

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Wirkung der Antikoagulationstherapie auf das Ergebnis der Descemet Membrane Endothelial
Keratoplasty

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Carla Sophie Geries
aus Seesen

promoviert am 13. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Mütter

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Niklas Reinking.

Weitere Personen waren an der geistigen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln ermittelt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet.

Die Nachuntersuchungen der Patientinnen und Patienten wurden von Ärzten des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.04.2022

Unterschrift: *Carla Sophie Geries*

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Claus Cursiefen für die Bereitstellung des interessanten Themas und die umfassende Betreuung während des gesamten Projekts.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. med. Niklas Reinking für die freundschaftliche und produktive Zusammenarbeit, seine Motivation und sein Engagement für diese Arbeit und die Möglichkeit, meine eigenen Ideen mit einzubringen und mich wissenschaftlich weiterzuentwickeln.

Herrn M.D. Ph. D. Takahiko Hayashi danke ich für seine kompetente Unterstützung beim Verfassen des Papers.

Ich möchte Frau Dr. med. Silvia Schrittenlocher danken für ihre Einführung in das Thema und die Arbeit mit den verschiedenen benötigten Systemen zur Datenerfassung.

Vielen Dank allen Mitarbeitern der Augenklinik der Universität zu Köln.

Abschließend bedanke ich mich von Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden. In besonderem Maße haben mich meine Eltern während der gesamten Zeit unterstützt und immer wieder motiviert.

Für meine Eltern – ohne Euch Nichts.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Allgemeines	9
2.2 Die Hornhaut	10
2.3 Fuchs-Endotheldystrophie	11
2.3.1 Epidemiologie	11
2.3.2 Klinik	11
2.3.3 Diagnostik	12
2.3.4 Therapie	12
2.4 Posterior lamelläre Hornhautkeratoplastik (DMEK)	12
3. PAPER	14
4. DISKUSSION	31
5. LITERATURVERZEICHNIS	33

Abkürzungsverzeichnis

DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DSEK	Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty
PK	Penetrating Keratoplasty
TE	Trabelektomie
YAG-IO	Yttrium-Aluminium-Granat – Laser – Iridotomie
FED	Fuchs-Endotheldystrophie
COL8A2	Alpha-2-Untereinheit des Kollagen 8
PEX	Pseudoexfoliationssyndrom
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
NOAK	Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen
INR	International normierte Relativzahl
PI	Partiale Iridektomie
Et al.	Et alii / et aliae / et alia, lateinisch für „und andere“
BCVA	best corrected visual acuity, Visus mit bestmöglicher Korrektur
ECD	Endothelial cell density
IOD	Intraokulärer Druck
ACT	Anticoagulation therapy
NCT	No coagulation treatment

1. Zusammenfassung

Diese Doktorarbeit untersucht die möglichen Auswirkungen der medikamentösen Antikoagulationstherapie bei systemischen Erkrankungen auf die prä- und intraoperative Blutungs- und Nachblutungsrate sowie die visuelle Rehabilitation des bestkorrigierten Sehvermögens nach einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).

Neben weiteren operativen Therapieoptionen sowie konservativem und palliativem Vorgehen stellt die DMEK eine kurative Therapieform der Fuchs-Endotheldystrophie dar. Diese ist die Hauptursache einer hinteren Korneadystrophie mit fortschreitender Einschränkung des Sehvermögens bis hin zum sukzessiven Visusverlust. Autosomal dominant vererbare Mutationen können dafür ursächlich sein, in den meisten Fällen tritt diese Dystrophie jedoch sporadisch auf. Nach der gestellten Diagnose mittels Spaltlampenuntersuchung und Endothelmikroskopie wird die Indikation zur Descemetmembrantransplantation gestellt. In das betroffene Auge wird nach vorangegangener Laser-Iridotomie das gespendete Transplantat mittels Einsetzsystem eingebracht und mit Luft beziehungsweise Schwefelhexafluorid 6% fixiert. Postoperativ werden die Patienten in Rückenlage überwacht, der Augeninnendruck wird kontrolliert und die Anschlussbehandlung mit sowohl gleitfähigen als auch antibiotischen, parasymphomimetischen und immunsuppressiven Augentropfen eingeleitet. Regelmäßige Nachuntersuchungen werden zur Überwachung der Visusrehabilitation durchgeführt und mit einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten in die Studie mit einbezogen.

Retrospektiv wurden 329 konsekutive Augen von 329 Patienten mit Fuchs-Endotheldystrophie analysiert, die zwischen dem 04.08.2011 und dem 15.07.2016 eine DMEK erhielten. Die Studie verglich Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhielten, mit denen ohne eine entsprechende Medikation. Blutungen traten in der antikoagulierten Gruppe häufiger auf. Es wurde allerdings kein signifikanter Unterschied in der anschließenden visuellen Rehabilitation nach 12 Monaten zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Da es sich bei dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt, ist pauschal keine Aussage über zukünftige Vorgehensweisen zu treffen. Die Entscheidung über die Handhabung der jeweiligen individuellen Operationssituation liegt beim Operateur.

2. Einleitung

2.1 Allgemeines

Die Fragestellung dieser Arbeit ist, das relative Risiko für Komplikationen und das damit gegebenenfalls assoziierte schlechtere Outcome im Rahmen der Behandlung der Fuchs-Endotheldystrophie zu analysieren bei Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhalten im Vergleich zu jenen ohne.

In der Kataraktchirurgie wurde bereits bewiesen, dass das Aussetzen der antikoagulierenden Medikation für die Dauer der Behandlung keinen signifikanten Nutzen bringt. (1-8) Dagegen ist es in der konventionellen Glaukomchirurgie wie zum Beispiel der Trabeklektomie (TE) nach wie vor indiziert, die Antikoagulation zu unterbrechen, obwohl die Medikation hierbei, wie auch bei einer Vitrektomie, nur einen geringen Einfluss hat. (9-13) Zwar existieren Arbeiten in der Augenheilkunde über das Risiko intraokularer Blutungen bei fortlaufender Medikation, jedoch muss dabei immer abgewogen werden zwischen dem operativen Risiko und möglichen schwerwiegenden Komplikationen. (14,15) Die operative Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie erfolgt minimalinvasiv in Form einer Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK). (16) Für die Arbeit wurden die Patientendaten von 1347 Patienten zusammengetragen und eruiert, ob bereits vor der eigentlichen DMEK während der YAG-IO oder während der Operation an sich eine Blutung bis hin zum Behandlungsabbruch stattgefunden hat. (17-19)

Die Augenklinik der Universität zu Köln ist spezialisiert auf die Anwendung der Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) und führt sie täglich durch. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 1347 Patienten mit FED im Zeitraum von 2011 bis 2016 ausgewertet unter Berücksichtigung von Blutungskomplikationen während der Behandlung und einer Antikoagulation der Betroffenen. Als Grundlage dafür dienten Eintragungen in Patientenakten im Kliniksystem ORBIS (Agfa Orbis, Agfa Health Care, Bonn, Deutschland) und Medistar (CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz, Deutschland) sowie Informationen aus der zum Thema DMEK angelegten Datenbank REDCap (11.1.2, Vanderbilt University, Tennessee, Vereinigte Staaten von Amerika).

Die Arbeit untersucht das Risikoprofil für intra- und perioperative Blutungen und mögliche Korrelationen zur bestehenden Antikoagulationstherapie. Ferner wurde die langfristige Visusrehabilitation nach erfolgter DMEK bei Patienten mit und ohne antikoagulierende Medikation beobachtet und verglichen. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich stattgehabter Blutungskomplikationen, Visusrehabilitation und Rebubbleing analysiert.

2.2 Die Hornhaut

Die klare Cornea (Hornhaut) bildet zusammen mit der weißen Sclera (Lederhaut) die Außenhülle des Auges, die sogenannte Tunica fibrosa bulbi. Am Limbus corneae geht die Hornhaut in die Lederhaut über. (20,21) Sie teilt sich von außen nach innen in sechs Schichten: ein mehrschichtiges nicht-verhornendes Plattenepithel, die Bowman-Membran, ein Stroma mit gleichmäßig angeordneten Kollagenlamellen, Keratozyten und Proteoglykanen, eine Dual-Layer, die Descemet-Membran und ein einschichtiges Endothel. (22) Seitlich wird die Hornhaut zirkulär von einer Reihe Limbusstammzellen begrenzt, die in der Lage sind, neue Epithelzellen zu bilden. Endothelzellen dagegen sind essenziell für die Transparenz der Cornea durch eine Regulation der Hydratation und können nicht neu gebildet werden. (23-25) Durch das Endothel ist die Hornhaut gegenüber der mit Kammerwasser gefüllten Vorderkammer des Auges abgegrenzt. (24)

Die Nährstoffversorgung erfolgt per Diffusion, von epithelial über den Tränenfilm, von endothelial über das Kammerwasser der vorderen Augenkammer und von peripher aus dem an den Limbus angrenzenden konjunktivalen Randschlingennetz. (26) Entscheidend für die Transparenz des Hornhautgewebes ist, dass es frei von Blut- und Lymphgefäßen ist. Diesen Umstand nennt man „angiogenes Privileg“. (27) Dadurch ist es möglich, eine Hornhauttransplantation mit lediglich dem geringen Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion durchzuführen. Diesen Fakt nennt man „immunologisches Privileg“. (20) Durch den Lidschlussreflex mit vermehrter Tränensekretion ist die Hornhaut vor äußeren Reizen geschützt. Er wird über Nervus ophtalmicus und Nervus facialis ausgelöst. (20,26) Der Nervus ophtalmicus als erster Ast des fünften Hirnnerven Nervus trigeminus versorgt die Cornea sensibel. (26)

2.3 Fuchs-Endotheldystrophie

Die Fuchs-Endotheldystrophie (FED) wurde erstmalig 1910 von Ernst Fuchs beschrieben. (28,29) Es handelt sich um eine bilateral auftretende degenerative Hornhauterkrankung, wobei es zu einem sukzessiven Verlust von Endothelzellen kommt.

2.3.1 Epidemiologie

Die parallele Anordnung der Kollagenlamellen geht durch die Dysregulation des Wasserhaushaltes verloren. Bei unzureichender Anzahl an vitalen Endothelzellen kommt es zur Dekompensation des Stromas, wodurch die Transparenz der Hornhaut und folglich die Sehschärfe des Patienten abnimmt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem sekundären Ödem des Gewebes und dem Auftreten der bullösen Keratopathie. (30) Im schlimmsten Fall kann es zu einem sukzessiven Visusverlust kommen. (29) Eine tropfenförmige Endothelzellablagerung führt zu einer Vorwölbung der Descemet-Membran. Dieser Befund nennt sich Cornea Guttata und ist entscheidend für die Diagnose der FED. (24,29,31,32)

Die FED tritt gehäuft im fortgeschrittenen Alter in der vierten und fünften Lebensdekade auf, seltener in früheren Jahren. (31,33,34) Die frühe Form wird in Zusammenhang mit autosomal dominanten Mutationen des für die Alpha-2-Untereinheit des Kollagen 8 (COL8A2) kodierenden Gens gebracht. COL8A2 ist eine wichtige strukturelle Komponente der Descemet-Membran. (35,36) Im Gegensatz zur späten Form, bei der Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer in einem Verhältnis von ungefähr 3:1, ist die Geschlechterverteilung in der frühen Form in etwa ausgeglichen. (31,37) Nach der neuen internationalen Klassifikation (ICD 3, 2015) zählt die FED mit COL8A2-Mutation zur Kategorie 1. (24,30,38) Kategorie 2 beinhaltet unter anderem die familiäre Form der FED, während die dritte Kategorie den Hauptteil der Endotheldystrophien umfasst ohne bekannte chromosomale Mutationen. (30)

2.3.2 Klinik

Klinisch auffällig wird die FED meist erst zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, trotz möglicher früherer Erkennung der Cornea Guttata mittels Spaltlampe. Die Stadieneinteilung nach Krachmer findet dabei Verwendung, um den klinischen Verlauf der Erkrankung einzuschätzen durch Kategorisierung der Guttae. In fünf Stufen G0 bis G5 wird von der anfänglichen Erscheinung ohne jegliche Guttae bis hin zu ausgedehnten Bereichen konfluierender Guttae mit einer Größe von mindestens fünf Millimetern eingeteilt. (30) Durch Hornhauterosionen, Irritationen, Fotophobie und Fremdkörpergefühl wird das Krankheitsbild symptomatisch. (39,40)

Oft imponiert ein circadianer Rhythmus, wobei die Patienten morgens über besonders schlechte Sehschärfe berichten, die sich im Laufe des Tages bessert. Pathophysiologisch wird dieses Phänomen erklärt durch in der Hornhaut gebundene Flüssigkeit, welche im Laufe des Tages vaporisiert, wodurch sich meist eine Verbesserung der Sehschärfe feststellen lässt. In den nächtlichen Schlafphasen bei geschlossenen Lidern fehlt dieser supportive Effekt und das Stroma dekompensiert erneut. (40)

2.3.3 Diagnostik

Die Diagnose einer FED kann durch eine Spaltlampenuntersuchung gestellt werden. Dabei erkennt man die Guttae, Epithelbläschen und Parenchymtrübung. (40) Im Endothelmikroskop kann die numerische Regression der Endothelzellichte dokumentiert werden. (40) Sofern kein Endothelmikroskop verfügbar ist, können mithilfe eines Konfokalmikroskops die Guttae auf der Descemet-Membran dargestellt werden. (30)

2.3.4 Therapie

Eine symptomatische Therapieoption ist die Dehydratation der Cornea mittels topischer Lokalthherapie mit hyperosmolaren Augentropfen. Mithilfe dieser Behandlung kann in frühen Stadien das Hornhautödem reduziert und die Sehschärfe oft verbessert werden. (41) Die einzige kurative Therapie der Fuchs-Endotheldystrophie ist momentan die Hornhauttransplantation, wobei sich neben der DMEK noch die Optionen der DSEK und in fortgeschrittenen Fällen auch der PK bieten. (30,37,42,43)

2.4 Posterior lamelläre Hornhautkeratoplastik (DMEK)

Die Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) ist die Therapieform mit dem geringsten Transplantatabstoßungsrisiko und einem schnellen postoperativen Visusanstieg. (16,44-50) 2006 erstmals von Gerrit Melles durchgeführt, wird sie seitdem weltweit erfolgreich als minimalinvasive Therapie einer FED, sowie bei Pseudophaker bullöser Keratopathie und zur Behandlung der PEX-Keratopathie eingesetzt. (16,44,48,51-60) Eine weitere Indikation stellt mittlerweile die endotheliale Dysfunktion dar, verursacht durch sowohl Katarakt-, als auch Glaukom-Operationen, vorangegangene Vitrektomie oder fehlgeschlagene Keratoplastik. (61-65) Dabei ist es wichtig, frühzeitig zu operieren, da der postoperative Visusanstieg am Ende stark mit dem präoperativ gemessenen Visus korreliert. (66,67)

Die DMEK wurde im Laufe der Jahre immer weiter optimiert in Operationszeit und -technik. (68) Nach einer Laser-Iridotomie mit einem Yttrium-Aluminium-Granat Laser (YAG-IO) wird die Cornea des betroffenen Auges kreisrund markiert.

Anschließend werden durch einen der durch den Laser geschaffenen Zugänge die inneren Schichten der Cornea ausgelöst und abgesaugt. Die von einem Hornhautspender gewonnene Descemet-Membran wird in einer künstlichen Vorderkammerbank von Moria (Moria, Antony, Frankreich) mit Trypanblau eingefärbt. Ein Sechseck wird freipräpariert und unter Zuhilfenahme von Natriumchlorid werden die inneren benötigten Schichten der Cornea abgelöst. Zur Orientierung wird eine Stanzmarkierung vorgenommen. Mittels Intraokularlinsen-Einsetzsystem, einem sogenannten Shooter, bringt man das Transplantat in das erkrankte Auge ein. Über eine Kanüle wird das Transplantat auf der Innenseite mit Luft oder 20% Schwefelhexafluorid 6 fixiert. Zum Schluss erfolgt bei 12 Uhr eine Punktnaht. Anschließend wird der Patient in Rückenlage gelagert und kontinuierlich der Augeninnendruck überwacht.

Das operierte Auge wird parasymphomimetisch mit Pilocarpin 20% Augentropfen behandelt, solange noch das Füllgas vorhanden ist. Postoperativ werden zunächst für fünf Tage gleitfähige Augentropfen verabreicht, für insgesamt zwei Wochen Antibiotische und immunsuppressiv kommt in auslaufender Dosierung Prednisolonacetat 1% topisch über 12 Monate hinzu. Im Falle einer behandlungsbedürftigen Transplantatablösung ist ein erneutes Einbringen von Gas, Rebubbling, indiziert sowie die Überlegung der Möglichkeit einer Reoperation.

3. Paper

***Effect of anticoagulation therapy on the outcome of
Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty***

Niklas Loreck, M.D.,^{1†} Carla Geries, M.D.^{1†}, Takahiko Hayashi, M.D., Ph.D.,^{1,2*†}

Silvia Schrittenlocher, M.D.,¹

Sebastian Siebelmann, M.D., MHBA,¹ Mario Matthaei, M.D.,¹

Alexander Rokohl M.D.,¹

Björn Bachmann, M.D., Ph.D.¹ and Claus Cursiefen, M.D., PhD.¹

1 Department of Ophthalmology, University of Cologne, Cologne, Germany

2 Department of Ophthalmology, Yokohama Minami Kyosai Hospital, Kanagawa, Japan

*Corresponding author: Takahiko Hayashi, M.D., Ph.D.

Department of Ophthalmology, University of Cologne

Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

Tel: (+49) 221-4313 Fax: (+49) 221-3186

Email: takamed@gmail.com

†; these authors contributed equally to this work.

Keywords: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty; DMEK; immune rejection, ACAID; lamellar keratoplasty; tolerance, iris color, aqueous humor

This work was supported by DFG FOR 2240 (www.for2240.de); EU ARREST BLINDNESS

(www.arrestblindness.eu), Japan Eye Bank Association (<http://www.i-eyebank.or.jp>) and

Alexander von Humboldt Foundation (<https://www.humboldt-foundation.de/web/home.html>).

Abstract

PURPOSE: To analyze the impact of anticoagulation therapy (ACT) for systemic diseases on the outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK).

METHODS: Consecutive eyes with Fuchs endothelial dystrophy after DMEK were retrospectively analyzed from the prospective Cologne DMEK Database between 2015 and 2016 at the University of Cologne, Germany. We compared two groups of ACT group and no coagulative treatment (NCT) group with regard to best-corrected visual acuity (BCVA [logMAR]), endothelial cell density (ECD), at pre (baseline)- and postoperative 12 months, loss of ECD at 12 months and rebubbling rates.

RESULTS: 329 eyes of 329 patients were included in this study (ACT group [n=97], and NCT group [n=232]; mean age was 69.9 ± 9.1 years). Bleeding was more common in ACT group. ($p < 0.001$) BCVA improved from 0.59 ± 0.44 to 0.13 ± 0.08 in ACT group, and 0.48 ± 0.35 , preoperatively, to 0.08 ± 0.16 in NCT group at 12 months postoperatively, respectively. In both preoperative BCVA and BCVA at 12 months NCT group were better than ACT group ($p=0.024$ [preoperatively], $p=0.006$ [postoperatively]). There was no significant difference in loss of ECD at 12 months between two groups ($p=0.467$); 36.2 ± 14.7 % in ACT group, and 38.5 ± 15.1 % in NCT group. The incidence of rebubbling was 19.6 % in ACT group, and 28.9 % in NCT group.

CONCLUSIONS: Although ACT could be a risk factor of bleeding, there is no negative impact on the outcome after DMEK.

Introduction

Since Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) was introduced by Melles et al. in 2006,¹ this minimally invasive surgical technique has been spread all over the world.²⁻⁷ Now, DMEK is the standard procedure for the treatment of endothelial diseases. There are several advantages such as fast visual recovery and extremely low rejection rates.⁸⁻¹⁰

Although Fuchs endothelial corneal dystrophy has been a proper surgical indication, more indications have been expanded. Recently, indications include complex cases such as endothelial dysfunction caused by complex cataract surgery, glaucoma surgery, or vitrectomy and failed keratoplasty.¹¹⁻¹⁵

On the other hand, since final visual outcome is strongly correlated with preoperative visual acuity, early indication should be ideal.^{16,17} With the change of surgical indication, the increasing number of DMEKs have been performed for patients with early indications. Also, the surgical time became shorter, and technique came to be sophisticated.¹⁸

Lately, the surgical technique has been optimized. Regarding cataract surgery, most cases are performed in topical anesthesia, because of the short and minimal invasive technique.¹⁹⁻²¹ Furthermore, most surgeries could be performed without stopping the anti-coagulation therapy. There is no evidence of stopping the anti-coagulation therapy. Oral anticoagulation has only minor impact for other ocular surgeries, such as vitrectomy, and glaucoma surgery.²²⁻²⁴

Although there has been reported a risk of intraocular bleeding,²⁵ there are some serious downsides in stopping anti-coagulation, such as myo-cardinal infarction, or cerebral infarction.²⁶ As DMEK is well standardized we have to reconsider the indication of stopping systemic anti-coagulation.

To our knowledge, there are some studies about the bleeding during DMEK.²⁷⁻²⁹ The purpose of our study is to evaluate the correlation between bleeding during DMEK, and anticoagulation therapy, the impact of anticoagulation therapy on the clinical outcomes after DMEK, and the risk factor of intraoperative hemorrhage.

Methods

Patient selection

Consecutive patients suffering from Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) were extracted from the consecutive prospective Cologne DMEK database using REDCap [Research Electronic Data Capture] between 2015 to 2016. Phakic DMEK cases were excluded from this study. Exclusion criteria were: patients who had no potential of postoperative good visual acuity; such as macular degeneration, amblyopia, history of trauma, uncontrolled glaucoma with advanced visual field loss or history of glaucoma surgery (filtrating surgery or glaucoma shunt tube), pre-existing anterior chamber lens or history of vitrectomy. The eyes were evaluated in a retrospective fashion. This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki, the protocol of which had been approved by the local ethical review committee (14-373).

Surgical technique and postoperative medication

DMEK procedures were performed by two experienced surgeons (CC and BB).³³ Briefly, corneal donors (cold and warm culture) were fixed with a suction block (Moria SA, Antomy, France) and stained with 0.06% trypan blue (Vision Blue[®], D.O.R.C. International, Zuidland, Netherlands) for 5 to 10 seconds. The Descemet membrane graft was created after separation from stroma, in the proper diameter (8.0 mm to 10.0 mm). The graft was set in the intraocular lens (IOL) inserter system (AT Smart Cartridge[®] & AT Shooter A2-2000[®]; Zeiss Meditec, Jena, Germany). Under general anesthesia, the Descemet membrane was stripped and the partial iridectomy was confirmed with Vannas Capsulotomy Scissors (Asico, Westmont, IL, USA). The graft was unfolded and fixated with air or 20% sulfur hexafluoride 6 (SF6) gas (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA). In triple DMEK cases, cataract surgery with IOL implantation was performed before the DMEK procedure.

To prevent pupillary block, preoperatively an iridotomy at 6 o'clock was performed with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd: YAG) laser. The iridotomy was then

surgically extended using scissors during DMEK surgery.

Postoperatively, all patients were instructed to keep a supine position, and pilocarpine 2% eye drops were used three times a day while the filling gas existed. Continuous monitoring of intraocular pressure was performed. Postoperative medications were topical antibiotics (ofloxacin) for 2 weeks and prednisolone acetate 1% in tapering doses over 12 months as well as lubricant eye drops (five days). Cases of significant graft detachment including the pupil area required a rebubbling procedure.

Clinical data

All patients were instructed to visit check-up at 3 months, 6 months, 12 months, 24 months, and 36 months as well as before surgery according to standard protocols. They received the usual ophthalmic examination using slit-lamp microscopy and funduscopy of the retina, best corrected visual acuity (BCVA), endothelial cell density (ECD) measured by specular microscopy of the corneal endothelium (EM-3000[®], Tomey, Nagoya, Japan) were recorded. Graft attachment was evaluated by slit-lamp optical coherence tomography (OCT; Heidelberg Engineering, Germany) and the posterior segment disease were checked by macula SD-OCT; (Spectralis HRApOCT[®]; Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany) at pre- and postoperative every visit after DMEK. Donor ECD was defined as preoperative (baseline) ECD. An immune rejection episode was judged by clinical features such as inflammation in the AC, precipitates, or focal corneal edema.

Grouping, and definition of bleeding

From medical records, the presence of anticoagulation therapy was checked. Patients who took any anticoagulation therapy were classified as anticoagulant therapy group (ACT group), and those without anticoagulation drug were classified as no anticoagulant therapy group (NCT group). As an anticoagulation therapy (ACT), warfarin, new factor X-a inhibitors, platelet aggregation inhibitors, dual phenprocoumon and platelet aggregation were included.

Regarding the types of bleeding, these were included as follows; small amount of temporal

bleeding, intraoperative severe bleeding that required the stopping treatment such as increasing intraocular pressure. Bleeding were classified as any bleeding (all bleeding cases), and serious bleeding.

Evaluating factors and statistics

Database for this study included patient demographics (gender, age, type of surgery, type of gas, presence of anticoagulation therapy), BCVA, ECD, loss of ECD, and complications (presence of rebubbling, bleeding). For statistical analysis, decimal BCVA was converted to logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) units. For comparing continuous variables in each group (patient age, BCVA, ECD, or loss of ECD), we used a one-way analysis of variance (ANOVA), while nominal variables such as patient gender, type of surgery, type of tamponade gas, incidence of rebubbings were compared using Pearson's Chi square test. Risk factors of bleeding (any bleeding, and intraoperative serious bleeding) were determined by multiple regression analysis based on these factors; patient gender, patient age, presence of any anticoagulation therapy, and type of surgery. Statistical analysis was performed by JMP Pro software version 14.0.0 (SAS Institute, Cary, NC). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Patient Demographics

The patient demographics are shown in Table 1. 329 eyes from 329 patients were included for this study (201 women and 128 men; the recipients' mean age was 69.9 ± 9.1 years [mean \pm SD]). All patients received Triple-DMEK or DMEK alone for Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD). Triple DMEK accounted for 58 % of all cohorts, 43.8 % of ACT group, and 61.0 % of NCT group. There was a significant difference in gender ($p < 0.001$), age ($p < 0.001$), and type of surgery ($p=0.005$) between the two groups (ACT group and NCT group).

The relationship between anticoagulation therapy and bleeding

As shown in Table 2, both any bleeding and intraoperative bleeding were more common in ACT group, which means that ACT could be a risk factor of bleeding. ($p < 0.001$)

Clinical course and the impact of anticoagulation therapy and bleeding on the final outcomes after DMEK

Table 3 shows the clinical outcomes after DMEK in two groups. BCVA improved from 0.59 ± 0.44 logMAR (ACT group; $n=90$), and 0.48 ± 0.35 logMAR (NCT group; $n=219$), preoperatively to 0.13 ± 0.08 logMAR (ACT group; $n=70$), and 0.08 ± 0.16 logMAR (NCT group; $n=133$) at 12 months postoperatively, respectively (mean \pm SD). Both preoperative BCVA and BCVA at 12 months, was better in the NCT group than in the ACT group ($p=0.024$ [preoperatively], $p=0.006$ [postoperatively]). The donor corneal ECD changed from 2715 ± 190 cells/mm² (ACT group; $n=94$), and 2714 ± 221 cells/mm² (NCT group; $n=223$), respectively to 1723 ± 398 cells/mm² (ACT group; $n=57$), and 1666 ± 425 cells/mm² (NCT group; $n=143$) (mean \pm SD). The mean relative loss of ECD at 12 months after surgery was 36.2 ± 14.7 % (ACT group; $n=57$), and 38.5 ± 15.1 % (NCT group; $n=139$). In both ECD, and

loss of ECD, there was no significant difference between groups ($p=0.959$ [ECD at preoperatively], $p=0.457$ [ECD at 12months], and $p=0.467$ [loss of ECD]). The incidence of rebubbling was 26.1 % in all eyes ($n=329$), 19.6 % in ACT group ($n=97$), and 28.9 % in NCT group. Despite the lower incidence of rebubbling in ACT group, there was no statistical difference in rebubbling rates between two group ($p=0.008$). The summary of the results is shown in Table 3.

Risk factors of bleeding or intraoperative bleeding

As risk factors of bleeding (any bleeding, and intraoperative serious bleeding), anticoagulation therapy, and DMEK alone were proved in both any bleeding, and serious bleeding. In all bleeding eyes, older age was also shown as a risk factor.

Discussion

In our study, any bleeding (existing or intraoperative) occurred in 12.5 %. Existing bleeding was caused by laser-iridotomy. Intraoperative bleeding occurred in 1.2 %. In any bleeding, the incidence was more common in ACT group than in NCT group. Despite the result, the ACT had no significant impact on the outcome after DMEK regarding visual outcome and ECD (postoperative ECD or ECD decrease).

In our study, most cases of bleeding originated from the Partial iridectomy (PI). Although we had routinely performed laser PI (LPI) the day before surgery, we checked and modified / extended the PI during surgery. Since the proper amount of tamponade with air or gas is required in DMEK, pupillary block might be a possible, and serious complication, because of the postoperative glaucoma (increased intraocular pressure). Although recent study showed the PI-less DMEK,²⁸ PI could be essential for prevention of pupillary block.^{5,30} However, bleeding from PI had no serious impact on the outcome.

On the other hand, intraoperative bleeding could be a serious complication, in which we have to stop or postpone surgery in rare cases. One negative impact of intraoperative bleeding should be the difficulty of unfolding. In fact, in our cohort, we had to stop surgery in one case because of fibrin formation. Fibrin formation made it difficult for us to unfold the graft. Another very rare, but serious complication is choroidal hemorrhage. Dockery PW et al. reported two cases of suprachoroidal hemorrhage during DMEK, in which one had received an anticoagulant therapy.²⁸ Considering the risk of intraoperative bleeding, there is a contradiction regarding the management of anticoagulation, whereas we could perform DMEK without stopping ACT. The serious negative impact of bleeding is rare, whereas the systematic effect such as stroke could be serious.

Interestingly, bleeding had positive impact on the graft attachment. We surmise that fibrin could be an aid for graft attachment, that is not consistent with past report.²⁷

Any bleeding had no serious side effect on the outcome after DMEK. Although the environment of AC could have an impact on the ECD decrease,³¹ any bleeding had no impact on the ECD decrease at 12 months after surgery.

Postoperative BCVA is worse in ACT group. However, this could be attributed to the effect of preoperative BCVA. In fact, in our study, the postoperative BCVA is strongly correlated with preoperative BCVA in our study, that is consistent with our previous report.¹⁷

As a risk factor of bleeding, higher age and type of surgery (DMEK alone) were found as well as the use of ACT. The average age of DMEK alone was higher than that of triple-DMEK (data not shown). In fact, only 329 patients of FECD were included, who received DMEK alone or triple DMEK. Crews JW et al. reported that the triple DMEK could be the risk factor

of intraoperative hyphema in DMEK, whereas our result is opposite. The effect of age or different surgical technique could be considered as a divergency.

There are some limitations in our study such as retrospective fashion, lack of evaluation of systemic side effect (lethal rates), or short follow-up period. Future evaluation in a prospective fashion should be desired.

In conclusion, in our study, the effect of anticoagulation could be minimal. DMEK could be safely performed without the interruption of anticoagulation.

References

1. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006; 25:987-990.
2. Baydoun L, Ham L, Borderie V, et al. Endothelial survival after Descemet membrane endothelial keratoplasty. Effect of surgical indication and graft adherence status. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:1277–1285.
3. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, et al. Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 2017;36: 1467-1476.
4. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, et al. A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011; 30:580–587.
5. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009;116:2361-2368.
6. Ang M, Mehta JS, Newman SD, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Preliminary Results of a Donor Insertion Pull-through Technique Using a Donor Mat Device. *Am J Ophthalmol*. 2016 Nov;171:27-34. doi: 10.1016/j.ajo.2016.08.023. Epub 2016 Aug 24.
7. Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, Talajic JC, VanZyl C, Sales CS, Mayko ZM. Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, Novel Glass Injector, and Sulfur Hexafluoride (SF6) Gas. *Cornea*. 2015; 34:845-52.
8. Dapena I, Ham L, Netuková M, et al. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30:1341-1345.
9. Anshu A, Price MO, Price FW, Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012; 119: 536-540.
10. Hos D, Tuac O, Schaub F et al. Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology*. 2017;124:512-518.
11. Liarakos VS, Ham L, Dapena I, et al. Endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in eyes with an anterior chamber intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39: 1835-1845.
12. Weller JM, Tourtas T, Kruse FE. Feasibility and outcome of descemet membrane endothelial keratoplasty in complex anterior segment and vitreous disease. *Cornea*. 2015; 34:1351-1357.
13. Birbal RS, Tong CM, Dapena I, et al. Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With a Glaucoma Drainage Device. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:150-158.

14. Pasari A, Price MO, Feng MT, Price FW Jr. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Visual Outcomes and Graft Survival. *Cornea*. 2019;38:151-156.
15. Einan-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, et al. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty After Penetrating Keratoplasty: Features for Success. *Cornea*. 2018;37:1093-1097.
16. Schaub F, Gerber F, Adler W, et al. Corneal Densitometry as a Predictive Diagnostic Tool for Visual Acuity Results After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2019;198:124-129.
17. Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, et al. Impact of preoperative visual acuity on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:321-329.
18. Busin M, Leon P, D'Angelo S, et al. Clinical Outcomes of Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts With Endothelium Tri-Folded Inwards. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:106-113.
19. Chandra S, Sugiarto A, Hotasi R, et al. The effectiveness of 2% lidocaine gel compared to 0.5% tetracaine eye drop as topical anesthetic agent for phacoemulsification surgery. *Anesth Pain Med*. 2018;8:e68383.
20. Wu RH, Zhang R, Lin Z, Liang QH, Moonasar N. A comparison between topical and retrobulbar anesthesia in 27-gauge vitrectomy for vitreous floaters: a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol*. 2018;18:164. doi: 10.1186/s12886-018-0838-7.
21. Mahajan D, Sain S, Azad S, Arora T, Azad R. Comparison of topical anesthesia and peribulbar anesthesia for 23-gauge vitrectomy without sedation. *Retina*. 2013;33:1400-1406.
22. Andonegui J, Capdevila F, Zubicoa A, Ibáñez B. Randomised controlled trial on vitreoretinal surgery with and without oral anticoagulants: surgical complications, visual results and perioperative thromboembolic events. *Trials*. 2019;20:677. doi: 10.1186/s13063-019-3805-6.
23. Patel R, Charles S, Jalil A. Antiplatelets and anticoagulants in vitreoretinal surgery, with a special emphasis on novel anticoagulants: a national survey and review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1275-1285.
24. Alwitry A, King AJ, Vernon SA. Anticoagulation therapy in glaucoma surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:891-896.
25. Sun MT, Wood MK, Chan W, Selva D, Sanders P, Casson RJ, Wong CX. Risk of Intraocular Bleeding With Novel Oral Anticoagulants Compared With Warfarin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:864-870.
26. Saitoh AK, Saitoh A, Taniguchi H, Amemiya T. Anticoagulation therapy and ocular surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29:909-915.

27. Crews JW, Price MO, Lautert J, et al. Intraoperative hyphema in Descemet membrane endothelial keratoplasty alone or combined with phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44:198-201.
28. Dockery PW, Joubert K, Parker JS, Parker JS. Suprachoroidal Hemorrhage During Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2019. doi: 10.1097/ICO.0000000000002199. [Epub ahead of print]
29. Livny E, Bahar I, Levy I, et al. "PI-less DMEK": results of Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) without a peripheral iridotomy. *Eye (Lond).* 2019;33:653-658.
30. Gonzalez A, Price FW Jr, Price MO, Feng MT. Prevention and Management of Pupil Block After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2016;35:1391-1395.
31. Yazu H, Yamaguchi T, Aketa N, et al. Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:612-620.

Table 1. Patient Characteristics

	Total	ACT	NCT	p value (ACT vs. NCT)
Number of eyes	329	97	232	
Sex: female (%) / male (%)	201 (61.1 %) / 128 (38.9 %)	45 (46.4) / 92 (53.6)	156 (67.2) / 76 (37.8)	< 0.001†
Age (years) (mean ± SD)	69.9 ± 9.1	73.9 ± 0.9	68.2 ± 0.6	< 0.001†
Type of surgery: triple DMEK (%)	178 (55.8 %)	42 (43.8)	136 (61.0)	0.005*
Type of tamponade gas: SF6 (%)	121 (37.2 %)	36 (37.1)	85 (37.3)	0.977

ACT, anticoagulant therapy; NCT, no anticoagulant therapy; SD, standard deviation; DMEK, Descemet membrane endothelial keratoplasty; Triple DMEK, DMEK combined with cataract surgery and intraocular lens implantation; SF6, Sulphur hexafluoride 6

†Pearson's chi-square test

*Mann–Whitney U test

Table 2. Relationship Between ACT and Bleeding in the Context of DMEK

	Total (n=329)	ACT (n=97)	NCT (n=232)	p value (ACT vs. NCT)
Any bleeding	41 (12.5 %)	19 (19.6 %)	22 (9.5 %)	0.001†
Intraoperative bleeding	4 (1.2 %)	3 (3.1 %)	1 (0.4 %)	0.004†

DMEK, Descemet membrane endothelial keratoplasty; ACT, anticoagulant therapy; NCT, no anticoagulant therapy

†Pearson's chi-square test

*Mann–Whitney U test

Table 3. Comparison of Clinical Outcomes Between the ACT and NCT Groups

	All Eyes	ACT Group	NCT Group	p value (ACT vs. NCT)
Baseline ECD (cells/mm ²) (mean ± SD)	2715 ± 213 (n=317)	2715 ± 190 (n=94)	2714 ± 221 (n=223)	0.959
ECD 3 months after surgery (cells/mm ²) (mean ± SD)	1696 ± 363 (n=139)	1735 ± 391 (n=49)	1675 ± 350 (n=90)	0.658
ECD 6 months after surgery (cells/mm ²) (mean ± SD)	1658 ± 420 (n=150)	1631 ± 449 (n=36)	1667 ± 388 (n=114)	0.501
ECD 12 months after surgery (cells/mm ²) (mean ± SD)	1682 ± 417 (n=200)	1723 ± 398 (n=57)	1666 ± 425 (n=143)	0.457
ECD loss at 12 months (%) (mean ± SD)	37.8 ± 15.0 (n=196)	36.2 ± 14.7 (n=57)	38.5 ± 15.1 (n=139)	0.467
Preoperative BCVA (logMAR) (mean ± SD)	0.51 ± 0.38 (n=309)	0.59 ± 0.44 (n=90)	0.48 ± 0.35 (n=219)	0.024*
Postoperative BCVA (logMAR) at 3 months (mean ± SD)	0.22 ± 0.26 (n=224)	0.24 ± 0.28 (n=70)	0.21 ± 0.25 (n=154)	0.344
Postoperative BCVA (logMAR) at 6 months (mean ± SD)	0.15 ± 0.19 (n=209)	0.17 ± 0.19 (n=61)	0.13 ± 0.18 (n=148)	0.06
Postoperative BCVA (logMAR) at 12 months (mean ± SD)	0.09 ± 0.14 (n=174)	0.13 ± 0.08 (n=41)	0.08 ± 0.16 (n=133)	0.006*
Rebubbling; Yes (+) (%)	86 (26.1%) (n=329)	19 (19.6%) (n=97)	67 (28.9%) (n=232)	0.08

ACT, anticoagulant therapy; NCT, no anticoagulant therapy; ECD, endothelial cell density; SD, standard deviation; BCVA, best-corrected visual acuity; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution

*Mann–Whitney U test

Table 4. Risk factors of bleeding or intraoperative bleeding

	Any bleeding		Serious bleeding	
	ChiSquare	P-value	ChiSquare	P-value
Gender (male)	0.146	0.702	2.62	0.105
Age	5.29	0.022†	1.76	0.185
Anticoagulation therapy	5.83	0.016†	3.86	0.049†
Type of surgery (DMEK alone)	0.90	0.342	5.09	0.024†

†Pearson's Chi square test.

4. Diskussion

In unserer Studie traten Blutungen insgesamt bei 12,5% der Operationen auf. Den Hauptanteil bildeten dabei Blutungen durch die präoperative partielle Iridektomie (PI, Laser-Iridotomie). Obwohl die PI routinemäßig bereits einen Tag vor der Operation durchgeführt wird, wird sie während des Eingriffs selbst erneut überprüft und angepasst. Intraoperative Blutungen traten bei 1,2% auf. In beiden Fällen war die Inzidenz in der ACT-Gruppe höher als in der NCT-Gruppe. Trotzdem hatte die Antikoagulationstherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis nach stattgehabter DMEK hinsichtlich Visusrehabilitation und ECD.

Eine mögliche schwerwiegende Komplikation kann eine Pupillenblockade aufgrund eines postoperativen Glaukoms durch erhöhten Augeninnendruck darstellen. Der IOD der operierten Patienten wird engmaschig kontrolliert, um das Risiko der Entgleisung zu minimieren. Neuere Studien haben gezeigt, dass eine PI-freie DMEK einer Pupillenblockade vorbeugen könnte. (18,48,64) Blutungen durch eine vorangegangene PI jedoch hatten keinen bedeutenden Einfluss auf das Ergebnis. Intraoperative Blutungen können eine schwerwiegende Komplikation darstellen, bei der im schlimmsten Fall eine Operation abgebrochen oder verschoben werden muss. Eine negative Auswirkung dabei ist die Schwierigkeit der Transplantatentfaltung. In der Kohorte dieser Arbeit musste in einem Fall die Operation abgebrochen werden. Eine Fibrinbildung führte zur Verklebung des Transplantates und dadurch zu einer erschwerten Entfaltung. Ein zusätzliches Risiko besteht dabei, wenn der Augeninnendruck des zu operierenden Auges zum Zeitpunkt der Operation bereits gering ist. Durch fehlenden Gegendruck innerhalb des Auges kann es zu Blutungen kommen und auch zu einer Transplantatablösung nach der Operation. Nachdem im postoperativen Verlauf Gas abgelassen wird, ist dann erneut das Risiko für eine Ablösung der transplantierten Descemet-Membran erhöht. Die Aderhautblutung ist eine weitere schwerwiegende Komplikation, wenn auch selten vorkommend. In einer Studie von Dockery PW et al. wurde von zwei Fällen mit suprachoroidaler Blutung während der DMEK berichtet. Einer der beiden betroffenen Patienten erhielt eine Antikoagulationstherapie. (18)

Während systematische Auswirkungen wie beispielsweise ein Schlaganfall durch Aussetzen der antikoagulierenden Medikation verheerend sein können, sind schwerwiegende Komplikationen durch intraoperative Blutungen selten. Eine DMEK könnte durchgeführt werden, ohne die Antikoagulationstherapie zu stoppen.

Interessanterweise hatte die intraoperative Blutung einen positiven Nebeneffekt auf die Anhaftung des Transplantates. In unseren Auswertungen konnten wir feststellen, dass bei operierten Patienten mit stattgehabter Blutung in der Nachbehandlung weniger Rebubbleing zum Einsatz kam als bei jenen ohne Blutungskomplikationen. Insgesamt kam Rebubbleing bei 26,1% der operierten Augen zum Einsatz, 19,6% in der Gruppe mit einer Antikoagulationstherapie und 28,9% in der Gruppe ohne entsprechende Medikation. So gehen wir davon aus, dass Fibrin hilfreich für die Transplantatbindung sein könnte, was mit der früheren Meinung nicht übereinstimmt. (17) Die Blutungen in dieser Kohorte hatten keine schwerwiegenden Auswirkungen auf das Ergebnis nach der DMEK. Auch, wenn eine ACT an sich Auswirkungen auf die ECD-Verminderung haben könnte, so hatte jede Art von Blutung in dieser Studie keine Auswirkungen auf die ECD-Verminderung 12 Monate postoperativ. (69) Außerdem war ein Rebubbleing in der Gruppe der medikamentös antikoagulierten Patienten weniger häufig notwendig als in der Gruppe ohne Antikoagulationstherapie, was ebenfalls den positiven Nebeneffekt auf die Anhaftung des Transplantates erklären könnte.

Die postoperative BCVA ist in der ACT-Gruppe schlechter, was jedoch bereits auf die präoperative BCVA zurückzuführen sein könnte. Tatsächlich korreliert in unserer Studie die postoperative BCVA stark mit der präoperativen BCVA, was mit unserem vorherigen Bericht übereinstimmt. (67) In dem 2019 veröffentlichten Paper wurde bereits aufgezeigt, dass eine frühestmögliche Operation anzustreben ist, weil ab einer BCVA von unter 0.2 präoperativ mit einem deutlich schlechteren Outcome nach einem Jahr postoperativ zu rechnen ist. Dem Paper zufolge nahm die Lichtrückstreuung der Cornea postoperativ ab, zentral stärker ausgeprägt als peripher, wodurch ein weiterer Grund gegeben ist, bei einer FED schnellstmöglich zu operieren. (70) Ein höheres Alter sowie die Art der Operation, in dieser Studie die DMEK allein, stellten Risikofaktoren für Blutungen dar, sowie die Antikoagulationstherapie. Das Durchschnittsalter der Patienten bei einer DMEK allein war höher als das derer, die sich einer Triple-DMEK unterzogen (Daten nicht mit aufgeführt). 329 Patienten mit FED, die entweder eine DMEK oder eine Triple-DMEK erhielten, wurden eingeschlossen. Während Crews JW et al. berichtet, dass die Triple-DMEK der Risikofaktor für ein intraoperatives Hyphaema bei DMEK sein könnte, kann die Mutmaßung in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. (17) Das Alter oder die unterschiedliche Operationstechnik können als abweichende Faktoren betrachtet werden.

In dieser Studie gibt es einige Einschränkungen. Es ist eine retrospektive Arbeit, Nebenwirkungen wie beispielsweise systemische Komplikationen wurden nicht miteinbezogen und auch die Nachbeobachtungszeit war kurz. Zukünftige Evaluationen in prospektiver Herangehensweise sind empfehlenswert.

5. Literaturverzeichnis

1. Jamula E, Anderson J, Douketis JD (2009). Safety of continuing warfarin therapy during cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 124(3):292-9.
2. Altiok E, Marx N (2018). Orale Antikoagulation. 115(46):776-83.
3. Dunn AS, Turpie AG (2003). Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 163(8):901-8.
4. Hall DL (1996). Cataract surgery and anticoagulants. *The Journal of the Louisiana State Medical Society : official organ of the Louisiana State Medical Society*. 148(10):431-3.
5. Kara-Junior N, Koch CR, Santhiago MRd, Fornari L, Caramelli B (2018). Anticoagulants and antiplatelet drugs during cataract surgery %J *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 81:348-53.
6. Kobayashi H (2010). Evaluation of the need to discontinue antiplatelet and anticoagulant medications before cataract surgery. *Journal of cataract and refractive surgery*. 36(7):1115-9.
7. Rahman SI, Turalba A (2018). Anticoagulation in Glaucoma Surgery. *Seminars in ophthalmology*. 33(1):108-11.
8. Wirbelauer C, Weller A, Häberle H, Pham DT (2004). Kataraktoperation in topischer Anästhesie unter oraler Antikoagulation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 221(09):749-52.
9. Law SK, Song BJ, Yu F, Kurbanyan K, Yang TA, Caprioli J (2008). Hemorrhagic complications from glaucoma surgery in patients on anticoagulation therapy or antiplatelet therapy. *American journal of ophthalmology*. 145(4):736-46.
10. Jeganathan VS, Ghosh S, Ruddle JB, Gupta V, Coote MA, Crowston JG (2008). Risk factors for delayed suprachoroidal haemorrhage following glaucoma surgery. *The British journal of ophthalmology*. 92(10):1393-6.
11. Andonegui J, Capdevila F, Zubicoa A, Ibáñez B (2019). Randomised controlled trial on vitreoretinal surgery with and without oral anticoagulants: surgical complications, visual results and perioperative thromboembolic events. *Trials*. 20(1):677.
12. Patel R, Charles S, Jalil A (2017). Antiplatelets and anticoagulants in vitreoretinal surgery, with a special emphasis on novel anticoagulants: a national survey and review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 255(7):1275-85.
13. Alwitry A, King AJ, Vernon SA (2008). Anticoagulation therapy in glaucoma surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 246(6):891-6.

14. Sun MT, Wood MK, Chan W, Selva D, Sanders P, Casson RJ, Wong CX (2017). Risk of Intraocular Bleeding With Novel Oral Anticoagulants Compared With Warfarin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 135(8):864-70.
15. Saitoh AK, Saitoh A, Taniguchi H, Amemiya T (1998). Anticoagulation therapy and ocular surgery. *Ophthalmic Surg Lasers.* 29(11):909-15.
16. Chen SY, Terry MA (2019). Step-by-step Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery. *Taiwan journal of ophthalmology.* 9(1):18-26.
17. Crews JW, Price MO, Lautert J, Feng MT, Price FW, Jr. (2018). Intraoperative hyphema in Descemet membrane endothelial keratoplasty alone or combined with phacoemulsification. *Journal of cataract and refractive surgery.* 44(2):198-201.
18. Dockery PW, Joubert K, Parker JS, Parker JS (2020). Suprachoroidal Hemorrhage During Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 39(3):376-8.
19. Livny E, Bahar I, Levy I, Mimouni M, Nahum Y (2019). "PI-less DMEK": results of Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK) without a peripheral iridotomy. *Eye (Lond).* 33(4):653-8.
20. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2009). Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie ; 115 Tabellen: Thieme.
21. Wedrich A (2010). Mein Auge: Erkrankungen, Behandlungen, Informationen: Verlag-Haus der Ärzte.
22. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J (2013). Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 120(9):1778-85.
23. Joyce NC (2005). Cell cycle status in human corneal endothelium. *Experimental eye research.* 81(6):629-38.
24. Waring GO, 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR (1982). The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology.* 89(6):531-90.
25. Geroski DH, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF (1985). Pump function of the human corneal endothelium. Effects of age and cornea guttata. *Ophthalmology.* 92(6):759-63.
26. Ammermann C. Antimikrobielles Crosslinking der Hornhaut zur Vermeidung der Keratoplastik à chaud 2015.
27. Cursiefen C (2007). Immune privilege and angiogenic privilege of the cornea. *Chemical immunology and allergy.* 92:50-7.
28. Fuchs E *JAvGAfO* (1910). Dystrophia epithelialis corneae. 76(3):478-508.
29. Jr G, Kallay L, Vedana G, Jun A. Epidemiology and Genetic Basis of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy 2017.

30. Joshi H (2021). i-File: Fuchs Endothelial Dystrophy. <https://www.eophtha.com/posts/i-file-fuchs-endothelial-dystrophy>.
31. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV (2010). Fuchs endothelial corneal dystrophy. *The ocular surface*. 8(4):173-84.
32. Koeppe L (1917). *Klinische Beobachtungen mit der Nernstspaltlampe und dem Hornhautmikroskop*. Vol 94
33. Waring GO, 3rd, Rodrigues MM, Laibson PR (1978). Corneal dystrophies. II. Endothelial dystrophies. *Survey of ophthalmology*. 23(3):147-68.
34. Schmedt T, Silva MM, Ziaei A, Jurkunas U (2012). Molecular bases of corneal endothelial dystrophies. *Experimental eye research*. 95(1):24-34.
35. Biswas S, Munier FL, Yardley J, Hart-Holden N, Perveen R, Cousin P, Sutphin JE, Noble B, Batterbury M, Kielty C, Hackett A, Bonshek R, Ridgway A, McLeod D, Sheffield VC, Stone EM, Schorderet DF, Black GC (2001). Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Human molecular genetics*. 10(21):2415-23.
36. Gottsch JD, Sundin OH, Liu SH, Jun AS, Broman KW, Stark WJ, Vito EC, Narang AK, Thompson JM, Magovern M (2005). Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of fuchs corneal dystrophy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 46(6):1934-9.
37. Cursiefen C, Jun AS (2016). *Current Treatment Options for Fuchs Endothelial Dystrophy*. Cham, SWITZERLAND: Springer.
38. Lisch W, Seitz B (2011). *Neue internationale Klassifikation der Hornhautdystrophien*. Vol 108
39. Klintworth GK (2009). Corneal dystrophies. *Orphanet journal of rare diseases*. 4:7.
40. Burk A, Burk R (2018). *Checkliste Augenheilkunde*: Thieme.
41. Levenson JE (1975). Corneal edema: cause and treatment. *Survey of ophthalmology*. 20(3):190-204.
42. Melles GR (2006). Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea*. 25(8):879-81.
43. Augustin AJ (2007). *Augenheilkunde*: Springer.
44. Anshu A, Price MO, Price FW, Jr. (2012). Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 119(3):536-40.
45. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J (2006). Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 25(8):987-90.

46. Price MO, Price FW, Jr. (2013). Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery: update on the evidence and hurdles to acceptance. *Current opinion in ophthalmology*. 24(4):329-35.
47. van Dijk K, Ham L, Tse WH, Liarakos VS, Quilendrino R, Yeh RY, Melles GR (2013). Near complete visual recovery and refractive stability in modern corneal transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*. 36(1):13-21.
48. Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW, Jr. (2009). Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 116(12):2361-8.
49. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW (2011). Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. 118(12):2368-73.
50. Ham L, Balachandran C, Verschoor CA, van der Wees J, Melles GRJ (2009). Visual Rehabilitation Rate After Isolated Descemet Membrane Transplantation: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *JAMA Ophthalmology*. 127(3):252-5.
51. Fernandez MM, Afshari NA (2010). Endothelial Keratoplasty: From DLEK to DMEK. *Middle East African journal of ophthalmology*. 17(1):5-8.
52. Bersudsky V, Trevino A, Rumelt S (2011). Management of endothelial decompensation because of glaucoma shunt tube touch by Descemet membrane endothelial keratoplasty and tube revision. *Cornea*. 30(6):709-11.
53. Singh SK, Sitaula S (2019). Visual Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty during the Learning Curve in Initial Fifty Cases. *Journal of ophthalmology*. 2019:5921846.
54. Baydoun L, Ham L, Borderie V, Dapena I, Hou J, Frank LE, Oellerich S, Melles GR (2015). Endothelial Survival After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Effect of Surgical Indication and Graft Adherence Status. *JAMA Ophthalmol*. 133(11):1277-85.
55. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, Ilyas A, Frank L, Binder PS, Melles GRJ (2017). Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*. 36(12):1467-76.
56. Kruse FE, Laaser K, Cursiefen C, Heindl LM, Schlötzer-Schrehardt U, Riss S, Bachmann BO (2011). A stepwise approach to donor preparation and insertion increases safety and outcome of Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 30(5):580-7.

57. Ang M, Mehta JS, Newman SD, Han SB, Chai J, Tan D (2016). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Preliminary Results of a Donor Insertion Pull-through Technique Using a Donor Mat Device. *American journal of ophthalmology*. 171:27-34.
58. Terry MA, Straiko MD, Veldman PB, Talajic JC, VanZyl C, Sales CS, Mayko ZM (2015). Standardized DMEK Technique: Reducing Complications Using Prestripped Tissue, Novel Glass Injector, and Sulfur Hexafluoride (SF6) Gas. *Cornea*. 34(8):845-52.
59. Dapena I, Ham L, Netuková M, van der Wees J, Melles GR (2011). Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 30(12):1341-5.
60. Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C (2017). Incidence and Clinical Course of Immune Reactions after Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: Retrospective Analysis of 1000 Consecutive Eyes. *Ophthalmology*. 124(4):512-8.
61. Liarakos VS, Ham L, Dapena I, Tong CM, Quilendrin R, Yeh RY, Melles GR (2013). Endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in eyes with an anterior chamber intraocular lens. *Journal of cataract and refractive surgery*. 39(12):1835-45.
62. Weller JM, Tourtas T, Kruse FE (2015). Feasibility and Outcome of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Complex Anterior Segment and Vitreous Disease. *Cornea*. 34(11):1351-7.
63. Birbal RS, Tong CM, Dapena I, Parker JS, Parker JS, Oellerich S, Melles GRJ (2019). Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Eyes With a Glaucoma Drainage Device. *American journal of ophthalmology*. 199:150-8.
64. Pasari A, Price MO, Feng MT, Price FW, Jr. (2019). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Failed Penetrating Keratoplasty: Visual Outcomes and Graft Survival. *Cornea*. 38(2):151-6.
65. Einan-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, Mednick Z, Boutin T, Gill I, Karimi M, Chan CC, Rootman DS (2018). Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty After Penetrating Keratoplasty: Features for Success. *Cornea*. 37(9):1093-7.
66. Schaub F, Gerber F, Adler W, Enders P, Schrittenlocher S, Heindl LM, Cursiefen C, Bachmann BO (2019). Corneal Densitometry as a Predictive Diagnostic Tool for Visual Acuity Results After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American journal of ophthalmology*. 198:124-9.
67. Schrittenlocher S, Bachmann B, Tiurbe AM, Tuac O, Velten K, Schmidt D, Cursiefen C (2019). Impact of preoperative visual acuity on Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK) outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 257(2):321-9.

68. Busin M, Leon P, D'Angelo S, Ruzza A, Ferrari S, Ponzin D, Parekh M (2018). Clinical Outcomes of Preloaded Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Grafts With Endothelium Tri-Folded Inwards. *American journal of ophthalmology*. 193:106-13.
69. Inoda S, Hayashi T, Takahashi H, Oyakawa I, Yokogawa H, Kobayashi A, Kato N, Kawashima H (2020). Factors associated with endothelial cell density loss post Descemet membrane endothelial keratoplasty for bullous keratopathy in Asia. *PLoS One*. 15(6):e0234202.
70. Schaub F, Enders P, Bluhm C, Bachmann BO, Cursiefen C, Heindl LM (2017). Two-Year Course of Corneal Densitometry After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *American journal of ophthalmology*. 175:60-7.