



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Clinical outcomes and graft survival after Descemet membrane endothelial keratoplasty**

Vasiliauskaite, I.

### **Citation**

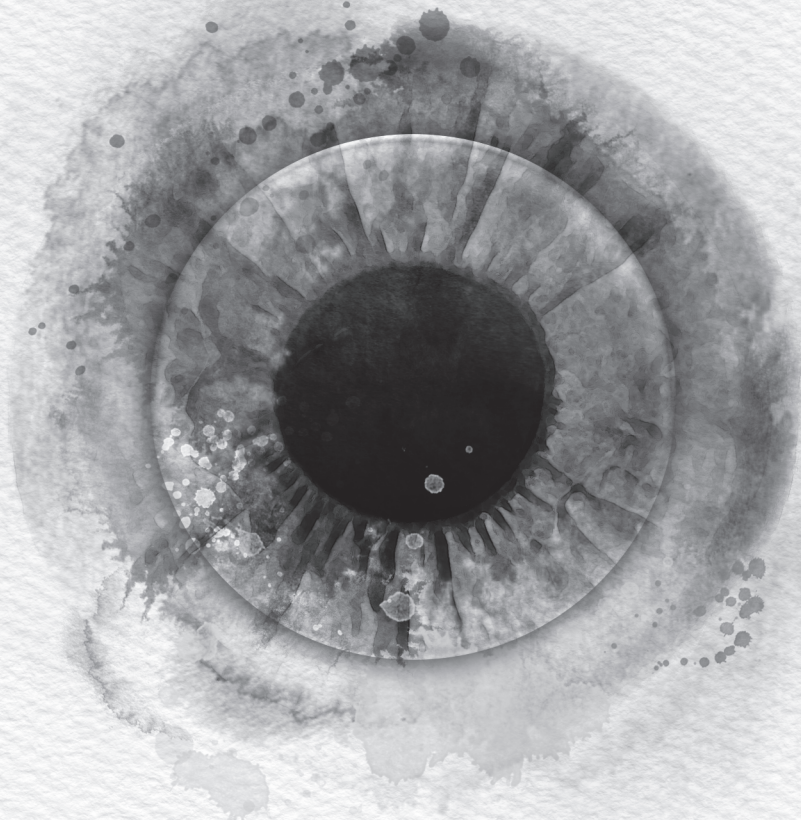
Vasiliauskaite, I. (2024, March 21). *Clinical outcomes and graft survival after Descemet membrane endothelial keratoplasty*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3729753>

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/1887/3729753>

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



# **Chapter 8**

---

Nederlandse samenvatting  
(Dutch summary)



## NEDERLANSE SAMENVATTING

Corneale aandoeningen behoren tot de belangrijkste oorzaken van blindheid, en komt vooral voor bij oudere mensen. Met een toenemende vergrijzing van de bevolking blijft er een gebrek aan beschikbaar corneaweefsel en zal de vraag naar transplantatie toenemen. In 2016 schatte een wereldwijd onderzoek naar corneatransplantatie en oogbanken dat er gemiddeld één cornea beschikbaar is per 70 patiënten. Dit resulteert in lange wachtlijsten, of helemaal geen behandeling.<sup>1</sup> Dit onderzoek heeft ook sterke verschillen gevonden tussen landen wat betreft beschikbaarheid van donorweefsel, waarbij sommige landen een overschot aan donorweefsel hebben, hun overschot aan weefsel kunnen exporteren en het tekort in andere landen kunnen verlichten.

In Nederland is de beschikbaarheid van cornea donorweefsel op dit moment voldoende, maar het percentage gedoneerde cornea's is nog relatief laag. De belangrijkste oorzaken voor de lage donatiepercentages in Nederland zijn lage donatieregistratiepercentages of hoge weigeringspercentages bij familieleden, en strenge criteria voor weefseldonatie.<sup>2</sup> Na het verkrijgen van weefsels bestaat er verder de mogelijkheid dat deze niet worden vrijgegeven voor transplantatie vanwege een positieve microbiologische kweek, of inferieure kwaliteit of morfologie van de endotheelcellen.<sup>3</sup>

In 2018 heeft de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS) de criteria voor cornea donatie aangepast, door bacteriële sepsis als contra-indicatie voor het doneren van corneaweefsel te laten vervallen.<sup>4</sup> In andere landen wordt septisch donorweefsel echter nog steeds geweigerd vanwege het mogelijke risico op postoperatieve endoftalmitis en onbekende klinische uitkomsten na transplantatie. In Hoofdstuk 2 hebben wij de wegwerpprocentages voor organ-cultured septische versus niet-septische donorcornea's gepresenteerd, en hebben wij klinische uitkomsten van de DMEK-transplantaten, zoals endotheelceldichtheid (ECD), central corneal thickness (CCT), en de complicatiepercentages vergeleken tussen DMEK-transplantaten geprepareerd van septisch versus niet-septisch corneadonoren.<sup>5</sup> We zagen dat de primaire wegwerpprocentages in de oogbank hoger waren voor cornea's uit de septische groep, met als hoofd oorzaak de inferieure kwaliteit van de endotheelcellen. De 6-maanden postoperatieve ECD was lager bij de septische

donorgroep in vergelijking met de niet-septische donoren. Dit verschil was echter niet statistisch significant. Bovendien werden er geen verschillen in de postoperatieve CCT of re-bubbling-percentages gezien tussen septische en niet-septische donorcornea's. Ook vertoonde geen van de getransplanteerde transplantaten aanwijzingen van afstoting of endoftalmitis. Deze resultaten suggereren dat met strikte naleving van de donorscreening en -evaluatie, het gebruik van organ-cultured cornea's van donoren met een bacteriële sepsis het risico voor de ontvanger na DMEK niet lijkt te verhogen. Desalniettemin zullen er langere studies met grotere aantallen nodig zijn om het effect van donorsepsis op de langetermijntuitkomsten te beoordelen, vooral met betrekking tot de postoperatieve ECD. Het laten vervallen van bacteriële sepsis als contra-indicatie voor donatie in Nederland in 2018 heeft geleid tot een toename van het aantal corneadonoren met 62%, een verkorting van de wachttijd voor behandelbaar met 12%, en een toename van het aantal cornea transplantaties met 17%.<sup>2,4</sup> Dit in acht nemend, als meer contra-indicaties opnieuw zouden worden geëvalueerd, zou de pool van corneadonoren verder kunnen worden uitgebreid.

Het percentage endotheliale keratoplastieken blijft stijgen ten opzichte van het percentage penetrerende keratoplastieken.<sup>6,7</sup> Dit leidt tevens tot een toename van het totale aantal cornea transplantaties dat jaarlijks wordt uitgevoerd, aangezien endotheliale keratoplastiek vaak in een eerder ziektestadium wordt toegepast vanwege het betere en voorspelbaardere visuele resultaat. Voorheen werd bij penetrerende keratoplastiek een subjectieve verbetering van de visus vaak als een acceptabel resultaat beschouwd. Tegenwoordig verwachten patiënten vaak een uitstekend zicht zowel dichtbij, intermediair als op afstand, van liefst 20/20. Echter presenteren patiënten met endotheliale aandoeningen zich vaak met vertroebeling van de kristalliene lens, die het visuele resultaat verslechtert. In deze gevallen wordt patiënten eerst geadviseerd om een phaco-emulsificatie en lensimplantatie te ondergaan, in de hoop een significant beter zicht te bereiken door alleen een staaroperatie, waardoor de noodzaak van endotheliale keratoplastiek mogelijk wordt vertraagd. Een ander motivatie om phaco-emulsificatie uit te voeren, zelfs bij afwezigheid van een klinisch significante cataract, was in sommige gevallen om de voorste oogkamer te verdiepen en mogelijke schade aan het transplantaat te voorkomen in het geval van



cataractvorming na DMEK. Voor jongere patiënten zonder significant cataract is phaco-emulsificatie mogelijk niet geïndiceerd: deze patiënten zouden baat hebben bij het behoud van accommodatie en het vermijden van mogelijke complicaties na phaco-emulsificatie, zoals nasaar of netvliesloslating, waarvoor is aangetoond dat een jongere leeftijd een risicofactor vormt.<sup>8-10</sup> Voor deze gevallen zou daarom phakic DMEK kunnen worden uitgevoerd, om de ruimte in de voorste oogkamer te behouden en het risico op complicaties bij het verwijderen van cataract te verminderen. Chirurgische handelingen tijdens DMEK en postoperatief gebruik van steroïden kunnen echter het risico op postoperatieve cataractvorming verhogen. Mocht een cataractextractie na DMEK nodig zijn, kan phaco-emulsificatie mogelijk het endotheel van het DMEK-transplantaat beschadigen.<sup>11</sup>

In Hoofdstuk 3 hebben wij de frequentie van cataractextractie na phakic DMEK beoordeeld, en zijn de ECD, best-corrected visual acuity (BCVA), en complicatiepercentages in phakic DMEK-ogen die phaco-emulsificatie hebben ondergaan voor cataractverwijdering geëvalueerd.<sup>12</sup> Wij zagen dat 17% van de phake ogen binnen tien jaar na DMEK een cataractextractie nodig hadden. Op basis van de mediane leeftijd van de patiënten op het moment van DMEK, vertoonde de patiëntengroep jonger dan 57 jaar een kans op cataractextractie van 12% binnen tien jaar na DMEK, terwijl patiënten van 57 jaar of ouder een kans van 22% vertoonden. De ECD van het hele cohort daalde met 11% binnen 6 maanden na phaco-emulsificatie, de BCVA verbeterde, waarbij 77% van de ogen een BCVA van 20/25 of beter bereikt had na phaco-emulsificatie, terwijl de corneale dikte stabiel bleef gedurende de follow-up. Loslating van het transplantaat in de DMEK-ogen veroorzaakt door de phaco-emulsificatieprocedure werd niet gezien. In totaal was de frequentie van cataractextractie na DMEK relatief laag, vooral bij patiënten jonger dan 57 jaar. De klinische resultaten suggereren dat phakic DMEK een goede optie is voor jongere patiënten, en dat phaco-emulsificatie veilig kan worden uitgevoerd in phakic DMEK-ogen wanneer dat nodig blijkt. Price et al. suggereerde zelfs dat patiënten met gevorderde FECD en significant cataract baat zouden kunnen hebben bij reversed staged procedures waarbij DMEK wordt uitgevoerd vóór de cataractverwijdering. Dit zou met name voordelig kunnen zijn voor patiënten met gevorderde FECD, die presenteren met centrale guttae en cornea oedeem, omdat deze het refractieve effect van het oog kunnen verstoren, wat kan leiden tot een

slechte intraoculaire lensprognose en lagere postoperatieve visus.<sup>11</sup> Verder leidt de snelle ontwikkeling van FECD technologie wellicht tot betere opties voor intraoculaire lenzen in de toekomst, met name voor de jongere patiënten.

Desalniettemin, als lensvertroebeling aanwezig is vóór DMEK, of als toekomstige cataractoperaties moeten worden vermeden, biedt de drievoudige DMEK-procedure, waarbij cataractextractie, DMEK én lensimplantatie wordt gecombineerd, een ander goede optie voor patiënten. De Drievoudige DMEK biedt het voordeel van één procedure, en is daarom makkelijker voor de patiënt, is kosteneffectief, en levert vergelijkbare resultaten op als de gefaseerde procedure.<sup>13</sup> Ondanks dat DMEK de meest geavanceerde procedure is voor corneatransplantatie, kunnen complicaties bij het inbrengen en manipuleren van het transplantaat de ECD verlagen, wat de prestatie van het transplantaat kan beïnvloeden. De postoperatieve ECD neigt naar een scherpe afname in de vroege postoperatieve periode, en stabiliseert zich 1 tot 6 maanden postoperatief.<sup>14</sup> Voor PK en DSEK worden de ECD-resultaten na 6 maanden beschouwd als een benchmarkparameter voor laat endotheeltransplantaatfalen, terwijl voor DMEK het effect op de postoperative ECD bij 6 maanden op transplantaatfalen nog niet bekend was.<sup>15,16</sup>

Daarom hebben wij in Hoofdstuk 4 geanalyseerd hoe de ECD afname bij 6 maanden de 5-jaars ECD en de overlevingsresultaten na DMEK beïnvloedde bij 585 patiënten met Fuchs' endotheel cornea Dystrofie (FECD).<sup>17</sup> We zagen dat de preoperatieve ECD van donor geen invloed had op transplantaatoverleving, terwijl een hoog, vroeg ECD verlies een negatieve invloed had op zowel de langetermijn-ECD als de DMEK-transplantaat overleving. DMEK-transplantaten met een 6-maand ECD vanaf 828 cellen/mm<sup>2</sup> en hoger, resulteerden in bijna perfecte 5-jaars-transplantaatoverlevingspercentages, met  $\geq 99\%$  5-jaars-transplantaatoverlevingskans, terwijl DMEK-transplantaten met een 6-maanden ECD  $\leq 828$  cellen/mm<sup>2</sup> een verhoogd risico op transplantaatfalen vertoonden, met een transplantaatoverlevingspercentage van 79% 5 jaar na de operatie. Eerdere studies van PK- en DSAEK-ogen vonden hogere percentages voor transplantaatfalen voor ogen met een 6 maanden ECD  $< 1700$  cellen/mm<sup>2</sup> en  $< 12245$  cellen/mm<sup>2</sup>. Dit suggereert dat de postoperatieve ECD-functionaliteitsdrempel tussen 1245- en 1700



cellen/mm<sup>2</sup> zou kunnen liggen.<sup>15,16</sup> Echter toont ons onderzoek aan dat deze drempel gemiddeld lager zou kunnen zijn voor DMEK-ogen, hoewel dit kan variëren bij verschillende DMEK-centra, en op basis van chirurgische ervaring. Aangezien de 6-maanden postoperatieve ECD verband houdt met de overleving van het transplantaat op de lange termijn, is het van belang om te beoordelen welke donor, patiënt, transplantaat preparatie techniek, of andere chirurgische factoren geassocieerd zijn met een hoog endotheelcelverlies, en hoe dit vroege verlies van cellen kan worden voorkomen. Er wordt verondersteld dat de lage postoperatieve ECD kan worden toegeschreven aan een lage celviabiliteit van de endotheelcellen na preparatie van het transplantaat, of aan cellulaire stress die tijdens de operatie wordt veroorzaakt.<sup>18</sup>

Howel vroeg postoperatief ECD-verlies al 1 dag na DMEK<sup>14</sup> kan worden gedetecteerd, kan de afname van celviabiliteit van de endotheelcellen al binnen enkele uren na preparatie van het transplantaat ontdekt worden. De geanalyseerde transplantaten vertoonden een variabiliteit in celviabiliteit tussen 57% en 97% op de dag van de geplande transplantatie.<sup>18</sup> Helaas is het niet mogelijk wegens wet- en regelgeving om de cell viabiliteit van endotheelcellen op DMEK-transplantaten te analyseren vóór implantatie. Sinds de introductie van DMEK, streven onderzoekers naar het optimaliseren van weefselopslag, transplantaatpreparatie, de chirurgische procedure en de behandelsbenaderingen om de cell viabiliteit van de endotheelcellen en de levensduur van het transplantaat verder te verbeteren. Garcine et al. heeft onlangs voorgesteld om een bioreactor te maken. Een dergelijke bioreactor bootst de intraoculaire druk na en zorgt voor een continue verversing van het kweekmedium tijdens de opslag. Het is aangetoond dat deze methode van actieve opslag de overleving van de endotheelcellen verbetert en de mogelijke opslagtijd verlengt. Ook is aangetoond dat deze manier van opslag kan resulteren in betere ECD-resultaten na DMEK.<sup>19</sup> Een hogere cell viabiliteit van endotheelcellen zou een betere weerstand kunnen bieden tegen uitgevoerde handelingen tijdens weefselimplantatie. In onze studie hebben wij waargenomen dat wanneer er sprake is van een moeilijke ontvouwing van een transplantaat, dit een negatieve invloed had op de 6-maanden ECD-resultaten. Er zijn echter tegenstrijdige resultaten gerapporteerd tussen verschillende centra.<sup>20,21</sup> Daarom impliceert deze correlatie geen oorzakelijk verband.

In Hoofdstuk 5 hebben we de follow-up periode verlengd, en evalueerden we de klinische langetermijnresultaten van de eerste opeenvolgende 100 DMEKs, uitgevoerd tussen oktober 2007 en juni 2009.<sup>22</sup> Onze studie toonde een lage jaarlijkse ECD-afname van 8% na DMEK. Aan het einde van de studie periode bedroeg de totale ECD 903 cellen/mm<sup>2</sup>, wat overeenkomt met een afname van 68% in vergelijking met de preoperatieve waarden. CCT vertoonde een lichte stijging van 2±6% tussen 5 en 10 jaar na DMEK. Tien jaar na DMEK was het overlevingspercentage van het transplantaat 79%, en bereikte 89% van de ogen een BCVA van ≥20/25 (decimale VA ≥0,8). Bovendien zagen wij een allotransplantaatafstotingspercentage van 4%. Over het algemeen had de meerderheid van de ogen die DMEK ondergingen in de pilot-fase van de procedure uitstekende en stabiele klinische resultaten en veelbelovende transplantaatoverlevingspercentages tot 10 jaar na DMEK, vooral bij patiënten met een FECD diagnose. Ons onderzoek naar DMEK presenteerde BCVA- en ECD-resultaten die vergelijkbaar waren met zowel Penetrating keratoplastiek (PK) als met Descemet-stripping endothelial keratoplastiek (DS(A)EK), maar met lagere afstotingspercentages in vergelijking met de twee voorgaande technieken.<sup>23,24</sup> Interessant is dat een ander onderzoek uit ons centrum van 500 DMEK-ogen, waarin de eerste 100 van ons cohort zijn opgenomen, hogere 5-jaars transplantaatoverlevingspercentages vertoonden, nl. van 90% in vergelijking met het 5-jaarsoverlevingspercentage van 83% gepresenteerd in hoofdstuk 5.<sup>25</sup> Hoewel de eerste 25 DMEK gevallen uitgesloten zijn bij beide cohorten, suggereren de resultaten dat de initiële leercurve van de DMEK-techniek verder reikt dan die allereerste gevallen en dat deze leercurve de klinische resultaten mogelijk heeft beïnvloed.<sup>26</sup> In gedachten houdend dat dit de resultaten zijn van de eerste gevallen van een nieuwe chirurgische techniek, kunnen nog betere resultaten worden verwacht in toekomstige studies, vooral wanneer de techniek wordt uitgevoerd door ervaren chirurgen en als ook de kwaliteit van het corneaweefsel wordt verbeterd.

Om de impact van de chirurgische indicatie in hoofdstuk 6 beter te begrijpen, hebben we de onderzoeksgroep uitgebreid tot 750 ogen en hebben we het effect van chirurgische indicatie en de ernst van FECD op de klinische uitkomsten tot 10 jaar na DMEK geëvalueerd.<sup>27</sup> We hebben aangetoond dat BCVA, ECD en

transplantaatoverleving 1 en 5 jaar na DMEK hoger waren bij patiënten met FECD in vergelijking met BK-patiënten. Gebaseerd op de gemodificeerde Krachmer-classificatie resulteerde een matige preoperatieve FECD-ernst in betere BCVA- en ECD-uitkomsten in vergelijking met ogen met vergevorderde FECD. Het gemiddelde BCVA- en endotheelcelverlies voor de hele groep bleef stabiel tussen 5 en 10 jaar na DMEK. Zesenzeventig procent van de ogen bereikte een BCVA van  $\geq 20/25$  (decimale VA  $\geq 0,8$ ) en de gemiddelde ECD was 890 cellen/mm<sup>2</sup>, wat overeenkomt met een celverliespercentage van -66% 10 jaar na DMEK. Het overlevingspercentage van het transplantaat na 10 jaar was 85%, wat hoger was in vergelijking met de vorige 10-jarige studie die eerder is beschreven.<sup>22</sup> Hypothetisch gezien, als de functie van de transplantaat al 6 maanden na de operatie begint af te nemen bij de drempel van 800 cellen/mm<sup>2</sup>, kan deze drempel ook worden toegepast op de voorspellingen van de overleving van transplantaten op de lange termijn, waarbij deze transplantaten risico lopen op transplantaatfalen. In de laatste twee hoofdstukken bleef de gemiddelde 10-jarige ECD boven deze drempel en zou voorspellend kunnen zijn voor een goede levensduur van het transplantaat na de 10-jarige follow-up.

Opmerkelijk is dat er in de loop van de tijd een lichte verschuiving in de chirurgische indicaties is waargenomen, nl. van matige FECD naar vergevorderde FECD en andere meergecompliceerde gevallen zoals BK, of ogen met een eerder uitgevoerde, mislukte keratoplastiek. Aangezien ogen met matige FECD meestal bijna optimale resultaten hebben, zou het verbeteren van de resultaten van de meer gecompliceerde gevallen, met name de BK en eerder mislukte keratoplastiek ogen, een belangrijk doel moeten worden voor toekomstige technische verbeteringen. Dit zou kunnen worden bereikt door methoden voor weefselopslag te verbeteren, zoals eerder vermeld, en door endotheeltransplantaten van de hoogste kwaliteit te gebruiken om te zorgen voor voldoende postoperatieve ECD. Het ontwikkelen van nieuwe farmaceutische mogelijkheden zou ook de levensduur van DMEK-transplantaten kunnen verbeteren, vooral in ogen met een lage postoperatieve ECD. Preoperatieve identificatie van mogelijke risicofactoren in de samenstelling van het voorste oogkamervocht in gevorderde gevallen kan resulteren in een meer gepersonaliseerde behandelingsbenadering die ook kan worden gecombineerd met farmacologische supplementen.<sup>28</sup>

Een potentiële therapeutische optie is de Rho-geassocieerde kinase (ROCK)-inhibitor, waarvan is gemeld dat deze de proliferatie van corneale endotheelcellen (CEC) zowel in vitro als in vivo in een diermodel verhoogt en wondgenezing stimuleert.<sup>29</sup> De ROCK-Inhibitor Pathway is ook gericht op regeneratieve celtherapieën voor corneale endotheliale (CE) ziekten waarvoor geen donortransplantaat nodig is. Bij jonge patiënten met milde FECD zou een combinatie van een topische ROCK-inhibitor en de Descemet stripping only (DSO)-procedure kunnen worden uitgevoerd in plaats van DMEK.<sup>30</sup> Tijdens DSO wordt een gebied van 4-5 mm ziek centraal endotheel verwijderd zonder donorweefsel te transplanteren. Het oedeem wordt opgelost door regeneratie en migratie van perifere endotheelcellen, die worden gestimuleerd door lokale toediening van de ROCK-inhibitor.<sup>31</sup> Van de eerste serie patiënten die DSO ondergingen vertoonden 10 van de 13 ogen corneale opklaring en een ECD variatie van 428-864 cellen/mm<sup>2</sup> 6 tot 24 maanden postoperatief.<sup>31</sup> Andere groepen zagen tussen de 62% en 100% corneale klaring na DSO.<sup>32</sup> DSO loopt geen risico op afstoting aangezien het een weefselvrije behandelingsoptie is, maar een bloot stromaoppervlak is geen gunstig substraat voor CEC-migratie en DSO kan resulteren in een lange visuele herstelperiode en onzekere visuele resultaten.<sup>30, 33</sup> Hoewel DSO een alternatieve therapieoptie kan zijn voor patiënten met vroege, centrale FECD, zijn er meer studies nodig om de levensduur van DSO te beoordelen. Om de klaring van de cornea te versnellen en het succes van DSO te vergroten, kan ook een denuded Descemet-membraan worden gebruikt. De denuded DM zou de genezing van het endotheel verbeteren door te fungeren als een substraat voor celmigratie of als een scaffold voor gekweekte CEC's.<sup>34,35</sup> Andere weefsel-gebaseerde of synthetische scaffolds, zoals de anterior lenscapsule, op collageen gebaseerde membranen of biopolymeren, zijn gebruikt in dierstudies om er endotheelcellen op te kweken en een transplanteerbaar celblad te creëren.<sup>36,37</sup> Hoewel deze scaffold-gebaseerde strategie een efficiënt gebruik van het donorweefsel biedt omdat van gekweekte cellen wordt verwacht dat ze op meerdere dragers gezet kunnen worden, is nog van geen van de bio-engineered oplossingen aangetoond dat ze een geschikte vervanger zijn voor DMEK.

Om de uitdagingen met betrekking tot cell carriers het hoofd te bieden, hebben Kinoshita et al. een alternatieve therapie geïntroduceerd om de anatomie van het

hoornvlies te herstellen door gekweekte menselijke CEC in de voorste kamer te injecteren.<sup>38</sup> Met deze techniek wordt een cirkel van 8 mm van de abnormale Descemet-membraan samen met het aangetaste endotheel verwijderd uit het centrale gebied van het hoornvlies, en  $1 \times 10^6$  gekweekte cellen, aangevuld met ROCK-inhibitor, geïnjecteerd in de voorste oogkamer van de patiënt.<sup>39</sup> Vijfjaars resultaten toonden aan dat de endotheelcelfunctie in bijna alle ogen was hersteld, met een gemiddelde ECD van 1257 cellen/mm<sup>2</sup>. Howel deze therapeutische optie veelbelovende resultaten opgeleverd heeft op het gebied van gezichtsscherpte, brengt het injecteren van een groot aantal gekweekte cellen potentiële problemen met zich mee die eerst moeten worden aangepakt. De grootste zorg is dat geïnjecteerde cellen door het trabeculaire meshwork kunnen passeren en een gedeeltelijke blokkering van de uitstroom van oogvocht kunnen veroorzaken, waardoor een verhoogde intraoculaire druk ontstaat of zelfs in de systemische circulatie terecht kunnen komen.<sup>40,41</sup> In de studie uitgevoerd door Kinoshita et al. observeerden auteurs verhoogde intraoculaire druk bij slechts één patiënt, die onder controle werd gehouden met glucocorticoiden. Over het algemeen is een beter begrip van de immunologische respons van de gastheer noodzakelijk om de veiligheid van deze techniek te waarborgen. Al met al hebben celtherapieën, zoals cell-sheet-transplantatie of celinjectie, een belangrijk voordeel, aangezien gekweekte cellen van een enkele donorhoornvlies mogelijk kunnen worden uitgebreid om meerdere patiënten te behandelen. Toch blijft het produceren van cellen die voldoen aan GMP een kostbare uitdaging.

Een alternatief voor donorweefsel is een biocompatibel synthetisch transplantaatsubstituut zoals het EndoArt-implantaat. Deze kunstmatige endotheliale laag, die aan de achterkant van het corneaoppervlak wordt bevestigd, werkt als een vloeistofbarrière en remt corneal oedeem. Bovendien is deze vervanger niet afhankelijk van het oogsten van weefsel, is het kosteneffectief en kan het jarenlang worden opgeslagen. EndoArt-onderzoeken in meerdere centra hebben een substantiële afname van corneal oedeem aangetoond, maar de langetermijneffecten, met name op het corneametabolisme van de voedingsstoffen, en de transparantie van de EndoArt zijn nog niet bekend. Verder zijn langere termijn studies bij grotere populaties noodzakelijk.<sup>42</sup>

Zelfs met voortdurende ontwikkelingen in CE-regeneratie via celinjectie, cell-sheet-transplantatie of Endoart, blijft DMEK nog altijd de meest efficiënte behandelingsoptie voor endotheliale aandoeningen, zoals blijkt uit onze langetermijnstudies. Zowel regeneratieve als farmacologische behandelingsopties vereisen meer studies om hun klinische veiligheid en duurzaamheid op lange termijn te waarborgen; daarom blijft het aanmoedigen van weefseldonatie en het uitbreiden van de criteria voor donorinclusie de beste kortetermijnoplossing voor de behandeling van corneale blindheid. Op de langere termijn kan blindheid van patiënten worden aangepakt door endotheliale stress te verminderen en de weefselkwaliteit tijdens opslag te verbeteren.

In de toekomst zou een breed scala aan behandelingsopties de meest effectieve en op maat gemaakte aanpak kunnen bieden, gebaseerd op de behoeften van de individuele patiënt.

**Refenties:**

1. Gain P, Jullienne R, He Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):167-173.
2. van Leiden HA, Erkamp B, van Eechoud R, Kishoendajal D, Mensink JW. Post mortem tissue donation in the Netherlands: a nationwide approach. *Cell Tissue Bank.* 2021;22(2):185-190.
3. Schroeter J, Rieck P. Endothelial evaluation in the cornea bank. *Dev Ophthalmol.* 2009;43:47-62.
4. Jaarverslag 2018 Nederlandse Transplantatie Stichting. Uitgever: Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS) [online]. Available at: NTS jaarverslag 2018 (transplantatiestichting.nl)
5. Vasiliauskaitė I, Oellerich S, Ham L, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: ten-year graft survival and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol.* 2020;217:114-120.
6. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, et al. Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: a report of the DOG-section cornea and its keratoplasty registry. *Am J Ophthalmol.* 2018;188:91-98.
7. Eye Bank Association of America: The 2021 Eye banking statistical report, available at: Statistical Report - EBAA (restoresight.org)
8. Dholakia SA, Vasavada AR, Singh R. Prospective evaluation of phacoemulsification in adults younger than 50 years. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(7):1327-1333.
9. Clark A, Morlet N, Ng JQ, Preen DB, Semmens JB. Risk for retinal detachment after phacoemulsification: a whole-population study of cataract surgery outcomes. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(7):882-888.
10. Chang VS, Gibbons A, Osigian C. Phacoemulsification in the setting of corneal endotheliopathies: a review. *Int Ophthalmol Clin.* 2020;60(3):71-89.
11. Price FW Jr, Price MO. Combined cataract/DSEK/DMEK: changing expectations. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(4):388-392.
12. Vasiliauskaitė I, Dhubhghaill SN, Ham L et al. Phacoemulsification after Descemet membrane endothelial keratoplasty: incidence and influence on endothelial cell density. *J Refract Surg.* 2021;37(2):119-125.
13. Tey KY, Tan SY, Ting DSJ, Mehta JS, Ang M. Effects of combined cataract surgery on outcomes of Descemet's membrane endothelial keratoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:857200.



14. Miron A, Bruinsma M, Ham L, et al. In vivo endothelial cell density decline in the early postoperative phase after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2018;37(6):673-677.
15. Lass JH, Sugar A, Benetz BA, et al. Endothelial cell density to predict endothelial graft failure after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):63-69.
16. Patel SV, Lass JH, Benetz BA, et al. Postoperative endothelial cell density is associated with late endothelial graft failure after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1076-1083.
17. Vasiliauskaitė I, Quilendrin R, Baydoun L et al. Effect of six-month postoperative endothelial cell density on graft survival after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2021;128(12):1689-1698.
18. Miron A, Sajet A, Groeneveld-van Beek EA, et al. Endothelial cell viability after DMEK graft preparation. *Curr Eye Res*. 2021;46(11):1621-1630.
19. Garcin T, Gauthier AS, Crouzet E, et al. Innovative corneal active storage machine for long-term eye banking. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1641-1651.
20. Maier AK, Gundlach E, Schroeter J, et al. Influence of the difficulty of graft unfolding and attachment on the outcome in Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:895e900.
21. Gundlach E, Spiller N, Pilger D, et al. Impact of difficult unfolding and attachment of the graft lamella on the long-term outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:2459e2465.
22. Vasiliauskaitė I, Oellerich S, Ham L, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty: ten-year graft survival and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2020;217:114-120.
23. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998;105:1855-1865.
24. Price MO, Calhoun P, Kollman C, Price FW Jr, Lass JH. Descemet stripping endothelial keratoplasty: ten-year endothelial cell loss compared with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2016;123:1421-1427.
25. Birbal RS, Ni Dhubhghaill S, Bourgonje VJA, et al. Five-year graft survival and clinical outcomes of 500 consecutive cases after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2020;39:290-297.
26. Dirisamer M, Ham L, Dapena I, et al. Efficacy of Descemet membrane endothelial keratoplasty: clinical outcome of 200 consecutive cases after a learning curve of 25 cases. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1435-1443.

27. Vasiliauskaitė I, Kocaba V, van Dijk K et al. Long-term outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty: effect of surgical indication and disease severity. *Cornea*. 2022;[published online ahead of print]
28. Matthaei M, Gillissen J, Muether PS, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related cytokines in the aqueous humor of phakic and pseudophakic Fuchs' dystrophy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2749-2754.
29. Meekins LC, Rosado-Adames N, Maddala R et al. Corneal endothelial cell migration and proliferation enhanced by Rho kinase (ROCK) inhibitors in vitro and in vivo models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6731-6738.
30. Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis without grafting for Fuchs endothelial dystrophy-supplementation with topical ripasudil. *Cornea*. 2017;36(6):642-648.
31. Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs endothelial dystrophy by Descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2016;35(10):1267-1273.
32. Garcerant D, Hirschall N, Toalster N, Zhu M, Wen L, Moloney G. Descemet's stripping without endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(4):275-285.
33. Soh YQ, Mehta JS. Regenerative therapy for Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cornea*. 2018;37(4):523-527.
34. Hsiue GH, Lai JY, Chen KH, Hsu WM. A novel strategy for corneal endothelial reconstruction with a bioengineered cell sheet. *Transplantation*. 2006;81(3):473-476.
35. Soh YQ, Peh G, George BL, et al. Predictive factors for corneal endothelial cell migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):338-348.
36. Spinozzi D, Miron A, Lie JT, et al. In vitro evaluation and transplantation of human corneal endothelial cells cultured on biocompatible carriers. *Cell Transplant*. 2020;29:963689720923577
37. Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, et al. Cultured human corneal endothelial cell transplantation with a collagen sheet in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(9):2992-2997.
38. Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med*. 2018;378(11):995-1003.
39. Numa K, Imai K, Ueno M, et al. Five-year follow-up of first 11 patients undergoing injection of cultured corneal endothelial cells for corneal endothelial failure. *Ophthalmology*. 2021;128(4):504-514.

40. Hazra S, Sneha IV, Chaurasia S, Ramachandran C. In vitro expansion of corneal endothelial cells for clinical application: current update. *Cornea*. 2022;41(10):1313-1324.
41. Dana R. A new frontier in curing corneal blindness. *N Engl J Med*. 2018;378(11):1057-1058.
42. Auffarth GU, Son HS, Koch M, et al. Implantation of an artificial endothelial layer for treatment of chronic corneal edema. *Cornea*. 2021;40(12):1633-1638.

