



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Descemet membrane endothelial keratoplasty: graft rejection, failure and survival

Baydoun, L.

Citation

Baydoun, L. (2021, December 1). *Descemet membrane endothelial keratoplasty: graft rejection, failure and survival*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3247928>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3247928>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 11

Nederlandse Samenvatting

(Dutch Summary)

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De technieken met betrekking tot endotheelkeratoplastiek (EK) zijn in 1998, bijna 25 jaar geleden, geïntroduceerd, en luidden een nieuw tijdperk in op het gebied van hoornvliestransplantaties.¹⁻⁴ Gedurende de voorgaande 100 jaar was de voorganger van deze technieken, de penetrerende keratoplastiek (PK), dé standaard aanpak voor vervanging van een ziek hoornvlies.⁵ In een tijdsbestek van nog geen 10 jaar werden verschillende minimaal-invasieve EK-technieken geïntroduceerd voor patiënten met corneale endotheelaandoeningen. Er vond een snelle overgang plaats van Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty (DLEK) naar Descemet Stripping (automated) Endothelial Keratoplasty (DS(A)EK) en Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK).⁶ Bij elke technische verfijning werd het endotheeltransplantaat dunner. Tegelijkertijd nam echter de onzekerheid over de afname van de endotheelceldichtheid (ECD) en de transplantatoeverleving toe. Het transplantaat bleek tijdens de ingreep namelijk steeds moeilijker te manipuleren, vooral bij de DMEK.⁷ Een andere zorg vormden de veelvuldige en schijnbaar onvermijdelijke postoperatieve niet-aanliggende transplantaten, aangezien deze aanleiding konden zijn voor een hertransplantatie.⁸⁻¹¹ Ondanks al deze bedenkingen heeft DMEK bewezen een ultieme techniekverfijning te zijn; het bijna volledige herstel van de cornea-anatomie na DMEK levert een ongekend snelle postoperatieve functionele “perfectie” op.¹²⁻¹⁷ Andere voordelen van het dunne DMEK-transplantaat zijn het verminderde risico op en de mildere vormen van transplantatafstoting.¹⁸ Het risico op transplantatafstoting zou daarbij mogelijk nog verder kunnen worden verlaagd door het transplanteren van kleinere transplantaten.¹⁹

In dit proefschrift worden de transplantatoeverleving en de redenen voor heroperatie na DMEK geëvalueerd. Ook worden de klinische resultaten van re-DMEK onderzocht. Bovendien werd er onderzoek gedaan naar diagnostische mogelijkheden om transplantatafstoting te kunnen voorspellen, evenals de haalbaarheid van het transplanteren van meerdere Quarter-DMEK-transplantaten van dezelfde donor, met mogelijk een verminderde antigeenbelasting.

DMEK-transplantaatoverleving en re-DMEK na transplantaatfalen

DMEK-transplantaatoverleving: pionieren in de 21e eeuw

De eerste in vivo DMEK operatie werd in 2006 uitgevoerd bij een Nederlandse man met Fuchs endotheeldystrofie (FECD).²⁰ Vanwege het snelle herstel en de uitstekende klinische resultaten die consequent werden bevestigd in talrijke

studies van verschillende transplantatiecentra, heeft de DMEK-techniek zich daarna wereldwijd ontwikkeld tot de standaardprocedure voor de behandeling van corneale endotheelaandoeningen.²¹⁻²³ Bij de eerste DMEK-operatie in 2006 trad binnen een week een ongekend snel en volledig visueel herstel op.²⁰ Dit was ongekend. Dezelfde patiënt onderging 10 maanden later een DMEK in zijn andere oog. Regelmatige follow-up bezoeken stelden ons in staat om de klinische resultaten tot 9 en 10 jaar postoperatief voor respectievelijk zijn rechter- en linkeroog te rapporteren (**hoofdstuk 2**).²⁴ Gedurende de follow-up bleven beide hoornvliezen helder, zonder enig teken van endotheeldysfunctie of immunologische reactie. Ook toonden beide ogen uitstekende langetermijnresultaten voor wat betreft de optimaal gecorrigeerde visus (BCVA), endotheelceldichtheid (ECD) en complicaties. Deze eerste patiënt verenigt dan ook alle voordelen van DMEK: een snel visueel herstel, duurzame resultaten met een uitstekende patiënttevredenheid, en een lange levensduur van het implantaat.

Het toenemende aantal DMEK-operaties in ons instituut was de basis voor de eerste langetermijnstudie over implantaat- en endotheeloverleving in de eerste 500 DMEK-ogen (**hoofdstuk 3**).²⁵ Daarbij werd een subgroepanalyse uitgevoerd om een eventuele associatie met chirurgische indicatie (FECD versus bulleuze keratopathie (BK)) en implantaatadhesie (aanliggend versus gedeeltelijk afliggend) te onderzoeken. De resultaten van deze grote cohortstudie bevestigden de uitkomsten van de eerste DMEK-patiënt in wat betreft ECD-verlies en implantaatoverleving tot 8 jaar na DMEK. In deze studie werd verder een hogere ECD gevonden in ogen met FECD dan in bullous keratopathy (BK)ogen. Hetzelfde gold voor volledig aanliggende transplantaten in vergelijking met gedeeltelijk afliggende transplantaten. Ook waren de overlevingskansen beter in FECD- dan in BK-ogen (97% versus 84%), en in volledig aanliggende transplantaten in vergelijking met gedeeltelijk afliggende transplantaten (97% versus 91%). Transplantaatfalen kwam slechts voor in 3% van de onderzochte ogen en had waarschijnlijk te maken met de leercurve van de techniek, comorbiditeiten (zoals glaucoom) of complicaties (zoals implantaatafstoting of lage ECD bij een afliggend implantaat). Meer dan 50% van het implantaatfalen vond plaats binnen het eerste postoperatieve jaar. Daarbij leek het erop dat het implantaat alleen bij ogen met comorbiditeiten of complicaties snel faalde. Al met al toonde deze studie een uitstekende prognose voor de overleving van een DMEK-implantaat, vooral in FECD-ogen met een goed aanliggend implantaat zonder comorbiditeiten en zonder complicaties in de vroege postoperatieve fase.

Deze transplantaatoverlevingsstudie triggerde ons tot het schrijven van een letter-to-the-editor met daarin een standpunt over het verfijnen van de term ‘transplantaatfalen’ in EK-resultaatuitkomsten (**hoofdstuk 4**).²⁶ Om de levensvatbaarheid van het donorendotheel in DMEK te beoordelen, blijkt het namelijk essentieel te zijn om de oorzaak van het corneaoedeem te identificeren, dat naast *endotheeldysfunctie* ook door een grote/volledige transplantataafligging of onjuiste (omgekeerde) plaatsing van het transplantaat kan worden veroorzaakt. De twee laatstgenoemde oorzaken mogen niet foutief “falende transplantaten” worden genoemd, maar moeten worden gezien als *technisch* falen. Dit omdat het hoornvliesoedeem vaak na een juiste herpositionering en heroriëntatie van het transplantaat verdwijnt, wat de aanwezigheid van levensvatbaar donorendotheel aantoont.²⁷ Ook ogen die ‘spontane opheldering van het hoornvlies’ vertoonden ondanks grote/complete DMEK-afligging²⁸ weerspiegelen in die zin niet de levensvatbaarheid van het donorendotheel, omdat het gedetecteerde endotheel over het ontvangende stroma in deze gevallen afkomstig kan zijn van endotheelcelmigratie van zowel donor als ontvanger. Deze kunnen beiden een verminderde overleving op lange termijn hebben in vergelijking met donorendotheelcellen op een goed aanliggend DMEK-transplantaat.

Bijgevolg zullen nauwkeurige karakterisering en inclusiecriteria met betrekking tot de hechtingsstatus van het transplantaat de betrouwbaarheid, uniformiteit en vergelijkbaarheid van de uitkomsten van operaties ten goede komen; overlevingsstudies zijn essentieel en hebben tot doel om de “endotheliale levensvatbaarheid van DMEK-transplantaten” te beschrijven en niet het “succespercentage” van de individuele chirurg of een cohort.

Redenen en uitkomsten van re-DMEK

Op basis van deze overwegingen classificeerden wij vervolgens redenen voor een ‘onsuccesvolle DMEK’ in een serie van 550 primaire DMEK-ogen, waarvan er 17 een re-DMEK hadden ondergaan (**hoofdstuk 5**).²⁹ Corneaoedeem bij aanhoudende transplantataflijgingen was de belangrijkste indicatie, gevolgd door transplantaatfalen als gevolg van endotheeldysfunctie bij een goed aanliggend transplantaat. Met kleine aanpassingen was re-DMEK in alle ogen technisch haalbaar en de klinische resultaten waren over het algemeen acceptabel. Het hoge gezichtsscherpteniveau zoals gezien in ‘virgin’ DMEK-ogen werd echter in minder ogen bereikt. Dit zou kunnen worden verklaard door onregelmatigheden en littekenvorming aan het hoornvliesoppervlak ten gevolge van langdurig hoornvliesoedeem, aangezien de postoperatieve optische kwaliteit in een derde van deze ogen kon worden verbeterd door een contactlensaangepassing.³⁰ Om

secundaire fibrose te vermijden, lijkt het dientengevolge belangrijk om herbehandeling bij persisterende DMEK-transplantaatafgingen en -falen niet te lang uit te stellen.

Complicaties na re-DMEK waren zeldzaam en leken op die van eerste DMEKs. Toch is het goed patiënten te adviseren over de mogelijkheid dat bepaalde complicaties kunnen terugkeren, aangezien gedeeltelijke afgingen van het initiële DMEK-transplantaat opnieuw verschijnen in hetzelfde gebied bij de re-DMEK. Daarnaast vertoonden ogen met transplantaatfalen bij de eerste DMEK ook falen bij de tweede DMEK. De oorzakelijke factoren hiervoor kunnen intrinsieke kenmerken van de patiënt zijn, zoals de anatomie van het oog en comorbiditeiten.

Voorspelling van DMEK-afstoting en transplantatie van kleinere endotheeltransplantaten

Een voortdurende afname van de ECD na keratoplastiek wordt over het algemeen gezien als een indicator voor de achteruitgang van een getransplanteerd transplantaat.^{31,32} Verschillende factoren kunnen deze achteruitgang induceren of versnellen, waaronder de operatie zelf of de aanwezigheid van bijkomende oogaandoeningen, zoals glaucoom.³³ Andere belangrijke factoren zijn niet-gedetecteerde transplantaatafstotingen, subklinische of 'low-grade' afstotingen en ontstekingen. Een afstoting wordt gewoonlijk gediagnosticeerd met de spleetlamp en vertoont typische bevindingen, zoals conjunctivale en/of ciliaire roodheid, anterieure uveïtis, beslag op het endotheel, een endotheliale afstotingslijn en corneaoedeem. Patiënten beschrijven daarbij subjectieve klachten als fotofobie, pijn en vermindering van het zicht, die vaak ontstaan net vóór of op het moment van de afstoting. DMEK-ogen zien er vaak 'rustig' uit, en milde vormen van afstoting met een asymptomatisch beloop zijn beschreven. Toch zien we in dit soort gevallen in de loop van de tijd een voortdurende afname van de ECD die mogelijk veroorzaakt wordt door een 'onzichtbare' ontsteking die op zijn beurt in bepaalde gevallen tot afstoting van het transplantaat kan leiden.

Detectie van subklinische ontsteking

Wij onderzochten de mate van intra-oculaire ontsteking in 173 FECD-ogen post-DMEK door middel van het beoordelen van de mate van 'flare' in de voorste oogkamer in zowel de vroege als latere postoperatieve fase, waarbij wij gebruik maakten van laser flare fotometrie (**hoofdstuk 6**).³⁴ Vroeg na DMEK namen de flareniveaus snel af, maar na een maand bleken deze nog steeds een hogere flare te hebben in vergelijking met gezonde controleogen (7,3 ph/ms). Dit wijst op een snel maar onvolledig herstel van de bloed-oog barrière. Ondanks de

voortdurende toepassing van lokale steroïden was ook op de langere termijn (3 maanden postoperatief) het flareniveau hoger in de DMEK-ogen (9,2 ph/ms), waarbij in ogen die geassocieerd werden met transplantaatafstoting de hoogste waarden werden gemeten (16,7 ph/ms). Hoewel DMEK-ogen meestal 'rustig' en zonder ontsteking lijken te zijn, kan een persisterende subklinische immuunrespons, mogelijk veroorzaakt door het DMEK-transplantaat, dus bijdragen aan een chronische ECD-afname en een hoger risico op transplantaatfalen. Wel lijken lokale steroïden bij te dragen aan bescherming van het transplantaat, aangezien afstotingsepisoden toenamen in ongecompliceerde DMEK-ogen na het stoppen van de steroïden.³⁵ Deze observatie zou het belang van permanente of onbepaalde toepassing van steroïden na DMEK ondersteunen. Interessant is dat alle DMEK-ogen die geassocieerd waren met afstoting, maar ook 1/3 van de niet met afstoting geassocieerde ogen, flarewaarden boven 10 ph/ms vertoonden. Dit niveau zou kunnen worden gebruikt als een drempel om ogen te identificeren die geassocieerd zijn met of risico lopen op afstoting. Patiënten met lage waarden postoperatief zouden enkel op de standaard follow-up gezien hoeven te worden, terwijl patiënten met waarden boven 10 ph/ms frequenter zouden moeten worden gecontroleerd om niet een opkomende (milde, langzaam voortschrijdende) afstotingsepisode te missen.

Voorspelling van transplantaatafstoting

Om te beoordelen of Scheimpflug-beelden mogelijk van nut konden zijn bij het voorspellen van transplantaatafstoting analyseerden wij retrospectief een cohort van 750 DMEK-ogen en identificeerden daarbij 17 ogen die gediagnosticeerd waren met transplantaatafstoting (**hoofdstuk 7**).³⁶ Scheimpflug-beelden van de ogen met afstoting toonden op het moment van afstoting duidelijke retrocorneale elevaties en/of een significante toename in pachymetrie van $\geq 7\%$. Interessant genoeg waren deze retrocorneale bijzonderheden al maanden (gemiddeld 8 maanden) voordat de afstoting klinisch tot uiting kwam subtiel aanwezig, terwijl deze subtiele veranderingen met de spleetlamp werden gemist of als niet alarmerend werden beschouwd omdat de ogen asymptomatisch waren en niet ontstoken leken.

Onze bevindingen suggereren dat dit diagnostische instrument in potentie zou kunnen helpen bij het identificeren van DMEK-ogen met risico op afstoting, al vele maanden vóór de klinische uiting en in een fase waarin de patiënt nog asymptomatisch is. Verrassend genoeg lijkt de ontstekingsreactie bij transplantaatafstoting zich namelijk langzaam op te bouwen, wat in tegenspraak is met eerdere veronderstellingen dat transplantaatafstoting een T-cel-gemedieerde

immuunrespons is die gewoonlijk sneller verloopt.^{37,38} Aangezien bijna 25% van de ogen met afstotingsreactie secundair transplantaatfalen ontwikkelden en omdat in de meerderheid van de ogen deze Scheimpflugveranderingen ongeveer 12 maanden na de operatie werden waargenomen, lijkt het raadzaam DMEK-patiënten vooral binnen de eerste twee postoperatieve jaren zorgvuldig te controleren.

In een eerdere pilotstudie bij 7 ogen met bewezen afstoting stelden wij reeds vast dat ook endotheelcelveranderingen, zoals nucleaire activering op speculaire microscopie, 1 tot 18 maanden aan de afstoting voorafgingen.³⁹ Om onze voorspelling treffender te maken en daarmee de incidentie van transplantaatafstotingen over de langere termijn te kunnen verminderen, breidden wij onze analyse uit naar 22 ogen waarbij ooit een afstotingsreactie was gediagnostiseerd uit een cohort van 1077 opeenvolgende DMEK-operaties. Tijdens de studie combineerden wij de evaluatie van *Scheimpflug-beelden* (retrocorneale elevaties, >7% pachymetrie toename) en *speculaire microscopie* (nucleaire activering en endotheelcelveranderingen, >10% ECD afname), om zodoende ons algoritme voor het detecteren van ogen met risico op afstoting te verbeteren (**hoofdstuk 8**).⁴⁰ Deze retrospectieve analyse onthulde dat meer dan 90% van de afstotingsogen pre-afstotingsveranderingen vertoonden in ten minste één van de twee diagnostische tools tot 6 jaar voor afstoting. De meeste ogen, namelijk ongeveer 60%, vertoonden veranderingen met beide methoden, terwijl 25% alleen veranderingen liet zien op Scheimpflugbeelden en ongeveer 10% alleen met speculaire microscopie. De aanwezigheid van subklinische keratische precipitaten (retrocorneale elevaties) was het meest voorkomende vroege teken voorafgaand aan de afstoting (in 82%), gevolgd door veranderingen in de vorm van de endotheelcellen (in 64%), >10% daling van de ECD (in 50%) en >7% stijging van de pachymetrie (in 20%). De laatste twee parameters vielen steeds samen met keratische precipitaten en/of endotheelcelveranderingen, aangezien logischerwijs de activering van het immuunsysteem eerst leucocyten (keratische precipitaten) en endotheelcelactivering (nucleaire zwelling) kan opwekken, terwijl beschadiging of afsterven van endotheelcellen (daling van ECD) en corneale decompensatie (stijging van pachymetrie) pas daarna volgen.⁴¹ Interessant is dat een derde van de gezonde DMEK controle ogen ook veranderingen vertoonden, die echter minder opvallend waren, niet verergerden in de tijd en beperkt bleven tot speculaire microscopie. De reden hiervoor zou kunnen zijn dat endotheelcelveranderingen ook werden beschreven in ogen met transplantaatfalen zonder afstoting, terwijl keratische precipitaten op Scheimpflugbeelden altijd waren geassocieerd met afstoting.

Voor in de klinische praktijk zou daarom kunnen worden voorgesteld om bij standaard (opeenvolgende) DMEK-controles het posterieure corneaoppervlak routinematig te screenen door middel van 360-graden Scheimpflugbeeldvorming. Op die manier kunnen minuscule inflammatoire retrocorneale afzettingen worden gedetecteerd en gedocumenteerd. Daarnaast zouden de endotheelcelmorfologie en ECD routinematig moeten worden geobserveerd en zouden afwijkingen in pachymetrie moeten worden gemonitord. Bijgevolg zouden opkomende transplantaatafstotingen kunnen worden voorspeld door: 1. progressie van retrocorneale afzettingen, 2. verslechtering van de celmorfologie, 3. afname van ECD en 4. toename van de pachymetrie. In geval van aangetoonde progressie kan de steroïdenbehandeling worden geïntensiveerd om zodoende irreversibele schade aan de endotheelcellen te voorkomen.

Onze voorspellingsstudies illustreren verder dat speculaire microscopie en Scheimpflugbeeldvorming niet alleen essentiële diagnostica zijn om het getransplanteerde endotheelcellaagje te controleren op verval (celafname) en functie (corneale transparantie en dikte), maar dat beide methoden kunnen worden ingezet om ogen die risico lopen op afstoting te identificeren; indien afstoting wordt voorkomen zou dit het behoud van het endotheel van een hoornvliestransplantaat betekenen.

Een uitgangspunt van het beschreven algoritme is echter dat afstoting pas na de derde postoperatieve maand optreedt, zodat ten minste twee beelden met een langer tussenliggend tijdsinterval beschikbaar zijn vóór de afstoting, wat betekent dat ogen met een vroege ontstekingsreactie door het algoritme niet gedetecteerd worden vanwege ontbrekende basisbeelden.

Quarter-DMEK: gebruik van meerdere transplantaten van hetzelfde donorhoornvlies

Quarter-DMEK werd door ons ontwikkeld om de beschikbaarheid van endotheelweefsel te verbeteren en een efficiënter donorweefselgebruik te bevorderen.¹⁹ Theoretisch kunnen vier Quarter-DMEK-transplantaten uit één donorhoornvlies worden geprepareerd en getransplanteerd in vier ontvangers met centrale FECD. Door een mogelijk verminderde antigeenbelasting van het transplantaat zou bovendien de ontstekingsreactie en het uiteindelijke afstotingspercentage kunnen verminderen. De eerste Quarter-DMEK-operatie bleek haalbaar en resulteerde in vergelijkbare visuele resultaten als bij standaard DMEK.¹⁹ Wij speculeerden vervolgens of meerdere Quarter-DMEK-operaties van dezelfde donor, dus theoretisch acht transplantaten van één donor (vier van elk donor oog), haalbaar zouden

zijn in een klinische en oogbanksetting (**hoofdstuk 9**).⁴² Daarom transplanterden wij in het begin twee kwadranten van elke oogbol van één donor (vier kwadranten van het bilaterale paar) in vier verschillende patiënten op dezelfde operatiedag. De visuele resultaten in alle vier ogen waren aanvaardbaar, maar we zagen dat de ECD-afname en de complicaties per getransplanteerd paar (2 kwadranten van 1 oogbol) verschilden van het andere paar. Dit suggereert dat de levensvatbaarheid van het weefsel kan verschillen tussen de oogbollen van dezelfde donor, ook al zijn ze binnen een kort tijdsbestek en op dezelfde manier bewerkt. Dit zou voordelen kunnen opleveren, maar ook nieuwe uitdagingen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan strengere kwaliteitseisen voor het weefsel en aanpassingen in de logistiek en weefseltoewijzing bij de verwerking van meerdere transplantaten van één donor. Anderzijds zou dit concept een ‘real-life’ in vivo “kwaliteitscontrole” van het weefsel mogelijk maken; tot op zekere hoogte kan worden geanticipeerd op de resultaten van een eerste operatie en de complicaties daarvan, waarbij de overgebleven drie kwadranten alleen dan vrijgegeven dienen te worden als transplantatie van het eerste kwadrant van die oogbol een gunstige levensvatbaarheid laat zien met een ongecompliceerd verloop in de eerste week.

SLOTOPMERKINGEN EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Na bijna 15 jaar sinds de eerste operatie is DMEK geëvolueerd tot een standaardprocedure die ook uitstekende klinische resultaten op de lange termijn en een lange levensvatbaarheid van het implantaat biedt.²⁰ In het geval van hoornvliesoedeem door implantaatfalen of aanhoudende implantaataflijging, is re-DMEK een haalbare en succesvolle procedure die, indien onmiddellijk uitgevoerd, inferieure visuele resultaten als gevolg van littekenvorming op het voorste hoornvliesoppervlak kan voorkomen.

Een langetermijndoelstelling in de behandeling van post-DMEK ogen is het verlengen van de levensduur van het implantaat. Dit kan worden nagestreefd door het verminderen van de voortdurende ECD-afname, mogelijk veroorzaakt door een voortdurende ontstekingsreactie vanwege het donor DMEK-weefsel. Visualisatie van de onzichtbare immuunreactie om de post-DMEK behandeling aan te passen zou dientengevolge het verval van endotheelcellen kunnen verminderen.

Bovendien zou preventieve voorspelling en detectie in plaats van passieve observatie en anticipatie op transplantaatafstoting langdurige afstoting kunnen voorkomen en verminderen, door tijdige behandeling om de 'onzichtbare' celschade en het daaropvolgende transplantaatfalen te minimaliseren. Naast de al bestaande diagnostische hulpmiddelen in de oogheekunde zou de toepassing van andere hulpmiddelen of de ontwikkeling van nieuwe technologieën kunnen helpen bij het zichtbaar maken van een aanstaande afstoting. Idealiter zou dit kunnen worden ondersteund door geautomatiseerde herkenning en kunstmatige intelligentie zodat de detectie onafhankelijk wordt van de ervaring van de onderzoeker. Zodoende kan een veiligere, snellere en meer gestandaardiseerde follow-up van het snel toenemende aantal post-DMEK ogen wereldwijd mogelijk worden gemaakt.

REFERENCES

1. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet* 2012;379:1749-61
2. Melles GRJ, Eggink FAGJ, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea* 1998;17:618-26
3. Eye Bank Association of America. 2015 Eye Banking Statistical Report. Washington, D.C., United States, 2016. Available at <http://restoresight.org/wp-content/uploads/2016/03/2015-Statistical-Report.pdf>
4. Price MO, Price FW Jr. Endothelial keratoplasty - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:128-140
5. Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. Albrecht von Graefes *Arch Ophthalmol* 1906;54:580-93
6. Melles GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea* 2006;25:879-81
7. Dapena I, Ham L, Melles GRJ. Endothelial keratoplasty: DSEK/DSAEK or DMEK -the thinner the better? *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:299-307
8. Romaniv N, Price MO, Price FW, Mamalis N. Donor Descemet membrane detachment after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006;25:943-7
9. Dapena I, Moutsouris K, Ham L, Melles GR. Graft detachment rate. *Ophthalmology* 2010;117:847
10. Dapena I, Ham L, Droutsas K, et al. Learning Curve in Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: First Series of 135 Consecutive Cases. *Ophthalmology* 2011;118:2147-2154
11. Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, et al. Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2012;130:280-91
12. 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;116:2361-8
13. Guerra FP, Anshu A, Price MO, et al. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: Prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 2011;118:2368-73
14. Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:325-34
15. Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrin R, Ham L, et al. Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015;122:464-70
16. Ham L, Balachandran C, Verschoor CA, et al. Visual rehabilitation rate after isolated Descemet membrane transplantation: Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 2009;127:252-5
17. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1082-90
18. Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119:536-40
19. Müller TM, Lavy I, Baydoun L, et al. Case report of Quarter-Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 2017;36:104-7
20. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006;25:987-90

21. Price MO, Price FW Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery: update on the evidence and hurdles to acceptance. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:329-35
22. Anshu A, Price MO, Tan DTH, Price FW Jr. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution? *Surv Ophthalmol* 2012;57:236-52
23. Oellerich S, Baydoun L, Peraza-Nieves J, et al. Multicenter Study of 6-Month Clinical Outcomes After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017;36:1467-76
24. Baydoun L, Müller T, Lavy I, et al. Ten-Year Clinical Outcome of the First Patient Undergoing Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017;36:379-81
25. 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;133:1277-85
26. Baydoun L, Melles GR. Refining the Terminology of Graft Failure in Reports on Endothelial Keratoplasty Outcomes. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:125-6
27. Ham L, van der Wees J, Melles GR. Causes of primary donor failure in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;145:639-44
28. Dirisamer M, Dapena I, Ham L, et al. Patterns of corneal endothelialization and corneal clearance after Descemet membrane endothelial keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2011;152:543-55
29. Baydoun L, van Dijk K, Dapena I, et al. Repeat Descemet membrane endothelial keratoplasty after complicated primary Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015;122:8-16
30. van Dijk K, Parker J, Liarakos VS, et al. Incidence of irregular astigmatism eligible for contact lens fitting after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1036-46
31. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20:560-9
32. Bourne WM. Morphologic and functional evaluation of the endothelium of transplanted human corneas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:403-50
33. Lass JH, Benetz BA, Gal RL, et al; Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group. Donor age and factors related to endothelial cell loss 10 years after penetrating keratoplasty: Specular Microscopy Ancillary Study. *Ophthalmology* 2013;120:2428-35
34. Baydoun L, Chang Lam F, Schaal S, et al. Quantitative Assessment of Aqueous Flare After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2018;37:848-53.
35. Price MO, Scanameo A, Feng MT, Price FW Jr. Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty: Risk of Immunologic Rejection Episodes after Discontinuing Topical Corticosteroids. *Ophthalmology* 2016;123:1232-6
36. Baydoun L, Livny E, Ham L, Bruinsma M, Melles GR. 360-Degree Scheimpflug Imaging to Predict Allograft Rejection After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2016;35:1385-90
37. Qazi Y, Hamrah P. Corneal allograft rejection: immunopathogenesis to therapeutics. *J Clin Cell Immunol* 2013;(suppl 9)
38. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. Vol. 1. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby;2011
39. Monnereau C, Bruinsma M, Ham L, et al. Endothelial cell changes as an indicator for upcoming allograft rejection following Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2014;158:485-95

40. Baydoun L, Bruinsma M, Santander-García D, et al. Combined specular microscopy and Scheimpflug imaging to improve detection of an upcoming allograft rejection after DMEK. *Acta Ophthalmol* 2020;98:261-6
41. Niederkorn JY & Larkin DF (2010): Immune privilege of corneal allografts. *Ocul Immunol Inflamm* 18: 162-71.
42. Baydoun L, Zygoura V, Hsien S, et al. Clinical feasibility of using multiple grafts from a single donor for Quarter-DMEK. *Acta Ophthalmol* 2018;96:656-8

