HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche

insbesondere bei Keratokonjunktivitis sicca (trockenes Auge)

Rapid Review of Effectiveness

Endbericht
HTA-Informationsdienst Rapid Review Nr.: 017

Projektteam

Projektleitung:	Dr. Reinhard Jeindl
Projektbearbeitung:	Mag. Sabine Ettinger, MSc
	Julia Mayer-Ferbas BSC, MSc
	Dr. Reinhard Jeindl

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche:	Tarquin Mittermayr, BA
Visualisierungen:	DI Smiljana Blagojevic
Interne Begutachtung:	PD Dr. Claudia Wild
Externe Begutachtung:	Prof. Dr. Doreen Schmidl-Schordje (Fachärztin für Augenheilkunde und Optometrie, Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien)

Korrespondenz: reinhard.jeindl@aihta.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Ettinger S, Mayer-Ferbas J, Jeindl R. Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche. AIHTA HTA-Informationsdienst Nr.: 017; 2025. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

© 2025 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH
Josefstädter Straße 39 | 1080 Wien – Österreich
https://www.aihta.at/

Für den Inhalt verantwortlich:
Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss, MA, Geschäftsführung

Die **HTA-Informationsdienst Rapid Reviews** dienen der Veröffentlichung der
Ergebnisse zu Anfragen von österreichischen Spitalsträgern und Sozialversicherungen.

Die **HTA-Informationsdienst Rapid Reviews** werden über den Dokumentenserver
„https://eprints.aihta.at/view/types/his.html“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

HTA-Informationsdienst Rapid Review Nr.: 017

© 2025 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

1 Visualisierung der Ergebnisse ... 4

2 Zusammenfassung der Ergebnisse ... 5
Hintergrund und Fragestellung ... 5
Ergebnisse ... 9
Laufende Studien ... 24
Diskussion ... 24
Schlussfolgerung ... 26

3 Anhang ... 27
Literaturauswahl ... 27
Risk of Bias Bewertung der eingeschlossenen systematischen Reviews ... 28
Suchstrategie ... 29
Suchstrategie Studienregister ... 30

4 Literatur ... 31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: PICOs-Tabelle zu den Forschungsfragen ... 7

Tabelle 2-2: Systematische Reviews und Metaanalysen zu Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche ... 13

Tabelle 2-3: Medizinische Leitlinien zu Serumaugentropfen ... 22

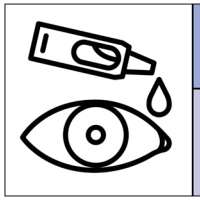
Tabelle 2-4: Medizinische Leitlinien zu Serumaugentropfen (Fortsetzung) ... 23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm) ... 27

Abbildung 3-2: Risk of Bias Assessment von Systematic Reviews mit ROBIS ... 28

1 Visualisierung der Ergebnisse



Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche

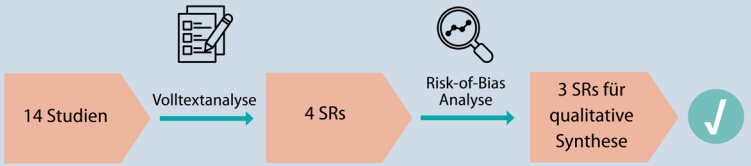
Wie wirksam und sicher sind Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche im Vergleich zur Standardtherapie in Bezug auf diagnostische Parameter, Lebensqualität und Nebenwirkungen?

Hintergrund

Bei eingeschränkter Tränenproduktion werden Tränenersatzstoffe eingesetzt. Für schwere Formen einiger Augenerkrankungen (z.B. Keratokonjunktivitis sicca, trockenes Auge) sind diese konventionellen Tränenersatzmittel gegebenenfalls nicht ausreichend. Serumaugentropfen, welche aus Eigenblut oder Fremdspende hergestellt werden, zielen darauf ab, Symptome zu lindern.

Methoden

Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR), welche Serumaugentropfen mit konventioneller Behandlung vergleichen.



Ergebnisse

Inkludierter Studientyp	SRs basierend auf RCTs
Wirksamkeit	Scores: OSDI (inkl. Lebensqualität), VAS, TBUT signifikante Besserung Tränenproduktion (Schirmer-Test), Epithelschäden (Test mittels Färbung): widersprüchliche Ergebnisse Tränenfilmosmolarität: nicht berichtet
Nebenwirkungen	signifikant niedriger (2 RCTs); Daten ungenau
Risk-of-Bias Primärstudien	***niedrig*** *bis* ***hoch***

Interpretation

- Die Evidenz zeigt eine Wirksamkeit von Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln. Es bestehen jedoch Evidenzunsicherheiten aufgrund niedriger Qualität der Primärstudien.
- Leitlinien: Empfehlung bei persistierenden Symptomen, als Spezialbehandlung, wenn andere Therapien nicht wirksam sind. Häufigkeit und Dauer individuell abzuwägen.
- Bisher keine standardisierten Zubereitungsprotokolle, Kühllagerung erforderlich, Kontraindikationen. Übertragbarkeit der Ergebnisse abhängig von Konzentration der Serumaugentropfen.
- Limitationen: widersprüchliche Biasrisiko-Bewertungen der Primärstudien in eingeschlossenen Übersichtsarbeiten; fehlende Langzeitdaten.

Die Evidenz deutet auf eine Wirksamkeit durch Serumaugentropfen hin. Das Nebenwirkungsrisiko scheint gering, aber die Datenlage ist ungenau. Sie sollten nur bei erfolgloser Anwendung konventioneller Therapien zum Einsatz kommen.

OSDI – ocular surface disease index; RCT – randomisiert kontrollierte Studie (engl. randomised controlled trial; SR – systematische Übersichtsarbeit (engl. systematic review); TBUT – Tränenfilmaufreißzeit (engl. tear-film break-up time); VAS – visuelle Analogskala (engl. visual analogue scale)

2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Hintergrund und Fragestellung

bei eingeschränkter Tränenproduktion werden Tränenersatzstoffe eingesetzt (wasserbasiert oder lipidbasiert)

für schwere Erkrankungen der Augenoberfläche sind diese konventionellen Tränenersatzmittel gegebenenfalls nicht ausreichend

Der natürliche Tränenfilm besteht aus drei Schichten, und zwar einer Schleim-, Wasser- und Lipidschicht [1]. Ist die natürliche Tränenproduktion eingeschränkt, werden **Tränenersatzstoffe** eingesetzt. Diese werden in Form von Augentropfen, -gelen oder -salben hergestellt, welche die Augen befeuchten sollen. Die meisten künstlichen Tränenersatzmittel sind wasserbasiert und enthalten viskositätsverbessernde Wirkstoffe wie zum Beispiel Dextran, Hyaluronsäure oder Natrium-Hyaluronat, welche als Schmiermittel zwischen Lidern und Bindehaut dienen und die Verweildauer auf der Augenoberfläche erhöhen sollen. Weitere Inhaltsstoffe können Antioxidantien, Konservierungsmittel und inaktive Substanzen, wie pH-Puffer, sein. **Tränenersatzstoffe auf Wasserbasis** zielen hauptsächlich auf die Schleim-Wasser-Phase des Tränenfilms ab. In den letzten Jahren hat die Popularität und Verfügbarkeit von **Tropfen auf Lipidbasis**, die auf die oberflächliche Tränenlipidschicht abzielen, zugenommen, da die Bedeutung der Dysfunktion der Meibom-Drüsen als möglicher Verursacher erkannt wurde [2]. Meibom-Drüsen produzieren die fetthaltige Substanz Meibum, welche hilft, die **Verdunstung der Tränenflüssigkeit zu reduzieren**. Tränenersatzstoffe auf Wasser- oder Lipidbasis (**konventionelle Tränenersatzmittel)** ersetzen nur die mechanische Tränenfunktion. Schwere Augenerkrankungen, die durch einen Mangel an der wässrigen Komponente des Tränenfilms entstehen, können damit gegebenenfalls nicht ausreichend behandelt werden.

aus Blut (Eigenblut oder Fremdspende) können Serumaugentropfen hergestellt werden

ständige Kühlung im Gefrierschrank notwendig

unterschiedliche Angaben zur Haltbarkeit

Serumaugentropfen, die aus einer Blutspende gewonnen werden, haben hingegen auch **antibakterielle, epitheliotrophe und benetzende Eigenschaften**, und sind natürlicher Tränenflüssigkeit sehr ähnlich [3]. Sie werden entweder aus **Eigenblut (autolog)** oder aus **Blut von einem Spender/ einer Spenderin (allogen)** gewonnen. Je nach Allgemeinzustand werden 300–450 ml Vollblut entnommen [4]. Nach Gerinnung der Blutspende wird diese zentrifugiert, und das Serum wird von den restlichen Blutbestandteilen getrennt. Die Lagerung der Serumaugentropfen erfolgt im Gefrierschrank, die ständige Kühlung muss gewährleistet sein. Die Tropfen sind ungeöffnet für drei Monate (laut Dietrich et al. [5]), sechs Monate (laut Rotem Kreuz in Linz [3]) oder zwölf Monate (laut Blutbank Innsbruck [6]) haltbar. Die aufgetaute Flasche ist im Kühlschrank für 24 Stunden (laut Rotem Kreuz in Linz [3]) oder maximal sieben Tage (laut Dietrich et al. [5]) haltbar.

Serumaugentropfen unterliegen dem Arzneimittelgesetz

Serumaugentropfen beinhalten keine Konservierungsstoffe und werden **nach ärztlicher Verschreibung** hergestellt [3]. Sie gelten als **Arzneimittel**, daher wird eine Herstellungserlaubnis nach dem Arzneimittelgesetz benötigt [7]. In Österreich werden Serumaugentropfen zurzeit in Linz, Wien, Innsbruck und Graz hergestellt [8].

Serumaugentropfen sind keine Ersttherapie, Einsatz nur bei schweren Erkrankungen der Augenoberfläche

Serumaugentropfen werden in einer Konzentration von 20–100 % eingesetzt (mit 0.9% NaCl oder „balanced saline solution“ verdünnt) [9]; sie kommen jedoch meistens unverdünnt zur Anwendung [5]. Sie kommen üblicherweise nicht als Ersttherapieform zum Einsatz, und eine Verschreibung erfolgt lediglich **bei schweren Erkrankungen der Augenoberfläche** (Hornhaut, Bindehaut, akzessorische Tränendrüsen), wie zum Beispiel [6, 7]:

- Keratokonjunktivitis sicca (dry eye syndrome, dry eye disease/DED),
- Schwere chronische Bindehaut- und Hornhauterkrankungen (nach Verätzungen oder Verbrennungen),
- Persistierende Hornhautdefekte,
- Keratoplastik: Ersatz oder Remodellierung der Hornhaut (Cornea),
- Abstoßungsreaktionen am Auge nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen (Graft-versus-Host-Reaktion),
- Sjögren-Syndrom: chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, charakterisiert durch Trockenheit der Schleimhäute vor allem im Auge und im Mund.

wesentliches Einsatzgebiet: Keratokonjunktivitis sicca (trockenes Auge, DED)

Die Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) hat 2017 folgende **Definition für das trockene Auge** erarbeitet: "Das trockene Auge ist eine multifaktorielle Erkrankung der Augenoberfläche, charakterisiert durch einen Verlust der Homöostase des Tränenfilms und begleitet von okulären Symptomen, bei der eine Instabilität und Hyperosmolarität des Tränenfilms, Entzündung und Schädigung der Augenoberfläche und neurosensorische Abnormitäten eine ätiologische Rolle spielen." In der Klassifikation des trockenen Auges wird ein Kontinuum zwischen dem hyposekretorischen trockenen Auge (=Tränenmangel) und dem evaporativen trockenen Auge (=wenn der Tränenfilm zu schnell verdunstet, häufig aufgrund eines Mangels an der Lipidschicht, die den Feuchtigkeitsverlust verhindert) beschrieben [10]. In internationalen epidemiologischen Studien liegt die **Prävalenz des trockenen Auges** zwischen 5-50%, wobei die Prävalenz bei Personen, die in Asien leben (vor allem in China, Tibet und Korea), höher ist. Die große Spanne in der Prävalenz ist auf die Verwendung unterschiedlicher Definitionen von DED sowie auf Unterschiede in den Studienpopulationen zurückzuführen [11]. Die **Prävalenz des trockenen Auges in Deutschland** wird mit 15-17% der Gesamtbevölkerung angegeben. Die Erkrankung nimmt mit dem Alter zu, und Frauen sind häufiger betroffen. Bei 60-80% der Patient:innen mit DED liegt eine Störung der Lipidphase, und bei 15-20% der Patient:innen eine Störung der Wasser-/Schleimanteile des Tränenfilms vor. Meist sind Mischformen vorhanden [12].

wesentliches Einsatzgebiet: Keratokonjunktivitis sicca (trockenes Auge, DED)
Definition: Kontinuum zwischen Tränenmangel, und zu schnell verdunstendem Tränenfilm
Prävalenz international 5-50%, Deutschland 15-17%
Erkrankung mit dem Alter zunehmend, häufiger bei Frauen

Das trockene Auge kann als Zusatzerkrankung (Komorbidität) infolge verschiedener Augenoberflächenerkrankungen auftreten, sodass ein schrittweises Vorgehen bei der Behandlung mit anschließender Überwachung der Anzeichen und Symptome notwendig ist [13]. Als medikamentöse Therapie des trockenen Auges werden derzeit Tränenersatzstoffe als erstes Mittel der Wahl eingesetzt; weitere Therapieoptionen sind die lokale Immunmodulation mit Steroiden sowie die Gabe von Cyclosporin A oder Lifitegrast[1] . Als Tränenstimulation können lokal z.B. Cyclosporin oder systemisch z. B. Pilocarpin-Analoga angewendet werden [12]. In der Praxis werden auch Albuminaugentropfen, welche aus Humanalbumin-Infusionslösung hergestellt werden, angewendet [14, 15] – diese werden in den derzeitigen medizinischen Leitlinien aber nicht erwähnt. Für die Behandlung mit Eigenserumaugentropfen sind insbesondere Patient:innen mit guter Compliance geeignet. Ausschlusskriterien für eine Therapie sind eine Hepatitis-/ HIV-Infektion, andere infektiöse

Standardtherapie: Tränenersatzstoffe
falls nicht ausreichend: lokale Immunmodulation
Serumaugentropfen: hohe Compliance erforderlich, Kontraindikationen

[1] Das Unternehmen Novartis Europharm Ltd hat den Antrag auf Zulassung im Juni 2020 zurückgezogen (siehe https://www.ema.europa.eu/de/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-xiidra_de.pdf).

Erkrankungen, kardiovaskuläre Kontraindikationen oder logistische Probleme [5].

Der Rapid Review soll folgende Frage beantworten:

- Wie wirksam und sicher sind Serumaugentropfen (mit oder ohne Tränenersatzmittel) bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche (insbesondere bei Keratokonjunktivitis sicca) im Vergleich zur Standardtherapie, Placebo oder keiner Behandlung, in Bezug auf diagnostische Parameter, Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2-1)?

Wirksamkeit und Sicherheit von Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche

Tabelle 2-1: PICOs-Tabelle zu den Forschungsfragen

Population	Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche, zum Beispiel: ■ Keratokonjunktivitis sicca (dry eye syndrome, dry eye disease) ■ Schwere chronische Bindehaut- und Hornhauterkrankungen nach Verätzungen oder Verbrennungen ■ Persistierende Hornhautdefekte ■ Keratoplastik ■ Abstoßungsreaktionen am Auge nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen (Graft-versus-Host-Reaktion) ■ Sjögren-Syndrom
Intervention	■ Serumaugentropfen (autolog oder allogen) mit oder ohne Tränenersatzmittel (artificial tears)
Comparator	■ Keine Behandlung ■ Tränenersatzmittel, Kochsalzlösung ■ Placebo ■ Ciclosporin Corticosteroide
Outcomes	■ Schirmer Test (mit oder ohne lokaler Betäubung): dient der Messung der Tränenproduktionsmenge des Auges. ■ Tränenfilmaufreißzeit (Tear-film break-up time): Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Benetzungszeit. ■ Färbungen der Augenoberfläche (Fluorescein zum Anfärben von Abnutzungen der Epitheloberfläche der Hornhaut; Lissamingrün zur Färbung der Bindehaut; Bengalrosa zum Anfärben von beschädigtem Epithel in der Hornhaut und Bindehaut). ■ Tränenfilmosmolarität: zeigt das Verhältnis flüssige zu feste Bestandteile der Tränenflüssigkeit, wobei eine höhere Osmolarität häufig mit einem trockenen Auge vergesellschaftet ist; und ist ein indirekter Parameter zur Beurteilung der Entzündung der Augenoberfläche. ■ Lebensqualität z.B gemessen durch „The Ocular Surface Disease Index“ (ein Fragebogen mit zwölf Fragen zur Messung von Erkrankungen des trockenen Auges (normal, leicht bis mittelschwer und schwer) und der Auswirkungen auf die Sehfunktion oder Visuelle Analogskalen (Skala von 0-100mm zur Beurteilung des Schweregrades von Symptomen). ■ Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse ■ Kosten
Study design	Systematische Übersichtsarbeiten (absteigende Priorität) basierend auf ■ Randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), ■ prospektiven Kohortenstudien mit/ohne Kontrollgruppen, ■ jeglichem Studiendesign Ausschluss: Primärstudien Publikationszeitraum: 2022 - 2025

systematische Suche in 4 Datenbanken durchgeführt

Um relevante Studien zu finden, wurde am 20. Jänner 2025 eine systematische Suche in folgenden vier Datenbanken durchgeführt:

- Ovid Medline
- The Cochrane Library
- Epistemonikos
- HTA (INAHTA)-Db

Literatursuche im Zeitraum von 5 Jahren, Screening der letzten 3 Jahre

Die Literatursuche wurde für die letzten fünf Jahre durchgeführt. Nach dem Screening der letzten drei Jahre (2022 bis zum Datum der Suche), wie ursprünglich in der PICO geplant, wurde festgestellt, dass ausreichend aktuelle systematische Übersichtsarbeiten mit einem niedrigen Bias-Risiko vorhanden sind. Die restlichen Jahre wurden dann gesichtet, um ältere systematische Übersichtsarbeiten für die Diskussion zu identifizieren.

Suche nach laufenden Studien auf ClinicalTrials.gov

Zusätzlich wurde am 7. Februar 2025 nach derzeit laufenden klinischen Studien in folgendem Studienregister gesucht:

- ClinicalTrials.gov

Handsuche nach Evidenz zu Kosten
Suche nach medizinischen Leitlinien

Um den Endpunkt *Kosten* zu erfassen, wurde eine ergänzende Handsuche durchgeführt. Weiters wurden eine Handsuche nach medizinischen Leitlinien in den Datenbanken TRIP Medical Database, Guidelines International Network (GIN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und UpToDate durchgeführt.

20% der Abstracts durch 2 Wissenschaftlerinnen gescreent, 80% durch 1 Wissenschaftlerin
Volltextauswahl durch Co-Autorin überprüft

Die Literaturauswahl erfolgte in Rayyan. Zunächst wurden 20% der Abstracts durch zwei Wissenschaftlerinnen gesichtet (SE, JMF) [16]. Aufgrund ausreichend hoher Übereinstimmung bezüglich der Auswahl für die weitere Analyse, wurden die übrigen 80% der Abstracts von einer Wissenschaftlerin (SE) gesichtet. Die Volltextanalyse wurde durch eine Wissenschaftlerin (SE) durchgeführt und von einer zweiten Wissenschaftlerin überprüft (JMF). Die Literaturauswahl orientierte sich an der best-verfügbaren und rezentesten Literatur.

14 Studien zur Volltextanalyse ausgewählt

In einem iterativen Prozess wurden zunächst alle systematischen Übersichtsarbeiten zur Fragestellung gesucht. Aus diesen wurden 14 Studien zur Volltextanalyse ausgewählt (siehe Abbildung 3-1). Darunter waren vier systematische Übersichtsarbeiten für die Fragestellung relevant, und wurden mit ROBIS von zwei Wissenschaftlerinnen (SE, JMF) auf Biasrisiken bewertet [17]. Nach diesen ROBIS-Bewertungen wurde eine systematische Übersichtsarbeit aufgrund von hohem Biasrisiko von der weiteren Analyse ausgeschlossen, und drei systematische Übersichtsarbeiten aufgrund von niedrigem Biasrisiko für die Ergebnisdarstellung eingeschlossen (siehe Abbildung 3-2).

Bewertung des Verzerrungsrisikos für 4 Übersichtsarbeiten, davon 3 Studien eingeschlossen

Übertragbarkeit auf den österreichischen Kontext berücksichtigt

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen internationaler Studien oder Empfehlungen internationaler Leitlinien auf den österreichischen Kontext sowie etwaige Implikationen für die Praxis wurden von den Autor:innen und der externen Expertin eingeschätzt, und von den Autor:innen im Rahmen der Diskussion beschrieben. Die Entscheidung, ob die Resultate des Rapid Reviews auch für eigene Patient:innen relevant sind, kann jedoch nur von der/dem Fragesteller:in selbst gefällt werden.

Ergebnisse

Drei rezente systematische Übersichtsarbeiten aus Thailand, den USA und China (**2022, 2023 und 2024**) [18-20] wurden für die Darstellung der Ergebnisse herangezogen. Alle drei Übersichtsarbeiten schlossen **nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)** ein. In zwei der Übersichtsarbeiten wurde eine Metaanalyse [18] bzw. eine Netzwerk-Metaanalyse [19] durchgeführt (siehe Tabelle 2-2).

3 systematische Übersichtsarbeiten, basierend auf RCTs, eingeschlossen

Zwei Übersichtsarbeiten [18, 20] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit **autologer Serumaugentropfen allein oder in Kombination mit Tränenersatzmitteln** (*artificial tears*/AT) bei **Patient:innen mit Keratokonjunktivitis sicca** (*dry eye syndrome, dry eye disease*) im Vergleich zu Tränenersatzmitteln, Kochsalzlösung, Placebo oder keiner Behandlung [20] bzw. Tränensatzmittel allein [18]; diese Übersichtsarbeiten schlossen sechs [20] bzw. zwölf RCTs [18] mit insgesamt 1.227 Patient:innen ein. Die inkludierten Studien untersuchten Augentropfen mit **Konzentrationen von 20% und 40%**. Quan et al. [20] berichten Ergebnisse mit einem Follow-up von **bis zu vier Wochen**, und He et al. [18] führten **Subgruppen-Analysen für Follow-up-Perioden von ≤ einem Monat, zwischen einem und drei Monaten und über drei Monaten** durch.

2 Übersichtsarbeiten untersuchten autologe Serumaugentropfen bei trockenem Auge

insgesamt 1.227 Patient:innen
Follow-up von 4 Wochen bis über 3 Monaten

Für die **dritte Übersichtsarbeit** [19] wurden 39 RCTs mit insgesamt 3.693 Patient:innen eingeschlossen; diese Studie untersuchte jedoch neben autologen oder allogenen Serumaugentropfen (acht RCTs/ 275 Patient:innen) auch andere biologische Tränenersatzstoffe und topische Sekretionsagonisten (z.B. Diquafosol) bei **Patient:innen mit Keratokonjunktivitis sicca** (*dry eye disease*) im Vergleich zu Placebo, Tränenersatzmitteln oder anderen topischen Therapien zur Behandlung des trockenen Auges. Von den acht Studien, in denen Serumaugentropfen untersucht wurden, verwendeten sieben Studien Tränenersatzmittel und eine Studie Placebo als Komparator; es wurden Augentropfen mit **Konzentrationen von 20%, 40% und 50%** untersucht. Das **Follow-up** der Studien zu Serumaugentropfen reichte von **zwei bis zwölf Wochen**.

eine weitere Übersichtsarbeit untersuchte verschiedene biologische Tränenersatzstoffe und topische Sekretionsagonisten: 8 Studien zu Serumaugentropfen inkludiert

Wirksamkeit

Alle drei Übersichtsarbeiten berichten Ergebnisse zur **Lebensqualität/ Schweregrad der Symptome**, gemessen durch den *Ocular Surface Disease Index* (OSDI Score) bzw. die *Visual Analog Pain Scale* (VAS):

Lebensqualität/ Schweregrad der Symptome: OSDI Score und VAS

- Der OSDI Score wurde von allen drei Übersichtsarbeiten gemessen. Die Ergebnisse zweier Übersichtsarbeiten [18, 19] zeigten einen **signifikanten Unterschied zugunsten der Serumaugentropfen** im Vergleich zu Tränenersatzmitteln (gemessen mit dem *Ocular Surface Disease Index*). Auch die Netzwerk-Metaanalyse [19] und die Subgruppen-Analysen bezüglich Nutzungshäufigkeit und Follow-up [18] zeigten eine signifikante Reduktion der OSDI Scores durch Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln. Gepoolte Ergebnisse dreier RCTs deuten auf eine Verbesserung der OSDI Scores durch Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Formen der Keratokonjunktivitis sicca hin [18]. In der Übersichtsarbeit von Quan et al. [20] deuten die Ergebnisse, basierend auf zwei Crossover-Trials, darauf hin, dass die OSDI Scores nach vier Wo-

signifikante Verbesserung der OSDI Scores durch Serumaugentropfen in 2 Übersichtsarbeiten beschrieben
Verbesserung auch bei schweren Formen des trockenen Auges

chen Behandlung mit Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln verbessert wurden; fehlende Daten machten eine Berechnung des Effekts jedoch unmöglich.

- Die VAS wurde in einer Übersichtsarbeit gemessen. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit von Quan et al. [20], basierend auf einem RCT mit 20 Patient:innen, deuten darauf hin, dass sich die **Symptome nach zwei Wochen Behandlung** mit Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln **verbessern** (gemessen mit der Visual Analog Pain Scale); die Evidenz wurde von den Autor:innen jedoch als wenig vertrauenswürdig eingestuft.

Verbesserung der Symptome nach 2 Wochen Behandlung (laut VAS), Evidenz jedoch wenig vertrauenswürdig

Ergebnisse bezüglich einer verbesserten **Tränenproduktion**, gemessen durch den **Schirmer Test**, wurden in allen drei Übersichtsarbeiten erhoben:

Tränenproduktion: Schirmer Test

- Zwei Übersichtsarbeiten [19, 20] beschreiben **keine signifikanten Unterschiede** zwischen Serumaugentropfen und Tränenersatzmitteln, basierend auf zwei [20] bzw. vier [19] RCTs.

keine signifikanten Unterschiede in 2 Übersichtsarbeiten beschrieben

- Die Übersichtsarbeit von He et al. [18] zeigte, basierend auf acht RCTs, signifikant höhere Scores im Schirmer-Test, also eine **signifikant erhöhte Tränenproduktion, durch Serumaugentropfen** im Vergleich zu Tränenersatzmitteln. Die Subgruppen-Analysen ergaben **signifikant erhöhte Scores** für jene Patient:innen, die die Serumaugentropfen **sechsmal täglich** anwendeten; für eine Nutzungshäufigkeit von viermal/ Tag konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Serumaugentropfen sowohl allein als auch in Kombination mit Tränenersatzmitteln zu signifikant besseren Scores im Schirmer Test führen als Tränenersatzmittel allein. Eine signifikante Verbesserung konnte sowohl bei einer Behandlungsdauer unter einem Monat als auch bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Monat gezeigt werden. Gepoolte Ergebnisse zweier RCTs deuten auf eine Verbesserung der Tränenproduktion durch Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Formen der Keratokonjunktivitis sicca hin.

1 Übersichtsarbeit beschreibt signifikant erhöhte Tränenproduktion durch Serumaugentropfen

Verbesserung auch bei schweren Formen des trockenen Auges und in Kombination mit Tränenersatzmitteln

Alle drei Übersichtsarbeiten untersuchten die **Färbung der Augenoberfläche** (Fluorescein zum Anfärben von Defekten der Epitheloberfläche der Hornhaut; Lissamingrün zur Färbung der Bindehaut; oder Bengalrosa zum Anfärben von beschädigtem Epithel in der Hornhaut und Bindehaut):

Färbung der Augenoberfläche: Fluorescein, Lissamingrün Bengalrosa

- Zwei Übersichtsarbeiten [19, 20] konnten, basierend auf zwei bzw. drei RCTs, **keine signifikanten Unterschiede zwischen Serumaugentropfen und Tränenersatzmitteln** bezüglich der Färbung der Augenoberfläche mit **Fluorescein** feststellen. Ein in Quan et al. [20] inkludierter RCT mit 20 Patient:innen zeigte eine signifikante Verbesserung zugunsten der Serumaugentropfen nach 2-wöchiger Behandlung; die Evidenz wurde von den Autor:innen jedoch als wenig vertrauenswürdig und der Unterschied als eher klein eingestuft.

2 Übersichtsarbeiten: keine signifikanten Unterschiede

- In der Übersichtsarbeit von He et al. [18] beschreiben die Autor:innen, basierend auf sechs RCTs, **signifikant niedrigere Scores** bezüglich der Färbung der Augenoberfläche mit Fluorescein **zugunsten der Serumaugentropfen** im Vergleich zu Tränenersatzmitteln. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Serumaugentropfen sowohl allein als auch in Kombination mit Tränenersatzmitteln zu signifikant niedrigeren Scores führen als Tränenersatzmittel allein. Eine signifikante Verbesserung konnte sowohl bei einer Behandlungsdauer unter einem Monat als auch bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Monat gezeigt werden. Gepoolte Ergebnisse zweier RCTs deuten auf verringerte Scores bezüglich der Färbung der Augenoberfläche mit Fluorescein durch Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Formen der Keratokonjunktivitis sicca hin.

1 Übersichtsarbeit: signifikant niedrigere Scores zugunsten der Serumaugentropfen auch in Kombination mit Tränenersatzmitteln

- Ergebnisse zur Färbung von beschädigtem Epithel in der Hornhaut und Bindehaut mit **Bengalrosa** wurden in einer Übersichtsarbeit [20] beschrieben: ein RCT mit 20 Patient:innen zeigte nach 2-wöchiger Behandlung einen **signifikanten Unterschied zugunsten der Serumaugentropfen** im **Vergleich zu Tränenersatzmitteln**; die Evidenz wurde von den Autor:innen jedoch als wenig vertrauenswürdig, und der Effekt als möglicherweise nicht klinisch relevant, eingestuft. Im **Vergleich zu Kochsalzlösung** zeigte sich, basierend auf einem RCT (35 Augen), eine **leichte Verbesserung** zugunsten der Serumaugentropfen nach vierwöchiger Behandlung; die Evidenz wurde von den Autor:innen jedoch als sehr wenig vertrauenswürdig und der Effekt als klinisch nicht signifikant eingestuft.

signifikanter Unterschied bei der Färbung mit Bengalrosa (1 RCT mit 20 Patient:innen)

leichte Verbesserung im Vergleich zu Kochsalzlösung (1 RCT, 35 Augen)

Evidenz wenig vertrauenswürdig

Alle drei Übersichtsarbeiten berichten Ergebnisse zur **Tränenfilmaufreißzeit** (*Tear-film break-up time*/TBUT) zur Bestimmung der Benetzungszeit:

Bestimmung der Benetzungszeit: Tränenfilmaufreißzeit

- Die Ergebnisse zweier Übersichtsarbeiten [18, 19] deuten, basierend auf elf bzw. sechs RCTs, darauf hin, dass die Behandlung mit Serumaugentropfen zu einer **signifikant erhöhten Tränenfilmaufreißzeit** (d.h. einer **länger anhaltenden Benetzung**) **im Vergleich zu Tränenersatzmitteln** führt. He et al. [18] zeigen in ihrer Subgruppen-Analyse signifikant erhöhte Werte sowohl für eine Anwendung sechsmal/Tag als auch für eine Anwendung viermal/Tag. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Serumaugentropfen sowohl allein als auch in Kombination mit Tränenersatzmitteln zu signifikant höheren Scores führen als Tränenersatzmittel allein. Eine signifikante Verbesserung konnte sowohl bei einer Behandlungsdauer von unter einem Monat, zwischen einem und drei Monaten und von mehr als drei Monaten gezeigt werden. Gepoolte Ergebnisse dreier RCTs deuten auf erhöhte Scores durch Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Formen der Keratokonjunktivitis sicca im Vergleich zu Tränenersatzmitteln hin. Jongkhajornpong et al. [19] beschreiben zudem eine signifikant erhöhte Tränenfilmaufreißzeit durch Serumaugentropfen im Vergleich zu „plättchenreichem Plasma“ (*Platelet Rich Plasma, PRP*).

2 Übersichtsarbeiten: signifikant verbesserte Tränenfilmaufreißzeit auch in Kombination mit Tränenersatzmitteln und bei schweren Formen des trockenen Auges signifikant höhere Scores Serumaugentropfen zeigen bessere Ergebnisse als plättchenreiches Plasma

- Die Übersichtsarbeit von Quan et al. [20] analysierte die Ergebnisse von vier RCTs; ein RCT mit 20 Patient:innen berichtete einen **statistisch aber nicht klinisch relevanten Unterschied zugunsten der Serumaugentropfen**. Die Autor:innen merken an, dass die Evidenz wenig vertrauenswürdig ist. Drei Crossover-Studien lieferten keine ausreichenden Informationen für den Vergleich der Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen.

klinisch nicht relevanter Unterschied zugunsten der Serumaugentropfen (1 RCT, 20 Patient:innen, wenig vertrauenswürdig)

Der **Vergleich von Serumaugentropfen mit Kochsalzlösung** bezüglich der Färbung der Augenoberfläche mit Fluorescein, der Tränenfilmaufreißzeit und dem Schirmer Test wurde in einer Übersichtsarbeit [20] analysiert: die inkludierten RCTs berichten von keinem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; die Studien lieferten jedoch **keine ausreichenden Daten** für einen Vergleich der Behandlungen zwischen den Gruppen.

kein Unterschied zwischen Serumaugentropfen und Kochsalzlösung gezeigt

Keine der Übersichtsarbeiten berichtet von Ergebnissen bezüglich der **Tränenfilmosmolarität** zur Beurteilung einer möglichen Entzündung der Augenoberfläche.

keine Ergebnisse zur Tränenfilmosmolarität

Sicherheit

Ergebnisse zur **Sicherheit** von Serumaugentropfen **im Vergleich zu Tränenersatzmitteln** liegen von zwei Übersichtsarbeiten vor [18, 19] vor. He et al. [18] analysierten die Daten zweier RCTs, welche eine **signifikant niedrigere Rate von Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe** zeigten.

signifikant weniger Nebenwirkungen durch Serumaugentropfen in 2 RCTs

In der Übersichtsarbeit von Jongkhajornpong et al. [19] standen 21 RCTs mit 2.538 Patient:innen für eine Bewertung der Sicherheit von zwölf **verschiedenen Interventionen** zur Verfügung; es kam zu **Irritationen des Auges, Augenbeschwerden und vermehrter Bindehautsekretion**. Die Autor:innen geben an, dass die **meisten dieser Nebenwirkungen leicht** waren und das Sehvermögen nicht bedrohten. Ergebnisse der direkt-vergleichenden Metaanalyse werden für Serumaugentropfen nicht berichtet. In der Netzwerk-Metaanalyse deuten die Ergebnisse auf ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen durch Serumaugentropfen als durch Tränenersatzmittel hin; das Konfidenzintervall ist jedoch sehr breit, und die Schätzung damit sehr ungenau.

1 Übersichtsarbeit beschreibt Nebenwirkungen verschiedener Interventionen: möglicherweise geringeres Risiko für Nebenwirkungen

Die Schlussfolgerungen der drei Übersichtsarbeiten variieren. Quan et al. [20] kommen zu der Einschätzung, dass die Wirksamkeit von autologen Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln basierend auf der vorliegenden Evidenz als unsicher einzustufen ist. Jongkhajornpong et al. [19] schlussfolgern, dass autologe oder allogene Serumaugentropfen, neben anderen Tränenersatzstoffen, die wirksamste Behandlung zur Linderung von Symptomen des trockenen Auges darstellen, ohne das Risiko für Nebenwirkungen zu erhöhen. Die Autor:innen merken jedoch an, dass aufgrund der spärlichen Datenlage und der geringen Qualität der Primärstudien eine Evidenzunsicherheit besteht. Demgegenüber steht die Schlussfolgerung von He et al. [18], in der die Autor:innen eine „beeindruckende Wirksamkeit“ und ein hohes Maß an Sicherheit von Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln beschreiben.

unterschiedliche Schlussfolgerungen der 3 Übersichtsarbeiten:
2 Übersichtsarbeiten: Evidenzunsicherheit
1 Übersichtsarbeit betont die Wirksamkeit und Sicherheit von Serumaugentropfen

Tabelle 2-2: Systematische Reviews und Metaanalysen zu Serumaugentropfen bei Patient:innen mit schweren Erkrankungen der Augenoberfläche

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
Land	Thailand	USA	China
Sponsor	The authors have no funding to disclose.	National Eye Institute	The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.
Interessenskonflikte der Autor:innen	The authors have no conflicts of interest to disclose.	GQ has reported no conflict of interest. LL has reported salary support from the National Eye Institute, National Institutes of Health (payment to institution). TL serves as the principal investigator for Cochrane Eyes and Vision US Project, which is supported by a grant UG1 EY020522 from the National Eye Institute, National Institutes of Health	The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
Intervention	Biological tear substitutes (autologous or allogeneic serum, cord blood serum, autologous platelet lysate, platelet rich plasma) or topical secretagogues (diquafosol, rebamipide, eledoisin, 3-isobutyl-1-methylxanthine, recombinant human nerve growth factor, small molecule nerve growth factor peptidomimetic). 7 of the included studies investigated autologous or allogeneic serum (AS) alone, and 1 study investigated both AS and cord blood serum (CBS).	Autologous Serum (AS) Eye Drops (with or without artificial tears)	Autologous serum eye drops (ASED) (either alone or in combination with artificial tears (AT)
Komparator	Placebo or other topical dry eye treatments. Most studies (25 studies, 64%) used artificial tears as a comparator. Of the 8 studies investigating AS, 7 studies used artificial tears (AT) as comparator, and 1 study used placebo as comparator.	Artificial tears, saline, or placebo alone or no treatment	AT only
Indikation	Dry eye disease (patients with dry eye)	Dry eye patients	Patients diagnosed with DED
Studiendesign	Systematic Review and Network Meta-analysis of RCTs	Systematic review that included randomised controlled trials (RCT)	Systematic review and meta-analysis of RCTs
Anzahl Patient:innen	Overall: 3693 patients[2] (39 studies) Studies investigating AS: 275 patients (8 studies)	6 RCTs: 115 participants	12 RCTs: The sample sizes included in the literature range from 10 to 144 (test group in total 560 patients; control group in total 552 patients)

[2] Werden die Patient:innenzahlen aus Tabelle 1 der Studie (Jongkhajornpong 2022, S. 1141-1142) addiert, ergibt sich die Zahl 3.607. Es ist nicht nachzuvollziehen, wieso die Zahlen im Text und in der Tabelle differieren.

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
Einschlusskriterien	1) RCTs that were conducted in patients with dry eye aged 18 years and older; 2) studies compared the efficacy or safety of biological tear substitutes or topical secretagogues with placebo, artificial tears, or other topical dry eye treatments; 3) studies reported at least 1 clinical outcome either symptoms or signs related to DED. We excluded phase II studies which investigated the effect of different concentrations of the same treatment and studies with insufficient data after 3 attempts of contact with study authors.	RCTs of dry eye patients 18 years or older. We included trials that had compared autologous serum with or without artificial tears versus artificial tears, saline, or placebo alone or with no treatment.	1. Type of study: This meta-analysis included only RCTs of ASEDs in the treatment of DED. 2. Type of participants: Patients diagnosed with DED should adhere to authoritative clinical practice guidelines, such as TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report or Concordance between Chinese dry eye diagnostic criteria and Asian dry eye diagnostic criteria 3. Type of interventions and controls: In all included studies, patients with DED in the experimental group received treatment with ASEDs (either alone or in combination with AT), while patients in the control group received AT only. 4. Type of outcomes: Included studies examined at least one of the following outcomes: a. The Schirmer test (ST) b. Tear-film breakup time (TBUT) c. Corneal fluorescence staining (CFS). d. The Ocular Surface Disease Index (OSDI) e. Adverse events: Adverse events include post-medication ocular pain, itching, and foreign body sensation, as well as conjunctival congestion and swelling 5.Types of severe DED: For the analysis of severe DED, we conducted a separate study. To ensure the accuracy of our findings, specific inclusion criteria were established for participants with severe DED. The definition of severe DED required meeting at least one of the following criteria: an OSDI score exceeding or equal to 33, a TBUT less than 5s, or a ST score below 5.
Follow-up (Monate)	Overall: range from 2 weeks to 12 weeks Studies investigating AS: range from 2 weeks to 12 weeks	Up to 4 weeks follow-up	Wide range of follow-up durations. Therefore, subgroup analysis was done with follow-up periods of less than or equal to 1 month and more than 1 month (between one and 3 months, and greater than 3 months).
Loss to follow-up, n (%)	NR	NR	NR
Concentration of serum eye drops	20% (6 studies), 40% (1 study), 50% (1 study)	Two concentrations of autologous serum (20 and 40%) have been studied in the trials included	One study used ASEDs at a concentration of 40%, one study did not report the concentration of the eye drops, while the remaining studies all used ASEDs at a concentration of 20%.
Wirksamkeit			
AS compared with artificial tears (AT)			

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
Symptom severity i.e. Participant-reported symptoms **Ocular Surface Disease Index (OSDI)**	**OSDI score** Direct Meta-analysis: AS versus artificial tears (N/n = 3/56) AS significantly improved OSDI (ocular surface disease index) scores compared with artificial tears. Unstandardized mean difference (USMD): -10.62 (95% CI: -17.86 to -3.39; I^2 = 83.7%). High heterogeneity was observed for AS versus artificial tears comparisons possibly because a consequence of 1 study including only patients with isotretinoin-related DED. A sensitivity analysis removing this study reduced the I^2 value to 38.8% with a higher USMD of -13.98 (-19.56 to -8.40). Network MA (N/n = 17/1178) : AS compared with AT: USMD of -9.76 (95% CI: -14.04 to -5.49). OSDI scores significantly reduced compared with artificial tears. APL (autologous platelet lysate) and PRP (platelet rich plasma) significantly reduced OSDI scores compared with AS.	**Visual analog pain scale (VAS):** **0 to 100-point pain scale** Mean difference (MD): −12.00; 95% confidence interval: −20.16 to −3.84 (1 RCT, 20 participants) Low-certainty evidence that AS may improve symptoms after 2 weeks of treatment compared with artificial tears. **OSDI score** Two crossover trials assessed participant-reported symptoms after 4 weeks of treatment with the OSDI questionnaire. Both studies reported decreased OSDI scores, indicating improvement, in the autologous serum groups versus the artificial tear groups. However, no information was provided about sample size per sequence initially or at follow-up time points, making it impossible to estimate any effect.	**OSDI score** ASEDs had significantly lower OSDI scores [WMD =−10.54, 95% CI (−13.31, −7.77), p < 0.001]; 8 RCTs Subgroup analysis based on **usage frequency** revealed that the OSDI scores were significantly lower with the use of ASEDs six times daily and ASEDs four times daily, compared to AT ([WMD=−10.27, 95% CI (−14.32, −6.23), p < 0.001] and [WMD =−11.26, 95% CI (−16.85, −5.68), p < 0.001] respectively) A subgroup analysis based on **follow-up periods** revealed that the ASEDs group exhibited significant differences compared to the AT group when the follow-up period was less than or equal to 1 month, between one and 3 months, and greater than 3 months ([WMD =−10.27, 95% CI (−14.32, −6.23), p < 0.001], [WMD =−11.62, 95% CI (21.07, −2.16), p = 0.016] and [WMD =−10.21, 95% CI (−12.36, −8.06), p < 0.001] respectively) Three studies compared OSDI scores. The pooled results indicated that, compared to AT, ASEDs can reduce OSDI scores in patients with **severe DED** [WMD=−13.54, 95% CI (−19.30, −7.78), p <0.001]
Schirmer test (ST)	**Schirmer Test** Direct Meta-analysis: AS versus artificial tears (N/n = 4/160) USMD= 1.87 (95% CI: -0.96 to 4.70; I^2 = 91.79); no significant difference. Network MA (N/n = 21 /1597): AS compared with AT: USMD= 0.04 (95% CI: -0.94 to 1.02)	Outcomes were inconclusive Two trials reported data on the Schirmer test. One trial assessed the Schirmer test without anesthesia, finding that both groups had severe dry eye (<4 mm) at 2 weeks after the start of treatment, with a between-group MD of −0.40 mm (95% CI, −2.91 to 2.11 mm; 20 participants); Two trials reported no evidence of difference in Schirmer test scores between autologous serum and artificial tears.	**Schirmer Test (ST)**: In comparison to the use of artificial tears (AT), ASEDs yielded significantly higher ST scores than AT [WMD=2.35, 95% CI (1.45, 3.24), p <0.001]; 8 RCTs Through subgroup analysis based on **frequency of use**, it was discovered that patients using ASEDs six times daily exhibited significantly higher ST scores compared to those using AT [WMD=2.58, 95% CI (1.53, 3.64), p <0.001], whereas there was no statistical significance in the ST scores of patients using ASEDs four times daily compared to those using AT [WMD=1.67, 95% CI (−0.98, 4.31), p =0.217]

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
			Based on whether **ASEDs were used in combination with AT**, subgroup analysis revealed that both the combined group and the single drug group exhibited significantly higher ST scores compared to AT ([WMD=2.51, 95% CI (1.26, 3.77), p <0.001] and [WMD=2.24, 95% CI (0.63, 3.85), p =0.006] respectively). Both subgroups (**follow-up periods of less than or equal to 1 month and more than 1 month**) showed significant differences compared to the AT group ([WMD=2.27, 95% CI (1.19, 3.35), p <0.001] and [WMD=2.72, 95% CI (0.35, 5.09), p =0.025] respectively) Two studies compared the effects of ASEDs on ST scores in the treatment of **severe DED**. The pooled results indicated that ASEDs improve ST scores in DED patients compared to AT [WMD =3.98, 95% CI (1.59, 6.37), p =0.001]
Corneal/ Fluorescein staining	**Corneal fluorescein staining** Direct Meta-analysis: AS versus artificial tears (N/n = 2/53) USMD: 0.04 (95% CI: -0.69 to 0.78; I^2 =42.8%) Network MA (N/n = 22/ 2680): AS compared with AT: USMD of 0.07 (95% CI: -0.55 to 0.68). PRP and APL significantly decreased corneal fluorescein staining more than AS, topical secretagogues, and DT.	Outcomes were inconclusive Three trials reported data on fluorescein staining. One trial reported an MD from baseline to 2 weeks' follow-up of −0.90 in favor of autologous serum (95% CI, −1.47 to −0.33; 20 participants [37 eyes]; low-certainty of evidence).This difference is small and may not be clinically important. The other two trials reported small differences between groups in mean Oxford Scale scores for fluorescein staining that were neither statistically nor clinically significant.	**Corneal fluorescence staining (CFS)** ASEDs exhibited significantly lower CSF scores compared to AT [SMD=−2.11, 95% CI (−3.07, −1.15), p < 0.001]; 6 RCTs Based on whether **ASEDs were used in combination with AT,** subgroup analysis revealed that both the combined group and the single drug group exhibited significantly lower CFS scores compared to AT ([SMD=−3.79, 95% CI (−6.10, −1.48), p =0.001] and [SMD=−1.29, 95% CI (−1.78, −0.81), p <0.001] respectively A subgroup analysis based on **follow-up periods** showed that the ASEDs group exhibited significant differences compared to the AT group when the follow-up period was less than or equal to 1 month and more than 1 month ([SMD=−2.58, 95% CI (−4.05, −1.11), p=0.001] and [SMD=−1.22, 95% CI (−1.78, −0.65), p <0.001] respectively) Two studies compared CFS scores. The pooled results indicated that ASEDs can lower CFS scores in patients with **severe DED** compared to AT [SMD=-1.22, 95% CI (−1.78, −0.65), p
Conjunctival/ Rose Bengal staining	NR	Outcomes were inconclusive	NR

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
		One trial reported a possible clinically significant difference between 20% autologous serum and artificial tears on Rose Bengal staining, with an MD from baseline to 2 weeks' follow-up of −2.20 in favor of autologous serum (95% CI, −2.73 to −1.67; 20 participants [37 eyes]; low-certainty evidence). However, this difference may not indicate a clinically meaningful improvement because both groups had scores considered to be abnormal (score >1) at both baseline and follow-up.	
Tear-film breakup time (TBUT)	**Tear break-up time (TBUT)** Direct Meta-analysis: AS versus artificial tears (N/n = 6/330) USMD: 3.41 (1.32 to 5.49, I^2 = 92.0%). AS significantly improved TBUT compared with artificial tears. Network MA (N/n= 33 /3025): artificial tears–AS–CBS (cord blood serum) USMD= 2.17 (95% CI: 1.30–3.04) AS significantly increased TBUT compared with AT. AS significantly increased TBUT compared with PRP.	Outcomes were inconclusive Four trials reported data on TBUT. One trial reported that the difference between 20% autologous serum and artificial tears was not clinically significant, with an MD from baseline to 2 weeks' follow-up of 2.00 seconds in favor of autologous serum (95% CI, 0.99 to 3.01 seconds; 1 RCT, 20 participants [37 eyes]; low-certainty of evidence). Two trials reported differences in TBUT between groups as 1 and 2 seconds. One trial reported median and standard deviation (or standard error) TBUT values for each period by intervention sequence before and at the end of 1 month. The investigators of these three crossover trials seem not to have accounted for the crossover design and did not provide sufficient information for comparison of scores between treatment groups.	**Tear-film breakup time (TBUT)**: ASEDs yielded significantly higher TBUT scores compared to AT [WMD = 2.83, 95% CI (2.27, 3.39), p < 0.001]; 11 RCTs Through subgroup analysis based on **frequency of use**, it was discovered that both the use of ASEDs six times a day and the use of ASEDs four times a day resulted in significantly higher TBUT scores compared to AT ([WMD = 3.02, 95% CI (2.43, 3.62), p < 0.001] and [WMD = 2.56, 95% CI (0.88, 4.25), p = 0.003] respectively) Based on whether **ASEDs were used in combination with AT**, subgroup analysis revealed that both the combined group and the single drug group exhibited significantly higher TBUT scores compared to AT ([WMD = 2.78, 95% CI (2.13, 3.43), p < 0.001] and [WMD = 2.89, 95% CI (1.99, 3.79), p < 0.001] respectively) A subgroup analysis based **on follow-up periods** revealed that the ASEDs group exhibited significant differences compared to the AT group when the follow-up period was less than or equal to 1 month, between one and 3 months, and greater than 3 months ([WMD = 2.77, 95% CI (2.32, 3.21), p < 0.001], [WMD = 4.11, 95% CI (2.10, 6.12), p < 0.001] and [WMD = 1.71, 95% CI (1.36, 2.07), p < 0.001] respectively) Three studies compared TBUT scores. The pooled results indicated that ASEDs can improve TBUT scores in patients with **severe DED** compared to AT [WMD =3.34, 95% CI (0.83, 5.84), p =0.009]
Tear hyperosmolarity	NR	NR	NR
AS compared with saline			
Rose Bengal staining (0- to 9-point scale)	NR	Very low-certainty evidence suggested that Rose Bengal staining may be slightly improved after 4 weeks of treatment compared with saline. MD = −0.60 on a 0- to 9-point scale in favor of autologous serum; 95% confidence interval: −1.11 to −0.09; 1 RCT/35 eyes).	NR

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
		This one trial reported that the difference in staining scores was not clinically significant.	
Participant-reported symptoms, fluorescein staining scores, TBUT, or Schirmer test.	NR	**Participant-reported symptoms, fluorescein staining scores:** Trial investigators of two studies reported no difference in fluorescein staining scores and symptom scores between groups; however, studies did not provide sufficient data for comparison of treatments between groups. **TBUT, Schirmer test:** Trial investigators of one trial reported no difference in tear film breakup time and Schirmer test scores between groups; however, the trial did not provide sufficient data for comparison of treatments between groups. Neither trial found any statistically significant difference.	NR
Tear hyperosmolarity	NR	NR	NR
Sicherheit			
Adverse Events	Overall, 21 studies reported ocular adverse events such as eye discomfort, eye irritation, and eye discharge. Most of them were mild and not sight-threatening events. Direct Meta-analysis: data for AS not reported Network MA: RR AS vs AT = 0.01 (95% CI: 1.39e-57, 6.77e+52) The point estimate suggests AS may have lower risk of adverse events compared to AT (caution: the CI is very wide, the estimate is very imprecise) NMA (N/n= 21/2538 patients) with 12 interventions (placebo, artificial tears, IBMX, diquafosol, rebamipide, MIM-D3, rhNGF, AS, CBS, APL, DT, and CSA) revealed that both topical secretagogues (ie, IBMX, diquafosol, MIM-D3, and rhNGF) and biological tear substitutes (ie, AS, CBS, and APL) were likely to produce ocular adverse events compared with artificial tears, but not statistically significant.	NR	The ASEDs group reported an adverse reaction rate of 2.60% (5/192), whereas the AT group reported an adverse reaction rate of 7.80% (15/192). The pooled results showed that the incidence of adverse events with ASEDs was significantly lower than with AT [RR=0.36, 95% CI (0.13, 0.99), p =0.048]; 2 RCTs

Autor/ Jahr	Jongkhajornpong 2022 [19]	Quan 2023 [20]	He 2024 [18]
Schlussfolgerung der Autor:innen	Based on our evidence, biological tear substitutes, including AS, CBS, APL, and PRP, might be the most effective treatment among tear promotion eye drops in relieving dry eye symptoms without increasing adverse events. Among topical secretagogues, only diquafosol showed obvious beneficial effects on improving dry eye symptoms over artificial tears. However, there was an evidence uncertainty because of sparse data and low quality of the primary studies. A clinical decision regarding the use of any kind of tear promotion eye drops should be considered along with patient preferences, cost-effectiveness, and treatment availability.	The effectiveness of AS is uncertain based on current data. Symptoms improved slightly with AS compared with artificial tears for 2 weeks. Staining scores improved slightly with AS compared with saline, with no benefit identified for other measures. In conclusion, the effectiveness of autologous serum eye drops for the treatment of dry eye is unknown based on current data, and there is insufficient evidence to supporting their use.	Overall, ASEDs demonstrated impressive effectiveness when used alone or in combination with AT to improve ST and TBUT scores in individuals with DED. Furthermore, they significantly decreased OSDI and CFS scores while maintaining a high level of safety. Moreover, the efficacy of using ASEDs six times per day appeared to surpass that of using them four times daily, particularly in terms of significantly improving ST scores. For severe DED, ASEDs also demonstrated superior efficacy compared to AT. Therefore, the use of ASEDs presents a viable option for addressing DED due to their favorable efficacy and safety profiles.

Legende: AS - Autologous Serum, DED – dry eye disease, NR – not reported, NRS - numeric rating scale, OSDI - Ocular Surface Disease Index, RCT - randomised controlled trials, VAS - visual analog pain scale,

Kosten

sehr wenig Informationen zu Kosten

Bezüglich der Kosten für die Therapie mit Serumaugentropfen konnten durch die Handsuche nur eingeschränkt Informationen gefunden werden.

in Deutschland reichen die Kosten von rund 1.300 Euro für 180 Flaschen (ca. 7 Euro/ Flasche)

In **Deutschland** betragen die Kosten für die **Herstellung und Abfüllung einer Halbjahres-Ration** an Serumaugentropfen - inkl. augenärztlicher Untersuchung und Blutuntersuchung – laut der Website des Universitätsklinikums Düsseldorf **ca. 1300 Euro**. Durch eine Blutspende erhält man üblicherweise 180 Fläschchen mit Eigenserumtropfen. Ein Fläschchen ist einen Tag lang verwendbar, somit reicht dies für ein halbes Jahr [21].

bis 20 Euro pro Flasche

Preise sind nicht direkt vergleichbar

In einer anderen deutschen Quelle aus 2008 [5] werden die **Kosten für Eigenserumtropfen in unverdünnter Abfüllung in sterile 5-ml-Braunglastropfflaschen** mit ca. **20 Euro pro Flasche** angegeben (inkludiert sind die Unkosten für die internistische körperliche Untersuchung, infektiologisch-serologische Abklärung, Blutentnahme, Herstellung der Augentropfen sowie für Materialkosten). Die Haltbarkeit hier wird mit maximal sieben Tagen angegeben. Da aus der erstgenannten Quelle nicht hervorgeht, welche Menge an Serumaugentropfen pro Fläschchen abgefüllt wird, sind die Kosten nicht direkt vergleichbar; zudem variieren die in den Preis inkludierten Zusatzleistungen.

in den USA variieren die Kosten zwischen $200 bis $450 für einen 90-Tage-Vorrat

In den **USA** können die finanziellen Kosten je nach Standort, Dosierung und Konzentration, Laborgebühren für Blutentnahmen und Herstellungsgebühren der Apotheke sehr unterschiedlich sein. Diese Gebühren reichen von $200 bis $450 für einen 90-Tage-Vorrat und mehr [22].

Leitlinien

8 relevante Leitlinien identifiziert

Neben den für die Ergebnisdarstellung inkludierten Übersichtsarbeiten konnten **acht relevante Leitlinien** identifiziert werden, welche den Einsatz von Serumaugentropfen in der Behandlung des trockenen Auges thematisieren (siehe Tabelle 2-3 und Tabelle 2-4):

NICE empfiehlt Serumaugentropfen als Spezialbehandlung

- Das **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** empfiehlt in der **2023** veröffentlichten Guideline zur Keratokonjunktivitis sicca (*dry eye disease*) den Einsatz von Serumaugentropfen als „Spezialbehandlung“ *(„other specialist treatment“)* [23].

andere Leitlinien empfehlen Serumaugentropfen bei persistierenden und/ oder starken Symptomen

- In der Guideline des **NHS Surrey Heartlands Integrated Care System** aus **2023** werden autologe Serumaugentropfen als Therapie für persistierende und/oder starke Symptome des trockenen Auges empfohlen; diese sollen jedoch nur durch eine/n Augenarzt/Augenärztin verschrieben werden [24].

bzw. wenn andere Therapien nicht wirksam sind

Häufigkeit und Dauer der Behandlung sollen individuell abgewogen werden

- Der **Berufsverband der Augenärzte Deutschlands** e.V (BVA) und die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft** (DOG) empfehlen in ihrer Leitlinie aus **2019** den Einsatz von Serumaugentropfen bei trockenem Auge in Stufe drei von vier [12], basierend auf dem Stufenschema der Therapie des trockenen Auges nach dem **Tear Film & Ocular Surface Society DEWS II Report** aus **2017**, welcher sich auf autologe und allogene Serumaugentropfen bezieht [13].
- In der Guideline des **Royal College of Ophthamologists** aus **2017** werden autologe und allogene Serumaugentropfen (in einer Konzentration von 50% in 0.9% Natriumchlorid) erst nach einem unwirksamen Einsatz lizensierter Therapien empfohlen. Häufigkeit und Dauer der Behandlung sollen nach den individuellen Umständen abgewogen werden [25, 26].

- In der Guideline der **Korean Ophthalmological Society** aus **2024** wurden autologe Serumaugentropfen bei schweren Formen des trockenen Auges (Schweregrad III von IV) und bei Patient:innen mit einem Mangel an Tränenflüssigkeit (*aqueous deficiency*) empfohlen [27].
- Zwei **rezente Guidelines aus 2024** [11, 27] und **2023** [28], die nicht von Fachgesellschaften oder anderen Institutionen herausgegeben wurden (sondern von UpToDate und Preferred practice pattern guidelines von indischen Augengesundheitszentren), empfehlen Serumaugentropfen als zusätzliche Therapieoption bei persistierenden Symptomen [11], sowie für persistierende Symptome bei Patient:innen mit schwerem Mangel an Tränenflüssigkeit (*severe aqueous deficient dry eye disease*) nach dem Einsatz anderer Therapien, und für Patient:innen mit einer Unverträglichkeit gegenüber anderen Arzneimitteln oder Konservierungsstoffen (Anwendung autologer Serumaugentropfen in einer Konzentration von 20% in 0.9% Natriumchlorid) [28].

weitere Leitlinien empfehlen Serumaugentropfen bei Patient:innen mit einem Mangel an Tränenflüssigkeit

oder bei Unverträglichkeit gegenüber anderen Arzneimitteln oder Konservierungsstoffen

Tabelle 2-3: Medizinische Leitlinien zu Serumaugentropfen

Autor/ Jahr	Shtein, R., M (2024) in UptoDate [11]	Korean Ophthalmological Society/2024 [27]	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/2023 [23]	Vazirani, J /2023 (India) Preferred practice pattern guidelines [28]	NHS Surrey Heartlands Integrated Care System/2023 [24]
Titel	Dry eye disease	New Korean Guidelines for the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease	Dry eye disease	Autologous serum eye drops in dry eye disease: Preferred practice pattern guidelines	Surrey Heartlands Dry Eye Guidance
Geltungsdauer	NR	NR	3 Jahre	NR	June 2026
Aussage zu Serumaugentropfen	Persistent symptoms: **Other** treatment options - Although several other treatments are available for DED, although they are not in common use and should only be used as an adjunctive treatment by eye specialists: **e.g. Autologous serum tears** – The serum of a patient's blood can be formulated into eye drops. Autologous serum tears may improve DED symptoms, but there is not strong evidence for long-term or significant benefit over eye lubricants. Access to these eye drops and cost are barriers to its use.	Treatment recommendations according to the severity level of dry eye disease: **Autologous serum** mentioned in severity level III (out of IV) Mentioned with aqueous deficiency dominant patients	…"Other specialist treatments include protection with therapeutic contact lenses, advice about moisture chamber eyewear, temporary punctal plugs or surgical occlusion of puncta with thermal or laser cautery, or **serum eye drops**."	Use 20% **autologous serum** (diluted with 0.9% normal saline) ■ In view of the logistical challenges, **autologous serum** eye drops are not recommended as the first line of therapy for dry eye disease, especially evaporative dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. ■ It is the authors recommendation to reserve this modality for recalcitrant cases of severe aqueous deficient dry eye disease (ADDE) when the patient is symptomatic despite maximum use of lubricants and anti-inflammatory medications. Typically, these are patients who present with either diffuse superficial punctate keratitis and severe ocular inflammation or with frank epithelial defect or sterile ulceration. ■ There are some patients with drug or preservative toxicity (to usually anti-glaucoma medications, but also topical decongestants, and even lubricants) who do not tolerate any topical medication and can be managed only with **autologous serum eye drops** See Table 1 in the guideline for suggested indications for the use of **autologous serum eye drops**.	Products for specialist initiation when symptoms are persistent/severe: **Autologous serum** eye drops only to be initiated and continued by a specialist in ophthalmology.
Empfehlungsgrad (GoR)	NR	NR	NR	NR	NR
Level of Evidence (LoE)	NR	NR	NR	NR	NR

Legende: BVA: DED: dry eye disease, NHS: national health service, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, NR: not reported

Tabelle 2-4: Medizinische Leitlinien zu Serumaugentropfen (Fortsetzung)

Autor/ Jahr	Berufsverband Augenärzte Deutschlands e.V (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)/2019 [12]	The Royal College of Ophthamologists, UK/2017 [25, 26]	TFOS Dry Eye Workshop (DEWS) II guideline/2017 [13, 29]
Titel	Leitlinie von BVA und DOG Trockenes Auge	Serum Eye Drops for the Treatment of Severe Ocular Surface Disease	TFOS DEWS II Report
Geltungsdauer	NR	Review date: Sept 2020 (no update found)	NR
Aussage zu Serumaugentropfen	Medikamentöse Therapie (ggf. kombiniert): **Serum-Augentropfen** (wirken als Tränenersatz und anti-inflammatorisch) werden in der Auflistung möglicher Therapieformen unter Punkt III von insgesamt VI Punkten genannt. Das Stufenschema der Therapie des Trockenen Auges nach dem DEWS II Report wurde übernommen: darin wird **autologes Serum** in Stufe 3 von 4 genannt.	■ **Serum eye drops** are an Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) unlicensed medicine ("special"), and should only be prescribed after licensed treatments have been considered or have been unsuccessful. ■ Patient´s disease severity should be defined with subjective and objective parameters, and be monitored throughout treatment to determine treatment response. It is recommended that monitoring occurs both locally and in a centralised registry. ■ **Autologous and allogenic serum eye drops** as a 50% dilution in 0.9% sodium chloride are recommended (as provided by the NHS Blood and Transplant (NHSBT), the only accredited production facility in the UK). ■ Frequency and duration of treatment depends upon individual circumstances. ■ Withdrawal and stopping strategies should be considered in all patients commended on serum eye drops treatment before committing patients to indefinite treatment. For example: ○ In ocular surface disease: withdrawal of treatment after one year of therapy to define induction of remission before reinstating indefinite treatment if symptoms relapse. In persistent corneal epithelial defects: withdrawal of treatment after surface of the eye has healed and restoring treatment if the surface shows signs of breakdown.	Recommendations for the staged management and treatment of DED: **Autologous/allogeneic serum eye drops** are mentioned in step 3 of 4 steps (also described in the BVA/DOG Guideline)
Empfehlungsgrad (GoR)	NR	Further detailed information on recommendations can be found in the guideline [26] and its executive summary [25].	NR
Level of Evidence (LoE)	NR	Further detailed information on recommendations can be found in the guideline [26] and its executive summary [25].	NR

Legende: BVA: Berufsverband Augenärzte Deutschlands e.V., DED: dry eye disease, UK: United Kingdom, DEWS: dry eye workshop, DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, NR: not reported, TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society

Laufende Studien

Durch die Suche nach relevanten laufenden Studien auf clinicaltrials.gov (siehe Suchstrategie Studienregister im Anhang) konnten insgesamt 24 Treffer identifiziert werden; davon erscheinen zwölf Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Jedoch werden acht Studien als „*completed*" und drei Studien mit „*unknown status*" angegeben; lediglich eine Phase 4- Interventionsstudie zur Effektivität 20%iger autologer Serumaugentropfen bei kornealer Epitheliopathie ist als laufend („*not yet recruiting*") gelistet. Dieser RCT wird von der Université de Sherbrooke (Kanada) durchgeführt und soll 2026 abgeschlossen sein. Untersucht werden 20%ige autologe Serumaugentropfen im Vergleich zu Placebo bei geplant 25 Patient:innen (50 Augen) mit bilateraler Epitheliopathie nach medikamentöser Glaukomtherapie in einem Untersuchungszeitraum von zwei Monaten. Die erhobenen Endpunkte sind Unterschiede im National Eye Institute (NEI) Score, Schirmer Test Scores, Sehschärfe, tear break-up time (TBUT), Ocular Surface Disease Index (OSDI) Scores, Augendruck und Nebenwirkungen.

24 Treffer zu laufenden Studien, 12 Studien relevant

nur eine Phase 4 Interventionsstudie zur Effektivität 20%iger autologer Serumaugentropfen tatsächlich laufend

geplant sind 25 Patient:innen

Abschluss 2026

Eine Liste der identifizierten Studien kann bei den Autor:innen angefragt werden.

Durch eine *Suche im International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) wurden zwei derzeit laufende relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Eine der Studien wird in Saudi-Arabien, eine in China durchgeführt. Untersucht werden in beiden Übersichtsarbeiten neben Serumaugentropfen auch andere Therapien (u.a. Stammzelltherapie, lipidbasierte Therapien) zur Behandlung des trockenen Auges im Vergleich zu Tränenersatzmitteln, Placebo oder anderen Standardtherapien [30, 31].

2 laufende systematische Übersichtsarbeiten zu Serumaugentropfen auf PROSPERO

Diskussion

Serumaugentropfen werden in der Regel erst nach erfolgloser Anwendung konventioneller Therapien zur Behandlung von Erkrankungen der Augenoberfläche, insbesondere bei trockenem Auge, eingesetzt. Für die vorliegende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Serumaugentropfen im Vergleich zu den genannten Komparatoren wurde die best-verfügbare Evidenz aus drei systematischen Übersichtsarbeiten herangezogen: Während Quan et al. [20] die Wirksamkeit von autologen Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln als unsicher einstufen, betrachten Jongkhajornpong et al. [19] sie als wirksame Behandlung zur Linderung von Symptomen des trockenen Auges weisen jedoch ebenfalls auf Evidenzunsicherheiten aufgrund spärlicher Datenlage und geringer Qualität der Primärstudien hin. He et al. [18] kommen hingegen zu dem Schluss, dass sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit von Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln als hoch einzuschätzen ist.

Serumaugentropfen nach erfolgloser Anwendung konventioneller Therapien für das trockene Auge

3 Übersichtsarbeiten mit unterschiedlichen Einschätzungen zur Wirksamkeit und Evidenz(un)sicherheit

Es liegen nur sehr eingeschränkt Ergebnisse zur Sicherheit von Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln oder anderen Komparatoren vor; diese zeigen aber ein geringeres Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu Tränenersatzmitteln. Die Punktschätzer der unerwünschten Ereignisse deuten in einer Übersichtsarbeit [19] zwar darauf hin, dass Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln ein geringeres Risiko für unerwünschte Ereignisse haben könnten, die Daten sind jedoch zu ungenau, um endgültige Schlussfolgerungen über die relative Sicherheit dieser Behandlung zu ziehen.

Nebenwirkungsrisiko scheint gering, allerdings ungenaue Datenlage

Die Ergebnisse sollten angesichts der erheblichen Unsicherheit der Schätzung mit Vorsicht interpretiert werden.

Cochrane Bericht 2017: Nutzen zur Symptomlinderung, aber kein Hinweis auf Verbesserung der Symptome über längere Zeiträume
keine eindeutige Wirkung in objektiven Messungen der Augenoberfläche
Primärstudien aus China mit durchwegs positiven Ergebnissen

Die systematische Übersichtsarbeit von Quan et al. 2023 [20] stellt ein Update des Cochrane Berichtes von Pan et al. 2017 dar [32]. Der Cochrane Bericht kam zum Schluss, dass die derzeitigen Erkenntnisse darauf hindeuten, dass 20%ige autologe Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln kurzfristig (zwei Wochen) einen gewissen Nutzen bei der Verbesserung der von den Patient:innen berichteten Symptome haben könnten, aber längere Follow-Up Daten keine Hinweise auf eine Verbesserung der Symptome über längere Zeiträume liefern. Objektive klinische Messungen der Augenoberfläche zeigten keine eindeutige Wirkung. Quan et al. haben einen zusätzlichen RCT zu den bereits inkludierten RCTs im Cochrane Bericht eingeschlossen, und kamen zu einer ähnlichen Schlussfolgerung [20].

He et al. haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit auch in chinesischen Datenbanken gesucht und sechs chinesische Primärstudien eingeschlossen. Die Verfügbarkeit der eingeschlossenen Primärstudien wurde im Rahmen des vorliegenden Rapid Review überprüft. Die chinesischen Primärstudien kamen zu durchwegs positiven Ergebnissen, was die sehr positive Einschätzung der Autor:innen der systematischen Übersichtsarbeit erklären könnte [18].

widersprüchliche Bias-Bewertungen in eingeschlossenen Übersichtsarbeiten; fehlende Langzeitdaten

Auffallend sind die unterschiedlichen Biasrisiko-Bewertungen gleicher eingeschlossener Primärstudien in den drei Übersichtsarbeiten; He et al. [18] schätzten das Biasrisiko durchschnittlich geringer ein als die Autor:innen der beiden anderen Übersichtsarbeiten. Eine weitere Limitation sind die unterschiedlichen Follow-Up-Zeiträume in den Primärstudien (diese variierten meist von zwei bis zwölf Wochen), sowie das Fehlen von Langzeitdaten.

ältere Übersichtsarbeiten: Wirksamkeit und Sicherheit könnte gegeben sein, aber Evidenz unzureichend für abschließende Bewertung

Bedarf an größeren RCTs und Langzeitdaten

Um die Ergebnisse der inkludierten rezenten Übersichtsarbeiten mit älteren Studien in Bezug setzen zu können, wurden auch systematische Übersichtsarbeiten außerhalb des für den vorliegenden Rapid Review definierten Publikationszeitraums gesichtet. Diese kamen größtenteils zu dem Schluss, dass Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln sicher und wirksam sein könnten, dass jedoch die Evidenz nicht ausreichend ist, um eine fundierte Bewertung abzugeben. Kurzfristige Unterschiede zugunsten der Serumaugentropfen basierten auf Evidenz geringer Qualität [33-35]. Auch für die Behandlung des Sjögren Syndroms lagen laut einer Übersichtsarbeit nur widersprüchliche Ergebnisse zu den Vorteilen von Serumaugentropfen vor [36]. In einer chinesischen Übersichtsarbeit konnte die Wirksamkeit autologer Serumaugentropfen bei trockenem Auge gezeigt werden, die Autor:innen fordern jedoch größere RCTs mit Langzeitnachbeobachtung und eine einheitliche Klassifizierung von DED [37].

Übertragbarkeit der Ergebnisse abhängig von Konzentration der Serumaugentropfen (in Ö zumeist unverdünnt angewendet), geographische Unterschiede

Bei der Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich müssen folgende Punkte bedacht werden: In Österreich und Deutschland werden Serumaugentropfen hauptsächlich unverdünnt verwendet, in den von den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Primärstudien wurden diese in unterschiedlichen Konzentrationen (20-50%) mit Natriumchlorid verdünnt. Auch eine eventuell unterschiedliche Klassifizierung des trockenen Auges muss bedacht werden. He et al. haben Subgruppenanalysen zu schweren Erkrankungen des trockenen Auges vorgenommen und ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Tränenersatzstoffen ermittelt [18].

keine standardisierten Zubereitungsprotokolle, Kühllagerung erforderlich, Kontraindikationen

Derzeit gibt es unterschiedliche Angaben zur Herstellung, Abfüllung und Haltbarkeit von Serumaugentropfen. Es bestehen einige Bedenken hinsichtlich des klinischen Nutzens von biologischen Tränenersatzmitteln, unter anderem wegen der nicht standardisierten Zubereitungsprotokolle, allgemeinen Risiken einer Blutspende, der erforderlichen Kühllagerung, der Kontraindikationen (z. B. Kinder, Träger blutübertragbarer Infektionen und schwere Anämie) und der hohen Kosten [19].

mögliches Risiko durch mikrobiologische Kontamination, nicht zugelassene Substanzen in der Verdünnung, Infektion von Kontaktpersonen bei falscher Handhabung

jedoch generell niedriges Infektionsrisiko

Bei der Verwendung von Eigenserumaugentropfen gibt es zudem das Risiko einer Kontamination: Mikrobiologische Verunreinigungen (Bakterien, Viren, Pilze), die Verunreinigung durch nicht zugelassene Substanzen bei der Verdünnung und die Präsenz von zuvor eingenommenen Arzneimitteln im Serum sind möglich. Zudem besteht ein Infektionsrisiko für das Herstellungspersonal durch infektiöses Material und eine mögliche Ansteckung von Angehörigen/Kontaktpersonen bei falscher häuslicher Handhabung. Das Infektionsrisiko für die Augenoberfläche durch verunreinigte Eigenserumaugentropfen wird jedoch generell als niedrig bewertet. Bei der Behandlung mit autologen Serumaugentropfen im ambulanten Bereich ist es entscheidend, dass diese nur für Patient:innen verordnet werden, die die Therapievorgaben gewissenhaft befolgen können [5]. Allogene Serumaugentropfen können für Patient:innen verwendet werden, die aus medizinischer Sicht nicht zur Eigenblutspende geeignet sind z. B. aufgrund von Anämie, kardiovaskulären oder neurologischen Erkrankungen oder eines schlechten Venenzugangs. Neben Serumaugentropfen werden auch andere Blutprodukte wie Nabelschnurblutserum, autologes Thrombozytenlysat, thrombozytenreiches Plasma und Wachstumsfaktorreiches Plasma beim trockenen Auge in Studien getestet.

Limitationen

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass nur systematische Übersichtsarbeiten der letzten drei Jahre verwendet wurden, und dadurch eventuell wichtige Detailinformationen verloren gingen. Es wurde zudem kein Risk of Bias Assessment der in den Übersichtsarbeiten inkludierten Primärstudien durchgeführt. Darüber hinaus wurden die in diesem Rapid Review beschriebenen Leitlinien nicht einer qualitativen Bewertung unterzogen. Des Weiteren konnten keine Informationen zu den Kosten von Serumaugentropfen in Österreich gefunden werden – und für Deutschland waren diese nur sehr eingeschränkt verfügbar.

Schlussfolgerung

Evidenz deutet auf Vorteile durch Serumaugentropfen hin, Nebenwirkungsrisiko gering
aber: fehlende Langzeitdaten und fehlende Standardisierung

Die Evidenz aus drei systematischen Übersichtsarbeiten zeigt Vorteile von Serumaugentropfen im Vergleich zu Tränenersatzmitteln bei schweren Augenoberflächenerkrankungen, insbesondere beim trockenen Auge. Es wurden positive Effekte auf Lebensqualität und Tränenfilmaufreißzeit gezeigt, während die Ergebnisse zu Tränenproduktion und Färbung der Augenoberfläche weniger einheitlich waren. Die Daten zur Sicherheit deuten auf ein geringeres Nebenwirkungsrisiko im Vergleich zu Tränenersatzmitteln hin.

Hauptlimitationen der inkludierten Übersichtsarbeiten sind fehlende Langzeitdaten und unterschiedliche Konzentrationen der Serumaugentropfen in den Studien und in der Praxis (in Österreich meist unverdünnt).

Leitlinienempfehlung: für therapieresistente Formen des trockenen Auges

Aktuelle Leitlinien empfehlen Serumaugentropfen bei therapieresistenten Formen des trockenen Auges, jedoch erst nach erfolgloser Anwendung konventioneller Therapien. Serumaugentropfen können somit eine Alternative darstellen, wenn konventionelle Therapien nicht ausreichen.

3 Anhang

Literaturauswahl

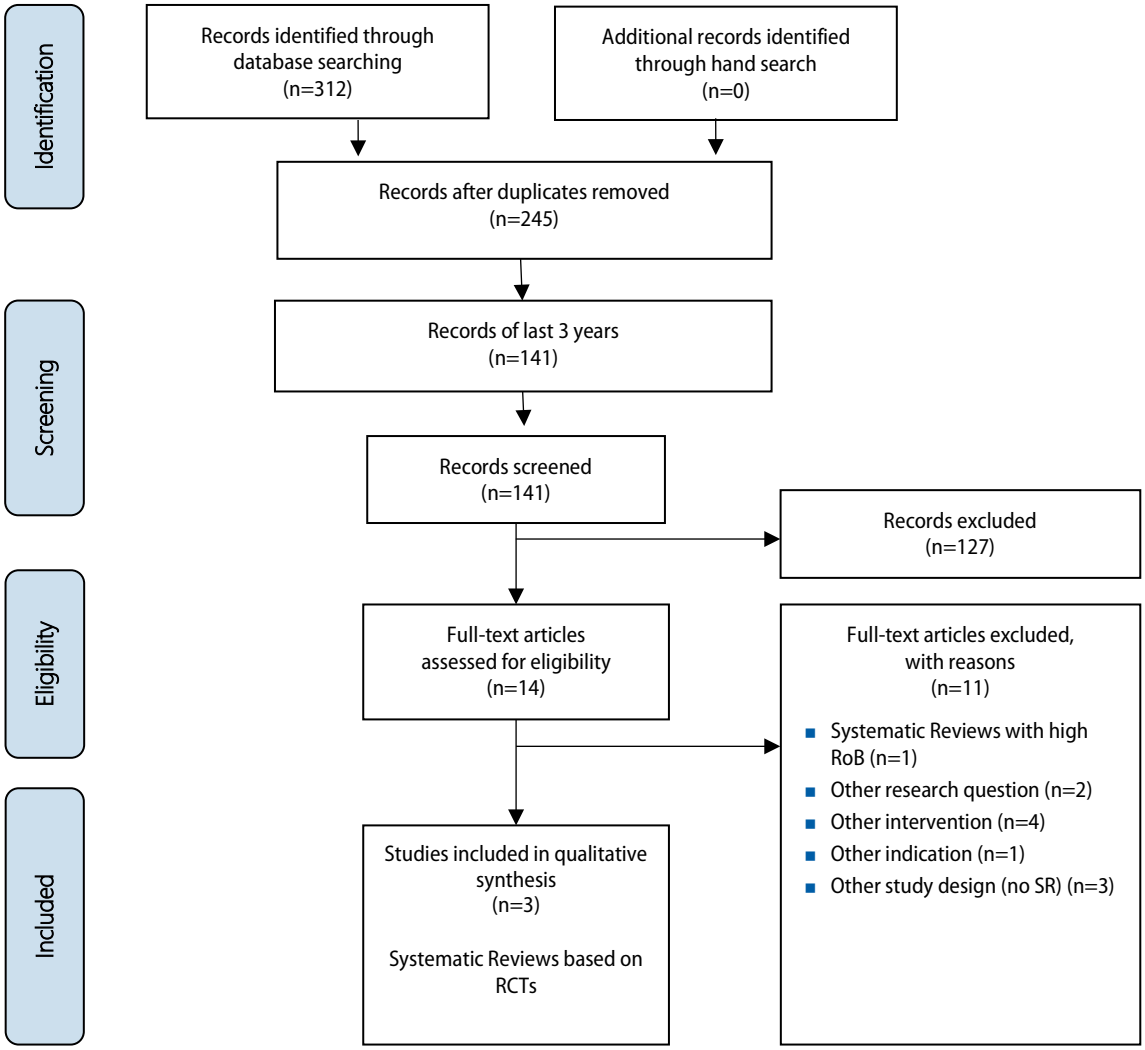


Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)

Risk of Bias Bewertung der eingeschlossenen systematischen Reviews

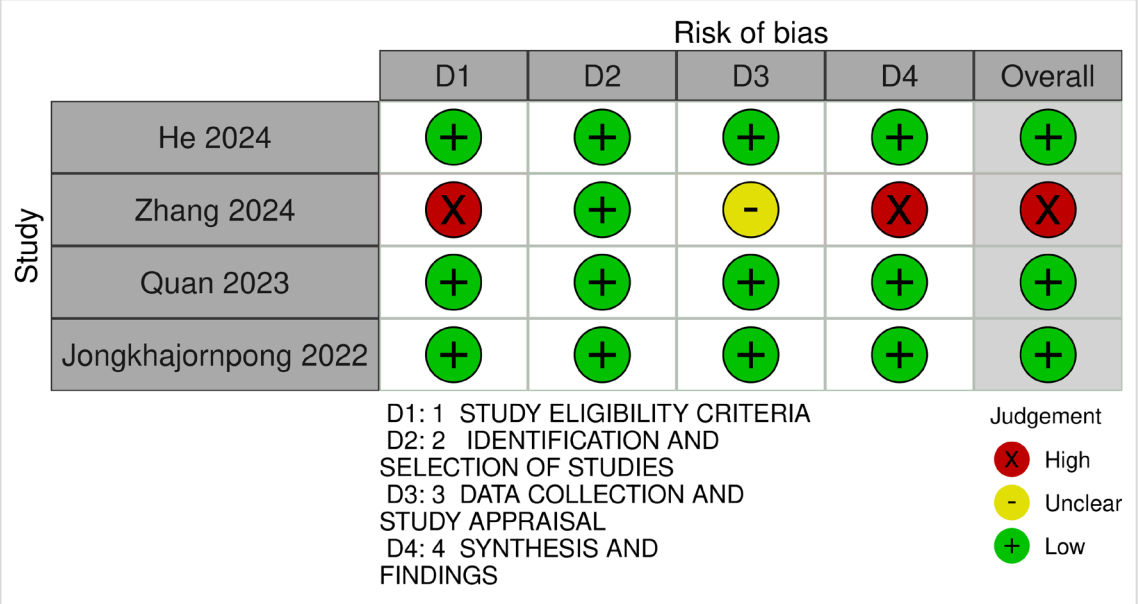


Abbildung 3-2: Risk of Bias Assessment von Systematic Reviews mit ROBIS

ROBIS Quelle: Resources | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol

Abbildung Quelle: Risk of bias tools - robvis (visualization tool)

Zhang 2024 [38]: Study eligibility criteria were considered high risk due to changes between the protocol and the publication without any justification given; study characteristics were not provided in detail. Data collection and study appraisal were unclear as the review failed to specify whether two independent reviewers extracted data or performed risk of bias assessments. Synthesis and findings were judged high risk: Funnel plot analysis for each outcome measure indicated some asymmetry, suggesting the potential presence of publication bias and small sample effects and the potential heterogeneity among different studies may reduce the reliability of the meta-analysis results. Risk of bias in the review: The issues identified were not sufficiently addressed in the review conclusions.

Suchstrategie

MEDLINE via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 17, 2025>
Search Strategy:
---

1 (serum* adj5 (eye* or ocular* or drop* or tear*)).mp. (3581)

2 artificial tear*.mp. (2058)

3 exp Ophthalmic Solutions/ (18291)

4 ophthalmic solution*.mp. (16886)

5 1 or 2 or 3 or 4 (23409)

6 limit 5 to (meta analysis or "systematic review") (230)

7 (((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. (837328)

8 5 and 7 (473)

9 6 or 8 (474)

10 limit 9 to yr="2019 - 2025" (214)

11 limit 10 to (english or german) (213)

12 remove duplicates from 11 (213)

****

20.01.2025

The Cochrane Library

Last Saved: 20/01/2025 18:22:12

ID Search

#1 (serum* NEAR (eye* OR ocular* OR drop* OR tear*)) (Word variations have been searched)

#2 (artificial NEXT tear*) (Word variations have been searched)

#3 MeSH descriptor: [Ophthalmic Solutions] explode all trees

#4 (ophthalmic NEXT solution*) (Word variations have been searched)

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Jan 2025, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols

29 Hits

Epistemonikos

Full query: (title:("serum eye drops" OR "artificial tears" OR "ophthalmic solutions") OR abstract:("serum eye drops" OR "artificial tears" OR "ophthalmic solutions"))

62 Hits

Date of search: 20.01.2025

HTA (INAHTA)

7 ((ophthalmic solution*) OR ("Ophthalmic Solutions"[mhe]) OR (artificial tear*) OR ((serum*) AND (eye* OR ocular* OR drop* OR tear*))) FROM 2019 TO 2025,"8","2025-01-20T17:42:51.000000Z"

6 (ophthalmic solution*) OR ("Ophthalmic Solutions"[mhe]) OR (artificial tear*) OR ((serum*) AND (eye* OR ocular* OR drop* OR tear*)),"14","2025-01-20T17:42:38.000000Z"

5 (ophthalmic solution*) OR ("Ophthalmic Solutions"[mhe]) OR (artificial tear*) OR ((serum*) AND (eye* OR ocular* OR drop* OR tear*)),"14","2025-01-20T17:42:25.000000Z"

4 ophthalmic solution*,"1","2025-01-20T17:42:18.000000Z"

3 "Ophthalmic Solutions"[mhe],"9","2025-01-20T17:41:57.000000Z"

2 artificial tear*,"2","2025-01-20T17:41:03.000000Z"

1 (serum*) AND (eye* OR ocular* OR drop* OR tear*),"4","2025-01-20T17:40:42.000000Z"

Total hits 8

Date of search 20.01.2025

Suchstrategie Studienregister

“Dry Eye” OR “DES” OR “DED” OR “Keratoconjunctivitis Sicca” OR “KCS” AND Other terms: “Serum” AND “eye drops”

Date of search: 07. 02. 2025

Hits: 24

4 Literatur

[1] Cleveland Clinic. Artificial Tears. 2023 [cited 19/12/2024]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24804-artificial-tears.

[2] Semp D. A., Beeson D., Sheppard A. L., Dutta D. and Wolffsohn J. S. Artificial Tears: A Systematic Review. Clin Optom (Auckl). 2023;15:9-27. Epub 20230110. DOI: 10.2147/OPTO.S350185.

[3] Oesterreichisches Rotes Kreuz. BLUTPRODUKTE BLUTZENTRALE LINZ. 2022 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.roteskreuz.at/fileadmin/user_upload/LV/OO/Dokumente/Blutzentrale/Blut/EXT-Leistungskatalog_Blutprodukte_Blutzentrale_Linz.pdf.

[4] Tahmaz V., Radojska S., Cursiefen C., Gathof B. and Steven P. SOP Autologe Serumaugentropfen – Indikation, Herstellung, Anwendung. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2017;234:162–165. DOI: 10.1055/s-0043-101562.

[5] Dietrich T., Weisbach V., Seitz B., Jacobi C., Kruse F. E., Eckstein R., et al. [Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy : cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department]. Ophthalmologe. 2008;105(11):1036-1038, 1040-1032. Herstellung von Eigenserumaugentropfen zur ambulanten Therapie : Kooperation von Augenklinik und transfusionsmedizinischer Abteilung. DOI: 10.1007/s00347-008-1692-4.

[6] Zentralinstitut für Bluttransfusion und Immunologische Abteilung. Serumaugentropfen. [cited 19/12/2024]. Available from: https://blutbank-innsbruck.tirol-kliniken.at/page.cfm?vpath=fuer-patienten/serumaugentropfen.

[7] Rhindt A. Serumaugentropfen bei schwer trockenen Augen. 2017 [cited 19/12/2024]. Available from: https://medmix.at/serumaugentropfen-bei-schwer-trockenen-augen/.

[8] On point medicals. Serumaugentropfen in Österreich. [cited 19/12/2024]. Available from: https://onpointmedicals.at/de/blog/serumaugentropfen-in-oesterreich/.

[9] Deutsches Aerzteblatt. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des trockenen Auges. 2015 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.aerzteblatt.de/archiv/167463/Pathophysiologie-Diagnostik-und-Therapie-des-trockenen-Auges.

[10] TFOS DEWS II - Definition und Klassifikation (German translation sponsored by Allergan). 2017 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.tfosdewsreport.org/report-definition_und_klassifikation/48_36/de/.

[11] Shtein R., M. Dry eye disease. 2024 [cited 19/12/2024]. Available from: https://sso.uptodate.com/contents/dry-eye-disease?search=dry%20eye&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.

[12] Berufsverband der Augenärzte e.V. Leitlinie von BVA und DOG Trockenes Auge 2019 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.augeninfo.de/leit/leit11.pdf.

[13] Nelson D., J, Craig J., P, Akpek E., Azar D., Belmonte C., Bron A., et al. TFOS DEWS II Report. Boston, MA 02113 USA: 2017. Available from: https://www.tfosdewsreport.org/report-tfos_dews_ii_report/36_36/en/.

[14] Oesterreichische Gesundheitskasse. Ambulanz für das trockene Auge - Sicca Ambulanz. [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.gesundheitskasse.at/cdscontent/?contentid=10007.875599.

[15] Österreichische Ophthalmologische Gesellschaft. Trockenes Auge. [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.augen.at/a-bis-z-der-augengesundheit/trockenes-auge.php.

[16] Rayyan. Faster Systematic Literature Reviews. 2025. Available from: https://www.rayyan.ai/.

[17] University of Bristol. ROBIS. Available from: https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/robis/.

[18] He C. Z., Zeng Z. J., Liu J. Q., Qiu Q. and He Y. Autologous serum eye drops for patients with dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2024;11:1430785. Epub 20240913. DOI: 10.3389/fmed.2024.1430785.

[19] Jongkhajornpong P., Anothaisintawee T., Lekhanont K., Numthavaj P., McKay G., Attia J., et al. Short-term Efficacy and Safety of Biological Tear Substitutes and Topical Secretagogues for Dry Eye

Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Cornea. 2022;41(9):1137-1149. Epub 20211220. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002943.

[20] Quan N. G., Leslie L. and Li T. Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye: Systematic Review. Optom Vis Sci. 2023;100(8):564-571. Epub 20230713. DOI: 10.1097/OPX.0000000000002042.

[21] Universitaetsklinikum Duesseldorf. Eigenserumaugentropfen. 2024 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-augenheilkunde/fuer-patienten/ambulante-behandlung/eigenserumaugentropfen.

[22] Rojas L. Real-World Uses of Autologous Serum Eye Drops. 2023 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.reviewofoptometry.com/article/realworld-uses-of-autologous-serum-eye-drops.

[23] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dry eye disease - NICE Clinical Knowledge Summaries (CKS) 2023. Available from: https://www.nice.org.uk/.

[24] Surrey Heartlands Integrated Care System Area Prescribing Committee (APC). Surrey Heartlands Dry Eye Guidance. 2023. Available from: https://surreyccg.res-systems.net/PAD//Content/Documents/2/Surrey%20Heartlands%20Prescribing%20Guide%20for%20Ocular%20Lubricants%20-%20Aug-2023.pdf.

[25] Rauz S., Koay S. Y., Foot B., Kaye S. B., Figueiredo F., Burdon M. A., et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: executive summary. Eye (Lond). 2018;32(1):44-48. Epub 20171117. DOI: 10.1038/eye.2017.208.

[26] The Royal College of Ophthalmologists. Clinical Guidelines: Serum Eye Drops for the Treatment of Severe Ocular Surface Disease. 2017 [cited 19/12/2024]. Available from: https://curriculum.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2017/11/Serum-Eye-Drops-Guideline-2017.pdf.

[27] Kim D. H., Eom Y., Yoon C. H., Lee H. S., Hwang H. S., Kim J. H., et al. New Korean Guidelines for the Diagnosis and Management of Dry Eye Disease. Korean J Ophthalmol. 2024;38(2):156-163. Epub 20240304. DOI: 10.3341/kjo.2023.0076.

[28] Vazirani J., Sridhar U., Gokhale N., Doddigarla V. R., Sharma S. and Basu S. Autologous serum eye drops in dry eye disease: Preferred practice pattern guidelines. Indian J Ophthalmol. 2023;71(4):1357-1363. DOI: 10.4103/IJO.IJO_2756_22.

[29] Craig J. P., Nelson J. D., Azar D. T., Belmonte C., Bron A. J., Chauhan S. K., et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf. 2017;15(4):802-812. Epub 20170808. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.

[30] National Institute for Health and Care Research (NIHR). The Efficacy and Safety of Blood Components in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. 2024. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024534091.

[31] National Institute for Health and Care Research (NIHR). Novel Therapies in the treatment of Dry eye disease: A Systematic Review and Meta-analysis. 2024. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024561481.

[32] Pan Q., Angelina A., Marrone M., Stark W. J. and Akpek E. K. Autologous serum eye drops for dry eye. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD009327. Epub 20170228. DOI: 10.1002/14651858.CD009327.pub3.

[33] Manzur Yarur F., Ordenes G. and Cruzat A. Autologous serum compared to artificial tear drops for dry eye disease. Medwave. 2021;21(5):e8213. Epub 20210622. Suero autologo comparado con lagrimas artificiales para ojo seco. DOI: 10.5867/medwave.2021.05.8213.

[34] Franchini M., Cruciani M., Mengoli C., Marano G., Capuzzo E., Pati I., et al. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: a systematic review and meta-analysis. Blood Transfus. 2019;17(3):200-209. DOI: 10.2450/2019.0080-19.

[35] Shtein R. M., Shen J. F., Kuo A. N., Hammersmith K. M., Li J. Y. and Weikert M. P. Autologous Serum-Based Eye Drops for Treatment of Ocular Surface Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2020;127(1):128-133. Epub 20190924. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.08.018.

[36] Brito-Zeron P., Retamozo S., Kostov B., Baldini C., Bootsma H., De Vita S., et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome. RMD Open. 2019;5(2):e001064. Epub 20191028. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001064.

[37] Wang L., Cao K., Wei Z., Baudouin C., Labbe A. and Liang Q. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Ophthalmic Res. 2020;63(5):443-451. Epub 20191230. DOI: 10.1159/000505630.

[38] Zhang Y., Ge Z. and Li N. The Efficacy and Safety of Blood Components in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. 2024 [cited 19/12/2024]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42024534091.

HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH