

**Diplomarbeit**

**Endophthalmitisrate nach IVOM an der  
Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz in der  
COVID-Pandemie – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Marlene Albrecht**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik Graz**

unter der Anleitung von

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

Dr.<sup>in</sup> med. univ. Sanja Strini

Graz, 25.05.2025

## **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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 25.05.2025

Marlene Albrecht eh.

## **Danksagungen**

An erster Stelle möchte ich mich herzlichst bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Dr.<sup>in</sup> Sanja Strini bedanken, die mich mit wertvollen sachlichen Anregungen, konstruktivem Feedback und viel Geduld unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Wedrich für seine wertvolle Zeit und die sorgfältige Korrektur meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Andreas Kainz für die Hilfe bei der Datenerhebung.

Ebenso danke ich Frau DI Dr. Regina Riedl für die kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Studiums. Besonders meinem Vater gebührt mein tiefster Dank – er war nicht nur die Inspiration für meinen Weg in die Medizin, sondern hat mir auch stets den nötigen Rückhalt gegeben und mir alles ermöglicht.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Inhaltsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
Zusammenfassung .....	x
Abstract.....	xii
1. Einleitung .....	1
1.1 Anatomie des Auges.....	1
1.1.1 Netz- und Aderhaut .....	2
1.1.2 Makula, RPE und Bruchmembran.....	4
1.2 Untersuchungen.....	6
1.2.1 Fundoskopie .....	6
1.2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	7
1.2.3 Farbstoffangiographie.....	7
1.3 Häufigste mit IVOM behandelte Makulaerkrankungen .....	8
1.3.1 Altersbedingte Makulaerkrankung .....	8
1.3.2 Diabetisches Makulaödem.....	12
1.3.3 Makulaödem bei retinalem Venenverschluss .....	14
1.3.4 Sonstige Indikationen .....	19
1.4 Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) .....	23
1.4.1 Medikamente .....	23
1.4.2 Ablauf der intravitrealen Injektion .....	27
1.4.3 Hygienemaßnahmen .....	29
1.5 Endophthalmitis.....	30
1.5.1 Ätiologie .....	30
1.5.2 Epidemiologie.....	31
1.5.3 Diagnostik.....	31
1.5.4 Behandlung.....	33
1.5.5 Prognose .....	34
2. Studie.....	36

---

2.1	Studienziel .....	36
2.2	Material und Methoden .....	37
2.3	Ergebnisse.....	39
2.3.1	PatientInnen-Kollektiv .....	39
2.3.2	Intravitreale Injektionen .....	40
2.3.3	Endophthalmitis-Fälle .....	42
2.3.4	Endophthalmitis-Rate .....	43
2.3.5	Sehschärfe.....	45
	Diskussion .....	47
	Schlussfolgerung .....	51
	Quellen der Abbildungen.....	52
	Literaturverzeichnis .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
AGEs	advanced glycation end products, fortgeschrittenes Verzuckerungs-Endprodukt
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
Ang-2	Angiopietin 2
BCVA	Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur
BMI	Body Mass Index
BRVO	branch retinal vein occlusion, retinalen Venenastverschluss
CCS	Chorioretinopathia Centralis Serosa
ci-DME	center involved DME
CMÖ, CME	zystoides Makulaödem
CNV	chorioidale Neovaskularisation
CRVO	central retinal vein occlusion, retinaler Zentralvenenverschluss
CSME	klinisch signifikantes Makulaödem
DME	diabetic macular edema
DMÖ	diabetisches Makulaödem
dpt	Dioptrie
DR	diabetische Retinopathie
engl.	englisch
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FFP	Filtering Face Piece, Atemschutzmaske
GA	geographische Atrophie
GEEs	Generalized Estimation Equations
HRVO	hemiretinal vein occlusion, hemiretinaler Venenverschluss
I-CNV	inflammatorische CNV
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IVOM	intravitrealer operativer Medikamentenapplikation
KI	Konfidenzintervall
lat.	lateinisch
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNV	makuläre Neovaskularisation
N	Nervus
nAMD, fAMD	feuchte (neovaskuläre) AMD
NVD	new vessels of the disc, Neovaskularisationen an der Papille
NVE	new vessels elsewhere, papillenferne Neovaskularisationen
NVG	Neovaskularisationsglaukom
NVI	new vessels on the iris, Neovaskularisationen an der Iris
OCT	optische Kohärenztomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
PED	Pigmentepithelabhebung
PIC	punktförmige innere Chorioiditis
PIRW	patchy ischemic retinal whitening
PPV	Pars-Plana-Vitrektomie

RAPD .....	relativer afferenter Pupillendefekt
RNP .....	retinal nonperfusion
RPE.....	retinales Pigmentepithel
RR.....	Ratenverhältnis, Rate Ratio
RVO.....	retinal vein occlusion, retinaler Venenverschluss
sCNV .....	sekundäre CNV
sog.....	sogenannt
SUN .....	Standardization of Uveitis Nomenclature
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor $\alpha$
u.a. ....	unter anderem
VAT .....	retinaler Venenastverschluss
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR.....	VEGF-Rezeptorsystem
WESDR .....	Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation
z.B.....	zum Beispiel
ZVT .....	retinaler Zentralvenenverschluss

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Fundusbild einer trockenen (links) und feuchten (rechts) altersbedingten Makuladegeneration .....	11
<b>Abbildung 2:</b> OCT eines diabetischen Makulaödems.....	13
<b>Abbildung 3:</b> Fundusbild eines diabetischen Makulaödems.....	14
<b>Abbildung 4:</b> Fundusbild und Angiographie eines retinalen Venenastverschlusses (BRVO) .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Fundusbild und Angiographie eines retinalen Zentralvenenverschlusses (CRVO) .....	18
<b>Abbildung 6:</b> Durchführung einer intravitrealen Medikamentenapplikation (IVOM) .....	28
<b>Abbildung 7:</b> Bild eines Hypopyons im Rahmen einer Endophthalmitis .....	33
<b>Abbildung 8:</b> Anzahl der IVOMs im Gesamtzeitraum in Bezug auf das injizierte Medikament.....	40
<b>Abbildung 9:</b> Anzahl der IVOMs nach Indikation im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum .....	41
<b>Abbildung 10:</b> Endophthalmitisraten nach Medikament im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum .....	43
<b>Abbildung 11:</b> Endophthalmitisraten nach Diagnose im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum.....	44

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Anzahl der IVOMs nach Medikament im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum.....	40
<b>Tabelle 2:</b> Anzahl der IVOMs nach Indikation im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum.....	41
<b>Tabelle 3:</b> Anzahl der Endophthalmitiden pro Medikament, vor (A) und nach (B) der Anpassung der Hygieneregungen und mit oder ohne Keimnachweis.....	42
<b>Tabelle 4:</b> Darstellung der Ausgangssehstärke und der Sehstärke bei Endophthalmitis-Diagnose von 23 Augen/PatientInnen .....	45
<b>Tabelle 5:</b> Darstellung der Sehstärke bei Endophthalmitis-Diagnose und der Sehstärke mit bestmöglicher Korrektur (BCVA) in den ersten 3 Monaten nach Diagnose.....	46

## Zusammenfassung

**Studiendesign:** retrospektive Studie

**Hintergrund:** Zu den häufigsten Netzhauterkrankungen zählen die altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem, das zystoide Makulaödem bei Uveitis und das Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen. Die Behandlung erfolgt mittels intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM). Eine zwar seltene, aber schwerwiegende Komplikation ist die Endophthalmitis: eine Entzündung im Inneren des Auges, die oft mit einer sehr schlechten Prognose des Sehvermögens einhergeht.

Im Zuge der COVID-19-Pandemie wurde eine allgemeine Maskenpflicht auch für die PatientInnen eingeführt, während das medizinische Personal bereits vor der Pandemie zum Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes verpflichtet war. Es wurde diskutiert, ob das Maskentragen durch PatientInnen zu einer erhöhten Keimbelastung im Bereich des Auges führen und dadurch das Risiko für eine akute Endophthalmitis nach IVOM erhöhen könnte.

**Methoden:** Mittels Eyemed und Medocs wurden alle IVOMs und die darauf rückzuschließenden Endophthalmitisfälle im Zeitraum vom 16.03.2020 bis 30.04.2023 an der Augenklinik in Graz erhoben. Hauptziel war die Bestimmung der Endophthalmitisrate in der COVID-19-Pandemie. Die statistische Analyse umfasste deskriptive Methoden sowie generalisierte Schätzgleichungen und wurde in Zusammenarbeit mit dem Grazer Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation erstellt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

**Ergebnisse:** In der COVID-19-Pandemie wurden an der Augenklinik Graz insgesamt 60.967 IVOMs an 7.330 Augen von 5.834 PatientInnen durchgeführt. Dabei kam es zu 29 Endophthalmitis-Fällen an 25 Augen von 25 PatientInnen, wodurch eine Endophthalmitisrate von 0,048% (95% KI: 0,032 - 0,068%) ermittelt werden konnte. Der Vergleich der zwei Zeitperioden (vor und nach Erweiterung der Hygienemaßnahmen) zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Endophthalmitisraten.

Unter den 29 Endophthalmitisfällen konnte in 17 Fällen (59%) kein Keim identifiziert werden, während in 12 Fällen (41%) ein Keimnachweis möglich war. In Bezug auf das verwendete Medikament ergab sich im Gesamtzeitraum eine Endophthalmitisrate von 0,028% bei Avastin<sup>®</sup>, 0,066% bei Eylea<sup>®</sup> und 0,184% bei Ozurdex<sup>®</sup>. Die Effekte für Alter, Medikament und Indikation ergaben im multivariablen Modell keinen signifikanten Zusammenhang mit den Endophthalmitis-Komplikationen (Typ-3 p-Wert  $> 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Es wurden niedrige Endophthalmitisraten nach IVOM an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz ermittelt. Diese Ergebnisse waren mit anderen internationalen Studien und der historischen Kontrollgruppe an der Klinik vergleichbar. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Endophthalmitisrate in den beiden Zeitperioden (vor und nach Erweiterung der Hygienemaßnahmen), was darauf schließen lässt, dass das Tragen von Masken durch die PatientInnen keinen Einfluss auf die Endophthalmitisrate hatte.

## Abstract

**Study Design:** Retrospective Study

**Background:** Common retinal diseases such as age-related macular degeneration, diabetic macular edema, macular edema from uveitis, and retinal vein occlusions are typically treated with intravitreal operative drug application (IVOM). A rare but serious complication of IVOM is endophthalmitis, an intraocular infection that can lead to severe vision loss. During the COVID-19 pandemic, wearing mask became mandatory for patients. Medical staff had already been required to wear face masks prior to the pandemic. It has been discussed whether mask-wearing by patients could lead to increased microbial contamination near the eye, potentially increasing the risk of post-IVOM endophthalmitis.

**Methods:** Using the Eyemed and Medocs databases, all IVOM procedures performed at the Department of Ophthalmology in Graz between March 16, 2020 and April 30, 2023 and related cases of endophthalmitis were analyzed. The primary objective was to determine the incidence of endophthalmitis during the COVID-19 pandemic. Statistical analysis included descriptive methods and Generalized Estimation Equations. The study was conducted in collaboration with the Institute for Medical Informatics, Statistics, and Documentation in Graz. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** During the COVID-19 pandemic, a total of 60.967 IVOM procedures were performed on 7.330 eyes of 5.834 patients at the Department of Ophthalmology in Graz. Among these, 29 cases of endophthalmitis occurred in 25 eyes of 25 patients, resulting in an overall incidence rate of 0.048% (95% CI: 0.032–0.068%). A comparison between two time periods – before and after enhanced hygiene measures – did not show a significant difference in endophthalmitis incidence. Among the 29 cases, no pathogen could be identified in 17 cases (59%), whereas a pathogen was detected in 12 cases (41%). Drug-specific analysis showed endophthalmitis rates of 0.028% for Avastin®, 0.066% for Eylea®, and 0.184% for Ozurdex®. In the multivariable models, factors such as age, drug type, and indication did not show a significant association with endophthalmitis (Type-3 p-value > 0.05).

**Conclusions:** Endophthalmitis rates following IVOM at the University Eye Clinic in Graz were low and comparable to both international studies and historical control groups at the clinic. Additionally, no significant difference was observed between the two time periods, suggesting that mandatory mask-wearing by patients had no impact on the incidence of endophthalmitis.

# 1. Einleitung

Im Zuge der Einleitung dieser Diplomarbeit werden die Anatomie des Auges, mit Fokus auf die Netz- und Aderhaut, die Makula, das retinale Pigmentepithel (RPE) und die Bruchmembran besprochen. Die wichtigsten Untersuchungsmethoden, darunter die Fundoskopie (Augenhintergrunduntersuchung), die optische Kohärenztomographie (OCT) und die Farbstoffangiographie, werden erläutert. Außerdem wird ein Überblick über die am häufigsten mit intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM) behandelten Makulaerkrankungen gegeben. Hierzu zählen in erster Linie die altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem und das Makulaödem bei retinalem Venenverschluss. Im Rahmen der erwähnten Makulaerkrankungen entsteht ein Ödem, eine Flüssigkeitsansammlung, im Bereich der Makula, dem Zentrum des schärfsten Sehens. Die betroffenen PatientInnen berichten von verschwommenem Sehen und einer eingeschränkten Wahrnehmung von Kontrasten und Farben. Unbehandelt können diese Erkrankungen zum Verlust der Lesefähigkeit und in weiterer Folge zur Erblindung führen.

Im Anschluss wird die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) genauer erklärt. Der Ablauf des Eingriffs sowie die dabei verwendeten Medikamente (Anti-VEGF, Kortikoide) werden beschrieben. Abhängig von der Grunderkrankung und der Ausgangslage kommen in erster Linie Avastin<sup>®</sup> (Bevacizumab), Eylea<sup>®</sup> (Aflibercept), Vabysmo<sup>®</sup> (Faricimab) und Ozurdex<sup>®</sup> (Dexamethason) zum Einsatz. Die Hygienemaßnahmen vor und während der COVID-19-Pandemie werden beschrieben und die Unterschiede hervorgehoben. Eine seltene, jedoch sehr schwerwiegende Komplikation nach IVOM stellt die Endophthalmitis, eine Entzündung des Augeninneren, dar. Die Ätiologie, Epidemiologie, Diagnostik und Behandlung dieser Entzündung werden erläutert.

## 1.1 Anatomie des Auges

Die Anatomie des menschlichen Auges ist in all ihren Teilaspekten umfangreich und detailreich. Aus diesem Grund wird im folgenden Abschnitt der Schwerpunkt auf die Themen gelegt, die für den weiteren Inhalt dieser Arbeit eine relevante Grundlage darstellen. Dabei liegt der Fokus auf der Netz- und Aderhaut, der Makula, dem retinalen Pigmentepithel und der Bruchmembran.

Einleitend kann man den Augapfel in seiner Komplexität vereinfacht in einen lichtbrechenden bzw. dioptrischen Teil und einen lichtwahrnehmenden Teil unterteilen. Der

dioptrische Teil besteht aus der Hornhaut (lat.: Cornea), der Linse (lat.: Lens), dem Glaskörper (lat.: Corpus vitreum) und dem Kammerwasser (lat.: Humor aquosus). Dieser Abschnitt des Auges ist unter anderem dafür verantwortlich, dass das einfallende Licht so gebündelt wird, dass der Brennpunkt auf der Netzhaut, genauer in der Sehgrube (Fovea centralis), punktförmig abgebildet wird. Der Hornhaut wird hierbei eine Brechkraft von ca. 43 dpt zugeschrieben, während die Linse eine Brechkraft von ca. 20 dpt aufweist. Radiär um die Linse herum setzt der Ziliarmuskel an. Dieser ermöglicht es der Linse, sich für Nah- und Ferneinstellung zu adjustieren. Diese Anpassung der Linsenkrümmung nennt sich Akkommodation. Die Brechkraft des Kammerwassers und des Glaskörpers liegt hingegen nur bei jeweils 1,3 dpt.

Der lichtwahrnehmende Teil hingegen wird von der Netzhaut (lat.: Retina) gebildet. Sie ist dafür zuständig, dass das einfallende Licht über die Sehzellen (Fotorezeptoren) als Lichtreiz in elektrische Impulse umgewandelt wird und diese in weiterer Folge über den Sehnerv (lat.: N. opticus) bis zur Sehrinde bzw. zum visuellen Kortex weitergeleitet werden. Dort erfolgt die zentrale Verarbeitung der optischen Informationen, bevor sie über höhere Hirnzentren als Bilder wahrgenommen werden. (1)

### **1.1.1 Netz- und Aderhaut**

Die Netzhaut und die Aderhaut bilden gemeinsam mit dem Glaskörper den hinteren Augenabschnitt und stehen untereinander in sehr enger Verbindung, weswegen sie in diesem Abschnitt gemeinsam behandelt werden.

Die Netzhaut (lat.: Retina) wird aufgrund der entwicklungsbedingten Ausstülpung des Zwischenhirns als vorgeschobener Gehirnteil erfasst und ist nur ca. 200 µm dick. Wie bereits erwähnt, liegt ihre Aufgabe darin, das einfallende Licht in den Fotorezeptoren aufzunehmen und über die nachgeschalteten Neurone (Bipolarzellen, Ganglienzellen) an das Gehirn weiterzuleiten. Die Retina ist ein vielschichtiges neuronales Netzwerk mit Stütz- und Pigmentepithelzellen und besitzt insgesamt acht Zellarten, davon fünf Nervenzell- und drei Gliazellarten, welche in klaren anatomischen Schichten strukturiert sind. Zu den fünf Nervenzellarten gehören die Fotorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), die Bipolarzellen, die Horizontalzellen, die Amakrinzellen und die Ganglienzellen. Die drei Gliazellarten hingegen, die eine Stützfunktion besitzen, setzen sich aus den retinaspezifischen Müllerzellen, den Astrozyten und den Mikroglia zusammen.

Das einfallende Licht gelangt zunächst an die Außenglieder der Fotorezeptoren. Dabei kommt es zur ersten zellulären Antwort, der Lichtreiz wird in ein elektrisches Signal (Phototransduktion) umgewandelt und in Richtung der inneren Schichten geleitet. Bei der Weiterleitung dieses Signals bildet der Fotorezeptor das 1. Neuron, die Bipolarzelle das 2. Neuron und die Ganglienzelle das 3. Neuron. Die Axone der Ganglienzellen gehen anschließend in den N. opticus über und verlassen in dieser Form das Auge in Richtung Gehirn. Die bereits erwähnten Horizontalzellen und Amakrinzellen sind für die laterale Verschaltung zuständig. Zentral in der Netzhaut befindet sich der sogenannte gelbe Fleck (Makula lutea), welcher im Zentrum eine Vertiefung, die Fovea centralis, aufweist. Diese Vertiefung ist dafür verantwortlich, dass das einfallende Licht nicht gestreut wird, sondern direkt zu den Fotorezeptoren der inneren Schicht gelangt. Somit entsteht der Punkt des schärfsten Sehens, der ausschließlich Zapfen enthält. Diese sind für das Tagsehen (sog. photoptisches Sehen) und das Farbsehen zuständig. In der peripheren Netzhaut liegen hauptsächlich Stäbchen vor. Sie sind besonders lichtempfindlich und für das Dämmerungssehen und das Nachtsehen (sog. skotopisches Sehen) verantwortlich. Die Fotorezeptoren sind dementsprechend unterschiedlich in der Netzhaut verteilt. Jeder Netzhautbereich repräsentiert einen spezifischen Teil des Gesichtsfeldes. (1,2)

Die Aderhaut (lat.: Choroidea) ist zusammen mit der Regenbogenhaut (lat.: Iris) und dem Ziliarkörper (lat.: Corpus ciliaris) Teil der Gefäßhaut (lat.: Uvea, Tunica vasculosa). Die Hauptaufgabe der Aderhaut besteht in der Versorgung der tieferen Netzhautschichten, insbesondere der Fotorezeptoren, mit Nährstoffen. Außerdem führt sie über ihre Gefäße die beim photochemischen Prozess entstehende Wärmeenergie ab, und spielt somit eine wichtige Rolle in der Thermoregulation des Auges. Die Aderhaut kann in drei Schichten eingeteilt werden. Die innerste Schicht wird von der sogenannten Bruchmembran (Lamina elastica) gebildet, die direkt an das retinale Pigmentepithel (RPE) der Netzhaut angrenzt und mit diesem in Verbindung steht. Die zweite Schicht, die Choriokapillaris, enthält zahlreiche fenestrierte Kapillaren, die unter anderem auch die Aderhaut selbst versorgen. Die dritte und damit äußerste Schicht der Aderhaut ist die sogenannte Lamina vasculosa, die vor allem größere Gefäße, hauptsächlich Venen, enthält. (1)

An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Aderhaut insbesondere die äußeren Schichten der Netzhaut, vor allem die Fotorezeptoren, mit Sauerstoff versorgt und damit die Hauptquelle der Sauerstoffzufuhr für die Netzhaut darstellt. Vor allem im Dunkeln weisen

die Fotorezeptoren eine hohe metabolische Aktivität auf, sodass über 90% des zur Netzhaut transportierten Sauerstoffs von ihnen verbraucht wird. (3)

Die inneren Netzhautschichten (Nervenfasern, Ganglienzellen bis innere Körnerschicht) werden über das retinale Gefäßsystem durch die Zentralarterie (A. centralis retinae) versorgt. Diese entspringt der A. ophthalmica. Ein teilweiser oder vollständiger Verschluss dieser Gefäße führt zu einer reduzierten bzw. unterbrochenen Durchblutung des betroffenen Netzhautbereichs und kann bereits nach Sekunden zu einem Funktionsverlust führen. Nach 60 bis 90 Minuten kommt es zum irreversiblen Absterben der Netzhautzellen. (1)

### **1.1.2 Makula, RPE und Bruchmembran**

Die gelbliche Makula lutea (der gelbe Fleck) liegt zentral in der Netzhaut, temporal der Papille – dem Austrittsort des Sehnervs – und weist einen Durchmesser von ca. 5-6 mm auf. Die charakteristische gelbliche Färbung entsteht aufgrund der Einlagerung von Xanthophyll-Pigmenten (Carotinoiden) wie Lutein und Zeaxanthin. Diese Pigmente haben die Aufgabe, die Sinneszellen der Makula vor UV-Licht zu schützen. Mittig in der Makula gelegen befindet sich eine ca. 1,5 mm große Vertiefung, die Fovea, die in ihrem Zentrum die sogenannte Foveola bildet. In der Foveola befinden sich keine Ganglienzellen, sondern ausschließlich Zapfen mit Zellkernen sowie retinale Müllerzellen. Daher bildet sie die Stelle des schärfsten Sehens. Die Fotorezeptoren der Makula sind für die zentralen 15-20% des Gesichtsfeldes verantwortlich. (1,4)

Das retinale Pigmentepithel (RPE) grenzt innen an die Fotorezeptoren an und hüllt deren Außenglieder ein, während nach außen hin die Bruchmembran liegt. Das RPE und die Fotorezeptoren interagieren eng miteinander und sind gegenseitig voneinander abhängig, um so das Sehen zu ermöglichen. Das RPE setzt sich aus einem basalen Teil mit Nukleus, und einem apikalen Teil, der mit Melanosomen angereichert ist, zusammen. Durch das Vorhandensein der Melanosomen kommt die typische Pigmentierung zustande. (4–6)

Lange Zeit wurde dem retinalen Pigmentepithel lediglich eine einzige Aufgabe zugewiesen, die auf die charakteristische dichte Pigmentierung zurückgeht: die Absorption von gestreutem Licht. Heutzutage weiß man jedoch, dass das RPE zahlreiche weitere Aufgaben übernimmt, und eine fundamentale Rolle in der Funktion des Sehens spielt. Eine der wichtigsten Aufgaben liegt in der Aufrechterhaltung des subretinalen Raums. Dies geschieht über zwei Mechanismen: Einerseits durch die Bildung der äußeren Blut-Retina-Schranke

über sogenannte Tight Junctions (Zonulae occludentes), welche die RPE-Zellen untereinander miteinander verknüpfen. Andererseits übernimmt das RPE den epithelialen Transport von wichtigen Nährstoffen (u.a. Glukose, Aminosäuren) in Richtung Retina und den auswärts gerichteten Abtransport von Ionen, Wasser und metabolischen Abfallprodukten. Des Weiteren ist das retinale Pigmentepithel verantwortlich für die Bereitstellung des Depots, den Metabolismus und Transport von Vitamin A, welches für den Sehzyklus wichtig ist. Eine weitere Funktion des retinalen Pigmentepithels stellt die Immunmodulation dar, da aufgrund von engen mechanischen Barrieren das Innere des Auges vom restlichen Immunsystem des menschlichen Körpers getrennt wird. Das RPE übernimmt hier durch Sekretion von immunmodulatorischen Faktoren auch die Kommunikation zwischen den physiologisch getrennten Immunsystemen. (4–6)

Die Bruchmembran, eine dünne azelluläre und extrazelluläre Matrixschicht, befindet sich zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choriokapillaris und besteht aus insgesamt fünf Teilschichten. Diese Teilschichten setzen sich, von innen nach außen, aus der Basallamina des RPE, der inneren Kollagenschicht, der elastischen Faserschicht, der äußeren Kollagenschicht und der Basallamina der inneren Choriokapillaris zusammen. Die Bruchmembran fungiert als wichtige Trennschicht zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choriokapillaris und ist unter anderem dafür zuständig, Zellmigration zwischen den retinalen Räumen zu reduzieren. Außerdem ist die Bruchmembran dafür verantwortlich, die von dem RPE kommenden Abbauprodukte des retinalen Stoffwechsels weiter abzutransportieren. Die Bruchmembran stellt einen wichtigen Faktor in der Entstehung von verschiedenen Makulaerkrankungen dar, da es aufgrund einer Störung der Integrität der Schichten zu einer verminderten suppressiven Wirkung auf choroidale Neovaskularisationsprozesse (CNV) kommen kann, was folglich die Entstehung von Makulaerkrankungen begünstigt. (4,7)

## 1.2 Untersuchungen

Im folgenden Abschnitt liegt der Fokus auf den Untersuchungsmethoden, die für die Erkennung und Verlaufskontrollen von Makulaerkrankungen am häufigsten eingesetzt werden: die Fundoskopie, die optische Kohärenztomographie (OCT) und die Farbstoffangiographie.

### 1.2.1 Fundoskopie

Die Fundoskopie ist eine Untersuchungsmethode, bei der der Augenhintergrund, das heißt Netzhaut, Aderhaut und Sehnerv, mithilfe eines Augenspiegels oder einer stark brechenden Sammellinse, untersucht wird. Dabei wird zwischen der direkten (aufrechtes Bild) und der indirekten Fundoskopie (umgekehrtes Bild) unterschieden. Bei der direkten Ophthalmoskopie wird ein Augenspiegel verwendet, der über ein elektrisches Licht verfügt, um den Augenhintergrund zu beleuchten. Um eine optimale Beurteilung zu ermöglichen, werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, die Pupillen erweitert (Mydriasis). Eine etwaige Fehlsichtigkeit muss vor der Untersuchung durch entsprechende Linsen korrigiert werden. Man begibt sich in weiterer Folge nahe an das zu untersuchende Auge und blickt durch das Ophthalmoskop. Der Arzt oder die Ärztin nimmt ein aufrechtes und hoch aufgelöstes Bild des Augenhintergrunds wahr, da dieses umgekehrt auf der Netzhaut des Untersuchenden abgebildet wird und daher vom Gehirn als „aufrecht“ erkannt wird. Im Rahmen der indirekten Ophthalmoskopie hingegen wird in der Regel mit stark brechenden Sammellinsen (ca. 20-25dpt) gearbeitet. Diese Technik ist anspruchsvoller zu erlernen, da man mit einem umgekehrten Bild arbeitet, und erfordert Erfahrung in der Haltung der Sammellinse, um den Augenhintergrund darzustellen. Man hält die bereits erwähnte Sammellinse knapp vor das Auge und stützt dabei die Hand an der Stirn der PatientInnen ab. Man blickt mithilfe einer Untersuchungslampe (Bonoskop) oder der Spaltlampenmikroskopie durch die Linse und beurteilt den Fundus (Augenhintergrund), indem er durch Bewegung des Handgriffs sowie Verstellung der Spaltlampe das optimale Bild einstellt. Um die Peripherie des Augenhintergrundes besser zu begutachten, wird der Patient bzw. die Patientin gebeten in die verschiedenen Blickrichtungen zu schauen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird der Augenhintergrund beschrieben. Dabei liegt der Fokus auf der Netzhaut, der Aderhaut und dem Sehnerv. (1,8)

### **1.2.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die für die zweidimensionale Darstellung der Netzhaut, insbesondere der Makula, des Sehnervs und der Vorderkammer eingesetzt wird. Es kommen Infrarot-Laserstrahlen zum Einsatz, die von einer Diode emittiert und in weiterer Folge aufgespalten werden. Daraus entstehen einerseits Messstrahlen, die zum untersuchten Gewebe wandern, und Referenzstrahlen. Die Messstrahlen werden, abhängig von der optischen Eigenschaft des Gewebes (Reflexion, Absorption), reflektiert und in einem Detektor erfasst. Anhand der Mess- und Referenzstrahlen können nun die Gewebeeigenschaften dargestellt und die Tiefe bestimmt werden. Diese Daten werden für die klinische Interpretation in ein zweidimensionales Querschnittsbild umgewandelt. Aufgrund der hochpräzisen Darstellung der Schichten der Netzhaut im Querschnitt lassen sich Netzhaut-Traktionen (oberflächliche Membranen), intraretinale Veränderungen (Ödeme), Abhebungen der Netzhaut oder des RPE und subretinale Neovaskularisationsmembranen (bei feuchter Makuladegeneration) hervorragend darstellen. Die OCT ist heutzutage ein zentraler Bestandteil der Netzhautdiagnostik. (1,9,10)

### **1.2.3 Farbstoffangiographie**

Die Farbstoffangiographie stellt eine invasive Untersuchungsmethode dar, bei der ein fluoreszierender Farbstoff (Fluoreszin) oder ein Kontrastmittel (Indocyaningrün) in die Vene verabreicht wird. Diese Untersuchung spielt vor allem in der Diagnostik der Gefäßerkrankungen des Auges eine entscheidende Rolle, da die Aderhaut- und Netzhautgefäße durch den applizierten Farbstoff mithilfe einer Funduskamera mit speziellen Farbfiltern dargestellt werden können. Dabei werden der zeitliche Ablauf der Gefäßfüllung sowie auch ein eventuelles Austreten des Farbstoffs (sog. Leckage) aus den Gefäßen sichtbar.

Unter Fluoreszin-Angiographie versteht man die Angiographie von Netz- und Aderhaut unter der Verwendung von Fluoreszin. Fluoreszin ist ein orangefarbener wasserlöslicher Farbstoff, der durch blaues Licht zur sogenannten Fluoreszenz angeregt wird. Dieser Farbstoff verbleibt zum Großteil intravaskulär, bevor er über die Nieren und die Leber abgebaut wird. Aufgrund des retinalen Pigmentepithels (RPE), welches Teil der Blut-Retina-Schranke ist, kann der Fluoreszin-Farbstoff nicht weiter passieren. Auf diese Weise wird der

retinale Kreislauf gut dargestellt. Bei pathologischen Veränderungen des RPE kommt es zum Farbstoffaustritt aus den Gefäßen (Leckagen), die über diese Form der Angiographie gut sichtbar sind. Die Fluoreszin-Angiographie eignet sich somit ideal für die Detektion von Mikroaneurysmen bei Diabetes mellitus, Defekten des Pigmentepithels mit Leckage, Flüssigkeitsaustritten aus entzündeten Gefäßen, der Lokalisation von Gefäßverschlüssen, pathologischen Aderhautgefäßen (sog. choroidale Neovaskularisationen, CNV), zystischen Hohlräumen der Netzhaut beim Makulaödem und Tumorgefäßen (z.B. Aderhautmelanom). Bei der Indocyaningrün-Angiographie hingegen wird der Farbstoff Indocyaningrün verwendet, der in weiterer Folge durch Infrarotlicht zur Fluoreszenz angeregt wird. Da dieser Farbstoff, sobald er intravenös verabreicht wird, zu etwa 98% an Serumproteine gebunden wird, verbleibt er größtenteils in den Aderhautgefäßen und ermöglicht somit eine selektive Darstellung des choroidalen Kreislaufs. Da das verwendete Infrarotlicht, im Gegensatz zum blauen Licht, weniger streut, ist die Indocyaningrün-Angiographie der Fluoreszin-Angiographie vor allem in getrübbten Medien überlegen. Die Anwendungsgebiete der Indocyaningrün-Angiographie sind in erster Linie die Diagnosestellung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, der zentralen serösen Chorioretinopathie, choroidaler Entzündungen, intraokularer Tumoren sowie Blutungen im Bereich des Fundus. (1,4,11)

### **1.3 Häufigste mit IVOM behandelte Makulaerkrankungen**

Die intravitreale Medikamentenapplikation (IVOM) hat heutzutage zahlreiche Einsatzgebiete. Im folgenden Abschnitt werden die häufigsten mit IVOM behandelten Makulaerkrankungen näher beschrieben. Dazu zählen in erster Linie die altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem und das Makulaödem bei retinalem Venenverschluss.

#### **1.3.1 Altersbedingte Makulaerkrankung**

##### **Epidemiologie**

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt die häufigste Ursache für Sehbehinderung und Blindheit in Europa dar. Aufgrund der demographischen Alterung steigen die Zahlen der mit AMD betroffenen Personen stetig an. (12)

In der systematischen Übersicht und Meta-Analyse von Li LQ et al. (2019) wurden die Prävalenz und die Inzidenz der AMD in Europa dargestellt. Die Ergebnisse zeigten bei der Frühform der AMD eine Prävalenz von 25,3% und bei der Spätform eine Prävalenz von 2,4%. Zudem wurde eine Inzidenz von 1,4 pro 1000 Menschen beschrieben. Die Anzahl der in der EU lebenden Menschen mit AMD soll bis 2050 von 67 Millionen auf 77 Millionen ansteigen, was einem Zuwachs von 15% entspricht. (12)

In der systematischen Literaturrecherche von Wong WL et al. (2014) wurden insgesamt 39 internationale Studien ausgewertet. Die Ergebnisse ergaben eine AMD-Prävalenz von 8,69% in der Altersgruppe von 45 bis 85 Jahren. Dabei wurde die frühe Form der AMD mit einer Prävalenz von 8,01% und die Spätform mit einer Prävalenz von 0,37% angegeben. Die Prävalenz war bei Europäern (12,3%) höher als bei Personen mit asiatischer (7,4%) oder afrikanischer Herkunft (7,5%). Das Geschlecht hatte laut Wong WL et al. keinen signifikanten Einfluss. Weltweit lag die Zahl betroffener Personen im Jahr 2020 bei 196 Millionen. Bis zum Jahr 2040 werden diese Zahlen sogar auf 244 Millionen geschätzt. (13)

### **Pathogenese**

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine progredient verlaufende Erkrankung des zentralen Sehens, bei der das retinale Pigmentepithel und die Fotorezeptoren betroffen sind. Die Pathogenese ist multifaktoriell und bislang noch nicht abschließend geklärt. Als Risikofaktoren gelten fortgeschrittenes Alter, Rauchen, erhöhter BMI, unausgewogene Ernährung, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und genetische Prädisposition. (14,15)

Im Zuge des Alterungsprozesses kommt es zu Ablagerungen von Stoffwechsellendprodukten (u.a. Lipofuszin) zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruchmembran. Diese als Drusen bezeichneten Ablagerungen erscheinen bei der Fundoskopie als weiße oder gelbliche Flecken im Bereich der Makula. Weitere frühe Merkmale sind Hyper- oder Hypopigmentierungen des RPE. Durch die Drusenbildung wird das Komplementsystem aktiviert, was zu einer Gewebeinflammation führt. In der Folge verdickt sich die Bruchmembran, ihre Permeabilität sinkt und die Funktionen von RPE und Membran werden beeinträchtigt. (6,16)

Grundsätzlich wird zwischen der trockenen (atrophischen) und der feuchten (neovaskulären) Form der AMD unterschieden. Die trockene AMD stellt dabei die Früh- und Intermediärform dar und liegt in zirka 80-90% der AMD-Fälle vor. Charakteristisch ist die

langsame Progression des Sehverlustes, welcher durch die Atrophie der äußeren Retina und den Zelluntergang der Fotorezeptoren bedingt ist. Die weitfortgeschrittene Form der trockenen AMD ist die sogenannte geographische Atrophie (GA), die durch landkartenartige atrophe Läsionen gekennzeichnet ist. In diesen Bereichen können Aderhautgefäße, aufgrund des fehlenden RPE, sichtbar werden. (15–17)

Die feuchte AMD, auch exsudative Form genannt, ist mit ca. 10-20% aller AMD-Formen weitaus seltener als die trockene AMD. Die exsudative AMD kann sich spontan aus der trockenen Form entwickeln und stellt die Spätform der AMD dar. Die schnelle Progression des Sehverlusts ist charakteristisch für die feuchte AMD. Die Entstehung ist durch die Ausschüttung von proinflammatorischen und proangiogenen Zytokinen, in erster Linie VEGF (engl.: Vascular Endothelial Growth Factor) und Angiopoietin, bedingt. VEGF stimuliert die endotheliale Zellproliferation und Migration, wodurch es zur Ausbildung neuer Blutgefäße kommt (sog. makuläre Neovaskularisation). Aufgrund der erhöhten Permeabilität dieser neuen Gefäße, kommt es zum intra- und subretinalen Flüssigkeitsaustritt und die Fotorezeptorschicht wird geschädigt. Angiopoietin, insbesondere Ang-2, steht in engem Zusammenhang mit Gefäßleckagen, abnormen Gefäßstrukturen und Inflammation in Endothelzellen. Im weiteren Verlauf kann es aufgrund der Flüssigkeitsansammlungen zur Abhebung des Pigmentepithels (PED, engl.: pigment epithelial detachment) führen. Morphologisch lassen sich vier PED-Formen unterscheiden: serös, fibrovaskulär, drusenoid und hämorrhagisch. Unbehandelt führt die feuchte AMD zur Fibrosierung und Atrophie der Makula, was in der Regel zum irreversiblen zentralen Sehverlust führt. (4,14,15,18)

### **Klinik**

Prinzipiell geht die AMD mit zentralem Sehverlust einher. Weiters beschreiben Betroffene häufig ein Verzerrtsehen (sog. Metamorphopsie), ein Verschwommensehen (insbesondere im Nahbereich) und vermindertes Kontrastsehen. Aufgrund unterschiedlicher klinischer und morphologischer Merkmale erfolgt eine getrennte Beschreibung der beiden Hauptformen. (4,14)

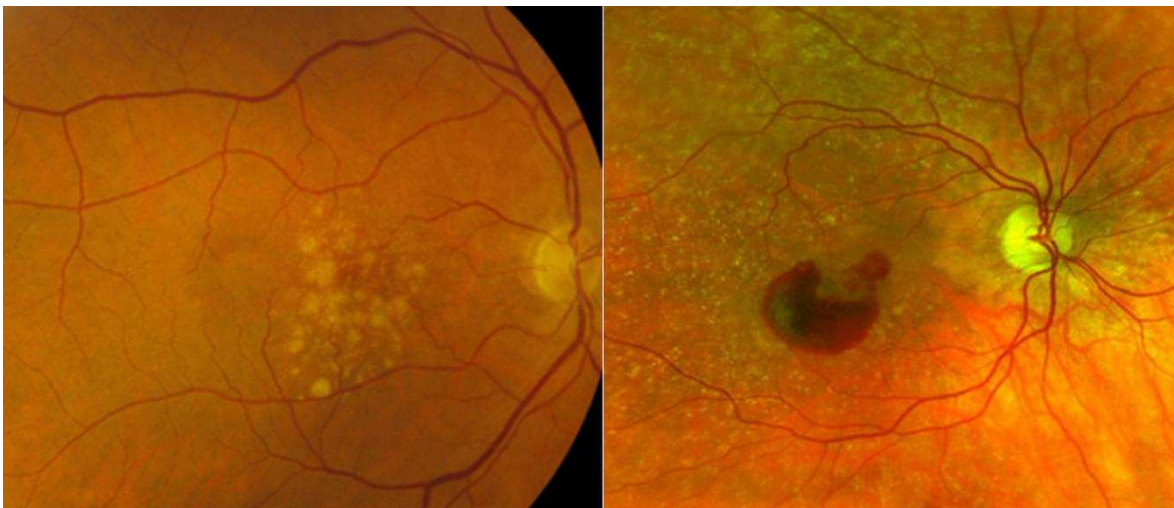
#### Trockene (nicht-exsudative) AMD:

Die trockene AMD ist durch eine langsame Progression der Sehverschlechterung bzw. des Sehverlustes, welcher sich über Monate bis Jahre erstreckt, charakterisiert. In den meisten

Fällen sind beide Augen betroffen, wobei diese aber häufig eine unterschiedliche Ausprägung der Erkrankung aufweisen. In der Fundoskopie sind typischerweise Drusen, Hypo- und Hyperpigmentierung des RPE sowie scharf begrenzte Atrophie-Areale sichtbar. Im Krankheitsverlauf können sich die mit Atrophie betroffenen Areale ausbreiten, die Drusen verschwinden und die Aderhautgefäße deutlicher sichtbar werden. Daraus resultiert die weitfortgeschrittene Form der AMD, die geographische Atrophie. Im OCT werden vor allem folgende Befunde gefunden: Drusen, Verlust des retinalen Pigmentepithels, Degeneration der Fotorezeptoren und Netzhautatrophie. (4)

Feuchte (neovaskuläre) AMD (nAMD):

Typische Symptome der nAMD sind akuter oder subakuter Sehverlust ohne Schmerzen, oft in Kombination mit Verschwommensehen und Metamorphopsien. Es können auch zentrale Skotome auftreten. In der Fundoskopie können sich Drusen, Pigmentepithelabhebung (engl.: pigment epithelial detachment, PED), intraretinale Blutungen und makuläre Neovaskularisationen (MNV) zeigen. Eine MNV präsentiert sich in der Regel als gut abgegrenzter grauer Bereich der Retina. Je nach Lage der makulären Neovaskularisation kann zwischen Typ 1 (Sub-RPE-Raum), Typ 2 (subretinaler Raum) und Typ 3 (in der äußeren Retina) unterschieden werden. Im OCT können Flüssigkeitsansammlungen in den diversen Schichten sowie auch Drusen gut dargestellt werden. In der Fluoreszenzangiographie können Leckagen, die im Rahmen von makulären Neovaskularisationen entstehen, dargestellt werden. (4,14,15,19)



**Abbildung 1:** Fundusbild einer trockenen (links) und feuchten (rechts) altersbedingten Makuladegeneration

## **1.3.2 Diabetisches Makulaödem**

### **Epidemiologie**

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist die häufigste Ursache für Sehverschlechterung bzw. -störung bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus. Das diabetische Makulaödem wird weltweit mit einer sehr variablen Inzidenz beschrieben. (20)

In einer systematischen Literaturrecherche von Yau JWY et al. (2012) ergab sich für das diabetische Makulaödem eine Prävalenz von 6,81% bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus. Als Hauptrisikofaktoren wurden die Krankheitsdauer, eine unzureichende Einstellung des HbA1c-Werts sowie erhöhte Blutdruckwerte identifiziert. (21)

In der Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) von 1995 wurde bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 1 eine 10-Jahres-Inzidenz für DMÖ von 20,1% beschrieben. Für PatientInnen mit Diabetes Mellitus Typ 2 ergab sich eine Inzidenz von 25,4% mit Insulintherapie und 13,9% ohne Insulintherapie. Ein erhöhtes Risiko für DMÖ wurde insbesondere mit einem erhöhten HbA1c-Wert assoziiert. (22)

### **Pathogenese**

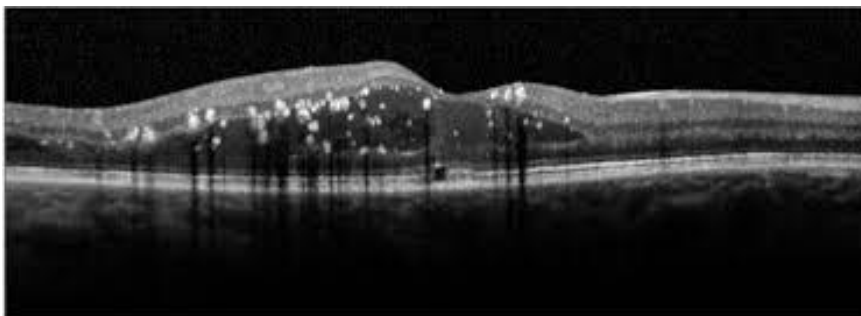
Das diabetische Makulaödem ist eine Flüssigkeitsansammlung im Bereich des schärfsten Sehens, die infolge langjähriger Hyperglykämie bei DiabetikerInnen (Typ 1, Typ 2) entstehen kann. Der endotheliale Wachstumsfaktor, VEGF, spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Chronische Hyperglykämie (Dauer des Diabetes Mellitus, schlechte Diabeteseinstellung), Hypertension und erhöhtes Cholesterol zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren, die die Entstehung des diabetischen Makulaödems begünstigen. Zu weiteren Risikofaktoren gehören Nephropathie, Schwangerschaft und Adipositas. (23)

Ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel resultiert in der Produktion von sogenannten AGEs (advanced glycation end products), die als Endprodukte der Glykierung entstehen, sowie Glutamat und Sorbitol. Diese Reaktionsprodukte führen zum Zellschaden und folglich zur Apoptose der retinalen Zellen, insbesondere der Müller-Zellen und der Perizyten. Es kommt zu inflammatorischen Prozessen und oxidativem Stress. Folge ist die Dysfunktion des vaskulären Endothels und die Hypoxie der Netzhaut. Dieser Zustand führt zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von VEGF, weswegen die Neubildung von Gefäßen (Neovaskularisation) und eine erhöhte vaskuläre Permeabilität gefördert werden.

Die daraus resultierenden Blutungen und das Makulaödem können langfristig zum Sehverlust führen. (20)

### **Klinik**

Die Entstehung des diabetischen Makulaödems ist meistens dafür verantwortlich, dass es bei PatientInnen mit Diabetes Mellitus über einen längeren Zeitraum zu einer graduellen Sehverschlechterung kommt. Außerdem werden oft auch Metamorphopsien und Verlust des Farbsehens beschrieben. In den 1980er-Jahren definierte die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) das sogenannte klinisch signifikante Makulaödem (CSME, engl.: clinically significant macular edema), um eine einheitliche Grundlage für die Behandlung zu schaffen. Hierfür wurden Kriterien in der Fundoskopie festgelegt. Mit der Einführung der OCT-Technologie in den klinischen Alltag verlor der Begriff des CSME an Bedeutung, sodass heutzutage die Einteilung anhand von OCT-Befunden erfolgt. Dabei wird zwischen einem Makulaödem mit Zentrumsbeteiligung (ci-DME, engl.: center involved DME) und ohne Zentrumsbeteiligung (non ci-DME) unterschieden. Die Beteiligung des Zentrums steht im direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß des Sehverlustes. Im OCT sind auch die Netzhautdicke, in Form von Netzhautschwellung, zystoiden Ödemen und seröser Netzhautablösung sichtbar. (24,25)



**Abbildung 2:** OCT eines diabetischen Makulaödems

Klinisch kann man auch zwischen dem fokalen und dem diffusen DMÖ unterscheiden. Das fokale Ödem ist durch eine lokalisierte Leckage aus Mikroaneurysmen und dilatierten Kapillarschlingen bedingt und fundoskopisch gut abgrenzbar. Das diffuse Ödem hingegen zeigt sich durch eine exzessive Kapillarleckage und ist schwierig zu erkennen, da es sich durch eine gleichmäßige Verdickung der Netzhaut auszeichnet. Die

Flüssigkeitsansammlung kann initial nur einzelne Schichten betreffen. Im Verlauf kann es sich auf die gesamte Netzhaut ausbreiten und sich zu einem zystoiden Makulaödem (CMÖ) weiterentwickeln. In der Fluoreszenz-Angiographie können kapilläre Leckagen und Minderperfusion dargestellt werden. Außerdem kann anhand des Leakage-Musters des Fluoreszin-Farbstoffs zwischen fokalen und diffusen Ödemen unterschieden werden. (23,25)



**Abbildung 3:** Fundusbild eines diabetischen Makulaödems

### **1.3.3 Makulaödem bei retinalem Venenverschluss**

#### **Epidemiologie**

Der retinale Venenverschluss (RVO, engl.: retinal vein occlusion) stellt, nach der diabetischen Retinopathie, die zweithäufigste retinale Gefäßerkrankung dar und geht in der Regel mit Sehverschlechterung einher. Grundsätzlich kann beim RVO zwischen einem retinalen Venenastverschluss (BRVO, engl.: branch retinal vein occlusion) und einem retinalen Zentralvenenverschluss (CRVO, engl.: central retinal vein occlusion) unterschieden werden. Dabei ist der BRVO zwar vierfach häufiger, der CRVO präsentiert sich jedoch mit gravierenderen Krankheitsverläufen. (26,27)

In der systematischen Übersicht und Meta-Analyse von Song P et al. (2019) zeigte sich für das Jahr 2015 eine weltweite Prävalenz des RVO von 0,77%. Dabei ergab sich für den

BRVO eine Prävalenz von 0,64% und für den CRVO eine Prävalenz von 0,13%. Insgesamt waren 28,06 Millionen Menschen betroffen, davon 23,38 Millionen an BRVO und 4,67 Millionen an CRVO. (26)

Rogers S et al. (2010) veröffentlichte eine gepoolte Analyse unter Verwendung individueller bevölkerungsbasierter Daten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Prävalenz von RVO, BRVO und CRVO im Jahre 2008 in den USA, Europa, Asien und Australien erarbeitet. Die Ergebnisse ergaben für die retinalen Venenverschlüsse eine Prävalenz von 5,20 pro 1000 Personen. Die Prävalenz von BRVO lag bei 4,42 pro 1000 Personen und von CRVO bei 0,80 pro 1000 Personen. Die Prävalenz stieg mit zunehmendem Alter, variierte nach ethnischer Zugehörigkeit, zeigte jedoch keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. (28)

### **Pathogenese**

Retinale Venenverschlüsse entstehen in erster Linie aufgrund von atherosklerotischen Geschehen und der anatomischen Lagebeziehung zu den retinalen Arterien. Altersbedingte Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, sowie Rauchen und hormonelle Kontrazeptiva spielen beim Entstehungsmechanismus eine bedeutende Rolle. Das Glaukom und die okuläre Hypertension sind in der Regel mit dem retinalen Zentralvenenverschluss (CRVO) assoziiert. (25,29)

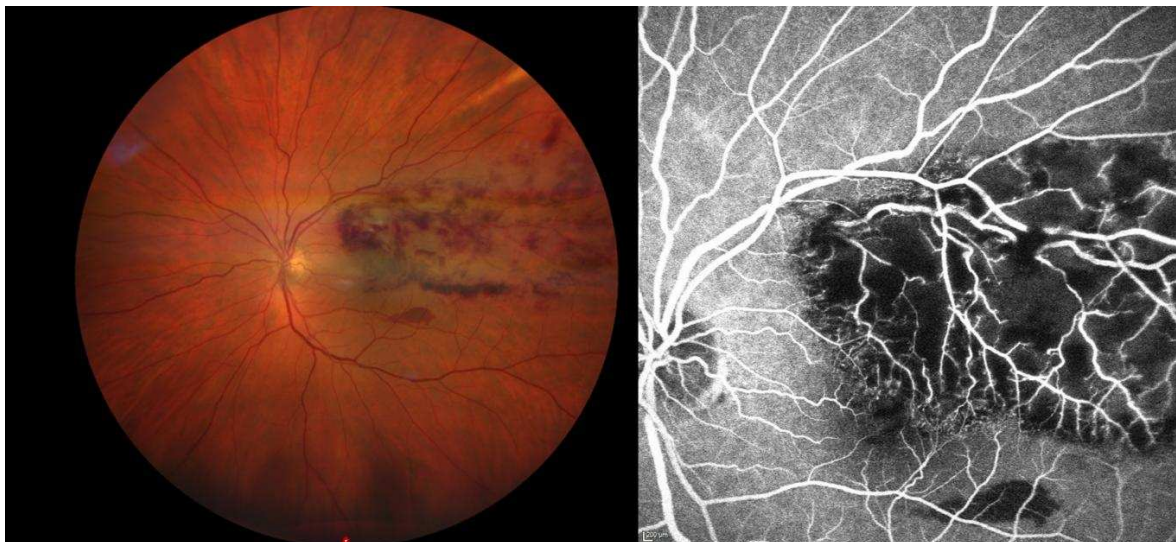
Die pathophysiologischen Grundlagen eines retinalen Venenverschlusses umfassen die Virchow-Trias und die Atherosklerose. Das Virchow-Trias beschreibt die drei Hauptfaktoren, die die Thrombusbildung begünstigen und dadurch zum Verschluss retinaler Venen beitragen: eine Verlangsamung des Blutflusses, Endothelschäden und eine erhöhte Gerinnungsneigung. Atherosklerotische Veränderungen führen aufgrund der anatomischen Struktur der Netzhautgefäße zu zusätzlichen Problemen, da Venen und Arterien sich an den Kreuzungspunkten und im Bereich der Lamina cribrosa eine gemeinsame Bindegewebsschicht, die Adventitia, teilen. Durch atherosklerotische Verdickungen der arteriellen Gefäßwände wird die dahintergelegene Vene komprimiert, und in weiterer Folge okkludiert. Im Bereich der Lamina cribrosa führt dies typischerweise zu einem retinalen Zentralvenenverschluss (CRVO), während bei einem retinalen Venenastverschluss (BRVO) die Kreuzungsstellen der retinalen Gefäße betroffen sind. Eine Sonderform ist der hemiretinale Venenverschluss (HRVO; engl.: hemiretinal vein occlusion), bei dem entweder der obere oder der untere Ast der zentralen Netzhautvene verschlossen ist und somit eine

Hälfte der Netzhaut betroffen ist. Ein Venenverschluss erhöht den venösen und kapillären Druck, was zu einer retinalen Ischämie führt. Dies bewirkt eine Schädigung der Endothelzellen, die Extravasation von Blutbestandteilen und die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), mit konsekutiven Ödemen und retinalen Neovaskularisationen. (25,29,30)

## **Klinik**

### Retinaler Venenastverschluss (BRVO):

Klinisch kann ein retinaler Venenastverschluss – abhängig von der Lokalisation (foveal/extrafoveal) – sowohl asymptomatisch verlaufen als auch mit Verschwommensehen oder Metamorphopsien einhergehen. In der Fundoskopie sind dilatierte und geschlängelte Venen im betroffenen Bereich charakteristisch und treten meistens gemeinsam mit flammenförmigen und punkt- oder fleckenförmigen Blutungen auf. Außerdem kann es zur Bildung eines retinalen Ödems kommen, welches im Bereich der Makula zu einer chronischen Sehverschlechterung führen kann. Die Fluoreszenz-Angiographie ist in der Lage, die Ischämiebereiche und Ödeme darzustellen. Eine typische Veränderung an den Gefäßwänden ist das sog. „Staining“, welches eine verminderte Füllung der Gefäße zeigt. Intraretinale Blutungen können die Beurteilung erschweren. (25,29)



**Abbildung 4:** Fundusbild und Angiographie eines retinalen Venenastverschlusses (BRVO)

### Retinaler Zentralvenenverschluss (CRVO):

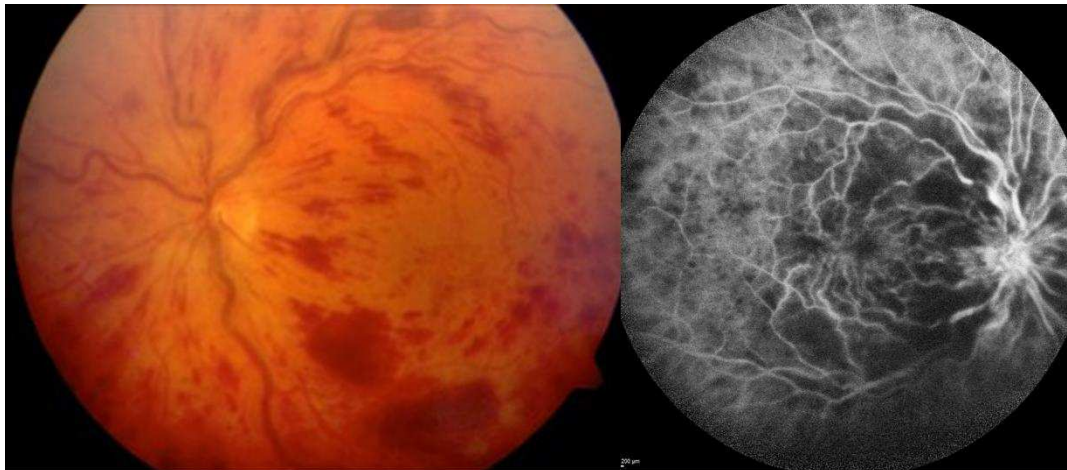
Beim CRVO wird zwischen der nicht-ischämischen und der ischämischen Form unterschieden. Der nicht-ischämische CRVO tritt häufiger auf und kann in etwa einem Drittel der Fälle in die ischämische Form übergehen. Bei beiden Formen der CRVO kommt es üblicherweise zu einer plötzlichen schmerzlosen monokularen Sehverminderung. (25)

Der nicht-ischämische CRVO zeigt in der Regel keinen bzw. nur einen diskreten RAPD (relativer afferenter Pupillendefekt). In der Fundoskopie sind in der Akutphase Tortuositas (Schlängelung) und eine Dilatation aller retinalen Zentralvenenäste, meist in Kombination mit punkt-, fleck- und flammenförmigen Blutungen, sichtbar. Außerdem können Cotton-Wool-Herde (weiße, unscharf begrenzte Flecken), ein Papillen- und ein Makulaödem vorhanden sein. Die Ausprägung dieser Merkmale ist meist mild bis moderat. Im weiteren Verlauf können sich diese akuten Befunde innerhalb von 6-12 Monaten zurückbilden. Je nach Schweregrad sind folgende Spätbefunde vorhanden: Tortuositas, persistierende retinale Blutungen, epiretinale Gliose, Makula-Atrophien und Pigmentepithelveränderungen. Das sogenannte „patchy ischemic retinal whitening“ (PIRW) gilt als Frühzeichen eines nicht-ischämischen CRVO bei jüngeren PatientInnen und zeigt sich in der Fundoskopie als fleckiges, weißliches Areal. In Folge eines CRVO kommt es kompensatorisch häufig zur Ausbildung von Shuntgefäßen (sog. optikoziliäre Shunts oder retinochorioidale Kollateralen) im Bereich des Sehnervenkopfes, sowie auch an der Netzhaut. Diese sind mit einem verminderten Risiko für die Bildung von Neovaskularisationen assoziiert und sind somit Zeichen einer besseren Prognose. In der Fluoreszenz-Angiographie zeigt sich eine verzögerte Durchblutungszeit der Netzhaut, gute Kapillarperfusion und Leckagen aus perifovealen Gefäßen in der Spätphase. Das OCT wird zur genaueren Bestimmung der Ausprägung eines Makulaödems durchgeführt. (25,29,31)

Der ischämische CRVO kann sich klinisch mit einem bereits sehr ausgeprägten RAPD präsentieren und mit einem sehr schlechten Visus (Fingerzählen oder weniger) einhergehen. In diesen Fällen ist die Visusprognose meist schlecht. In bis zu 60% der Fällen entwickelt sich innerhalb von wenigen Wochen bis zu 2 Jahren eine Rubeosis Iridis (Neovaskularisationen im Bereich der Regenbogenhaut). Dies geschieht jedoch meist bereits in den ersten Monaten und erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Neovaskularisationsglaukoms (NVG). Im Falle eines NVG können die PatientInnen sich mit Augenschmerzen, -rötung und Photophobie präsentieren. In der Fundoskopie sind

prominente Tortuositas und Stauung aller Zentralvenenäste ersichtlich. Zusätzlich bestehen meist auch schwere fleck- und flammförmige Blutungen sowie Cotton-Wool-Spots. Im Zuge der CRVO kann es außerdem zur Papillenschwellung und -hyperämie kommen. Die bereits erwähnten pathologischen Befunde bilden sich im Verlauf meist innerhalb eines Jahres, unter Therapie auch schneller, zurück. Im Spätverlauf sind fundoskopisch meist Pigmentveränderungen, RPE-Hyperplasien, epiretinale Gliosen im Bereich der Makula und Makulaödeme darstellbar. Die Fluoreszenz-Angiographie zeigt eine verzögerte Füllungszeit aller Netzhautvenen und ausgedehnte Bereiche der Netzhaut, die nicht durchblutet sind (sog. RNP, engl.: retinal nonperfusion). (25,31,32)

Die Unterscheidung zwischen nicht-ischämischer und ischämischer CRVO wird anhand der Fluoreszenzangiographie ersichtlich. Diese Bildgebungsmethode zeigt die Durchblutung der Netzhaut sowie die Füllungsfähigkeit der Netzhautvenen. Die Central Vein Occlusion Study Group (CVOS) definierte in einer Studie aus dem Jahr 1995, dass eine CRVO als nicht-ischämisch gilt, wenn weniger als 10 Papillenflächen (engl.: disk areas) von retinaler Nichtperfusion (RNP) betroffen sind. Sind mehr als 10 Papillenflächen betroffen, wird die CRVO gemäß der CVOS als ischämisch eingestuft. (29)



**Abbildung 5:** Fundusbild und Angiographie eines retinalen Zentralvenenverschlusses (CRVO)

### **1.3.4 Sonstige Indikationen**

Die häufigsten weiteren Indikationen für eine IVOM-Behandlung sind das Makulaödem bei Uveitis, das postoperative Makulaödem (Irvine-Gass-Syndrom) und die sekundäre CNV. Letztere tritt insbesondere in Form der myopen CNV, der inflammatorischen CNV (bei Uveitis) und der CNV infolge einer Chorioretinopathia Centralis Serosa (CCS) auf.

#### **Makulaödem bei Uveitis**

Unter der sogenannten Uveitis versteht man die Entzündung der Uvea (mittlere Augenhaut), wobei deren diverse Anteile betroffen sein können. Nach der Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) kann anatomisch zwischen einer anterioren (Vorderkammer), intermediären (Entzündung des Glaskörpers oder der Pars Plana), posterioren (Netzhaut oder Aderhaut) und der Panuveitis (alle uvealen Strukturen) unterschieden werden. Nach Ätiologie erfolgt die Einteilung in infektiös (viral, bakteriell, mykotisch), nicht-infektiös und sog. Masquerade-Syndrom (neoplastisch/nicht-neoplastisch). (33,34)

Im Zuge der Uveitis kommt es zu inflammatorischen Prozessen, wodurch diverse Mediatoren (VEGF, TNF- $\alpha$ , Angiotensin 2, IL-1 und weitere) ausgeschüttet werden und somit zum Untergang der Blut-Retina-Schranke führen. Im akuten sowie im chronischen Verlauf kann sich daraus eine intra- oder subretinale Flüssigkeitsansammlung entwickeln. Bei Befall der Makula spricht man von einem Makulaödem. Klinisch präsentieren sich die PatientInnen meist mit einem Visusverlust, Metamorphopsien, Mikropsie und manchmal mit einem positiven relativen Skotom. In der Fundoskopie zeigt sich in der Regel eine Zunahme der Makuladicke, Verlust des normalen Fovealreflexes und eventuell Zeichen der Inflammation: Vaskulitis, Chorioretinitis, Papillenödem, inferiore „Snowballs“ (schneeballartige Akkumulierung von Entzündungszellen im Glaskörper) und sog. „Snowbanking“ (Ansammlung von Glaskörper-Exsudat). Im OCT wird die Makuladicke beurteilt. Außerdem wird die Flüssigkeitsansammlung in den Schichten und eventuelle zystische Räume genauer dargestellt. In der Fluoreszenzangiographie präsentieren sich meistens erweiterte perifoveale Kapillaren, Zeichen einer aktiven oder inaktiven Vaskulitis, Bereiche einer RNP (retinal non perfusion) und Neovaskularisationen. (35,36)

Bei der Uveitis mit Ausbildung eines Makulaödems besteht ein hohes Risiko einer schweren bis tiefgreifenden Visusverminderung. Insbesondere bei posterioren Uveitiden mit

Makulaödem liegt eine sehr schlechte Visusprognose vor, da es im Bereich des schärfsten Sehens zu Läsionen und folglich zu Vernarbungen kommen kann. (35)

Das Makulaödem im Rahmen der Uveitis wird grundsätzlich mit Glukokortikoiden therapiert. Falls eine infektiöse Uveitis vorliegt, liegt der Fokus auf der Behandlung der auslösenden Erreger. Bei nicht-infektiösen Uveitiden ist die Therapie der Grunderkrankungen unumgänglich. Eine zusätzliche lokale entzündungshemmende Therapie kann parabulbär, intravitreal oder mittels Tropfen appliziert werden. (34,35)

### **Irvine-Gass-Syndrom**

Unter dem Irvine-Gass-Syndrom versteht man ein zystoides Makulaödem (CMÖ), welches Wochen bis Monate, aber auch Jahre, nach einer Katarakt-Operation auftreten kann. Dies wurde erstmalig 1953 von Irvine beschrieben und 1966 von Gass und Norton angiographisch nachgewiesen, weshalb es als Irvine-Gass-Syndrom bekannt ist. Als Synonym wird auch der Begriff „Pseudophakic Cystoid Macular Edema“ verwendet. Zur Entwicklung des Irvine-Gass-Syndroms wirken zahlreiche Faktoren mit: Art der Kataraktoperation, Lichtschäden, vitreomakuläre Traktion, entzündliche Mediatoren, der Einsatz adrenerger Medikamente, das Alter, Glaskörperverlust, der Zustand der hinteren Kapsel, Bluthochdruck sowie Diabetes mellitus. Im Zuge der Katarakt-Operation wird durch operative Manipulation ein Trauma an der Iris verursacht, wodurch entzündungsfördernde Mediatoren (Prostaglandine, Zytokine, etc.) freigesetzt werden und über den Cloquet-Kanal zum hinteren Augenpol gelangen. Folge ist der Untergang der Blut-Retina-Schranke, weshalb es zur intraretinalen zystoiden Flüssigkeitsansammlung kommt. Obwohl die Rate des zystoiden Makulaödems (CME) mit kleineren chirurgischen Inzisionen und dem Einsatz mikrochirurgischer Instrumente zurückgegangen ist, macht die hohe Anzahl der jährlich durchgeführten Kataraktoperationen CME zu einer häufigen Ursache für Sehverschlechterung bei pseudophaken Patienten. (37,38)

Goldstandard in der Diagnostik stellt die Farbstoffangiographie dar. In der Frühphase zeigen sich retinale Teleangiektasien, verbreiterte Kapillaren und Flüssigkeitsaustritt aus den perifovealen Kapillaren, wodurch es in der Spätphase zum charakteristischen blütenähnlichen Muster kommt. Im OCT stellen sich eine Netzhautverdickung und zystische hyporeflektive Läsionen dar. Die Bildgebung ist hierbei essentiell, da dadurch andere Differentialdiagnosen für ein Makulaödem ausgeschlossen werden können. Hierzu zählen

unter anderem: diabetische Veränderungen, retinale Venenverschlüsse, Strahlenretinopathie, hypertensive Retinopathie oder choroidale Tumore. (39)

In der Therapie liegt der Fokus in erster Linie auf der lokalen Entzündungshemmung mittels Glukokortikoiden und nichtsteroidalen Antirheumatika. In manchen Fällen sind parabulbäre oder intravitreale Glukokortikoid-Injektionen notwendig. (37)

### **Proliferative diabetische Retinopathie**

Die diabetische Retinopathie (DR) ist durch eine Mikroangiopathie der kleinen Gefäße, aufgrund von Hyperglykämie bei DiabetikerInnen (Typ 1 und Typ 2), gekennzeichnet und kann gemäß der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) in eine nicht-proliferative (NPDR) und eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) unterteilt werden. Die NPDR weist in der Regel retinale Blutungen, Mikroaneurysmen und Cotton-Wool-Herde auf. Die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) gilt als fortgeschrittenes Stadium der DR und ist charakterisiert durch die Neubildung abnormer Gefäße (Neovaskularisationen). Dabei wird zwischen Neovaskularisationen an der Iris (NVI, „new vessels on the iris“), an der Papille (NVD, „new vessels of the disc“) und papillenfernen Neovaskularisationen (NVE, new vessels elsewhere“) unterschieden. (25)

Chronisch erhöhte Blutglukose-Spiegel führen auf lange Sicht zum Zellschaden und inflammatorischen Prozessen, wodurch die Perfusion der Netzhaut gestört wird und es zur Hypoxie und Ischämie kommt. Diverse Wachstumsfaktoren (unter anderem VEGF) werden bei diesem Vorgang ausgeschüttet und begünstigen die Neubildung von Gefäßen. (25,40)

In der Fluoreszenzangiographie sind die Neovaskularisationen in der Frühphase sichtbar, und zeigen in der Spätphase, aufgrund von Leckagen, eine ausgedehnte und irreguläre Hyperfluoreszenz. Außerdem können die Grenzen zwischen durchbluteten und ischämischen Netzhautbereichen in der Regel gut dargestellt werden. (25)

Der Goldstandard in der Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) ist die panretinale Laserbehandlung. Die intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Präparaten wird meist in Kombination mit der Lasertherapie oder adjuvant zur Prävention eines Neovaskularisationsglaukoms eingesetzt. Bei unzureichender oder ausbleibender Behandlung einer PDR können schwerwiegende Komplikationen wie eine traktive Netzhautablösung, Glaskörperblutungen oder ein Neovaskularisationsglaukom auftreten und letztlich zur Erblindung führen. (25,40)

## **Sekundäre CNV**

Die sekundäre choroidale Neovaskularisation (CNV) entsteht im Rahmen vieler Augenerkrankungen infolge ischämiebedingter Prozesse. Zu den häufigsten Formen gehören die myope CNV, die inflammatorische CNV bei Uveitis und die CNV bei Chorioretinopathia Centralis Serosa (CCS).

Myope CNV: Die Myopie, Kurzsichtigkeit, wurde 2019 vom IMI (International Myopia Institute) durch Flitcroft DI (41) definiert und klassifiziert. Hiernach besteht dann eine hohe Myopie, wenn ein sphärischer äquivalenter Brechungsfehler von unter -6,00dpt vorliegt oder die axiale Länge des Bulbus über 26,5mm beträgt. Die myope CNV trat historisch betrachtet ausschließlich bei einer pathologischen Myopie auf. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass die myope CNV bei jeder Form der Myopie vorkommen kann, auch wenn keine typischen degenerativen Fundusveränderungen vorliegen. In der Pathogenese sind hauptsächlich die mechanische Belastung durch die erhöhte Achsenlänge und andererseits die veränderte Durchblutung des Augenhintergrunds beteiligt. Aufgrund des verminderten Sauerstofftransportes kommt es zur Ausschüttung von VEGF, wodurch es zur Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen kommt. (42)

Inflammatorische CNV bei Uveitis: Als inflammatorische CNV (I-CNV) werden pathologische Gefäße bezeichnet, die im Rahmen einer Uveitis auftreten. In einer retrospektiven Kohortenstudie, welche 2013 von Baxter et al. (43) durchgeführt wurde, wurden insgesamt 15.137 Augen mit Uveitis analysiert. Es zeigte sich, dass eine CNV in Fällen mit anteriorer oder intermediärer Uveitis nur sehr selten vorkam, während bei posteriorer Uveitis und Panuveitis (insgesamt 4.041 Augen) in 2% der Fällen eine aktive CNV oder Folgen einer früheren CNV gefunden wurden. Es wurde eine erhöhte Inzidenz bei Syndromen, wie dem Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom und der punktförmigen inneren Chorioiditis (PIC) beschrieben.

CNV bei CCS: Die Chorioretinopathia Centralis Serosa ist eine Makulaerkrankung, welche durch seröse Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut gekennzeichnet ist. Dabei zeigen sich fokale und multifokale Leckagen und Läsionen im RPE. Das Auftreten der Erkrankung steht im starken Zusammenhang mit psychosozialem Stress und erhöhten Kortison-Werten.

Grundsätzlich kann die CCS eine akute oder chronische Verlaufsform zeigen. Bei der akuten Form besteht die Möglichkeit auf spontane Rückbildung, während bei der chronischen Form Behandlungsbedarf besteht. Hierbei ist die photodynamische Therapie (PDT) der Goldstandard. Bei einer Entwicklung von choroidalen Neovaskularisationen sind intravitreale Injektionen von Anti-VEGF-Präparaten notwendig. Die choroidale Neovaskularisation stellt zwar nur eine seltene Folge der chronischen CCS dar, ist jedoch die Hauptursache für einen Visusverlust. Das Vorhandensein von CNVs kann mithilfe des OCT festgestellt werden. (44,45)

## **1.4 Intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM)**

Die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) stellt einen der häufigsten operativen Eingriffe in der Augenheilkunde dar und wird, wie bereits erwähnt, für zahlreiche ophthalmologische Erkrankungen eingesetzt. Zu den wichtigsten gehören die feuchte altersbedingte Makuladegeneration, das diabetische Makulaödem, das Makulaödem bei retinalen Venenverschlüssen, das Makulaödem bei Uveitis und das Irvine-Gass-Syndrom.

### **1.4.1 Medikamente**

Grundsätzlich werden für die genannten Erkrankungen Anti-VEGF-Präparate und Steroide intravitreal verabreicht. Im Zuge dieser Arbeit werden die wichtigsten bzw. die am häufigsten verwendeten Präparate beschrieben.

#### **Anti-VEGF-Präparate:**

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (in erster Linie die Untergruppe VEGF-A) und das dazugehörige Rezeptorsystem (VEGFR) stellen einen der wichtigsten Faktoren in der physiologischen sowie in der pathologischen Gefäßneubildung (Angiogenese) dar. VEGF spielt eine zentrale Rolle in der embryonalen Entwicklung und Gefäßneubildung im Rahmen von Wund- und Heilungsprozessen. Außerdem ist VEGF am Wachstum von Tumoren, Entzündungen und einer Vielzahl von Augenerkrankungen beteiligt. Der pathologische Effekt der VEGF-VEGFR-Interaktion manifestiert sich in erster Linie durch erhöhte Gefäßpermeabilität und Neubildung von Gefäßen (Neovaskularisation). In der Augenheilkunde sind bereits zahlreiche Anti-VEGF-Präparate am Markt, die durch VEGF-Hemmung diese Wirkmechanismen unterbrechen. Hierzu zählen unter anderem:

Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea® und Eylea® HD) und Faricimab (Vabysmo®). Diese Präparate werden vor allem bei der feuchten altersbedingten Makuladegeneration, bei Makulaödem im Rahmen eines retinalen Venenverschlusses (RVO), einem diabetischen Makulaödem (DMÖ) oder einer diabetischen Retinopathie angewendet. (46,47)

Eine Anti-VEGF-Therapie zeigt grundsätzlich Wirksamkeit bei allen Typen der choroidalen Neovaskularisation (CNV). Der Nachweis einer aktiven CNV stellt dabei die häufigste Behandlungsindikation dar. Kriterien zur Bestimmung einer „aktiven“ CNV umfassen das Vorhandensein von intra-, subretinaler oder sub-RPE Flüssigkeit, Blutungen, Leckagen (Angiographie), Vergrößerung der CNV-Membran oder Visusverlust, der durch die Aktivität der CNV bedingt ist. (4)

An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz kommen hauptsächlich Avastin®, Vabysmo®, Eylea® und Eylea® HD zur Anwendung, weshalb diese Präparate im nächsten Abschnitt genauer besprochen werden.

#### Avastin® (Bevacizumab)

Bevacizumab (Avastin®) ist ein rekombinanter monoklonaler IgG-Antikörper, der sich gegen alle VEGF-Formen, insbesondere VEGF-A, richtet und diese durch direkte Bindung hemmt. Der Wirkstoff stoppt das Gefäßwachstum und die Bildung neuer Gefäße. Außerdem fördert Bevacizumab die Rückbildung von bereits existierenden pathologischen Vaskularisationen, stabilisiert physiologische Gefäße und unterbindet Leckagen und Entzündungsreaktionen. Ursprünglich wurde Bevacizumab als Behandlung gegen fortgeschrittene Karzinome entwickelt. Die intravitreale Injektion von Avastin® wurde, trotz der Erfolge, bis dato noch nicht für die Behandlung von retinalen Erkrankungen zugelassen. (48)

In der CATT-Studie „Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials“ wurden Bevacizumab (Avastin®) und Ranibizumab (Lucentis®) in Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Produktsicherheit verglichen. Beide Wirkstoffe zeigten im ersten Jahr der Nachbeobachtung vergleichbare Auswirkungen auf die Sehschärfe. Eine Endophthalmitis trat bei 0,04% der Ranibizumab- und 0,07% der Bevacizumab-Injektionen auf. Zu Uveitis, Netzhautablösung, Gefäßverschluss oder Embolie, Netzhautriss und Glaskörperblutungen kam es jeweils bei weniger als 1% der PatientInnen. (49)

Im Rahmen der PACORES-Studie, „Pan-American Collaborative Retina Study Group“ von Wu L et al. wurde die Sicherheit von Bevacizumab in einem Zeitraum von 12 Monaten untersucht. Von den insgesamt 1.173 PatientInnen kam es bei 18 (1,5%) PatientInnen zu systemischen Nebenwirkungen: akuter Anstieg des systolischen Blutdrucks (0,59%), zerebrovaskulären Ereignissen (0,5%), Myokardinfarkt (0,4%), Aneurysma der A. iliaca (0,17%), Zehenamputation (0,17%) und Tod (0,4%). Als Komplikationen an den Augen wurden bakterielle Endophthalmitiden (0,16%), Traktionsamotio (0,16%), Uveitiden (0,09%), eine rhegmatogene Netzhautablösung (0,02%) und eine Glaskörperblutung (0,02%) beobachtet. (50)

#### Eylea® (Aflibercept)

Der Wirkstoff Aflibercept (Eylea®), auch als VEGF Trap-Eye bekannt, ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das alle Formen von VEGF-A sowie die Plazentawachstumsfaktoren 1 und 2 bindet. Dabei herrscht eine wesentlich höhere Bindungsaffinität als bei Bevacizumab (Avastin®) oder Ranibizumab (Lucentis®), weswegen man von einer verlängerten intravitrealen Wirkung ausgeht. Ursprünglich wurde der Wirkstoff für die Behandlung von metastasierten Kolonkarzinomen zugelassen und war unter dem Handelsnamen „Zaltrap“ bekannt. (46,51)

Die VIEW-Studie 1 und 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) zeigte, dass Aflibercept, wenn es alle 2 Monate verabreicht wird, eine vergleichbare Wirksamkeit und Produktsicherheit bei feuchter AMD erzielte wie der derzeit zugelassene Standard, monatliches Ranibizumab. Dies ermöglicht bei weniger Injektionen und weniger Kontrollterminen, ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Sehvermögen zu erreichen. (52)

In der Augenheilkunde ist Eylea® für die Therapie von feuchter AMD, Makulaödem bei RVO, DMÖ und myoper CNV zugelassen. Hierbei ist die Standarddosis 2mg/0,05ml Aflibercept. Mögliche Nebenwirkungen sind dabei konjunktivale Blutungen, Augenschmerzen, verminderte Sehschärfe, Anstieg des inneren Augendrucks, Glaskörperblutung, Endophthalmitis und Netzhautablösung. Ein potentiell erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (z.B. Schlaganfall oder Myokardinfarkt) durch systemische Anti-VEGF-Wirkung wird diskutiert. (53)

### Weitere Anti-VEGF-Präparate:

Neben Avastin<sup>®</sup> und Eylea<sup>®</sup> wird auch Lucentis<sup>®</sup> (Ranibizumab), ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, verwendet. Lucentis<sup>®</sup> wurde speziell für die intravitreale Verabreichung entwickelt und zugelassen. Diverse Studien (54,55) zeigten ein gutes Wirkungs- und Sicherheitsprofil.

Ein weiterer verwendeter Wirkstoff ist Faricimab (Vabysmo<sup>®</sup>), der mit hoher Affinität und Spezifität an Angiopoietin-2 (Ang-2) und VEGF-A bindet. Vabysmo wurde 2022 zur Behandlung von feuchter AMD, DMÖ und dem Makulaödem bei RVO zugelassen. (56,57)

Eylea<sup>®</sup> HD besteht aus hochdosiertem Aflibercept (8mg) und ist seit 2024 für die intravitreale Behandlung der feuchten Makuladegeneration (58) und des diabetischen Makulaödems (59) zugelassen.

### **Kortikoid-Präparate:**

Intravitreal verabreichte Steroide werden in der Augenheilkunde vor allem aufgrund ihrer antiangiogenen, antiödematösen und entzündungshemmenden Eigenschaften eingesetzt. Die häufigsten Indikationen hierfür sind: das diabetische Makulaödem, das Irvine-Gass-Syndrom und das Makulaödem im Rahmen von retinalen Venenverschlüssen oder von Uveitiden. Durch die intravitreale Anwendung besteht nur ein geringes Risiko für systemische Nebenwirkungen durch Steroide. Die Entwicklung von intraokulären Implantaten ermöglicht eine langanhaltende Behandlung mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung. (60)

An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz wird als Glukokortikoid Dexamethason (Ozurdex<sup>®</sup>) am häufigsten intravitreal verabreicht.

Neben Dexamethason kommt auch Fluocinolonacetonid (Iluvien<sup>®</sup>) zum Einsatz. Iluvien<sup>®</sup> ist ein intravitreales Implantat und für die Behandlung des diabetischen Makulaödems und der chronischen nicht infektiösen Uveitis zugelassen. Es wird dann verwendet, wenn andere Behandlungen unzureichend waren. (61)

### Ozurdex<sup>®</sup> (Dexamethason)

Dexamethason ist ein synthetisches wirkungspotentes wasserlösliches Kortikoid, das durch eine kurze Halbwertszeit von nur zirka 3,5 Stunden gekennzeichnet ist. Steroide hemmen unter anderem die Bildung von Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukin-6, Prostaglandinen

und VEGF) und stabilisieren die Blut-Retina-Schranke, wodurch die zelluläre Entzündungsreaktion, die Gefäßpermeabilität, Exsudationen und Narbenbildung reduziert werden. Ozurdex<sup>®</sup> (DEX implant, Allergan, Inc., Irvine, CA) ist ein biologisch abbaubares intraokulares Implantat, das 700µg Dexamethason enthält und entwickelt wurde, um ein kontinuierliches und kontrolliertes Freisetzen des Wirkstoffes zu ermöglichen. Auf diese Weise entsteht eine Wirkungsdauer von 3 bis 6 Monaten. (60,62)

In der MEAD Studie (63) wurde Ozurdex<sup>®</sup> für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen. Durch die intravitreale Applikation von Ozurdex<sup>®</sup> wurden in der Zulassungsstudie IVOM- und Steroid-bezogenen Nebenwirkungen und Komplikationen beobachtet. Dazu zählten in erster Linie ein klinisch relevanter Augeninnendruckanstieg, eine Trübung der Augenlinse, Bindehautblutungen und Endophthalmitiden.

#### **1.4.2 Ablauf der intravitrealen Injektion**

Die intravitreale Medikamentenapplikation ist ein operativer Eingriff und wird daher unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Prinzipiell dauert der Eingriff nur wenige Minuten und stellt heutzutage einen Routineeingriff dar.

Vor der Durchführung müssen die PatientInnen über den Eingriff und die damit verbundenen Risiken informiert und aufgeklärt werden. Erst nach schriftlichem Einverständnis kann die IVOM durchgeführt werden. Im Eingriffsraum werden die benötigten Utensilien und das korrekte Medikament vorbereitet. Nach dem Eintropfen von lokalanästhesierenden Augentropfen, wird in der Regel 5%iges Povidon-Jod (bei Allergie: Chlorhexidin) zur Reinigung und Desinfizierung der Augenoberfläche sowie der periokulären Haut (inkl. Lider und Wimpern) verwendet. Der Arzt bzw. die Ärztin trägt sterile Handschuhe und einen Mund-Nasen-Schutz. Nach Auflegen eines sterilen Tuches, wird ein steriler Lidhalter platziert und die Injektionsstelle wird aufgesucht und markiert. Prinzipiell können alle vier Quadranten für die Injektion verwendet werden. Am häufigsten wird für die Injektion der inferotemporale Quadrant genutzt. Auf 3 und 9 Uhr sollte es vermieden werden einzustechen, um neurovaskuläre Schäden zu verhindern. Die PatientInnen werden gebeten in die entgegengesetzte Richtung der Injektionsstelle zu blicken und es wird 3,5 bis 4mm außerhalb des Limbus die Markierung für die gefäßarme Pars Plana gesetzt. Mit einer Pinzette kann der Augapfel zusätzlich stabilisiert werden. Die Nadel (in der Regel eine 30G-Nadel) wird senkrecht zum Auge zentral in den Glaskörper eingeführt und das Medikament

wird langsam injiziert. Nach dem Herausziehen der Nadel, wird diese sorgfältig entsorgt. Anschließend werden der Lidhalter und die sterile Abdeckung entfernt. (4,64)

Die postoperative Anwendung von topischen Antibiotika ist heutzutage stark umstritten, da diverse Studien (65,66) keinen Unterschied in der Endophthalmitis-Rate mit und ohne Antibiotika-Anwendung zeigten. Außerdem berichtete Storey et al. 2016 (67), dass die prophylaktische Verwendung von topischen Antibiotika nach IVOM zu höheren Raten antibiotikaresistenter Bakterien in kulturpositiven Endophthalmitiden führen kann.

An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz werden folgende Augentropfen vor IVOM eingetropt: Novain 0,4%, nach 30 Sekunden Tetracaine Hydrochloride 1%, nach 30 Sekunden Povidon-Jod 1,25% und nach 1 Minute erneut Tetracaine Hydrochloride 1%.

Die häufigste Komplikation der intravitrealen Injektionen ist die subkonjunktivale Einblutung. Diese verläuft in der Regel harmlos. Seltener, aber mit deutlich schwerwiegenderen Folgen, sind ein Anstieg des Augeninnendrucks, der potenziell zu einem akuten Verschluss der retinalen Zentralarterie führen kann, sowie die Endophthalmitis, eine Entzündung des gesamten Auges. Weitere mögliche Komplikationen umfassen eine Netzhautablösung oder Linsenschäden. (4)



**Abbildung 6:** Durchführung einer intravitrealen Medikamentenapplikation (IVOM)

### **1.4.3 Hygienemaßnahmen**

In folgendem Abschnitt werden die Hygienemaßnahmen vor und während der COVID-19-Pandemie an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz beschrieben.

#### **Vor der COVID-19-Pandemie**

Sowohl der Chirurg als auch das Pflegepersonal müssen sich an die vorgeschriebene Kleiderordnung und an die Hygienerichtlinien halten. Vorgesehen ist das Tragen von kurzärmeliger Bereichskleidung. Diese muss täglich frisch sein und bei sichtbarer Kontamination sofort gewechselt werden. Außerdem sind Dienstschuhe verpflichtend. Im Eingriffsraum muss das Personal eine OP-Haube und eine OP-Maske tragen. Der Eingriff wird mit sterilen Handschuhen durchgeführt.

Die PatientInnen bekommen vor Betreten des Eingriffsraums eine OP-Haube aufgesetzt und im Falle stark verschmutzter Straßenschuhe werden Einmal-Überschuhe angezogen.

Nachdem die PatientInnen am Eingriffsstuhl Platz genommen haben und das zu behandelnde Auge und dessen Umgebung sorgfältig desinfiziert wurde, wird mithilfe eines Einmalabdecktuchs das Operationsgebiet vorbereitet.

#### **Während der COVID-19-Pandemie**

Grundsätzlich blieben während der COVID-19-Pandemie der Ablauf und die Hygienemaßnahmen unverändert. Die einzige Änderung lag darin, dass neben dem Personal auch die PatientInnen während des Eingriffes Masken trugen.

Vom 16.03.2020 bis 31.05.2022 kamen die PatientInnen mit ihren eigenen Masken zur intravitrealen Injektion und trugen diese sowohl im Wartebereich als auch während des Eingriffes und danach.

Ab dem 01.06.2022 wurden neue Hygienemaßnahmen an der Augenklinik in Graz implementiert, sodass die PatientInnen bereits beim Betreten der Klinik neue FFP-Masken ausgehändigt bekamen und diese während der Wartezeit und auch während des Eingriffes trugen. Diese Maßnahmen galten bis einschließlich 30.04.2023.

## 1.5 Endophthalmitis

Die Endophthalmitis ist eine seltene, aber schwerwiegende Entzündung des Augeninneren mit Beteiligung des Glaskörpers, die bei zu später oder unzureichender Behandlung zu irreversiblen Sehverlust, Blindheit oder sogar Verlust des Augapfels führen kann. (1)

### 1.5.1 Ätiologie

Grundsätzlich wird zwischen einer exogenen und einer endogenen Endophthalmitis unterschieden. Die exogene Endophthalmitis tritt auf, wenn Keime durch intraokuläre Eingriffe oder penetrierende Traumata ins Auge gelangen oder sich aus benachbartem Gewebe ausbreiten. Die wichtigsten intraokulären Eingriffe im Zusammenhang mit Endophthalmitis sind die Katarakt-Operation, die IVOM, die Vitrektomie und die sog. Trabekulektomie, eine Behandlungsmöglichkeit für Glaukom-PatientInnen. Die endogene Endophthalmitis kommt durch hämatogene Streuung der Keime zustande. Dies kann im Rahmen von Allgemeininfektionen (Pyelonephritis, Endokarditis, Colitis Ulcerosa, etc.) sowie bei Immunschwäche geschehen. (1,68)

Die Endophthalmitis kann sich mikrobiell (Bakterien oder Pilze) oder immunologisch in Form einer sterilen Endophthalmitis (TASS: „Toxic Anterior Segment Syndrome“) entwickeln. Bei der akuten post-Katarakt Endophthalmitis werden in den meisten Fällen Koagulase-negative Staphylokokken vorgefunden. *Bacillus cereus* ist hingegen der häufigste Keim bei post-traumatischen Endophthalmitiden. Endogene Endophthalmitiden sind oftmals mit Endokarditis assoziiert und werden meist durch Streptokokken und *Staphylokokkus aureus* verursacht. Bei einer Pilz-Endophthalmitis handelt es sich in den meisten Fällen um eine endogene *Candida*-Endophthalmitis (*Candida albicans*), die gehäuft bei immunsupprimierten PatientInnen (z.B. AIDS, Kortisontherapie), Langzeit-Antibiotikatherapie, Drogenabusus oder als Komplikation eines zentralvenösen Verweilkatheters auftritt. (1,69)

In der Meta-Analyse von McCannel CA et al. (2011) wurde die U.S.-Literatur zwischen 2005 und 2009 analysiert und ein Vergleich zwischen dem Keimspektrum bei Endophthalmitis nach IVOM und nach anderen intraokulären Eingriffen erstellt. Bei den Endophthalmitiden nach IVOM zeigte sich in 52% ein positiver Erregernachweis, wovon in 65,4% der Fälle Koagulase-negative Staphylokokken, in 30,8% Streptokokken und in 3,8%

Bacillus cereus vorlag. Streptokokken kamen laut McCannel nach IVOM ungefähr dreimal so häufig vor wie nach anderen intraokulären Eingriffen. (70)

### **1.5.2 Epidemiologie**

Im Rahmen der Kohortenstudie von Baudin F. et al. (2022) wurde die Inzidenz der Endophthalmitis nach intraokulären Eingriffen ermittelt. Zwischen Januar 2009 und Oktober 2018 wurden in Frankreich insgesamt 14.438.854 intraokuläre Eingriffe sowie 7.522 Endophthalmitisfälle erfasst. Daraus ergab sich eine Inzidenz von 0,0521% für akute Endophthalmitis nach intraokulären Eingriffen. Die Endophthalmitiden traten in 63,29% der Fälle nach einer Katarakt-Operation, in 17,23% nach IVOM und in 9,28% nach vitreoretinalen Eingriffen auf. Baudin et al. stellten fest, dass die absoluten Zahlen der akuten Endophthalmitis nach Katarakt-Operation im beobachteten Zeitraum abnahmen, während die Fallzahlen der akuten Endophthalmitis nach IVOM anstiegen. (71)

Die Endophthalmitisrate nach IVOM mit Anti-VEGF-Präparaten wurde in der Meta-Analyse von McCannel CA et al. (2011) untersucht. Insgesamt wurden 105.536 IVOMs und 52 Endophthalmitis-Fälle dokumentiert, was einer Inzidenzrate von 0,049% entspricht. (70) Sowohl in der MARINA-Study (54) als auch in der ANCHOR-Study (72) wurde die Wirkung von Ranibizumab, einem Anti-VEGF-Wirkstoff, untersucht. In beiden Studien lag die Endophthalmitisrate bei 0,05%.

In der Meta-Analyse von Fileta JB (2014) wurden insgesamt 197 Endophthalmitisfälle bei 350.535 intravitrealen Anti-VEGF-Injektionen erfasst, was einer Inzidenz von 0,056% entspricht. (73)

### **1.5.3 Diagnostik**

Grundsätzlich wird im klinischen Verlauf zwischen einer akuten, subakuten und chronischen Endophthalmitis unterschieden. Die Anamnese, die Beschwerden der PatientInnen und die klinische Präsentation sind für die Diagnosestellung ausschlaggebend.

Die akute Endophthalmitis präsentiert sich meist mit Rötung des Auges, akuter Visusverschlechterung und tiefen, dumpfen und kaum auf Schmerzmittel ansprechenden Augenschmerzen. In der Spaltlampe können eine Lidschwellung, eine Chemosis (Bindehautödem), Ausfluss, konjunktivale und ziliare Injektion beobachtet werden. Außerdem kann es zu fibrösem Exsudat und der Bildung eines Hypopyons kommen. In der

klinischen Untersuchung zeigen sich bei schweren Verläufen ein RAPD (relativer afferenter Pupillendefekt) und ein fehlender Rotreflex. Bei starker Glaskörperbeteiligung ist die fundoskopische Einsicht auf die Netzhaut meist nur sehr eingeschränkt möglich, sodass die Untersuchung mittels B-Bild-Ultraschall indiziert ist. Hierbei wird das Ausmaß der Glaskörperbeteiligung sowie die Netzhaut beurteilt. Ein subakuter Verlauf wird häufig bei mykotischen Endophthalmitiden (Candida) beobachtet. Die Visusminderung tritt schleichend auf, und erst nach Tagen bis Wochen kommt es zu starken Schmerzen. Fundoskopisch lassen sich eine Retinochorioiditis mit weißem Glaskörperinfiltrat und sogenannte „Roth-Flecken“ (retinale Einblutungen mit zentral weißer Verfärbung) beobachten. Im Verlauf kann es eventuell zu einer Netzhautabhebung kommen. Die chronische Endophthalmitis zeigt im Vergleich deutlich mildere Verläufe und nur eine mäßiggradige Visusverschlechterung. In der Spaltlampe zeigen sich nur mäßige konjunktivale und ziliare Injektionen. Außerdem können Entzündungszellen im Glaskörper nachgewiesen werden. Eine sogenannte „Late-Onset-Endophthalmitis“ kann verzögert, zwischen 4 Wochen und mehreren Jahre, nach intraokulären Eingriffen auftreten. (74,75)

Ein weiterer wichtiger Schritt in der Diagnostik der Endophthalmitis, unabhängig von Art und Verlaufsform, ist der Erregernachweis. Dieser kann mittels Vorderkammerpunktion, Glaskörperpunktion oder -biopsie erfolgen. Die entnommenen Proben werden mittels Kultur und PCR (Polymerase-Kettenreaktion) untersucht, und es wird ein Antibiogramm erstellt, um eine erregerspezifische Behandlung zu ermöglichen. Bei Verdacht auf endogene Endophthalmitis sollte eine Blutkultur und Entzündungsparameter abgenommen werden. (76)



**Abbildung 7:** Bild eines Hypopyons im Rahmen einer Endophthalmitis

### **1.5.4 Behandlung**

Die Endophthalmitis stellt in der Augenheilkunde einen absoluten, visusgefährdenden Notfall dar, weshalb eine zeitnahe und richtige Behandlung ausschlaggebend ist.

Nach erfolgter Keimgewinnung für den Erregernachweis, ist eine sofortige intravitreale Antibiotikum-Applikation indiziert. Diese erfolgt in der Regel mit Ceftazidim und mit Vancomycin, die jeweils gegen die meisten gramnegativen bzw. grampositiven Erreger wirken. Im Falle einer Penicillin-Allergie kann, anstelle von Ceftazidim, Amikacin verabreicht werden. Da Amikacin jedoch mit einer erhöhten retinalen Toxizität einhergeht, wird dieses nur in seltenen Fällen und in niedrigerer intravitrealer Dosis verwendet. Topische und subkonjunktival angewendete Antibiotika haben nur einen geringen Nutzen, weshalb in den meisten Fällen davon abgesehen wird. Auch die systemische Verabreichung von Antibiotika stellt weiterhin ein umstrittenes Thema dar, da die meisten Medikamente nur sehr schlecht intraokular gelangen. Eine Ausnahme stellen hierbei die Fluorchinolone der 4. Generation, Meropenem und Linezolid dar, die mit einem therapeutischen Wirkungsspiegel im Glaskörper dokumentiert sind. (74,76)

Die sogenannte Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) stellt im Gegensatz zur konservativen Therapie eine Alternative mit vielen Vorteilen dar, da der entzündete Glaskörper entnommen wird und somit eine geringere Entzündungs- und Infektionslast besteht. Außerdem kann eine verbesserte Sauerstoffversorgung und die genauere Inspektion der Netzhaut gewährleistet werden. (76) Laut der Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) von 1995 (77) ist eine

Vitrektomie nur in schwerwiegenden Fällen indiziert. In der durchgeführten Studie zeigte sich eine Verbesserung der Sehkraft nach zentraler Vitrektomie nur bei PatientInnen mit einem Ausgangsvisus von Lichtwahrnehmung oder schlechter. In der CEVE-Studie (Complete and Early Vitrectomy of Endophthalmitis) von 2021 (78), wurde im Gegensatz zur EVS, eine vollständige Vitrektomie durchgeführt, um Makulaablagerungen durch Exsudate vorzubeugen. Die Autoren der CEVE-Studie sind davon überzeugt, dass eine frühzeitige und vollständige Vitrektomie bei Glaskörpertrübung durch Endophthalmitis die Therapie der Wahl darstellt.

Eine frühzeitige Behandlung mittels Steroiden (meist intravitreal) kann, nach Ausschluss einer mykotischen Endophthalmitis, zusätzlich eingeleitet werden, um dem Entzündungsprozess entgegenzuwirken. Als weitere unterstützende Therapie kommen topische Mydriatika (z.B. Atropin 1%) und Medikamente bei zu hohem Augendruck in Frage. (76)

### **1.5.5 Prognose**

Die Prognose der Sehkraft der PatientInnen bei akuter Endophthalmitis hängt in erster Linie von der raschen und adäquaten Behandlung und der Virulenz der Erreger ab. So besteht bei Kultur-negativen postoperativen Endophthalmitiden eine bessere Visus-Prognose als bei bakteriellen oder mykotischen endogenen Endophthalmitiden. Streptokokken, Bacillus, Pseudomonas und Candida gehen in der Regel mit einem schlechteren Endergebnis einher. Auch die Sehkraft bei Erstvorstellung kann Auswirkungen auf den Verlauf haben. Bei PatientInnen mit Immunschwäche oder einer endogenen Endophthalmitis bestehen oft polymikrobielle Infektionen, was die Prognose zusätzlich verschlechtern kann. (76)

In der retrospektiven Fallstudie von Simunovic MP et al. (2012) wurde die akute Endophthalmitis nach IVOM und nach Katarakt-Operation untersucht und in Bezug auf Erreger und visuelles Outcome verglichen. Es zeigte sich, dass ein Keimnachweis von Streptokokken mit einer schlechteren endgültigen Sehschärfe (Fingerzählen oder weniger), einer geringeren Chance auf Sehschärfenverbesserung nach Behandlung und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auf Enukleation (operative Entfernung des Auges) einhergeht. Außerdem war ein Keimnachweis mit Streptokokken nach einer IVOM (24,53%) höher als nach einer Katarakt-Operation (6,25%). (79)

Im Jahre 2018 führte Xu K et al. eine retrospektive Single-Center-Studie durch und untersuchte alle Endophthalmitisfälle nach IVOM mit Anti-VEGF-Präparaten zwischen 2006 und 2016. Das visuelle Outcome wurde in Bezug auf Erreger und angewandte Behandlungsmethoden (Punktion mit anschließender intravitrealen Antibiose im Vergleich zu direkter PPV mit anschließender intravitrealen Antibiose) dargestellt. Bei insgesamt 258.357 IVOMs kam es mit einer Inzidenz von 0,016%, zu 40 akuten Endophthalmitisfällen innerhalb von 3 Wochen nach Injektion. Bei 16 Endophthalmitisfällen konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Unter den 24 Kultur-positiven Fällen waren 66,7% durch Koagulase-negative Staphylokokken und 10,0% durch Streptokokken ausgelöst. Es zeigte sich, dass mit einem Nachweis von Streptokokken ein schlechteres visuelles Outcome bei der 6-monatigen Follow-up bestand. In Bezug auf die angewendete Behandlungsstrategie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein junges Alter (<85 Jahre) und ein niedriger Augeninnendruck ( $\leq 25$  mmHg) wurden als Zeichen für eine gute endgültige Sehschärfe (20/400 oder besser) betrachtet. (80)

## 2. Studie

### 2.1 Studienziel

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist, bedingt durch die steigende Lebenserwartung und das stetige Bevölkerungswachstum, mit einer zunehmenden Prävalenz von Sehbehinderungen zu rechnen. So leiden weltweit etwa 2,2 Milliarde Menschen an einer Visuseinschränkung im Nah- oder Fernbereich. In mindestens der Hälfte dieser Fälle hätte die Seheinschränkung verhindert werden können oder blieb bisher unbehandelt. (81)

Grund dafür sind unter anderem Netzhauterkrankungen mit Beteiligung der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens. Zu den häufigsten Netzhauterkrankungen zählen die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), das diabetische Makulaödem, das zystoide Makulaödem im Rahmen einer Uveitis und das Makulaödem im Rahmen von retinalen Venenverschlüssen. Werden die genannten pathologischen Veränderungen zu spät therapiert oder bleiben sogar unbehandelt, kann dies zum Verlust der Lesefähigkeit bis hin zur Erblindung führen. Mit der Zunahme von Netzhauterkrankungen steigt auch der Bedarf an der dafür vorgesehenen Standardtherapie, der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM). Eine zwar seltene, aber schwerwiegende Komplikation nach erfolgter IVOM ist die Endophthalmitis, eine Entzündung im Inneren des Auges, die oft mit einer sehr schlechten Prognose des Sehvermögens einhergeht.

Im Zuge der COVID-19-Pandemie wurde eine allgemeine Maskenpflicht auch für die PatientInnen eingeführt, während das medizinische Personal bereits vor der Pandemie zum Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes verpflichtet war. An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz wurde im Juni 2022 beschlossen die Maskenregelung zu erweitern, indem alle PatientInnen beim Betreten der Klinik mit einer neuen und frischen Maske versorgt wurden. Davor kamen die PatientInnen mit eigener FFP-Maske zur IVOM-Behandlung. Die geänderten Hygienemaßnahmen könnten eventuelle Auswirkungen auf die Endophthalmitisrate haben. Der Gesamtzeitraum dieser retrospektiven Studie wird deshalb anhand der Implementation der erweiterten Hygienemaßnahmen in zwei Teilzeiträume unterteilt. Zeitraum A (16.03.2020 – 31.05.2022) bezieht sich auf die Pandemiezeit vor den erweiterten Hygienemaßnahmen, während Zeitraum B (01.06.2022 – 30.04.2023) die Zeit danach darstellt. Diverse internationale wissenschaftliche Arbeiten (82–84) untersuchten die Endophthalmitisrate vor und während der COVID-19-Pandemie, wobei kein signifikanter

Unterschied im Risiko ermittelt wurde. Während der Pandemie ergaben sich Endophthalmitisraten von 0,033 bis 0,048%.

Da es in Österreich noch keine Daten zu diesem Thema gibt, wird im Rahmen dieser retrospektiven Studie als Hauptziel die Endophthalmitisrate nach IVOM während der COVID-19-Pandemie (März 2020 bis April 2023) an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz ermittelt. Weiters soll die Endophthalmitisrate vor und nach Einführung der neuen Hygienemaßnahme verglichen werden. Zudem wird die ermittelte Endophthalmitisrate während der Pandemie mit jener vor der Pandemie verglichen. Hierfür wird die retrospektive Studie von Al Qassab M (85) über die Endophthalmitisrate nach IVOM an der Universitätsaugenklinik Graz zwischen 2009 und 2018 als Referenz herangezogen. Außerdem werden die verwendeten Medikamente, das Alter, das Geschlecht sowie die Indikation zur IVOM (z.B. AMD, DMÖ, usw.) ausgewertet.

## **2.2 Material und Methoden**

Im Zuge dieser retrospektiven Studie wurden alle an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz durchgeführten IVOMs im Zeitraum der COVID-19-Pandemie (16.03.2020 bis 30.04.2023) ermittelt. Außerdem wurden alle PatientInnen erhoben, bei denen sich in diesem Zeitraum eine akute Endophthalmitis nach durchgeführter IVOM entwickelte.

Vor der Datenerhebung wurden Ausschlusskriterien definiert. Dementsprechend wurden alle PatientInnen, die 4 Wochen vor Auftreten der Endophthalmitis einen anderen intraokulären Eingriff (außer IVOM) erhalten hatten, von der Auswertung ausgeschlossen, da kein kausaler Zusammenhang mit der IVOM-Behandlung hergestellt werden kann. Da der Fokus auf der Rate der akuten Endophthalmitis-Fälle besteht, wurden auch jene PatientInnen aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen die letzte erfolgte IVOM mehr als 4 Wochen Abstand zur Endophthalmitis-Diagnose hatte. Die von der Auswertung ausgeschlossenen PatientInnen blieben trotzdem Teil der Studie. Außerdem wurden nur jene Endophthalmitis-Fälle eingeschlossen, bei denen eine leitliniengerechte Behandlung erfolgte. Es wurde kein Mindest- oder Höchstalter festgelegt.

Für die Datenerhebung wurden zwei verschiedene Datenbanken verwendet, da es am 07.06.2021 an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz zum offiziellen Umstieg von einem Dokumentationssystem auf ein anderes kam. So wurden die Daten im Zeitraum

vom 16.03.2020 bis 06.06.2021 von Eyemed und im Zeitraum vom 07.06.2021 bis 30.04.2023 von Medocs erhoben. Die Daten wurden daraufhin mittels Microsoft Excel (Microsoft Corporation) und SPSS Statistic (IBM Corporation) ausgewertet.

Als Hauptzielgröße wurde die Endophthalmitisrate nach IVOM während der COVID-19-Pandemie erhoben. Dabei wurde anhand des Zeitraumes unterschieden, ob die Endophthalmitis vor oder nach Änderung der Hygienemaßnahmen aufgetreten ist. Weiters wurden folgende Parameter erhoben: das Alter und das Geschlecht der PatientInnen, Indikationsdiagnose für IVOM, das verwendete Medikament, das betroffene Auge (rechts/links), der Keimnachweis, Visus vor Diagnose, nach 1 Monat und nach 3 Monaten. Die Daten werden zunächst deskriptiv ausgewertet. Für metrische Variablen werden Mittelwerte und Standardabweichungen, Median, Minimum und Maximum berechnet. Kategorielle Variablen werden mittels Anzahl und Prozent dargestellt. Um zu untersuchen, ob sich die Endophthalmitisraten nach IVOM zwischen den beiden Zeiträumen unterscheiden, wurden generalisierte Schätzgleichungen (Generalized Estimation Equations, GEEs) unter Berücksichtigung der Zusammenhänge in den Daten verwendet. Das Ratenverhältnis (Rate Ratio, RR) mit dazugehörigem 95% Konfidenzintervall (KI) wird dargestellt. Zwei Modelle wurden berechnet: ein univariablen Modell und ein multivariablen Modell, das Medikation, Indikation und Alter inkludiert. Die GEEs wurden mittels SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation erstellt. Der Vergleich der Endophthalmitisraten vor und während der COVID-19-Pandemie erfolgt deskriptiv.

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

Des Weiteren wurde die Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur (BCVA, engl.: best corrected visual acuity) der PatientInnen am betroffenen Auge vor dem Auftreten der Endophthalmitis (Ausgangsvisus), am Tag der Diagnosestellung und im Verlauf der darauffolgenden drei Monate erhoben. Der Ausgangsvisus der PatientInnen wurde in 4 Gruppen unterteilt (Gruppe 1:  $\text{Visus} \leq 0,05$ ; Gruppe 2:  $0,05 < \text{Visus} \leq 0,125$ ; Gruppe 3:  $0,125 < \text{Visus} \leq 0,5$ ; Gruppe 4:  $\text{Visus} > 0,5$ ). Der Visus zum Zeitpunkt der Diagnose sowie der Visus im Verlauf der darauffolgenden drei Monate wurde jeweils in zwei Gruppen unterteilt (Gruppe 1:  $\text{Visus} \leq 0,05$ ; Gruppe 2:  $\text{Visus} > 0,05$ ), da bei einer Sehschärfe von unter 0,05 am besseren Auge im Sinne des Gesetzes eine hochgradige Sehbehinderung vorliegt.

## 2.3 Ergebnisse

### 2.3.1 PatientInnen-Kollektiv

Im Zeitraum der COVID-19-Pandemie (16.03.2020 – 30.04.2023) wurden an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz insgesamt 60.967 IVOMs an 7.330 Augen von 5.834 PatientInnen durchgeführt. Dabei entwickelten sich 29 Endophthalmitis-Fälle an 25 Augen von 25 PatientInnen.

Von den 25 PatientInnen waren 15 Frauen (60%) und 10 Männer (40%). Das Durchschnittsalter betrug  $72,03 \pm 13,94$  Jahre. Dabei erstreckte sich die Altersspanne von 42 bis 95 Jahre. Der Median betrug 76 Jahre.

Im Durchschnitt erhielten die 25 PatientInnen  $31,08 \pm 23,77$  intravitreale Injektionen vor der Erstdiagnose der akuten Endophthalmitis. Dabei erstreckte sich die Spannweite von Minimum 3 Injektionen bis Maximum 99 Injektionen. Der Median betrug 27.

Von den 25 PatientInnen, bei denen sich eine akute Endophthalmitis entwickelte, wurden 12 (48%) wegen einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration (fAMD), 4 (16%) aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), 3 (12%) wegen eines Venenastverschlusses (VAT) und 2 (8%) wegen eines zystoiden Makulaödems (CMÖ) behandelt. Die restlichen 4 PatientInnen (16%) wurden wegen sonstiger Indikationen mit einer IVOM therapiert. Darunter war die proliferative diabetische Retinopathie (PDR), der Zentralarterienverschluss (ZVT), die peripapilläre und sekundäre choroidale Neovaskularisation.

Weiters wurde erhoben, ob bei den PatientInnen Autoimmunerkrankungen oder Diabetes Mellitus (Prädiabetes, Typ 1 oder Typ 2) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestanden. Bei 1 PatientIn (4%) bestand ein Prädiabetes. Die IVOM erfolgte in diesem Fall aufgrund einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration. Bei 5 PatientInnen (20%) bestand ein Diabetes Mellitus Typ 2. Dabei wurden 4 von 5 PatientInnen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) und 1 PatientIn aufgrund einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) behandelt. Bei 2 von 25 PatientInnen (8%) wurde eine Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte beschrieben, darunter 1 substituierte Hypothyreose und 1 allergisches Asthma.

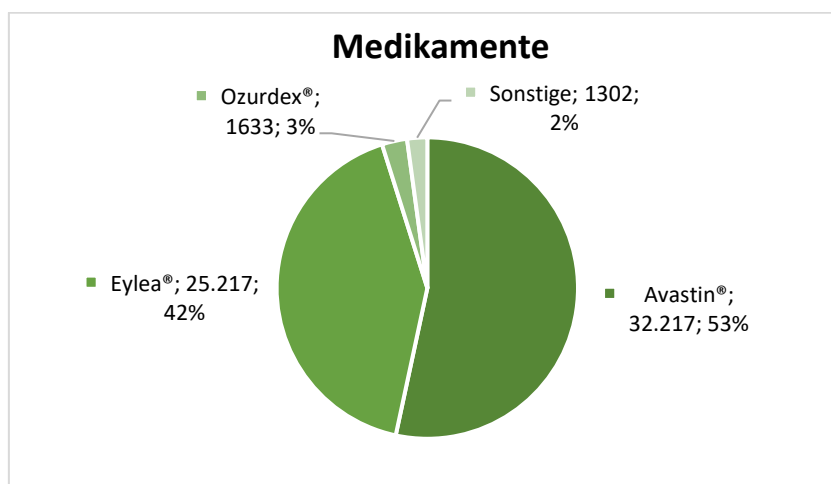
### 2.3.2 Intravitreale Injektionen

Im Zeitraum der COVID-19-Pandemie, von 16.03.2020 bis 30.04.2023, wurden 7.330 Augen von 5.834 PatientInnen mit insgesamt 60.967 intravitrealen Injektionen an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz behandelt. Im Zeitraum A (vor der Erweiterung der Hygienemaßnahmen), von 16.03.2020 bis 31.05.2022, wurden insgesamt 40.153 IVOMs an 4.839 PatientInnen verabreicht. Im Zeitraum B (nach der Implementierung der erweiterten Hygienemaßnahmen), von 01.06.2022 bis 30.04.2023, wurden insgesamt 20.814 IVOMs an 3.676 PatientInnen durchgeführt. Dabei ist zu beachten, dass diese beiden Gruppen in Bezug auf Zeit, PatientInnen-Anzahl und Injektionsanzahl unterschiedlich sind.

Von den insgesamt 60.967 intravitreale Injektionen wurden 32.217 mit Avastin® (52,8%), 25.815 mit Eylea® (42,3%) und 1.633 mit Ozurdex® (2,7%) durchgeführt. Für die restlichen 1.302 intravitrealen Injektionen (2,1%) wurden sonstige Medikationen, wie zum Beispiel Vabysmo®, Methotrexat (MTX), Lucentis® oder Studienmedikationen verwendet.

<b><u>MEDIKAMENTE</u></b>	<b>Zeitraum A (N = 40.153)</b>	<b>Zeitraum B (N = 20.814)</b>	<b>GESAMT (N = 60.967)</b>
<b>Avastin®</b>	22.728 (56.6%)	9.489 (45.6%)	32.217 (52,8%)
<b>Eylea®</b>	15.449 (38.5%)	10.366 (49.8%)	25.815 (42,3%)
<b>Ozurdex®</b>	1.070 (2.7%)	563 (2.7%)	1.633 (2,7%)
<b>Sonstige</b>	906 (2,2%)	396 (1,9%)	1.302 (2,1%)

**Tabelle 1:** Anzahl der IVOMs nach Medikament im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum

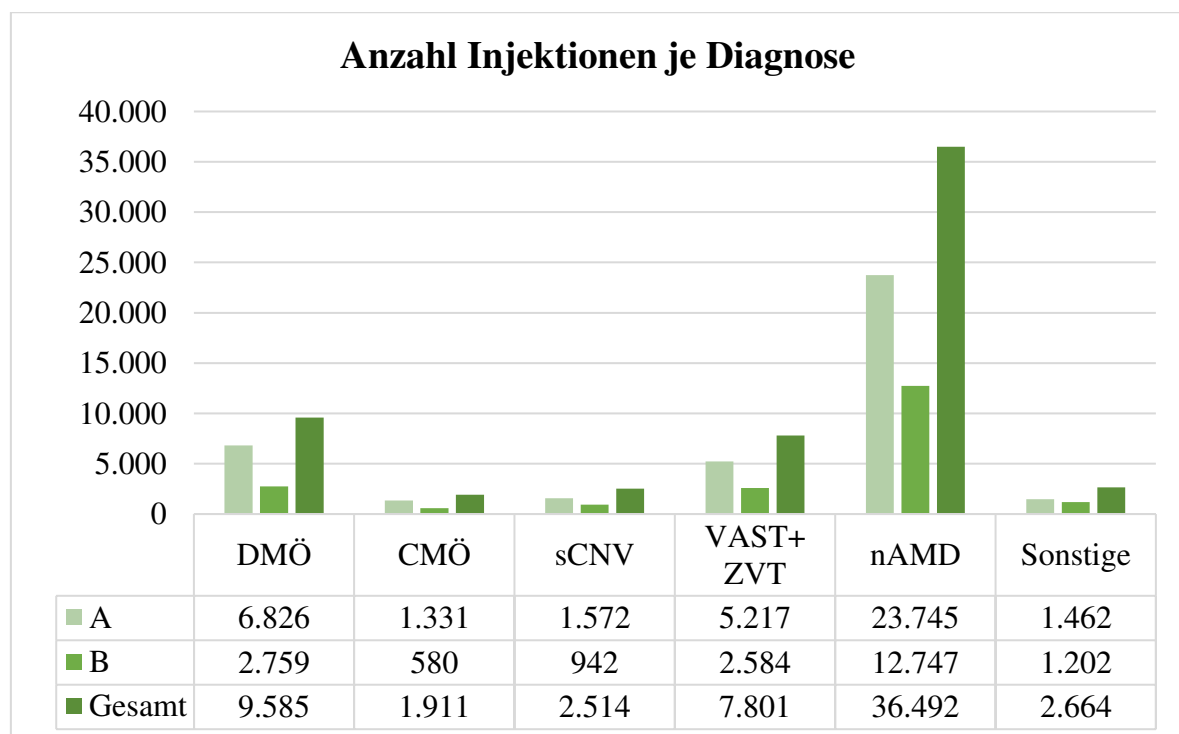


**Abbildung 8:** Anzahl der IVOMs im Gesamtzeitraum in Bezug auf das injizierte Medikament

Bezüglich der Indikation, weshalb die IVOMs durchgeführt wurden, verteilten sich die Ergebnisse wie folgt: 36.492 (59,9%) intravitreale Injektionen für die feuchte altersbedingte Makuladegeneration (fAMD), 9.585 (15,7%) für das diabetische Makulaödem (DMÖ), 7.801 (12,8%) für Venenverschlüsse, 2.514 (4,1%) für sekundäre choroidale Neovaskularisationen (sCNV) und 1.911 (3,1%) für das zystoide Makulaödem (CMÖ). Die restlichen 2.664 (4,4%) IVOMs wurden für sonstige oder im Dokumentationssystem fehlende Diagnosestellungen verwendet. In folgender Tabelle bzw. Abbildung ist die Anzahl der IVOMS in Bezug auf die Indikation dargestellt:

<b><u>INDIKATIONEN</u></b>	<b>Zeitraum A (N = 40.153)</b>	<b>Zeitraum B (N = 20.814)</b>	<b>GESAMT (N = 60.967)</b>
<b>fAMD</b>	23.745 (59.1%)	12.747 (61.2%)	36.492 (59.9%)
<b>DMÖ</b>	6.826 (17.0%)	2.759 (13.3%)	9.585 (15.7%)
<b>Venenverschlüsse</b>	5.217 (13.0%)	2.584 (12.4%)	7.801 (12.8%)
<b>sCNV</b>	1.572 (3.9%)	942 (4.5%)	2.514 (4.1%)
<b>CMÖ</b>	1.331 (3.3%)	580 (2.8%)	1.911 (3.1%)
<b>Sonstige</b>	1.462 (3.6%)	1.202 (5.8%)	2.664 (4.4%)

**Tabelle 2:** Anzahl der IVOMs nach Indikation im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum



**Abbildung 9:** Anzahl der IVOMs nach Indikation im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum

### 2.3.3 Endophthalmitis-Fälle

Im Gesamtzeitraum, von 16.03.2020 bis 30.04.2023, wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 29 Endophthalmitisfälle an 25 Augen von 25 PatientInnen dokumentiert. Davon traten 19 Fälle (65,5%) im Zeitraum A und 10 Fälle (34,5%) im Zeitraum B auf. In 16 von 29 Fällen (55,2%) trat die akute Endophthalmitis am rechten Auge auf, in 13 Fällen (44,8%) am linken Auge. Von 29 Endophthalmitiden traten 18 (62,1%) nach Injektion mit Eylea<sup>®</sup>, 8 (27,6%) nach Avastin<sup>®</sup> und 3 (10,3%) nach Ozurdex<sup>®</sup> auf.

Durch die standardmäßige diagnostische Vorderkammer- oder Glaskörperpunktion wurde in allen Fällen eine Kultur angelegt und auf Erreger untersucht. In 17 von 29 Endophthalmitis-Fällen (59%) konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Dabei traten 11 Fälle (64,7%) nach Injektion von Eylea<sup>®</sup>, 5 (29,4%) nach Avastin<sup>®</sup> und 1 Fall (5,9%) nach Ozurdex<sup>®</sup> auf. In 12 von 29 Endophthalmitis-Fällen (41%) wurde ein Erreger identifiziert. Davon wurde in 7 Fällen (58,3%) zuvor Eylea<sup>®</sup>, in 3 Fällen (25%) Avastin<sup>®</sup> und in 2 Fällen (16,7%) Ozurdex<sup>®</sup> injiziert.

	Endophthalmitis ohne Keimnachweis (n=17)			Endophthalmitis mit Keimnachweis (n=12)			Endophthalmitiden Gesamt (n=29)
	A	B	Gesamt	A	B	Gesamt	
<b>Eylea<sup>®</sup></b>	5	6	11	6	1	7	18
<b>Avastin<sup>®</sup></b>	3	2	5	3	0	3	8
<b>Ozurdex<sup>®</sup></b>	1	0	1	1	1	2	3
<b>Gesamt</b>	9	8	<b>17</b>	10	2	<b>12</b>	<b>29</b>

**Tabelle 3:** Anzahl der Endophthalmitiden pro Medikament, vor (A) und nach (B) der Anpassung der Hygieneregungen und mit oder ohne Keimnachweis.

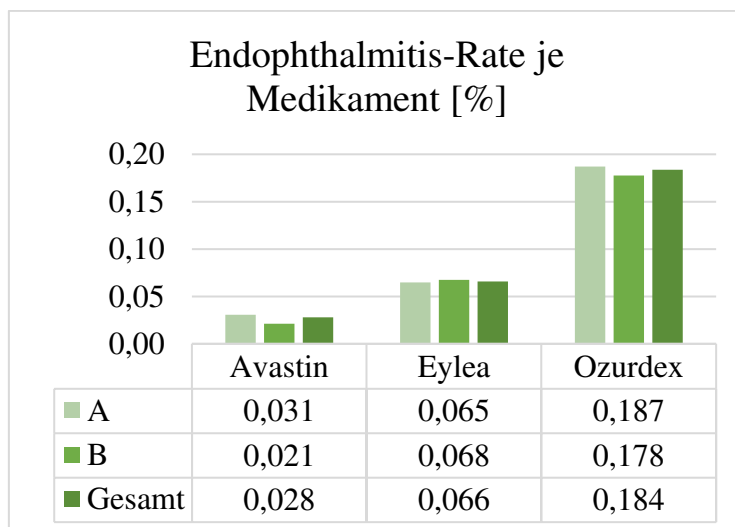
In Bezug auf die Indikation traten 12 (41,4%) Fälle bei fAMD, 4 (13,8%) bei DMÖ, 4 (13,8%) bei retinalen Venenastverschlüssen (VAT), 3 (10,3%) bei retinalen Zentralvenenverschlüssen (ZVT) und 6 (20,7%) bei sonstigen Indikationen auf. Als sonstige Indikationen zählten das CMÖ, die PDR, die sekundäre CNV und die peripapilläre CNV. Zwischen der letzten IVOM-Behandlung und dem Auftreten der 29 Endophthalmitisfälle vergingen im Durchschnitt  $5,24 \pm 4,26$  Tage, mit einer Spannweite von 1 bis 18 Tagen. Der Median und der Modus betragen jeweils 3 Tage.

### 2.3.4 Endophthalmitis-Rate

Im Gesamtzeitraum der COVID-19-Pandemie kam es nach 60.967 intravitrealen Injektionen zu 29 akuten Endophthalmitiden. Daraus ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,048%, was umgerechnet 48 Fällen pro 100.000 Injektionen entspricht.

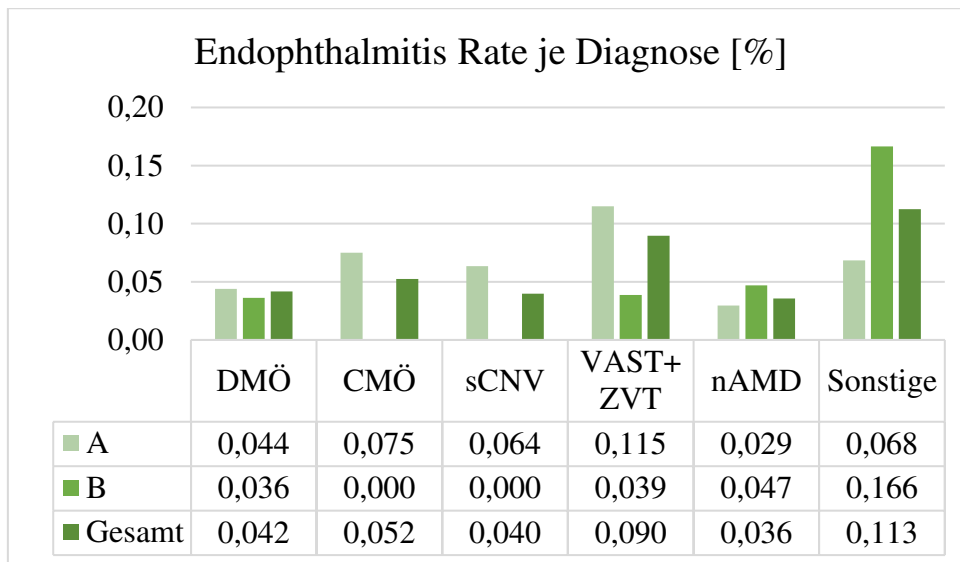
Im Zeitraum A, vor der Erweiterung der Hygieneregulung, ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,047% (19/40.153) und im Zeitraum B, nach Implementierung der erweiterten Hygieneregulung, ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,048% (10/20.814). Beim Vergleich der Ereignisraten im Zeitraum A und Zeitraum B wurde, mittels generalisierter Schätzgleichungen, ein Ratenverhältnis (RR) von 0,91 (95% KI: 0,41 - 2,02;  $p = 0,820$ ) beobachtet. Im multivariablen Modell, das für das Alter, das verwendete Medikament und die Indikation adjustiert wurde, ergaben sich ähnliche Ergebnisse: RR = 1,06 (95% KI: 0,48 - 2,35;  $p = 0,877$ ). Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es weder vor noch nach Adjustierung der möglichen Störgrößen einen klaren Unterschied in den Ereignisraten der beiden Zeiträume gab. Da der p-Wert in beiden Berechnungen größer als 0,05 war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Endophthalmitis-Raten zwischen den beiden Zeiträumen. Die Effekte für Alter, Medikament und Indikation ergaben im multivariablen Modell keinen signifikanten Zusammenhang mit den Endophthalmitis-Komplikationen (Typ-3 p-Wert > 0,05).

In Bezug auf das verwendete Medikament ergab sich im Gesamtzeitraum eine Endophthalmitis-Rate von 0,028% (9/32.217) bei Avastin<sup>®</sup>, 0,066% (17/25.815) bei Eylea<sup>®</sup> und 0,184% (3/1.633) bei Ozurdex<sup>®</sup>.



**Abbildung 10:** Endophthalmitisraten nach Medikament im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum

In Bezug auf die Indikationen zeigte sich eine Endophthalmitis-Rate von 0,036% (13/36.492) bei PatientInnen mit feuchter AMD, 0,042% (4/9.585) bei DMÖ, 0,090% (7/7.801) bei retinalen Venenverschlüssen, 0,040% (1/2.514) bei sekundären CNV und 0,052% (1/1.911) bei CMÖ.



**Abbildung 11:** Endophthalmitisraten nach Diagnose im Zeitraum A und B, und im Gesamtzeitraum

In der retrospektiven Studie von Al Qassab M (2020) wurde die Endophthalmitisrate nach IVOM an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz zwischen 2009 und 2018 ermittelt. Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 7.859 PatientInnen 70.738 intravitreale Injektionen. Dabei entwickelte sich bei 21 Augen von 21 PatientInnen eine akute Endophthalmitis, die auf die intravitreale Injektion zurückzuführen war. Somit ergab sich für den Referenz-Zeitraum vor der COVID-19-Pandemie eine Endophthalmitis-Rate von 0,03% (21/70.738). (85)

Im Vergleich zur Endophthalmitis-Rate in der COVID-19-Pandemie, mit 0,048%, zeigte sich kein relevanter Unterschied. Auffällig ist jedoch die stetige Zunahme an intravitrealen Injektionen an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz. Im Jahr 2009 wurden 1.937 IVOMs durchgeführt und mit der stetigen Zunahme lag diese Zahl im Jahr 2018 bereits bei 13.126 Injektionen, sodass in der Studie von Al Qassab in einem Gesamtzeitraum von 10 Jahren insgesamt 70.738 IVOMs erhoben wurden. (85) Während der COVID-19-Pandemie, einem Gesamtzeitraum von zirka 3 Jahren, wurden 60.967 intravitreale

Injektionen durchgeführt, was die deutliche Zunahme an verabreichten IVOMs pro Jahr veranschaulicht.

### 2.3.5 Sehschärfe

Von den insgesamt 25 betroffenen Augen konnte von 23 sowohl die Ausgangssehstärke vor dem Auftreten der Endophthalmitis als auch die Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur in den darauffolgenden drei Monaten erhoben werden. Bei zwei PatientInnen fehlten diese Daten. Zum Zeitpunkt der Diagnose wurde von allen 25 betroffenen Augen die Sehstärke erhoben.

Für die deskriptive Darstellung der Daten wurde die Sehstärke in diverse Gruppen unterteilt. In Bezug auf den Ausgangsvisus wurden insgesamt vier Gruppen definiert. Von 23 Augen gehörten 11 Augen zu Gruppe 3 ( $0,125 < \text{Visus} \leq 0,5$ ), während 12 Augen in Gruppe 4 ( $\text{Visus} > 0,5$ ) eingestuft wurden. Somit zeigte sich kein Auge mit einem Ausgangsvisus schlechter als 0,125. Zum Zeitpunkt der Endophthalmitis-Diagnose präsentierten sich 11 Augen mit einem  $\text{Visus} > 0,05$  und 14 Augen mit einem  $\text{Visus} \leq 0,05$ .

		Visus zum Zeitpunkt der Diagnose		Gesamt
		Visus $\leq 0,05$	Visus $> 0,05$	
Ausgangsvisus	$0,125 < \text{Visus} \leq 0,5$	8	3	11
	Visus $> 0,5$	5	7	12
Gesamt		13	10	23

**Tabelle 4:** Darstellung der Ausgangssehstärke und der Sehstärke bei Endophthalmitis-Diagnose von 23 Augen/PatientInnen

In den darauffolgenden 3 Monaten wurden weitere Kontrollen durchgeführt. Dabei wurde die Sehstärke bei bestmöglicher Korrektur von 23 Augen erhoben. Es zeigten sich 20 Augen mit einem  $\text{Visus} > 0,05$  und 3 Augen mit einem  $\text{Visus} \leq 0,05$ .

		BCVA in den ersten 3 Monaten		Gesamt
		Visus $\leq 0.05$	Visus $> 0.05$	
Visus zum Zeitpunkt der Diagnose	Visus $\leq 0.05$	3	10	13
	Visus $> 0.05$	0	10	10
Gesamt		3	20	23

**Tabelle 5:** Darstellung der Sehstärke bei Endophthalmitis-Diagnose und der Sehstärke mit bestmöglicher Korrektur (BCVA) in den ersten 3 Monaten nach Diagnose

In den Folgemonaten zeigten 3 Augen von 3 PatientInnen eine Sehstärke von unter 0,05. Diese 3 PatientInnen hatten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Visus unter 0,05, was darauf schließen lässt, dass die Prognose der Sehstärkenbesserung im Verlauf davon abhängig ist, wie gut die Sehstärke zum Zeitpunkt der Diagnose war.

## Diskussion

Der stetige Anstieg der Netzhauterkrankungen und die damit verbundene Seheinschränkung, die bis hin zur Erblindung fortschreiten kann, stehen in engem Zusammenhang mit der steigenden Lebenserwartung und dem weltweiten Bevölkerungswachstum. Mit der Zunahme dieser Erkrankungen steigt auch der Bedarf an der dafür vorgesehenen Therapie: der intravitrealen operativen Medikamentenapplikation (IVOM). Komplikationen, die nach IVOMs vorkommen, gewinnen auf diese Weise immer mehr an Bedeutung. Die gefürchtetste, wenn auch sehr seltene, Komplikation stellt hierbei die akute Endophthalmitis, eine Entzündung des gesamten Auges, dar. Trotz Therapie führt die Endophthalmitis häufig zum Verlust der Sehschärfe oder sogar zur Erblindung.

Im Zuge der COVID-19-Pandemie herrschte eine allgemeine Maskenpflicht, die sowohl für das Personal als auch für die PatientInnen galt. Es wurde angenommen, dass das Tragen des Mund-Nasen-Schutzes zu einer erhöhten Keimbelastung des Auges führte und somit nach IVOM das Risiko für eine akute Endophthalmitis erhöhte. An der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz wurden aus diesem Grund ab Juni 2022 die Hygienemaßnahmen erweitert, sodass alle PatientInnen bereits beim Betreten der Klinik eine neue und frische Maske erhielten.

In dieser Studie wurden alle IVOMs an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz in der COVID-19-Pandemie und alle damit in Verbindung stehenden akuten Endophthalmitis-Fälle erhoben und ausgewertet. Die Hauptzielgröße stellte hierbei die Endophthalmitisrate nach IVOM in der COVID-19-Pandemie dar. Außerdem wurde die Endophthalmitisrate vor und nach der Erweiterung der Hygienemaßnahmen statistisch auf Unterschiede untersucht.

In der COVID-19-Pandemie, vom 16.03.2020 bis zum 30.04.2023, wurden insgesamt 60.967 IVOMs an 7.330 Augen von 5.834 PatientInnen durchgeführt. Dabei kam es zu 29 Endophthalmitis-Fällen an 25 Augen von 25 PatientInnen, wodurch eine Endophthalmitis-Rate von 0,048% (95% KI: 0,032 - 0,068%) ermittelt werden konnte.

Bereits 2011 befassten sich Doshi RR et al. (86) mit der Reduzierung der Kontamination mit Mundflora im Rahmen der intravitrealen Injektionen und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die Verwendung von Masken von Seiten des Personals als auch das Nicht-Sprechen zu einer deutlichen Verminderung der bakteriellen Streuung führt. Am besten fielen jedoch die Ergebnisse aus, wenn Povidon-Jod zur Desinfektion verwendet wurde.

Während es in Österreich noch keine Datenlage zur Endophthalmitisrate nach IVOM in Bezug auf die Maskenpflicht im Rahmen der COVID-19-Pandemie gibt, befassten sich bereits mehrere internationale Studien mit dieser Problematik.

Die retrospektive Kohortenstudie von Patel SN et al. (87) zeigte, dass die Verwendung von Gesichtsmasken in der COVID-19-Pandemie keinen wesentlichen Einfluss auf die Endophthalmitisrate hatte. Interessanterweise war die Rate der kulturbestätigten Endophthalmitisfälle in der Maskenperiode sogar geringer als zuvor. Allerdings wurde ein relativer Anstieg von durch Streptokokken verursachten Endophthalmitiden festgestellt, was darauf hindeutet, dass Masken möglicherweise die Verteilung von oralen Bakterien beeinflussen könnten.

Hébert M et al. (82) führten eine retrospektive Zwei-Zentren-Studie in Kanada durch, in welcher die Endophthalmitis-Rate nach intravitrealen Injektionen von Anti-VEGF-Präparaten vor und nach Einführung der Maskenpflicht ermittelt wurde. Vor der Einführung der Maskenpflicht wurden 13.863 IVOMs und 5 Endophthalmitis-Fälle ermittelt, was einer Endophthalmitis-Rate von 0,036% entspricht. In der COVID-19-Pandemie, mit Maskenpflicht für die PatientInnen, kam es nach insgesamt 14.638 IVOMs zu 7 akuten Endophthalmitis-Fällen. Daraus ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,048%. Hébert M et al. fanden heraus, dass die Verwendung von Masken keine signifikante Auswirkung auf die Endophthalmitisrate hatte.

Liddle et al. (83) führten eine retrospektive Kohorten-Studie in Michigan (USA) durch, in der sie die Endophthalmitisrate nach intravitrealen Injektionen vor und nach der Maskenpflicht in der COVID-19-Pandemie analysierten. Es wurde eine Endophthalmitisrate von 0,038% (29/63.114) für den Zeitraum ohne Maskenpflicht ermittelt und eine Rate von 0,046% (17/58.270) für den Zeitraum mit Maskenpflicht.

In Deutschland führten Neubauer et al. ebenfalls eine retrospektive Datenanalyse durch, um die Endophthalmitisrate nach IVOMs vor und während der COVID-19-Pandemie zu ermitteln und zu vergleichen. Während im Zeitraum vor der Maskenpflicht eine Endophthalmitisrate von 0,021% (13/62.044) beobachtet wurde, lag diese im Zeitraum mit Maskenpflicht bei 0,033% (7/21.499). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt.

Diese retrospektiven Studien (82–84) zeigten ähnlich niedrige Endophthalmitisraten (0,033–0,048%) in den Zeitabschnitten mit Maskenpflicht (in der COVID-19-Pandemie) und sind

mit der an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz ermittelten Endophthalmitisrate von 0,048% vergleichbar.

Die in dieser Studie ermittelte Endophthalmitisrate, während der COVID-19-Pandemie, wurde mit einer Endophthalmitisrate vor der COVID-19-Pandemie, welche von Al Qassab M (85) im Rahmen einer retrospektiven Studie erhoben wurde, deskriptiv verglichen. Al Qassab untersuchte 2020 die Endophthalmitisrate nach IVOM an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz in den Jahren von 2009 bis 2018. Insgesamt wurden 70.738 IVOMs an 7.859 PatientInnen verabreicht. Dabei kam es zu 21 Endophthalmitis-Fällen an 21 Augen, was einer Endophthalmitisrate von 0,030% entspricht – ein Wert, der vergleichbar mit der während der COVID-19-Pandemie ermittelten Endophthalmitisrate von 0,048% ist. Besonders interessant zeigte sich außerdem die zunehmende Tendenz der intravitrealen Injektionen an der Augenklinik in Graz. Während im Jahr 2009 laut Al Qassab insgesamt 1.937 IVOMs durchgeführt wurden, stieg diese Zahl im Jahr 2014 auf 7.425 und im Jahr 2018 waren es bereits 13.126 intravitreale Injektionen pro Jahr. In unserer Studie wurden in einem Gesamtzeitraum von zirka 3 Jahren insgesamt 60.967 IVOMs durchgeführt, was die deutliche Zunahme an verabreichten IVOMs pro Jahr veranschaulicht.

Eine weitere Nebenzielgröße war der Vergleich der Endophthalmitisraten vor und nach der Erweiterung der Hygienemaßnahmen an der Augenklinik in Graz. Im Zeitraum vor den erweiterten Maßnahmen ergab sich eine Endophthalmitisrate von 0,047% (19/40.153) und im Zeitraum nach Umsetzung der erweiterten Maßnahmen eine Endophthalmitisrate von 0,048% (10/20.814). Beim Vergleich der Ereignisraten in den beiden Zeitperioden wurde mittels generalisierter Schätzgleichungen ein Ratenverhältnis (RR) von 0,91 (95% KI: 0,41 - 2,02;  $p = 0,820$ ) beobachtet. Im multivariablen Modell, das für das Alter, das verwendete Medikament und die Indikation adjustiert wurde, ergaben sich ähnliche Beobachtungen: RR entspricht 1,06 (95% KI: 0,48 - 2,35;  $p = 0,877$ ). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass angenommen werden kann, dass die erweiterten Hygienemaßnahmen ab Juni 2022 keinen Einfluss auf die Endophthalmitisrate nach IVOM hatten.

In Bezug auf das intravitreal applizierte Medikament ergaben sich folgende Werte für den Gesamtzeitraum: 0,028% (9/32.217) bei Avastin<sup>®</sup>, 0,066% (17/25.815) bei Eylea<sup>®</sup> und 0,184% (3/1.633) bei Ozurdex<sup>®</sup>. Die Endophthalmitisraten der Anti-VEGF sind vergleichbar mit den Raten in den Meta-Analysen von McCannel C et al. (70) und Merani R et al. (88). Hier wurden Endophthalmitisraten von 0,049% (52/105.536) (70) und 0,028%

(144/510.396) (88) beschrieben. Rayess N et al. (89) erhob im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie die Endophthalmitisrate nach intravitrealer Injektion von Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®). Die Ergebnisse zeigten vergleichbar niedrige Werte: 0,039% (60/153.812) für Avastin®, 0,035% (109/309.722) für Lucentis® und 0,035% (14/40.356) für Eylea®.

In Bezug auf die intravitreale Injektion von Ozurdex®, zeigte sich in der retrospektiven Kohortenstudie von Pancholy M et al. (90) eine Endophthalmitisrate von 0,101% (5/4973). VanderBeek BL et al. (91) ermittelte im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie eine signifikant höhere Endophthalmitisrate bei Glukokortikoiden (0,13%: 24/18.666) im Vergleich zu Anti-VEGF-Präparaten (0,019%: 73/387.714). Als Anti-VEGF-Präparate wurden in erster Linie Avastin® (76,6%) und Lucentis® (22,5%) erhoben. In der Kategorie für Glukokortikoide war Triamcinolon (67,7%) am stärksten vertreten. Eylea® und Ozurdex® wurden relativ selten verwendet. In unseren Ergebnissen konnte mittels eines multivariablen Modells gezeigt werden, dass das verwendete Medikament keine Auswirkung auf die Endophthalmitisrate hatte.

Diese Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, war die Erhebung bestimmter klinischer Parameter nicht in allen Fällen möglich. Insbesondere konnten die Vorerkrankungen der PatientInnen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, nicht für die gesamte Studienpopulation erfasst werden. Diese Informationen standen lediglich für jene PatientInnen zur Verfügung, bei denen eine Endophthalmitis diagnostiziert wurde. Ein weiterer relevanter Aspekt betrifft die Erhebung der Sehkraft (Visus) bei den PatientInnen mit Endophthalmitis. Die Visuswerte wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten dokumentiert und sind zudem von tagesabhängigen Schwankungen beeinflusst. Darüber hinaus fehlten in einigen Fällen Messwerte, sodass die Darstellung der Sehschärfe nur grob erfolgen konnte. Ein zusätzliches Limitationskriterium ist der vergleichsweise kurze Untersuchungszeitraum von drei Jahren, wodurch langfristige Trends und Entwicklungen nicht analysiert werden konnten. Da die Endophthalmitis eine seltene Komplikation ist, traten insgesamt nur wenige Fälle auf, was die statistische Aussagekraft einschränken könnte. Beim Vergleich der beiden Zeiträume (vor und nach der Erweiterung der Hygienemaßnahmen) ist zudem zu beachten, dass diese sich nicht nur in der Dauer, sondern auch in der Anzahl der durchgeführten IVOMs und der behandelten PatientInnen

unterschieden. Dies könnte die Vergleichbarkeit der Endophthalmitisraten beeinflusst haben.

Trotz dieser Einschränkungen liefert die Studie wichtige Erkenntnisse zur Endophthalmitisrate nach IVOMs während der COVID-19-Pandemie und kann als Grundlage für zukünftige Forschungsfragen dienen. Eine weiterführende Studie mit Fokus auf Risikofaktoren, einschließlich detaillierter Erhebung von Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Immunstatus, systemische Infektionen), sowie ein längerer Beobachtungszeitraum wären sinnvoll.

## **Schlussfolgerung**

Basierend auf den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie lässt sich schlussfolgern, dass die Endophthalmitisrate nach intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM) während der COVID-19-Pandemie an der Universitätsklinik für Augenheilkunde in Graz mit 0,048% im internationalen Vergleich niedrig blieb und sich statistisch nicht signifikant von der Endophthalmitisrate vor der Pandemie (0,03%) unterschied. Ebenso zeigte die Einführung erweiterter Hygienemaßnahmen, insbesondere die Ausgabe frischer Masken an PatientInnen, keinen signifikanten Einfluss auf die Endophthalmitisrate. Auch unter Berücksichtigung möglicher Störvariablen wie Alter, Indikation oder eingesetztem Medikament ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer Endophthalmitis. Die Ergebnisse legen nahe, dass die pandemiebedingte Maskenpflicht für die PatientInnen keinen relevanten Einfluss auf die Rate dieser schwerwiegenden Komplikation hatte.

## Quellen der Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	11
<b>Abbildung 2:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	14
<b>Abbildung 4:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	18
<b>Abbildung 6:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	28
<b>Abbildung 7:</b> Archiv der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz .....	33

## Literaturverzeichnis

1. Grehn F. Augenheilkunde. 32. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
2. Visuelles System. In: Physiologie. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. S. 623–56. (Duale Reihe).
3. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* März 2010;29(2):144–68.
4. Salmon JF, Wolf A. Erworbene Makulaerkrankungen. In: KANSKI's Klinische Ophthalmologie: Ein systemischer Ansatz. 9. Auflage. München: Elsevier; 2023.
5. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev.* Juli 2005;85(3):845–81.
6. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium. In: *Webvision: The Organization of the Retina and Visual Systems.* 2011.
7. Zhang W, Kaser-Eichberger A, Fan W, Platzl C, Schrödl F, Heindl LM. The structure and function of the human choroid. *Ann Anat - Anat Anz.* Juni 2024;254:152239.
8. Salmon JF, Wolf A. Untersuchungstechniken. In: *Kanskis Klinische Ophthalmologie: Ein systemischer Ansatz.* 9. Auflage. München: Elsevier; 2023.
9. Zeppieri M, Marsili S, Enaholo ES, Shuaibu AO, Uwagboe N, Salati C, u. a. Optical Coherence Tomography (OCT): A Brief Look at the Uses and Technological Evolution of Ophthalmology. *Medicina (Mex).* 3. Dezember 2023;59(12):2114.
10. Comer GM, Ciulla TA. Diagnostic Imaging of Retinal Disease: *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44(4):1–15.
11. Gelişken F. Indocyanine Green Angiography. *Turk J Ophthalmol.* 22. Februar 2024;54(1):38–45.

12. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 1. August 2020;104(8):1077–84.
13. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, u. a. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. Februar 2014;2(2):e106–16.
14. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. Mai 2021;105(3):473–91.
15. Al-Zamil W, Yassin S. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. August 2017;Volume 12:1313–30.
16. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):495–511.
17. Bakri SJ, Bektas M, Sharp D, Luo R, Sarda SP, Khan S. Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system. *J Manag Care Spec Pharm*. Mai 2023;29(5-a Suppl):S2–11.
18. Wolf AT, Harris A, Oddone F, Siesky B, Verticchio Vercellin A, Ciulla TA. Disease progression pathways of wet AMD: opportunities for new target discovery. *Expert Opin Ther Targets*. 2. Januar 2022;26(1):5–12.
19. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, u. a. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. Mai 2020;127(5):616–36.
20. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–17.

21. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, u. a. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1. März 2012;35(3):556–64.
22. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. *Ophthalmology*. Januar 1995;102(1):7–16.
23. Musat O, Cernat C, Labib M, Gheorghe A, Toma O, Zamfir M, u. a. DIABETIC MACULAR EDEMA. *Romanian J Ophthalmol*. 2015;
24. Ixcamey M, Palma C. Diabetic macular edema. *Dis Mon*. Mai 2021;67(5):101138.
25. Salmon JF, Wolf A. Retinale Gefäßerkrankungen. In: KANSKI's Klinische Ophthalmologie: Ein systemischer Ansatz. 9. Auflage. München: Elsevier; 2023.
26. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. Juni 2019;9(1):010427.
27. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of Various Types of Retinal Vein Occlusion and Their Recurrence and Demographic Characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1. April 1994;117(4):429–41.
28. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, u. a. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. Februar 2010;117(2):313-319.e1.
29. Ehlers JP, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion: Beyond the Acute Event. *Surv Ophthalmol*. Juli 2011;56(4):281–99.
30. Zhou JQ, Xu L, Wang S, Wang YX, You QS, Tu Y, u. a. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology*. April 2013;120(4):803–8.
31. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, Biousse V. Retinal vascular occlusions. *The Lancet*. Dezember 2020;396(10266):1927–40.

32. Mishra C, Meyer JJ. Neovascular Glaucoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 22. März 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576393/>
33. Trusko B, Thorne J, Jabs D, Belfort R, Dick A, Gangaputra S, u. a. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project: Development of a Clinical Evidence Base Utilizing Informatics Tools and Techniques. *Methods Inf Med.* 2013;52(03):259–65.
34. Salmon JF, Wolf A. Uveitis. In: *Kanskis Klinische Ophthalmologie* [Internet]. Elsevier; 2023. S. 425–98. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437234859000126>
35. Sood G, Patel BC. Uveitic Macular Edema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562158/>
36. Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *Eye.* Oktober 2016;30(10):1277–92.
37. Lobo C. Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Ophthalmologica.* 2012;227(2):61–7.
38. Lang GK, Herausgeber. *Augenheilkunde.* 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 1 S.
39. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* Januar 2012;23(1):26–32.
40. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 4. Dezember 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
41. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, u. a. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Februar 2019;60(3):M20.

42. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, u. a. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. März 2015;99(3):289–96.
43. Baxter SL, Pistilli M, Pujari SS, Liesegang TL, Suhler EB, Thorne JE, u. a. Risk of Choroidal Neovascularization among the Uveitides. *Am J Ophthalmol*. September 2013;156(3):468-477.e2.
44. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prünke C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. März 2008;86(2):126–45.
45. Bonini Filho MA, De Carlo TE, Ferrara D, Adhi M, Baumal CR, Witkin AJ, u. a. Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*. 1. August 2015;133(8):899.
46. Pożarowska D, Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol*. 2016;3:311–6.
47. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. März 2019;176(6):1248–64.
48. Klein A, Loewenstein A. Therapeutic Monoclonal Antibodies and Fragments: Bevacizumab. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, Herausgeber. *Developments in Ophthalmology* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [zitiert 18. Dezember 2024]. S. 232–45. Verfügbar unter: <https://karger.com/books/book/154/chapter/5092327>
49. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, u. a. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 19. Mai 2011;364(20):1897–908.
50. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, u. a. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab

- (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 19. November 2007;246(1):81–7.
51. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, u. a. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* August 2012;119(8):1658–65.
  52. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, u. a. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* Dezember 2012;119(12):2537–48.
  53. EMA. EYLEA: EPAR - product information [Internet]. 2024 [zitiert 21. Dezember 2024]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf)
  54. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, u. a. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* Oktober 2006;355(14):1419–31.
  55. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, u. a. HORIZON: An Open-Label Extension Trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* Juni 2012;119(6):1175–83.
  56. Regula JT, Lundh Von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB, u. a. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific Cross MA b optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med.* November 2016;8(11):1265–88.
  57. Genentech. Vabysmo (Faricimab) - Product Information [Internet]. [zitiert 8. Februar 2025]. Verfügbar unter: [https://www.gene.com/download/pdf/vabysmo\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/vabysmo_prescribing.pdf)
  58. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, Leal S, Holz FG, Clark WL, u. a. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet.* März 2024;403(10432):1141–52.
-

59. Brown DM, Boyer DS, Do DV, Wyckoff CC, Sakamoto T, Win P, u. a. Intravitreal aflibercept 8 mg in diabetic macular oedema (PHOTON): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 2/3 trial. *The Lancet*. März 2024;403(10432):1153–63.
60. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases. *Sci World J*. 2014;2014:1–14.
61. Rote Liste® Service. ILUVIEN 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator [Internet]. [zitiert 8. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/i/iluvien-190-mikrogramm-intravitreales-implantat-im-applikator>
62. Kishore K, Bhat PV, Venkatesh P, Canizela CC. Dexamethasone Intravitreal Implant for the Treatment of Macular Edema and Uveitis: A Comprehensive Narrative Review. *Clin Ophthalmol*. April 2022;Volume 16:1019–45.
63. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, u. a. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. Oktober 2014;121(10):1904–14.
64. Lai TYY, Liu S, Das S, Lam DSC. Intravitreal Injection—Technique and Safety: *Asia-Pac J Ophthalmol*. 2015;4(6):321–8.
65. Storey P, Dollin M, Pitcher J, Reddy S, Vojtko J, Vander J, u. a. The Role of Topical Antibiotic Prophylaxis to Prevent Endophthalmitis after Intravitreal Injection. *Ophthalmology*. Januar 2014;121(1):283–9.
66. Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. PROPHYLACTIC ANTIBIOTIC USE AFTER INTRAVITREAL INJECTION: Effect on Endophthalmitis Rate. *Retina*. November 2011;31(10):2032–6.
67. Storey P, Dollin M, Rayess N, Pitcher J, Reddy S, Vander J, u. a. The effect of prophylactic topical antibiotics on bacterial resistance patterns in endophthalmitis following intravitreal injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Februar 2016;254(2):235–42.
-

68. Lemley CA, Han DP. ENDOPHTHALMITIS: A Review of Current Evaluation and Management. *Retina*. Juli 2007;27(6):662–80.
69. Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect*. März 2013;19(3):227–34.
70. Mccannel CA. META-ANALYSIS OF ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AGENTS: Causative Organisms and Possible Prevention Strategies. *Retina*. April 2011;31(4):654–61.
71. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS, Ben Ghezala I, Bron AM, Daien V, u. a. Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study. *Ophthalmol Retina*. Juni 2022;6(6):442–9.
72. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. Januar 2009;116(1):57-65.e5.
73. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(2):143–9.
74. Salmon JF, Wolf A. Kanskis Klinische Ophthalmologie: Ein systemischer Ansatz. 9. Auflage. München: Elsevier; 2023. 324–328 S.
75. Lang GK, Herausgeber. Pathologische Glaskörperveränderungen. In: *Augenheilkunde*. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. S. 215–7.
76. Simakurthy S, Tripathy K. Endophthalmitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559079/>
77. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous

- antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *JAMA Ophthalmol.* Dezember 1995;(113):1479–96.
78. Morris RE, Kuhn F. Complete and early vitrectomy for endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol.* November 2021;31(6):2794–5.
79. Simunovic MP, Rush RB, Hunyor AP, Chang AA. Endophthalmitis following intravitreal injection versus endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br J Ophthalmol.* Juni 2012;96(6):862–6.
80. Xu K, Chin EK, Bennett SR, Williams DF, Ryan EH, Dev S, u. a. Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Ophthalmology.* August 2018;125(8):1279–86.
81. World Health Organization. Vision impairment and blindness [Internet]. 2023 [zitiert 29. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
82. Hébert M, You E, Hammamji K, Bourgault S, Caissie M, Tourville É, u. a. Impact of patient face mask use on endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injections. *Can J Ophthalmol.* Dezember 2022;57(6):364–9.
83. Liddle C, Capone A, Trese M. Physician-Patient Face Masking’s Influence on Post-Intravitreal Injection Endophthalmitis Rates. *Retina Phila Pa.* 14. Februar 2024;
84. Neubauer J, Gklavas K, Kortüm F, Gosheva M, Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Legal obligation in the general population: face mask influence on endophthalmitis after intravitreal injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* Januar 2023;261(1):97–102.
85. Al Qassab M. Endophthalmitisrate nach IVOM (intravitrealer operativer Medikamenteneingabe) an der Univ.- Augenklinik Graz in den Jahren 2009 bis 2018. [Internet] [retrospektive Datenanalyse]. 2020. Verfügbar unter: [https://online.medunigraz.at/mug\\_online/wbAbs.showThesis?pThesisNr=59169&pOrgNr=&pPersNr=53938](https://online.medunigraz.at/mug_online/wbAbs.showThesis?pThesisNr=59169&pOrgNr=&pPersNr=53938)
-

86. Doshi RR, Leng T, Fung AE. REDUCING ORAL FLORA CONTAMINATION OF INTRAVITREAL INJECTIONS WITH FACE MASK OR SILENCE. *Retina* [Internet]. 16. August 2011 [zitiert 25. März 2025]; Publish Ahead of Print. Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/00006982-9000000000-99239>
87. Patel SN, Tang PH, Storey PP, Wolfe JD, Fein J, Shah SP, u. a. The Influence of Universal Face Mask Use on Endophthalmitis Risk after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology*. November 2021;128(11):1620–6.
88. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreol*. Dezember 2015;1(1):9.
89. Rayess N, Rahimy E, Storey P, Shah CP, Wolfe JD, Chen E, u. a. Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol*. Mai 2016;165:88–93.
90. Pancholy M, Storey PP, Wood EH, Chaudhary V, Obeid A, Marlow E, u. a. Incidence and Visual Outcomes of Endophthalmitis After Intravitreal Injection of Dexamethasone Implant vs Ranibizumab. *J Vitreoretin Dis*. September 2022;6(5):358–66.
91. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology*. November 2015;122(11):2311-2315.e1.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde das KI-gestützte Sprachmodell ChatGPT (Version GPT-4, Stand April 2024) verwendet. Die Nutzung erfolgte unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben der Medizinischen Universität Graz.

Anbieter: OpenAI, L.L.C.

Datum der Generierung: 05. April 2025

URL: <https://chat.openai.com>