der Evidenzgrade nach SIGN vorgenommen:

- 1 Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 4
- 2 Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 4
- 3 Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 4
4. Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 4
5. Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 2-
6. Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 2++ bis 2-
7. Empfehlung/Statement: Evidenzgrad nach SIGN: 4

#### **Konsensusfindung**

Das methodische Konzept folgte dem Deutschen Leitlinien-Bewertungs-Instrument [1, 2]. Die zugrunde liegende Primärliteratur wurde hinsichtlich Evidenz und Empfehlungen graduiert. Für die unterschiedlichen Therapiemaßnahmen wurden Evidenztabelle erstellt.

Orientierend am Algorithmus des häufig praktizierten Therapieablaufes wurden daraus Schlüsselempfehlungen und Textentwürfen und auf der Basis der Leitliniensynopse hinlänglich beantwortete klinische Fragen erarbeitet. Diese wurden allen Beteiligten vor der Konferenz zur Einsicht übermittelt und nach ausführlicher Diskussion während der Konferenz überarbeitet und ein Konsensus formuliert.

### **Chronologie der Erstellung dieser Leitlinie**

Die erste Telefonkonferenz fand am 13.12.17 mit den Teilnehmern Prof. Steven, Prof. Eberwein, Prof. Uhlig und Prof. Bertram statt:

Die Inhalte der neu zu erstellenden Leitlinie wurden festgelegt: Prophylaxe, Einteilung in Schweregrade, diagnostische Schritte, Zeitpunkte von Untersuchung/ Screening, Therapie (Details s. Anhang I)

Das geplante Vorgehen wird festgelegt:

Es erfolgt zunächst die systematische Literaturrecherche, dann werden die sog. *Kernaussagen* entworfen und in der LL-Gruppe konsentiert, anschließend wird der Entwurf der Kernaussagen den Mitgliedern der DOG-Sektion Cornes, dem DOG-Gesamtpräsidium und dem BVA-Vorstand zur Kommentierung und Einbringung von Bedenken vorgelegt. Die Eingaben sollen dann geprüft werden und das Manuskript zum sog. *Langtext* ausgearbeitet werden – geplanter Umfang: ca. 10 Seiten, ca. 50 Literaturstellen. Informationen zu Epidemiologie und Prognose werden integriert.

Der Entwurf der Leitlinie wird dann der AWMF vorgelegt und anschließend dem DOG-Gesamtpräsidium und dem BVA-Vorstand zur Freigabe.

In einer zweiten Runde des Konsensusverfahrens im Rahmen einer Telefonkonferenz am 29. August 2018 fand die Abstimmung der Kernaussagen statt. Entschuldigt waren Professor Eberwein, Professor Cursiefen und Frau Ostrowski.

Unter den Teilnehmern (Bertram, Steven, Seitz, Uhlig, Westekemper, Claessens) wurden die Kernstatements erneut diskutiert. Die Kernstatements der einzelnen Kapitel wurden bearbeitet, jede Kernaussage einzeln durch den Moderator Professor Bertram aufgerufen und von den Teilnehmern durchgesehen, Stellungnahmen notiert, die Stellungnahmen durch den Moderator registriert, alternative Vorschläge zu Formulierungen von Kernaussagen und daraus abgeleitete Empfehlungen klargestellt und begründet, der Erstentwurf und alle Alternativen abgestimmt, diskutiert und die endgültige Abstimmung fixiert. Letztlich wurden alle Kernstatements einstimmig beschlossen.

Anschließend wurden die Leitlinie und der Therapiealgorithmus an alle Mitglieder der LL-Gruppe zugesandt, von diesen überarbeitet, Vorschläge dazu den Koordinatoren zugesandt, gesammelt und zusammengestellt und eingearbeitet.

Der der Kernaussagen der geplanten Leitlinie „Okuläre GvHD“ wurde in der Konsultationsphase im September 2018 der Sektion Cornea, dem DOG-Gesamtpräsidium und dem erweiterten BVA-Vorstand vorgestellt und die Möglichkeit gegeben, Kritik und Änderungsvorschläge zu diesem Entwurf bis zum 21. Oktober 2018 einzureichen.

Am 27.02.19 fand eine Telefonkonferenz statt, in dem unter Moderation durch Prof. Bertram Kommentare zu den Kernaussagen diskutiert wurden. Teilnehmer waren Prof. Bertram, Prof. Steven, Prof. Westekämper, Prof. Seitz, Prof. Dietrich, Prof. Uhlig, Prof. Seitz, Prof. Eberwein, Frau Ostrowski, Dr. Claessens. Es wurde besprochen, welche Änderungen und Ergänzungen in die Kernaussagen, welche andererseits in die Langversion aufgenommen und welche verworfen werden sollten. Fragen an die Kommentatoren wurden formuliert.

Die anschließende Abstimmung des überarbeiteten Volltextentwurfs erfolgte mittels der Delphi-Methode aller Teilnehmer der LL-Gruppe. Angaben erfolgten hinsichtlich Zustimmung, keine Zustimmung, konkrete und begründete Änderungsvorschläge. Die Ergebnisse dieser 1. Delphirunde wurden zusammengefasst und der Leitliniengruppe unter Benennung der nicht konsensfähigen Abschnitte mit Änderungsvorschlägen erneut zugesandt (2. Delphirunde).

Abschließend wurde nach weiteren Hinweisen in der LL-Gruppe schriftlich abgestimmt (3. Delphirunde). Der Gesamtentwurf der Leitlinie mit Kernaussagen, Empfehlungen und Therapiealgorithmus wurde abschließend mit einer Zustimmung von allen der Teilnehmer verabschiedet.

Am 16.01.20 übersandte Professor Bertram die soweit fertiggestellte Leitlinie „Okuläre Graft-versus-Host-Erkrankung“ an DOG-GFP und BVA-Vorstand, die dem vorliegenden Text zustimmten.

Von der AWMF wurden Bedenken geäußert, dass zu dem Thema nicht genügend Literatur mit ausreichender Evidenz für eine S2e-Leitlinie vorliegt.

Am 31.8.2020 wurde deswegen von der DOG-BVA-Leitlinienkommission beschlossen, die Leitlinie als S1-Leitlinie erneut bei der AWMF einzureichen.

### **Einbindung von stakeholdern**

Als Vertreterin des DBSV unterstützte Frau Ostrowski Entstehung der Leitlinie.

### **Externe Begutachtung**

Die externe Begutachtung des Leitlinienmanuskriptes erfolgte zu Beginn dankenswerterweise im 4-Augen-Prinzip durch Frau Dr. Monika Nothacker, AWMF und Frau Dr. Susanne Blödt, AWMF.

Die Leitlinie wurde dann durch die beteiligten Fachgesellschaften DOG und BVA formal verabschiedet.

### **Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit**

Diese wurde über das AWMF-Formblatt abgefragt. Diese wurden nach Durchsicht und Bewertung durch den Sprecher der Leitlinienkommission von DOG und BVA, Prof. Bertram, von den Geschäftsstellen in einer zusammenfassenden Tabelle für den Leitlinienreport zusammengestellt. Die von Herrn Prof. Bertram wurden von Herrn Prof. Alexander Schuster, Mainz, bewertet.

Bei allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten ergab die Prüfung, dass in der Gesamtschau für die Leitliniengruppe keine kommerziellen oder sonstigen Interessenkonflikte bei einzelnen Experten bestehen, die eine Konsequenz wie Stimmenthalt erforderlich machten. Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragstätigkeiten zum Thema allgemein gewertet. Als moderater Interessenskonflikt wären Advisory Board, Beratertätigkeit und Drittmittel in verantwortlicher Position von/für Firmen, die Geräte oder Arzneimittel in Zusammenhang mit der okulären GvHD herstellen, gewertet worden. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken, kann die systematische Evidenz-Aufbereitung und Diskussion zum Umgang mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konferenzen angesehen werden.



Der Leitlinienprozess wurde nicht finanziell unterstützt, die systematische Literaturrecherche und die Erstellung des Leitlinienreportes durch Frau Dr. Claessens wurden aus Mitgliedsbeiträgen von DOG und BVA bezahlt. Eine inhaltliche Beeinflussung durch die Geldgeber fand nicht statt.

## **Veröffentlichung**

Die S1 Handlungsempfehlung „okuläre GvHD“ wird publiziert in einer Vollversion einschließlich Leitlinienreport und Evidenztabelle im Internet ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) und durch die Mitglieder der LL-Gruppe in Form von Vorträgen auf wissenschaftlichen und Fortbildungsveranstaltungen vor medizinischen Berufsgruppen.

## **Gültigkeit**

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte im Juni 2020.

Diese Leitlinie ist bis Juni 2025 gültig. Eine 5-jährige Aktualisierung wird angestrebt.

Ansprechpartner: Prof. Bernd Bertram (email: [bernd@bertram-ac.de](mailto:bernd@bertram-ac.de)).

## **Externe Begutachtung**

Die externe Begutachtung des Leitlinienmanuskriptes erfolgte dankenswerterweise durch Frau Dr. Nothacker, AWMF, und Frau Dr. Susanne Blödt, AWMF.

## **Finanzierung und redaktionelle Unabhängigkeit**

Von allen Mitgliedern des Redaktionskomitees wurden die Interessenkonflikte mit dem AWMF-Formblatt abgefragt. Diese wurden nach Durchsicht des Sprechers der Leitlinienkommission von DOG und BVA, Prof. Bertram, von den Geschäftsstellen in einer zusammenfassenden Tabelle für den Leitlinienreport zusammengestellt und bewertet. Die von Herrn Prof. Bertram wurden von Herrn Prof. Alexander Schuster, Mainz, bewertet.

Bei allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten ergab die Prüfung, dass in der Gesamtschau für die Leitliniengruppe keine kommerziellen oder sonstigen Interessenkonflikte bei einzelnen Experten bestehen, die eine Konsequenz wie Stimmenthalt erforderlich machten. Als geringer Interessenkonflikt wurden Vortragstätigkeiten zum Thema allgemein gewertet. Als moderater Interessenskonflikt wären Advisory Board, Beratertätigkeit und Drittmittel in verantwortlicher Position von/für Firmen, die Geräte oder Arzneimittel in Zusammenhang mit der okulären GvHD herstellen, gewertet worden. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegen wirken, kann die systematische Evidenz-Aufbereitung und Diskussion zum Umgang mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konferenzen angesehen werden.

Der Leitlinienprozess wurde nicht finanziell unterstützt, die systematische Literaturrecherche und die Erstellung des Leitlinienreportes durch Frau Dr. Claessens wurden aus Mitgliedsbeiträgen von DOG und BVA bezahlt. Eine inhaltliche Beeinflussung durch die Geldgeber fand nicht statt.

## **Veröffentlichung**

Die S1 Leitlinie „Diagnostik und Therapie der chronischen Graft- versus-Host Erkrankung“ wird publiziert in einer Vollversion einschließlich Leitlinienreport im Internet ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)), auf den Internetseiten von DOG und BVA und wird durch die Mitglieder der LL-Gruppe in Form von Vorträgen auf wissenschaftlichen und Fortbildungsveranstaltungen vor medizinischen Berufsgruppen vorgestellt.

## **Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren:**

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte im Juni 2020.

Diese Leitlinie ist bis Juni 2025 gültig. Eine fünfjährige Aktualisierung wird angestrebt.

Ansprechpartner: Prof. Bernd Bertram (email: [bernd@bertram-ac.de](mailto:bernd@bertram-ac.de)).

## Literatur zum Leitlinienreport

1. BVA, DOG, *Evidenzbewertung in der Literatur 2017*
2. Encke A, K.I., Selbmann HK et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) *Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI*. Deutsches Ärzteblatt, 2008. **102**: p. A1912-A1913.
3. Harbour, R. and J. Miller, *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. BMJ, 2001. **323**(7308): p. 334-6.
4. GRADE, Grade working group, <http://www.gradeworkinggroup.org>
5. Transplantation, B.S.o.B.a.M. and B.C.f.S.i. Haematology, *Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease*. 2012.
6. Transplantation, B.S.o.B.a.M. and B.C.f.S.i. Haematology, *Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease*. 2012.
7. Sosne G , D.S., Kim C *Thymosin beta4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial*. Cornea, 2015. **34**(5): p. 491.
8. Magro, L., et al., *Scleral lenses for severe chronic GvHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC*. Bone Marrow Transplant, 2017. **52**(6): p. 878-882.
9. Magro L , D.A., Robin M et al, *Sclero-corneal lenses safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with refractory ocular GVHD: a study on behalf of the SFGM-TC*. Haematologica, 2016. Conference: 21st congress of the european hematology association(101).
10. Saboo US , A.T., Amparo F et al, *Prospective, Randomized, Double- Masked Clinical Trial Comparing Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus vs. Methylprednisolone for Ocular Graft-Versus-Host Disease*. Investigative ophthalmology and visual science, 2015. 56,Conference: 2015 annual meeting of the association for research in vision and ophthalmology(7).
11. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. 1006-12.
12. 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.
13. Tahmaz V, G.U., Sauerbier L 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.
14. Pezzotta, S., et al., *Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(12): p. 1558-63.
15. Riemens A, t.B.L., Imhof S et al, *Current insights into ocular graft-versus-host disease*. Curr Opin Ophthalmol, 2010. **21**(6): p. 485-94.
16. Ogawa, Y., et al., *Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(3): p. 565-9.
17. Que L, Z.X., Li M, *Single-Center Retrospective Study on Meibomian Gland Loss in Patients With Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease*. Eye Contact Lens, 2017.
18. DeLoss KS, L.H., Gire A et al, *PROSE Treatment for Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease as a Clinical Network Expands*. Eye Contact Lens, 2016. **42**(4): p. 262-6.
19. Balasubramaniam, S.C., et al., *Ocular Graft-Versus-Host Disease: A Review*. Eye Contact Lens, 2015. **41**(5): p. 256-61.
20. Inamoto, Y., et al., *Bandage Soft Contact Lenses for Ocular Graft-versus-Host Disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(11): p. 2002-7.
21. 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.

22. Takahide K, P.P., Wu M et al, *Use of fluid-ventilated, gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant, 2007. **13**(9): p. 1016-21.
23. Russo, P.A., C.S. Bouchard, and J.M. Galasso, *Extended-wear silicone hydrogel soft contact lenses in the management of moderate to severe dry eye signs and symptoms secondary to graft-versus-host disease*. Eye Contact Lens, 2007. **33**(3): p. 144-7.
24. Nassar, A., K.F. Tabbara, and M. Aljurf, *Ocular manifestations of graft-versus-host disease*. Saudi J Ophthalmol, 2013. **27**(3): p. 215-22.
25. Johnson, N.L., *Ocular graft-versus-host disease after allogeneic transplantation*. Clin J Oncol Nurs, 2013. **17**(6): p. 621-6.
26. 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.
27. Sun, Y.C., et al., *Impact of Ocular Chronic Graft-versus-Host Disease on Quality of Life*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(9): p. 1687-91.
28. Fahnehjelm, K.T., et al., *Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children*. Acta Ophthalmol Scand, 2007. **85**(7): p. 724-33.
29. Robinson, M.R., et al., *Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2004. **33**(10): p. 1031-5.
30. Balaram, M. and M.R. Dana, *Phacoemulsification in patients after allogeneic bone marrow transplantation*. Ophthalmology, 2001. **108**(9): p. 1682-7.
31. Ogawa, Y., et al., *Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids*. Cornea, 2001. **20**(4): p. 430-4.
32. Greinix HT, V.-P.B., Rabitsch W et al, *Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease*. Blood, 1998. **92**(9): p. 3098-104.
33. Kiang E, T.N., Yee R et al, *The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease*. Bone Marrow Transplant, 1998. **22**(2): p. 147-51.
34. Pidala, J., et al., *Ofatumumab in combination with glucocorticoids for primary therapy of chronic graft-versus-host disease: phase I trial results*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(6): p. 1074-82.
35. McGuirk, J.P. and M.L. Weiss, *Promising cellular therapeutics for prevention or management of graft-versus-host disease (a review)*. Placenta, 2011. **32** Suppl 4: p. S304-10.
36. Teshima, T., et al., *Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease*. Int J Hematol, 2009. **90**(2): p. 253-60.
37. Couriel, D., et al., *Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work?* Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(1 Suppl 2): p. 37-40.
38. Hessen M, A.E., *Ocular graft-versus-host disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012. **12**(5): p. 540-7.
39. Dietrich-Ntoukas T, C.C., Westekemper H 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.
40. Tabbara KF, A.-G.A., Al-Mohareb F et al, *Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Ophthalmology, 2009. **116**(9): p. 1624-9.
41. Wang Y, O.Y., Dogru M et al, *Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(3): p. 293-302.
42. Lelli GJ Jr, M.D., Gupta A et al, *Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD*. Cornea, 2006. **25**(6): p. 635-8.
43. Kerty E, V.K., Flage T, Brinch L, *Ocular findings in allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation*. Ophthalmology, 1999. **106**(7): p. 1334-8.

44. Wang, Y., et al., *Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2008. **41**(3): p. 293-302.
45. Hamad N, S.M., Michelis FV et al, *Mycophenolate-based graft versus host disease prophylaxis is not inferior to methotrexate in myeloablative-related donor stem cell transplantation*. Am J Hematol, 2015. **90**(5): p. 392-9.
46. Sanders, J.E., *Chronic graft-versus-host disease and late effects after hematopoietic stem cell transplantation*. Int J Hematol, 2002. 76 Suppl 2: p. 15-28.
47. 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.
48. Tichelli, A., *Late ocular complications after bone marrow transplantation*. Nouv Rev Fr Hematol, 1994. **36** Suppl 1: p. S79-82.
49. Jung, J.W., et al., *Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(3): p. 519-27 e1.
50. Ryu, E.H., et al., *Therapeutic effect of 0.03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis*. Korean J Ophthalmol, 2012. **26**(4): p. 241-7.
51. Tam, P.M., et al., *Topical 0.03% tacrolimus ointment in the management of ocular surface inflammation in chronic GVHD*. Bone Marrow Transplant, 2010. **45**(5): p. 957-8.
52. Westekemper, H., et al., [*Ocular graft versus host disease : Corneal complications*]. Ophthalmologe, 2017. **114**(8): p. 697-702.
53. de Melo Franco, R., et al., *Outcomes of cataract surgery in graft-versus-host disease*. Cornea, 2015. **34**(5): p. 506-11.
54. Shikari, H., et al., *Onset of ocular graft-versus-host disease symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Cornea, 2015. **34**(3): p. 243-7.
55. Westeneng, A.C., et al., *Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation*. Cornea, 2010. **29**(7): p. 758-63.
56. Pezzotta, S., et al., *A cross-sectional study on vision-related quality of life in patients with ocular GvHD*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(9): p. 1224-6.
57. Azari, A.A., et al., *Safety and efficacy of autologous serum eye drop for treatment of dry eyes in graft-versus-host disease*. Cutan Ocul Toxicol, 2017. **36**(2): p. 152-156.
58. Lin, X. and H.D. Cavanagh, *Ocular manifestations of graft-versus-host disease: 10 years' experience*. Clin Ophthalmol, 2015. **9**: p. 1209-13.
59. 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.
60. Yaguchi, S., et al., *Surgical management of lacrimal punctal cauterization in chronic GVHD-related dry eye with recurrent punctal plug extrusion*. Bone Marrow Transplant, 2012. **47**(11): p. 1465-9.
61. Chiang CC, L.J., Chen WL, Tsai YY, *Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease*. Cornea, 2007 **26**(7): p. 861-3.
62. Rocha, E.M., et al., *GVHD dry eyes treated with autologous serum tears*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(10): p. 1101-3.
63. Yoon, K.C., et al., *Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2007. **39**(4): p. 231-5.
64. Kanda, J., et al., *Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan*. Bone Marrow Transplant, 2014. **49**(2): p. 228-35.
65. Cursiefen, C. and A. Heiligenhaus, [*Rare but important Disease: Update on ocular GvHD*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(5): p. 639-40.
66. Eberwein, P., et al., [*Patient-Centred Care of Ocular Graft-vs-Host Disease in Germany*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(5): p. 664-8.

67. Engel, L.A., et al., *Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease*. Bone Marrow Transplant, 2015. **50**(7): p. 961-7.
68. Siebelmann, S., et al., *[Non-Invasive Diagnosis of Ocular Graft-versus-Host Disease]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(5): p. 652-7.
69. Steven, P., et al., *[Therapy for Ocular Graft-vs-Host Disease]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2015. **232**(5): p. 658-63.
70. 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

**Versions-Nummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 06/2020**

**Nächste Überprüfung geplant: 06/2025**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**