

1    Literaturrecherche offenbart schwache Evidenz für die Heilungsförderung durch Vitamin A bei  
2    Hornhautdefekten von Hund und Katze

3

4    Merle Greiß, Claudia Busse

5    Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

6    Abteilung Ophthalmologie

7

8    Korrespondenzadresse:

9    Merle Greiß

10    Klinik für Kleintiere

11    Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

12    Bünteweg 9

13    30559 Hannover

14    E-Mail: [merle.greiss@tiho-hannover.de](mailto:merle.greiss@tiho-hannover.de)

15    Telefonnummer: 05119536312

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39 Schlüsselwörter: Hornhautwundheilung, Vitamin A, Hund, Katze, Hornhautulkus

40 Key words: corneal wound healing, retinol, dog, cat

41

42 Zusammenfassung:

43 Tierärzt:innen werden häufig Tiere mit Hornhautverletzungen vorgestellt. Seit langem wird Vitamin  
44 A in der Behandlung von Hornhautulcerationen eingesetzt, um die Hornhautwundheilung zu  
45 begünstigen. Doch wie ist die Evidenzlage zu dieser Vermutung? Wird diese durch die vorhandene  
46 Literatur unterstützt? Um dies zu beleuchten, wurde in der bisherigen Literatur nach Artikeln  
47 gesucht, die dieses Thema behandeln. Dabei konnte in 12 Artikeln eine nur schwache Evidenz für  
48 eine klinisch relevante, vorteilhafte Wirkung von Vitamin A und seinen Derivaten auf die Heilung von  
49 Hornhautdefekten bei Hund und Katze gefunden werden. Bisherige Studien behandeln fast  
50 ausschließlich den Effekt bei kleinen Säugetieren, bei denen die Studienlage gemischt ist. Für eine  
51 bessere Beurteilung des potenziell positiven Effektes von Vitamin A und seinen Derivaten bei Hund  
52 und Katze bedarf es prospektiver, multizentrischer Studien bei Tieren mit Hornhautulcerationen.  
53 Eine klinisch relevante Wirkung konnte nur bei 2 Studien bei kleinen Säugetieren festgestellt werden,  
54 die einzige bisher beim Hund durchgeführte Studie konnte keinen positiven Effekt auf die  
55 Wundheilung bei normalen Augen zeigen. Daher sollte die Gabe von Vitamin A als zusätzliches  
56 Medikament bei Hornhautulcerationen sorgsam bedacht werden, da Ressourcen und Compliance  
57 der Besitzer:innen durch zusätzliche Medikamente negativ beeinflusst werden können. Die Gabe  
58 essenzieller Medikamente sollte im Vordergrund stehen.

59

60 Abstract:

61 Veterinarians are often presented with animals with corneal injuries. Vitamin A has long been used  
62 in the treatment of corneal ulceration to promote corneal wound healing. But what is the evidence  
63 base for this assumption? Is it supported by the existing literature? In order to shed light on this, we  
64 searched the literature for articles dealing with this topic. Only weak evidence for a clinically relevant,  
65 beneficial effect of vitamin A and its derivatives on the healing of corneal defects in dogs and cats  
66 was found in 12 articles. Studies to date have focused almost exclusively on the effect in small  
67 mammals, where the evidence is mixed. For a better assessment of the potentially positive effect of  
68 vitamin A and its derivatives in dogs and cats, prospective, multicenter studies in animals with  
69 corneal ulcerations are needed. A clinically relevant effect could only be determined in 2 studies in  
70 small mammals; the only study carried out to date in dogs showed no positive effect on wound  
71 healing in normal eyes. Therefore, the administration of vitamin A as an additional medication for  
72 corneal ulceration should be carefully considered, as the resources and compliance of owners can  
73 be negatively affected by additional medication. The administration of essential medication should  
74 be the priority.

75

76

77 **Einleitung:**

78 In der tierärztlichen Praxis werden Vitamin A-haltige Augensalben und -tropfen häufig bei  
79 Erkrankungen der Hornhautoberfläche, vor allem bei Defekten der Cornea, eingesetzt. (1) Ziel dieser  
80 systematischen Literaturrecherche ist es, die bisherige Literatur zusammenzutragen, um  
81 herauszufinden, welche Evidenz es zum heutigen Zeitpunkt zur Wirkung von Vitamin A auf die  
82 Wundheilung von Hornhautdefekten bei Hunden und Katzen gibt.

83

84 **Material und Methoden:**

85 Für diese Übersicht wurden die Archive von PubMed und GoogleScholar zum Thema "Einfluss von  
86 Vitamin A auf die Heilung von Hornhautdefekten" durchsucht. Die Stichworte, die für die Suche  
87 verwendet wurden, waren "corneal healing", "corneal epithelial wound healing", "vitamine A",  
88 "retinol", "cats", "dogs" and "humans".

89 Einschlusskriterien waren Informationen zur Hornhautwundheilung bei Hornhautdefekten unter  
90 Anwendung eines Präparates das Vitamin A oder dessen Derivate enthält, im Vergleich zur Heilung  
91 ohne die Anwendung von Vitamin A. Des Weiteren sollten Informationen zur Anwendungshäufigkeit  
92 und -dauer, Zusammensetzung des Präparats, Methodik, behandelter Spezies, sowie Größe der  
93 Hornhautverletzung aus dem Artikel zu entnehmen sein.

94 Ausschlusskriterien waren fehlende Informationen zu Unterschieden bei der Heilung von  
95 Hornhautdefekten unter Anwendung von Vitamin A. Außerdem wurden Artikel ausgeschlossen, bei  
96 denen der Fokus nicht auf die Wirkung von Vitamin A oder einem seiner Derivate lag.

97 In den inkludierten Artikeln erfolgt häufig eine Konzentrationsangabe in internationalen Einheiten  
98 (i.E.). Unter einer internationalen Einheit versteht man eine Maßeinheit, bei der Stoffe anhand ihrer  
99 Wirkung dosiert werden. In diesem Fall entspricht eine i. E. gleich 0,3 µg Retinol. (2)

100 Da bei der Anwendung von Medikamenten am Patienten besonders die klinische Relevanz im  
101 Vordergrund steht, werden die Ergebnisse der Publikationen nicht nur aufgrund ihrer statistischen  
102 Ergebnisse bewertet. Von einer klinischen Relevanz ist auszugehen, wenn ein deutlicher Vorteil für  
103 den Patienten und sein Wohlbefinden entsteht, der zur Applikation des Medikaments  
104 verhältnismäßig ist. (3) Für einen Hornhautdefekt würden wir eine raschere Heilung des Defekts um  
105 mindestens 24 Stunden als klinisch relevante Verbesserung bewerten, obwohl auch hier die  
106 Verhältnismäßigkeit einer mehrmals täglichen, topischen Applikation kritisch betrachtet werden  
107 kann. Die Publikationen werden jeweils zusammengefasst, damit die Leser:innen die Möglichkeit  
108 haben, die Studien und damit die Einordnung der Erkenntnisse nachzuvollziehen.

109

110

111

112

113

114

## 115 **Ergebnisse:**

116 Insgesamt wurden 32 Artikel gefunden, 25 Artikel enthielten Informationen zum gewünschten  
117 Thema. Davon entsprachen 12 Artikel den genannten Einschlusskriterien. Es wurde 1 Artikel zur  
118 Wirkung von Vitamin A auf die Hornhautwundheilung beim Hund, 1 Artikel beim Menschen, sowie  
119 10 Artikel zu kleinen Säugetieren (Kaninchen n=8, Ratte n=2) gefunden, 1 Artikel enthielt außerdem  
120 zusätzlich Informationen zur Anwendung von Vitamin A beim Affen.

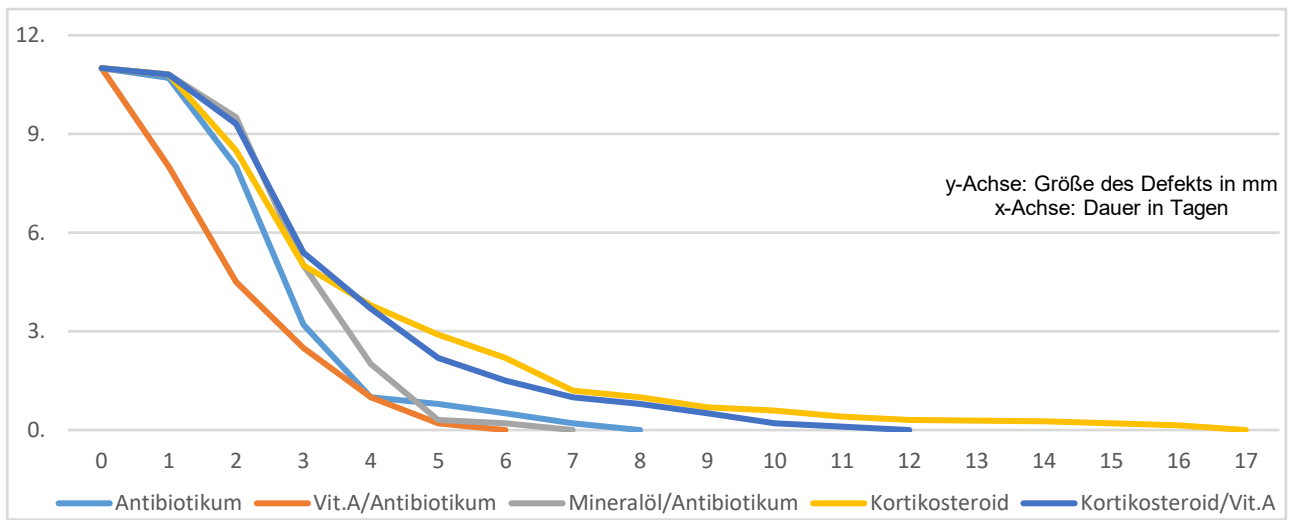
121 Eine Zusammenfassung der Studien mit den wichtigsten Punkten ist in Zusatz-Tabelle 1 zu finden.

122

## 123 **Studien beim Hund:**

124 Martin untersuchte in seiner Studie von 1971 den Effekt verschiedener Wirkstoffe, darunter Vitamin  
125 A, auf die Hornhautwundheilung bei 31 augengesunden Mischlingshunden. (4) Mittels eines  
126 Trephines wurde bilateral eine Keratektomie durchgeführt, bei der ein Hornhautdefekt mit 11 mm  
127 Durchmesser und 0,4 mm Tiefe kreiert wurde. Nach dem Eingriff erhielten alle Hunde 3-mal täglich  
128 lokal eine Dreifachantibiose (Neomycin/Polymyxin/Gramcidin), sowie 1-mal täglich Atropin (1%).  
129 Für die weitere Behandlung wurden die Hunde in Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (n=8 Augen) erhielt  
130 ausschließlich eine lokale Antibiose und Atropin. Gruppe 2 (n=16) erhielt 24 Stunden vor dem Eingriff  
131 20 mg Methylprednisolon (0,5 ml) subkonjunktival. Gruppe 3 (n=14) erhielt 24 Stunden vor dem  
132 Eingriff 100 000 i.E. Vitamin A oral, sowie postoperativ 25 000 i.E. Vitamin A lokal 4-mal täglich bis  
133 zur Abheilung des Defekts. Gruppe 4 (n=12) erhielt vor dem Eingriff sowohl 20 mg Methylprednisolon  
134 (0,5 ml) subkonjunktival, als auch 100 000 i.E. Vitamin A oral und postoperativ 4-mal täglich 25 000  
135 i.E. Vitamin A lokal bis zur Abheilung des Defekts. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden 2 weitere  
136 Behandlungsgruppen hinzugefügt. Gruppe 5 (n=6) erhielt lokal die oben genannte Dreifachantibiose  
137 und Atropin, sowie die Mineralölbasislösung ohne Zusatz von Vitamin A 4-mal täglich. Bei Gruppe  
138 5 (n=6) wurde auf jegliche lokale Therapie verzichtet. Die Hornhautwundheilung wurde im 24  
139 Stunden Intervall mittels Fluoresceintests überprüft. Die Größe des verbleibenden Hornhautdefekts  
140 wurde vermessen und die Mittelwerte aller Hunde einer Gruppe errechnet. Die Kalkulationen sind  
141 bedingt nachvollziehbar und beschreiben die durchschnittliche Heilungszeit der verschiedenen  
142 Versuchsgruppen. Die Heilung in Gruppe 1 (Dreifachantibiose, Atropin) erfolgte nach  
143 durchschnittlich 6 Tagen, in Gruppe 2 (+ subkonjunktivales Methylprednisolon) nach durchschnittlich  
144 9,5 Tagen und Gruppe 4 (+ subkonjunktivales Methylprednisolon & Vitamin A) nach durchschnittlich  
145 9 Tagen. In Gruppe 3 (+ Vitamin A), **Gruppe 5 (+Mineralölbasis) und Gruppe 6 (ohne jegliche**  
146 **Therapie)** erfolgte eine Heilung nach durchschnittlich 5 Tagen. Perforationen der Hornhaut traten  
147 bei 4 Augen der Gruppe 2 (+ subkonjunktivales Methylprednisolon) auf, sowie bei je einem Auge in  
148 Gruppe 4 (+ subkonjunktivales Methylprednisolon & Vitamin A) und Gruppe 3 (+Vitamin A). In  
149 Gruppe 5 (+ Antibiotikum & Mineralölbasis) kam es bei einem Patienten zu einer initialen  
150 Verschlechterung eines Hornhautdefekts, jedoch nicht zu einer Hornhautperforation. Die  
151 Verwendung der Mineralölbasis allein zusätzlich zur Dreifachantibiose (Gruppe 5) war ebenso  
152 effektiv zur Annäherung der Heilungsrate an die der Kontrollgruppe (Gruppe 6), wie die Verwendung

153 von Vitamin A (Gruppe 3). Eine Heilungshemmung durch die subkonjunktivale Gabe von  
 154 Methylprednisolon präoperativ konnte durch die Gabe von Vitamin A scheinbar teilweise aufgehoben  
 155 werden. Eine Beschleunigung der Wundheilung konnte innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet  
 156 werden, der restliche Heilungsverlauf ähnelte dem der Kontrollgruppe (Gruppe 6). (Abb. 1) Gruppe  
 157 2 (+subkonjunktivales Methylprednisolon) zeigte im Vergleich zu den anderen Versuchsgruppen  
 158 eine deutliche Variation in der minimalen (n=2 mit 4 Tagen) und maximalen (n=1 nach 16, n=1 nach  
 159 18 Tagen) Heilungszeit. Gruppe 3 (+ Vitamin A) wies die geringste Varianz und die homogenste  
 160 Heilungsrate auf.  
 161



162  
 163  
 164 **Abbildung 1: Tägliche Durchschnittsgröße der Läsionen. Die zusammengesetzten Tagesmittelwerte**  
 165 **umfassen geheilte und nicht geheilte Läsionen. In Anlehnung an Martin et al. (4)**

166 **Figure 1: Daily average size of lesions. Composite daily averages include healed and unhealed**  
 167 **lesions. Based on Martin et al (4)**

168  
 169 **Studien beim Menschen:**

170 Chelala et al. (2013) untersuchten den Einfluss von Vitamin A auf die Reepithelisierung, die  
 171 Sehfähigkeit und Trübung der Hornhaut und den postoperativen Schmerz nach einer  
 172 photorefraktiven Keratektomie. (5) Bei 32 Patienten wurde zunächst durch Anwendung von 20%-  
 173 igem Ethylalkohol das Hornhautepithel abgetragen. Postoperativ erhielt ein Auge eine lokale  
 174 Standardbehandlung (Kontrollgruppe) aus Prednisolon, Gatifloxacin und NSAID Augentropfen,  
 175 sowie einem Tränenersatzpräparat. Das kontralaterale Auge erhielt für 4 Tage präoperativ und 2  
 176 Wochen postoperativ zusätzlich 4-mal täglich lokal eine Vitamin A-haltige Augensalbe mit 250 i.E./g  
 177 Retinolpalmitat. Die Hornhautwundheilung wurde erstmalig 48 Stunden postoperativ, danach täglich  
 178 mittels eines Fluoresceintests überprüft. Mit einer Heilung des Defekts von 84% in der  
 179 Kontrollgruppe und 83% in der zusätzlich mit Vitamin A behandelten Gruppe ergab sich nach 48  
 180 Stunden kein Unterschied in der Hornhautwundheilung. Die mittlere Heilungszeit bis zur

181 vollständigen Heilung in der Gruppe mit Vitamin A lag bei 3,42 Tagen, in der Kontrollgruppe bei 3,36  
182 Tagen.

183

184

### 185 **Studien bei anderen Spezies:**

186 Ein Artikel beschreibt eine Studie bei Kaninchen, bei denen durch die Fütterung einer nicht mit  
187 Vitamin A supplementierten Diät künstlich ein Vitamin A Defizit erzeugt wurde (6). 9 Artikel  
188 adressieren die lokale Anwendung von Vitamin A oder einem Derivat, ohne dass ein Defizit erzeugt  
189 wurde.

190 El Ghorab et al. (1988) untersuchten den Effekt eines frühen Retinoldefizits auf die Augenoberfläche  
191 und die epitheliale Hornhautwundheilung bei 27 Neuseeland Albinokaninchen. (6) Laktierende  
192 Muttertiere wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die Kontrollgruppe (n=12) erhielt eine mit Retinylpalmitat  
193 supplementierte Diät zur Demonstration der physiologischen Heilung. Die andere Gruppe (n=15)  
194 erhielt die Diät ohne Supplementierung. Nach Absetzen erhielten die Jungtiere das gleiche Futter  
195 wie die Muttertiere. Im Alter von 29 Wochen wurde an einem zufällig ausgewählten Auge jedes  
196 Tieres das komplette Hornhautepithel inklusive 2 Millimeter der limbalen und bulbären Konjunktiva  
197 mittels eines mit n-Heptanol getränkten Filterpapiers entfernt. Anschließend wurde eine  
198 Erythromycin Lösung lokal verabreicht. Alle Augen wurden täglich bis zum Wundverschluss  
199 ophthalmologisch untersucht. In der Kontrollgruppe war nach 8 Tagen eine Abheilung aller Defekte  
200 zu verzeichnen. In der nicht mit Vitamin A supplementierten Gruppe zeigten in dieser Zeit 5 von 15  
201 Augen (33%) eine vollständige Heilung, alle Augen dieser Gruppe waren nach 11 Tagen abgeheilt.  
202 Ein deutlicher Unterschied im Heilungsgrad war zwischen Tag 2 und 7 zu verzeichnen. Es zeigte  
203 sich bei einem künstlich erzeugten, systemischen Vitamin A Defizit eine langsamere Heilungszeit  
204 des Hornhautepithels von 3 Tagen.

205 Odaka et al. (2012) untersuchten den Einfluss von Retinolpalmitat Augentropfen bei  
206 Albinokaninchen. (7) Bei 28 männlichen, gesunden Kaninchen wurden zunächst die Tränendrüse,  
207 die Hardersche Drüse und die Membrana nictitans chirurgisch entfernt, um eine Keratoconjunctivitis  
208 sicca zu kreieren. Vier Wochen später wurde mittels eines mit Natriumhydroxid Lösung getränkten  
209 Filterpapiers von 5 mm Durchmesser die Konjunktiva des Unterlids beider Augen verletzt. Wie der  
210 untersuchte epitheliale Hornhautdefekt geschaffen wurde und inwiefern dieses Vorgehen  
211 standardisiert war, ist dem Artikel nicht zu entnehmen.

212 Die Größe des keratokonjunktivalen Schadens wurde nach dem Eingriff, sowie nach 3 und 7 Tagen  
213 mittels dem Rose-Bengal Score nach van Bijsterveldt und dem Fluorescein Score nach Lemp  
214 kontrolliert. Beim Rose-Bengal Score wird 1%ige Rose-Bengal Lösung in die Augen gegeben. Die  
215 Intensität der Färbung wird mit einem Score von 0-3 beurteilt, die Augenoberfläche wird dabei in 3  
216 Zonen eingeteilt. Dabei bedeutet 0 keinerlei Defekt, bei konfluierenden Defekten wird eine 3  
217 vergeben. Es ist ein maximaler Score von 9 möglich. (8) Beim Fluorescein Score wird eine 0,6%ige

218 Fluoresceinlösung in das Auge eingegeben, die Intensität der Färbung wird auch hier mit einem  
219 Score von 0-3 beurteilt, jedoch in 5 Zonen, somit ist eine maximale Punktzahl von 15 möglich. (9)  
220 Die Kaninchen wurden für den Versuch in 4 Gruppen (je n=7) aufgeteilt. 3 Gruppen erhielten in ein  
221 Auge Augentropfen mit Vitamin A Retinolpalmitat, das andere Auge wurde mit der Trägerlösung  
222 behandelt. Vitamin A Retinolpalmitat wurde in Konzentrationen von 500 i.E./ml, 1000 i.E./ml und  
223 1500 i.E./ml angewandt. Die Behandlung erfolgte 6-mal täglich mit je 100 µl über 7 Tage. Gruppe 4  
224 erhielt 6-mal täglich 100 µl Augentropfen mit 1500 i.E./ml Vitamin A Retinolpalmitat in ein und  
225 0,1%ige Hyaluronsäuretropfen in das kontralaterale Auge. In der Behandlungsgruppe mit 500 i.E./ml  
226 Vitamin A Retinolpalmitat konnte kein Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Bei Gabe  
227 von 1000 i.E./ml und 1500 i.E./ml lag der Fluorescein Score zu Beginn bei 2,5-3, an Tag 7 bei circa  
228 0,9 im Vergleich zu 2-3 in der Kontrollgruppe. Der Rose-Bengal Score verhielt sich in allen Gruppen  
229 parallel zum Fluorescein Score. In dieser Studie konnte ein konzentrationsabhängiger positiver  
230 Effekt von Vitamin A Retinolpalmitat auf die Heilung eines epithelialen Hornhautdefekts bei  
231 künstlicher Keratoconjunctivitis sicca festgestellt werden. Auf Grund des Punktesystems kann  
232 jedoch keine eindeutige Aussage getroffen werden, wann die Hornhaut vollständig epithelialisiert  
233 war.

234

235 Ubels et al. (1983) untersuchten die Anwendung verschiedener Vitamin A Präparate bei Neuseeland  
236 Kaninchen. (10) 52 Kaninchen wurden in 9 Gruppen unterteilt. Es wurde all-trans-Retinolsäure in  
237 einer Stärke von 0,05% (n=5), 0,1% (n=5 und n=6), sowie 0,25% (n=6) angewendet, all-trans-Retinol  
238 0,1% (n=6) und 0,025% (n=6), Retinylacetat 0,1% (n=6), Retinylpalmitat 0,1% (n=6) und 13-cis-  
239 Retinolsäure 0,1% (n=6). Bei jedem Auge wurde mittels Abschabung ein epithelialer Hornhautdefekt  
240 von 6,5 mm Durchmesser geschaffen. Der Defekt wurde mittels Fluoresceintest nach 0, 4, 24, 30,  
241 48, 54 und 72 Stunden untersucht. Nach dem Eingriff wurde ein Auge 3-mal täglich mit einem der  
242 Vitamin A Derivate, das kontralaterale Auge (Kontrollgruppe) mit der Trägerlösung behandelt. In  
243 einer Gruppe von 6 Kaninchen wurde all-trans-Retinol 0,1% 5-mal täglich angewendet. Durch die 3-  
244 mal tägliche Anwendung von all-trans-Retinolsäure 0,1% zeigte sich eine Verbesserung der  
245 Heilungsrate um 21 %, bei 5-mal täglicher Anwendung um 35% im Vergleich zum kontralateralen  
246 Auge (Kontrollgruppe). Dadurch wäre der Defekt bei der 3-mal täglichen Anwendung von all-trans-  
247 Retinolsäure 0,1% nach circa 30 Stunden abgeheilt im Vergleich zu 36,5 Stunden in der  
248 Kontrollgruppe, bei der 5-mal täglichen Anwendung nach circa 33,5 Stunden im Vergleich zu 46  
249 Stunden. Somit ist die Heilungszeit bei 3-mal täglicher Anwendung um circa 6,5 Stunden, bei 5-mal  
250 täglicher Anwendung um circa 12,5 Stunden verkürzt. Bei der Anwendung von 0,25% all-trans-  
251 Retinsäure besteht der Verdacht, dass die Dosis ein potenziell toxisches Potential für die Hornhaut  
252 haben könnte, da sich die Heilungsrate durch die Anwendung leicht verschlechterte. Bei der  
253 Anwendung der anderen Präparate war kein Unterschied in der Hornhautwundheilung festzustellen.

254

255 Ubels et al. (1985) untersuchten ebenfalls die Auswirkungen von verschiedenen Vitamin A  
256 Präparaten auf die Hornhaut beim Rhesusaffen, sowie beim Neuseeland Albinokaninchen. (11) Bei  
257 39 Kaninchen wurde mit Hilfe eines Trephines in beiden Augen durch Abschaben ein epithelialer  
258 Hornhautdefekt von 6,5 mm Durchmesser kreiert. Der Defekt wurde mittels Fluoresceintest  
259 untersucht. Ein Auge wurde danach mit 0,1% (n=16), 0,05% (n=11), 0,01% (n=6) all-trans  
260 Retinsäure oder 0,1%iger all-trans Retinol Lösung (n=6) 3-mal täglich behandelt, das kontralaterale  
261 Auge erhielt die Trägerlösung. Die Folgeuntersuchungen fanden nach 24, 48 und 72 Stunden statt,  
262 beziehungsweise bei der Gabe von 0,1% all-trans Retinsäure nach 78 Stunden. Ausschließlich die  
263 Anwendung von 0,1% all-trans Retinsäure ergab mit 0,80 mm<sup>2</sup> pro Stunde im Vergleich zu 0,68 mm<sup>2</sup>  
264 pro Stunde im Kontrollauge eine bessere Heilungsrate. Bei dem geschaffenen Defekt entspräche  
265 das einer schnelleren Heilungszeit von circa 7 Stunden bei Behandlung mit einem Vitamin A  
266 Präparat. In einer weiteren Gruppe wurde bei 10 Tieren das Hornhautepithel beider Augen durch  
267 Abschaben entfernt, danach erhielt ein Auge 3-mal täglich 0,1% all-trans Retinsäure, das andere  
268 Auge wurde mit der Trägerlösung (Kontrollgruppe) behandelt. Die Wunden zeigten sich bei 7 von  
269 10 Tieren unter Behandlung mit dem Vitamin A Präparat mindestens 24 Stunden früher  
270 verschlossen als in der Kontrollgruppe. Die schnellste Heilungszeit lag bei 72 Stunden gegenüber  
271 90 Stunden in der Kontrollgruppe. 3 Tiere aus der Kontrollgruppe wiesen einen persistierenden  
272 Defekt auf. Eine Definition eines persistierenden Defekts, sowie mögliche Ursachen für diese  
273 ungewöhnliche Präsentation beim Jungtier wurden nicht diskutiert.

274 Ebenfalls in dieser Studie wurde bei 5 Rhesusaffen mittels Trephine auf einem Auge ein epithelialer  
275 Hornhautdefekt mit 6,5 mm Durchmesser geschaffen und mittels Fluoresceintest gefärbt und  
276 fotografiert. Die Behandlung erfolgte nach dem Eingriff 2-mal täglich mit 30 µl der 0,1%igen all-trans  
277 Retinsäurelösung bis zur vollständigen Abheilung des Defekts. Eine Woche später wurde bei diesen  
278 Tieren die Hornhaut des kontralateralen Auges verletzt und mit der Trägerlösung behandelt. Bei 4  
279 von 5 Tieren zeigte sich unter Behandlung mit Vitamin A eine schnellere Heilungsrate um 0,27 mm<sup>2</sup>  
280 pro Stunde. Damit wäre der oben geschaffene Defekt in der Behandlungsgruppe circa 16 Stunden  
281 schneller abgeheilt.

282

283 Niedermeier untersuchte 1987 die Wirkung von Regepithel Augensalbe mit einem Vitamin A Gehalt  
284 von 10000 i.E. auf die Hornhautwundheilung bei adulten Albinokaninchen, die in 4 Gruppen zu je 3  
285 Tieren unterteilt wurden. (12) 1 normales Kaninchenauge wurde zum Vergleich verwendet. Es wurde  
286 mittels 5mm Trephine und Hockey-Messer bei allen Tieren einseitig ein epithelialer Hornhautdefekt  
287 geschaffen. Bei Gruppe 1 wurde der Versuch eine Woche vor den anderen Gruppen durchgeführt,  
288 um einen zeitlichen Vergleichstest zu bekommen. Hier heilte der Defekt ohne Behandlung bei 2  
289 Tieren innerhalb von 72 Stunden ab, bei 1 Tier zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine noch geringe  
290 fluoresceinpositive Stipplung. Gruppe 2 blieb nach der Abrasion ebenfalls unbehandelt, Gruppe 3  
291 erhielt im Abstand von 4 Stunden Polyspectran-OS (Polymycin-B-Sulfat, Bacitracin, Neomycinsulfat,  
292 Hydrocortisonacetat) über einen Zeitraum von 44 Stunden. Gruppe 4 erhielt im gleichen Abstand

293 Regepithel Augensalbe. Nach 44 Stunden erfolgte eine Eukleation der behandelten Augen. In  
294 Gruppe 2 (keine Behandlung) und 3 (Polyspectran-OS) zeigte sich nach 44 Stunden keine  
295 vollständige Abheilung. Bei Behandlung mit Regepithel-Augensalbe zeigte sich der Defekt nach 44  
296 Stunden abgeheilt. Durch die Anwendung von Vitamin A wurde die Heilung somit um 18 Stunden  
297 verkürzt. Der potenzielle Einfluss des in Gruppe 3 angewandten Präparates mit Antibiotikum und  
298 Kortison auf die Hornhautwundheilung wird nicht diskutiert.

299 Johansen et al. (1998) untersuchten den Effekt von 0.05% all-trans Retinsäure Augentropfen bei 13  
300 weiblichen Kopenhagen Kaninchen ohne okuläre Vorerkrankungen. (13) Das Hornhautepithel wurde  
301 zentral beidseits mittels Trephine mit 6 mm Durchmesser mit einem mit n-Heptanol getränkten  
302 Schwämmchen entfernt. 1 Kaninchen wurde sofort nach dem Eingriff euthanasiert, die 12  
303 verbliebenen Tiere erhielten 2-mal täglich in das rechte Auge 50 µl 0,05% all-trans Retinsäure in  
304 Vaselinlösung. Das linke Auge wurde nur mit der Trägerlösung behandelt. Die  
305 Hornhautwundheilung wurde mittels Fluoresceintest zunächst alle 12 Stunden, ab Stunde 48 nach  
306 Verletzung alle 24 Stunden bis zur Abheilung kontrolliert. Bei jeder Kontrolle wurden 2 Kaninchen  
307 euthanasiert und die Augen histopathologisch untersucht. Die Hornhaut aller Augen war innerhalb  
308 von 72 Stunden abgeheilt. Die mittlere Zeit bis zur Abheilung von 75% und 85% des Defekts war bei  
309 Anwendung des Vitamin A-haltigen Präparates 5,5 Stunden schneller als in der Kontrollgruppe. Der  
310 Unterschied der mittleren Zeit bis zur Abheilung von 95% betrug knapp 2 Stunden. Es zeigte sich  
311 ein deutlicher zeitlicher Unterschied der Hornhautwundheilung bei 75% und 85% abgeheiltem Areal,  
312 nach 12 und 48 Stunden zeigten sich keine Unterschiede.

313  
314 Toshida et al. (2008) untersuchten den Einfluss von Vitamin A Retinolpalmitat auf die  
315 Hornhautwundheilung bei 30 gesunden männlichen Neuseeland Albinokaninchen. (14) Die  
316 Kaninchen wurden in 3 Gruppen (jeweils n=8) aufgeteilt. Mittels einer Mischung aus n-Heptanol und  
317 Ethanol wurde in jedem Auge ein epithelialer keratokonjunktivaler Defekt geschaffen. Vitamin A  
318 Retinolpalmitat wurde in Konzentrationen von 500 i.E./ml, 1000 i.E./ml und 1500 i.E./ml angewendet.  
319 Je 1 Auge eines Tieres erhielt 100 µl der Retinolpalmitat Lösung, das andere die Trägerlösung 6-  
320 mal täglich für 11 Tage. Die Heilung wurde, wie bei Odaka (7), mittels dem Rose-Bengal Score nach  
321 van Bijsterveldt (3 Zonen, maximal 9 Punkte) (8) und dem Fluorescein Score (5 Zonen, maximal 15  
322 Punkte) nach Lemp (9) kontrolliert. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten gleich nach dem Eingriff,  
323 sowie nach 1, 3, 5, 7,9 und 11 Tagen. Der Fluorescein Score zeigte in der mit 500 i.E./ml  
324 behandelten Gruppe bei keiner Folgeuntersuchung einen deutlichen Unterschied zur  
325 Kontrollgruppe. Bei der Anwendung von Vitamin A Retinolpalmitat in einer Konzentration von 1000  
326 i.E./ml und 1500 i.E./ml lag der Fluorescein Score nach 7 Tagen bei circa 4 beziehungsweise 4,5 im  
327 Vergleich zu circa 6 im kontralateralen Auge, an Tag 9 bei beiden Gruppen bei circa 1 im Vergleich  
328 zu circa 3,5. Eine Wiederannäherung des Scores mit einem Unterschied von noch 0,5-0,6 Punkten  
329 zeigte sich in beiden Gruppen an Tag 11. Der Rose-Bengal Score zeigte sich in allen 3 Gruppen  
330 unter Behandlung mit Vitamin A Retinolpalmitat niedriger, eine Annäherung war hier bei der Gabe

331 von 1000 i.E./ml an Tag 11 zu sehen. In dieser Studie konnte ein konzentrationsabhängiger, positiver  
332 Effekt auf die epitheliale Hornhautwundheilung unter der Anwendung von Vitamin A Retinolpalmitat  
333 nachgewiesen werden. Wann die Epithelialisierung der Hornhaut vollständig erfolgt, ist jedoch  
334 unklar.

335

336 Hattori et al. (2011) untersuchten die Anwendung von NANOEGG-all-trans-Retinsäure (NANOEGG-  
337 atRA) Partikeln mit einer Konzentration von 0,05%, 0,5%, 1,0% und 5,0% bei 43 männlichen  
338 Neuseeland Albinokaninchen. (15) Es handelt sich dabei um nanogroße all-trans-Retinsäurepartikel.  
339 Mittels Trepphine (6mm) und Ethanol getränktem Filterpapier wurde ein epithelialer Hornhautdefekt  
340 kreiert. Direkt nach dem Eingriff, sowie nach 2 und 4 Stunden wurden 50 µl der NANOEGG-atRA  
341 Lösung in den oben aufgeführten Konzentrationen (n=6 je Konzentration) in ein Auge eingegeben.  
342 Die Kontrollaugen erhielten reine Kochsalzlösung (n=6) oder NANOEGG ohne all-trans-Retinsäure  
343 (n=6). Eine zusätzliche Gruppe zur Behandlung mit Hyaluronsäure (n=7) wurde ebenfalls untersucht  
344 und mit den anderen Gruppen verglichen. Mittels Fluoresceintest wurde die Hornhautwundheilung  
345 nach 2, 4, 24 und 48 Stunden untersucht. Eine dosisabhängige, verbesserte Hornhautwundheilung  
346 durch die Anwendung von NANOEGG-atRA war nach 24 Stunden nachweisbar, mit maximalem  
347 Effekt bei der Gabe der 1%igen Lösung. Nach 48 Stunden war die Heilung jedoch vergleichbar mit  
348 Tieren die ausschließlich mit Kochsalzlösung behandelt wurden.

349

350 Abdelwahab et al. (2017) untersuchten den Effekt von Retinolpalmitat Augentropfen t.i.d. bei 30  
351 männlichen Albinoratten. (16) Die Tiere wurden in 4 Gruppen unterteilt. Jeweils im rechten Auge  
352 wurde zentral mittels eines mit Natronlauge getränkten Filterpapiers ein epithelialer Hornhautdefekt  
353 geschaffen. Gruppe 1 (n=3) war die Kontrollgruppe, die Hornhaut wurde nicht verletzt, es wurde  
354 topikal destilliertes Wasser eingegeben. Gruppe 2 (n=9) erhielt nach dem Eingriff topikal destilliertes  
355 Wasser. Gruppe 3 (n=9) erhielt antibiotische Augentropfen (Lincomycin Hydrochlorid) 3-mal täglich  
356 für 3 Tage. Gruppe 4 (n=9) erhielt sowohl antibiotische Augentropfen (Lincomycin Hydrochlorid), als  
357 auch Vitamin A Augengel mit 1000 i.E./g Retinolpalmitat 3-mal täglich für 3 Tage. Drei Ratten pro  
358 Gruppe wurden an Tag 1, 2 und 3 euthanasiert. Eine beinahe vollständige Abheilung des  
359 Hornhautepithels zeigte sich nach 3 Tagen bei Gruppe 4 (Defekt, Vitamin A und Antibiotika). In den  
360 anderen Gruppen war zu diesem Zeitpunkt keine vollständige Heilung zu verzeichnen.  
361 Zusammenfassend ließ sich bei der Anwendung eines Vitamin A Präparates zusätzlich zu  
362 antibiotischen Augentropfen (Gruppe 4) nach 3 Tagen eine fast vollständige Abheilung eines  
363 epithelialen Hornhautdefektes nachweisen. Es wurde nicht untersucht, ob destilliertes Wasser  
364 aufgrund seiner osmotischen Wirkung einen negativen Effekt auf die Hornhautwundheilung hatte.

365

366 Kim et al. (2012) untersuchten den Effekt von Vitamin A Augentropfen bei Sprague-Dawley Ratten.  
367 (17) 160 männliche Ratten wurden in 2 Gruppen zu je 80 Tieren aufgeteilt. Bei jedem Tier wurde  
368 mittels eines mit Natriumhydroxid getränkten Filterpapiers mit 3 mm Durchmesser zentral auf der

369 Hornhaut ein Defekt geschaffen. Eine Gruppe erhielt 4-mal täglich lokal 100 µl Retinylpalmitat 1500  
370 i.E./ml, sowie Levofloxacin Augentropfen über 3 Tage. Die Kontrollgruppe erhielt die Trägerlösung  
371 und antibiotische Augentropfen in gleicher Menge und Anwendungshäufigkeit. Die Größe des  
372 epithelialen Defekts wurde sofort nach dem Eingriff, sowie 24, 48 und 72 Stunden danach mittels  
373 Fluoresceintest bestimmt. Initial zeigten sich epitheliale Hornhautdefekte mit einer Größe von 15,3  
374 bis 17,6 mm<sup>2</sup>, wobei unklar ist in welcher Gruppe die Defekte zu Beginn größer waren. Der epitheliale  
375 Hornhautdefekt zeigte in dieser Studie unter 4-mal täglicher Behandlung mit 1500 i.E./ml Vitamin A  
376 eine schnellere Heilung als in der Kontrollgruppe mit einem Heilungsunterschied von circa 17% nach  
377 24 Stunden, circa 30,9% nach 48 Stunden und circa 37,3% nach 72 Stunden zum Versuchsende.  
378 In beiden Gruppen zeigte sich mit zunehmender Zeit nach dem Eingriff eine schnellere Heilung des  
379 Defekts per se. Eine Aussage, wann der Defekt vollständig abgeheilt war, wurde nicht getroffen.

380

381 Beim Hund konnte in der Studie von Martin (4) keine klinisch relevante Verbesserung der  
382 Hornhautwundheilung festgestellt werden. Eine Heilungshemmung durch die Gabe von Kortison  
383 konnte durch die Anwendung von Vitamin A scheinbar teilweise aufgehoben werden (4).

384 Bei kleinen Säugetieren (Kaninchen, Ratten) ist die Studienlage gemischt. Ein klinisch relevanter  
385 Vorteil bei der Heilung eines epithelialen Hornhautdefekts mit einer schnelleren Heilung von  
386 mindestens 24 Stunden konnte bei 2 Studien nachgewiesen werden (6, 11). Andere Artikel zeigten  
387 zwar einen Vorteil bei der Heilung (7,10,11,12,14,16,17), jedoch war dieser nach unserer  
388 Einschätzung nicht klinisch relevant. Ein Unterschied in der Heilung konnte bei Tieren mit Vitamin A  
389 Defizit gezeigt werden, bei denen eine Supplementierung des fehlenden Vitamin A Derivats die  
390 Heilung begünstigt hat (6).

391

## 392 **Diskussion:**

393 In dieser Literaturübersicht haben wir bisherige Erkenntnisse zur Evidenz der Wirkung von Vitamin  
394 A und seiner Derivate auf die Hornhautwundheilung bei Hund und Katze zusammengetragen.

395 Vitamin A ist ein essenzielles, fettlösliches Vitamin, das nicht vom Körper selbst produziert wird,  
396 sondern mit der Nahrung aufgenommen und in der Leber gespeichert wird. (18) Es stimuliert das  
397 Immunsystem, erhält die Integrität von Schleimhäuten und Epithelien aufrecht und steigert die  
398 Bildung extrazellulärer Matrix, die Fibroplasie und die Synthese von Kollagen. (18) Es fördert die  
399 Epithelisierung der Zellmembranen und die Vernetzung von neu gebildetem Kollagen (18). Ein  
400 Vitamin A Mangel führt auf längere Zeit unter anderem zur Hyperkeratose der Schleimhäute, am  
401 Auge zur Xerophthalmie und schließlich Keratomalazie (19).

402

403 Es fällt auf, dass die Wirkung von Vitamin A beim Hund nur in einer Studie untersucht wurde (4). Zur  
404 Wirkung von Vitamin A auf die Hornhautwundheilung bei der Katze liegen keine Studien vor. Der  
405 Einfluss von Vitamin A auf die Augenoberfläche wurde in den vergangenen Jahren vor allem bei  
406 Kaninchen und Ratten untersucht (6,7,10,11,12,13,14,15,14,17).

407 Die Studie von Martin (4) weist zahlreiche Schwächen auf. Es gibt viele verschiedene, kleine  
408 Behandlungsgruppen, sowie eine spätere Erweiterung um 2 Gruppen. Die kreierten  
409 Hornhautdefekte waren mit circa 80% der Hornhautdicke sehr tief und die Ursache der Perforation  
410 mancher Defekte wird nicht näher untersucht. Mögliche Ursachen wären bakterielle  
411 Sekundärinfektionen, lytische Prozesse im Sinne eines Einschmelzprozesses, sowie traumatische  
412 Ereignisse. Die Rolle der (nicht) verwendeten Medikation ist ungewiss. Augen, die tiefere  
413 Ulzerationen aufwiesen, oder eine Heilungsregression entwickelten, wurden von der statistischen  
414 Analyse ausgeschlossen, ohne Angabe, wie viele Augen davon insgesamt betroffen waren. Die  
415 statistische Analyse ist so nur bedingt nachvollziehbar. Die beschriebenen Gruppengrößen variieren  
416 zwischen tabellarischen Daten und Text, wozu es keine nachvollziehbare Erklärung gibt. Die hier  
417 verfügbaren Daten geben keinen Hinweis auf eine Verbesserung der Wundheilung durch die  
418 Anwendung von Vitamin A bei tiefstromalen Hornhautdefekten, außer einer möglichen Reduktion  
419 der heilungshemmenden Effekte der lokal angewendeten Dreifachantibiose  
420 (Neomycin/Polymyxin/Gramcidin) und von subkonjuntivalem Methylprednisolon. Die negativen  
421 Effekte einer lokalen Antibiose konnten jedoch auch durch die Anwendung der Mineralölbasis allein  
422 reduziert werden. Die lokale Verabreichung von Vitamin A erfolgte durch die Eingabe von Tropfen  
423 aus einer Kapsel mit 50000 Einheiten Vitamin A, die genaue Zusammensetzung der Lösung ist nicht  
424 eindeutig nachvollziehbar und die pharmakologische Stabilität des Medikaments kann nicht beurteilt  
425 werden.

426  
427 Die Evidenz beim Menschen beschränkt sich auf die Studie von Chelala et al. (5), bei der kein Effekt  
428 auf die Hornhautwundheilung durch die lokale Anwendung von Vitamin A festgestellt werden konnte.

429  
430 In den inkludierten Artikeln zu kleinen Säugetieren (Kaninchen, Ratten) ist die Studienlage gemischt.  
431 Es konnte ein teils konzentrations- und dosisabhängiger (7,10,11,13,14,15) positiver Effekt  
432 nachgewiesen werden, der jedoch klinisch kaum relevant ist und teils nur in der frühen Phase der  
433 Hornhautwundheilung nachgewiesen werden konnte (13,15). Eine klinische Relevanz mit einer  
434 mindestens 24 Stunden schnelleren Heilung konnte nur in 2 Studien (6,11) nachgewiesen werden,  
435 wobei 1 Studie (6) sich dabei mit dem Vergleich eines systemisch kreierten Vitamin A - Defizits  
436 beschäftigt und die schnellere Heilung nicht durch die zusätzliche lokale Gabe, sondern eine  
437 normale Versorgung mit Vitamin A im Vergleich zu einem Vitamin A Defizit erfolgt. Gleichzeitig zu  
438 einer klinisch relevanten schnelleren Heilung in einer Studie mit lokaler Anwendung (11) traten in  
439 diesem Teilversuch jedoch auch nicht näher definierte oder erklärbare persistierende Defekte der  
440 Hornhaut auf. Eine mögliche Translation eines positiven Effektes von Vitamin A auf die  
441 Hornhautwundheilung von Kaninchen und Ratte auf Hund und Katze ist fraglich.

442 Häufige Limitationen der Studien sind die teils sehr kleinen oder auch verschiedenen  
443 Gruppengrößen (11,12,13,16). Die Länge der Studien und so auch Durchführung der  
444 Folgeuntersuchungen unterscheiden sich teils sehr stark mit einer Studienlänge von 44 Stunden

445 (12), bis hin zu Studien, die über einen Zeitraum von 11 Tagen gehen (14). Mögliche sich mit der  
446 Zeit ändernde Heilungsverläufe, wie zum Beispiel eine Annäherung des Heilungsverlaufs können so  
447 teils nur eingeschränkt oder gar nicht beurteilt werden (7,14), eine nur 1-malig durchgeführte  
448 Folgeuntersuchung (10) nach 44 Stunden macht die Beurteilung eines Heilungsverlaufes unmöglich.  
449 Einige Studien (7,10,11,14,17) sind vor vollständiger Abheilung des Defekts beendet, sodass keine  
450 Beurteilung von gegebenenfalls vorkommenden Änderungen des Heilungsverlaufes zu späteren  
451 Zeitpunkten getroffen werden kann. Bei einer nahezu vollständigen Heilung nach 11 Tagen (14)  
452 beziehungsweise 7 Tagen (7) mit einem Fluorescein Score, der sich 0 nähert, wäre die Heilungszeit  
453 im Gegensatz zu anderen Studien mit Heilungszeiten von teils 44 Stunden (12) deutlich verlängert.  
454 Die verwendeten Scoring Systeme bei den beiden längsten Studien (7, 14) sind nicht einheitlich  
455 anerkannt und bekannt, die Bewertung erfolgt subjektiv, was zu Ungenauigkeiten beim Scoring  
456 führen kann. Eine annähernde Abheilung der Defekte wäre bei dem verwendeten Fluorescein und  
457 Rose-Bengal Score (7, 14) bei einem Gesamtscore von 0-3 der Fall, in beiden Studien bewegen  
458 sich die Scores zu Ende der Versuche in diesem Bereich, jedoch ändert sich der Score teils auch  
459 nur minimal oder ist schon zu Anfang der Studie in einem niedrigen Bereich, sodass die Größe des  
460 initialen Defektes sehr klein erscheint (7). Abdelwahab et al (16) verzeichnen eine vollständige  
461 Abheilung des Defekts unter Behandlung mit Vitamin A, jedoch wird der Versuch zu diesem  
462 Zeitpunkt beendet, sodass kein Vergleich zur Abheilung des Defekts in den Kontrollgruppen möglich  
463 ist und eine eindeutige Aussage zur klinischen Relevanz nicht möglich ist. Bei Johansen et al (13)  
464 gibt es eine Diskrepanz zwischen den Aussagen, wann Kontrolluntersuchungen stattgefunden  
465 haben und den aufgeführten Zahlen, sodass Zeitpunkt und Umfang der durchgeführten  
466 Kontrolluntersuchungen nicht klar nachvollziehbar sind. Teils unterschiedliche Größen der  
467 Anfangsdefekte (7,17), sowie die nicht näher beschriebene Schaffung des Defektes ohne Angabe  
468 von Größe oder Tiefe (7,14,16) schaffen unterschiedliche, beziehungsweise unklare  
469 Ausgangsdefekte. Der zunächst vermutete toxische Effekt von 0,25% Retinolsäure (8) konnte in  
470 einer Studie aus 1985 (11) nicht bestätigt werden. Bei mehreren Studien (10,11,12,13) kann durch  
471 die Zuteilung je eines Auges zu einer Gruppe ein Crossover Effekt bei lokaler Anwendung durch das  
472 nasolakrimale System (11) nicht ausgeschlossen werden. Aussagen über andere gegebenenfalls  
473 angewendete Präparate, wie z.B. zur Infektionsprophylaxe werden in multiplen Studien nicht  
474 getroffen, sodass nicht klar ist, ob der geschaffene Defekt zusätzlich mit einer Standardtherapie für  
475 Hornhautdefekte behandelt wird. Der Effekt von anderen angewendeten Präparaten wie destilliertem  
476 Wasser auf die Hornhaut (16) ist unklar. Der Begriff des persistierenden Defektes wird von Ubels et  
477 al (11) in ihrer Studie nicht näher definiert, auch eine mögliche Ursache oder ein  
478 Behandlungsversuch werden nicht beschrieben. Ein künstlich erzeugtes, systemisches Vitamin A  
479 Defizit (6) führte zu einer langsameren Heilung eines Hornhautdefekts, die klinische Relevanz der  
480 Studie ist jedoch eher gering, da ein systemisches Defizit heutzutage sehr unwahrscheinlich ist und  
481 hier keine Aussage zu den Auswirkungen bei zusätzlicher Gabe von Vitamin A bei normalem  
482 systemischem Gehalt gegeben werden kann.

483

484 Unser Review zeigt den Mangel an Daten zur Wirkung von lokal angewandtem Vitamin A auf die  
485 Hornhautwundheilung bei Hund und Katze, eine klinische Relevanz konnte bisher nicht festgestellt  
486 werden. Limitationen dieses Reviews sind Studien, die gegebenenfalls bei der Recherche  
487 übersehen wurden, beziehungsweise eine unvollständige Datenlage, wenn Studien im Rahmen  
488 einer Produktentwicklung durchgeführt aber nicht publiziert wurden.

489

490 Um die lokale Wirkung von Vitamin A-haltigen Produkten auf die Hornhautwundheilung bei Hund  
491 und Katze zu beurteilen, bedarf es prospektiver, multizentrischer, im Idealfall verblindeter klinischer  
492 Studien bei Tieren mit Hornhautulzerationen. Aufgrund der bereits vorliegenden Evidenz sollten  
493 jedoch der maximal zu erwartende mögliche Nutzen und der damit verbundene Aufwand (Kosten,  
494 mehrfach tägliche Applikationen, mögliche Nebenwirkungen der Wirkstoffe oder der sonstigen  
495 Inhaltsstoffe) auf ihre Verhältnismäßigkeit hin betrachtet werden. Es ist wichtig zu bedenken, dass  
496 Vitamin A-haltige Produkte in der Regel zusätzlich zur Therapie oder antibiotischen Prophylaxe  
497 eingesetzt werden.

498 Die topische Applikation von Medikamenten erfordert ein sehr gutes Zeitmanagement der  
499 Patientenbesitzer:innen, da die Gabe nicht gleichzeitig mit anderen Präparaten erfolgen sollte, um  
500 eine Verdünnung oder Interaktion von Wirkstoffen zu vermeiden. Eine so frequente Eingabe von  
501 Augenpräparaten kann für Besitzer:innen und Patienten, insbesondere bei unkooperativen Hunden  
502 und Katzen, zur Belastung werden. In der Humanmedizin konnte eine signifikant reduzierte  
503 Compliance bei der frequenten Gabe von Augentropfen festgestellt werden (22). Es ist daher wichtig  
504 im Gespräch mit den Besitzer:innen abzuwägen, ob die topische Applikation auf essentielle  
505 Medikamente (z. B. Infektionsprophylaxe oder -therapie, lacrimomimetische Therapie) beschränkt  
506 werden sollte, um eine gute Compliance zu begünstigen.

507 Die Anwendung von Vitamin A auf Grund der positiven Effekte auf die Hornhautgesundheit bei  
508 Patienten mit Keratoconjunctivitis sicca oder bei der gleichzeitigen Anwendung epitheliotoxischer  
509 Medikamente kann in Erwägung gezogen werden, aber auch hier ist zu berücksichtigen, dass die  
510 Daten hierfür aus Studien an Kaninchen (7) extrapoliert sind und die Übertragbarkeit auf Hund und  
511 Katze, und damit klinische Relevanz für diese Tierarten, unklar ist. Eine systemische Gabe könnte  
512 die Applikation deutlich vereinfachen, eine Beeinflussung der Hornhautwundheilung am Auge  
513 konnte beim Kaninchen zumindest bei normaler systemischer Versorgung im Vergleich zu einem  
514 systemischen Defizit nachgewiesen werden (6). Die systemische Gabe von Vitamin A kann mit Hilfe  
515 verschiedener Multivitaminpräparate erfolgen. Eine Übersupplementierung mit Vitamin kann zu  
516 Unwohlsein, Anorexie, Übelkeit, Schwäche, Zittern, Krämpfen, Lähmungen und sogar zum Tod  
517 führen (23). Jedoch ist eine bis zu 10-fache (Katze) beziehungsweise 1000-fache (Hund)  
518 Überdosierung des täglichen Bedarfs notwendig, bevor es zu einer toxischen Wirkung kommt (23).  
519 Einen scheinbaren Vorteil durch den Einsatz von Vitamin A lokal gleichzeitig zur Gabe von  
520 Kortikosteroiden kann bei Martin (4) vermutet werden. Ein potenzieller Vorteil durch die Gabe von

521 Vitamin A bei einer verzögerten Wundheilung der Haut durch die Gabe von Kortikosteroiden konnte  
522 bei Ratten nachgewiesen werden (24). Der potenzielle Vorteil beim Einsatz gleichzeitig zur Gabe  
523 von epitheliotoxischen Antibiotika wurde in keinem der Artikel näher diskutiert. Aufgrund der  
524 vorliegenden Evidenz ist ein klinisch relevanter, vorteilhafter Effekt der topischen Anwendung von  
525 Vitamin A auf die Hornhautwundheilung bei Hunden und Katzen fraglich. Studien an anderen  
526 Tierarten zeigen überwiegend keine klinisch relevante Beschleunigung der Hornhautregeneration.

527

## 528 **Fazit für die Praxis:**

529 Unsere Literaturübersicht zeigt eine sehr schwache Evidenz für eine klinisch relevante, vorteilhafte  
530 Wirkung von Vitamin A Derivaten auf die Hornhautwundheilung bei Hunden und Katzen. Die  
531 routinemäßige topische Anwendung von Vitamin A haltigen Medikamenten als Teil des  
532 Behandlungsplans bei Hornhautdefekten sollte hinterfragt werden, insbesondere wenn zeitliche  
533 Ressourcen der Besitzer:innen begrenzt sind und essentielle Medikamente zur Behandlung des  
534 Grundproblems beziehungsweise der Infektionsbehandlung oder -prophylaxe im Vordergrund  
535 stehen.

536

## 537 **Interessenkonflikt**

538 Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

539

## 540 **Literatur**

- 541 1. Nell B, Walde I, Kapitel 17, Augenkrankheiten. In: Kohn B, Schwarz G, Hrsg. Praktikum der  
542 Hundeklinik, ed. 12., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2017: 496-534. doi:10.1055/b-004-  
543 140269
- 544 2. chemie.de. Lexikon. Internationale Einheit.  
545 Im Internet: [www.chemie.de/lexikon/internationale\\_Einheit.html](http://www.chemie.de/lexikon/internationale_Einheit.html), Stand: 03.05.2023
- 546 3. Sharma H. Statistical significance or clinical significance? A researcher's dilemma for  
547 appropriate interpretation of research results. Saudi Journal of Anaesthesia Oct – Dec 2021; 15(4):  
548 431-434. doi:104103/sja.sja\_158\_21
- 549 4. Martin CL. Effect of topical vitamin A, antibiotic, mineral oil, and subconjunctival corticosteroid  
550 on corneal epithelial wound healing in the dog. J.A.V.M.A 1971; Vol 159: No.11
- 551 5. Chelala E, Dirani A, Fadlallah A et al. The role of topical vitamin A in promoting healing in  
552 surface refractive procedures: a prospective randomised controlled study. Clin Ophthalmol 2013;  
553 7: 1913-1918. doi.org/10.2147/OPHTH.S52280
- 554 6. El-Ghorab M, Capone Jr. A, Underwood BA et al. Response of ocular surface epithelium to  
555 corneal wounding in retinol-deficient rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; Vol. 29, No. 11:1671-  
556 1676
- 557 7. Odaka A, Toshida H, Ohta T et al. Efficacy of retinol palmitate eye drops for dry eye in rabbits  
558 with lacrimal gland resection. Clinical Ophthalmology 2012;6,1585-1593.  
559 doi.org/10.2147/OPHTH.S35584
- 560 8. Staining grading van Bijsterveld schema, Bron 2004.  
561 Im Internet: chrome-  
562 extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.tearfilm.org/dewsreport\_Spanish/pdfs/S  
563 taining%20grading%20van%20Bijsterveld%20schema%20(Bron).pdf; Stand: 27.01.24
- 564 9. The ocular surface. Report of the international dry eye workshop, 2007.  
565 Im Internet: chrome-  
566 extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.tearfilm.org/dewsreport/pdfs/TOS-0502-  
567 DEWS-noAds.pdf; Stand: 27.01.24

- 568 10. Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH. Healing of experimental corneal wounds treated with  
569 topically applied retinoids. *American Journal of Ophthalmology*. 1983; 95: 353-358
- 570 11. Ubels JL, Edelhauser HF, Foley KM et al. The efficacy of retinoic acid ointment for treatment of  
571 xerophthalmia and corneal epithelial wounds. 1985. *Current Eye Research* 2009; 4:10, 1049-1057.  
572 doi.org.10.3109/02713688509003350
- 573 12. Niedermeier S. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Behandlung von  
574 Hornhautläsionen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1987; 190: 28-29
- 575 13. Johansen S, Heegaard S, Prause JU et al. The healing effect of all-trans retinoic acid on  
576 epithelial corneal abrasions in rabbits. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1998; 76: 401-404
- 577 14. Toshida H, Odaka A, Koike D et al. Effect of retinol palmitate eye drops on experimental  
578 keratoconjunctival epithelial damage induced by n-heptanol in rabbit. *Current Eye Research* 2008;  
579 33:1, 13-18. doi:10.1080/02713680701827696
- 580 15. Hattori M, Shimizu K, Katsumura K et al. Effects of all-trans retinoic acid nanoparticles on  
581 corneal epithelial wound healing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 557-563. doi  
582 10.1007/s00417-011-1849-8
- 583 16. Abdelwahab SAEK, Saber EA, Sayed A et al. Role of vitamin A in the healing process of alkali  
584 caused corneal injury of adult male albino rat: Histological and immunohistochemical study.  
585 *Journal of Medical Histology* 2017; Vol 1: 57-68. doi: 10.21608/jmh.2017.1020.1014
- 586 17. Kim EC, Kim TK, Park SH et al. The wound healing effects of vitamin A eye drops after a  
587 corneal alkali burn in rats. *Acta Ophtal.* 2012; 90: e540 - e546. doi:10.1111/j.1755-  
588 3768.2012.02496.x
- 589 18. Zinder R, Cooley R, Vlad LG et al. Vitamin A and wound healing. *Nutrition in Clinical Practice*  
590 2019; Volume 34, No. 6: 839-849. doi: 10.1002/ncp.10420
- 591 19. Branitzki-Heinemann K, Fuhrmann H, von Köckritz-Blickwede M et al. Teil IV Energie,  
592 Energiestoffwechsel, Metabolismus. In: Kues W, von Köckritz-Blickwede M, Hrsg. *Biochemie für*  
593 *die Tiermedizin*. ed. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2020: 380-391. doi:10.1055/b-005-145219
- 594 20. Hatchell DL, Ubels JL, Sterile T et al. Corneal epithelial wound healing in normal and diabetic  
595 rabbits treated with tretinoin. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103: 98-100.  
596 doi:10.1001/archopht.1985.01050010104029
- 597 21. Deshpande AA, Tabatabay C, Hughes PM et al. Therapeutic applications of retinoids in  
598 ophthalmology. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 157: 1-15
- 599 22. Vandenbroeck S, De Geest S, Dobbels F et al. Prevalence and correlates of self-reported  
600 nonadherence with eye drop treatment. *Journal of Glaucoma* 20(7): 414-421.  
601 doi:10.1097/IJG.0b013e3181f7b10e
- 602 23. Multivitamins and iron (toxicity). *MSD Veterinary Mania*, 2014, modified 2022  
603 Im Internet: [https://www.msdvetmanual.com/toxicology/toxicities-from-human-drugs/multivitamins-](https://www.msdvetmanual.com/toxicology/toxicities-from-human-drugs/multivitamins-and-iron-toxicity)  
604 [and-iron-toxicity](https://www.msdvetmanual.com/toxicology/toxicities-from-human-drugs/multivitamins-and-iron-toxicity)
- 605 24. Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Ann Sure.* 03/1968;  
606 167(3): 324-328. doi:10.1097/00000658-196803000-00004