

Diplomarbeit

**Endophthalmitisrate nach IVOM (intravitrealer operativer
Medikamenteneingabe) an der Univ.- Augenklinik Graz in den
Jahren 2009 bis 2018.**

eingereicht von

Manuel Al Qassab

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Wedrich

und

Dr.ⁱⁿ med. univ. Sanja Strini

Graz, 30.05.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.05.2020

Manuel Al Qassab, eh.

Danksagungen

Ein besonderer Dank geht an meine Diplomarbeits-Betreuerin, Frau Dr.ⁱⁿ Sanja Strini, die mir stets mit guten Ratschlägen und viel Geduld zur Seite stand und mich bestmöglich fachlich betreute.

Weiters möchte ich mich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. Andreas Wedrich für die Durchsicht meiner Arbeit, seine fachliche Unterstützung und der sehr hilfreichen konstruktiven Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an Herrn Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. MPhil Michael Schimek, dessen fachliche Anregungen mir bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe waren.

Abschließend möchte ich mich auch bei meiner ganzen Familie für die Unterstützung während meines Studiums recht herzlich bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung: Mit steigendem Alter der Bevölkerung steigt auch die Anzahl an Patientinnen/Patienten mit Netzhauterkrankungen. Die häufigsten Erkrankungen der zentralen Netzhaut (Makula) sind die (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (AMD), das diabetische Makulaödem, das Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses und das zystoide Makulaödem im Rahmen einer Uveitis. Diese Erkrankungen werden häufig mit einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) behandelt. Eine seltene Komplikation nach IVOM ist die Endophthalmitis, eine Entzündung, die zum kompletten Sehverlust führen kann. In dieser Arbeit wurde daher die Endophthalmitisrate nach IVOM auf verschiedene Aspekte hin untersucht.

Studiendesign: Retrospektive vergleichende Fallserie

Methoden: Alle IVOM-Behandlungen im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2018 und die damit in Verbindung gebrachten Endophthalmitiden wurden über das Dokumentationssystem Eyemed der Univ. Augenlinik Graz erhoben. Ausgeschlossen wurden alle Patientinnen/Patienten, die einen anderen intraokulären Eingriff in einem Zeitraum von 4 Wochen vor der Endophthalmitisdiagnose hatten. Um die Daten darzustellen wurden deskriptive Statistiken verwendet. Der Vergleich zwischen den Endophthalmitisraten wurde mittels Fischer-Exakt-Test berechnet. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen. Die Injektionsanzahl pro Patientin/Patient, zwischen den Gruppen mit Endophthalmitis und ohne Endophthalmitis, wurde mittels U-Test auf Homogenität überprüft.

Ergebnisse: Im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 wurden an der Universitäts-Augenklinik Graz 70.738 intravitreale Injektionen an 7.859 Patientinnen/Patienten verabreicht. Dabei traten 21 Endophthalmitisfälle auf. Daraus ergibt sich eine Endophthalmitisrate von 0,030%, wobei sich in der Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe eine Endophthalmitisrate von 0,026% und mit antibiotischer Prophylaxe von 0,033% ergab ($p=0,575$). Die Medikamente ergaben

Raten von 0,014% für Avastin®, 0,045% für Eylea®, 2,927% für Triamcinolon, 0,128% für Triesence® und 0,051% für Ozurdex®. Signifikante Unterschiede gab es zwischen Avastin® und Eylea® ($p=0,049$) und zwischen Triamcinolonacetamid und allen anderen Medikamenten ($p<0,001$). Für die verschiedenen Indikationen zur IVOM ergaben sich Endophthalmitisraten von 0,017% für AMD, 0,024% für DMÖ, 0,052% für CMÖ-RVV und 0,075% für sonstige Erkrankungen. Es traten 5 infektiöse und 16 sterile Endophthalmitiden auf. Bei den Erregern handelte es sich in allen Proben um Koagulase-negative Staphylokokken. Von den 18 Patientinnen/Patienten mit einer Endophthalmitisdiagnose, mit einer anderen Indikation als DMÖ, hatten 15 (83%) keinen und 3 (17%) einen Diabetes mellitus. Eine Autoimmunerkrankung wurde bei 2 Patientinnen/Patienten festgestellt. 11 Augen (52,38%) zeigten keine Verschlechterung des Sehvermögens, während 10 Augen (47,62%) mit diagnostizierter Endophthalmitis einen Visusverlust erlitten haben.

Schlussfolgerung: Es ergaben sich sehr niedrige Endophthalmitisraten nach IVOM. Es gab keine signifikanten Unterschiede durch die Verwendung einer antibiotischen Prophylaxe, sodass auf diese verzichtet werden kann. Weiters wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Avastin® und Eylea® und zwischen Triamcinolon und allen anderen Medikamenten ermittelt.

Abstract

Introduction: Due to population ageing the number of patients with retinal diseases increases. The most common diseases of the central retina (macula) include (wet) age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, macular edema following retinal vein occlusion and uveitic cystoid macular edema. These diseases are often treated with intravitreal injections. Endophthalmitis, an inflammation which can lead to complete vision loss, is a rare complication after intravitreal injections. In this work, the endophthalmitis rate due to intravitreal injection was therefore examined for various aspects.

Study design: Retrospective comparative case series.

Methods: In the period from January 1, 2009 to December 31, 2018 all intravitreal injections associated with endophthalmitis were evaluated via the Eyemed documentation system at the Department of Ophthalmology in Graz. All patients who received another intraocular procedure within a period of 4 weeks before the endophthalmitis diagnosis were excluded. Descriptive statistics were used to present the data. The comparison between the endophthalmitis rates was calculated using the Fischer exact test. A p-value less than 0.05 was considered significant. The number of injections per patient, between the groups with endophthalmitis and without endophthalmitis, was checked for homogeneity using a U-test.

Results: In the period from January 1, 2009 to December 31, 2018, 70,738 intravitreal injections were administered to 7,859 patients at the Department of Ophthalmology in Graz. 21 cases of endophthalmitis occurred. This results in an endophthalmitis rate of 0.030%, with an endophthalmitis rate of 0.033% in the group with antibiotic prophylaxis and 0.033% in the group without ($p=0.575$). Endophthalmitis rates for the drugs administered were 0.014% for Avastin[®], 0.045% for Eylea[®], 2.927% for triamcinolone, 0.128% for Triesence[®] and 0.051% for Ozurdex[®]. There were significant differences between Avastin[®] and Eylea[®] ($p=0.049$) and between triamcinolone acetonide and all other drugs ($p < 0.001$). For the various indications the endophthalmitis rates were 0.017% for AMD, 0.024% for DME, 0.052% for CME-RVO and 0.075% for other diseases were determined. 5 infectious and 16 sterile endophthalmitis cases occurred. All pathogens found were

coagulase-negative staphylococci. Of the 18 patients diagnosed with endophthalmitis with an indication other than DME, 15 (83%) had no diabetes and 3 (17%) had diabetes. An autoimmune disease was found in 2 patients. 11 eyes (52.38%) showed no worsening of the visual acuity, while 10 eyes (47.62%) with diagnosed endophthalmitis showed a decrease of visual acuity.

Conclusion: The endophthalmitis rate after intravitreal injections was very low. There were no significant differences in the endophthalmitis rate regarding the use of postoperative topical antibiotic prophylaxis or no prophylaxis, so that the administration can be dispensed with. Furthermore, a significant difference in the endophthalmitis rate between Avastin® and Eylea® and between triamcinolone acetonide and all other drugs was determined.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1. Einleitung	1
1.1 Netz- und Aderhaut	1
1.2 Makula, RPE und Bruchmembran	3
1.3 Untersuchungen	4
1.3.1 OCT (optische Kohärenztomografie).....	4
1.3.2 Fluoreszenzangiografie.....	5
1.4 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	6
1.4.1 Epidemiologie	6
1.4.2 Pathogenese.....	6
1.4.3 Klinik	8
1.5 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem	10
1.5.1 Epidemiologie	10
1.5.2 Pathogenese.....	11
1.5.3 Klinik	13
1.6 Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses	16
1.6.1 Epidemiologie	16
1.6.2 Pathogenese.....	16
1.6.3 Klinik	18
1.7 Makulaödem im Rahmen einer Uveitis	21
1.7.1 Epidemiologie	21
1.7.2 Pathophysiologie.....	22
1.7.3 Klinik	24
1.8 Irvine-Gass-Hruby Syndrom	26
1.9 IVOM (Intravitreale operative Medikamenteneingabe)	27
1.9.1 Ablauf	27
1.9.2 Medikamente	28
1.9.2.1 Avastin® (Bevacizumab)	29
1.9.2.2 Eylea® (Aflibercept)	30
1.9.2.3 Triamcinolonacetonid/Triesence®	31

1.9.2.4 Ozurdex® (Dexamethason)	32
1.10 Endophthalmitis	32
1.10.1 Epidemiologie	33
1.10.2 Klinik	34
1.10.3 Prognose	36
2. Studie	37
2.1 Studienziel	37
2.2 Methoden	38
2.3 Ergebnisse	39
2.3.1 Patientinnen/Patienten	39
2.3.2 Intravitreale Injektionen	40
2.3.3 Endophthalmitisfälle	44
2.3.4 Endophthalmitisrate	46
2.3.5 Visus	49
Diskussion	50
Quellen Abbildungen	56
Literaturverzeichnis	57

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DESKRIPTIVE DATEN DER PATIENTINNEN/PATIENTEN.....	40
TABELLE 2: ANZAHL DER IVOMS MIT UND OHNE EINE POSTOPERATIVE ANTIBIOTISCHE PROPHYLAXE.	41
TABELLE 3: ANZAHL DER IVOMS PRO MEDIKAMENT UND INDIKATION.	43
TABELLE 4: ANZAHL DER ENDOPHTHALMITIDEN PRO MEDIKAMENT, MIT UND OHNE PTAP UND STERILER ODER NICHT-STERILER ENDOPHTHALMITIS.	45
TABELLE 5: ENDOPHTHALMITISRATE MIT UND OHNE EINE POSTOPERATIVE TOPISCHE ANTIBIOTISCHE PROPHYLAXE.	47
TABELLE 6: ENDOPHTHALMITIDEN UND ENDOPHTHALMITISRATE PRO MEDIKAMENT.....	48

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: OCT EINER FEUCHTEN (NEOVASKULÄREN) AMD.....	9
ABBILDUNG 2: ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION (AMD).....	10
ABBILDUNG 3: ANGIOGRAPHIE EINER PROLIFERATIVEN DIABETISCHEN RETINOPATHIE.	12
ABBILDUNG 4: OCT EINES DIABETISCHEN MAKULAÖDEMS (DMÖ).....	14
ABBILDUNG 5: PANRETINALE LASERKOAGULATE BEI PROLIFERATIVER DIABETISCHER RETINOPATHIE.....	15
ABBILDUNG 6: FUNDUSBILD EINES RETINALEN ASTVENENVERSCHLUSSES.	19
ABBILDUNG 7: FUNDUSBILD EINES RETINALEN ZENTRALVENENVERSCHLUSSES.	20
ABBILDUNG 8: DURCHFÜHRUNG EINER INTRAVITREALEN OPERATIVEN MEDIKAMENTENEINGABE (IVOM).....	28
ABBILDUNG 9: KLINISCHES BILD EINER ENDOPHTHALMITIS.....	35
ABBILDUNG 10: INTRAVITREALE INJEKTIONEN PRO JAHR. GRAU = MIT EINER POSTOPERATIVEN TOPISCHEN ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE (PTAP); SCHWARZ = TEILWEISE PTAP; BLAU: OHNE PTAP.....	41
ABBILDUNG 11: ANZAHL DER IVOMS PRO INDIKATION. AMD= ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION; DMÖ= DIABETISCHES MAKULAÖDEM; CMÖ-RVV=CYSTOIDES MAKULAÖDEM BEI RETINALEN VENENVERSCHLÜSSEN.	42
ABBILDUNG 12: VERGLEICH: ANZAHL IVOMS PRO PATIENTIN/PATIENT IN DEN GRUPPEN „KEINE ENDOPHTHALMITIS“ UND „ENDOPHTHALMITIS“.	43
ABBILDUNG 13: ENDOPHTHALMITIDEN PRO JAHR. GRAU = MIT EINER POSTOPERATIVEN TOPISCHEN ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE (PTAP); SCHWARZ = TEILWEISE PTAP; BLAU: OHNE PTAP.....	44
ABBILDUNG 14: ENDOPHTHALMITISRATE PRO JAHR.	46
ABBILDUNG 15: VISUS VOR UND NACH ENDOPHTHALMITISDIAGNOSE.....	49

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AB	Antibiotika
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AV-Kreuzungen	arteriovenöse Kreuzung
BCVA	best corrected visual acuity (bester korrigierter Visus)
BRVO	branch retinal vein occlusion (Astvenenverschluss)
CFH	Komplementfaktor H
CMÖ-RVV	cystoides Makulaödem bei retinalem Venenverschluss
CMV	Cytomegalievirus
CNV	choroidale Neovaskularisation
CRT	central retinal thickness (Dicke der zentralen Netzhaut)
CRVO	central retinal vein occlusion (Zentralvenenverschluss)
DEX	Dexamethason Implantat
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
DRSS	Diabetic Retinopathy Severity Scale
FA	Fluoreszeinangiographie
Flk-1	VEGF Rezeptor 2
Flt-1	VEGF Rezeptor 1
iBRVO	ischemic BRVO (ischämischer Astvenenverschluss)
ICAM-1	intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
iCRVO	ischemic CRVO (ischämischer Zentralvenenverschluss)

IL	Interleukin
IRMA	intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
IVTA	intravitreales Triamcinolonacetonid
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
non-iCRVO	nicht ischämischer Zentralvenenverschluss
NVD	new vessels at disc (Neovaskularisation an der Papille)
NVE	new vessels elsewhere (Neovaskularisation anderorts)
NVI	new vessels on the iris (Neovaskularisation an der Iris)
OCT	optische Kohärenztomographie
Pat.	Patientinnen/Patienten
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
PEDF	Pigment Epithelium-derived Factor
PGF	placental growth factor
PRN	pro re nata (nach Bedarf)
ptaP	postoperative topische antibiotische Prophylaxe
RAP	retinale angiomatöse Proliferation
RPE	retinales Pigmentepithel
RVO	retinal vein occlusion (retinaler Venenverschluss)
TGF- β	Transforming growth factor β
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
u.a.	unter anderem
Univ.	Universität
V.	Vena

VE-Cadherin	Vaskulär-endotheliales Cadherin
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VTDR Retinopathie	vision-threatening (Visus bedrohende) diabetische Retinopathie
Vv.	Venae
VZV	Varizella-Zoster-Virus
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

In der Einleitung dieser Arbeit wird ein kurzer Überblick über die anatomischen Grundlagen der Netzhaut, Aderhaut und Makula sowie Untersuchungen wie OCT und Fluoreszenzangiografie gegeben. Weiters werden die häufigsten Erkrankungen der Makula wie die altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem, das zystoide Makulaödem im Rahmen einer Uveitis und das Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses besprochen. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem sogenannten Ödem, einer Ansammlung von Flüssigkeit, im Bereich der Makula. Die betroffenen Patientinnen/Patienten bemerken oft ein Verschwommensehen, gerade Linien erscheinen wellig, Farben ausgewaschen und Lese Probleme treten auf. Wird dieses Ödem nicht rechtzeitig behandelt, kann es zu einem irreversiblen Verlust der Sehschärfe kommen. Die derzeitige Behandlung erfolgt mit Medikamenten, die direkt in den Glaskörperraum des Auges injiziert werden. Das Verfahren wird auch als IVOM (intravitreale operative Medikamenteneingabe) bezeichnet. Sowohl der Ablauf als auch die im Rahmen der IVOM applizierten Medikamente (Avastin[®], Eylea[®], Triamcinolon, Triesence[®] und Ozurdex[®]) werden erläutert. Eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation ist die Endophthalmitis, eine Entzündung im Inneren des Auges. Die Epidemiologie, Klinik und Prognose dieser Entzündung werden im Rahmen dieser Einleitung zusätzlich besprochen.

1.1 Netz- und Aderhaut

Erkrankungen der Netzhaut (Retina) führen oft zu starken Sehstörungen. Ist die zentrale Stelle der Netzhaut, die Fovea centralis mit der Foveola, dem Punkt des schärfsten Sehens, betroffen, resultiert dies in einem drastischen Verlust der Sehschärfe. Die betroffenen Patientinnen/Patienten können die Fähigkeit zum Lesen verlieren. Der periphere Teil der Netzhaut dient der Orientierung im Raum. In der Netzhaut befinden sich Fotorezeptoren, die das Licht in ein elektrisches Signal umwandeln, und Neurone, die diese Information in das Gehirn weiterleiten.

Fotorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen bilden die 3 Neurone der Retina. Die äußere plexiforme Schicht bildet den Übergang vom 1. Neuron auf das 2. Neuron und wird von den Axonen dieser beiden Neurone gebildet. Dasselbe gilt für die innere plexiforme Schicht, zwischen 2. und 3. Neuron. Die inneren Schichten der Netzhaut sind lichtdurchlässig und ermöglichen einem Lichtstrahl das Durchdringen aller Schichten, bis es auf die Fotorezeptoren (Sinnesepithel, 1. Neuron) trifft. Die Verteilung der Fotorezeptoren unterscheidet sich innerhalb der Netzhaut. In der Peripherie befinden sich vor allem Stäbchen, für das Dämmerungs- und Nachtsehen, und wenig Zapfen, für das Tag- und Farbsehen. Im Bereich des schärfsten Sehens, in der Foveola, befinden sich nur Zapfen und keine Stäbchen mehr. Weiters sind die inneren Schichten in diesem Bereich der Netzhaut zur Seite verlagert (ergibt die typische Grubenform der Fovea), was in Kombination mit der hohen Dichte an Zapfen, zu einem besonders scharfen Seheindruck führt. Das 2. Neuron entspricht der inneren Körnerschicht, die von bipolaren Zellen, Horizontalzellen und amakrinen Zellen gebildet wird. Die bipolaren Zellen verarbeiten diese Signale und leiten sie zu den Ganglienzellen weiter. Diese Ganglienzellen bilden das 3. Neuron (Ganglienzellschicht) der Netzhaut. Ihre Axone (Nervenfaserschicht) und die Membrana limitans interna grenzen die Netzhaut zum Glaskörper hin ab. Die Axone verlaufen alle in Richtung Papille und bilden dort den Sehnerv. Zur Aderhaut hin gelegen befindet sich das RPE (retinale Pigmentepithel), das die abgestoßenen Scheibchen der Fotorezeptoren verarbeitet (1).

Die Aderhaut (Chorioidea) ist ein Teil der Uvea (Gefäßhaut oder mittlere Augenhaut), die aus Aderhaut, Regenbogenhaut (Iris) und Ziliarkörper besteht. Zu ihren Aufgaben zählen die Ernährung der Fotorezeptoren und die Konstanthaltung der Augentemperatur, da beim fotochemischen Prozess sehr viel Wärme produziert wird. Die Bruch-Membran (Lamina elastica) bildet den innersten Teil der Aderhaut, die dem Pigmentepithel anliegt und aus elastischen und kollagenen Fasern besteht. Die nächste Schicht der Aderhaut ist die Choriokapillaris (Lamina choroidocapillaris), die aus fenestrierten Kapillaren besteht. Die Bruch-Membran und das RPE dichten diese Kapillaren ab, jedoch kann es im Alter zu Degenerationen im Bereich der Bruch-Membran und des RPE kommen, was eine Kapillarproliferation bewirkt (Neovaskularisation). An die Choriokapillaris schließen die größeren Aderhautgefäße (meist Venen) in der Lamina vasculosa an. Versorgt

wird die Aderhaut durch die hinteren kurzen Ziliararterien (Aa. ciliares posteriores breves). Den Abtransport des Blutes übernehmen die sogenannten Wirbelvenen (Vv. vorticosae). Die Aderhaut versorgt die nach außen gelegenen Schichten der Netzhaut. Die inneren Schichten werden von der Zentralarterie versorgt (1).

1.2 Makula, RPE und Bruchmembran

Im Bereich der zentralen Netzhaut befindet sich die Makula, ein ovaler Bereich mit 5 - 6 mm im Durchmesser. Die Makula enthält wesentlich mehr gelbe Xanthophyll-Karotin-Pigmente (Lutein und Zeaxanthin), als die periphere Netzhaut, deshalb auch der Name – gelber Fleck. Im Zentrum der Makula befindet sich eine 1,5 mm große Einsenkung, die Fovea. Mit einem Durchmesser von gerade einmal 0,35 mm bildet die Foveola den zentralen Teil der Fovea. Dieser Bereich bildet den Punkt des schärfsten Sehens, der nur mehr von Zapfen und Müller-Zellen gebildet wird. Das retinale Pigmentepithel besteht aus sich nicht teilenden Zellen, welche reichlich Melanosomen enthalten. Die Basis steht mit der Bruch-Membran und die Zellspitzen, über Zellfortsätze, mit den äußeren Segmenten der Fotorezeptoren in Kontakt. Die RPE-Zellen bilden die äußere Blut-Retina-Schranke und pumpen Wasser und Ionen aus dem subretinalen Raum, was verhindert, dass sich dort Flüssigkeit ansammelt. Weiters sind die RPE-Zellen für die Phagozytose und lysosomale Zersetzung der Fotorezeptoren Außensegmente verantwortlich. Zu den weiteren Funktionen zählen unter anderem die Aufnahme von Metaboliten (Aminosäuren, Glucose), der Abtransport von Stoffwechselprodukten, der Transport von Vitamin-A für den Sehzyklus und die Absorption von Streulicht. Das retinale Pigmentepithel wird durch die Bruch-Membran von der Choriokapillaris getrennt. Veränderungen in der Bruch-Membran scheinen an der Entstehung von Makulaerkrankungen beteiligt zu sein. Im Rahmen einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) scheint die Integrität der Bruch-Membran eine wichtige suppressive Rolle zu spielen (2).

Retinaler Kreislauf

Die Zentralarterie (A. centralis retinae) tritt ungefähr 1 cm hinter dem Bulbus in den Sehnerv ein und versorgt die inneren Schichten der Netzhaut (Nervenfasern,

Ganglienzellen und innere Körnerschicht). Die äußeren Schichten werden von der Choriokapillaris versorgt, die durch die hinteren Ziliargefäße gespeist wird. Im weiteren Verlauf verzweigt sich die Arteria centralis retinae in die retinalen Arteriolen, welche Endgefäße darstellen und somit keine Kollateralen untereinander aufweisen. Kommt es daher zu einem Verschluss dieser Gefäße, gibt es keine Umgebungs-Kreisläufe, was in einem sofortigen Verlust der Netzhautfunktionen resultiert. Nach 60-90 min führt die Unterversorgung zum Absterben der retinalen Zellen. Der innere Plexus (kapilläres Netzwerk) liegt in der Ganglienzellschicht, der äußere Plexus in der inneren Körnerschicht. Glatte Muskulatur oder elastisches Gewebe fehlen in den retinalen Kapillaren, die nur durch Endothelzellen, einer Basalmembran und Perizyten aufgebaut sind. Die Endothelzellen bilden mittels Tight-Junctions die innere Blut-Retina-Schranke und liegen der Basalmembran auf. Die Perizyten liegen den Endothelzellen auf und umhüllen die Kapillaren mit ihren Fortsätzen. Das sauerstoffarme Blut wird durch Netzhautvenolen abtransportiert, die sich in der Papille zur Zentralvene (V. centralis retinae) verbinden. Die kleinen Venolen sind zwar etwas größer als die Kapillaren, sie sind jedoch gleich aufgebaut. Die größeren Venolen enthalten glatte Muskelzellen und schließen sich zu größeren Venen zusammen. Das venöse Blut der Aderhaut wird durch die Wirbelvenen (Vortexvenen) gesammelt (1,2).

1.3 Untersuchungen

1.3.1 OCT (optische Kohärenztomografie)

Die OCT (optische Kohärenztomografie) ist eine Untersuchungsmethode in der Augenheilkunde, die mittels Infrarotlicht Schnittbilder des hinteren Augenabschnitts erzeugt. Sie ist nichtinvasiv und funktioniert ähnlich wie ein Ultraschall, nur mit Licht anstelle von Schallwellen. Durch die Analyse der reflektierten Wellen kann mittels Spektral-/Fourier-Domain-Analyse (bei neueren Geräten) ein Bild erzeugt werden. Durch die Untersuchungsmöglichkeit von zentraler Netzhaut, Sehnervenkopf und Aderhaut ergibt sich ein großer Einsatzbereich, der sich von Makulaveränderungen und Glaukomen bis hin zu Netzhautablösungen und Aderhautpathologien sowie -

mittels einem speziellen Vorderabschnitt-OCT – auf Winkelblockglaukome und Hornhautanalysen erstreckt. Vor allem im Bereich der Diagnostik und Kontrolle der Makula stellte die OCT-Methode eine Revolution dar. Zu den wichtigsten Anwendungsgebieten zählen Untersuchungen bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD), diabetischer Makulopathie, Makulalöcher, epiretinalen Membranen und vitreomakulären Traktionen, sowie retinalen Venenverschlüssen. Das OCT liefert auch Pseudofarbbilder, in denen rot für hoch, gelbgrün für mittel und blauschwarz für niedrig reflektierende Strukturen steht. Auch die Ganglienzellschicht, die Membrana limitans interna und eine numerische Darstellung der Netzhautdicke können abgebildet werden (2).

1.3.2 Fluoreszenzangiografie

Die Fluoreszenzangiografie dient vor allem der Gefäßdarstellung im Rahmen von Gefäßerkrankungen des Auges. Dabei wird über eine Vene (meist am Unterarm) ein fluoreszierender Farbstoff verabreicht, der auch in die Gefäße des Auges strömt. Die Aderhaut wird aufgrund ihrer stärkeren Durchblutung früher als die Netzhautgefäße dargestellt. Sowohl der Zeitablauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffes als auch Farbstoffaustritte (Leckagen) lassen sich darstellen. Als Farbstoff wird Fluorescein-Natrium verwendet, der bei Belichtung mit blauem Licht zu fluoreszieren beginnt. Damit können Mikroaneurysmen bei Diabetes, Defekte des Pigmentepithels, Flüssigkeitsaustritte aus entzündeten Gefäßen, Lokalisation von Gefäßverschlüssen, pathologische Aderhautgefäße (choroidale Neovaskularisation = CNV), zystische Hohlräume beim Makulaödem und Tumorgefäße dargestellt werden. Mittels der Fluoreszenzangiografie können also pathologische Veränderungen durch Farbstoffaustritt aus den Gefäßen (Leckage) erkannt werden. Ein anderer Farbstoff, der in der Routine verwendet wird, ist Indozyanin-Grün. Anders als bei Fluorescein, wird Indozyanin-Grün durch Infrarotlicht angeregt. Die Wellenlängen sind hierbei länger, wodurch die Aderhautgefäße besser sichtbar gemacht werden können, da die fluoreszierenden Lichtstrahlen nicht vom Pigmentepithel absorbiert werden. Die selektivere Darstellung der Aderhautgefäße beruht darauf, dass der Farbstoff stärker an Proteine gebunden ist und somit nicht aus den Gefäßen austreten kann (1).

1.4 Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

1.4.1 Epidemiologie

Die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist weltweit einer der führenden Gründe für Blindheit bei älteren Menschen (3).

Laut einer Metaanalyse von Wong WL et al. (4) betrug die Prävalenz der altersbedingten Makuladegeneration 8,69 % in der Altersgruppe von 45 – 85 Jahren. Weiters unterteilt man die AMD in eine frühe Form, mit einer Prävalenz von 8,01 % und eine späte Form mit 0,37 % ein. Europäer (12,3 %) sind häufiger von einer frühen AMD oder überhaupt von einer AMD betroffen als Personen mit einer asiatischen (7,4 %) oder afrikanischen Abstammung. Zwischen asiatischer und afrikanischer Abstammung, als auch zwischen den Geschlechtern, wurden keine Unterschiede festgestellt. Weiters kann die späte AMD in die trockene/geographische Atrophie und die feuchte/neovaskuläre AMD unterteilt werden. Europäer sind wiederum häufiger von der geographischen Atrophie betroffen als die anderen Ethnizitäten. Bei der neovaskulären AMD ergaben sich keine Unterschiede. Im Jahr 2020 soll die Prävalenz der AMD 196 Millionen betragen und bis zum Jahr 2040 auf 288 Millionen ansteigen (4).

In einer anderen Studie betrug die Inzidenz der feuchten AMD 9,4 – 11,4 (pro 1.000 Amerikanern) für die Altersgruppe 65 Jahre oder älter. Frauen hatten eine leicht erhöhte Inzidenz im Vergleich zu Männern (5).

Die kumulative 15 Jahres Inzidenz betrug 14,3 % für die frühe AMD und 3,1 % für die späte AMD (feuchte AMD oder geographische Atrophie). Mit steigendem Alter zeigte sich eine erhöhte Inzidenz (6).

1.4.2 Pathogenese

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative progressiv verlaufende Erkrankung der zentralen Netzhaut, die zu einem fortschreitenden Verlust des Visus führen kann. Der Verlust der zentralen Sehschärfe ist einer der häufigsten Gründe für gesetzliche Blindheit. Primär ist das retinale Pigmentepithel (RPE) betroffen, sekundär die Fotorezeptoren. Die AMD kann unterteilt werden in

eine trockene AMD (atrophisch) und eine feuchte AMD (neovaskulär; mit choroidaler Neovaskularisation – CNV). Die Pathogenese der AMD ist noch nicht genau geklärt. Alter, Umweltfaktoren, Genetik und intensive Licht und Rauchexposition scheinen Risikofaktoren für die Entstehung einer AMD zu sein. Zu den bekannten Prozessen auf molekularer Ebene zählen die Lipofuscinogenese, Drusogenese, Inflammation und im Rahmen einer feuchten AMD - eine choroidale Neovaskularisation (CNV). Eine wichtige Rolle in der Entstehung der CNV spielt der VEGF (vascular endothelial growth factor) (7).

Drusen, eine Aggregation von hyalinem Material zwischen RPE und Bruch-Membran, bilden die Hauptläsionen der AMD und stehen im Zusammenhang mit der Depigmentation und Atrophie des retinalen Pigmentepithels (8).

Die Makula weist den dichtesten Anteil an Fotorezeptoren der Netzhaut auf, was dazu führt, dass das RPE dort metabolisch am aktivsten ist. Normalerweise werden die Metaboliten über die Aderhaut abtransportiert, jedoch kommt es mit zunehmendem Alter zu RPE Dysfunktionen, die zu einer Veränderung der Permeabilität der Bruch-Membran führen, wodurch es zu einer Anhäufung von Drusen kommt (9,10). Durch die Schädigung der Bruch-Membran wird die Bildung des VEGF (vascular endothelial growth factor) gefördert, wodurch es zum Einwachsen von abnormalen Aderhautgefäßen unter das RPE und die Netzhaut kommt (9).

Die trockene, nicht-exsudative, atrophische AMD ist ein langsam fortschreitender degenerativer Prozess, der im Bereich des RPE und den Fotorezeptoren stattfindet und mit einem fortschreitenden Verlust der zentralen Sehschärfe einhergeht. RPE Veränderungen können als Hypo- oder Hyperpigmentation sichtbar sein. Die schwerste Form der trockenen AMD ist die geographische Atrophie, dabei handelt es sich um eine RPE Atrophie von mindestens 175 µm oder mehr im Durchmesser. Charakteristisch dafür ist eine Hypopigmentation des RPEs und die Sichtbarkeit von Aderhautgefäßen (8,11).

Bei der feuchten, exsudativen, neovaskulären AMD handelt es sich um eine choroidale De-novo-Neovaskularisierung. Der VEGF spielt in der Förderung und Hemmung der Angiogenese eine zentrale Rolle. Dieser bindet an Rezeptoren der Endothelzellen und fördert dadurch die Permeabilität und das Gefäßwachstum.

Eine weitere wichtige Rolle in der Entstehung der feuchten AMD spielen die inhibitorischen Faktoren CFH (Komplementfaktor H) und PEDF (Pigment Epithelium-derived Factor) (2).

1.4.3 Klinik

Nichtexsudative (trockene) AMD

Da es sich bei der trockenen AMD um einen degenerativen Prozess handelt, kommt es über einen Zeitraum von Monaten bis Jahre zu einer Sehverschlechterung. Es sind meist beide Augen betroffen, jedoch ist die Ausprägung der Krankheit meist asymmetrisch. Das klinische Bild beinhaltet Drusen, Hypo- und Hyperpigmentierung des RPE, Pigmentepithelabhebungen und Areale mit RPE Atrophie und Atrophie von Netz- und Aderhaut. Im weiteren Verlauf können sich die atrophischen Areale vergrößern, Drusen verschwinden und die Aderhautgefäße werden deutlich sichtbar. Dies führt zum Krankheitsbild der geographischen Atrophie. Ist die Fovea mitbeteiligt kann der Visus stark vermindert sein. Mittels einer optischen Kohärenztomografie (OCT) können folgende Befunde erhoben werden: Drusen, RPE Verlust und morphologische Veränderungen der Netzhaut bei geographischer Atrophie, äußere retinale tubuläre Strukturen und äußere retinale Falten. Durch die Unterbrechung der Adhäsion kommt es zu einer Pigmentepithelabhebung von der Bruch-Membran. Ursache dafür scheint eine gestörte Bruch-Membran zu sein, wodurch die Flüssigkeitsbewegung vom RPE zur Aderhaut behindert wird. Zu den verschiedenen Formen zählen die seröse, fibrovaskuläre, drusenoide und hämorrhagische Pigmentepithelabhebung. Symptome sind unter anderem Verschwommensehen, Metamorphopsien oder eine plötzliche Visusverschlechterung (2).

Exsudative (feuchte) AMD

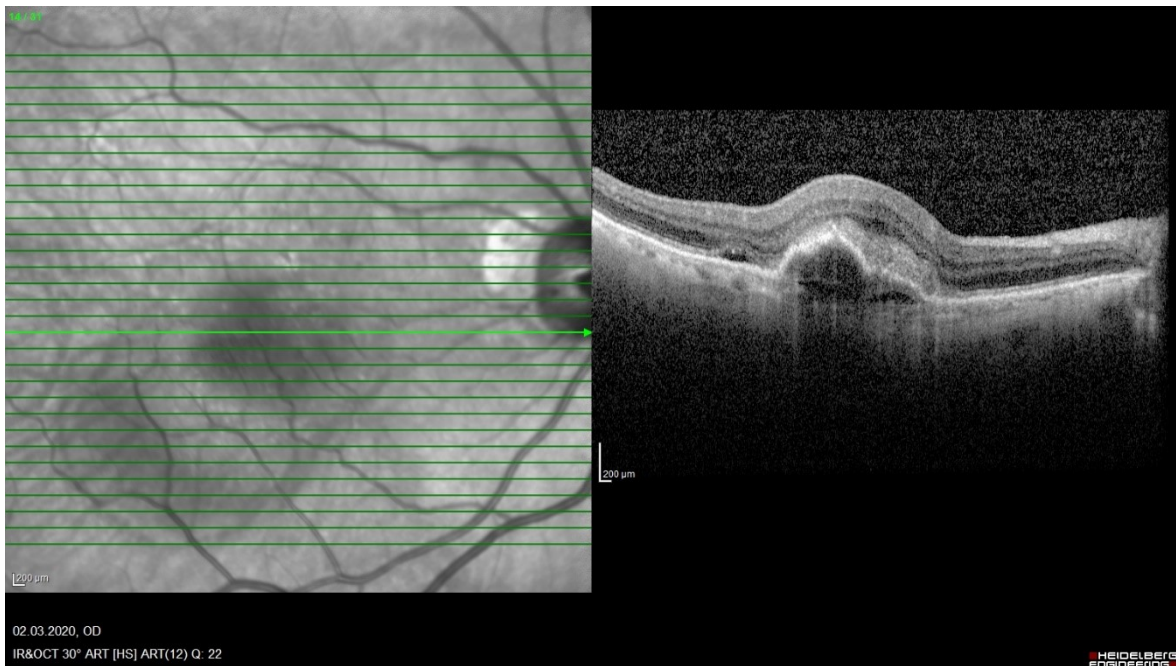


Abbildung 1: OCT einer feuchten (neovaskulären) AMD.

Im Rahmen der feuchten AMD kommt es zu einer chorioidale Neovaskularisation (CNV). Man unterscheidet drei Arten von Neovaskularisationen bei denen ein Gefäßkomplex durch die Bruch-Membran unter das RPE (Typ 1), subretinal (Typ 2) und intraretinal (Typ 3 oder RAP (retinale angiomatöse Proliferation)) reicht (12). Unbehandelt ist die Prognose schlecht und endet häufig bei einem Visus von Handbewegungen. Zu den Symptomen zählen Verschwommensehen (akut oder subakut), Metamorphopsie und im Rahmen einer Blutung ein positives Skotom. Typische Befunde der CNV sind graugrüne oder rosagelbe Läsionen, intra- und subretinale Flüssigkeit (teils zystoides Makulaödem), intra- und subretinale Lipidablagerungen, Pigmentepithelabhebungen, Vernarbungen und häufig Blutungen (2).



Abbildung 2: Altersbedingte Makuladegeneration (AMD).

1.5 Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

1.5.1 Epidemiologie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist weltweit eine der führenden Ursachen für einen Sehverlust. Geschätzt gibt es 285 Millionen Diabetiker (Diabetes mellitus) weltweit, davon haben ein Drittel Anzeichen einer diabetischen Retinopathie. Wiederum ein Drittel der diabetischen Retinopathien sind seh-bedrohliche diabetische Retinopathien, darunter das diabetische Makulaödem (DMÖ) (13).

In der Metanalyse von Yau J.W. et al. (14) wurden aus 35 Studien in den USA, Australien, Europa und Asien insgesamt Daten zu 22.896 Patientinnen/Patienten (52 % Frauen) gesammelt. Das Durchschnittsalter betrug 58,1 Jahre, durchschnittliche Diabetesdauer 7,9 Jahre und der mittlere HbA_{1c} 8,0 %. Die altersstandardisierte Prävalenz betrug für alle diabetischen Retinopathien (DR) 34,6

%, davon 6,96 % für die proliferative DR (PDR), 7,48 % für das diabetische Makulaödem (DMÖ) und 11,7 % für VTDR (vision-threatening DR; seh-bedrohliche DR). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden. Nach Extrapolation auf die weltweite Diabetikerpopulation, ergab sich eine Prävalenz von 92,6 Millionen für alle diabetischen Retinopathien, 17,2 Millionen für PDR, 20,6 Millionen DMÖ und 28,4 Millionen VTDR. Alle DR Prävalenzen stiegen mit der Dauer des Diabetes, dem HbA_{1c} und den Blutdruckwerten an und waren bei Typ 1 Diabetikern höher als bei Typ 2 (14).

1.5.2 Pathogenese

Diabetische Retinopathie

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um eine Mikroangiopathie. Durch die hohen Blutglukosespiegel werden vor allem die kleinen Gefäße geschädigt. Es scheint auch direkte hyperglykämische Effekte auf die Netzhautzellen zu geben (15). Eine Studie legt nahe, dass die arterioläre Verengung bei der Entwicklung des Diabetes eine Rolle spielt und dieser sogar vorausgeht. Dabei war diese Beobachtung unabhängig von den typischen Risikofaktoren, wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Familienanamnese und Nüchternblutzucker (16).

Im Rahmen einer diabetischen Retinopathie kommt es zu einer retinalen Unterversorgung und Kapillardegeneration, die zu einer überkompensatorischen angiologischen Reaktion führt. Störungen des retinalen Blutflusses, Basalmembranverdickung, Verlust von perivaskulären Zellen und die Entstehung von azellulären Kapillaren zählen zu den frühen Veränderungen. Durch die Apoptose der Endothelzellen und den Verlust von Kapillaren kommt es zur retinalen Hypoxie und Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren. Im weiteren Verlauf der DR kommt es durch die pathologische Angiogenese zur Erzeugung von abnormalen präretinalen Mikrogefäßen (17).

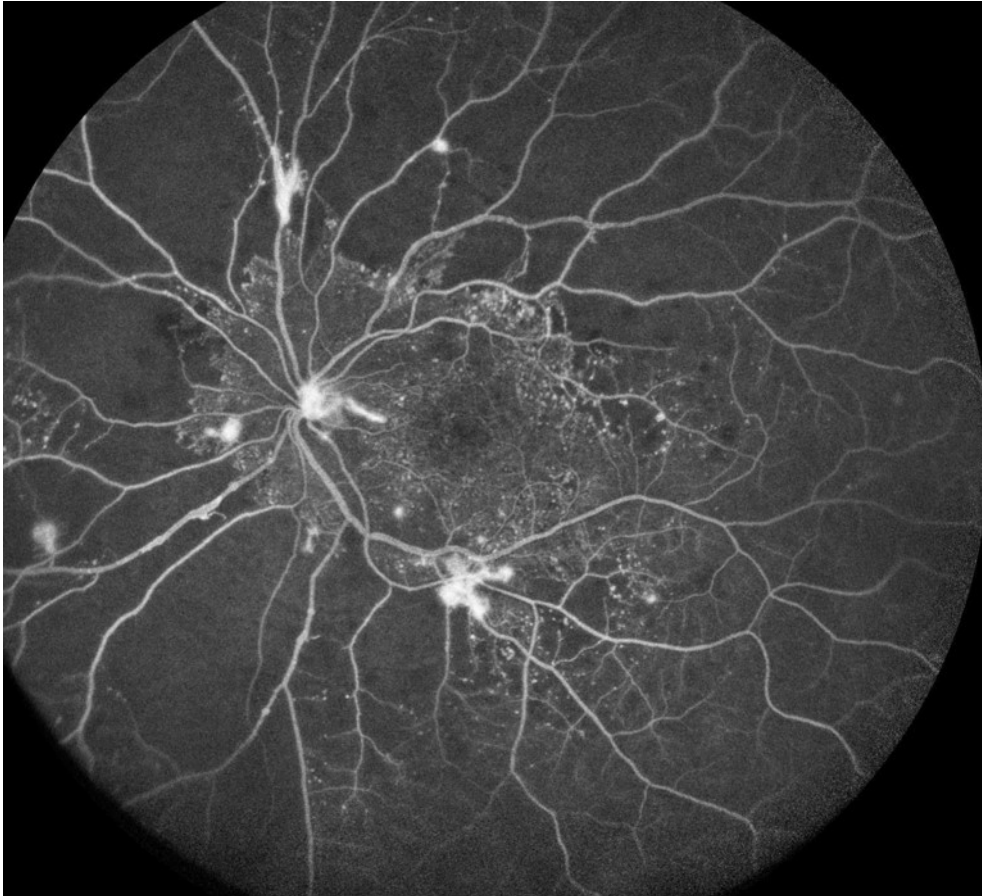


Abbildung 3: Angiographie einer proliferativen diabetischen Retinopathie.

Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem (DME) äußert sich in einer retinalen Verdickung, die durch eine intraretinale Flüssigkeitsansammlung verursacht wird. Da es in der Netzhaut kein Lymphsystem gibt, sammelt sich die Flüssigkeit, die im Rahmen von Netzhautpathologien austritt, an und führt zu einem Ödem. Grund dafür sind die steigende Gefäßpermeabilität und die beschädigte poröse Endothelwand, die zu einem Austritt von Flüssigkeit, Lipiden und Erythrozyten führt. Verstärkt wird das Ödem durch die Wachstumsfaktoren (u.a. VEGF), die im Rahmen einer Ischämie bei der DR freigesetzt werden. Liegt dieser Flüssigkeitsaustritt im Zentrum der Netzhaut, im Bereich der Makula, entsteht ein Makulaödem (18).

1.5.3 Klinik

Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie wird international nach der ETDRS-Klassifikation (Early Therapy Diabetic Retinopathy Study) eingeteilt. Dabei wird zwischen nichtproliferativer diabetischer Retinopathie (NPDR) und Proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) unterschieden (2).

Die NPDR wird weiters nach ihrem Schweregrad wie folgt unterteilt: Keine diabetische Retinopathie, sehr leicht, leicht, mittelschwer, schwer, sehr schwer. Bei der sehr leichten Form sind Mikroaneurysmen zu finden. Kommen Netzhautblutungen, Exsudate oder Cotton-Wool-Herde dazu, spricht man von einer leichten NPDR. Die mittelschwere Form ist gekennzeichnet durch schwere Netzhautblutungen, Auftreten von leichten intraretinalen mikrovaskulären Anomalien (IRMA) und Perlschnurvenen. Ist mindestens ein Punkt der 4-2-1 Regel erfüllt, handelt es sich um eine schwere Form. Dabei steht 4 für eine schwere Blutung in allen 4 Quadranten, 2 für signifikante Perlschnurvenen in mindestens 2 Quadranten und 1 für moderate IRMA in mindestens einem Quadranten. Werden 2 oder mehr Kriterien der schweren NPDR erfüllt, handelt es sich um eine sehr schwere Form (2).

Die Schweregrade der proliferativen diabetischen Retinopathie reichen von der leichten bis moderate Form, über eine Hochrisikogruppe bis hin zu einer fortgeschrittenen diabetischen Augenkrankheit. Treten neue Gefäße an der Papille (NVD) oder papillenfern (NVE) auf, ist von einer leichten bis moderate Form die Rede. Die Hochrisikogruppe ist gekennzeichnet durch: NVD, die mindestens 1/3 des Papillendurchmessers ausmachen, NVD mit präretinaler oder Glaskörperblutung und NVE über 1/2 Papillenfläche mit Blutungen (präretinal oder Glaskörper). Bei der fortgeschrittenen diabetischen Augenkrankheit kommt es aufgrund von fibrovaskulären Membranen zu einer Traktionsamotio, es treten persistierende Glaskörperblutungen auf und es kann sich im Rahmen der Neovaskularisation ein Neovaskularisationsglaukom ausbilden (2). Visuelle Beschwerden treten meist sehr spät bei Veränderungen der Makula oder Blutungen in den Glaskörper auf. Daher sind regelmäßige Kontrollen entsprechend dem Stadium auch ohne visuelle Symptome zwingend erforderlich.

Diabetisches Makulaödem

Das Ödem entsteht durch eine fokale Leckage aus Mikroaneurysmen und dilatierten Kapillaren. Zu einem zystoiden Erscheinungsbild im Bereich der Makula (zystoides Makulaödem) kommt es durch eine Ansammlung von Flüssigkeit im Zentrum der Netzhaut. Mit einem OCT oder einer FA lässt sich dieses Ödem gut darstellen. Die ETDRS definiert das klinisch signifikante Makulaödem mit einer Netzhautverdickung weniger als 500 µm entfernt zum Makulazentrum, dem Auftreten von harten Exsudaten innerhalb einer Zone von 500µm um das Zentrum und einer Netzhautverdickung vom einem oder mehreren Papillendurchmesser innerhalb eines Papillendurchmessers zum Makulazentrum. Zu den visuellen Symptomen zählen eine Beeinträchtigung der Sehschärfe, zentrales Verschwommen- und Verzerrtsehen (Metamorphopsie), Mikropsie und reduziertes Farbsehen (2).

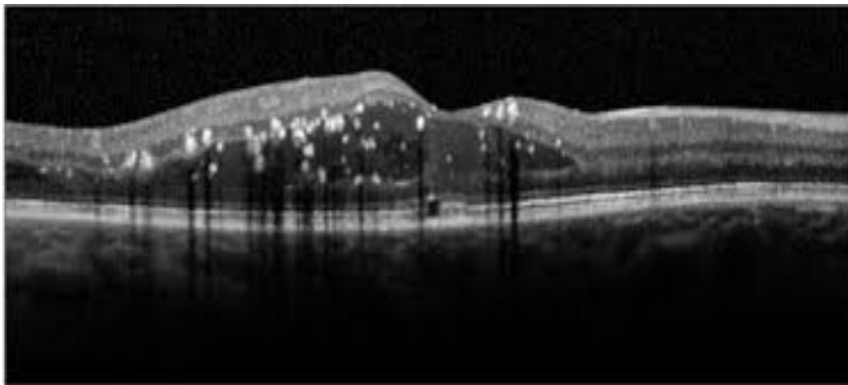


Abbildung 4: OCT eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Therapie

Allgemeine Maßnahmen bei der diabetischen Retinopathie reichen von einer ausführlichen Aufklärung der Patientin/des Patienten über die Diabeteseinstellung und Minimierung von Risikofaktoren und regelmäßigen Kontrollen bis hin zu einer medikamentösen Therapie (2).

Die Behandlung des diabetischen Makulaödems umfasst Laserbehandlungen (Laserkoagulation und Mikropuls laser), die Verabreichung von intravitrealen Medikamenten (anti-VEGF und Triamcinolon) und eine Pars-Plana-Vitrektomie. Bei der Laserkoagulation wird die Leckage der Mikroaneurysmen außerhalb des

Makulazentrums behandelt. Der Mikropuls laser verwendet nur sehr kurze Impulse und dient der Stimulation des retinalen Pigmentepithels und soll Schäden an der Netzhaut und Aderhaut minimieren. Die intravitreale Medikamentenapplikation stellt die wichtigste Therapieoption des diabetischen Makulaödems dar. Dabei werden vor allem anti-VEGF Präparate wie Lucentis® (Ranibizumab), Avastin® (Bevacizumab) oder Eylea® (Aflibercept) verwendet. Intravitreale Kortikosteroide stellen eine weitere Therapieoption dar. Tritt eine Traktion aufgrund einer Membranbildung auf, kann eine Pars-Plana-Vitrektomie indiziert sein (2).

Bei der proliferativen Retinopathie stellt die panretinale Laserkoagulation weiterhin die wichtigste Behandlung dar. Dabei werden außerhalb der großen Gefäßbögen 1.000 bis 2.000 Laserherde appliziert. Dadurch wird die Produktion des VEGF gemindert und die Sauerstoffversorgung der zentralen Netzhaut verbessert. Kommt es zu persistierenden Glaskörperblutungen oder einer Traktionsamotio erfolgt meist ein operativer Eingriff mittels Vitrektomie und Abschälen der Membranen von der Netzhaut. Anti-VEGF und andere Therapien stellen bei der diabetischen Retinopathie derzeit lediglich Zusatzoptionen dar (1,2).



Abbildung 5: Panretinale Laserkoagulate bei proliferativer diabetischer Retinopathie.

1.6 Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses

Der retinale Venenverschluss zählt neben der diabetischen Retinopathie zur häufigsten Ursache eines vaskulär bedingten Visusverlustes (19). Durch den Verschluss eines Venenastes (BRVO = branch retinal vein occlusion) oder der Zentralvene (CRVO = central retinal vein occlusion) kann es zu einer irreversiblen Beeinträchtigung des Sehens kommen (20).

1.6.1 Epidemiologie

Rogers S et al. (21) fassten die Daten aus 11 Studien (49.869 Patientinnen/Patienten) in den USA, Europa, Asien und Australien zusammen. Dabei ergab sich eine insgesamt alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz von 5,20 pro 1.000 (0,52 %) für jeden retinalen Venenverschluss (RVO), 4,42 pro 1.000 für BRVO und 0,80 pro 1000 für CRVO. Mit diesen Daten wurde berechnet, dass schätzungsweise 16,4 Millionen (13,9 Millionen BRVO und 2,5 Millionen CRVO) Erwachsene von einem RVO betroffen sind (21). In vielen epidemiologischen Studien wurde eine Prävalenz von 0,40 % - 2,2 % ermittelt, wobei diese für BRVO höher ausfiel als für CRVO. Die Inzidenz lag zwischen 0,2 % und 2,3 %, wiederum mit einer höheren Inzidenz für BRVO (20).

Ischämischer Zentralvenenverschluss (iCRVO)

Hayreh SS et al. (22) untersuchten 1.108 Patientinnen/Patienten mit retinalen Venenverschlüssen. Davon wurden 22 % als ischämische und 78 % als nicht-ischämische Venenverschlüsse eingeteilt. Dabei wurde in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre festgestellt, dass sich 13,2 % der Augen mit nicht-ischämischen Zentralvenenverschlüssen (non-iCRVO) nach 6 Monaten, 18,6 % nach 18 Monaten und 34 % nach 3 Jahren in eine iCRVO umwandeln (20,22).

1.6.2 Pathogenese

In den meisten Fällen liegt dem RVO eine arterielle Gefäßerkrankung zu Grunde. Es wird vermutet, dass es durch die Verhärtung der Arterien im Rahmen einer Atherosklerose zu einer Beeinträchtigung der retinalen Venen kommt. Bei der Pathogenese der CRVO handelt es sich um eine Kombination von vaskulären,

anatomischen und entzündlichen Komponenten. Prädisponierend sind unter anderem eine Hypertonie und Atherosklerose. Die Zentralvene teilt sich eine Adventitia mit der Zentralarterie, wodurch es auch hier zu einer Kompression der Vene und Turbulenzentwicklung mit einer Thrombusbildung im Bereich der Lamina cribrosa kommen kann (23). In fast 99 % der BRVO liegt die Arterie an den AV-Kreuzungen (Arterien kreuzen hier die Venen und teilen sich mit dieser eine Adventitia) vor der Vene, verglichen damit liegt die Arterie in Augen ohne Verschluss in nur 60 - 70% der Kreuzungen vor der Vene. Dies stützt die Vermutung, dass die Kompression der Vene durch eine verhärtete Arterie an diesen AV-Kreuzung zur Entstehung der retinalen Venenschlüsse beiträgt (24,25). Durch die Kompression der Vene kommt es zu einem turbulenten Blutfluss im Gefäß, der das Endothel schädigt und so die Bildung eines Thrombus begünstigt. Zu den Veränderungen an den AV-Kreuzungen zählen eine fokale Verdickung der venösen Basalmembran und eine Hyperplasie der Extrazellulärmatrix und Adventitia, wodurch es zu einer erhöhten hämodynamischen Belastung und Endothelschäden kommt (26). Zusätzlich können gleichzeitig ablaufende Entzündungen und systemische Erkrankungen die Thrombenbildung noch weiter ungünstig beeinflussen. Damit scheint der retinale Gefäßverschluss eine Kombination aus einer Kompression, degenerativen Venenveränderungen und Hyperkoagulabilität zu sein. Weiters wurde ein zusätzlicher Mechanismus von Fraenkl SA et al. (27) publiziert, bei dem das Endothel von atherosklerotischen Arterien und/oder hypoxisches Gewebe vermehrt Endothelin-1 produziert, welches in die benachbarten Venen diffundiert und dort eine Vasokonstriktion stimulieren kann (27,28).

Der Venenverschluss führt zu einem Anstieg des Gefäßdruckes und Austreten von Flüssigkeit und Molekülen in die umliegende Netzhaut, wodurch es zu einem lokalen Ödem kommt. Die Schädigung des Gefäßendothels kann zu einer chronischen Entzündung im Gefäßsystem der Netzhaut führen. Dabei werden Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene, ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1), Integrine, Tumornekrosefaktor- α und VEGF freigesetzt. Durch die Mediatoren wird die Blut-Retina-Schranke geschwächt, wodurch die Entstehung eines zystoiden Makulaödem gefördert wird. Der VEGF trägt weiters zur Neovaskularisation im Auge bei (19,29). Die VEGF und IL-6 Spiegel wurden mit retinaler Ischämie, Neovaskularisation und Schweregrad des Makulaödems

korreliert (30). Diese Ergebnisse führten zur Verwendung von VEGF-Inhibitoren als eine Behandlungsmethode für CRVO (19).

1.6.3 Klinik

Zu den Risikofaktoren des retinalen Venenverschlusses zählen das Alter, als wichtigster Risikofaktor, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, das Glaukom/erhöhter Augendruck, orale Kontrazeption, Rauchen und weitere seltene Ursachen wie Thrombophilie und myeloproliferative Erkrankungen (2).

Retinaler Venenastverschluss (BRVO)

Die Symptome des Astvenenverschlusses hängen von dessen Lokalisation ab. Liegt der Verschluss weit peripher, bleibt dieser oft asymptomatisch. Ist die Makula jedoch mitbetroffen, äußert sich dies in Verschwommensehen und Metamorphopsien. Wird der Venenastverschluss nicht behandelt, kann dies bei 50 % der Patientinnen/Patienten in einem Visus von 6/12 und bei einem Viertel in 6/60 enden (2).

Am Augenhintergrund finden sich Dilatationen und Tortuositas der betroffenen Venen mit sogenannten flammenförmigen Blutungen, die vor allem im Drainagegebiet der betroffenen Venen auftreten. Ein Netzhautödem und Cotton-Wool-Herde treten sehr variable auf, dies kann von völligem Fehlen bis hin zu sehr ausgeprägten Befunden reichen. Der superotemporale Quadrant ist am häufigsten von solchen Verschlüssen betroffen. Nach 6-12 Monaten bleiben Gefäßeinschnidungen, Sklerose und eventuell rezidivierende Blutungen zurück. Durch die Minderperfusion können sich geschlängelte Kollateralgefäße ausbilden, die zwischen den superioren und inferioren Gefäßen kreuzen, und mit einer besseren Prognose einhergehen. Als Folge des retinalen Venenverschlusses kann es zu einem chronischen Makulaödem kommen, welches die Sehschärfe drastisch einschränken kann. Durch die Minderperfusion und Freisetzung von VEGF kann es zur Entstehung von neuen Gefäßen (Neovaskularisationen) an der Netzhaut oder Iris kommen, die mit der Größe des nicht perfundierten Bereiches korrelieren. Die Neovaskularisationen können zu Netzhaut- und Glaskörperblutungen, einer Traktionsamotio und einem Neovaskularisationsglaukom führen. Mit der FA lassen

sich vor allem ischämische Bereiche durch fehlende Kapillarperfusion, Gefäßbrüche und der Anfärbung von Gefäßwänden darstellen. Das OCT dient zur genauen Beurteilung des Makulaödems (2).



Abbildung 6: Fundusbild eines retinalen Astvenenverschlusses.

Die Behandlung eines retinalen Venenverschlusses hängt von dessen Ausmaß und der bestehenden Sehschärfe ab. Treten Neovaskularisationen auf, stellt dies eine Indikation für eine Sektor-Laserkoagulation dar. Die ischämischen Bereiche werden mit einer Dauer von 0,05 s, einem Durchmesser von 400 - 500 μm und einem Abstand von einem Herddurchmesser gelasert. Durch die Laserbehandlung werden die Teile der Netzhaut zerstört, die einen ischämischen Reiz produzieren, der folglich VEGF freisetzt und zu einer Neovaskularisation und dessen Folgen führt. Die intravitreale anti-VEGF-Therapie stellt mittlerweile die Standardtherapie des Makulaödems dar. Weiters besteht auch die Möglichkeit eines intravitrealen Cortison Implantats (Dexamethason, Triamcinolon), welches wesentlich länger anhält als die VEGF-Hemmer. Das Risiko für eine Katarakt und Glaukom wird durch die intravitreale Injektion von Glukokortikoiden jedoch erhöht. Eine fokale Laser Therapie wird heute hauptsächlich zur Ergänzung der anti-VEGF Therapie durchgeführt (2).

Zentralvenenverschluss (CRVO)

Der Zentralvenenverschluss wird in eine nicht-ischämische und eine ischämische Form eingeteilt. Die nicht-ischämische Variante tritt häufiger auf und wird teilweise auch als Venöse-Stase-Retinopathie bezeichnet. Der nicht-ischämische Zentralvenenverschluss kann in die ischämische Form übergehen. Gekennzeichnet ist der Zentralvenenverschluss durch einen schmerzlosen Verlust/Abnahme der Sehschärfe. Besteht nach dem Verschluss ein guter Visus, ist die Prognose auch deutlich besser. Entwickelt sich keine Ischämie, normalisiert sich bei 50 % der Patientinnen/Patienten der Visus wieder (2).

Im Rahmen der Fundoskopie lassen sich Dilatationen und Tortuositas aller Zentralvenenäste und flammenförmige Blutungen darstellen. Cotton-Wool-Herde, Makula- und Papillenödem und eine ischämische Weißfärbung der Netzhaut sind teilweise vorhanden. Nach 6 - 12 Monaten klingen die akuten Befunde ab und es können Blutungen, Tortuositas der Venen, Sklerose, epiretinale Gliose und eine Makulatrophy zurückbleiben. Das chronische Makulaödem und die Atrophie sind die Hauptgründe für den Visusverlust (2).



Abbildung 7: Fundusbild eines retinalen Zentralvenenverschlusses.

Eine deutliche Abnahme der Kapillarperfusion und Kapillarverschlüsse sind Kennzeichen eines ischämischen Zentralvenenverschlusses. Es kommt zu einem plötzlichen starken Visusverlust (Fingerzählen oder schlechter). Die Prognose fällt durch die Ischämie schlecht aus. Nach 2 - 4 Monaten entsteht in etwa 50 % der Augen eine Rubeosis iridis mit einem hohen Risiko für ein Neovaskularisationsglaukom („Hunderttageglaukom“). Daher sollte bei jeder Kontrolle der Pupillenrand untersucht und der Kammerwinkel mittels Gonioskopie betrachtet werden. Am Fundus lassen sich schwere und ausgedehnte Befunde von Tortuositas, Venenschwellungen, Blutungen, Cotton-Wool-Herden und meist auch ein Papillenödem und eine Hyperämie nachweisen. Häufig kommt es auch zur Hyperplasie des RPE, einer Entstehung einer epiretinalen Membran und der Ausbildung eines chronischen zystoiden Makulaödems. Auch hier besteht das Risiko der Neovaskularisation, welches jedoch durch das Vorhandensein retinochoroidaler Kollateralvenen (optikoziliäre Shunts) deutlich reduziert wird. In der FA lassen sich ausgedehnte Areale ohne Kapillarperfusion, Anfärbungen der Gefäßwände mit Leckagen und eine stark verzögerte arteriovenöse Transitzeit feststellen. Auch hier dient das OCT zur Beurteilung des Makulaödems (2).

Die Therapie hängt von der Ischämie ab. Bei nicht-ischämischen Zentralvenenverschlüssen wird weniger aggressiv vorgegangen. Das Makulaödem wird mittels intravitrealer Implantation von VEGF-Hemmern oder Kortikosteroiden behandelt. Kommt es zur Neovaskularisation, wird eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt. Dabei werden 1500 - 2000 Herde in der Netzhautperipherie gesetzt, um den ischämischen Reiz zu reduzieren. Zusätzlich können zur Stabilisierung des Auges VEGF-Hemmer intravitreal appliziert werden (2).

1.7 Makulaödem im Rahmen einer Uveitis

1.7.1 Epidemiologie

Die Uveitis ist für 5 - 20 % der gesetzlich Blinden in den USA und Europa, und bis zu 25 % in den Entwicklungsländern, verantwortlich (31,32).

Um die Inzidenz und Prävalenz der Uveitis in Kalifornien zu untersuchen, wurden 6 Gemeinden mit insgesamt 731.898 Einwohnern untersucht. Während des Beobachtungszeitraums traten 382 Uveitis-Diagnosen auf, während 462 Fälle vor dem Zielzeitraum diagnostiziert wurden. Daraus ergab sich eine Inzidenz von 52,4/100.000 Personenjahren und eine Prävalenz von 115,3/100.000 Personen. Sowohl Inzidenz, als auch Prävalenz, unterschieden sich zwischen den verschiedenen Altersgruppen, wobei bei Kindern die niedrigsten und bei Erwachsenen ab 65 Jahren die höchsten Zahlen ermittelt worden sind (33).

Suhler EB et al. (34) untersuchten die Daten von 152.267 Patientinnen/Patienten in 6 Kriegsveteranen-Krankenhäuser in Oregon und Washington. Es ergab sich eine Inzidenz von 25,6/100.000 Personenjahren und eine Prävalenz von 69/100.000 Personen. Dabei war die häufigste Lokalisation die Uveitis anterior. Knapp die Hälfte der Fälle hatte eine idiopathische Ätiologie. Leukozyten Antigen B27 assoziierte Erkrankungen waren die häufigsten identifizierten Ursachen (34).

In einer anderen Studie wurde die Rate des Makulaödems bei Uveitis untersucht. Es wird häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern und vor allem bei chronischer und intermediärer Uveitis beobachtet. Es wurden 3 Arten von Makulaödem beschrieben, darunter das zystoide Makulaödem (80 %), das diffuse Makulaödem und die seröse Netzhautablösung. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Makulaödems bei Uveitis sind das Alter und ein chronischer oder intermediärer Verlauf der Uveitis (35).

1.7.2 Pathophysiologie

Die Uveitis ist eine Entzündung der Uvea (mittlere Augenhaut), die die Iris, den Ziliarkörper und die Choroidea betreffen kann. Es können auch benachbarte Strukturen wie die Netzhaut, der Sehnerv und die Sklera mitbetroffen sein.

Das Makulaödem gehört zu den häufigsten Gründen für einen Visusverlust bei Patientinnen/Patienten mit Uveitis. Es tritt dann auf, wenn das Gleichgewicht zwischen Zu- und Ausfluss verloren geht und die kompensatorischen Mechanismen versagen (36).

Das entzündliche Makulaödem entsteht durch einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Diese wird durch Tight-Junctions zwischen den Endothelzellen der nicht-fenestrierten Kapillaren und dem retinalen Pigmentepithel gebildet. Zu den Proteinen in den Tight-Junctions zählen Zonula occludens, Occludin und VE-Cadherin (Vaskulär-endotheliales Cadherin). Der Zusammenbruch kann durch verschiedene Faktoren, wie unter anderem dem VEGF zustande kommen, der von Müller-Zellen produziert wird, um die Angiogenese zu stimulieren. VEGF setzt eine Kaskade in Gang, welche zur Modulation der Expression und Adhäsion von VE-Cadherin und Occludin führt, wodurch es zu einem Abbau von Tight-Junctions kommt. Durch proinflammatorische Zytokine und von Leukozyten sezernierten Metalloproteinasen induzierte Occludin- und Cadherinphosphorylierung fördert die Leukozytenwanderung durch intakte Kapillarwände in das umgebende Körpergewebe. Neben VEGF tragen auch pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1, TGF- β , Angiotensin II, Adenosin, Histamin und Glucose zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke bei (37,38). Die Müllerzellen stellen Verbindungen zwischen den verschiedenen retinalen Zellschichten her und halten die Homöostase durch Aquaporine und Kaliumkanäle aufrecht. Durch eine Veränderung im Kaliumtransport kommt es zu neuronaler Übererregbarkeit und Ausbildung von Ödemen (39).

Die Ätiologie hängt vom Alter, Geschlecht und dem Immunsystem der Patientin/des Patienten ab. Weiters können intra- und periokuläre Symptome, Fluorescein- und Indocyaningrünangiografie und systemische Befunde ausschlaggebend sein. Hauptursachen vor dem fünften Lebensjahr sind Infektionen mit Toxoplasmose, systemische Entzündungen (idiopathische juvenile Arthritis) und Neoplasien, wie Leukämie und Retinoblastom. Toxoplasmose, Herpes, Sarkoidose, Spondylarthropathien, Morbus Behcet, Multiple Sklerose und verschiedene Bindegewebserkrankungen zählen zu den wichtigsten Ätiologien im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter. Bei älteren Patientinnen/Patienten sind Netzhautinfektionen, Neoplasien (Lymphom), Sarkoidose und Irvine-Gass-Syndrom ursächlich (39).

1.7.3 Klinik

Die Uveitis kann anatomisch nach den betroffenen Strukturen eingeteilt werden. Bei der anterioren (vorderen) Uveitis ist hauptsächlich die Vorderkammer betroffen (Iritis, Zyklitis oder Iridozyklitis). Die intermediäre Uveitis betrifft vor allem den Glaskörper und die Pars plana (Pars planitis). Ist die Netzhaut und/oder Aderhaut betroffen, wird von einer posterioren Uveitis gesprochen. Betrifft die Entzündung die gesamte Uvea, wird dies als Panuveitis bezeichnet. Neben der anatomischen Einteilung wird die Uveitis auch nach der Ursache, infektiös/nicht infektiös, und dem zeitlichen Verlauf akut/rezidivierend/chronisch eingeteilt (2).

Am häufigsten kommt die Uveitis anterior (in Form der Iridozyklitis) vor. Dabei ist diese häufig immunologisch bedingt, weshalb bei jedem Verdacht eine internistische oder kinderärztliche Abklärung erfolgen muss. Bei Kindern liegt häufig eine juvenile idiopathische Oligoarthritis, bei Erwachsenen der M. Bechterew, Entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa), Sarkoidose, M. Behcet, M. Reiter oder interstielle Nephritis zugrunde. Zu den häufigsten infektiösen Ursachen zählen Borreliose, Syphilis, Tuberkulose, Lepra, Leptospirose und Herpes simplex (auch CMV und VZV). Neben diesen immunologischen und infektiösen Ursachen kann es auch im Rahmen einer hypermaternen Katarakt (Reaktion auf Linseneiweiß) und sympathischen Ophthalmie (perforierendes Trauma eines Auges führt zur autoantigene Uveitis des anderen Auges) zu einer Iridozyklitis kommen. Da es sich bei der Uveitis in vielen Fällen auch um systemische Erkrankungen handelt, ist eine gezielte Anamnese von großer Bedeutung. Dabei kann nach bekannten Vorerkrankungen oder neu aufgetretenen Symptomen gefragt werden (1).

Das klinische Bild der Iridozyklitis umfasst folgende Symptome: Starke Lichtscheu, tiefe bohrende oft pulsierende Augenschmerzen (nehmen beim Lesen oder hellem Licht zu), Tränenträufeln und Verlust der Sehschärfe durch Eiweiß im Kammerwasser und vorderen Glaskörper. Bei der Untersuchung lassen sich Befunde wie ziliare Injektionen, eine Reizmiosis (enge Pupille und träge Pupillenreaktion), Farbveränderung der Iris, Eiweißablagerungen auf der Hornhau rückfläche, Tyndall-Effekt, hintere Synechien (verkleben der Iris mit der Linse), Pseudoptosis (entzündlich bedingtes Herabhängen des Oberlids),

Linsentrübungen, Hypopyon (Eiteransammlung in der Vorderkammer) und Veränderungen des Augeninnendrucks erheben. Die Therapie hängt von der Ursache ab. Neben der systemischen internistischen Therapie werden von ophthalmologischer Seite aus oft Kortikosteroid-Augentropfen (Dexamethason oder Prednisolon) zur Entzündungshemmung (nur kurzfristig) und pupillenerweiternde Medikamente (Atropin, Scopolamin oder Phenylephrin) zur Sprengung von hinteren Synechien und Ruhigstellung des Ziliarkörpers und der Pupille verabreicht. Zu der lokalen Therapie können Kortikosteroide auch subkonjunktival oder systemisch verabreicht werden (1).

Die intermediäre Uveitis ist eine Entzündung der Pars plana und des mittleren Glaskörpers. Sie betrifft meist junge Erwachsene, wobei die Ursache meist nicht gefunden werden kann. Manche Patientinnen/Patienten erkranken später an einer Sarkoidose oder Multiplen Sklerose. Bei der intermediären Uveitis treten keine Schmerzen auf, die Sehstörungen entstehen durch Glaskörpertrübungen, das Auge wirkt blass und die Vorderkammer ist meist reizfrei. Der Glaskörper ist meist dicht mit weißlichen Schlieren infiltriert, wobei sich im Bereich der Pars Plana weißliche Ablagerungen, sogenannte Schneebälle oder Schneewehen, nachweisen lassen. Weiters kommt es häufig zu einer Papillenschwellung und zu einem zystoiden Makulaödem. Andere Folgen umfassen eine bandförmige Keratopathie, eine Katarakt und ein Sekundärglaukom. Bei der Therapie werden Kortikosteroide subkonjunktival/systemisch verabreicht. Spricht die Uveitis nicht auf die Therapie an, kann eine Vitrektomie oder Kryoverödung der peripheren Netzhaut durchgeführt werden (1).

Die posteriore Uveitis (hintere Uveitis) kann die Aderhaut allein betreffen, dann spricht man von einer Chorioiditis. Meist liegt jedoch eine Chorioretinitis, eine Entzündung von Netz- und Aderhaut, vor. Auch hier können infektiöse Ursachen (Toxoplasmose, Herpesviren, Borreliose, Toxocara canis, Onkozerkose, Histoplasmose) von autoimmunologischer Ätiologie (z. B. Sarkoidose) unterschieden werden. Bei den White-dot-Syndromen handelt es sich um autoimmunologische Erkrankungen, die in der Regel keine systemische Manifestation aufweisen. Dazu zählen die Akute multifokale plakoide Pigmentepitheliopathie (AMPPE), das Multiple white evanescent Dot Syndrom

(MEWDS), das Vogt-Koyonagi-Harada (VKH)-Syndrom und die sympathische Ophthalmie (1).

Die Aderhaut enthält keine sensiblen Nerven, daher sind Entzündungen in diesem Bereich schmerzfrei. Schmerzen treten auf, wenn die Entzündung auf den Ziliarkörper übergreift, oder der Augeninnendruck ansteigt. Eine hintere Uveitis muss nicht immer mit Sehstörungen einhergehen. Es hängt davon ab, wo sich der Entzündungsherd befindet. Liegt dieser peripher, können selbst große Herde unbemerkt bleiben. Bei einem winzigen Entzündungsherd im Bereich der Makula kommt es jedoch zu drastischen Sehstörungen. Weiters können auch Glaskörpertrübungen mit diffuser Sehverschlechterung auftreten. Ophthalmoskopisch stellen sich die Entzündungsherde als weiß-gelbliche unscharf begrenzte Herde dar. Nach Abklingen der Entzündung entstehen Narben, da auch das retinale Pigmentepithel zerstört wird. Die Therapie der infektiösen Uveitis hängt vom Erreger ab. Bei immunologischen Ursachen werden Steroide systemisch verabreicht (1).

Ist die gesamte Uvea von einer Entzündung betroffen, spricht man von einer Panuveitis. Diese kann im Rahmen einer Endophthalmitis, einer eitrigen Entzündung des gesamten Augapfels, bei Sympathischer Ophthalmie, Borreliose, Sarkoidose, Tuberkulose und M. Behcet auftreten (1).

1.8 Irvine-Gass-Hruby Syndrom

Beim Irvine-Gass-Hruby-Syndrom handelt es sich um ein zystoides Makulaödem, welches meistens 3 Monate, aber auch Jahre, nach einem operativen Eingriff am Auge, wie zum Beispiel einer Katarakt oder Vitrektomie, auftreten kann. Dabei kommt es zu einer Entzündung im vorderen Augenabschnitt, bei dem Entzündungsmediatoren durch den Cloquet-Kanal in den hinteren Augenabschnitt gelangen und ein zystoides Makulaödem hervorrufen. Früher wurden bei Kataraktoperationen intrakapsuläre Verfahren angewendet, bei denen es bei circa 2 % zu einem irreversiblen zystoiden Makulaödem kam. Heutzutage wird mittels extrakapsulärer Technik mit Phakoemulsifikation operiert, bei dem das Irvine-Gass-Syndrom wesentlich seltener auftritt. Kommt es im Rahmen eines extrakapsulären

Verfahrens zu einer Kapselruptur, steigt das Risiko ein Irvine-Gass-Hruby-Syndrom zu entwickeln. Behandelt wird mit lokalen Prostaglandinsynthesehemmern, subkonjunktivalen Steroidinjektionen oder intravitrealen Injektionen (1,40,41).

1.9 IVOM (Intravitreale operative Medikamenteneingabe)

1.9.1 Ablauf

Die intravitreale Injektion wird in einem dafür adäquat ausgestatteten Eingriffs- oder Behandlungsraum unter streng sterilen Bedingungen durchgeführt. Alle Patientinnen/Patienten werden vorher, im Rahmen der ambulanten Untersuchung über den Eingriff, sowie über die möglichen Komplikationen und Alternativen aufgeklärt. Name, Indikation, Medikament und das zu behandelnde Auge werden vor dem Eingriff nochmals überprüft. Die Injektion erfolgt grundsätzlich immer nur an einem Auge, nur in Ausnahmefällen wird eine bilaterale Injektion durchgeführt. Das Auge wird mittels Tropfanästhesie betäubt und mit Povidon-Iod 5 % (Chlorhexidin bei Iodallergie) über 3 Minuten desinfiziert. Neben der Augenoberfläche muss auch die umliegende Haut, Lider und Wimpern mit Povidon-Iod 5 - 10 % desinfiziert werden. Der Kopf der Patientin/des Patienten wird steril abgedeckt und ein steriles Spekulum eingesetzt. Als Injektionsort wird meist der inferotemporale (unten-außen) Quadrant gewählt. Dies entspricht ungefähr 8 Uhr am rechten und 4 Uhr am linken Auge. Injiziert wird 3,5 – 4 mm hinter dem Limbus, im Bereich der Pars Plana, welche gefäßarm ist und einen sicheren operativen Zugang ohne Gefahr einer Netzhautablösung gewährleistet (42).

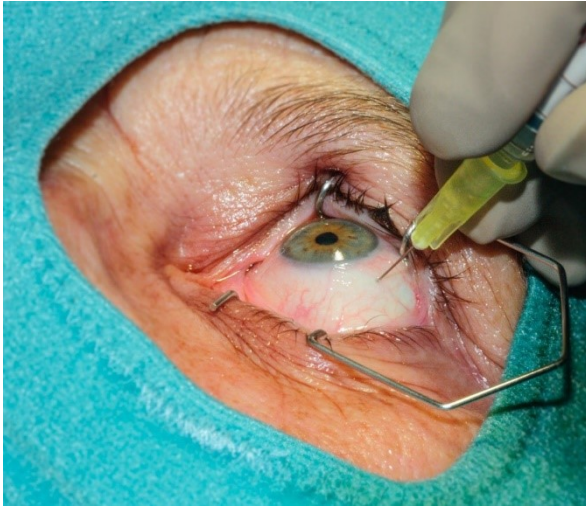


Abbildung 8: Durchführung einer intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM).

1.9.2 Medikamente

Anti-VEGF-Präparate

Die Angiogenese (Gefäßneubildung) wird durch verschiedene Systeme geregelt, die sowohl in der normalen Gewebefunktion als auch bei pathologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Der vaskular endothelial growth factor (VEGF) und das Rezeptorsystem (VEGFR) zählen zu den wirksamsten Systemen in der Angiogenese. Es gibt verschieden Isoformen des VEGF, die durch alternatives Spleißen erzeugt werden. Diese Gefäßneubildung ist für die Entwicklung des Embryos lebensnotwendig und spielt bei Wundheilungen, Regenerationen, Entzündungen und auch bei Tumorerkrankungen eine Rolle. Mittels Anti-VEGF-Präparaten ist es möglich, diese Systeme zu beeinflussen und rheumatologische, Tumor und Augenerkrankungen zu behandeln. Zu den Anti-VEGF-Präparaten in der Augenheilkunde zählen Bevacizumab (Avastin[®]), Ranibizumab (Lucentis[®]) und Aflibercept (Eylea[®]) (43). Im Rahmen dieser Arbeit werden Avastin[®] und Eylea[®] besprochen, da diese Arzneimittel an der Univ.-Augenklinik Graz am häufigsten verabreicht werden. Zu den Hauptindikationen dieser Medikamente zählen die feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD), das diabetische Makulaödem und das Makulaödem im Rahmen einer Uveitis oder eines retinalen Venenverschlusses.

Steroide

Steroide gehören zu der wichtigsten Medikamentengruppe bei entzündlichen Augenerkrankungen, da sie die Neutrophilen Transmigration und die Zytokinproduktion verringern. Durch die Injektion von intravitrealen Steroiden in den Glaskörper können hohe Dosen direkt im Auge freigesetzt werden, welche die Gefäßdurchlässigkeit während Entzündungen verringern. Die systemischen Auswirkungen der Steroide werden so gering wie möglich gehalten (44). Zu den intravitrealen Steroiden, die an der Univ.-Augenklinik Graz verabreicht werden, zählen Triamcinolon und Dexamethason.

1.9.2.1 Avastin® (Bevacizumab)

Avastin® ist ein monoklonaler Immunglobulin-Antikörper und wurde ursprünglich als ein Antitumormittel entwickelt, um die Angiogenese und Progression der Erkrankung zu verhindern. Trotz den zahlreichen Studien, die die vergleichbaren Ergebnisse in Bezug auf die Sehschärfe und zentrale Netzhautdicke zeigten, wird dieser monoklonale Immunglobulin-Antikörper in der Augenheilkunde off-label verwendet.

Avastin® bindet alle aktiven Formen des VEGF-A und unterdrückt somit das Wachstum und die Neubildung von Gefäßen, außerdem besitzt es auch eine stabilisierende Wirkung auf vorhandene Gefäße. Die Halbwertszeit wird auf 20 Tage geschätzt, wobei es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt (45).

Die therapeutische Wirksamkeit von Avastin® wurde bei der neovaskulären AMD, der Neovaskularisation bei proliferativer diabetischer Retinopathie, dem diabetischen Makulaödem, einem retinalen Venenverschluss und bei der Frühgeborenenretinopathie gezeigt (45-49).

Komplikationen

Im Rahmen einer Internet-Befragung von 70 Zentren aus 12 Ländern wurden 7.113 Injektionen von 5.228 Patientinnen/Patienten erhoben. Aufgetretene Komplikationen waren Hornhauterosionen, Linsenverletzung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Uveitis, Kataraktprogression, akuter Visus-Verlust,

Zentralarterienverschluss, subretinale Hämorrhagien, Pigmentepithelrisse, Blutdruckerhöhungen, transitorische ischämische Attacken, zerebrovaskuläre Ereignisse und Tod. Keine dieser Komplikationen trat öfters als 0,21 % auf (50).

Die Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) untersuchte in einer 12-monatigen Studie die Sicherheit von Avastin®. Bei 1,5 % der Patientinnen/Patienten wurden systemische Nebenwirkungen erfasst. Diese umfassten 0,59 % Fälle mit Blutdruckerhöhungen, 0,5 % zerebrovaskuläre Ereignisse, 0,4 % Myokardinfarkte, 0,17 % Iliacalarterienaneurysmen, 0,17 % Zehenamputationen und 0,4 % Tode. Zu den okulären Komplikationen zählten 0,16 % bakterielle Endophthalmitiden, 0,16 % Traktionsamotios, 0,09 % Uveitiden und 0,02 % rhegmatogener Netzhautablösung und Glaskörperblutung (51).

1.9.2.2 Eylea® (Aflibercept)

Eylea® bindet als rekombinantes Fusionsprotein VEGF-A, VEGF-B und Placental Growth Factor (PGF) und unterdrückt somit die Gefäßneubildung. Die Standarddosis beträgt 2 mg (42).

Die Indikationen für Eylea® umfassen die feuchte (neovaskuläre) AMD, das Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses, das diabetische Makulaödem und die diabetische Retinopathie. Kontraindikationen sind okuläre oder periokuläre Infektionen, aktive intraokuläre Entzündungen und eine bekannte Hypersensitivität gegenüber Eylea® (52).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen und Komplikationen von Eylea® zählen konjunktivale Blutungen, Augenschmerzen, Augendruckanstieg, Endophthalmitis, Netzhautablösungen, eine Kataraktprogression, Glaskörperabhebung, Hornhautepitheldefekte, Glaskörpertrübungen, intraokuläre Entzündungen sowie Augenlid und Hornhautödeme (52).

1.9.2.3 Triamcinolonacetonid/Triesence®

Triamcinolon ist ein synthetisches Steroid und hat eine immunsuppressive, antiphlogistische, antiproliferative und antiexsudative Wirkung. Triamcinolon wird für das sekundäre Makulaödem bei Diabetes mellitus, retinalem Venenverschluss und Uveitis verwendet. Durch orale Gabe können keine therapeutischen Dosen zum hinteren Augenabschnitt gelangen, deshalb wird Triamcinolon direkt in den Glaskörper injiziert. Dadurch werden hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen erreicht, ohne wesentliche systemische Nebenwirkungen hervorzurufen. Verwendet wird eine kristalline Suspension, hydrophobes Triamcinolonacetonid, um eine Depotwirkung über einen längeren Zeitraum (Halbwertszeit von 18,6 Tagen) zu erzielen. Die Kristalle konnten ophthalmologisch noch 12 Wochen lang nachgewiesen werden (53).

Komplikationen

Im Rahmen einer Studie von Jaissle G.B. et al. (53) wurden die möglichen Komplikationen von intravitrealem Triamcinolon zusammengefasst. Dazu zählen das Kortikosteroidglaukom, ein kataraktogener Effekt, eine mögliche Toxizität, die mit einer Pseudoendophthalmitis einhergehen kann, kristalline Triamcinolonablagerungen, infektiöse Endophthalmitis, Cytomegalievirusreaktivierung, Retinopathia centralis serosa, konjunktivale Ulzeration, ein Gefäßverschluss durch die postoperative Druckerhöhung, in Einzelfällen Netzhautablösungen und Glaskörperblutungen und allergische Reaktionen. Mit einem Augeninnendruckanstieg reagieren circa ein Drittel der Bevölkerung, sogenannte Steroidresponder (54). Diese Tensionserhöhung tritt meist nach 1-2 Monaten auf. Unter Steroiden kommt es zu einer Progression der Katarakt. Typisch dafür ist eine irreversible hintere subkapsuläre Trübung. Es wurden jedoch auch Rinden und Kerntrübungen nach intravitrealem Triamcinolon beobachtet (55,56). Die erhöhte Toxizität von intravitrealem Triamcinolon und einer damit verbundenen Pseudoendophthalmitis (sterile Endophthalmitis), einer sterilen intraokulären Entzündung, scheint auf die Konservierungsmittel (z. B. Benzylalkohol) zurückzuführen zu sein. Daher wird empfohlen diese vor der

Applikation aufzureinigen. Wie bei jedem intraokulären Eingriff kann es zu einer Endophthalmitis, einer infektiösen Entzündung im inneren des Auges kommen (53).

1.9.2.4 Ozurdex® (Dexamethason)

Das intravitreale Dexamethason-Implantat Ozurdex® enthält konservierungsmittelfreies Dexamethason in einem biologisch abbaubaren Copolymer von Polymilchsäure-Co-Glykolsäure, welches nur in Kohlendioxid und Wasser zerfällt. Das Dexamethason Implantat (0,7 mg) ist für das Makulaödem bei der diabetischen Retinopathie, Zentral- und Astvenenverschlüsse und bei nicht-infektiöser Uveitis etabliert. Dexamethason unterscheidet sich in seiner Pharmakokinetik und Dynamik von den anderen intravitrealen Kortikosteroiden durch seine höhere Affinität zum Glukokortikoid-Rezeptor und der stärkeren anti-inflammatorischen Aktivität (57). Es ist in der Lage sowohl intrazelluläre als auch extrazelluläre Ödeme zu reduzieren. Weiters unterdrückt Dexamethason Makrophagen, Lymphokine, Gefäßwachstumsfaktoren (z. B. VEGF) und andere inflammatorische Mediatoren (58). Durch die reduzierte Anzahl an intravitrealen Injektionen im Vergleich zu anderen Kortikosteroiden und Anti-VEGF-Präparaten lässt sich auch die Komplikationsrate der Injektionen reduzieren (57).

Komplikationen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Ozurdex® zählen ein erhöhter intraokulärer Druck, konjunktivale bzw. Glaskörperblutungen, Augenschmerzen, Kataraktbildung, Endophthalmitis und Netzhautablösungen (59).

1.10 Endophthalmitis

Die Endophthalmitis ist eine Entzündung im inneren des Auges, die durch mikrobielle oder immunologische Ursachen ausgelöst wird und akut oder chronisch verlaufen kann. Grundsätzlich ist jede Entzündung im Augeninneren eine Endophthalmitis, jedoch sprechen Kliniker meist von einer Endophthalmitis, wenn

es sich um eine mikrobielle Entzündung handelt. Entstehen kann diese intraokuläre Entzündung aufgrund von perforierenden Bulbusträumen, bei intraokulären Eingriffen und auch durch endogene Streuung, die meist bei immunsupprimierten Patientinnen/Patienten, bei intravenösem Drogenabusus und bei Patientinnen/Patienten mit Dauerkatheter auftritt (60).

1.10.1 Epidemiologie

Um die Endophthalmitisrate und das Spektrum der damit verbundenen Erreger zu untersuchen, führten McCannel CA et al. (61) eine Metaanalyse durch. Dabei durchsuchten Sie die U.S. Literatur von 2005 bis 2009 und verglichen das Erregerspektrum zwischen Endophthalmitis nach intravitrealen Injektionen und nach anderen intraokulären Eingriffen. Dabei kamen Sie auf eine Endophthalmitisrate von 0,049 % (52 Fälle unter 105.536 Injektionen) nach intravitrealen Injektionen. Bei 50 von 52 Endophthalmitisfällen wurde eine Kultur entnommen, dabei waren 24 (48,0 %) negativ und 26 (52 %) positiv auf ein Erregerwachstum. Von diesen 26 Fällen waren 17 (65,4 %) Coagulase-negative Staphylokokken, 8 Fälle von Streptokokken (30,8 %) und 1 Fall Bacillus cereus (3,8 %) (61).

In der Metaanalyse von Fileta J. et al. (62) wurden 197 Fälle von Endophthalmitis nach 350.535 intravitrealen Anti-VEGF Injektionen (0,056 %) ermittelt. Dabei handelte es sich in 38,24 % um Coagulase-negative Staphylokokken und in 29,41 % um Streptokokken. Streptokokken-Endophthalmitiden zeigten ein schlechteres Outcome als die Coagulase-negative Staphylokokken und die Kultur negativen Endophthalmitiden (62).

Bei Merani R. et al. (63) ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,028 % (144/510.396). Dabei handelte es sich um eine Studie, bei der 20 retrospektive Anti-VEGF Studien mit mindestens 10.000 Injektionen eingeschlossen worden sind. Dabei wurde durch mehrere eingeschlossenen Studien gezeigt, dass sich prä- oder postoperative topische Antibiotika nicht als wirksam erwiesen haben die Endophthalmitisrate zu verringern, jedoch bestehe das Risiko, virulentere Keime zu selektieren (63).

1.10.2 Klinik

Charakteristisch für die akute Endophthalmitis ist ein Augenschmerz, der kaum auf Analgetika anspricht, eine Rötung und ein drastischer Sehverlust. Die mykotische Endophthalmitis verläuft subakut und geht mit einem langsamen progressiven Sehverlust einher. Erst nach Tagen bis Wochen entstehen starke Augenschmerzen. Einen wesentlich milderen Verlauf zeigt die chronische Endophthalmitis, deren Sehverlust oftmals nicht so fulminant ausfällt. Klinisch lassen sich bei der akuten Endophthalmitis je nach Schweregrad folgende Befunde erheben: Lidschwellung, Chemosis, konjunktivale Gefäßinjektion, Hornhauttrübung, Hypopyon, schwere Glaskörperentzündung und Debris mit Verlust des Fundus-Rotreflexes und häufig tritt auch ein relativer afferenter Pupillendefekt auf. Ist der Einblick an der Spaltlampe nicht mehr gegeben, kann das Ausmaß der Glaskörperbeteiligung mit Ultraschall ermittelt werden. Bei der chronischen Endophthalmitis fällt häufig eine mäßige ziliare und konjunktivale Injektion auf. Mittels Spaltlampe lassen sich Entzündungszellen im Glaskörper nachweisen. Von einer verzögerten (postoperativen) Endophthalmitis (late-onset Endophthalmitis) spricht man, wenn die Endophthalmitis bei Erregern geringer Virulenz sich 4 Wochen postoperativ bis Jahre nach einem intraokulären Eingriff manifestiert. Generell sollte bei einer Endophthalmitis ein Erregernachweis mittels Bindehautabstrich, einer mikrobiologischen Untersuchung von Glaskörpermaterial und eine Blutkultur bei Sepsisverdacht durchgeführt werden. Kommt es zu keinem Keimwachstum, schließt es eine mikrobielle Genese nicht aus, da der klinische Befund entscheidend ist (60,64).



Abbildung 9: Klinisches Bild einer Endophthalmitis.

Therapiert wird mit intravitrealen Antibiotika, die sofort nach der entnommenen Kulturprobe appliziert werden. Die hauptsächlich verwendeten Antibiotika sind Ceftazidim (gegen gramnegative Keime) und Vancomycin (gegen grampositive Kokken). Bei Penicillinallergie kann anstatt von Ceftazidim Amikacin verwendet werden, welches jedoch retinotoxisch ist. Subkonjunktivale und lokale Antibiotika sind von begrenztem Nutzen. Oral verabreichte Antibiotika wie Fluorchinolone und Moxifloxacin oder Clarithromycin können hilfreich sein. Ist eine Pilzgenese ausgeschlossen, können orale Glukokortikoide (Prednisolon 1 mg/kg/d) verabreicht werden, um den Entzündungsprozess einzugrenzen. Bei Kontraindikationen zur systemischen Therapie können Dexamethason oder Triamcinolon periokulär appliziert werden. Zusätzlich werden Dexamethason und ein Mydriatikum (z. B. Atropin) lokal verabreicht. Weiters ist eine Pars-Plana-Vitrektomie bei Patientinnen/Patienten mit Endophthalmitis bedingter stark eingeschränkter Sehschärfe indiziert (64).

1.10.3 Prognose

Die Prognose hängt maßgeblich von der Virulenz der Erreger und dem Zeitpunkt der Therapie ab. Bei hochvirulenten Keimen (z. B. Pseudomonaden) und spätem Therapiebeginn, ist die Visusprognose sehr schlecht (60).

Dossarps et al. (65) untersuchten das Outcome nach Endophthalmitis durch intravitreale Injektionen. Dabei wurden in 91,3 % der positiven Kulturen Gram-positive Bakterien nachgewiesen, darunter zu 78,3 % Coagulase-negative Staphylokokken. Kultur positive und negative Endophthalmitiden ließen sich weder durch das klinische Bild noch durch den Zeitraum zwischen Injektion und dem Auftreten der Symptome unterscheiden. Nach 3 Monaten verbesserte sich der Visus signifikant im Vergleich zum Beginn der Therapie. Bei 39 von 60 (65 %) Patientinnen/Patienten war der Visus nach 3 Monaten jedoch schlechter als vor dem Auftreten der Infektion ($p < .001$). Nach 3 Monaten wurde bei 4 Patientinnen/Patienten ein Visus von Fingerzählen und bei 2 ein Visus von Lichtwahrnehmung festgestellt (65).

Im Rahmen einer anderen Studie erreichten 15 von 23 Patientinnen/Patienten nach 3 Monaten und weitere 3 nach 6 Monaten (damit 78 % aller Patientinnen/Patienten) wieder ihren Ausgangsvisus (± 2 Zeilen). Die restlichen 5 Patientinnen/Patienten erreichten nur mehr einen Visus von Lichtwahrnehmung (1x), Fingerzählen (2x) und 20/100 (2x) (66).

Bei 12 aufgetretenen Endophthalmitiden handelte es sich in 7 von 12 Fällen (58,33 %) um Kultur positive und in 5 von 12 (41,67 %) um Kultur negative Endophthalmitiden. Nach der Therapie erreichten 3 der 7 Kultur positiven Patientinnen/Patienten einen Visus von 20/100 oder besser, 4 Patientinnen/Patienten jedoch einen Visus von Handbewegungen oder schlechter. 5 Fälle waren Streptokokken positiv, davon erreichten 4 der 5 Patientinnen/Patienten nur mehr einen Visus von Handbewegung oder schlechter. Bei 4 von 5 Patientinnen/Patienten mit negativer Kultur wurde ein Visus von 20/100 oder besser festgestellt (67).

2. Studie

2.1 Studienziel

Mit steigendem Alter der Bevölkerung steigt auch die Anzahl an Patientinnen/Patienten mit Netzhauterkrankungen. Dabei ist die Sehverschlechterung dann am größten, wenn die Makula der Netzhaut betroffen ist. Zu den häufigsten Erkrankungen der Makula zählen die altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem, das zystoide Makulaödem im Rahmen einer Uveitis und das Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu einem Makulaödem oder subretinalen Ergüssen, die mit intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) behandelt werden.

Eine seltene Komplikation nach IVOM, ist die Endophthalmitis, die zu irreversiblen Sehverlust führen kann.

Mit steigender Zahl der oben genannten Netzhauterkrankungen steigt auch die Anzahl an intravitrealen Injektionen und somit nimmt diese Komplikation immer mehr an Bedeutung zu. Seit 2016 wird an der Univ. Augenklinik Graz auf eine topische antibiotische Prophylaxe verzichtet, da internationale Studien gezeigt haben, dass die Endophthalmitisrate ohne topische antibiotische Prophylaxe nicht höher ausfällt als mit (63,68-70). Außerdem muss bedacht werden, dass es bei häufiger Verwendung von Antibiotika zur Entwicklung von Resistenzen kommen kann. Es gibt jedoch bislang keine Daten für die Endophthalmitisrate nach IVOM in Österreich.

Das Hauptziel unserer retrospektiven Studie ist es daher die Endophthalmitisrate nach IVOM an der Univ. Augenklinik Graz zu ermitteln. Weiters sollen die Unterschiede zwischen den Endophthalmitisraten mit und ohne postoperativer topischer antibiotischer Prophylaxe und den verschiedenen Medikamenten (Avastin®, Eylea®, Triesence®, Ozurdex®), dem Alter und Geschlecht als auch die Indikationen (z. B. altersbedingte Makuladegeneration, diabetisches Makulaödem usw.) zur IVOM ausgewertet werden.

2.2 Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurde eine retrospektive Datenanalyse aller Patientinnen/Patienten, die im Zeitraum von 2009 bis 2018 (10 Jahre) an der Univ. Augenklinik Graz eine Behandlung mit intravitrealer operativen Medikamenteneingabe (IVOM) erhielten, durchgeführt. Alle Patientinnen/Patienten, die eine Endophthalmitis im Zusammenhang mit einer IVOM entwickelten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung erfolgte mit dem auf FileMaker basierendem Dokumentationssystem Eyemed, welches derzeit an der Univ. Augenklinik Graz verwendet wird.

Patientinnen/Patienten, die eine IVOM in Kombination mit einem anderen intraokulären Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der Endophthalmitisdiagnose bekamen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden 21 Augen von 21 Patientinnen/Patienten mit der Diagnose einer Endophthalmitis nach IVOM ermittelt. Um schlussendlich auf die Endophthalmitisrate zu schließen, wurde auch die Gesamtzahl aller verabreichten IVOMs in diesen Jahren erhoben.

Die Hauptzielgröße war die Ermittlung der Endophthalmitisrate nach intravitrealen Injektionen in den letzten 10 Jahren an der Univ.-Augenklinik Graz und weiters die Analyse möglicher Korrelationen zu verschiedenen Medikamenten, postoperativer antibiotischer Prophylaxe, Unterschiede zwischen Alter, Geschlecht und Indikation zur IVOM. Außerdem wurde zwischen sterilen Endophthalmitiden, bei denen in der Kultur kein Keimnachweis festgestellt werden konnte, und nicht-sterilen (infektiösen) Endophthalmitiden mit Keimnachweis unterschieden.

Die Sehschärfe der Patientinnen/Patienten vor und nach der Endophthalmitisdiagnose wurde als weitere Nebenzielgröße erhoben. Dafür wurde der Visus am Tag der letzten IVOM und die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) im Zeitraum von 60 Tagen nach Endophthalmitisdiagnose ausgewertet. Der Ausgangsvisus der Patientinnen/Patienten wurde in 4 Gruppen (Gruppe 1: Visus \leq 0,05; Gruppe 2: $0,05 < \text{Visus} \leq 0,125$; Gruppe 3: $0,125 < \text{Visus} \leq 0,5$; Gruppe 4: Visus $> 0,5$) und der Endvisus in 2 Gruppen (Gruppe 1: gesetzliche Blindheit ($\leq 0,05$); Gruppe 2: keine Blindheit ($> 0,05$)) unterteilt.

Die Daten wurden in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) gesammelt und ausgewertet. Weiters wurde SPSS Statistics (IBM Corporation, Armonk, NY) für weitere statistische Berechnungen verwendet.

Um die Daten darzustellen wurden deskriptive Statistiken verwendet. Der Vergleich zwischen den Endophthalmitisraten der verschiedenen Medikamente wurde mittels Fischer-Exakt-Test berechnet. Die Injektionsanzahl pro Patientin/Patient, zwischen den Gruppen mit Endophthalmitis und ohne Endophthalmitis, wurde mittels U-Test auf die Homogenität überprüft.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als signifikant angesehen.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Patientinnen/Patienten

Im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2018 wurden 7.859 Patientinnen/Patienten mit intravitrealen Injektionen (IVOM) behandelt, wovon 21 Augen von 21 Patientinnen/Patienten eine Endophthalmitis entwickelten.

13 Patientinnen (62%) waren Frauen und 8 Patienten (38%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug $72,04 \pm 11,87$ Jahre, mit einer Altersspanne von 44 bis 96 Jahren und Median und Modus waren 72 Jahre.

Die Durchschnittsdauer bis zur Codierung der Diagnose Endophthalmitis betrug $4,23 \pm 3,99$ Tage, mit einer Spanne von 1 bis 17 Tage. Der Median betrug 3 Tage und der Modus 2 Tage.

Von den 21 Patientinnen/Patienten, die von einer Endophthalmitis betroffen waren, wurden 7 aufgrund einer altersbedingten Makuladegeneration (AMD), 3 aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), 5 aufgrund eines CMÖ-RVV und 6 Patientinnen/Patienten aufgrund sonstiger Erkrankungen, darunter Uveitis und Irvine-Gass-Hruby-Syndrom, behandelt.

Im Durchschnitt erhielten die 21 Patientinnen/Patienten $10,9 \pm 12,65$ intravitreale Injektionen, mit einer Spanne von 1 bis 43 Injektionen. Der Modus betrug 1 Injektion, der Median 6 Injektionen.

Von den 21 betroffenen Augen, waren 14 phake (67%), 7 pseudophake (33%) und 3 (14%) der Augen hatten eine Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) in der medizinischen Vorgeschichte. Weiters wurde untersucht, wie häufig die Diagnose Diabetes mellitus oder eine Autoimmunerkrankung bei den von einer Endophthalmitis betroffenen Patientinnen/Patienten auftrat. Ausgeschlossen wurden die Patientinnen/Patienten, die wegen eines DMÖs behandelt worden waren. Von den 18 Patientinnen/Patienten mit einer Endophthalmitis ohne DMÖ hatten 15 (83%) keinen und 3 (17%) einen Diabetes mellitus. 2 (9,5%) der 21 Patientinnen/Patienten hatten eine Autoimmunerkrankung, darunter 1 serumpositive chronische Polyarthrititis und 1 Hashimoto Thyreoiditis.

	MITTELWERT± STANDARDABWEICHUNG	SPANNE	MEDIAN	MODUS
ALTER (JAHRE)	72,04 ± 11,87	44 - 96	72	72
ENDOPHTHALMITIS - DIAGNOSE IN TAGEN NACH IVOM	4,23 ± 3,99	1 - 17	3	2
ANZAHL IVOMS	10,9 ± 12,65	1 - 43	6	1

Tabelle 1: Deskriptive Daten der Patientinnen/Patienten.

2.3.2 Intravitreale Injektionen

Im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2018 erhielten 7.859 Patientinnen/Patienten insgesamt 70.738 intravitreale Injektionen an der Univ. Augenklinik Graz. Von 01.01.2009 bis 22.04.2016 wurden 39.495 IVOMs (55,83%) mit einer postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe (ptaP) verabreicht. Weitere 31.243 Injektionen (44,17%) wurden im Zeitraum von 23.04.2016 bis 31.12.2018 ohne postoperative topische antibiotische Prophylaxe verabreicht.

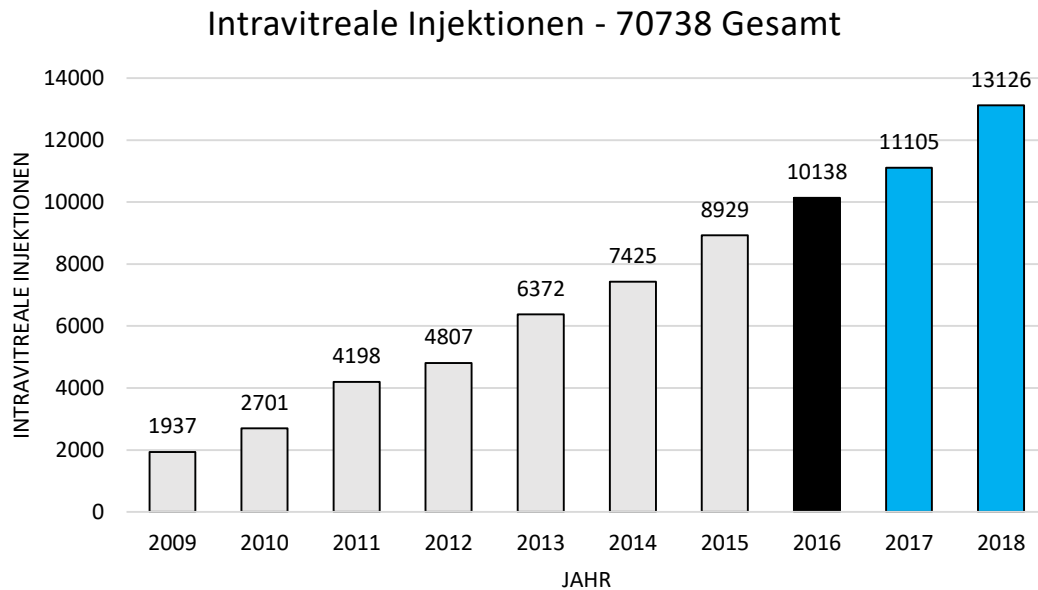


Abbildung 10: Intravitreale Injektionen pro Jahr. Grau = mit einer postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe (ptaP); Schwarz = teilweise ptaP; Blau: ohne ptaP.

Von den 70.738 intravitrealen Injektionen wurde Avastin® 56.590 (79,99%), Eylea® 11.186 (15,81%), Triamcinolonacetonid 205 (0,29%), Triesence® 783 (1,11%) und Ozurdex® 1.974 (2,8%) mal injiziert.

MEDIKAMENTE	POSTOPERATIVE AB (N=39.495)	OHNE POSTOPERATIVE AB (N=31.243)	GESAMT (N=70.738)
AVASTIN®	35.293 (62,37%)	21.297 (37,63%)	56.590
EYLEA®	2.537 (22,68%)	8.649 (77,32%)	11.186
TRIAMCINOLONACETONID	200 (97,56%)	5 (2,44%)	205
TRIESENCE®	563 (71,90%)	220 (28,1%)	783
OZURDEX®	902 (45,69%)	1.072 (54,31%)	1.974

Tabelle 2: Anzahl der IVOMs mit und ohne eine postoperative antibiotische Prophylaxe.

Die Indikationen, die zur intravitrealen operativen Medikamenteneingabe (IVOM) geführt haben, waren wie folgt verteilt: 41.006 (58%) Injektionen für die altersbezogene (feuchte) Makuladegeneration (AMD), 12.403 (17%) für das diabetische Makulaödem (DMÖ), 9.609 (14%) für zystoide Makulaödeme bei

retinalen Venenverschlüssen und 7.720 (11%) für sonstige Erkrankungen, darunter Irvine-Gass-Hruby-Syndrom und Uveitis.

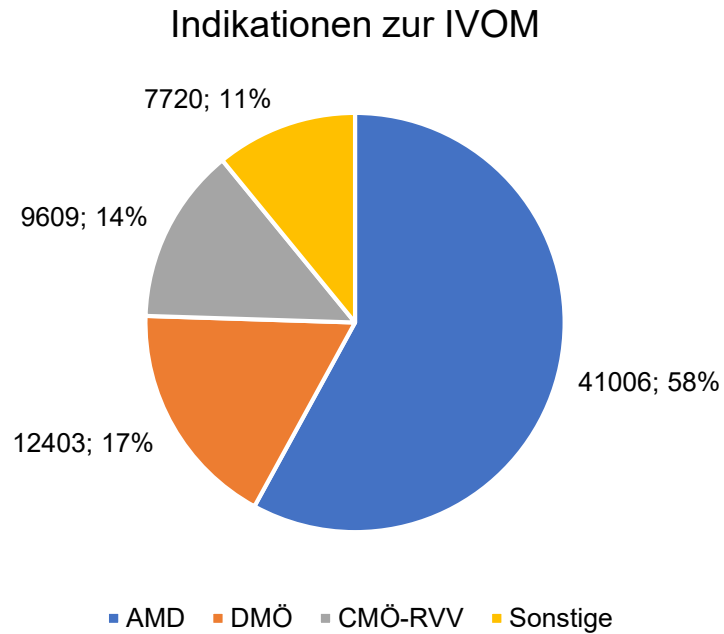


Abbildung 11: Anzahl der IVOMs pro Indikation. AMD= altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ= diabetisches Makulaödem; CMÖ-RVV=cystoides Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen.

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der IVOMs der verschiedenen Medikamente für die unterschiedlichen Indikationen dargestellt.

MEDIKAMENTE	AMD (N=41.006)	DMÖ (N=12.403)	CMÖ-RVV (N=9.609)	SONSTIGE (N=7.720)
AVASTIN®	35.246 (62,3%)	8.270 (14,6%)	7.538 (13,3%)	5.536 (9,8%)
EYLEA®	5.742 (51,3%)	2.778 (24,8%)	1.753 (15,7%)	913 (8,2%)
TRIAMCINOLONACETONID	2 (<1%)	86 (42%)	7 (3,4%)	110 (53,7%)
TRIESENCE®	6 (<1%)	285 (36,4%)	17 (2,2%)	475 (61,1%)
OZURDEX®	10 (<1%)	984 (49,8%)	294 (14,9%)	686 (34,8%)

Tabelle 3: Anzahl der IVOMs pro Medikament und Indikation. AMD= altersbedingte Makuladegeneration; DMÖ= diabetisches Makulaödem; CMÖ-RVV=cystoides Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen.

Im folgenden Boxplot wurde die Anzahl an IVOMs pro Patientin/Patient im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2018 in den Gruppen Endophthalmitis (n=21) und keine Endophthalmitis (n=7.874) verglichen.

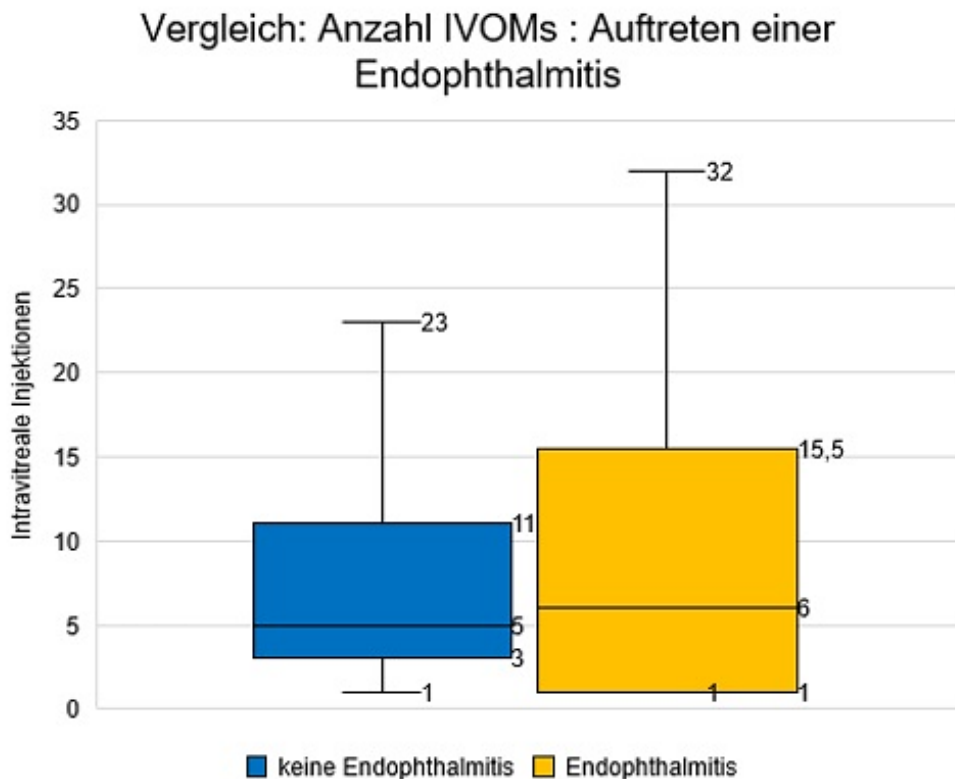


Abbildung 12: Vergleich: Anzahl IVOMs pro Patientin/Patient in den Gruppen „keine Endophthalmitis“ und „Endophthalmitis“.

Aufgrund der Übersichtlichkeit wurden die Ausreißer nicht dargestellt. Die wichtigsten Kennwerte in der Gruppe „keine Endophthalmitis“: Minimum 1 IVOM, Maximum ohne Ausreißer 23, Unteres Quartil 3, Median 5, Oberes Quartil 11.

Die wichtigsten Kennwerte in der Endophthalmitis Gruppe: Minimum 1 IVOM, Maximum ohne Ausreißer 32, Unteres Quartil 1, Median 6, Oberes Quartil 15,5.

Die Verteilung der IVOM-Anzahl ist über die Kategorien „Endophthalmitis“ und „keine Endophthalmitis“ identisch. (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,712$).

2.3.3 Endophthalmitisfälle

Im Zeitraum von 01.01.2009 bis 31.12.2018 wurden 21 Endophthalmitisfälle bei 21 Patientinnen/Patienten dokumentiert. Davon traten 13 Endophthalmitiden (62%) mit und 8 Endophthalmitiden (38%) ohne postoperativer topischer antibiotischer Prophylaxe auf.

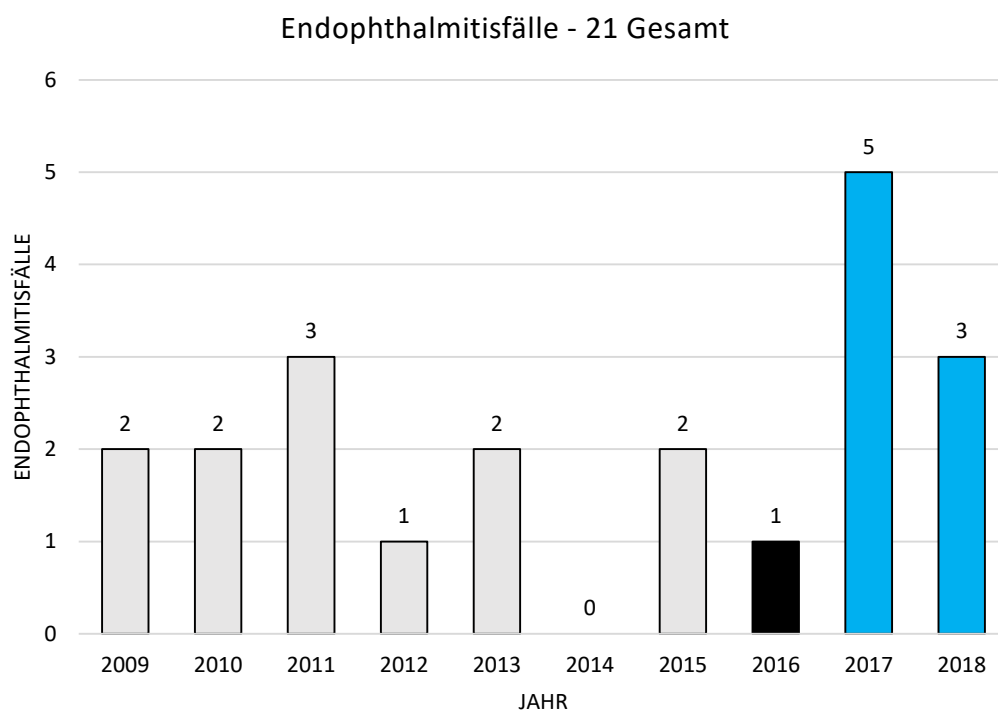


Abbildung 13: Endophthalmitiden pro Jahr. Grau = mit einer postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe (ptaP); Schwarz = teilweise ptaP; Blau: ohne ptaP.

Von den 21 Endophthalmitiden traten bei Avastin® 8 (38,1%), Eylea® 5 (23,8%), Triamcinolonacetonid 6 (28,6%), Triesence® 1 (4,8%) und Ozurdex® 1 (4,8%) auf. Auf die Indikationen bezogen traten 7 Endophthalmitisfälle bei AMD (33,33%), 3 bei DMÖ (14,29%), 5 bei CMÖ-RVV (23,81%) und 6 bei sonstigen Erkrankungen (28,57%) auf.

Die Endophthalmitisfälle wurden in sterile und nicht-sterile Endophthalmitiden anhand eines Glaskörperpunktates und anschließender Kultur eingeteilt. Dabei traten 5 nicht-sterile (24%) und 16 sterile (76%) Endophthalmitiden auf. Von den 16 sterilen Endophthalmitiden traten 3 bei Avastin® (18,75%), 5 bei Eylea® (31,25%), 6 bei Triamcinolon (37,5%), 1 bei Triesence® (6,25%) und 1 bei Ozurdex® (6,25%) auf. Die 5 nicht-sterilen Endophthalmitiden traten bei Avastin® auf. Die Erreger waren in allen 5 Kulturen Koagulase negative Staphylokokken.

Medikamente	Sterile Endophthalmitis (n=16)			Nicht-sterile Endophthalmitis (n=5)			Endophthalmitiden Gesamt (n=21)
	Mit AB	Ohne AB	Gesamt	Mit AB	Ohne AB	Gesamt	
Avastin®	2	1	3	4	1	5	8
Eylea®	1	4	5	0	0	0	5
Triamcinolonacetonid	6	0	6	0	0	0	6
Triesence®	0	1	1	0	0	0	1
Ozurdex®	0	1	1	0	0	0	1
Gesamt	9	7	16	4	1	5	21

Tabelle 4: Anzahl der Endophthalmitiden pro Medikament, mit und ohne ptaP und steriler oder nicht-steriler Endophthalmitis.

2.3.4 Endophthalmitisrate

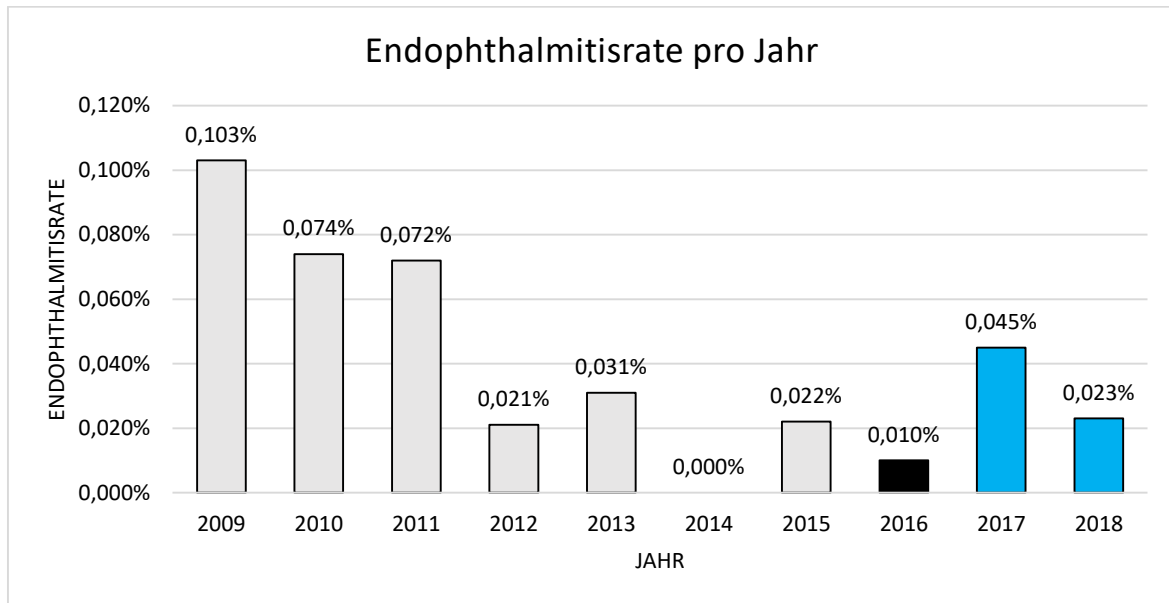


Abbildung 14: Endophthalmitisrate pro Jahr.

Die Endophthalmitis trat bei 21 Augen von 21 Patientinnen/Patienten auf. In der Gruppe mit der antibiotischen Prophylaxe erlitten 13 Patientinnen/Patienten (62%) und in der Gruppe ohne antibiotischer Prophylaxe 8 Patientinnen/Patienten (38%) diese Komplikation. Daraus ergibt sich gesamt eine Endophthalmitisrate von 0,030% (21/70.738), 0,033% (13/39.495) in der Gruppe mit antibiotischer Prophylaxe und 0,026% (8/31.243) in der Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe. Zwischen den Gruppen mit und ohne antibiotische Prophylaxe ergibt sich ein p-Wert von 0,575, damit gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Endophthalmitisrate bezogen auf die Gabe einer postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe. Es traten 5 infektiöse Endophthalmitiden bei 70.738 Injektionen auf.

Vergleicht man nur die Anti-VEGF-Präparate (Avastin® und Eylea®), ergibt sich eine Endophthalmitisrate von 0,019% (7/37.830) in der Gruppe mit antibiotischer Prophylaxe und 0,020% (6/29.946) ohne antibiotische Prophylaxe, wodurch sich ein p-Wert von 0,886 ergibt. Somit liegt auch hier kein signifikanter Unterschied vor.

Betrachtet man die Applikationen von Antibiotika nur für infektiöse Endophthalmitiden ergibt sich ein p-Wert von 0,656, womit auch hier kein signifikanter Unterschied vorliegt. Die 5 infektiösen Endophthalmitiden traten alle

bei Avastin® auf. Davon wurden 4/5 der infektiösen Endophthalmitiden in der Gruppe mit Antibiotika (35.289 Injektionen) und 1/5 in der Gruppe ohne Antibiotika (21.296) beobachtet.

Alle Medikamente	Intravitreale Injektionen	Endophthalmitisfälle	Endophthalmitisrate	p-Wert
Mit AB	39.495	13	0,033%	p=0,575
Ohne AB	31.243	8	0,026%	
Anti-VEGF				
Mit AB	37.830	7	0,019%	p=0,886
Ohne AB	29.946	6	0,020%	

Tabelle 5: Endophthalmitisrate mit und ohne eine postoperative topische antibiotische Prophylaxe.

Von den 21 Endophthalmitisfällen traten 8 Fälle bei Avastin® (38,1%), 5 bei Eylea® (23,8%), 6 bei Triamcinolonacetonid (28,6%), 1 bei Triesence® (4,8%) und 1 bei Ozurdex® (4,8%) auf. Dies ergibt eine Endophthalmitisrate von 0,014% (8/56.590) für Avastin®, 0,045% (5/11.186) für Eylea®, 2,927% (6/205) für Triamcinolonacetonid, 0,128% (1/783) für Triesence® und 0,051% (1/1.974) für Ozurdex®.

Für Anti-VEGF-Präparate (Avastin® + Eylea®) ergibt sich folglich eine Endophthalmitisrate von 0,019% (13/67.776) und 0,073% (2/2.757) für die Glukokortikoide (Triesence® + Ozurdex®). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (p= 0,115).

MEDIKAMENTE	ENDOPHTHALMITI DEN (N=21)	ENDOPHTHALMITIS RATE (GESAMT= 0.030%)	
AVASTIN®	8 (38,1%)	0,014% (8/56.590)	Anti-VEGF = 0,019% (13/67.776)
EYLEA®	5 (23,8%)	0,045% (5/11.186)	
TRIAMCINOLONACET ONID	6 (28,6%)	2,927% (6/205)	
TRIESENCE®	1 (4,8%)	0,128% (1/783)	Glukokortiko ide = 0,073% (2/2.757)
OZURDEX®	1 (4,8%)	0,051% (1/1.974)	

Tabelle 6: Endophthalmitiden und Endophthalmitisrate pro Medikament.

Eylea® weist verglichen mit Avastin® eine signifikant höhere Endophthalmitisrate auf (p=0,049).

Vergleicht man die Rate der sterilen Endophthalmitiden von Avastin® mit einer Rate von 0,0053% (3 Fälle in 56.590 Injektionen) mit Eylea® 0,045% (5 Fälle in 11.186 Injektionen) ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,004.

Vergleicht man Ozurdex® mit Triesence® ergibt sich ein p-Wert von 0,487 und damit keine Signifikanz. Triamcinolonacetoneid weist verglichen mit Avastin®, Eylea®, Triesence® und Ozurdex® eine signifikant höhere Endophthalmitisrate auf (p < 0,001).

Die Endophthalmitisrate für die unterschiedlichen Indikationen zur IVOM beträgt 0,017% für AMD, 0,024% für DMÖ, 0,052% für CMÖ-RVV und 0,078% für sonstige Erkrankungen.

2.3.5 Visus

Die Daten sind in der folgenden Tabelle und dem Diagramm zusammengefasst.

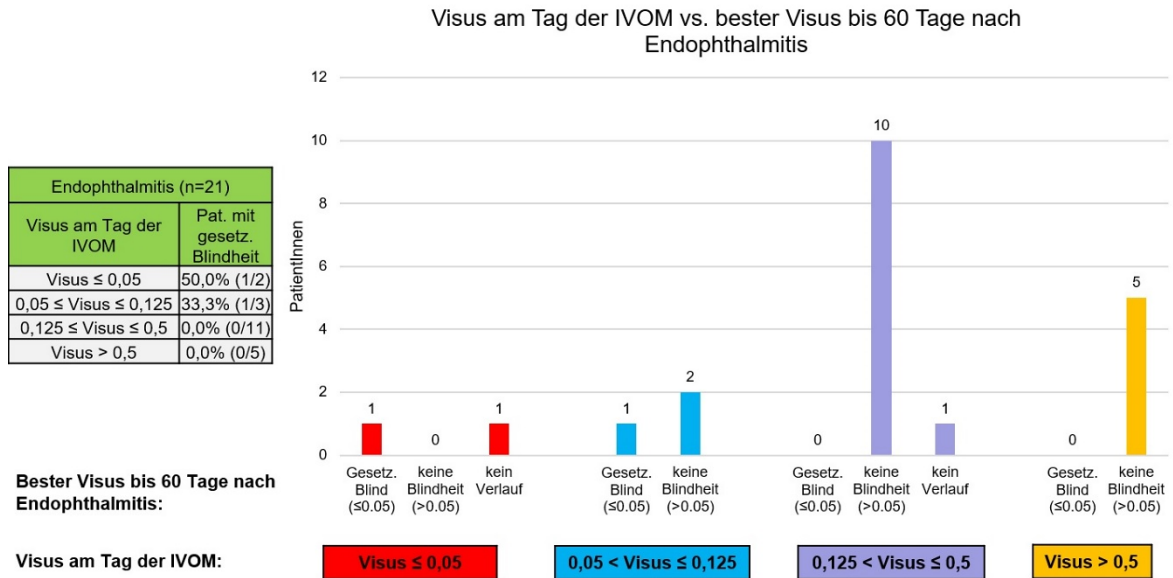


Abbildung 15: Visus vor und nach Endophthalmitisdiagnose.

Von den 5 nicht-sterilen (infektiösen) Endophthalmitiden, endeten 4 Augen in der Endvisusgruppe „keine Blindheit“. Bei 1 Auge gab es kein Follow-up. In der Gruppe der sterilen Endophthalmitiden (16 Fälle) endeten 13 Augen in der Visusgruppe „keine Blindheit“ und 2 Augen in der Gruppe „gesetzliche Blindheit“, wobei davon 1 Auge vor der Endophthalmitisdiagnose bereits einen Visus $< 0,05$ aufwies (gesetzliche Blindheit) und 1 weiteres Auge in der Gruppe mit einem Visus kleiner als $0,125$ und größer $0,05$ lag. Bei 1 Auge gab es keinen ausreichenden Verlauf.

11 Augen (52,38%) wiesen nach der Endophthalmitisdiagnose einen schlechteren Visus auf als vor der Diagnose. Bei 10 Augen (47,62%) wurde der Visus nicht schlechter (gleich oder besser). Von den 5 infektiösen Endophthalmitiden wurde bei 3 Augen ein schlechterer und bei 2 Augen kein schlechterer Visus festgestellt.

Diskussion

Die Anzahl an Patientinnen/Patienten, die IVOMs erhalten, steigt stetig an. Somit nehmen auch die möglichen Komplikationen immer mehr an Bedeutung zu. Eine der gefürchtetsten Komplikationen ist die Endophthalmitis. Diese tritt sehr selten auf, jedoch kommt es durch die hohe Anzahl an IVOMs immer wieder zum Auftreten dieser Entzündung. Da es trotz Therapie häufig zu einem starken Visusverlust kommt, ist es wichtig, die Endophthalmitisrate so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund wurden die verschiedenen Medikamente und eine postoperative antibiotische Prophylaxe in Bezug auf die Endophthalmitisrate verglichen.

Unsere retrospektive Studie ergab sehr niedrige Endophthalmitisraten nach intravitrealer operativer Medikamenteneingabe. Bei allen 70.738 Injektionen traten 21 Endophthalmitisfälle auf. Dies ergibt eine Rate von 0,030%, wobei hier nicht zwischen postoperativer antibiotischer Prophylaxe, dem applizierten Medikament oder nach steriler oder infektiöser Endophthalmitis unterschieden wird. Es ergaben sich Raten von 0,014% für Avastin®, 0,045% für Eylea®, 0,128% für Triesence®, 0,051% für Ozurdex® und 2,927% für Triamcinolonacetonid. Alle diagnostizierten Endophthalmitiden erhielten eine Vitrektomie und eine intraokuläre Antibiotikatherapie.

Baudin F et al. (71) führten eine landesweite Studie in Frankreich durch, die die Endophthalmitisrate nach 1.811.977 intravitrealen Injektionen untersuchten. Es ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,0245%, wobei 92,7% der Injektionen Anti-VEGF Präparate, 3,7% Kortikosteroide und 3,6% nicht identifiziert waren. Die Endophthalmitisraten in unserer Studie fallen ähnlich niedrig aus (0,030%).

McCannel CA et al. (61), Fileta J. et al (62) und Merani R. et al (63) führten Metaanalysen der Endophthalmitisraten der Anti-VEGF Präparate durch. Dabei ergaben sich Raten von 0,049% (52/105.536) (61), 0,056% (197/350.535) (62) und 0,028% (144/510.396) (63). In unserer retrospektiven Studie wurde eine ähnlich niedrige Endophthalmitisrate von 0,019% ermittelt, wobei sich diese Rate auf die Anti-VEGF Präparate Avastin® und Eylea® bezieht.

In unserer Studie wurde bei Anti-VEGF Präparaten eine Endophthalmitisrate von 0,014% für Avastin® und 0,045% für Eylea® ermittelt. Teilt man die Endophthalmitisrate bei den Anti-VEGF Präparaten in sterile und infektiöse (nicht-sterile) Endophthalmitis, ergeben sich für Avastin® Raten von 0,0089% für infektiöse Endophthalmitiden und 0,0053% für sterile Endophthalmitiden, sowie 0% für infektiöse Endophthalmitiden und 0,045% für sterile Endophthalmitiden bei Eylea®. Somit hat Avastin® eine signifikant höhere Rate an infektiösen Endophthalmitiden gegenüber Eylea® und Eylea® eine signifikant höhere Rate an sterilen Endophthalmitiden gegenüber Avastin®. Rayess N et al. (72) ermittelten eine Endophthalmitisrate von 0.039% (60 Fälle in 153.812 Injektionen) für Avastin® und 0.035% (14 Fälle in 40.356 Injektionen) für Eylea®. Die Raten in dieser Studie fallen ähnlich gering aus. Rayess N. et al. (72) ermittelten jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Endophthalmitisrate zwischen Avastin® und Eylea®. Im Gegensatz dazu wurde in unserer Studie ein grenzwertiger, dennoch signifikanter Unterschied zwischen Avastin® und Eylea® in Bezug auf die Endophthalmitisrate (sterile + infektiöse Endophthalmitis) ermittelt. Eine große Studie von 818.558 intravitrealen Anti-VEGF Injektionen von Kiss S. et al. (73) ermittelte eine Endophthalmitisrate bei nAMD Patientinnen/Patienten von 0,10% für Eylea®, welche signifikant höher ausfiel als die Rate von Avastin® mit 0,056%. In der Studie konnte aufgrund der Datenlage jedoch nicht zwischen steriler und infektiöser Genese der Endophthalmitis unterschieden werden.

Es gibt mehrere Hypothesen wieso es nach intravitrealer Injektionen von Anti-VEGF Präparaten zu einer sterilen Endophthalmitis (auch Pseudoendophthalmitis genannt) kommt. Die Hersteller Guidelines geben an, dass die Präparate zwischen 2 und 8 Grad gekühlt, vor Licht geschützt sein und innerhalb von 8 Stunden nach der Öffnung verbraucht werden sollten (10). Jegliche Abweichung davon könnte eine erhöhte Immunantwort auslösen.

Eine weitere Hypothese sieht die repetitive Gabe oder erhöhte Dosen als Grund für die vermehrte Immunantwort (74). In unserer Studie wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an intravitrealen Injektionen und dem Auftreten einer (sterilen) Endophthalmitis festgestellt. Bei Auftreten von Clusterungen einer Endophthalmitis sollte an eine Kontamination mit

Bakterientoxinen oder Bakterien gedacht werden (74). Es kam zu keinen Clusterungen in dieser Studie.

Intravitreale Glukokortikoide ergaben bei Baudin F et al. (71) signifikant höhere Endophthalmitisraten, als die Anti-VEGF Präparate. In unsere Studie wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen ermittelt.

Bei den Glukokortikoiden (Triesence[®] und Ozurdex[®]) ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,073%, wobei die Raten für Triesence[®] 0,128% und Ozurdex[®] 0,051% betragen. In internationalen Studien wurden Endophthalmitisraten der Glukokortikoide von 0% (0 in 1.135 Injektionen) (75) bis 0,87 % (8 in 922 Injektionen) (76) beschrieben. Einer der größten Studien wurde von VanderBeek BL et al. (77) durchgeführt, die eine Rate von 0,13% (24 in 18.666 Fällen) ermittelten. Somit ergaben sich in unserer Studie ähnliche Raten, wie im internationalen Vergleich, wobei im Vergleich zu VanderBeek BL et al. (77) die Anzahl der Injektionen mit 2.757 (783 Triesence[®] und 1.974 Ozurdex[®]) und 2 aufgetretenen Endophthalmitiden (beide steril) relativ gering ist.

Triamcinolonacetonid wurde in die zusammengefasste Rate der Glukokortikoide nicht eingeschlossen, sondern gesondert mit einer Endophthalmitisrate von 2,927% angeführt, da es mittlerweile nicht mehr in Verwendung ist und bekannt ist, dass hohe sterile Endophthalmitisraten durch die dort enthaltenen Konservierungsmittel ausgelöst werden. Bei Triesence[®] und dem in dieser Studie als Triamcinolonacetonid angeführten Medikament handelt es sich in beiden Fällen um Triamcinolonacetonid, aber mit dem Unterschied, dass Triesence[®] bereits vom Hersteller aus konservierungsmittelfrei ist. Triamcinolonacetonid ist eine Suspension, die Benzylalkohol, Carboxymethylcellulose Sodium und Polysorbat 80 zur Konservierung enthält. Weiters liegt der pH Wert dieser Lösung bei 5,0 bis 7,5. (78) Es wurde in einer Studie gezeigt, dass Benzylalkohol toxisch für die Retina in Hasenaugen ist (79). Maia M. et al. (80) verglichen konservierungsmittelfreies Triamcinolonacetonid, mit einer sterilen Endophthalmitisrate von 1,2%, mit Kenolog[®] (Triamcinolonacetonid mit Konservierungsmittel), welches eine signifikant höhere sterile Endophthalmitisrate von 7,3% aufwies. Auch bei Otsuka H et al. (81) wurde mit 13,0% (Triamcinolon mit Konservierungsmittel) eine signifikant höhere

Endophthalmitisrate als bei dem Konservierungsmittel freien Triamcinolon mit 4,3% ermittelt. Deshalb wurden vor der Verfügbarkeit der konservierungsmittelfreien Präparate verschiedene Verfahren untersucht, um die Konzentration von Benzylalkohol zu reduzieren (82). Auch bei der Triamcinolonsuspension in unserer Studie wurde ein Filtrationsverfahren angewandt. Dennoch kommt es auch nach solchen Filterungsverfahren, bei denen 90% des Benzylalkohols entfernt werden kann (83), und bei konservierungsmittelfreien Triamcinolonen zum Auftreten von sterilen Endophthalmitiden. Manche Autoren sprechen in diesem Fall auch von einer sterilen Pseudoendophthalmitis. Diese Toxizität scheint nur dann aufzutreten, wenn die Triamcinolonkristalle mit den Zellmembranen in Kontakt kommen. Dabei scheint die Toxizität bei größeren Aggregaten höher zu sein (84).

Aufgrund der verheerenden Visusprognose bei infektiösen Endophthalmitiden wird bei Verdacht auf eine Endophthalmitis eine Vitrektomie durchgeführt, intravitreal Antibiotika appliziert, eine Glaskörperprobe entnommen und eine Kultur angelegt. Dabei kam es in 5 Fällen (24%) zu einem und in 16 Fällen (74%) zu keinem Keimwachstum. Eine negative Kultur schließt eine infektiöse Ursache jedoch nicht aus. Die Prognose von sterilen Endophthalmitiden ist jedoch besser als bei infektiöser Genese. Die guten Visusverläufe der erkrankten Patientinnen/Patienten unterstützen die Vermutung der sterilen Endophthalmitis in dieser Studie. Alle 5 Fälle einer kultur-positiven (infektiösen) Endophthalmitis traten bei Avastin® auf, was wir auf die hohe Anzahl an Avastin® Injektionen im Vergleich zu den restlichen Medikamenten zurückführen. Erreger waren in allen 5 Fällen Koagulase-negative Staphylokokken, welche häufig in den Konjunktiven zu finden sind. Es kam zu keinem Auftreten einer Streptokokkeninfektion. Streptokokken besiedeln nur in geringem Anteil die Konjunktiven. Übertragen werden diese meist über Aerosole oder Tröpfcheninfektion. McCannel CA et al. (61) berichteten in Ihrer Metanalyse von einem signifikant höheren Auftreten von Streptokokken nach intravitrealen Injektion, als nach intraokulären Operationen. Zurückzuführen ist dies auf die geringeren hygienischen Standards, als bei intraokulären Eingriffen (z.B. nicht tragen eines Mundschutzes) (61). Die intravitrealen Injektionen in dieser Studie wurden unter hohen sterilen Standards durchgeführt, was sich im Fehlen von Streptokokken-Infektionen und der niedrigen Rate von infektiösen Endophthalmitiden widerspiegelt.

Eine weitere Hauptzielgröße dieser Studie war es, die Auswirkung der postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe auf die Endophthalmitisrate zu untersuchen.

Von den gesamt 70.738 Injektionen wurden 39.495 Injektionen mit und 31.243 Injektionen ohne einer postoperativen topischen antibiotischen Prophylaxe verabreicht. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass die Injektionen mit und ohne Antibiotika nicht im selben zeitlichen Rahmen verabreicht worden sind. Internationale Studien haben gezeigt, dass sich durch die postoperative topische Applikation von Antibiotika keine Reduktion der Endophthalmitisrate erreichen lässt (63,68-70). Außerdem muss bedacht werden, dass es bei häufiger Verwendung von Antibiotika zur Entwicklung von Resistenzen kommen kann. Aus diesem Grund wurde an der Univ. Augenklinik Graz ab April 2016 keine postoperative topische antibiotische Prophylaxe mehr verabreicht. Vergleicht man alle applizierten Medikamente (Avastin®, Eylea®, Triamcinolonacetonid, Triesence®, Ozurdex®) ergibt sich für die Antibiotikagruppe eine Endophthalmitisrate von 0,033% und für die Gruppe ohne Antibiotika eine Rate von 0,026%. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Zu beachten ist, dass Triamcinolonacetonid nur in der Gruppe mit Antibiotika verabreicht worden ist. Um eine Verfälschung der Werte zu vermeiden, wurden die Anti-VEGF Präparate gesondert verglichen. Dabei ergibt sich in der Antibiotikagruppe eine Endophthalmitisrate von 0,019% und 0,020% in der Gruppe ohne antibiotische Prophylaxe. Wiederum besteht kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Da es sich bei der Gabe von Antibiotika um den Versuch handelt, eine infektiöse Endophthalmitis zu vermeiden, wurden die infektiösen Endophthalmitiden gesondert in Bezug auf die postoperative topische antibiotische Prophylaxe untersucht. Alle 5 infektiösen Endophthalmitiden traten bei Avastin® auf. Dies ergibt eine Rate von 0,0071% für infektiöse Endophthalmitiden. Davon verteilten sich 4 Fälle auf die Gruppe mit Antibiotika und 1 Fall auf die Gruppe ohne Antibiotika. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied in der infektiösen Endophthalmitisrate. In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass postoperative topische Antibiotika keine signifikante Auswirkung auf die Endophthalmitisrate haben und somit auf diese verzichtet werden kann.

Als weitere Nebenzielgröße wurden die 21 Endophthalmitisfälle auf Erkrankungen untersucht, die Auswirkungen auf die Immunantwort im Auge haben können. Dazu zählt allen voran der Diabetes mellitus. In Studien (85,86) wurde Diabetes mellitus mit einer erhöhten Rate an infektiösen Endophthalmitiden nach intraokulären Eingriffen assoziiert. In dieser Studie wurden 17% aller Injektionen aufgrund eines diabetischen Makulaödems verabreicht. Von den 21 Patientinnen/Patienten mit einer Endophthalmitis hatten 6 (28,6%) Patientinnen/Patienten (alle sterile Endophthalmitiden) einen Diabetes mellitus, wobei davon 3 Patientinnen/Patienten aufgrund eines diabetischen Makulaödems behandelt worden sind. Von den 18 Patientinnen/Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation als DMÖ behandelt worden sind, hatten 3 Patientinnen/Patienten (17%) einen Diabetes mellitus. Alle 3 Patientinnen/Patienten erlitten eine sterile Endophthalmitis. Eine Autoimmunerkrankung wurde bei 2 Patientinnen/Patienten (9,5%) festgestellt. Darunter eine serumpositive Polyarthrit und 1 Hashimoto Thyreoiditis. In beiden Fällen handelte es sich wiederum um eine sterile Endophthalmitis. Aus den Daten dieser Studie lässt sich kein Trend erkennen, der darauf hinweisen würde, dass Diabetes mellitus oder Autoimmunerkrankungen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Endophthalmitis wären. Außerdem ist der Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Medikamente, die für die verschiedenen Indikationen verwendet werden, schwierig. Eine genaue Aussage darüber lässt sich mit den erhobenen Daten deshalb nicht treffen.

Die Studie hat mehrere Limitationen. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Datenanalyse. Außerdem wurde im Laufe des Auswertungszeitraums auf die postoperative topische antibiotische Prophylaxe verzichtet, wobei sich sowohl in internationalen Studien als auch in dieser Studie gezeigt hat, dass dies keine Auswirkung auf die Endophthalmitisrate hat. Weiters konnte aufgrund vielen Patientinnen/Patienten nicht für alle erhoben werden, ob diese einen Diabetes mellitus oder eine Autoimmunerkrankung hatten, sodass nur die Patientinnen/Patienten mit einer Endophthalmitis auf diese Aspekte hin ausgewertet werden konnten. Der Visusverlauf wurde als Nebenzielgröße erfasst und nur übersichtlich dargestellt. Eine genaue Auswertung des Outcomes war kein Hauptziel dieser Arbeit und hätte den Rahmen dieser Studie überschritten.

Quellen Abbildungen

ABBILDUNG 1: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	9
ABBILDUNG 2: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ.	10
ABBILDUNG 3: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ.	12
ABBILDUNG 4: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	14
ABBILDUNG 5: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ.	15
ABBILDUNG 6: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	19
ABBILDUNG 7: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	20
ABBILDUNG 8: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	28
ABBILDUNG 9: ARCHIV DER UNIV. AUGENKLINIK GRAZ	35

Literaturverzeichnis

- (1) Grehn F. Augeneheilkunde. 31. Auflage ed.: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
- (2) Bowling B. KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz. 8 Auflage ed.: München: Elsevier GmbH; 2017.
- (3) Bird AC. Therapeutic targets in age-related macular disease. J Clin Invest 2010 Sep;120(9):3033-3041.
- (4) Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Global Health 2014 February 2014;2(2):e106-e116.
- (5) Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, Fine SL, Willke RJ. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. Ophthalmology 2003 Aug;110(8):1534-1539.
- (6) Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2007 Feb;114(2):253-262.
- (7) Nowak JZ, Pharm AP. AMD-the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics. Aging 2014;4(6).
- (8) O'Shea JG. Age-related macular degeneration. Postgrad Med J 1998 Apr;74(870):203-207.
- (9) Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. Clin Interv Aging 2017 Aug 22;12:1313-1330.
- (10) Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. Ophthalmology 1985 May;92(5):615-627.
- (11) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol 1995 Mar-Apr;39(5):367-374.
- (12) Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration? Retina 2010;30(9).
- (13) Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond) 2015 Sep 30;2:17-015-0026-2. eCollection 2015.

- (14) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3):556-564.
- (15) Bowling B. KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz, 8. Auflage, Brad Bowling. In: Elsevier GmbH, editor. . 8 Auflage ed.: Urban & Fischer; 2017. p. 513-519.
- (16) Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002 May 15;287(19):2528-2533.
- (17) Durham JT, Herman IM. Microvascular modifications in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011 Aug;11(4):253-264.
- (18) Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Toma O, Zamfir M, et al. Diabetic Macular Edema. *Rom J Ophthalmol* 2015 Jul-Sep;59(3):133-136.
- (19) Ehlers JP, Fekrat S. Retinal vein occlusion: beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):281-299.
- (20) Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion. *Surv Ophthalmol* 2018 Nov - Dec;63(6):816-850.
- (21) Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117(2):313-319. e1.
- (22) Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994;117(4):429-441.
- (23) Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:371-422.
- (24) Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990;109(3):298-302.
- (25) Zhao J, Sastry S, Sperduto R. The Eye Disease Case-Control Study Group: Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology* 1993;100:423-428.
- (26) Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993;21(4):213-217.

- (27) Fraenkl SA, Mozaffarieh M, Flammer J. Retinal vein occlusions: the potential impact of a dysregulation of the retinal veins. *EPMA Journal* 2010;1(2):253-261.
- (28) Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013 May;33(5):901-910.
- (29) Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1025-1032.
- (30) Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009;116(1):87-93.
- (31) Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996 Apr;80(4):332-336.
- (32) BODAGHI B, CASSOUX N, WECHSLER B, HANNOUCHE D, FARDEAU C, PAPO T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine* 2001;80(4):263-270.
- (33) Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004 March 2004;111(3):491-500.
- (34) Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, Rosenbaum JT, Austin DF. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol* 2008 Dec;146(6):890-6.e8.
- (35) Accorinti M, Okada AA, Smith JR, Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019 Mar 1:1-12.
- (36) de Smet MD. Insights into the Physiopathology of Inflammatory Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 2017;58:168-177.
- (37) Yhuel Y, Weber M. Physiopathologie de l'oedème maculaire inflammatoire. *Rétine.Médecine Sciences Publications* 2012:184-189.
- (38) Omri S, Behar-Cohen F, de Kozak Y, Sennlaub F, Verissimo LM, Jonet L, et al. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy: role of PKCzeta in the Goto Kakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011 Aug;179(2):942-953.
- (39) Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye (Lond)* 2016 Oct;30(10):1277-1292.

- (40) Sachsenweger M. Lens cristallina (Linse). In: Georg Thieme Verlag Kg, Stuttgart, editor. Duale Reihe Augenheilkunde. 2nd ed.; 2002. p. 168-168.
- (41) Lang GK. Augenheilkunde. 4. Auflage ed.: Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- (42) Bowling B. KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz, 8. Auflage, Brad Bowling. In: Elsevier GmbH, editor. . 8 Auflage ed.: Urban & Fischer; 2017. p. 601-603.
- (43) PoÅ¼arowska D, PoÅ¼arowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. Cent Eur J Immunol 2016;41(3):311-316.
- (44) Grover DA, Li T, Chong C. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(1).
- (45) Klein A, Loewenstein A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Fragments: Bevacizumab. Dev Ophthalmol 2016;55:232-245.
- (46) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 2006 Oct;113(10):1695.e1-1695.15.
- (47) Beutel J, Ziemssen F, Luke M, Partsch M, Bartz-Schmidt KU, Bevacizumab Study Group, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: one-year results. Int Ophthalmol 2010 Feb;30(1):15-22.
- (48) Hanhart J, Tiosano L, Averbukh E, Banin E, Hemo I, Chowers I. Fellow eye effect of unilateral intravitreal bevacizumab injection in eyes with diabetic macular edema. Eye 2014 05/23;28:646.
- (49) SPAIDE RF, LAUD K, FINE HF, KLANCNIK JMJ, MEYERLE CB, YANNUZZI LA, et al. INTRAVITREAL BEVACIZUMAB TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina 2006;26(4).
- (50) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006 11/01;90(11):1344.
- (51) Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 2008;246(1):81-87.
- (52) Regeneron Pharmaceuticals I. PRESCRIBING INFORMATION for EYLEA® .

- (53) Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt K. Nebenwirkungen und Komplikationen der intravitrealen Triamcinolonacetamid-Therapie. *Der Ophthalmologe* 2004 02/01;101(2):121-128.
- (54) Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003 Jan;87(1):24-27.
- (55) Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003 Apr;87(4):462-468.
- (56) Challa JK, Gillies MC, Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998 Nov;26(4):277-281.
- (57) Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2015 Jul 16;9:1321-1335.
- (58) Barot M, Gokulgandhi MR, Patel S, Mitra AK. Microvascular complications and diabetic retinopathy: recent advances and future implications. *Future Med Chem* 2013 Mar;5(3):301-314.
- (59) Allergan USA I. PRESCRIBING INFORMATION - OZURDEX®.
- (60) Lang GK. Pathologische Glaskörperveränderungen. In: Georg Thieme Verlag Kg, Stuttgart, editor. Gerhard K. Lang: Augenheilkunde. 4. Auflage ed.; 2008. p. 285-287.
- (61) McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011 Apr;31(4):654-661.
- (62) Fileta J, Scott I, Flynn H. Meta-Analysis of Infectious Endophthalmitis After Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:143-149.
- (63) Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreous* 2015 Jul 21;1:9-015-0010-y. eCollection 2015.
- (64) Bowling B. KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz, 8. Auflage, Brad Bowling. In: Elsevier GmbH, editor. . 8 Auflage ed.: Urban & Fischer; 2017. p. 283-286.
- (65) Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glélé LS, Creuzot-Garcher C, Berthon L, et al. Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *American Journal of Ophthalmology* 2015 July 2015;160(1):17-25.e1.

- (66) Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA. Outcomes and Risk Factors Associated with Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmology* 2011 October 2011;118(10):2028-2034.
- (67) Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HWJ, Schwartz SG, Davis JL, Murray TG, et al. ENDOPTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ANTAGONISTS: A Six-Year Experience at a University Referral Center. *Retina* 2011;31(4):662-668.
- (68) Park Y, Kim KS, Park YH. Acute endophthalmitis after intravitreal injection and preventive effect of preoperative topical antibiotics. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013 Dec;29(10):900-905.
- (69) Storey P, Dollin M, Pitcher J, Reddy S, Vojtko J, Vander J, et al. The Role of Topical Antibiotic Prophylaxis to Prevent Endophthalmitis after Intravitreal Injection. *Ophthalmology* 2014 January 2014;121(1):283-289.
- (70) Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina* 2011 Nov;31(10):2032-2036.
- (71) Baudin F, Benzenine E, Mariet A, Bron AM, Daien V, Korobelnik JF, et al. Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA ophthalmology* 2018 12/01;136(12):1352-1358.
- (72) Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, et al. Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2016 May;165:88-93.
- (73) Kiss S, Dugel PU, Khanani AM, Broder MS, Chang E, Sun GH, et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018 Aug 30;12:1625-1635.
- (74) Agrawal S, Joshi M, Christoforidis JB. Vitreous Inflammation Associated with Intravitreal Anti-VEGF Pharmacotherapy. *Mediators Inflamm* 2013;2013:6.
- (75) Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and Noninfectious Endophthalmitis After Intravitreal High-Dosage Triamcinolone Acetonide. *American Journal of Ophthalmology* 2006 March 2006;141(3):579-580.
- (76) Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *American Journal of Ophthalmology* 2003 November 2003;136(5):791-796.
- (77) VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology* 2015 November 2015;122(11):2311-2315.e1.

(78) Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, Davis JL, Raja J, Feuer W. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina* 2009 Feb;29(2):207-213.

(79) MORRISON VL, KOH HJ, CHENG L, BESSHO K, DAVIDSON MC, FREEMAN WR. INTRAVITREAL TOXICITY OF THE KENALOG VEHICLE (BENZYL ALCOHOL) IN RABBITS. *Retina* 2006;26(3).

(80) Maia M, Farah ME, Belfort RN, Penha FM, Lima Filho AA, Aggio FB, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol* 2007 Sep;91(9):1122-1124.

(81) Otsuka H, Kawano H, Sonoda S, Nakamura M, Sakamoto T. Particle-induced endophthalmitis: possible mechanisms of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1758-1766.

(82) García-Arum  J, Boixadera A, Giralt J, Martinez-Castillo V, Gomez-Ulla F, Corcostegui B, et al. Comparison of different techniques for purification of triamcinolone acetonide suspension for intravitreal use. *Br J Ophthalmol* 2005 09/01;89(9):1112.

(83) Lorenzo Carrero J, González Barcia M, Pérez Flores I. Sterile Endophthalmitis After Benzyl Alcohol-Filtered Triamcinolone Acetonide Injection. *OPHTH* 2008;126(1):142-143.

(84) Spitzer MS, Mlynczak T, Schultheiss M, Rinker K, Yoeruek E, Petermeier K, et al. PRESERVATIVE-FREE TRIAMCINOLONE ACETONIDE INJECTABLE SUSPENSION VERSUS "TRADITIONAL" TRIAMCINOLONE PREPARATIONS: Impact of Aggregate Size on Retinal Biocompatibility. *Retina* 2011;31(10).

(85) Phillips WB, Tasman WS. Postoperative Endophthalmitis in Association with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology* 1994 March 1994;101(3):508-518.

(86) Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF, Barza M, Wilson LA, Barr CC, et al. The Endophthalmitis Vitrectomy Study: Relationship Between Clinical Presentation and Microbiologic Spectrum. *Ophthalmology* 1997 February 1997;104(2):261-272.