

Aus dem

Department für Augenheilkunde Tübingen  
Universitäts-Augenklinik

**Der Stellenwert der notfallmäßigen Pars-plana-Vitrektomie  
(PPV) im Rahmen der postoperativen Endophthalmitis**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Bisorca-Gassendorf, Lukas**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler  
1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Januschowski  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Dimopoulos

Tag der Disputation: 13.03.2024

# Der Stellenwert der notfallmäßigen Pars-plana-Vitrektomie (PPV) im Rahmen der postoperativen Endophthalmitis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1	DEFINITION DER ENDOPHTHALMITIS.....	6
1.2	FORMEN DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS .....	7
1.2.1	<i>Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion (IVI)</i> .....	7
1.2.2	<i>Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie</i> .....	8
1.2.3	<i>Endophthalmitis nach Pars-plana-Vitrektomie</i> .....	8
1.2.4	<i>Endophthalmitis nach Glaukomchirurgie</i> .....	9
1.2.5	<i>Endophthalmitis nach Keratoplastik</i> .....	10
1.3	MIKROBIOLOGISCHE UND INFEKTIOLOGISCHE PERSPEKTIVEN IM RAHMEN DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS .....	10
1.4	THERAPIEOPTIONEN BEI POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIS .....	11
1.4.1	<i>Klassische Ansätze</i> .....	11
1.4.2	<i>Aktuelle Ansätze</i> .....	13
1.5	DIE PARS-PLANA-VITREKTOMIE.....	16
1.5.1	<i>Geschichte</i> .....	16
1.5.2	<i>Forschungsstand in Zusammenhang mit postoperativer Endophthalmitis</i> .....	19
1.6	HYPOTHESEN.....	20
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>22</b>
2.1	OPERATIONSMETHODE UND PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE .....	24
2.2	STATISTISCHE METHODEN .....	25
2.3	ETHIKVOTUM.....	26
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
3.1	PATIENTENKOHORTE - ENDOPHTHALMITIS NACH INTRAVITREALER INJEKTION (IVI).....	28
3.1.1	<i>Allgemeine Merkmale</i> .....	28
3.1.2	<i>Mikrobiologische Testergebnisse</i> .....	33
3.2	PATIENTENKOHORTE - ENDOPHTHALMITIS NACH ANDEREN INTRAOKULAREN EINGRIFFEN (KEINE IVI).....	36
3.2.1	<i>Allgemeine Merkmale</i> .....	36
3.2.2	<i>Mikrobiologische Testergebnisse</i> .....	40
3.3	ZEIT VOM AUSLÖSENDEN EREIGNIS BIS ZUR DIAGNOSESTELLUNG DER ENDOPHTHALMITIS	43
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	45
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>48</b>
4.1	DIE WICHTIGKEIT EINES UNMITTELBAREN THERAPEUTISCHEN EINSCHREITENS .....	49
4.2	DER OPTIMALE UMFANG DER PPV IM RAHMEN DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS	51
4.3	DER STELLENWERT VON SILIKONÖLTAMPONADEN IM RAHMEN DER PPV BEI POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIS .....	52
4.4	DIE ROLLE DER INTRAVITREALEN INJEKTION VON STEROIDEN AM ENDE DER PPV BEI POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIS .....	52
4.5	ANATOMISCHE UND MIKROBIOLOGISCHE ASPEKTE.....	53
4.6	LIMITATIONEN, SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK .....	55
4.7	PROPHYLAXE DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS .....	56

<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>59</b>
5.1	DEUTSCH.....	59
5.2	ENGLISCH.....	60
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>68</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>69</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Aufteilung der eingeschlossenen Endophthalmitisfälle in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis. ....	27
<b>Abbildung 2:</b> Detaillierte Aufteilung der Endophthalmitis-auslösenden intravitrealen Injektionen in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament. ....	29
<b>Abbildung 3:</b> Übersicht der Diagnosen, für welche die PatientInnen mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden. ....	30
<b>Abbildung 4:</b> Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei der Gesamtzahl der eingeschlossenen PatientInnen, bei denen die Endophthalmitis (EO) durch eine intravitreale Injektion (IVI) ausgelöst wurde (n = 74). ....	31
<b>Abbildung 5:</b> Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei PatientInnen mit Endophthalmitis (EO) nach IVI, die einer verzögerten PPV unterzogen wurden (sieben Stunden nach Diagnosestellung oder später). ....	32
<b>Abbildung 6:</b> Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei PatientInnen mit Endophthalmitis (EO) nach IVI, die einer unmittelbaren PPV unterzogen wurden (innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung). ....	33
<b>Abbildung 7:</b> Übersicht der mikrobiologischen Ergebnisse bei PatientInnen mit Endophthalmitis nach intravitrealen Injektionen (IVI). ....	34
<b>Abbildung 8:</b> Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei der Gesamtzahl der eingeschlossenen PatientInnen, bei denen die Endophthalmitis (EO) durch eine intraokulare Operation ausgelöst wurde (n = 41, IVI ausgeschlossen). ....	38
<b>Abbildung 9:</b> Übersicht der mikrobiologischen Ergebnisse bei PatientInnen mit Endophthalmitis nach anderen intraokularen Eingriffen (keine IVI). ....	42
<b>Abbildung 10:</b> Zeit (in Tagen) vom auslösenden Ereignis bis zur Diagnosestellung der Endophthalmitis in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis (IVI und Katarakt-OP). ....	44
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich der Visusentwicklung (BCVA in logMAR) der Patientenkohorten mit Endophthalmitis nach IVI (unmittelbare und verzögerte PPV) sowie nach anderen intraokularen Eingriffen (keine IVI). ....	47

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 1 gegeneinander getestet. Gruppe 1 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die **PPV unmittelbar** (innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung) durchgeführt wurde. Auslöser der Endophthalmitis war dabei eine intravitreale Injektion (**IVI**). ..... 46

**Tabelle 2:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 2 gegeneinander getestet. Gruppe 2 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die **PPV verzögert** (sieben Stunden nach Diagnosestellung und länger) durchgeführt wurde. Auslöser der Endophthalmitis war dabei eine intravitreale Injektion (**IVI**). ..... 46

**Tabelle 3:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 3 gegeneinander getestet. Gruppe 3 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die Endophthalmitis durch einen anderen intraokularen Eingriff verursacht wurde (**keine IVI**). ..... 46

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BCVA	Sehschärfe bei bestmöglicher Korrektur durch eine Sehhilfe
CNV	Choroidale Neovaskularisation
CRCS	Chorioretinopathia centralis serosa
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EO	Endophthalmitis
ESCRS	Europäische Gesellschaft für Katarakt- und Refraktivchirurgen
ETDRS	Engl.: „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“
EVS	Engl.: „Early Vitrectomy Study“
HORV	Hämorrhagische okklusive retinale Vaskulitis
IOD	Augeninnendruck
IVI	Intravitreale Injektion
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
KIS	Krankenhausinformationssystem
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels
MIGS	Mikroinvasive Glaukomchirurgie
MÖ	Makulaödem
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
pKPL	Perforierende Keratoplastik
PPV	Pars-plana-Vitrektomie
PZMÖ	Pseudophakes zystoides Makulaödem
RVV	Retinaler Venenschluss
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
VMTS	Vitreomakuläres Traktionssyndrom

# **1 Einleitung**

Die postoperative Endophthalmitis ist nach wie vor eine der am meisten gefürchteten iatrogenen Komplikationen in den Augenheilkunde. Gerade weil eine unmittelbare Therapie die Sehfunktion wiederherstellen kann, gehört dieses Krankheitsbild zu den ophthalmologischen Notfallsituationen. Sprach man in der Vergangenheit über die postoperative Endophthalmitis, so hat man sich klassischerweise vor allem auf die Infektion nach vorausgegangener Kataraktoperationen bezogen. Die Endophthalmitis nach Kataraktoperation ist jedoch in Relation zu anderen postoperativen Endophthalmitiden rückläufig, was zum einen auf die Fortschritte in der Kataraktchirurgie und zum anderen auf die demographische Entwicklung mit einer kontinuierlich wachsenden Zahl von intravitrealen Injektionen zurückzuführen ist. Dies hat auch zur Folge, dass die postoperative Endophthalmitis in absoluten Zahlen häufiger auftritt, was das Thema weiterhin sehr aktuell macht. Auf den folgenden Seiten werden zunächst die unterschiedlichen Formen der postoperativen Endophthalmitis untersucht. Darüber hinaus werden die therapeutischen Ansätze und ihr zeitlicher Wandel erläutert.

## **1.1 Definition der Endophthalmitis**

Die Endophthalmitis ist eine seltene, aber schwere Form der Augenentzündung. Diese ist eine Infektion der Augenhöhle, die zu einem irreversiblen Sehverlust führen kann, wenn sie nicht angemessen und rechtzeitig behandelt wird. Abhängig vom Infektionsweg kann die Endophthalmitis als exogen oder endogen klassifiziert werden. Eine exogene Endophthalmitis tritt auf, wenn infektiöse Organismen durch direkte Inokulation in das Auge gelangen, zum Beispiel durch eine intraokulare Operation, ein penetrierendes Trauma oder durch die Ausbreitung einer Infektion aus benachbarten Geweben. Eine endogene Endophthalmitis tritt auf, wenn Infektionserreger hämatogen von einem entfernten Infektionsherd ins Auge gelangen. Bei der postoperativen Endophthalmitis handelt es sich folglich um eine exogene Endophthalmitis. Die endogene Endophthalmitis tritt im Allgemeinen seltener auf als die exogene Endophthalmitis, wobei der Anteil der endogenen Endophthalmitis



beispielsweise am Universitätsklinikum München in einem Fünf-Jahres-Zeitraum sogar bei 13,2 % lag (Mayer et al., 2019). Zu den wichtigsten Symptomen der Endophthalmitis zählen neben einer ausgeprägten Augenrötung auch starke Schmerzen sowie ein deutlich herabgesetzter Visus, der bis zum vollständigen Verlust der Sehfähigkeit reichen kann.

## **1.2 Formen der postoperativen Endophthalmitis**

Bei der postoperativen Endophthalmitis kann nach einer veröffentlichten Übersichtsarbeit (Bisorca-Gassendorf et al., 2021) zwischen fünf verschiedenen Formen unterschieden werden. Diese werden nach dem auslösenden Ereignis unterteilt. Konkret handelt es sich bei diesen Ereignissen um die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) oder intravitreale Injektion (IVI), Kataraktchirurgie, Pars-plana-Vitrektomie, Glaukomchirurgie und Keratoplastik.

### **1.2.1 Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion (IVI)**

Intravitreale Injektionen von VEGF-Inhibitoren (VEGF = vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren) stellen heutzutage den Goldstandard in der Behandlung einer Vielzahl von chorioretinalen Erkrankungen dar. Da der Einsatz von IVIs in letzter Vergangenheit stark zugenommen hat (Bisorca-Gassendorf et al., 2021), ist davon auszugehen, dass auch die dadurch ausgelösten Fälle postoperativer Endophthalmitis zugenommen haben. Die festgestellten Inzidenzen der postoperativen Endophthalmitis nach einer intravitrealen Injektion liegen zwischen 0,0053 % (Bhavsar und Sandler, 2015) und 0,095 % (Inoue et al., 2011) und weisen damit eine sehr große Bandbreite auf. Diese gravierenden Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Studien könnten auf Faktoren wie Desinfektion, Operationsprotokoll und methodische Aspekte zurückgeführt werden (Bisorca-Gassendorf et al., 2021). Das Risiko für eine solche Infektion wird hauptsächlich durch Faktoren des Operationsprotokolls, wie der Nutzung steriler Einweghandschuhe und Operationsmasken sowie durch das perioperative Sprechen, beeinflusst (Garg et al., 2015). Auch die Bewegung oder das Zusammendrücken der Augenlider während der intravitrealen Injektion

konnten als Risikofaktoren für eine postoperative Endophthalmitis ausgemacht werden (Lyall et al., 2012).

### **1.2.2 Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie**

Die Kataraktoperation gilt weltweit als eine der am häufigsten durchgeführten Operationen überhaupt. Dabei wird die eingetrübte Augenlinse durch eine Kunstlinse ersetzt. Die Inzidenz postoperativer Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie hat sich, aufgrund zahlreicher Verbesserungen der Operationstechnik, in den letzten Jahrzehnten stark verringert. Lag sie in den 1970ern noch bei 0,327 % (Taban et al., 2005b), so wird aktuell eine Inzidenz von 0,012 % (Rahmani und Elliott, 2018) angenommen. Dazu hat die intrakamerale Antibiotikaphylaxe, neben der Mikroinzisionstechnik und Phakoemulsifikation, wohl einen signifikanten Beitrag geleistet. So konnten einige Studien Senkungen der Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie durch die Anwendung einer intrakameralen Antibiotikaphylaxe von bis zu 350 % feststellen (Li et al., 2019, Haripriya et al., 2017). Trotzdem wird diese Praxis, vor allem in den USA, aufgrund der Entstehung möglicher Antibiotikaresistenzen, kontrovers diskutiert (Bisorca-Gassendorf et al., 2021).

### **1.2.3 Endophthalmitis nach Pars-plana-Vitrektomie**

Die Pars-plana-Vitrektomie (PPV) beschreibt ein operatives Verfahren zur Behandlung einer Vielzahl von Augenerkrankungen, wie beispielsweise von Netzhautablösungen, Glaskörperblutungen, Makulaforamina, epiretinalen Gliosen und vielen mehr. Bei den Inzidenzen der postoperativen Endophthalmitis nach einer PPV bestehen bedeutende Unterschiede zwischen der 20-, 23- und 25-Gauge-Technik. Während diese bei der 20- und 23-Gauge-Technik bei 0,04 % beziehungsweise 0,03 % liegt, kommt eine postoperative Endophthalmitis bei der 25-Gauge-Technik mit einer Inzidenz von 0,11 % signifikant häufiger vor (Chen et al., 2019). Darüber hinaus wird derzeit diskutiert, ob eine genähte Sklerotomie im Vergleich zu einer nahtlosen Sklerotomie in Hinblick auf das Auftreten einer Wundinfektion Unterschiede

aufweist. Dabei scheint die genähte Sklerotomie diesbezüglich einige Vorteile mit sich zu bringen (Bisorca-Gassendorf et al., 2021). Des Weiteren zeigten einige Studien eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Endophthalmitis nach PPV auf (Dave et al., 2014). Dieser Zusammenhang könnte einerseits aufgrund von längeren Operationszeiten durch fortgeschrittene proliferative diabetische Netzhauterkrankungen und andererseits aufgrund der relativen immunologischen Kompromittierung der Betroffenen bestehen.

#### **1.2.4 Endophthalmitis nach Glaukomchirurgie**

Das Glaukom beinhaltet eine Reihe von Krankheiten, die mit einer fortschreitenden Sehnervenschädigung einhergehen können. Der Augeninnendruck (IOD) ist dabei ein wichtiger Einflussfaktor. Um den IOD zu senken, gibt es heutzutage eine Reihe von operativen und konservativen Behandlungsmöglichkeiten. Bei fistulierenden Operationen wie der Trabekulektomie (weltweiter Goldstandard in der chirurgischen Glaukombehandlung) wird eine Verbindung zwischen der Vorderkammer und dem subkonjunktivalen Raum geschaffen. Das sogenannte „Sickerkissen“ spielt bei der Entstehung von Infektionen eine entscheidende Rolle, da es gerade bei besonderen Konfigurationen die Eintrittspforte für Mikroorganismen bilden kann. Dies hat zur Folge, dass konventionelle Glaukomoperationen mit einem erhöhten Lebenszeitrisko für die Entstehung einer Endophthalmitis in Zusammenhang stehen. Olayanju und Kollegen konnten hierbei nach Trabekulektomie eine Inzidenz von 5,0 % bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren feststellen (Olayanju et al., 2015). Dabei ist die Gefahr einer postoperativen Endophthalmitis in Folge einer Trabekulektomie durch avaskuläre Filterkissen, kaudal liegende Sickerkissen, eine bestehende Blepharitis und die repetitive Verwendung antifibrotischer Medikamente erhöht. Bei moderneren Operationen, die oft unter der Kategorie der „Mikroinvasiven Glaukomchirurgie“ (MIGS) gruppiert werden, geht man von einer geringeren Endophthalmitisinzidenz aus. Hierzu ist allerdings zu sagen, dass es aufgrund der großen Heterogenität dieser Verfahren kaum belastbare

Daten gibt, die einen genauen Überblick über die gesamte Gruppe liefern. So stellen Zheng et al. bei der Verwendung von Drainagesystemen eine Inzidenz von 0,7 % fest, wobei Revisionseingriffe das Risiko weiter erhöhen sollen (Zheng et al., 2017).

### **1.2.5 Endophthalmitis nach Keratoplastik**

Eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) ist ein Eingriff an der Hornhaut, bei dem krankhaftes Hornhautgewebe durch ein geeignetes Spendergewebe ersetzt wird. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen perforierenden (pKPL) und lamellären Keratoplastiken bei Inzidenzen und Risikofaktoren in Bezug auf die Entstehung einer postoperativen Endophthalmitis. Die Inzidenz der Endophthalmitis nach perforierender Keratoplastik veränderte sich in den vergangenen Jahrzehnten von 0,142 % in den 1970ern über 0,376 % in den 1980ern auf 0,2 % in den 2000ern. Erklärbar ist dies dadurch, dass die lamelläre Keratoplastik der perforierenden in vielen Fällen zunehmend vorgezogen wird und lediglich komplexe Fälle mit ohnehin höherem Infektionsrisiko der pKPL unterzogen werden (Taban et al., 2005a). Aus diesem Grund liegt die Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nach einer lamellären Keratoplastik laut einer Vergleichsstudie mit 0,2 % niedriger als nach einer pKPL, welche in dieser Studie bei 0,7 % lag (Borkar et al., 2019).

### **1.3 Mikrobiologische und infektiologische Perspektiven im Rahmen der postoperativen Endophthalmitis**

Die postoperative Endophthalmitis wird von Bakterien oder Pilzen ausgelöst, welche während oder nach einem intraokulären Eingriff in das Auge eindringen. Bakterien, die eine postoperative Endophthalmitis auslösen, sind in vielen Fällen Bestandteil der residenten Normalflora der Augenoberfläche oder der umliegenden Haut (Durand, 2017). Die Art des Erregers und dessen Pathogenitätsfaktoren sowie verschiedene Wirtsfaktoren und das Inokulum sind Faktoren, die bestimmen, ob eine Infektion nach einer intraokulären Operation auftritt (Elder et al., 1995). Gram-positive Bakterien, zum Beispiel Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken, sind dabei die häufigsten

Erreger, während Gram-negative Bakterien, wie beispielsweise *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*, ebenso wie Pilze, eine untergeordnete Rolle spielen. Diese verursachen für gewöhnlich weniger als 20 % der gesamten Infektionen (Becker et al., 2021). Der Gram-positive Erreger *Streptococcus pneumoniae* ist ein insbesondere in der Glaukomchirurgie häufig bei schweren Verläufen auftretendes Bakterium (Kuriyan et al., 2014).

Oberflächliche Abstriche sind bei der Diagnostik einer Endophthalmitis deutlich weniger aussagekräftig als Biopsien und Aspirate, denn in diesen kann auch die residente Normalflora nachzuweisen sein. Stattdessen ist aus infektionsdiagnostischer Sicht ein Glaskörperpunktat zu empfehlen. Dieses sollte anschließend innerhalb von wenigen Stunden nach der Entnahme im Labor weiterverarbeitet werden. Andernfalls wird der Nachweis des Erregers mit zunehmender Zeit erschwert. Mit modernen Diagnosemethoden, zu denen neben Gram-Färbungen und Agar-Kulturen auch DNA-Sequenzierungen (DNA = Desoxyribonukleinsäure) auf der Basis der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gehören, lässt sich in der Mehrzahl der Fälle ein ursächlicher Erreger nachweisen, was eine gezielte Behandlung und eine Abschätzung der Prognose ermöglicht (Becker et al., 2021). Allerdings sind einige AutorInnen der Ansicht, dass die Entnahme einer Glaskörperbiopsie nicht zwingend nötig sei, da die zu bekämpfenden Erreger ohnehin in den allermeisten Fällen sensibel gegenüber den verabreichten Breitbandantibiotika seien.

## **1.4 Therapieoptionen bei postoperativer Endophthalmitis**

### **1.4.1 Klassische Ansätze**

Die klassische und am häufigsten angewandte Therapie der postoperativen Endophthalmitis ist die intravitreale Antibiose. Dabei stammt die Evidenz für diese Therapieform fast ausschließlich aus lediglich einer einzigen Studie aus dem Jahr 1995 (Muqit et al., 2022). Diese als Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) bezeichnete Untersuchung zeigte, dass eine ausschließliche intravitreale Antibiose einer PPV mit zusätzlicher intravitrealer Antibiose bis zu einem Lichtschein-Visus überlegen ist (Mautone et al., 2021). Zum besseren Verständnis der Thematik wird die EVS nachfolgend zusammenfassend

dargestellt. Die EVS ist eine multizentrische, randomisierte, klinische Kontrollstudie. Sie wurde mit insgesamt 420 PatientInnen durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Studie die Indikation einer klinisch diagnostizierten Endophthalmitis aufwiesen. Diese wurde bei allen PatientInnen innerhalb von sechs Wochen nach einer Kataraktchirurgie oder einer sekundären Intraokularlinsenimplantation festgestellt. Die Teilnehmenden hatten ein medianes Alter von 74,8 Jahren, wobei 42,6 % der Personen männlich und 57,4 % weiblich waren (EVS-Group, 1995). Die Teilnehmenden wurden nach einem 2x2-faktoriellen Design nach dem Zufallsprinzip einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt: initiale PPV mit intravenösen Antibiotika, initiale PPV ohne intravenöse Antibiotika, initiale Glaskörperbiopsie mit intravenösen Antibiotika oder initiale Glaskörperbiopsie ohne intravenöse Antibiotika. Darüber hinaus wurde bei allen PatientInnen eine intravitreale Antibiotikagabe direkt nach der PPV beziehungsweise nach der Glaskörperbiopsie durchgeführt. Alle Teilnehmenden erhielten ein einheitliches Antibiotikaschema, das vor Beginn der Studie in Absprache zwischen den Forschenden und SpezialistInnen für Infektionskrankheiten festgelegt worden war. Dieses umfasste 0,4 mg Amikacin in 0,1 ml Kochsalzlösung und 1,0 mg Vancomycin in 0,1 ml Kochsalzlösung. Die EVS war nicht darauf ausgelegt, die Wirksamkeit bestimmter Antibiotika oder anderer Medikamente zu testen. Primäre Endpunkte der Studie waren der Visus und die Klarheit der brechenden Medien. Bei allen PatientInnen wurden die Endpunkte nach drei und neun Monaten beurteilt. Bei den PatientInnen, bei denen auf der Grundlage der Ergebnisse des neun-Monats-Termins zusätzliche Eingriffe vorgenommen wurden, erfolgte eine abschließende Evaluation nach zwölf Monaten (EVS-Group, 1995). Die Ergebnisse der EVS zeigten keine signifikanten Unterschiede in der endgültigen Sehschärfe oder der Klarheit der brechenden Medien in Abhängigkeit von dem Einsatz systemischer Antibiotika. Bei PatientInnen, deren anfänglicher Visus Handbewegungen oder besser war, gab es keinen Unterschied in der Sehleistung, unabhängig davon, ob sofort eine PPV durchgeführt wurde oder nicht. Diese Gruppe hatte im Allgemeinen ein besseres Visusergebnis. Unabhängig davon, ob bei diesen PatientInnen eine PPV durchgeführt wurde hatten oder nicht, erreichten mehr als 60 % eine

Endsehschärfe von 0,5 nach ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), und weniger als 5 % erlitten einen schweren Sehverlust. In der Gruppe der PatientInnen mit einem anfänglichen Visus von Lichtschein, führte die PPV jedoch zu einer Verdreifachung der Häufigkeit des Erreichens einer Sehschärfe von 0,5 (ETDRS) oder besser (33 % gegenüber 11 %), zu einer etwa verdoppelten Chance, eine Sehschärfe von 0,2 (ETDRS) oder besser zu erreichen (56 % gegenüber 30 %), und zu einer mehr als 50-prozentigen Verringerung der Häufigkeit eines schweren Sehverlusts (20 % gegenüber 47 %) gegenüber der Glaskörperbiopsie. In dieser Gruppe war der Unterschied zwischen PPV und Glaskörperbiopsie über den gesamten Sichtbereich statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) (EVS-Group, 1995).

Die AutorInnen der EVS schlussfolgerten, dass die Behandlung mit systemischen Antibiotika keine Vorteile bei der Behandlung von Endophthalmitis, die nach einer Kataraktoperation oder einer sekundären Linsenoperation auftrat, hätte. Der Verzicht auf diese systemischen Medikamente könne daher Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Nebenwirkungen, Kosten und Dauer des Krankenhausaufenthalts mit sich bringen. Darüber hinaus war die PPV bei PatientInnen, die bei der Erstuntersuchung einen besseren Visus als Handbewegungen aufwiesen, nicht von Vorteil. Daher wäre die routinemäßige Durchführung einer sofortigen PPV bei diesen PatientInnen nicht zu empfehlen. Da die Ergebnisse bei PatientInnen mit einem anfänglichen Visus von Lichtschein oder schlechter jedoch durch die Durchführung einer PPV deutlich verbessert wurden, wird von den AutorInnen der EVS in diesem Fall eine sofortige PPV empfohlen (EVS-Group, 1995).

#### **1.4.2 Aktuelle Ansätze**

Seit der Veröffentlichung der EVS sind bereits einige Jahrzehnte vergangen. Zahlreiche Studien haben in dieser Zeit zu neuen Erkenntnissen bezüglich der Behandlung der postoperativen Endophthalmitis geführt. Dennoch waren noch 2004 bei etwa 21 % der EndophthalmitispatientInnen nach der primären Therapie weitere chirurgische Eingriffe notwendig, wobei bei 10 % der PatientInnen zusätzliche sekundäre Komplikationen zu verzeichnen waren

(Kamalarajah et al., 2004). Mautone et al. (2021) unterteilen die verschiedenen modernen Therapieoptionen der Endophthalmitis spezifisch nach der Infektionsursache. Dabei werden unterschiedliche Vorgehensweisen für die verschiedenen Formen der Endophthalmitis beschrieben: Bei einer Endophthalmitis nach IVI wird zwischen dem Auftreten erster Symptome nach weniger als 24 Stunden nach der auslösenden Injektion und mehr als 24 Stunden nach der auslösenden Injektion unterschieden. Sollten die Symptome innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion auftreten und mit leichtem bis moderatem Reizzustand sowie geringem Visusabfall einhergehen, wird zunächst eine topische und systemische Steroidgabe empfohlen, da es sich hierbei in den meisten Fällen um „sterile“ Endophthalmitiden handelt. Bei Befundverschlechterung wird allerdings umgehend die in der Literatur als „Tap and Inject“ bekannte Strategie (Singh et al., 2022) angewandt: Es erfolgt eine unmittelbare intravitreale Antibiotikainjektion mit paralleler Probengewinnung aus Vorderkammer und Glaskörperraum. Wenn die ersten Symptome nach mehr als 24 Stunden auftreten und mit einem leichten bis mäßigen Verlust der Sehschärfe einhergehen, wird auch die „Tap and Inject“ - Strategie empfohlen. Die Antibiotikaeingabe kann bei verzögerter Befundbesserung nach drei bis vier Tagen erneut erwogen werden. Bei einer Verschlechterung der Situation innerhalb von 12 bis 24 Stunden sollte eine PPV umgehend durchgeführt werden. Bei einem Symptombeginn nach mehr als 24 Stunden und einem ausgeprägterem Reizzustand sowie Visusverlust ist ehest eine PPV mit intravitrealer Antibiotikagabe durchzuführen. Auch in diesem Fall kann bei verzögerter Befundbesserung nach zwei bis vier Tagen eine erneute Antibiotikainjektion erwogen werden. In besonders schweren Fällen kann allerdings auch eine Re-PPV mit Silikonöltamponade notwendig werden (Mautone et al., 2021).

Die Endophthalmitis nach einer Kataraktchirurgie wurde eingehend in der EVS untersucht. Die dabei aufgezeigte Unwirksamkeit systemischer Antibiotika, zusätzlich zur intravitrealen Antibiotikagabe, konnte in jüngerer Vergangenheit von einigen Studien zumindest teilweise widerlegt werden (Mautone et al., 2021). Dabei scheint die Hauptursache für den möglichen Fehlschluss der EVS



die Verwendung ungeeigneter, wenig glaskörpergängiger Antibiotika zu sein. Besser geeignete Präparate, wie beispielsweise Moxifloxacin, können der Gabe systemischer Antibiotika zusammen mit intravitrealen Antibiotika einen Vorteil gegenüber der ausschließlichen intravitrealen Antibiotikainjektion verschaffen (Sharma et al., 2015). Allerdings wurde seit der EVS keine Studie zur Behandlung einer Endophthalmitis nach Kataraktchirurgie mit ähnlichem Evidenzlevel durchgeführt, wodurch es sich noch immer schwierig gestaltet, eine optimale Behandlungsmethode auszumachen (Muqit et al., 2022).

Die Therapie einer Endophthalmitis nach PPV ist nur wenig erforscht. Eine der wenigen evidenten Studien zur Thematik hat gezeigt, dass die Visusprognosen nach einer solchen Infektion häufig schlecht sind, da etwa ein Drittel der PatientInnen auf dem betroffenen Auge erblindeten. Aus diesem Grund empfehlen die AutorInnen eine umgehende Re-PPV zur Behandlung einer Endophthalmitis nach PPV (Park et al., 2014).

Bei einer Endophthalmitis nach Glaukomchirurgie kann wie bereits in Abschnitt 1.2.4. erläutert, zwischen Sickerkissen-assoziiertes Endophthalmitis und Endophthalmitis nach einem Glaukom-Drainage-Implantat unterschieden werden. Die wenigen verfügbaren Studien dazu zeigen, dass eine sofortige PPV mit intravitrealer Antibiotikagabe bei einer Sickerkissen-assoziierten Endophthalmitis zu besseren Visusergebnissen führt als eine alleinige intravitreale Antibiotikagabe (Al Rashaed et al., 2016, Busbee et al., 2004). Bei der Endophthalmitis nach einem Glaukom-Drainage-Implantat konnte keine Überlegenheit bezüglich des Endvisus nach einer zusätzlichen PPV festgestellt werden (Al-Torbak et al., 2005).

Die Endophthalmitis nach einer Keratoplastik tritt in etwa drei Vierteln der Fälle erst später als eine Woche nach der Operation auf (Tran et al., 2018). In der Regel gestaltet sich die Behandlung in diesen Fällen besonders anspruchsvoll und die Visusprognose ist meistens trotz Behandlung eingeschränkt. Zur Therapie wird eine Entfernung des betroffenen Transplantates, Ausräumung der Infektion mittels „Open-Sky“-Operation oder PPV und Re-pKPL empfohlen. Durch diese Methode könnten etwa 50 % der PatientInnen noch einen Visus von über 0,2 (ETDRS) erreichen (Fontana et al., 2019).

## **1.5 Die Pars-plana-Vitrektomie**

### **1.5.1 Geschichte**

Die Augenchirurgie blickt auf eine lange Geschichte zurück: Bereits im alten Babylon und in Indien wurden vor vielen tausend Jahren Operationen zur Behandlung der Katarakt beschrieben. Während des größten Teils dieser Zeit blieb der Glaskörper jedoch ein „Niemandland“, in das sich der Chirurg nur aus Versehen oder in falscher Absicht wagte. Es wurde über kleinere Ausflüge in die Glaskörperchirurgie berichtet, vor allem über die Identifizierung und Teilung von Glaskörpersträngen zur Behandlung des Makulaödems nach einer intrakapsulären Kataraktoperation (Iliff, 1966). Ein größerer Eingriff am Glaskörper wurde erst in den späten 1960er Jahren ernsthaft erwogen, als David Kasner eine „Schwamm- und Scherentechnik“ zur Entfernung des Glaskörpers bei zwei Patienten mit ausgeprägten Glaskörpertrübungen bei Amyloidose verwendete (Blodi, 2016). Heutzutage könnte man diesen ersten Ansatz der Glaskörperentfernung als eine Kombination zwischen einer „Open-Sky“- und einer Tuffervitrektomie sehen, da der Zugang zum Operationssitus über einen großen Hornhautschnitt von über 300 Grad erfolgte, wobei dann der Glaskörper selbst mit Hilfe eines Zellulosestopfers fixiert und durch eine Schere durchtrennt wurde. Zu den Problemen dieser Technik zählten die mangelnde Kontrolle des Augeninnendrucks und das generelle Problem der Entfernung einer Gelstruktur, die einen starken Zug auf die Netzhaut ausübte (Kasner, 1969).

Diese beiden Probleme wurden durch die Erfindung der geschlossenen intraokularen Mikrochirurgie durch Robert Machemer (1971) gelöst. Inspiriert durch seinen Vorgänger Kasner, entwickelte er in seiner häuslichen Garage (ebenfalls in Miami) eine Methode zur sicheren Entfernung des Glaskörpers durch eine verhältnismäßig kleine Öffnung über die Pars-plana. Das Instrument, welches er entwickelte, war multifunktional und erforderte eine Sklerotomie mit einem Durchmesser von 1,5 mm (Machemer et al., 1971). Die Möglichkeit, die Sklerotomie noch kleiner zu machen, wurde 1975 von O'Malley und Heintz erkannt, die die Funktionen Schneiden, Infusion und Beleuchtung trennten und

damit drei Sklerotomien mit einem Durchmesser von jeweils 20G benötigten (O'Malley und Heintz, 1975). Weitere Verbesserungen folgten rasch, und das Standardverfahren der PPV mit 20G wurde als Routineeingriff in der Ophthalmologie etabliert. In der Folge konzentrierte sich das Interesse auf die Entwicklung zusätzlicher 20G-Instrumente, um nach der Entfernung des Glaskörpers weitere chirurgische Erfolge zu erzielen, zum Beispiel verschiedene Arten von Pinzetten, Scheren und Nadeln. Das Prinzip der transskleralen PPV mit 20G-Instrumenten war fast drei Jahrzehnte lang der Standard der medizinischen Versorgung (Aylward, 2011).

Im Jahr 2002 wurde eine neue Methode zur Durchführung der Vitrektomie beschrieben, bei der neu entwickelte 25G-Instrumente und ein transkonjunktivaler Zugang verwendet wurden, sodass weder sklerale noch konjunktivale Nähte erforderlich waren. Mit dieser Technik wurde auch das Konzept der Pars-plana-Trokare populär, dabei erwiesen sich zwei wesentlichen Merkmale als Vorteil: Erstens betrug der Innendurchmesser der Trokare nur 0,5 mm; zweitens wurde die Bindehaut nicht zuerst durchstoßen, sondern die Trokare wurden sowohl durch die Bindehaut als auch durch die Sklera in einem Manöver eingeführt. Am Ende der Operation konnten die Trokare einfach entfernt werden, so dass eine ausreichend kleine Wunde zurückblieb, die nicht genäht werden musste (Fujii et al., 2002b). Die AutorInnen einer Begleitstudie erklärten, dass das neue System eine schnellere Operation, einen besseren postoperativen Komfort und eine schnellere Erholung der PatientInnen ermöglichte (Fujii et al., 2002a). Eine unvermeidliche Folge der Verwendung von dünneren 25G-Instrumenten ist eine Reduktion ihrer Steifigkeit. Dies erschwert unter anderem das Drehen des Augapfels, um an den peripheren Glaskörper zu gelangen. Aus Frustration über diese und andere Unzulänglichkeiten der 25G-Vitrektomie entwickelte Eckardt im Jahr 2005 eine Methode der transkonjunktivalen nahtlosen Vitrektomie mit 23G-Instrumenten durch transkonjunktivale Inzisionen. Er verwendete ein zweistufiges Verfahren, bei dem eine Inzision mit einer 23G-Klinge vorgenommen wurde, gefolgt vom Einführen der Trokare mit einem separaten Instrument, wobei die relative Position der Bindehaut und der darunter liegenden Sklera beibehalten wurde.

Die Methode hatte einige Vorteile, darunter die Verwendung bereits vorhandener Instrumente. Die Steifigkeit des Schneidwerkzeugs entspricht in etwa der eines 20G-Instruments, was die Rotation des Augapfels während der Vitrektomie erleichtert. Darüber hinaus waren die Einschnitte selbstverschließend, was das Auftreten von undichten Wunden und Hypotonien reduzierte (Eckardt, 2005). Erste Untersuchungen deuteten darauf hin, dass diese Technik praktikabler als die 20G-Methode ist, und es gab Hinweise darauf, dass sie mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden ist (Hikichi et al., 2009).

Oshima et al. führten dann im Jahr 2010 die 27G-Instrumente ein. Das Design sah die Insertion durch eine einstufige senkrechte, selbstdichtende Inzision unter Verwendung von Polyamidtrokaren oder einer Inzision mit einem Einführinstrument und Stahltrokaren vor. Das Instrumentenpaket umfasst sowohl stumpfe als auch scharfe Instrumente, sodass die Option besteht, einen direkten trokarlosen Zugang oder einen konventionellen Zugang mit Trokaren zu legen. Die 27G-Methode bietet ähnliche Vorteile wie die 25G-Methode, wobei sie noch weniger invasiv ist. Nachteilig ist hier zu nennen, dass die Operationszeit bei den aktuellen 27G-Systemen aufgrund des kleineren Lumens für das Absaugen des Glaskörpers verlängert sein kann, weshalb diese Methode aktuell vornehmlich für einfache vitreoretinale Eingriffe verwendet wird. Nichtsdestotrotz, entwickeln Forschende weiterhin noch kleinere 29G- und 30G-Systeme, um die Vorteile der Miniaturisierung besser ausnutzen zu können (Scott und Weng, 2016).

Abseits der technischen Weiterentwicklung der konventionellen Saug-Schneide-Vitrektomie, die auf einem pneumatischen Guillotine-Prinzip basiert, wurde etwa ab 2011 zu einer ultraschallbasierten Glaskörperentfernung geforscht (Deuchler et al., 2021). Hierzu führte die Arbeitsgruppe um Blinder ab 2017 erfolgreich klinische Studien durch, woraufhin seit 2020 ein erstes Vitrektomie-System erhältlich ist, das auf diesem Wirkprinzip basiert. Da im Gegensatz zum konventionellen Guillotine-Vitrektomie keine Schneideklinge vorhanden ist, die die Öffnung des Ports verschließt, erfolgt die Aspiration kontinuierlich, während die schnelle Ultraschallbewegung die Kollagenfasern des Glaskörpers

abschneidet (Blinder et al., 2019). In der Theorie sollten diese technischen Aspekte dem Chirurgen eine bessere Kontrolle über die Dynamik der Vitrektomie ermöglichen und weniger Traktionen auf den Glaskörper ausüben. Trotz dieser potenziellen Vorteile hat sich diese Technik in der vitreoretinalen Chirurgie bisher nicht vollständig durchsetzen können.

Parallel zu den Entwicklungen immer kleinerer Instrumente und innovativer Vitrektomieverfahren haben außerdem Verbesserungen bei Weitwinkel-Mikroskopie-Systemen die Übersicht über das Operationsfeld verbessert und die Sicherheit und Effizienz erhöht. Sie verringern die Notwendigkeit, das Auge zu drehen, den Kopf neu zu positionieren oder zusätzliche Sklerotomien zu legen, und sind besonders vorteilhaft bei der Verwendung von Schneidwerkzeugen mit kleinerem Stichmaß (Inoue, 2014). Mittlerweile gibt es außerdem einen Trend zur Verwendung dreidimensionaler „Heads-Up“ Systeme. Diese projizieren das Bild des Operationsmikroskops auf große Bildschirme, wobei OperateurInnen eine ergonomischere Haltung einnehmen können. Hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit werden diese Systeme als vergleichbar mit der konventionellen Chirurgie am Mikroskop angesehen, wobei sie sich vor allem bei filigranen chirurgischen Schritten als Vorteil erweisen können und die Zufriedenheit des Operationsteams erhöhen können (Zhao et al., 2022).

### **1.5.2 Forschungsstand in Zusammenhang mit postoperativer Endophthalmitis**

Die 20G-PPV wurde durch die technischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte größtenteils durch die 23G-, 25G- und 27G-Methoden, die auf der Verwendung kleinerer Instrumente beruhen, abgelöst. Dadurch ist eine nahtlose und minimalinvasive PPV möglich geworden, wobei in einigen Fällen trotzdem eine Naht zur Sicherung der Wunde eingesetzt wird. Auch die Visualisierung hat sich durch den routinemäßigen Einsatz von Vitalfarbstoffen weiterentwickelt. Darüber hinaus sind auch die Weitwinkel-Mikroskopie-Systeme effizienter geworden. Diese weitreichenden Verbesserungen der PPV führen zu einer besseren Zugänglichkeit und Sicherheit der Methode, wodurch sie nicht nur bei

der Behandlung der postoperativen Endophthalmitis zu einer essenziellen Operationstechnik geworden ist. Letztendlich hat sich durch diese Fortschritte auch die Zahl der intra- und postoperativen Komplikationen und Operationstraumata durch PPV verringert (Mennel et al., 2017).

## **1.6 Hypothesen**

Es wird eine retrospektive Datenanalyse von PatientInnen durchgeführt, die in den letzten 10 Jahren wegen einer postoperativen Endophthalmitis in der Augenklinik Sulzbach (An der Klinik 10, 66280, Sulzbach/Saar) versorgt wurden. Diese werden gemäß Ihrer unterschiedlichen Genese, Erreger, operativen Vorgehens und zeitlichen Managements bezüglich des postoperativen Outcomes analysiert. Somit sollen sowohl prognostische Faktoren als auch effektiv therapeutische Maßnahmen eruiert werden, die das Management der Erkrankung und die Sehfähigkeit der PatientInnen erheblich verbessern können. Es soll aufgrund des exzeptionellen Charakters dieser iatrogen bedingten Notfallsituation, die Wichtigkeit der unmittelbar durchzuführenden Vitrektomie aufgezeigt werden. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der postoperativen Endophthalmitis wird ein besserer Visus vor der Endophthalmitis im Vergleich zum Zeitpunkt der Diagnose und eine positive Visusentwicklung nach der Behandlung erwartet.

Darüber hinaus gilt es festzustellen ob sich Unterschiede in der Visusentwicklung nach erfolgreicher Behandlung abzeichnen, die mit der unterschiedlichen Pathophysiologie der Endophthalmitis nach IVI im Vergleich zur Endophthalmitis nach anderen ophthalmochirurgischen Eingriffen zusammenhängen könnte. Da sich die Behandlung nicht unterscheidet (sofortige PPV mit intravitrealer Antibiotikaeingabe), könnte der Vergleich des postoperativen Visus-Outcomes Rückschlüsse auf die Schwere der Infektion möglich machen. In der Literatur wird die Endophthalmitis nach IVI zunehmend als eigenständige Entität angesehen („post-injection“ Endophthalmitis). Die Tatsache, dass Bakterien bei einer IVI direkt in den Glaskörper eindringen und sich dort schneller vermehren wird oft als Begründung dieser neu definierten

Entität genannt. Im direkten Vergleich dieser Kohorten wird erwartet, dass diese möglichen Unterschiede erkannt werden könnten.

## 2 Material und Methoden

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte maßgeblich mit Hilfe der digitalen Patientenakten aus dem internen Krankenhausinformationssystem (KIS) der Augenklinik Sulzbach. Das KIS (iMedOne, Deutsche Telekom Healthcare and Security Solutions GmbH, Bonn) wurde mit seinen Funktionen dabei für eine optimale Anwendung in der Augenheilkunde intern fortlaufend angepasst.

Zunächst wurde eine Exceltabelle mit allen Fällen von März 2011 bis März 2021 bei der internen EDV-Abteilung (elektronische Datenverarbeitung) angefragt, deren digitale Patientenakte das Schlagwort „Endophthalmitis“ enthielt. Die Übermittlung erfolgte anonymisiert im Einklang mit der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO); Eine Identifizierung der PatientInnen und Einsicht der detaillierten Patientenakte konnte nur mit einem validen Zugang zum KIS anhand einer pseudonymisierten Patientenummer erfolgen. Die Gesamtzahl der Fälle musste nun eingegrenzt werden. Alle Fälle bei denen „Endophthalmitis“ zunächst als Differenzialdiagnose aufgeführt wurde, die später ausgeschlossen werden konnte, sowie alle Fälle von Endophthalmitis, die nicht postoperativ oder nach intravitrealer Injektion aufgetreten sind, wurden exkludiert. Somit beinhaltet die Analyse weder Fälle von posttraumatischer, noch von endogener Endophthalmitis.

Die verbleibenden Fälle wurden nun in einer zusätzlichen Tabelle in Microsoft Excel aufgelistet und anhand ihrer jeweiligen Auslöser weiter untergliedert. Der Umfang der Tabelle wurde im Vorfeld festgelegt und sollte folgende Daten beinhalten: Patientenummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, betroffenes Auge (rechtes oder linkes Auge) und Linsenstatus (phak, Katarakt oder pseudophak). Das Datum mit der genauen Uhrzeit der Diagnosestellung ist von zentraler Bedeutung für die geplante Analyse. Genau genommen wurde entweder das Datum mit der genauen Uhrzeit, bei dem der Assistenzarzt den Eintrag seiner Spaltlampenuntersuchung dokumentierte und dabei Befunde notierte, die klinisch auf eine Endophthalmitis hindeuten, wie beispielsweise ein Hypopyon, ein ausgeprägter Vorderkammerzellreiz oder ein reduzierter Einblick auf den



Augenhintergrund. Bei PatientInnen deren Diagnose nicht intern gestellt wurde, sondern die mit dieser Diagnose von einem externen, meist in Niederlassung tätigem Facharzt für Augenheilkunde eingewiesen wurden, konnte der Zeitpunkt der Erstanmeldung in unserer Klinik in der jeweiligen Excelspalte festgehalten werden. Des Weiteren wurde der Zeitpunkt des Operationsbeginns minutengenau notiert und in einer separaten Spalte die Zeitspanne von Diagnosestellung bis Operationsbeginn berechnet. Spezifische Besonderheiten des jeweiligen Falles, Visus bei Vorstellung nach ETDRS, zur vereinfachten wissenschaftlichen Analyse zusätzlich jeweils umgerechnet in logMAR und Augeninnendruck (in mmHg) wurden ebenfalls aufgenommen. Notiert wurden auch Einzelheiten zu den therapeutischen Eingriffen, wie die ausgewählte Anästhesiemethode, die Durchführung einer PPV, die Art der Endotamponade am Ende des Eingriffs, der Name des Operateurs und generell Besonderheiten der Operation, die dem digitalen Operationsbericht entnommen wurden. In jeder Akte sollte außerdem der mögliche Auslöser der Endophthalmitis sowie dessen Durchführungszeitpunkt ermittelt werden. Daraus wurde in einer weiteren Spalte die Zeitspanne zwischen Durchführungszeitpunkt des auslösenden Ereignisses sowie Erstvorstellung in der Klinik berechnet.

Mikrobiologische Daten, die von dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar übermittelt und in der elektronischen Patientenakte dokumentiert wurden, sind ebenfalls erhoben worden. Dazu wurde eine Excel-Spalte für den genauen Keimnachweis, falls vorhanden, vorgemerkt.

Der Nachbeobachtungszeitraum der Analyse musste einerseits so gewählt werden, dass möglichst viele Daten erhoben werden können, andererseits so abgegrenzt werden, dass auch klar Rückschlüsse aus den jeweiligen Zeiträumen folgen können. Schließlich wurde arbiträr festgelegt, dass der erste Nachbeobachtungszeitpunkt innerhalb der ersten zwei Monate nach therapeutischem Einschreiten und der zweite Zeitpunkt innerhalb der gesamten darauffolgenden Zeit bis zum Abschluss der Datenerhebung (März 2021) liegt. Zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten wurde jeweils der höchste dokumentierte bestkorrigierte Visus (nach ETDRS), der Augeninnendruck (in

mmHg) im Rahmen dieser Untersuchung und der genaue Zeitpunkt der Kontrolle notiert. Auch hier wurde der Visus nach ETDRS zur vereinfachten wissenschaftlichen Analyse jeweils in logMAR umgerechnet.

Da die meisten Augen, bei denen eine postoperative Endophthalmitis diagnostiziert wird, häufig bereits an sehindernden Erkrankungen wie Katarakt, altersabhängiger Makuladegeneration oder diabetischer Retinopathie leiden, sollte in einer separaten Spalte die höchste dokumentierte Sehschärfe am betroffenen Auge vor der Endophthalmitis angegeben werden.

Die letzte Spalte soll eine Übersicht über Komplikationen des jeweiligen Falles geben, wie das Auftreten von postoperativen Netzhautablösungen, die Notwendigkeit von weiteren Folgeeingriffen (insbesondere PPVs) oder der Übergang in die Phthisis bulbi (lat. „Augapfelschrumpfung“) mit oder ohne Notwendigkeit zur Eukleation.

In Hinblick auf die Standardisierung ist zu nennen, dass die meisten PatientInnen nach einer einheitlichen internen Leitlinie operativ behandelt wurden. Das standardisierte Vorgehen kann somit als Voraussetzung für eine Subgruppenanalyse gesehen werden und wird daher im folgenden Abschnitt (2.1) nochmals detaillierter beschrieben.

## **2.1 Operationsmethode und pharmakologische Therapie**

Vor Beginn der PPV wurde bei den betroffenen Augen eine Vorderkammerspülung durchgeführt. Zu diagnostischen Zwecken wurde leitliniengemäß eine Glaskörperprobe gewonnen. Die Glaskörperprobe wurde zur mikrobiologischen Untersuchung mittels Mikroskopie, Bakterienkultur und molekularer Diagnostik an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar geschickt. Die PPV wurde unter einem ophthalmologischen Standard-Operationsmikroskop von erfahrenen OperateurInnen durchgeführt. Die PatientInnen wurden entweder in Vollnarkose oder in parabolbarer Anästhesie operiert. Es wurde ein standardmäßiges, nahtloses 23-Gauge-Vitrektomiesystem verwendet (EVA, D.O.R.C., Zuidland, Niederlande). Wichtig hierbei ist hervorzuheben, dass das Operationsprotokoll keine exzessive periphere Vitrektomie

(„Glaskörpershaving“) vorsieht. Am Ende der Operation wurden 1 mg / 0,1 ml Vancomycin, 2 mg / 0,1 ml Ceftazidim und 1 mg / 0,1 ml Dexamethason intravitreal verabreicht.

Die postoperative Therapie beinhaltete eine einheitliche lokale sowie systemische antibiotische und steroidale Therapie. Die systemische antibiotische Therapie wurde standardmäßig für eine Woche intravenös verabreicht: Vancomycin 1 g zweimal täglich und Ceftazidim 2 g dreimal täglich. Die systemische steroidale Therapie wurde nach Ermessen der behandelnden Ärzte abhängig von klinischem Befund und in Zusammenschau mit den systemischen Komorbiditäten der PatientInnen angesetzt. Falls verabreicht, umfasste diese Therapie entweder die einmal tägliche Gabe von Prednisolon 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Decortin H, Merck KGaA, Darmstadt) per os mit anschließender Reduktion der Dosierung oder die intravenöse Gabe von 250 mg Prednisolon (Solu-Decortin H, Merck KGaA, Darmstadt) über drei Tage mit anschließendem Wechsel auf das bereits genannte Regime per os. PatientInnen, die systemisch mit Steroiden behandelt wurden, erhielten eine zusätzliche Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, um unerwünschte gastrointestinale Nebenwirkungen der Steroidtherapie zu lindern. Die topische Therapie umfasste 6 Mal täglich Prednisolonacetat 10 mg/ml Augentropfen (INFLANEFRAN FORTE, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen), Moxifloxacin 10 mg/ml Augentropfen (VIGAMOX, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) und Cyclopentolathydrochlorid 5 mg/ml Augentropfen (Zyklolat EDO, Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin). Diese Therapie wurde anschließend je nach den individuellen Erfordernissen des jeweiligen Falles reduziert.

## **2.2 Statistische Methoden**

Um Unterschiede im Visus über den Zeitverlauf hinweg zu untersuchen, wurde ein hierarchisch lineares Modell verwendet. Dabei wurden die vier Messzeitpunkte und die Gruppe als feste Effekte berücksichtigt. PatientInnen wurden als zufällige Effekte modelliert. Um Unterschiede im Zeitverlauf einfacher interpretieren zu können, wurden Mittelwerte (“marginal means”) auf

Grundlage des Modells berechnet und diese gegeneinander getestet (post-hoc Test). Um multiples Testen auszugleichen, wurde die Korrektur von Holm verwendet (Holm, 1979). Dabei wurde jeweils der BCVA-Wert vor der Endophthalmitis (bzw. vor dem Endophthalmitis-auslösenden Ereignis) gegen das Mittel der beiden BCVA-Follow-Up-Messungen nach der Behandlung getestet, der BCVA-Wert vor der Endophthalmitis gegen den BCVA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und den BCVA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose gegen das Mittel der beiden BCVA-Follow-Up-Messungen. Die BCVA-Werte wurden dabei stets in logMAR angegeben. Alle Analysen wurden in R (Version 4.1.2) und dem lme4-Paket (Version 1.1.30) berechnet.

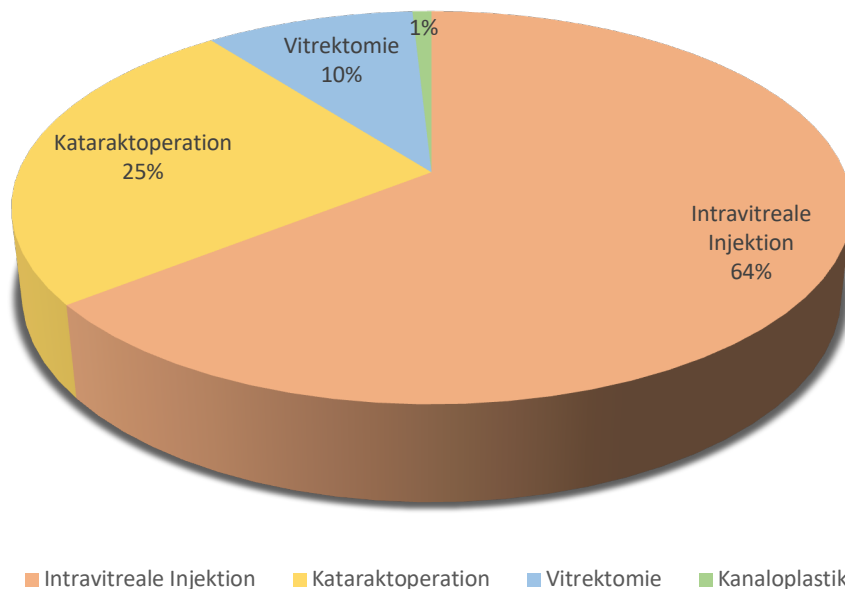
### **2.3 Ethikvotum**

Ein Ethikvotum für die geplante Analyse lag der Augenklinik Sulzbach zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits vor. Im Mai 2016 wurde seitens der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes geäußert, dass gegen eine retrospektive und prospektive Datenerhebung der funktionellen und anatomischen Ergebnisse nach operativer Behandlung einer Netzhautablösung keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken bestehen (Kenn-Nr. 252/15). Im April 2019 wurde die nachträgliche Änderung der Auswertung bei allen Fällen der operativen Behandlung schwerer Netzhauterkrankungen mittels Vitrektomie stattgegeben. Auch hier wurde mitgeteilt, dass seitens der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes „weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken bestehen, da die Nutzen-Risiko-Relation durch die nachträgliche Änderung nicht in einer für die Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit relevanten Weise verändert ist“ (Kenn-Nr. 243/14).

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 115 Fälle von postoperativer Endophthalmitis eingeschlossen, die von Oktober 2011 bis März 2021 in die Augenklinik Sulzbach eingewiesen und behandelt worden sind.

Bei der großen Mehrheit dieser PatientInnen (n = 74) waren intravitreale Injektionen das auslösende Ereignis für die Endophthalmitis. Bei 41 PatientInnen waren andere intraokulare Operationen der Endophthalmitis vorausgegangen. Die genauere Analyse der zweiten Gruppe zeigt sich heterogener: So ist bei 29 dieser 41 PatientInnen eine Kataraktoperation als auslösendes Ereignis anzusehen während bei 11 PatientInnen die Vitrektomie als Haupteingriff registriert wurde. Bei einem Patienten wurde eine vorausgegangene Glaukomoperation (Kanaloplastik) als Auslöser festgestellt. Abbildung 1 zeigt die Aufteilung der eingeschlossenen Endophthalmitisfälle in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis.



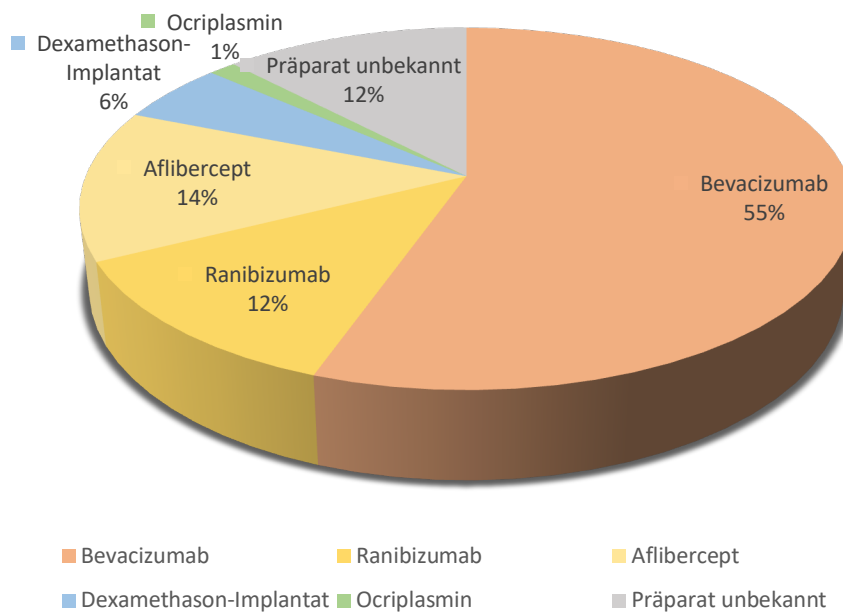
**Abbildung 1:** Aufteilung der eingeschlossenen Endophthalmitisfälle in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis.

Um die Ergebnisse übersichtlicher darzustellen werden die Ergebnisse der beiden Untergruppen zunächst separat betrachtet.

### **3.1 Patientenkohorte - Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion (IVI)**

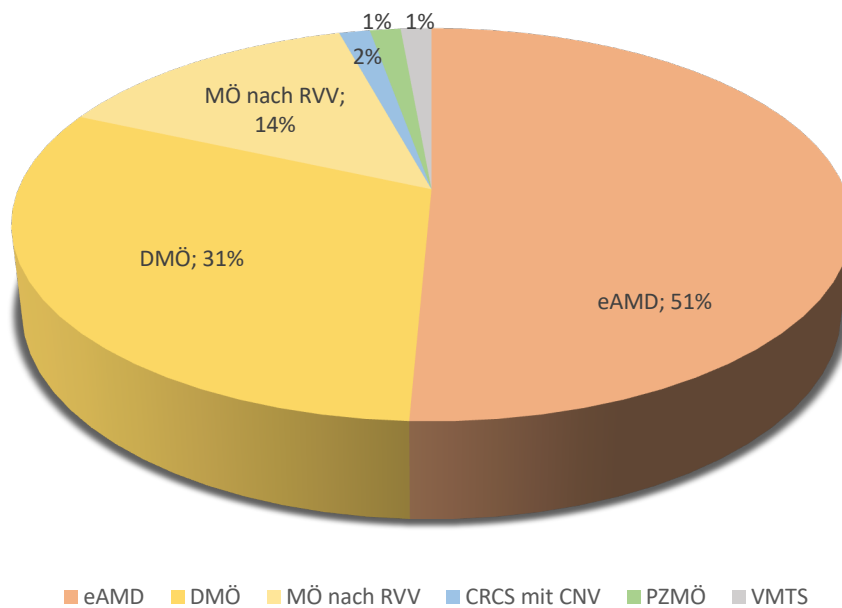
#### **3.1.1 Allgemeine Merkmale**

Das Durchschnittsalter der PatientInnen, bei denen nach vorausgegangener intravitrealer Injektion die klinische Diagnose einer Endophthalmitis gestellt wurde, betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 75 Jahre (Spanne 56-101 Jahre). 39 PatientInnen waren weiblich und 35 waren männlich. 28 Augen waren phak, wobei die meisten von Ihnen bereits Linsentrübungen im Sinne einer Katarakt aufwiesen, während 46 Augen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits pseudophak waren. Bei 35 PatientInnen konnten insgesamt wesentlich mehr Daten erhoben werden, da die intravitreale Medikamenteneingabe intern, in der Augenklinik Sulzbach, durchgeführt worden ist. Die restlichen PatientInnen (n = 39) wurden durch andere Augenärzte intravitreal behandelt und anschließend entweder mit der Verdachtsdiagnose „Endophthalmitis“ in die Augenklinik Sulzbach eingewiesen oder stellten sich selbstständig notfallmäßig vor. Bezüglich der Endophthalmitis-auslösenden intravitrealen Injektion ist zu detaillieren, dass vier Augen ein Dexamethason-Implantat erhielten (Ozurdex<sup>®</sup>, Allergan, Irland), während ein Auge mit Ocriplasmin (Jetrea<sup>®</sup>, Oxurion N.V., Belgien) behandelt wurde. Die übrigen Augen erhielten intravitreale Injektionen mit VEGF-Inhibitoren. Dabei erhielt die große Mehrzahl der Augen (n = 41) im Rahmen einer Off-Label-Therapie ausgeeinzelte Bevacizumab-Injektionen (Avastin<sup>®</sup>, Roche AG, Schweiz). Neunzehn Augen wurden hingegen mit zugelassenen Mitteln behandelt, darunter neun mit Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>, Novartis AG, Schweiz) und zehn mit Aflibercept (Eylea<sup>®</sup>, Bayer AG, Deutschland). Bei neun Augen konnte das genaue Medikament anhand der digitalen Patientenakte nicht ausfindig gemacht werden, da diese PatientInnen von externen Augenärzten behandelt worden sind und die Anamnese nicht gründlich dokumentiert wurde. Manchen PatientInnen war das genaue Medikament selbst nicht bekannt. Abbildung 2 zeigt die detaillierte Aufteilung der Endophthalmitis-auslösenden intravitrealen Injektionen in Abhängigkeit vom verwendeten Mittel.



**Abbildung 2:** Detaillierte Aufteilung der Endophthalmitis-auslösenden intravitrealen Injektionen in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament.

Hinsichtlich der Grunderkrankungen, für die die PatientInnen mit intravitrealen Medikamenten behandelt wurden, handelte es sich bei 36 Augen um eine exsudative altersabhängige Makuladegeneration (AMD), bei 22 Augen um ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) und bei zehn Augen um ein Makulaödem (MÖ) nach retinalem Venenverschluss (RVV). Drei Fälle erhielten jeweils eine intravitreale Medikamentengabe aufgrund einer mit sekundärer choroidaler Neovaskularisation (CNV) komplizierten chronischen zentralen serösen Chorioretinopathie (CSCR), eines pseudophaken zystoiden Makulaödems (PZMÖ) oder eines vitreomakulären Traktionssyndroms (VMTS). Bei drei Augen konnte die zu Grunde liegende ophthalmologische Diagnose anhand der digitalen Patientenakte nicht eruiert werden. Abbildung 3 bildet die Übersicht der Diagnosen ab, für welche die PatientInnen mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden.

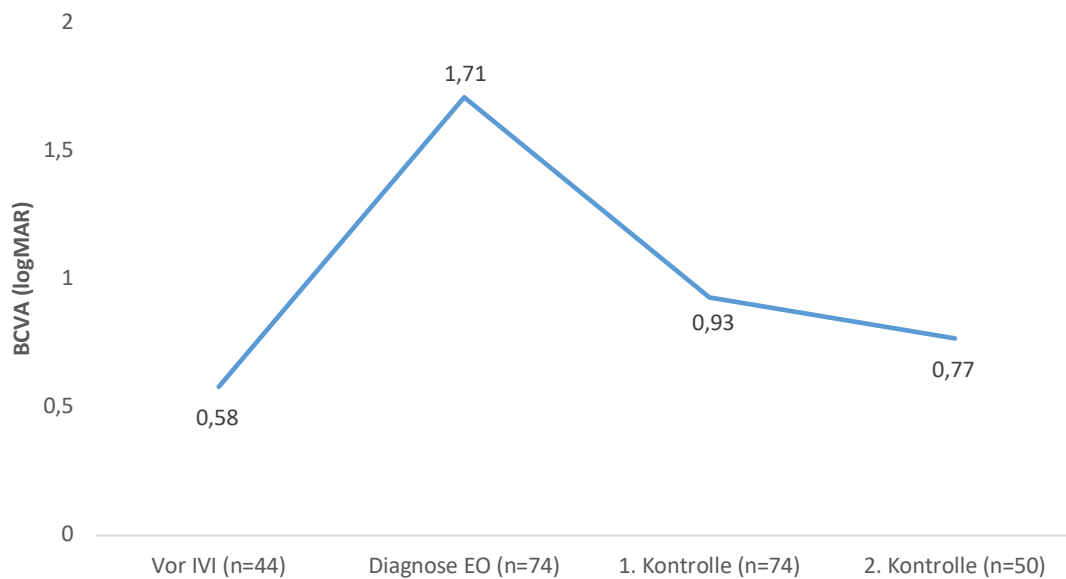


**Abbildung 3:** Übersicht der Diagnosen, für welche die PatientInnen mit intravitrealen Injektionen behandelt wurden.

Bei 44 PatientInnen konnte ein Visus im Zeitraum vor der Endophthalmitis erhoben werden. In den meisten Fällen wurde noch eine Visusprüfung unmittelbar vor der auslösenden Injektion durchgeführt. Im Mittel betrug der best-korrigierte Visus (BCVA) bei diesen PatientInnen zu diesem Zeitpunkt 0,58 (SD  $\pm$  0,36) logMAR. Bei den 74 PatientInnen betrug die mittlere BCVA 1,71 (SD  $\pm$  0,53) logMAR bei der Diagnosestellung. Hierbei war bei den meisten PatientInnen (n = 41) der Visus so stark herabgesetzt, dass sie lediglich Handbewegungen wahrnehmen konnten.

Im ersten Nachbeobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Monaten nach Therapie stieg die mittlere BCVA auf 0,93 (SD  $\pm$  0,42) logMAR. Innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraums nach Therapie besserte sich dieser Wert auf 0,77 (SD  $\pm$  0,55) logMAR. Allerdings ist hier zu nennen, dass aufgrund von Datenlücken innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraums 24 Werte nicht mit in die Analyse einbezogen werden konnten (32,43 %).





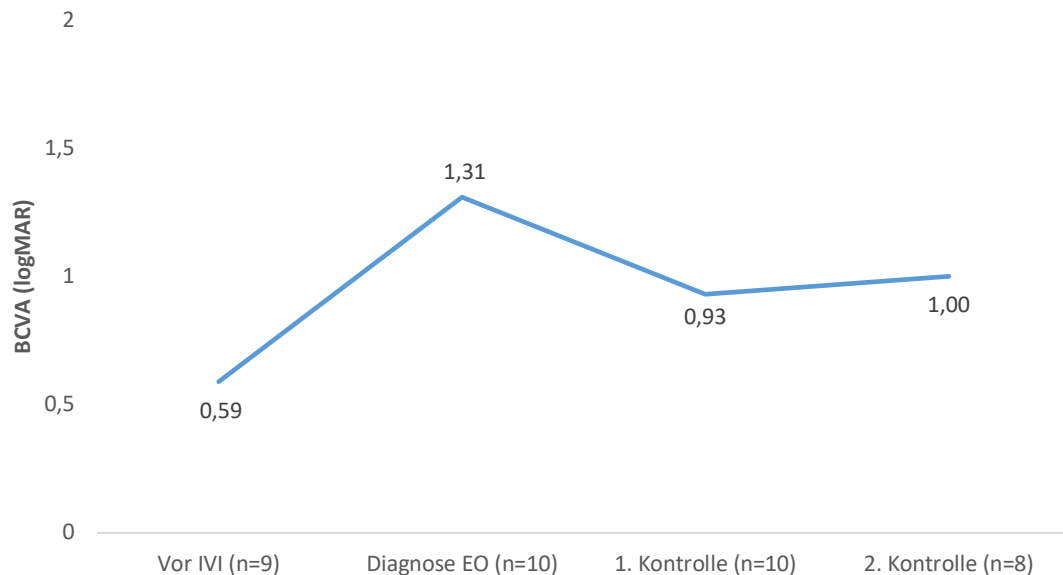
**Abbildung 4:** Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei der Gesamtzahl der eingeschlossenen PatientInnen, bei denen die Endophthalmitis (EO) durch eine intravitreale Injektion (IVI) ausgelöst wurde (n = 74).

Hinsichtlich des Augeninnendruckes (IOD) zeigte sich ein Mittelwert von 15,15 (SD  $\pm$  5,87) mmHg bei Diagnosestellung. Innerhalb des ersten Nachbeobachtungszeitraums betrug dieser Wert im Mittel 14,34 (SD  $\pm$  4,86) mmHg und während des zweiten 14,65 (SD  $\pm$  3,88) mmHg. Auch hier ist zu nennen, dass innerhalb des zweiten Follow-Up-Zeitraums die gleiche Anzahl an Datenlücken (n = 24) besteht.

Die Zeit zwischen der Vorstellung (entweder der dokumentierte Zeitpunkt der Endophthalmitis-Diagnose durch den behandelnden Assistenzarzt oder der Zeitpunkt, zu dem der Überweisungsschein mit dem Begriff „Endophthalmitis“ durch die Notaufnahme der Augenklinik eingescannt wurde) und dem Beginn der PPV betrug im Mittel 6:44 h (Spanne: 1:04 h bis vier Tage). Hier muss genannt werden, dass diese Zahl aufgrund der wenigen Fälle (n = 10), die erst im Zeitraum ab sieben Stunden bis vier Tage nach Erstvorstellung operiert wurden, vergleichsweise hoch ist. Bei Exklusion dieser zehn Fälle sinkt die Zahl auf 3:22 h (Spanne 1:04 h bis 6:45 h).

Alle Fälle erhielten als Therapie eine PPV mit intravitrealer Medikamenteneingabe nach bereits beschriebenem Protokoll, allerdings wurde diese bei vier PatientInnen erst im Verlauf des stationären Aufenthalts durchgeführt. Zwei dieser PatientInnen erhielten unmittelbar nach Vorstellung zunächst nur eine intravitreale Injektion von Antibiotika und die anderen beiden

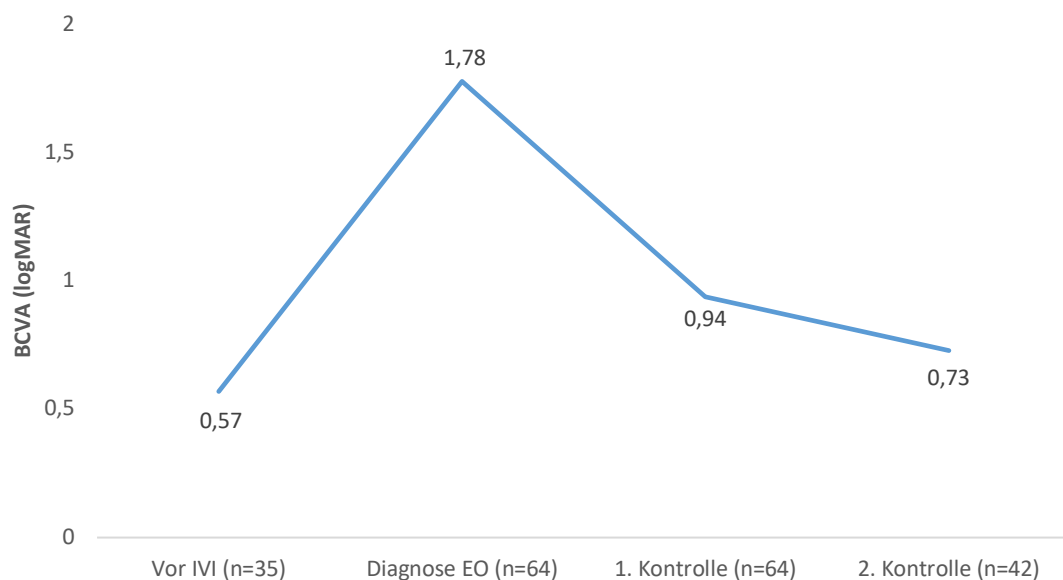
zusätzlich eine Vorderkammerspülung. Die große Mehrheit der PatientInnen (n = 64) wurde einer sofortigen notfallmäßigen Vitrektomie mit Probengewinnung und anschließender Antibiotikaeingabe unterzogen. Dabei erfolgte die PPV bei diesen PatientInnen innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung. Die genauere Betrachtung der Fälle, die keine sofortige PPV erhielten (PPV erst sieben Stunden oder später), zeigt eine mittlere BCVA von 1,31 (SD ± 0,63) logMAR bei der Diagnosestellung. Im ersten Nachbeobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Monaten nach Therapie stieg die mittlere BCVA auf 0,93 (SD ± 0,57) logMAR. Dieser Wert ist noch vergleichbar mit dem Wert derjenigen PatientInnen, die eine unmittelbare PPV erhielten. Innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraums nach Therapie betrug dieser Wert lediglich 1,00 (SD ± 0,70) logMAR (Abbildung 5). Dieser Wert ist deutlich schlechter bei Vergleich mit denjenigen PatientInnen, die einer unmittelbaren PPV (innerhalb von sieben Stunden) unterzogen wurden. In dieser Untergruppe betrug der Wert 0,73 (SD ± 0,51) logMAR.



**Abbildung 5:** Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei PatientInnen mit Endophthalmitis (EO) nach IVI, die einer verzögerten PPV unterzogen wurden (sieben Stunden nach Diagnosestellung oder später).

Demnach weisen die PatientInnen, die einer notfallmäßigen PPV so schnell wie möglich unterzogen wurden (n = 64, PPV innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung), eine BCVA im Mittel von 1,78 (SD ± 0,49) logMAR zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Innerhalb des ersten

Nachbeobachtungszeitraums ergab sich eine Besserung der Sehschärfe in dieser Untergruppe auf 0,94 (SD ± 0,40) logMAR und innerhalb des zweiten Zeitraums, wie bereits erwähnt, sogar auf 0,73 (SD ± 0,51) logMAR (Abbildung 6).



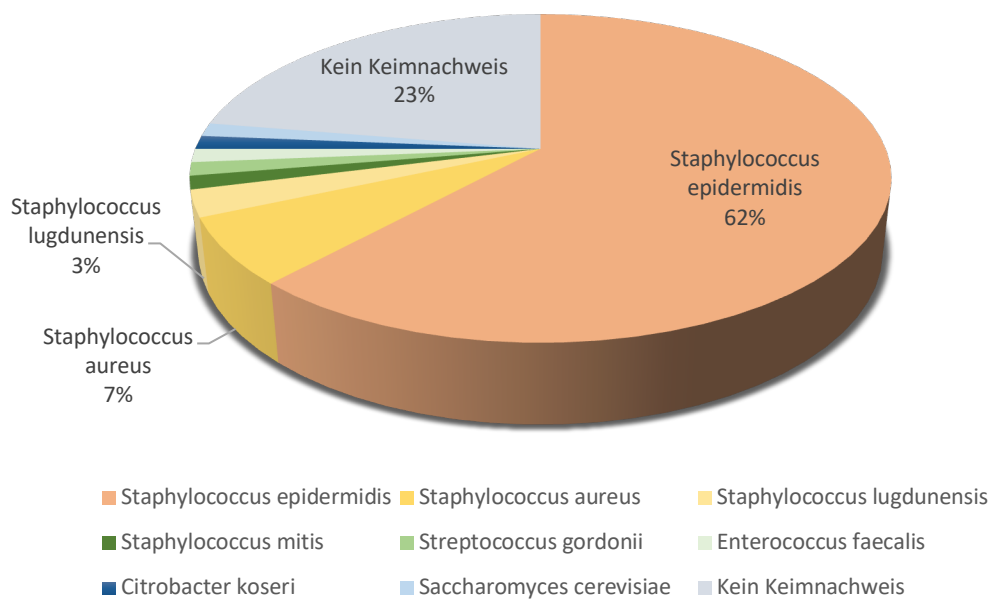
**Abbildung 6:** Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei PatientInnen mit Endophthalmitis (EO) nach IVI, die einer unmittelbaren PPV unterzogen wurden (innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung).

Die Operationen wurden insgesamt von zehn verschiedenen erfahrenen OperateurlInnen durchgeführt. Dabei wurden 23 PatientInnen in Paralytikanästhesie und die restlichen (n = 51) in Vollnarkose (Intubationsnarkose) operiert.

### 3.1.2 Mikrobiologische Testergebnisse

Mikrobiologische Testergebnisse von Glaskörperentnahmen waren für 73 von 74 Fällen verfügbar. In einem Fall erfolgte kein Probenversand, wobei der Grund dafür nicht festgestellt werden konnte. In einem anderen Fall ergab der PCR-Test ein positives Ergebnis auf einen Hefe-Pilz (*Saccharomyces cerevisiae*). Bakterielle Erreger konnten in 56 der Proben nachgewiesen werden, was einer Positivitätsrate von 77,77 % entspricht. Mit Ausnahme eines gramnegativen Bakteriums (*Citrobacter koseri*) wurden alle Infektionen durch grampositive Erreger verursacht, wobei *Staphylococcus epidermidis* am

häufigsten nachgewiesen wurde (45 von 71 Fällen, 63,38 %). Weitere Bakterien waren *Staphylococcus aureus* (n = 5), *Staphylococcus lugdunensis* (n = 2), *Streptococcus mitis* (n = 1), *Streptococcus gordonii* (n = 1; Nachweis nach erster PPV und Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* nach zweiter PPV im Rahmen des gleichen Falles), *Enterococcus faecalis* (n = 1; gemeinsamer Nachweis mit *Staphylococcus epidermidis* aus der gleichen Probe). In einem weiteren Fall konnten grampositive Bakterien mikroskopisch erkannt werden, während die Kultur- und PCR-Untersuchungen negativ blieben, so dass keine Speziesidentifizierung möglich war. Alle grampositiven Erreger waren empfindlich gegenüber Vancomycin, während *Citrobacter koseri* empfindlich gegenüber Ceftazidim war.



**Abbildung 7:** Übersicht der mikrobiologischen Ergebnisse bei PatientInnen mit Endophthalmitis nach intravitrealen Injektionen (IVI).

Nennenswert ist hier ein Fall, bei dem zunächst *Streptococcus gordonii* nach der ersten PPV und *Staphylococcus epidermidis* nach zweiter PPV nachgewiesen wurde. Der Patient erhielt vier Tage vor der ersten Intervention eine intravitreale Injektion mit Aflibercept (Eylea®, Bayer AG, Deutschland) extern. Die Zeit von Ankunft in unserer Klinik bis zur ersten PPV betrug 3:28 h, allerdings gab der Patient im Rahmen der notfallmäßigen Vorstellung an, dass

er bereits seit zwei Tagen zuvor zunehmende Schmerzen am betroffenen Auge hatte. Im ersten Operationsbericht wurde erfasst, dass sich intraoperativ eine ausgeprägte eitrige Glaskörperkavität zeigte und bei deutlich eingeschränkter Sicht auf das weitere Aufarbeiten des Glaskörpers verzichtet wurde. Im Verlauf des stationären Aufenthalts wurde bei ausbleibender Besserungstendenz vier Tage nach erster PPV die Entscheidung für eine weitere Intervention gefällt. Hierbei zeigte sich intraoperativ eine Ablatio retinae von oben und temporal mit großem Foramen superior über zwei Uhrzeiten und einem weiteren, kleineren Foramen temporal. Am Ende dieser zweiten PPV wurde eine Gastamponade eingegeben. Zwölf Tage nach der ersten Intervention stieg der Visus nur minimal an, von Lichtscheinwahrnehmung auf das Wahrnehmen von Handbewegungen. Nach Entlassung erfolgte leider keine erneute Vorstellung in unserer Klinik, sodass hier der Langzeitverlauf dieses Falles ungeklärt bleibt.

Die besondere Entwicklung der BCVA in dem Auge, das positiv auf *Streptococcus mitis* getestet wurde, ist ebenfalls bemerkenswert. Obwohl die Zeit von der Diagnose bis zur PPV nur 1:56 h betrug, konnte der Patient nach der Behandlung nicht mehr als eine BCVA von 1,0 logMAR erreichen (von 0,3 logMAR vor der auslösenden intravitrealen Injektion). In diesem Zusammenhang erwähnte der Chirurg dieses Falles in seinem Bericht eine zu erwartende schlechte Sehprognose aufgrund einer massiven zentralen Netzhautnekrose, die über die Gefäßbögen hinausging und mit multiplen Netzhautblutungen assoziiert war.

Insgesamt wurden 13 Augen (17,57 %) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum mindestens einer weiteren PPV unterzogen. Acht davon aufgrund einer Netzhautablösung. Bemerkenswert hier ist vor allem, der Verlauf bei den Fällen, die bei Diagnosestellung nicht eine unmittelbare Vitrektomie erhielten: Drei von zehn Augen (30 %) wurden im Nachbeobachtungszeitraum multipler Folgeeingriffe unterzogen. Bei zwei dieser PatientInnen erfolgten innerhalb von eineinhalb Jahren nach erster PPV jeweils zehn weitere Eingriffe über die Pars-plana, während sich die Zahl der weiteren Eingriffe im Rahmen des dritten Falls auf vier beschränkte. Der Visus beider Augen, die in diesem Zeitraum insgesamt elf größeren Eingriffen unterzogen

wurden, hat die Wahrnehmung von Handbewegungen zum letzten gemessenen Zeitpunkt nicht überschritten. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, war die Durchführung einer Eukleation jedoch während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums nicht erforderlich.

Bei drei Fällen von Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion ging man im Rahmen der Diagnosestellung primär von einer „sterilen Endophthalmitis“ aus, die durch Verunreinigungen wie zum Beispiel Silikonbeschichtungen der Spritzen hervorgerufen werden können. Andererseits konnte eine infektiöse Ursache klinisch nicht ausgeschlossen werden, sodass in diesen Fällen ebenfalls dasselbe Behandlungsschema wie bei erregerbedingtem Endophthalmitiden, inklusive intravitrealer Eingabe von Antibiotika, zum Einsatz kam. Im Rahmen einer dieser genannten Fälle war die vorausgegangene intravitreale Injektion mit Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>, Roche AG, Schweiz) bereits 21 Tage vor der klinischen Manifestation, weshalb im Operationsbericht auch Differenzialdiagnose einer Late-onset-Endophthalmitis genannt wurde. Der Nachweis von *Cutibacterium acnes* gelang in diesem Fall allerdings nicht. Bei zwei weiteren Fällen wurde die klinische Verdachtsdiagnose einer Low-grade-Endophthalmitis gestellt. Bei einem dieser Fälle konnte *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden, während bei den restlichen verdächtigten „sterilen Endophthalmitiden“ tatsächlich kein Keimnachweis gelungen ist.

### **3.2 Patientenkohorte - Endophthalmitis nach anderen intraokularen Eingriffen (keine IVI)**

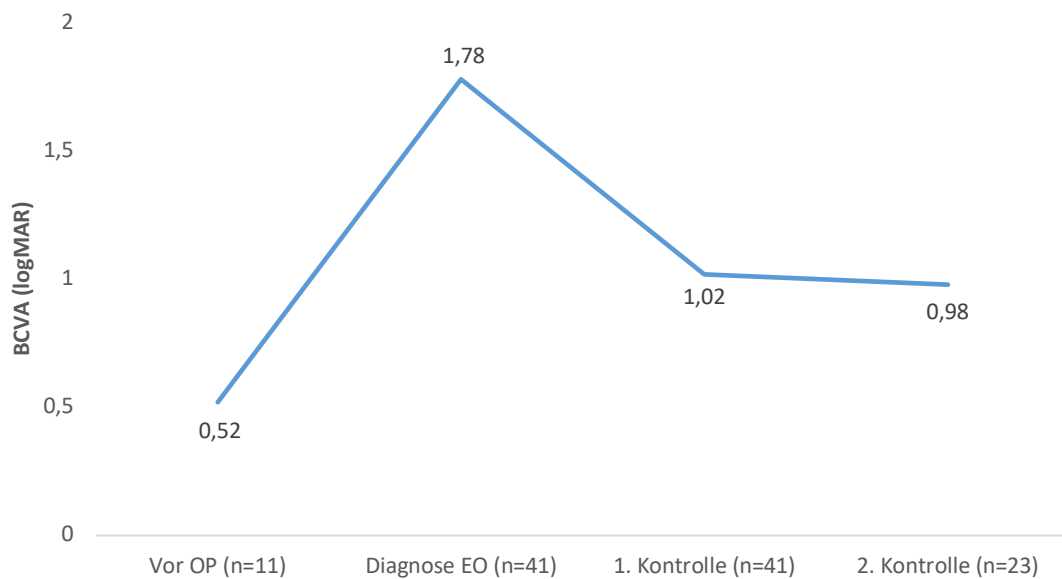
#### **3.2.1 Allgemeine Merkmale**

Innerhalb dieser Untergruppe ist zunächst zu erwähnen, dass im Gegensatz zur ersten Untergruppe nicht ein einheitlicher Eingriff als auslösendes Ereignis für die intraokulare Infektion verantwortlich war. Dies spiegelt sich auch in der Heterogenität der Ergebnisse wider. Zumindest ist bei 29 von 41 PatientInnen (70,73 %) die Kataraktchirurgie als kausal einzustufen.

Das Durchschnittsalter der PatientInnen, bei denen nach vorausgegangener Operation die klinische Diagnose einer Endophthalmitis gestellt wurde, betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 72 Jahre (Spanne 27-86 Jahre).

Fünfundzwanzig PatientInnen waren weiblich und 16 waren männlich. Bezüglich Linsenstatus zeigte sich, dass 38 Augen zu diesem Zeitpunkt pseudophak, während drei Augen noch phak waren.

In der Untergruppe der Endophthalmitiden nach Kataraktoperation wurden 27 extern operiert (93,1 %), lediglich zwei in der Augenklinik Sulzbach. In der Untergruppe der Endophthalmitiden nach allen anderen intraokularen Eingriffen wurden sieben PatientInnen intern operiert (58,33 %), während fünf zugewiesen (41,66 %) wurden. Insgesamt gab es in beiden dieser Untergruppen deutlich mehr Datenlücken, gerade in Hinblick auf den zweiten Nachbeobachtungszeitraum: 18 von 41 Augen bzw. 43,90 % verglichen mit 24 von 74 Augen bzw. 32,42 % bei den Endophthalmitiden nach intravitrealer Injektion. Bei elf PatientInnen konnte ein Visus im Zeitraum vor der Endophthalmitis erhoben werden. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um PatientInnen, die in der Augenklinik Sulzbach operiert wurden und bei denen unmittelbar präoperativ eine Visusprüfung durchgeführt wurde. Im Mittel betrug die BCVA bei diesen PatientInnen 0,52 (SD  $\pm$  0,47) logMAR vor der Endophthalmitis. Bei Diagnosestellung verschlechterte sich die mittlere BCVA der 41 Augen auf 1,78 (SD  $\pm$  0,57) logMAR. Dabei war der Visus bei 26 dieser Augen auf die Wahrnehmung von Handbewegungen oder schlechter herabgesetzt. Im ersten Nachbeobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Monaten nach Therapie stieg die mittlere BCVA auf 1,02 (SD  $\pm$  0,67) logMAR an. Innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraums nach Therapie besserte sich dieser Wert auf 0,98 (SD  $\pm$  0,99) logMAR (Abbildung 8). Allerdings ist hier zu nennen, dass aufgrund von Datenlücken innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraums 18 Werte nicht mit in die Analyse einbezogen wurden (43,90 %).



**Abbildung 8:** Visusentwicklung (BCVA logMAR) bei der Gesamtzahl der eingeschlossenen PatientInnen, bei denen die Endophthalmitis (EO) durch eine intraokulare Operation ausgelöst wurde (n = 41, IVI ausgeschlossen).

Hinsichtlich des Augeninnendrucks (IOD) zeigte sich ein Mittelwert von 14,90 (SD  $\pm$  5,54) mmHg bei Diagnosestellung. Innerhalb des ersten Nachbeobachtungszeitraums sank dieser Wert im Mittel auf 11,93 (SD  $\pm$  4,65) mmHg und innerhalb des zweiten Follow-Up-Zeitraums noch weiter auf 11,70 (SD  $\pm$  4,62) mmHg. Diese Werte sind deutlich niedriger verglichen mit dem selbigem Zeitraum der Endophthalmitiden nach intravitrealer Injektion. Auch hier ist zu nennen, dass innerhalb des zweiten Follow-Up Zeitraums die gleiche Anzahl an Datenlücken (n = 18) besteht.

Die Zeit zwischen der Vorstellung in der Klinik und dem Beginn des therapeutischen Eingriffs betrug im Mittel 9:35 h (Spanne 1:07 h bis 4 Tage und 1:59 h). Die genaue Zeit der Vorstellung bezieht sich entweder auf den dokumentierten Zeitpunkt der Endophthalmitis-Diagnose durch den behandelnden Assistenzarzt oder der Zeitpunkt, zu dem der Überweisungsschein mit dem Begriff „Endophthalmitis“ in der Notaufnahme eingescannt wurde. Wenn man die 29 Fälle der Infektionen nach Kataraktchirurgie separat betrachtet zeigt sich ein Mittel von 6:45 h (Spanne 1:07 h bis 30:18 h) im Vergleich zu einem Mittel von 16:24 h (Spanne 2:23 h bis 4 Tage und 1:59 h) bei den Fällen von Infektionen nach allen anderen Eingriffen, vornehmlich PPVs (n = 12). Somit wird hier festgehalten, dass dieser



Mittelwert bei der ersten dieser Untergruppen vergleichbar mit dem bei den Fällen von Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion ist (6:44 h). Bei einem Fall aus der ersten dieser Untergruppen (n = 29), wurde die therapeutische und diagnostische PPV mit Antibiotikaeingabe erst über 30 Stunden nach Erstvorstellung durchgeführt. Man ging hier zunächst klinisch von einer niedrig virulenten Endophthalmitis nach externer Kataraktchirurgie aus. Im Rahmen der Operation, die in der Augenklinik Sulzbach durchgeführt worden ist, zeigt sich laut Operationsprotokoll ein „kaum infiltrierter Glaskörper“. Dementsprechend konnte der Patient mit dem behandelten Auge eine BCVA von 0,5 logMAR im Nachbeobachtungszeitraum erreichen. Ferner ist hier kein Keimnachweis gelungen. Bei zwei Fällen aus der zweiten dieser Untergruppen (n = 12) ist auch der Eingriff verspätet durchgeführt worden: knapp zwei Tage und etwa vier Tage nach notfallmäßiger Vorstellung. Beim ersten Fall, bei welchem die therapeutische und diagnostische PPV nach knapp zwei Tagen (genau 46:52 h) erfolgt ist, konnte das Auge funktionell und morphologisch gerettet werden. Es handelte sich dabei um ein Auge, welches acht Tage zuvor mittels PPV und sekundärer IOL-Implantation (sklerafixierte Carlevale-IOL, Soleko, Italien) versorgt wurde. Intraoperativ zeigte die Netzhaut-Situation noch keine Nekrosen oder Blutungen, aber einen deutlich infiltrierten Glaskörper mit ausgeprägtem Reizzustand. Der Keimnachweis blieb aus. Vier Monate später wurde das Auge einem weiteren Eingriff, bei subjektiv als störend empfundener subkonjunktiver Lage einer IOL-Haptik, unterzogen. Dies hatte keine Auswirkung auf die BCVA. Die Patientin konnte am betroffenen Auge in beiden Nachbeobachtungszeiträumen einen guten Visus von 0,1 logMAR erreichen. Der Verlauf des letzteren Falles, bei dem die therapeutische PPV erst vier Tage nach notfallmäßiger Vorstellung durchgeführt worden ist, war folgenschwerer. Dieser wird im nächsten Absatz genauer beleuchtet (siehe nächste Seite, Koninfektion *Staphylococcus epidermidis* mit *Streptococcus mitis*).

Drei Augen innerhalb der Untergruppe nach Kataraktoperation (10,35 %) wurden keiner therapeutischen und diagnostischen PPV unterzogen. In diesen Fällen wurden weder Vorderkammer- noch Glaskörperaspirate zur mikrobiologischen Aufarbeitung gewonnen. In einem dieser Fälle wurde

allerdings stattdessen eine Vorderkammerspülung mit Antibiotikaeingabe in die Vorderkammer und in den Glaskörperraum durchgeführt. Ein weiterer Patient erhielt zunächst ebenfalls lediglich eine Vorderkammerspülung mit Antibiotikaeingabe in Vorderkammer und Glaskörperraum, und zwei Tage später erst eine PPV. Bemerkenswert ist, dass dieser Patient am betroffenen Auge bei keinem weiteren Kontrolltermin innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraums einen Visus von Handbewegungen überschreiten konnte und insgesamt noch drei weitere Eingriffe über die Pars-plana bei PVR-Ablatio retinae benötigte.

Innerhalb der Untergruppe der Infektionen nach anderen intraokularen Eingriffen erhielten alle Augen eine therapeutische und diagnostische PPV. Nennenswert ist hierbei ein Fall, der extern einer Netzhautablösungsoperation unterzogen wurde und bei dem zunächst lediglich eine Vorderkammerspülung mit Antibiotikaeingabe in die Vorderkammer durchgeführt wurde. Die therapeutische und diagnostische Re-PPV erfolgte erst vier Tage danach. Im Operationsbericht gab der Operateur eine „durchgängig nekrotische Netzhaut“ an. Es wurden zwei Keime nachgewiesen (*Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus mitis*) und es erfolgten noch weitere Eingriffe, darunter eine erneute PPV bei Re-Ablatio retinae etwa sechs Wochen nach Erstvorstellung. Ein halbes Jahr später betrug der Visus am betroffenen Auge nulla lux.

Die Operationen wurden innerhalb dieser Patientenkohorte von neun verschiedenen erfahrenen OperateurInnen durchgeführt. Dabei wurden 16 PatientInnen in lokaler Anästhesie (Parabulbäranästhesie n = 13, Tropfanästhesie n = 3) und die restlichen Fälle (n = 25) in Vollnarkose operiert. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit wurde keine Enukleation als Folge der aufgetretenen Infektion durchgeführt.

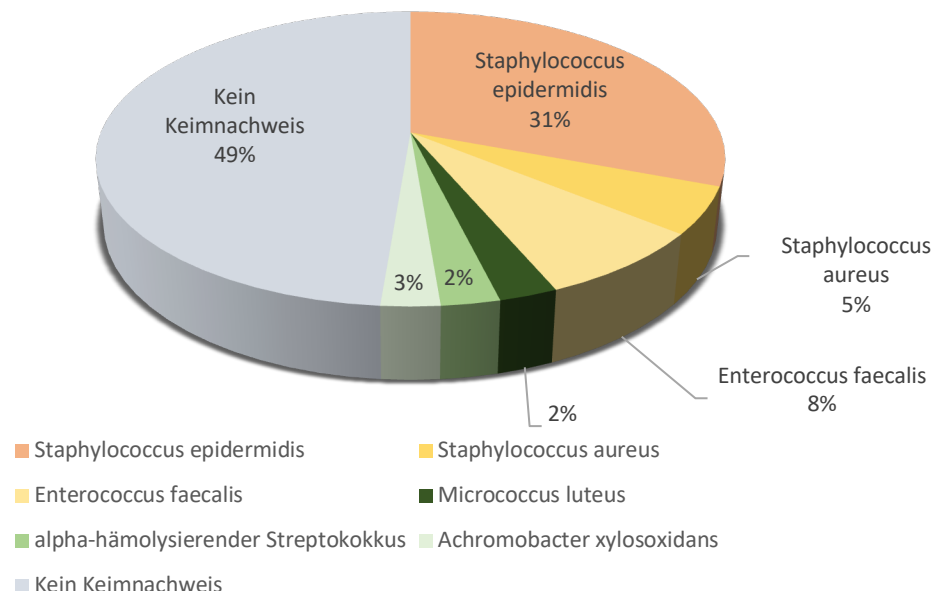
### **3.2.2 Mikrobiologische Testergebnisse**

Mikrobiologische Testergebnisse von Glaskörperentnahmen waren für 38 von 41 Fällen verfügbar. In drei Fällen erfolgte kein Probenversand, da keine diagnostische PPV durchgeführt wurde. In einem Fall wurde der klinische Verdacht einer mykotischen Endophthalmitis sieben Tage nach externer

Kataraktoperation gestellt. Im Rahmen der ersten Operation zeigte sich eine dichte vordere Glaskörpertrübung, die zentral aufgearbeitet wurde. Daraufhin wurde erst der Blick auf einen vitalen Fundus frei, ohne Netzhautinfiltrationen, obliterierten Gefäßen oder Nekrosen. Lediglich peripher bei 12 Uhr konnte eine blande umschriebene Blutung erkannt werden, die dem Operateur nicht infektionsbedingt erschien. Zusätzlich zum bereits ausführlich beschriebenen Behandlungsprotokoll wurde in diesem Fall postoperativ auch mit Amphotericin B Augentropfen und Voriconazol intravenös therapiert. Bei fehlender klinischer Besserung erfolgte fünf Tage später ein erneuter Eingriff: Vorderkammerspülung mit IOL-Explantation und Kapselsackextraktion, sowie Re-PPV mit erneuter intravitrealen Eingabe von Antibiotika nach der internen Endophthalmitis-Leitlinie, zusätzlich hier allerdings noch 0,005 mg Amphotericin B intravitreal. Etwa ein halbes Jahr später wurde ein erneuter Eingriff am selben Auge vorgenommen: Re-Re-PPV mit Peeling bei epiretinale Gliose und kombinierter Sekundärimplantation (irisfixierte Verisyse-IOL, Johnson & Johnson, USA) bei Aphakie. Der Patient erreichte schließlich im zweiten Nachbeobachtungszeitraum eine BCVA von 0,7 logMAR, was durch das Vorliegen eines postoperativen zystoiden Makulaödems zu erklären ist. Weitere Visusangaben im Langzeitverlauf konnten hier nicht ermittelt werden. Bakterielle Erreger konnten in 19 der Proben nachgewiesen werden, was einer Positivitätsrate von 50 % entspricht. Mit Ausnahme von zwei Augen, in denen gramnegative Bakterien (*Achromobacter xylosoxidans*) nachgewiesen wurden, wurden alle Infektionen durch grampositive Erreger verursacht, wobei *Staphylococcus epidermidis* am häufigsten nachgewiesen wurde (12 von 38 Fällen, 31,58 %). Dieser Wert ist deutlich geringer verglichen mit dem Anteil der Fälle mit gleichem Erregernachweis in der Gruppe der Endophthalmitiden nach intravitrealer Injektion (63,38 %). Beide Fälle nach Kataraktoperation in denen *Achromobacter xylosoxidans* nachgewiesen wurde, sind im selben Jahr, im Abstand von über sechs Monaten (Februar und September 2017) vom selben niedergelassenen Ophthalmochirurgen überwiesen worden. Der unmittelbare Visusverlauf ist in diesen Fällen allerdings als positiv einzuschätzen. Beide Augen konnten bei Diagnosestellung nur noch Handbewegungen wahrnehmen,

während die BCVA 0,7 logMAR beziehungsweise 0,5 logMAR wenige Tage nach Operation betrug. Visusangaben zu späteren Zeitpunkten konnten hier leider nicht ermittelt werden.

Weitere Bakterien waren *Enterococcus faecalis* (n = 3), *Staphylococcus aureus* (n = 2), nicht genauer differenzierter alpha-hämolisierender Streptokokkus (n = 1, Koinfektion mit *Micrococcus luteus*). Alle grampositiven Erreger waren empfindlich gegenüber Vancomycin, während *Achromobacter xylosoxidans* empfindlich gegenüber Ceftazidim war. Insgesamt wurden 16 Augen (39,02 %) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum mindestens einer weiteren PPV unterzogen. Dabei waren es sieben Augen nach Kataraktoperation (24,14 % von allen Fällen in dieser Untergruppe) und neun nach anderen intraokularen Eingriffen (75 % von allen Fällen in dieser Untergruppe). In beiden dieser Untergruppen wurden jeweils fünf Augen mindestens einem weiteren Folgeeingriff (Re-PPV) innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraums aufgrund der Diagnose einer Netzhautablösung unterzogen. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs, war auch innerhalb dieser Untergruppen die Durchführung einer Enukleation nicht erforderlich.



**Abbildung 9:** Übersicht der mikrobiologischen Ergebnisse bei PatientInnen mit Endophthalmitis nach anderen intraokularen Eingriffen (keine IVI).

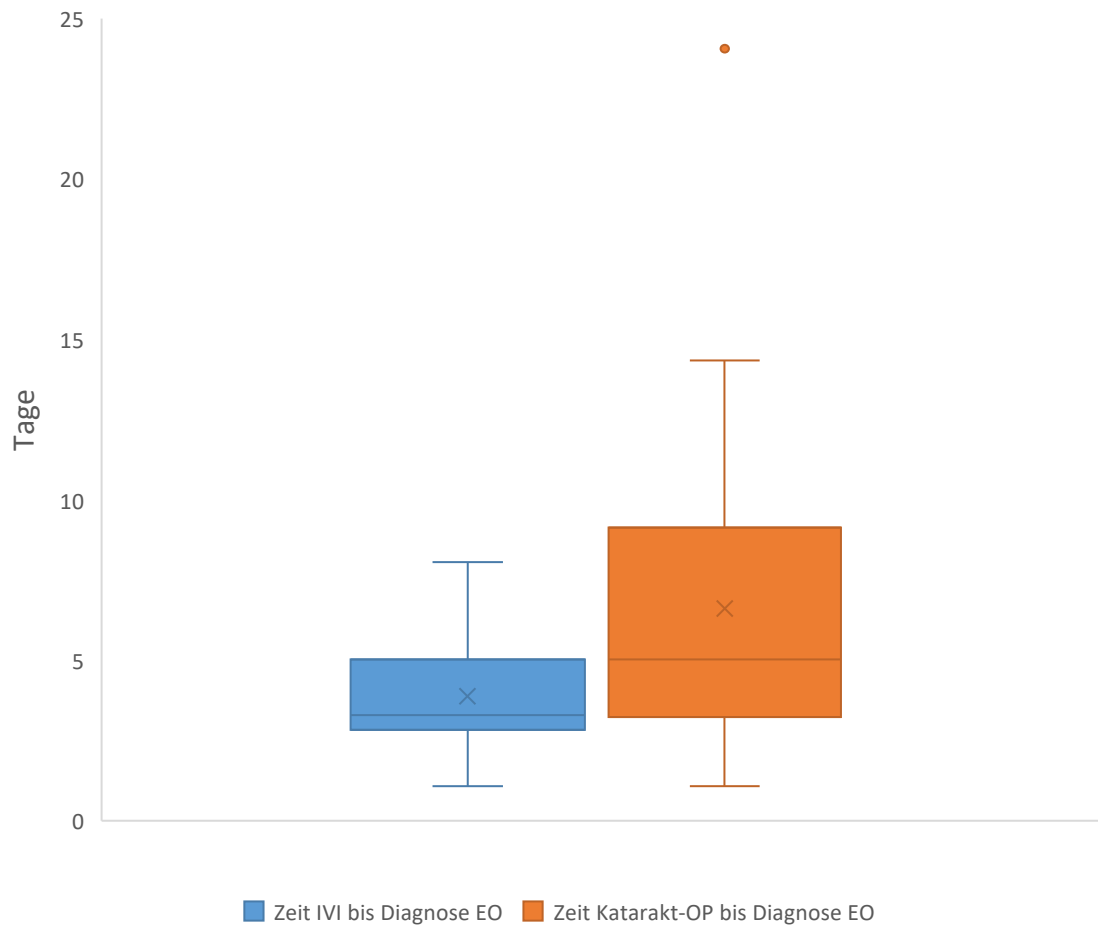
### 3.3 Zeit vom auslösenden Ereignis bis zur Diagnosestellung der Endophthalmitis

Die Zeitspanne von der Applikation der auslösenden intravitrealen Injektion bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der „post-injection“ Endophthalmitis betrug im Mittel 4,53 Tage (Spanne 1,07 bis 21,46 Tage), dabei konnte bei zwei von 74 Fällen der Zeitpunkt der auslösenden Injektion nicht ermittelt werden.

Aus der digitalen Patientenakte konnte bei sechs PatientInnen herausgelesen werden, dass sie seit mindestens einem Tag symptomatisch waren und bereits Schmerzen aufwiesen.

Die Zeitspanne von der auslösenden Augenoperation bis zum Zeitpunkt der Endophthalmitis-Diagnosestellung betrug im Mittel 8,39 Tage (Spanne 1,09 bis 70,14 Tage). Bei einem Fall konnte der Zeitpunkt der auslösenden Kataraktoperation nicht ermittelt werden. Wenn man die restlichen 28 Fälle der Infektionen nach Kataraktchirurgie separat betrachtet zeigt sich ein Mittel von 9,79 Tagen (Spanne 1,09 bis 70,14 Tage) im Vergleich zu einem Mittel von 5,11 Tagen (Spanne 1,91 bis 15,09 Tage) bei den Fällen von Infektionen nach allen anderen Eingriffen, vornehmlich PPVs (n = 12). Dieser ausgeprägte Unterschied gründet auf das Vorliegen zweier Fälle nach externer Kataraktoperation, bei denen der klinische Verdacht auf eine verzögerte Endophthalmitis („*late onset endophthalmitis*“) gestellt wurde. Diese Fälle wurden erst 29 beziehungsweise 70 Tage nach initialem Eingriff vorstellig und deren Verlauf ist mit einer BCVA von 0,4 logMAR im ersten Nachbeobachtungszeitraum zunächst als erfreulich einzuschätzen. Wenn man diese beiden Fälle aus der Rechnung exkludiert, ergibt das einen Mittelwert von 6,73 Tagen (Spanne 1,09 bis 14,34 Tage) für die restlichen 27 Augen, die eine akute Endophthalmitis nach Kataraktoperation aufzeigten.

Abbildung 10 vergleicht diese Fälle von akuter Endophthalmitis nach Kataraktoperation mit den Fällen von Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion bezüglich der Zeitspanne vom jeweiligen auslösenden Ereignis bis hin zur Diagnosestellung.



**Abbildung 10:** Zeit (in Tagen) vom auslösenden Ereignis bis zur Diagnosestellung der Endophthalmitis in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis (IVI und Katarakt-OP).

### 3.4 Statistische Auswertung

Um Veränderungen im Visus über die Zeit zu untersuchen, wurde ein hierarchisch lineares Modell („mixed model“) berechnet. Dabei wurden die Messzeitpunkte und die Gruppe (Gruppe 1: Endophthalmitis nach IVI mit durchgeführter PPV innerhalb von sieben Stunden, Gruppe 2: Endophthalmitis nach IVI mit verzögert durchgeführter PPV, Gruppe 3: Endophthalmitis nach anderen intraokularen Eingriffen) als feste Effekte modelliert. PatientInnen wurden als zufällige Effekte modelliert. Das entsprechende Null-Modell (ohne feste Effekte) wies einen von ICC = 0,17 auf. Das um die festen Effekte erweiterte Modell erklärte 65,0 % ( $R^2_{\text{conditional}}$ ) an Varianz mit zufälligen und festen Effekten, sowie 38,9 % ( $R^2_{\text{marginal}}$ ) an Varianz nur mit festen Effekten. Es zeigten sich Unterschiede im Zeitverlauf zwischen den einzelnen Gruppen. Um diese Interaktion verständlicher darzustellen, wurden die einzelnen Zeitpunkte innerhalb der jeweiligen Gruppen gegeneinander getestet (anhand von „marginal means“). Alle BCVA-Werte wurden in logMAR angegeben. Dabei wurde im ersten post-hoc Test der BCVA-Wert vor der Endophthalmitis gegen das Mittel der beiden Follow-Up-Messungen nach Therapie getestet. Im zweiten post-hoc Test wurde der BCVA-Wert vor der Endophthalmitis gegen den Wert zum Zeitpunkt der Diagnose getestet. Im dritten post-hoc Test wurde der BCVA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose gegen das Mittel der beiden Follow-Up-Messungen nach Therapie getestet. Die Tabellen 1 bis 3 zeigen die Ergebnisse dieser Tests einschließlich Differenzen, Standardfehlern und  $p$ -Werten an.

**Tabelle 1:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 1 gegeneinander getestet. Gruppe 1 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die **PPV unmittelbar** (innerhalb von sieben Stunden nach Diagnosestellung) durchgeführt wurde. Auslöser der Endophthalmitis war dabei eine intravitreale Injektion (**IVI**).

Vergleich	Differenz	Standardfehler	p-Wert
Vor Endophthalmitis gegen Verlaufskontrollen	-0,43	0,17	0,012
Vor Endophthalmitis gegen Diagnosestellung	-1,15	0,09	<0,001
Diagnosestellung gegen Verlaufskontrollen	1,87	0,14	<0,001

**Tabelle 2:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 2 gegeneinander getestet. Gruppe 2 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die **PPV verzögert** (sieben Stunden nach Diagnosestellung und länger) durchgeführt wurde. Auslöser der Endophthalmitis war dabei eine intravitreale Injektion (**IVI**).

Vergleich	Differenz	Standardfehler	p-Wert
Vor Endophthalmitis gegen Verlaufskontrollen	-0,75	0,35	0,061
Vor Endophthalmitis gegen Diagnosestellung	-0,71	0,19	0,001
Diagnosestellung gegen Verlaufskontrollen	0,66	0,33	0,061

**Tabelle 3:** Visus (BCVA in logMAR) zu einem bestimmten Zeitpunkt gegenüber einem anderen Zeitpunkt innerhalb von Gruppe 3 gegeneinander getestet. Gruppe 3 beschreibt dabei die Patientenkohorte, bei der die Endophthalmitis durch einen anderen intraokularen Eingriff verursacht wurde (**keine IVI**).

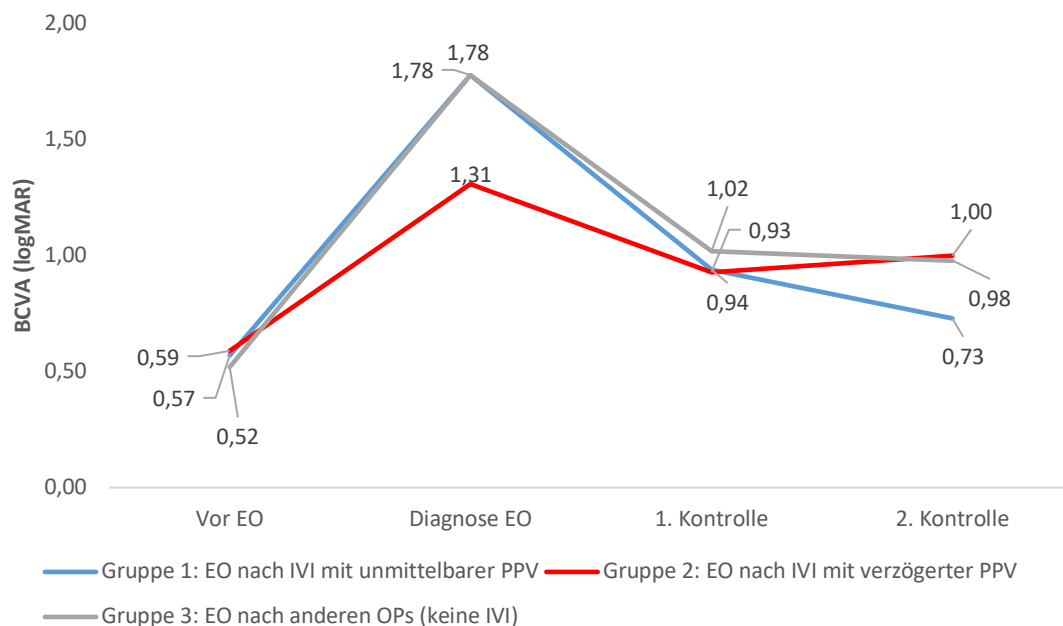
Vergleich	Differenz	Standardfehler	p-Wert
Vor Endophthalmitis gegen Verlaufskontrollen	-0,90	0,29	0,003
Vor Endophthalmitis gegen Diagnosestellung	-1,25	0,15	<0,001
Diagnosestellung gegen Verlaufskontrollen	1,60	0,17	<0,001

Es zeigte sich, dass der logMAR-Wert des bestkorrigierten Visus im Rahmen der Diagnosestellung bei allen Gruppen im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem auslösenden Ereignis höher war.



Lediglich in der Gruppe der Endophthalmitisfälle nach IVI, die einer PPV innerhalb von sieben Stunden unterzogen wurden (Gruppe 1) und in der Gruppe der Endophthalmitisfälle nach anderen Operationen (Gruppe 3) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Visus ( $p \leq 0,001$ ) nach der Behandlung, ausgehend vom Zeitpunkt der Diagnosestellung.

In allen drei Gruppen war der durchschnittliche logMAR-Wert vor der Endophthalmitis (bzw. vor dem Endophthalmitis-auslösenden Ereignis) niedriger als beim Mittel der Follow-Up-Messungen nach Behandlung. Beim Vergleich der Differenz für diese beiden Zeitpunkte innerhalb der jeweiligen Gruppen konnte aber festgestellt werden, dass der Unterschied für Gruppe 1 deutlich geringer als bei den anderen Gruppen war (-0,43 im Vergleich zu -0,75 bzw. -0,90). Eine statistische Signifikanz ( $p \leq 0,05$ ) besteht hierbei allerdings nur bei Gruppe 1 und Gruppe 3.



**Abbildung 11:** Vergleich der Visusentwicklung (BCVA in logMAR) der Patientenkohorten mit Endophthalmitis nach IVI (unmittelbare und verzögerte PPV) sowie nach anderen intraokularen Eingriffen (keine IVI).

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine sofortige Vitrektomie den Visus bei PatientInnen mit Endophthalmitis nach intraokularen Eingriffen wiederherstellen kann. Dies ist vor allem für die Endophthalmitiden nach intravitrealen Injektionen der Fall. Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs wurden keine verheerenden postoperativen Komplikationen wie das Auftreten einer Phthisis bulbi oder die Notwendigkeit einer Enukleation beobachtet. Diese Schlüsse sind wichtig, da die Zahl der intravitrealen Injektionen und damit der Fälle von postoperativer Endophthalmitis weltweit zunimmt. Demografische Veränderungen mit einer alternden Bevölkerung spielen dabei ebenso eine Rolle, wie die zunehmende Verfügbarkeit intravitrealer Therapien. Für eine Zunahme der Endophthalmitisfälle nach allen anderen Eingriffen gibt es jedoch keine Anzeichen. Eine kürzlich publizierte Studie (Zafar et al., 2022) kommt zu dem Schluss, dass gerade nach Kataraktoperation, relativ gesehen, die postoperative Endophthalmitis immer seltener wird. Dies scheint auch durch eine zunehmende Verwendung von prophylaktischer intrakameraler Antibiose am Ende des Eingriffs zusammenhängen (Li et al., 2019, Javitt, 2016, Barry, 2017). Nichtsdestotrotz ist es unabdingbar ein angemessenes und zeitgerechtes therapeutisches Protokoll zu etablieren, um die Chancen auf eine Wiederherstellung des Sehvermögens im Falle einer Endophthalmitis zu maximieren.

Die Resultate dieser Arbeit stehen allerdings im Widerspruch zu anderen AutorInnen, die keine eindeutigen Vorteile einer Vitrektomie im Vergleich zur Probeentnahme aus dem Glaskörper mit konsekutiver intravitrealer Injektion von Antibiotika allein sehen (Chaudhary et al., 2013, Far et al., 2021). Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass bei PatientInnen in einer dieser Arbeiten (Chaudhary et al., 2013) die Vitrektomie erst innerhalb von drei Wochen nach der ersten Probeentnahme durchgeführt wurde. Diesen Punkt sollte man beim Vergleich mit einer möglichst unverzüglich durchgeführten PPV nicht außer Acht lassen. Eine andere Arbeitsgruppe aus Australien (Ng et al., 2005) konnte ebenso weder einen klaren Nutzen, noch eine Verbesserung des

Endergebnisses nach PPV nachweisen. Auch hier könnte diese Beobachtung darauf zurückgeführt werden, dass die Zeit bis zum therapeutischen Einschreiten wesentlich länger als in den aufgeführten Ergebnissen unseres Patientenkollektivs ist. In der Literatur finden sich Arbeiten (Durand, 2013, Yospaiboon et al., 2018), die auf die Wichtigkeit einer schnell durchzuführenden PPV in Fällen von progressiver klinischer Verschlechterung nach initialer Probeentnahme und intravitrealer Injektion von Antibiotika hinweisen. Dies sei besonders wichtig bei Infektionen, die durch hochvirulente Keime, z. B. durch Streptokokken, verursacht werden (Yospaiboon et al., 2018). Diese Erkenntnisse spiegeln sich in den neueren Leitlinien (Barry, 2013) für die Behandlung von Endophthalmitis nach Kataraktoperationen wider, wie sie von der ESCRS (Europäische Gesellschaft für Katarakt- und Refraktivchirurgen) empfohlen werden. Diese empfiehlt eine Probeentnahme von infiziertem Glaskörper in Kombination mit einer Injektion von Antibiotika als Zweitlinientherapie, allerdings nur, wenn eine Vitrektomie nicht möglich ist.

#### **4.1 Die Wichtigkeit eines unmittelbaren therapeutischen Einschreitens**

Die genaue Zeitspanne von klinischer Vorstellung bis zur Operation ist diskussionswürdig. Hier lohnt sich die genaue Betrachtung der Endophthalmitisfälle nach intravitrealer Injektion. Einerseits aufgrund der Homogenität des auslösenden Ereignisses, andererseits aufgrund der besseren Datenlage (mehr Fälle und weniger Datenlücken) im Vergleich zu allen anderen Endophthalmitisfällen. Wie bereits im Ergebnisteil aufgeführt, zeigt die Betrachtung der wenigen Fälle ( $n = 10$ ), die keine notfallmäßige PPV innerhalb von sieben Stunden erhielten ein deutlich schlechteres Visusergebnis, vor allem in der zweiten Nachbeobachtungsperiode:  $1,00$  ( $SD \pm 0,70$ ) logMAR, verglichen mit  $0,73$  ( $SD \pm 0,51$ ) logMAR bei den Augen, die eine PPV innerhalb von sieben Stunden erhielten ( $n = 64$ ). Darüber hinaus zeigte sich in der kleineren Untergruppe der PatientInnen, die eine verzögerte PPV erhielten eine wesentlich höhere Komplikationsrate: Wie bereits im Ergebnisteil erwähnt, wurden 30 % dieser Augen multipler Folgeeingriffe unterzogen. Bei zwei dieser PatientInnen erfolgten innerhalb von eineinhalb Jahren nach erster PPV jeweils

zehn weitere Eingriffe über die Pars-plana, während sich die Zahl der weiteren Eingriffe im Rahmen eines dritten Falles auf vier beschränkte. Der Visus beider Augen, die in diesem Zeitraum insgesamt elf größeren Eingriffen unterzogen wurden, hatte die Wahrnehmung von Handbewegungen zum letzten gemessenen Zeitpunkt nicht überschritten.

Die Angaben der Zeitspanne beruhen auf die elektronische Patientenakte mit minutengenauen Zeitangaben, die den Zeitpunkt der Aufnahme und den Beginn der Operation darlegen; daher sollten diese Daten als zuverlässig angesehen werden. Da die Mehrzahl der PatientInnen unter Vollnarkose operiert wurde, kann auch die erfolgreiche und rechtzeitige Koordination zwischen den verschiedenen medizinischen Fachrichtungen hervorgehoben werden. Leider gibt es in der bisherigen Literatur keine vergleichbaren Arbeiten, die eine unmittelbar durchgeführte PPV mit einer anderen Behandlung vergleicht. Nichtsdestotrotz, sollten die Ergebnisse dieser Arbeit KlinikerInnen dazu ermutigen, der sofortigen chirurgischen Behandlung von EndophthalmitispatientInnen in ihrem klinischen Arbeitsablauf Priorität einzuräumen. An dieser Stelle darf aber nicht vergessen werden, dass der Zeitpunkt der klinischen Vorstellung nicht gleich dem Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs ist. Unerfreulicherweise gibt es keine Möglichkeit, diesen Zeitpunkt genau zu bestimmen, da es starke interindividuelle Unterschiede gibt. Eindrücklich ist jedenfalls, dass dieser Zeitraum auf ein Minimum reduziert werden kann, wenn man vor einem intraokularen ophthalmologischen Eingriff in die Patientenaufklärung investiert. KlinikerInnen sollte eine klare Empfehlung für eine sofortige Vorstellung aussprechen, falls Symptome auftreten, die auf eine Endophthalmitis hindeuten.

Eine kürzlich publizierte Arbeit aus Norwegen unterstützt ebenfalls die Durchführung der primären Vitrektomie. Dabei konnten die AutorInnen (Blom et al., 2023) in ihrer prospektiven Beobachtungsstudie auch zeigen, dass bei Unmöglichkeit einer unmittelbar durchzuführenden primären Vitrektomie innerhalb von sechs Stunden auch eine „frühe“ Vitrektomie, die im Schnitt 23 Stunden nach erfolgter intravitrealer Eingabe von Antibiotika, zu ähnlichen postoperativen Ergebnissen führt. Sie kamen auch zu dem Schluss, dass durch

die Kombination von Kultur und PCR in Verbindung mit der Vitrektomie intravitreale Antibiotika vor der mikrobiologischen Probenahme injiziert werden könnten, wodurch die Zeit bis zur Behandlung verkürzt werde, ohne die mikrobielle Identifizierung zu beeinträchtigen.

#### **4.2 Der optimale Umfang der PPV im Rahmen der postoperativen Endophthalmitis**

Seit vielen Jahren wird auch der optimale Umfang der Vitrektomie bei postoperativer Endophthalmitis diskutiert. Zwei vielzitierte Experten im Rahmen der Behandlung von Endophthalmitiden (Kuhn und Gini, 2007) berichteten über bessere Ergebnisse, wenn die PPV möglichst komplett durchgeführt werde und eine induzierte hintere Glaskörperabhebung beinhalte, was bei unserem Patientenkollektiv jedoch nicht der Fall war. Wie bedeutend das Induzieren einer hinteren Glaskörperabhebung für das visuelle Ergebnis nach PPV ist, kann die durchgeführte Studie jedoch nicht beantworten. Es wird angenommen, dass die Antibiotikakonzentration in Augen nach einer PPV im Vergleich zu nicht-vitrektomierten Augen rasch abnimmt (Pflugfelder et al., 1987). Daher könnte es von Vorteil sein, keine komplette Vitrektomie durchzuführen. Darüber hinaus kann es vor allem in den betroffenen Augen bei der peripheren Glaskörperabhebung zur iatrogenen Entstehung von Netzhautforamina kommen, die das Auftreten einer rhegmatogenen Ablatio retinae begünstigen können. Andererseits kann der persistierende Glaskörper als Gerüst für die bakterielle Vermehrung angesehen werden was wiederum für eine komplette und frühzeitige Vitrektomie sprechen würde (Grzybowski et al., 2018).

Im Falle eines schlechten Einblicks auf den Augenhintergrund, welches vor allem der Entzündungsreaktion im vorderen Augenabschnitt geschuldet ist, kann ein interessanter operativer Ansatz Abhilfe schaffen: Die Autoren einer Kasuistik (Xu et al., 2016) nennen das Vorgehen „Kombinierte Limbus- und Pars-plana-Vitrektomie mit fünf Zugängen bei infektiöser Endophthalmitis“. Dabei werden zu den drei konventionellen Pars-plana Trokaren zusätzlich zwei Trokare am Limbus gelegt, welche die Vorderkammer zugänglich machen. Über die vordere Infusionskanüle kann die Stabilität der Vorderkammer verbessert

werden, während hartnäckige Entzündungsmembranen und Fibrin mit dem Cutter sicher entfernt werden können. Im Anschluss kann die eigentliche PPV bei besserer Visualisierung des hinteren Augenabschnittes sicherer durchgeführt werden.

#### **4.3 Der Stellenwert von Silikonöltamponaden im Rahmen der PPV bei postoperativer Endophthalmitis**

Ein anderer kontrovers diskutierter Punkt ist die Rolle der Silikonöltamponade im Rahmen der PPV bei Endophthalmitis. Einerseits werden dem Silikonöl im Glaskörperraum vorteilhafte Eigenschaften eingeräumt, was die Hemmung der bakteriellen Proliferation angeht (Dave et al., 2019). Die Ergebnisse der in-vitro Studie von Dave et al. werden auch durch klinische Daten anderer Autoren untermauert (Kang et al., 2021). Sie kommen zu dem Schluss, dass die Silikonöltamponade bei exogener bakterieller Endophthalmitis eine wirksame chirurgische Behandlungsstrategie sein kann. Darüber hinaus könnte die Silikonöltamponade die Inzidenz des Auftretens einer Netzhautablösung nach PPV verringern, da Silikonöl einen stabilisierenden Effekt auf die Netzhaut hat. Eine schnellere Visusrehabilitation könnte zudem einen positiven psychologischen Effekt auf den Patienten haben, während ein verbesserter Einblick auf die Netzhaut dem Untersucher eine genauere Beurteilung der postoperativen Verhältnisse erlaubt. Auf der anderen Seite ist zu nennen, dass die Silikonöltamponade in der Regel einen erneuten vitreoretinalen Eingriff zur Silikonölenfernung notwendig macht. Darüber hinaus gibt es keine belastbaren Daten zur Pharmakokinetik und -dynamik intravitreal applizierter Antibiotika bei vorhandener Silikonöltamponade. Hierzu sind weitere Studien wünschenswert. Innerhalb unseres Patientenkollektivs wurde in keinem Fall Silikonöl als Endotamponade am Ende der primären PPV verwendet.

#### **4.4 Die Rolle der intravitrealen Injektion von Steroiden am Ende der PPV bei postoperativer Endophthalmitis**

Ein weiterer umstrittener Punkt ist der adjuvante Einsatz von intravitrealen Steroiden am Ende der PPV. Eine umfangreiche Literaturübersicht (Ching Wen

Ho et al., 2018) kommt zu dem Schluss, dass die Beweislast bei denjenigen liegt, die den Einsatz von intravitrealen Steroiden empfehlen, stellt aber gleichzeitig fest, dass endgültige Empfehlungen erst nach weiteren Studien gegeben werden können. Eine andere Arbeitsgruppe (Manning et al., 2018) hat gezeigt, dass intravitreales Dexamethason als Adjuvans zu intravitrealen Antibiotika die Sehschärfe bei PatientInnen, die wegen einer vermuteten bakteriellen Endophthalmitis nach Kataraktoperation behandelt wurden, nicht verbessert. Ob diese Schlussfolgerung auch bei einer Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion applizierbar ist, muss noch geklärt werden. Trotz des Mangels an Belegen für einen eindeutigen Nutzen kommen einige Literaturberichte zu dem Schluss, dass die intravitreale Anwendung von Dexamethason sicher ist (Ching Wen Ho et al., 2018, Albrecht et al., 2011) und möglicherweise sogar mit einem Trend zu einem geringeren Bedarf an wiederholter Eingabe intravitrealer Antibiotika verbunden ist (Moisseiev et al., 2017). Die PatientInnen, die in der Augenklinik Sulzbach einer PPV unterzogen wurden, erhielten alle am Ende eine intravitreale Eingabe von Dexamethason. Durch diese zusätzliche Maßnahme konnten keinerlei Komplikationen in Verbindung gebracht werden. Auch aus pathophysiologischer Sicht erscheint der Einsatz von adjuvanten intravitrealen Steroiden bei vermuteter infektiöser Endophthalmitis sinnvoll und sollte daher unterstützt werden.

#### **4.5 Anatomische und mikrobiologische Aspekte**

Der Schweregrad und die Auswirkungen einer Endophthalmitis hängen auch von Faktoren wie dem anatomischen Ort der Infektion und der Virulenz des Erregers ab. Eine Beteiligung der Makula oder des Sehnervs und das Vorhandensein eines virulenten Bakteriums wie z. B. *Escherichia coli* haben in der Regel eine schlechtere Prognose, selbst wenn sie umgehend mit einer Vitrektomie behandelt werden. Dies zeigte sich auch in den Fällen aus der Sulzbacher Patientenkohorte, bei dem das mikrobiologische Resultat positive Nachweise für Streptokokken ergab (*Streptococcus gordonii* & *Streptococcus mitis*); die Visusentwicklung war in beiden Fällen relativ schlecht, obwohl die PPV binnen drei Stunden und dreißig Minuten nach Vorstellung erfolgte. Bei der

klinischen Vorstellung ist es jedoch nicht möglich, eindeutig zwischen virulenten und weniger virulenten Mikroorganismen zu unterscheiden. Außerdem ist eine genaue Beurteilung der zentralen Netzhautbeteiligung in den meisten Fällen aufgrund des eingeschränkten Einblicks auf den Augenhintergrund nicht möglich. Die Positivitätsrate der Ergebnisse für bakterielle Krankheitserreger lag beim analysierten Patientenkollektiv bei etwa 78 % bei den Fällen nach intravitrealer Injektion, was verglichen mit anderen Studien (McCannel, 2011, Moshfeghi et al., 2011, Lyall et al., 2012) etwas höher ist. Die Positivitätsrate bei den Fällen nach allen anderen intraokularen Eingriffen war mit 50 % wesentlich niedriger. Man kann allerdings davon ausgehen, dass selbst bei einem nicht positiven Kultur- oder PCR-Ergebnis die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse hoch ist; mögliche Fehlerquellen können sich aus der Glaskörperentnahme selbst, dem Transport oder der Aufbewahrung der Probe und schließlich aus der mikrobiologischen Analyse ergeben.

An dieser Stelle muss auch erwähnt werden, dass es eine laufende Diskussion darüber gibt, ob eine Vitrektomie in weniger schweren Fällen überhaupt notwendig ist. Umgekehrt muss insbesondere bei weniger virulenten Organismen festgestellt werden, dass die Infektion durch die alleinige intravitreale Injektion von Antibiotika allein behoben werden könnte. Dennoch zeigen die Ergebnisse, insbesondere die geringe Komplikationsrate in der beschriebenen Patientenkohorte, dass es sich lohnt, das Risiko einer „Überbehandlung“ mit Durchführung einer frühen PPV einzugehen. Obwohl die Leitlinie der ESCRS (Barry, 2013) in schweren Fällen zusätzlich systemische Antibiotika empfiehlt, konnte die EVS-Studie (EVS-Group, 1995) keinen klaren Vorteil zeigen. Bei den in der EVS-Studie zur intravenösen Anwendung verwendeten Antibiotika handelte es sich jedoch um Kombinationen aus Ceftazidim mit Amikacin oder Ciprofloxacin mit Amikacin, die keine (Ceftazidim) oder nur eine vernachlässigbare Wirkung auf Staphylokokken und andere grampositive Erreger haben, die für die überwiegende Mehrheit der Endophthalmitisfälle nach intraokularen Eingriffen verantwortlich sind. Außerdem wurden in der EVS-Studie intravitreal andere Antibiotika eingesetzt (Vancomycin und Amikacin). Die Verwendung von intravitrealem Vancomycin



kann wegen des Risikos einer hämorrhagischen okklusiven retinalen Vaskulitis (HORV) durchaus kritisch betrachtet werden, obwohl in einer Arbeit zu diesem Thema (Witkin et al., 2017) 35 der 36 beschriebenen Fälle einer Vancomycin assoziierten HORV im Zusammenhang mit der intrakameralen Gabe des Medikaments zur Endophthalmitis-Prophylaxe im Rahmen der Kataraktchirurgie stehen.

Folgerichtig sind weitere Studien erforderlich, um die Erreger der Endophthalmitis sowie ihre jeweiligen Sensibilitätsmuster gegenüber antimikrobiellen Substanzen zu charakterisieren. Außerdem sollten die Auswirkungen sorgfältig ausgewählter Antibiotikaregime auf das Behandlungsergebnis näher beleuchtet werden (Becker et al., 2021).

#### **4.6 Limitationen, Schlussfolgerung und Ausblick**

Die durchgeführte Studie ist einerseits durch den retrospektiven Ansatz und das Fehlen einer Kontrollgruppe, andererseits durch die starke Heterogenität der betrachteten Untergruppen und damit der Endophthalmitis-auslösenden Ereignisse limitiert. Die Durchführung einer Studie, welche die notfallmäßige PPV mit dem „veralteten“ Goldstandard vergleicht, wäre heutzutage gewiss problematisch in Hinblick auf ethische Aspekte. Außerdem könnte man argumentieren, dass die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ebenso problematisch ist wie die bestehenden Datenlücken im Rahmen der zweiten Kontrolluntersuchung. Gerade ersterer Punkt könnte sich negativ auf die Sehschärfe auswirken, jedoch eher aufgrund der bereits bestehenden, meist fortschreitenden Grunderkrankung am behandelten Auge (z. B. AMD, DMÖ oder grundsätzlich ein Zustand der einen intraokularen Eingriff rechtfertigt und oftmals mit einer bestehenden Visuseinschränkung einhergeht). Dennoch sollte die Auswahl des letzten Nachbeobachtungszeitraums im Ergebnisteil kritisch betrachtet werden. Sowohl die Heterogenität zwischen den verglichenen Kohorten als auch die bestehenden Datenlücken sind mitverantwortlich dafür, dass die zweite Hypothese dieser Dissertationsschrift, nämlich Unterschiede in der

Visusentwicklung auf pathophysiologische Aspekte in Abhängigkeit vom auslösenden Ereignis zurückzuführen, nicht bestätigt werden kann.

Nichtsdestotrotz weisen die Erkenntnisse dieser Arbeit eine gute Wirksamkeit einer unmittelbaren PPV in Kombination mit intravitrealer und systemischer Antibiose nach, und zwar unabhängig vom auslösendem Ereignis. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit aktuelleren Publikationen aus den Vereinigten Staaten (Dib et al., 2020, Morris und Kuhn, 2021) oder aus Australien (Ho et al., 2019). Auch der 2019 veröffentlichte Bericht der „European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study“ (Soliman et al., 2019) kam zu dem Schluss, dass Augen mit Endophthalmitis nach Kataraktoperation und IVI häufig einer PPV unterzogen werden, unabhängig von Visus bei klinischer Vorstellung. Folglich wird nahegelegt, dass es sich lohnt, in Patientenaufklärung und Logistik zu investieren, die einen schnellen Übergang von Diagnose zur chirurgischen Behandlung (PPV) ermöglichen. Aufgrund der Verschiebung der Behandlungsmöglichkeiten von 1995 zu den heutigen Optionen und der veränderten Ätiologie der postoperativen Endophthalmitis wird mit dieser Arbeit nachdrücklich empfohlen, die Indikationen für eine frühe Vitrektomie bei postoperativer Endophthalmitis, insbesondere nach intravitrealer Injektion, in einer neuen Studie mit höherem Evidenzniveau (multizentrisch, prospektiv und randomisiert-kontrolliert) neu zu bewerten. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung, gerade was das Evidenzniveau bisheriger Studien angeht, kommt auch eine kürzlich publizierte Cochrane-Analyse (Muqit et al., 2022).

#### **4.7 Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis**

Ein wichtiges Thema, was allerdings nur am Rande mit den diskutierten Hypothesen zu tun hat, ist die Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis. Im Sinne des hippokratischen Grundsatzes „*primum non nocere*“ sollten die Sicherheit des Patienten und die maximale Reduzierung von Faktoren, die zu iatrogenen Komplikationen prädisponieren, im Rahmen eines medizinischen Eingriffs höchste Priorität haben.

Zahlreiche Maßnahmen können im Rahmen von ophthalmochirurgischen Eingriffen nachweislich das Auftreten einer postoperativen Endophthalmitis

reduzieren, wie beispielsweise die Minimierung der Exposition gegenüber der Mundflora durch die Verwendung von chirurgischen Masken und die Einhaltung eines periprozeduralen Sprechverbots (Garg et al., 2015, McCannel, 2011), die Reinigung der periokularen Haut und die Spülung des Bindehautsacks mit einer Povidon-Jod-Lösung oder die zusätzliche Applikation von Povidon-Jod nach dem Einsetzen des Lidsperrers (Levinson et al., 2018). Aus pathophysiologischer Sicht ist es sinnvoll, die Aufmerksamkeit hier besonders auf das Einsetzen des Lidsperrers zu lenken. Das Drücken mit dem *Speculum oculi* auf die Lidkanten kann zu einer Ausschwemmung von Bakterien in den Tränenfilm und damit in den Operationssitus führen. AutorInnen aus den Vereinigten Staaten (Levinson et al., 2018) folgerten in einer Studie, dass die Applikation von Povidon-Jod nach dem Einsetzen des Lidsperrers das Auftreten einer Endophthalmitis um das Siebenfache reduzieren kann. Neuere Studien aus Japan (Shimada und Nakashizuka, 2021) und der Türkei (Kaymaz et al., 2021) beschäftigen sich mit der optimalen Konzentration der Povidon-Jod-Lösung. Es gibt Hinweise, dass eine Konzentration von 0,25 % Povidon-Jod für die zusätzliche Applikation optimal ist. Einerseits gilt sie als ausreichend um die Bakterienlast weiter zu senken ohne dabei einen ausgeprägten Bindehautreiz auszulösen, andererseits kommt es bei einer weiteren Verdünnung durch den Tränenfilm etwa zu einer Konzentration von 0,1 %. Shimada und Nakashizuka haben gezeigt, dass eine Konzentration von 0,1 % die höchste bakterizide Aktivität aufweist und lediglich 15 Sekunden bedarf um einen ausreichenden antimikrobiellen Effekt auszuschöpfen. Auch hier sind weitere Studien mit erhöhtem Evidenzniveau notwendig, um diese Annahme zu bestätigen. Da dieses Vorgehen eine zusätzliche prophylaktische Maßnahme ohne bisher gemeldete Nebenwirkungen darstellt, erscheint die Anwendung aktuell auch ohne weitere Studien als ratsam.

Hinsichtlich der perioperativen Anwendung von antibiotikahaltigen Augentropfen oder -salben besteht mittlerweile der Konsens, dass es gerade im Rahmen von intravitrealen Injektionen kaum Belege gibt, die einen prophylaktischen Einsatz rechtfertigen. Aus diesem Grund wird die prophylaktische Gabe von Antibiotika hier nicht empfohlen (Wade et al., 2021, Becker et al., 2021). Diese Erkenntnis

spielt gerade im Zuge der allgemeinen Resistenzentwicklung eine besondere Rolle. Die Verabreichung von Antibiotikapräparaten im Rahmen der Kataraktoperation wird ebenfalls diskutiert. Die Mehrzahl der AutorInnen (Barry, 2013, Javitt, 2016, Barry, 2017) befürworten die Gabe einer intrakameralen Antibiose am Ende der Operation, wobei kein einheitliches Vorgehen bezüglich des eingesetzten Mittels herrscht. Hinsichtlich des Beitrags einer postoperativen Gabe von topischen Antibiotika zur Endophthalmitis-Prophylaxe herrscht ebenso kein Konsens (Grzybowski, 2017). Dabei scheint eine zunehmende Anzahl von AutorInnen von einer postoperativen lokalen Gabe abzusehen, vor allem wenn die Antibiose bereits am Ende der Kataraktoperation intrakameral appliziert wurde (Javitt, 2016).

## **5 Zusammenfassung**

### **5.1 Deutsch**

Die postoperative Endophthalmitis ist nach wie vor eine der am meisten gefürchteten Notfallsituationen in der Augenheilkunde, obwohl ein schnelles therapeutisches Eingreifen die Sehfunktion rehabilitieren kann. Die globale Zunahme von iatrogenen Infektionen nach ophthalmochirurgischen Maßnahmen, allen voran nach intravitrealen Injektionen, macht die postoperative Endophthalmitis auch weiterhin zu einem wichtigen Thema. In der Vergangenheit wurde oft auf Infektionen nach Kataraktoperationen verwiesen. Durch die Fortschritte in der Kataraktchirurgie einerseits und andererseits durch demografische und therapeutische Entwicklungen mit einer immer höheren Anzahl an verabreichten intravitrealen Injektionen wird die Endophthalmitis nach Kataraktoperation relativ seltener. In unserer Wissenschaftsgemeinde gibt es nach wie vor eine anhaltende Diskussion darüber, von welcher Therapie PatientInnen mit einer postoperativen Endophthalmitis am meisten profitieren. Vereinfacht gesagt stellt sich die Frage, ob eine Glaskörperprobe mit alleiniger intravitrealer Antibiotikaeingabe oder eine zusätzliche Vitrektomie durchgeführt werden soll. Die Begründung des bisherigen internationalen „Goldstandards“ findet sich allerdings oft in einer veralteten Studie von 1995 (EVS-Studie), weil sie die einzige Studie mit maximalem Evidenzniveau zu diesem Thema ist. Die Grundaussage dieser Studie lautet, dass lediglich PatientInnen mit einem Visus von Lichtschein oder schlechter von einer sofortigen Vitrektomie profitieren. Die technischen Entwicklungen in der Glaskörperchirurgie der letzten Jahrzehnte machen heutzutage eine minimalinvasive Vitrektomie mit besseren intraoperativen Visualisierungs- und Behandlungsoptionen möglich. Der Glaskörper dient außerdem als Kulturmedium für bakterielle Proliferation, weshalb die Glaskörperentfernung mit Reduktion der Bakterien- und Toxinlast pathophysiologisch als durchaus sinnvoll erscheint. Immer mehr AutorInnen befürworten ebenfalls ein unverzügliches operatives Einschreiten im Rahmen der postoperativen Endophthalmitis, unabhängig von den Ergebnissen der EVS-Studie von 1995. Dieser Trend lässt sich durch die aufgeführten Ergebnisse dieser Promotionsarbeit ausdrücklich befürworten. Es konnte

gezeigt werden, dass PatientInnen mit postoperativer Endophthalmitis unabhängig vom Endophthalmitis-auslösenden Eingriff von einer Vitrektomie mit intravitrealer Antibiotikaeingabe profitieren. PatientInnen, die innerhalb kürzester Zeit (unter sieben Stunden nach Diagnosestellung) behandelt werden konnten, zeigten ein deutlich besseres Ergebnis in Bezug auf die Visusentwicklung und das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Kritisch zu betrachten sind das retrospektive Studiendesign, Heterogenität der untersuchten Gruppen in Hinblick auf die Pathophysiologie der Endophthalmitis abhängig vom auslösenden Ereignis, sowie Unterschiede in den Gruppenstärken der untersuchten Kohorten mit teils unvollständigen Daten. Nichtsdestotrotz wird mit dieser Arbeit aufgrund der Verschiebung der Behandlungsmöglichkeiten von 1995 zu den heutigen Optionen und der veränderten Ätiologie nachdrücklich empfohlen, die Indikationen für eine frühe (oder „notfallmäßige“) Vitrektomie bei postoperativer Endophthalmitis, insbesondere nach intravitrealer Injektion, in einer neuen Studie mit höherem Evidenzniveau (multizentrisch, prospektiv und randomisiert-kontrolliert) neu zu bewerten.

## **5.2 Englisch**

Postoperative endophthalmitis remains one of the most feared emergency situations in ophthalmic care, although rapid therapeutic intervention can rehabilitate visual function. The global increase in infections following ophthalmic surgical procedures, most notably due to an increase in Endophthalmitis after intravitreal injections, continues to make postoperative endophthalmitis an important concern. In the past, infections following cataract surgery were often referred to. However, due to advances in cataract surgery on the one hand and demographic and therapeutic developments with an ever increasing number of administered intravitreal injections on the other hand, endophthalmitis after cataract surgery is becoming relatively less frequent. There is still an ongoing debate in our scientific community about which therapy will benefit patients with postoperative endophthalmitis the most. Simply put, the question is whether to perform a vitreous tap with intravitreal antibiotic

administration alone or to perform an additional vitrectomy. However, the rationale of the previous international "gold standard" is often found in an outdated study from 1995 (EVS study) because it is the only study with maximum evidence level on this topic. The basic message of this study is that only patients with visual acuity of light perception or worse benefit from immediate vitrectomy. The technical developments in vitreoretinal surgery in the last decades make nowadays a minimally invasive vitrectomy with better intraoperative visualization and treatment options possible. The vitreous also serves as a culture medium for bacterial proliferation, which is why vitrectomy with reduction of bacterial and toxin load seems to be pathophysiologically quite reasonable. An increasing number of authors also advocate immediate surgical intervention in the setting of postoperative endophthalmitis, independent of the results of the EVS study of 1995. This trend can be supported by the presented results of this doctoral thesis. It could be shown that patients with postoperative endophthalmitis benefit from vitrectomy with intravitreal administration of antibiotics independent of the procedure that caused the endophthalmitis. Patients who could be treated within the shortest possible time (less than seven hours after diagnosis) showed a considerably better outcome in terms of visual acuity and incidence of postoperative complications. However, the retrospective study design, the heterogeneity of the studied groups with respect to the pathophysiology of endophthalmitis depending on the triggering event, and the different group sizes of the studied cohorts with partly incomplete data have to be regarded critically. Nevertheless, due to the shift in treatment options from 1995 to today's options and the changing etiology, this work strongly recommends that the indications for early (or "emergency") vitrectomy, particularly for endophthalmitis after intravitreal injection, should be reevaluated in a new trial with an increased level of evidence (multicenter, prospective, and randomized-controlled).

## 6 Literaturverzeichnis

- AL RASHAED, S., AREVALO, F., AL SULAIMAN, S., MASOUD, J., RUSHOOD, A., ASGHAR, N. & EDWARD, D. P. 2016. Endophthalmitis Trends and Outcomes Following Glaucoma Surgery at a Tertiary Eye Care Hospital in Saudi Arabia. *J Glaucoma*, 25, e70-5.
- AL-TORBAK, A. A., AL-SHAHWAN, S., AL-JADAAN, I., AL-HOMMADI, A. & EDWARD, D. P. 2005. Endophthalmitis associated with the Ahmed glaucoma valve implant. *Br J Ophthalmol*, 89, 454-8.
- ALBRECHT, E., RICHARDS, J. C., POLLOCK, T., COOK, C. & MYERS, L. 2011. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol*, 95, 1385-8.
- AYLWARD, G. W. 2011. Sutureless vitrectomy. *Ophthalmologica*, 225, 67-75.
- BARRY, P. 2017. Re: Javitt JC: Intracameral antibiotics reduce the risk of endophthalmitis after cataract surgery: does the preponderance of the evidence mandate a global change in practice? (Ophthalmology 2016;123:226-231). *Ophthalmology*, 124, e7-e8.
- BARRY, P. C., L.; GARDNER, S 2013. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery Data, Dilemmas and Conclusions. *ESCRS*.
- BECKER, S. L., BISOCCA-GASSENDORF, L., BODEN, K. T., AL-NAWAISEH, S., JANUSCHOWSKI, K., SEITZ, B. & PÉREZ GUERRA, N. 2021. Mikrobiologische und infektiologische Aspekte der postoperativen Endophthalmitis. *Der Ophthalmologe*, 118, 230-234.
- BHAVSAR, A. R. & SANDLER, D. R. 2015. Eliminating antibiotic prophylaxis for intravitreal injections: a consecutive series of 18,839 injections by a single surgeon. *Retina*, 35, 783-8.
- BISOCCA-GASSENDORF, L., BODEN, K. T., SZURMAN, P., AL-NAWAISEH, S., RICKMANN, A. & JANUSCHOWSKI, K. 2021. Postoperative Endophthalmitis im Spiegel der Literatur. *Der Ophthalmologe*, 118, 210-218.
- BLINDER, K. J., AWH, C. C., TEWARI, A., GARG, S. J., SRIVASTAVA, S. K. & KOLESNITCHENKO, V. 2019. Introduction to hypersonic vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol*, 30, 133-137.
- BLODI, C. F. 2016. David Kasner, MD, and the Road to Pars Plana Vitrectomy. *Ophthalmol Eye Dis*, 8, 1-4.
- BLOM, K., JORSTAD, O. K., FABER, R. T., STENE-JOHANSEN, I., HOLBERG-PETERSEN, M., HERMANSEN, N. O. & BRAGADOTTIR, R. 2023. Primary vitrectomy or intravitreal antibiotics followed by early vitrectomy for acute endophthalmitis: A prospective observational study. *Acta Ophthalmol*, 101, 100-108.
- BORKAR, D. S., WIBBELSMAN, T. D., BUCH, P. M., RAPUANO, S. B., OBEID, A., HO, A. C., HSU, J., REGILLO, C. D., AYRES, B. D., HAMMERSMITH, K. M., NAGRA, P. K., RABER, I. M., RAPUANO, C. J. & SYED, Z. A. 2019. Endophthalmitis Rates and Clinical Outcomes Following Penetrating and Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 205, 82-90.
- BUSBEE, B. G., RECCHIA, F. M., KAISER, R., NAGRA, P., ROSENBLATT, B. & PEARLMAN, R. B. 2004. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes. *Ophthalmology*, 111, 1495-503; discussion 1503.
- CHAUDHARY, K. M., ROMERO, J. M., EZON, I., FASTENBERG, D. M. & DERAMO, V. A. 2013. Pars plana vitrectomy in the management of patients diagnosed with endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Retina*, 33, 1407-16.
- CHEN, G., TZEKOV, R., LI, W., JIANG, F., MAO, S. & TONG, Y. 2019. Incidence of Endophthalmitis after Vitrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina*, 39, 844-852.
- CHING WEN HO, D., AGARWAL, A., LEE, C. S., CHHABLANI, J., GUPTA, V., KHATRI, M., NIRMAL, J., PAVESIO, C. & AGRAWAL, R. 2018. A Review of the Role of Intravitreal



- Corticosteroids as an Adjuvant to Antibiotics in Infectious Endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 26, 461-468.
- DAVE, V. P., JOSEPH, J., JAYABHASKER, P., PAPPURU, R. R., PATHENGAY, A. & DAS, T. 2019. Does ophthalmic-grade silicone oil possess antimicrobial properties? *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 9, 20.
- DAVE, V. P., PATHENGAY, A., SCHWARTZ, S. G. & FLYNN, H. W., JR. 2014. Endophthalmitis following pars plana vitrectomy: a literature review of incidence, causative organisms, and treatment outcomes. *Clin Ophthalmol*, 8, 2183-8.
- DEUHLER, S., KNOCH, T., PAPOUR, A., KOHNEN, T. & KOCH, F. 2021. Pars-plana-Vitrektomie - von Saug-Schneide-Systemen bis hin zur Ultraschalltechnik : Vitesse - eine neuartige Form der Vitrektomie mittels einer Ultraschalltechnik. *Ophthalmologe*, 118, 741-746.
- DIB, B., MORRIS, R. E., OLTMANN, M. H., SAPP, M. R., GLOVER, J. P. & KUHN, F. 2020. Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis After Cataract Surgery: An Alternative Treatment Paradigm. *Clin Ophthalmol*, 14, 1945-1954.
- DURAND, M. L. 2013. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect*, 19, 227-34.
- DURAND, M. L. 2017. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*, 30, 597-613.
- ECKARDT, C. 2005. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina*, 25, 208-11.
- ELDER, M. J., STAPLETON, F., EVANS, E. & DART, J. K. 1995. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye (Lond)*, 9 ( Pt 1), 102-9.
- EVS-GROUP 1995. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Archives of Ophthalmology*, 113, 1479-1496.
- FAR, P. M., YEUNG, S. C., FARIMANI, P. L., QIAN, J., ZHANG, A. Q., KERTES, P. J., YOU, Y. & YAN, P. 2021. Tap and Inject Versus Pars Plana Vitrectomy for Postprocedural Endophthalmitis: A Meta-Analysis. *Retina*, 41, 2009-2016.
- FONTANA, L., MORAMARCO, A., MANDARA, E., RUSSELLO, G. & IOVIENO, A. 2019. Interface infectious keratitis after anterior and posterior lamellar keratoplasty. Clinical features and treatment strategies. A review. *Br J Ophthalmol*, 103, 307-314.
- FUJII, G. Y., DE JUAN, E., JR., HUMAYUN, M. S., CHANG, T. S., PIERAMICI, D. J., BARNES, A. & KENT, D. 2002a. Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology*, 109, 1814-20.
- FUJII, G. Y., DE JUAN, E., JR., HUMAYUN, M. S., PIERAMICI, D. J., CHANG, T. S., AWH, C., NG, E., BARNES, A., WU, S. L. & SOMMERVILLE, D. N. 2002b. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology*, 109, 1807-12; discussion 1813.
- GARG, S. J., DOLLIN, M., HSU, J., STOREY, P. & VANDER, J. F. 2015. Effect of a Strict 'No-Talking' Policy During Intravitreal Injection on Post-Injection Endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 46, 1028-34.
- GRZYBOWSKI, A. 2017. Re: Javitt JC: Intracameral antibiotics reduce the risk of endophthalmitis after cataract surgery: does the preponderance of the evidence mandate a global change in practice? (*Ophthalmology* 2016;123:226-231). *Ophthalmology*, 124, e8-e9.
- GRZYBOWSKI, A., TURCZYNOWSKA, M. & KUHN, F. 2018. The treatment of postoperative endophthalmitis: should we still follow the endophthalmitis vitrectomy study more than two decades after its publication? *Acta Ophthalmol*, 96, e651-e654.
- HARIPRIYA, A., CHANG, D. F. & RAVINDRAN, R. D. 2017. Endophthalmitis Reduction with Intracameral Moxifloxacin Prophylaxis: Analysis of 600 000 Surgeries. *Ophthalmology*, 124, 768-775.
- HIKICHI, T., MATSUMOTO, N., OHTSUKA, H., HIGUCHI, M., MATSUSHITA, T., ARIGA, H., KOSAKA, S. & MATSUSHITA, R. 2009. Comparison of one-year outcomes between 23- and 20-gauge vitrectomy for preretinal membrane. *Am J Ophthalmol*, 147, 639-643 e1.

- HO, I. V., FERNANDEZ-SANZ, G., LEVASSEUR, S., TING, E., LIEW, G., PLAYFAIR, J., DOWNIE, J., GORBATOV, M., HUNYOR, A. P. & CHANG, A. A. 2019. Early Pars Plana Vitrectomy for Treatment of Acute Infective Endophthalmitis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 8, 3-7.
- HOLM, S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- ILIFF, C. E. 1966. Treatment of the vitreous-tug syndrome. *Am J Ophthalmol*, 62, 856-9.
- INOUE, M. 2014. Wide-angle viewing system. *Dev Ophthalmol*, 54, 87-91.
- INOUE, M., KOBAYAKAWA, S., SOTOZONO, C., KOMORI, H., TANAKA, K., SUDA, Y., MATSUSHIMA, H., KINOSHITA, S., SENOO, T., TOCHIKUBO, T. & KADONOSONO, K. 2011. Evaluation of the incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmologica*, 226, 145-50.
- JAVITT, J. C. 2016. Intracameral Antibiotics Reduce the Risk of Endophthalmitis after Cataract Surgery: Does the Preponderance of the Evidence Mandate a Global Change in Practice? *Ophthalmology*, 123, 226-231.
- KAMALARAJAH, S., SILVESTRI, G., SHARMA, N., KHAN, A., FOOT, B., LING, R., CRAN, G. & BEST, R. 2004. Surveillance of endophthalmitis following cataract surgery in the UK. *Eye (Lond)*, 18, 580-7.
- KANG, Y. K., SHIN, J. P. & PARK, H. S. 2021. Long-Term Effect of Silicone Oil Tamponade for Postoperative and Posttraumatic Bacterial Endophthalmitis. *J Ophthalmol*, 2021, 6658281.
- KASNER, D. 1969. Vitrectomy : a new approach to management of vitreous. *Highlights Ophthalmol*, 11, 304.
- KAYMAZ, A., ULAŞ, F., SOYDAN, A. & TOPRAK, G. 2021. An effective method to reduce the risk of endophthalmitis after intravitreal injection (IVI): Application of 0.25% povidone-iodine. *Journal of Surgery and Medicine*, 5, 421-425.
- KUHN, F. & GINI, G. 2007. Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis. *Vitreo-retinal Surgery (Part of the Essentials in Ophthalmology book series (ESSENTIALS))*.
- KURIYAN, A. E., WEISS, K. D., FLYNN, H. W., JR., SMIDDY, W. E., BERROCAL, A. M., ALBINI, T. A. & MILLER, D. 2014. Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes. *Am J Ophthalmol*, 157, 774-780 e1.
- LEVINSON, J. D., GARFINKEL, R. A., BERINSTEIN, D. M., FLORY, M. & SPELLMAN, F. A. 2018. Timing of Povidone-Iodine Application to Reduce the Risk of Endophthalmitis after Intravitreal Injections. *Ophthalmol Retina*, 2, 654-658.
- LI, A., SHAO, J., GANS, R., BENA, J. & GOSHE, J. 2019. Postoperative Endophthalmitis Before and After Preferred Utilization of Prophylactic Intracameral Antibiotics for Phacoemulsification Cataract Surgeries at Cole Eye Institute. *Eye Contact Lens*, 45, 306-309.
- LYALL, D. A., TEY, A., FOOT, B., ROXBURGH, S. T., VIRDI, M., ROBERTSON, C. & MACEWEN, C. J. 2012. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)*, 26, 1517-26.
- MACHEMER, R., BUETTNER, H., NORTON, E. W. & PAREL, J. M. 1971. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 75, 813-20.
- MANNING, S., UGAHARY, L. C., LINDSTEDT, E. W., WUBBELS, R. J., VAN DISSEL, J. T., JANSEN, J. T. G., GAN, I., VAN GOOR, A. T., BENNEBROEK, C. A., VAN DER WERF, D. J., OSSEWAARDE-VAN NOREL, A., MAYLAND NIELSEN, C. C., TILANUS, M., VAN DEN BIESEN, P. R., SCHELLEKENS, P. A., LA HEIJ, E., FARIDPOOYA, K., VAN OVERDAM, K., VECKENEER, M. & VAN MEURS, J. C. 2018. A prospective multicentre randomized placebo-controlled superiority trial in patients with suspected bacterial endophthalmitis after cataract surgery on the adjuvant use of intravitreal dexamethasone to intravitreal antibiotics. *Acta Ophthalmol*, 96, 348-355.

- MAUTONE, L., SKEVAS, C. & SPITZER, M. S. 2021. Therapie der postoperativen Endophthalmitis. *Der Ophthalmologe*, 118, 219-229.
- MAYER, C., LOOS, D., FEUCHT, N., ZAPP, D., PRAHS, P. M., TANDOGAN, T. & KHORAMNIA, R. 2019. [Endogenous Endophthalmitis: Epidemiology, Clinic, Therapy and Visual Outcome]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 236, 1208-1214.
- MCCANNEL, C. A. 2011. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina*, 31, 654-61.
- MENNEL, S., BECHRAKIS, N. E., BINDER, S. & HAAS, A. 2017. State of the art und Zukunft der Vitrektomie – Techniken und Instrumente. *Spektrum der Augenheilkunde*, 32, 3-11.
- MOISSEIEV, E., ABBASSI, S. & PARK, S. S. 2017. Intravitreal dexamethasone in the management of acute endophthalmitis: a comparative retrospective study. *Eur J Ophthalmol*, 27, 67-73.
- MORRIS, R. E. & KUHN, F. 2021. Complete and early vitrectomy for endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol*, 31, 2794-2795.
- MOSHFEGHI, A. A., ROSENFELD, P. J., FLYNN, H. W., JR., SCHWARTZ, S. G., DAVIS, J. L., MURRAY, T. G., SMIDDY, W. E., BERROCAL, A. M., DUBOVY, S. R., LEE, W. H., ALBINI, T. A., LALWANI, G. A., KOVACH, J. L. & PULIAFITO, C. A. 2011. Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina*, 31, 662-8.
- MUQIT, M. M., MEHAT, M., BUNCE, C. & BAINBRIDGE, J. W. 2022. Early vitrectomy for exogenous endophthalmitis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD013760.
- NG, J. Q., MORLET, N., PEARMAN, J. W., CONSTABLE, I. J., MCALLISTER, I. L., KENNEDY, C. J., ISAACS, T., SEMMENS, J. B. & TEAM, E. 2005. Management and outcomes of postoperative endophthalmitis since the endophthalmitis vitrectomy study: the Endophthalmitis Population Study of Western Australia (EPSWA)'s fifth report. *Ophthalmology*, 112, 1199-206.
- O'MALLEY, C. & HEINTZ, R. M., SR. 1975. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann Ophthalmol*, 7, 585-8, 591-4.
- OLAYANJU, J. A., HASSAN, M. B., HODGE, D. O. & KHANNA, C. L. 2015. Trabeculectomy-related complications in Olmsted County, Minnesota, 1985 through 2010. *JAMA Ophthalmol*, 133, 574-80.
- PARK, J. C., RAMASAMY, B., SHAW, S., LING, R. H. & PRASAD, S. 2014. A prospective and nationwide study investigating endophthalmitis following pars plana vitrectomy: clinical presentation, microbiology, management and outcome. *Br J Ophthalmol*, 98, 1080-6.
- PFLUGFELDER, S. C., HERNANDEZ, E., FLIESLER, S. J., ALVAREZ, J., PFLUGFELDER, M. E. & FORSTER, R. K. 1987. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol*, 105, 831-7.
- RAHMANI, S. & ELIOTT, D. 2018. Postoperative Endophthalmitis: A Review of Risk Factors, Prophylaxis, Incidence, Microbiology, Treatment, and Outcomes. *Semin Ophthalmol*, 33, 95-101.
- SCOTT, M. N. & WENG, C. Y. 2016. The Evolution of Pars Plana Vitrectomy to 27-G Microincision Vitrectomy Surgery. *Int Ophthalmol Clin*, 56, 97-111.
- SHARMA, T., KAMATH, M. M., KAMATH, M. G., NAYAK, R. R., BAIRY, K. L. & MUSMADE, P. B. 2015. Aqueous penetration of orally and topically administered moxifloxacin. *Br J Ophthalmol*, 99, 1182-5.
- SHIMADA, H. & NAKASHIZUKA, H. 2021. Cataract Surgery by Intraoperative Surface Irrigation with 0.25% Povidone-Iodine. *J Clin Med*, 10.

- SINGH, R., DAVOUDI, S. & NESS, S. 2022. Preventive factors, diagnosis, and management of injection-related endophthalmitis: a literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 260, 2399-2416.
- SOLIMAN, M. K., GINI, G., KUHN, F., IROS, M., PAROLINI, B., OZDEK, S., MICHALEWSKA, Z., BOPP, S., ADELMAN, R. A., SALLAM, A. B. & EUROPEAN VITREO-RETINAL SOCIETY ENDOPHTHALMITIS STUDY, G. 2019. International Practice Patterns for the Management of Acute Postsurgical and Postintraocular Injection Endophthalmitis: European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study Report 1. *Ophthalmol Retina*, 3, 461-467.
- TABAN, M., BEHRENS, A., NEWCOMB, R. L., NOBE, M. Y. & MCDONNELL, P. J. 2005a. Incidence of acute endophthalmitis following penetrating keratoplasty: a systematic review. *Arch Ophthalmol*, 123, 605-9.
- TABAN, M., BEHRENS, A., NEWCOMB, R. L., NOBE, M. Y., SAEDI, G., SWEET, P. M. & MCDONNELL, P. J. 2005b. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*, 123, 613-20.
- TRAN, K. D., YANNUZZI, N. A., SI, N., PATEL, N. A., MILLER, D., AMESCUA, G., BERROCAL, A. M. & FLYNN, H. W., JR. 2018. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and treatment outcomes of patients with culture positive endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 9, 62-67.
- WADE, C. I., WHITESCARVER, T. D., ASHCROFT, C. R., HOBBS, S. D., PURT, B., REDDY, A. K., COLYER, M. H. & JUSTIN, G. A. 2021. Endophthalmitis: a bibliographic review. *Int Ophthalmol*, 41, 4151-4161.
- WITKIN, A. J., CHANG, D. F., JUMPER, J. M., CHARLES, S., ELIOTT, D., HOFFMAN, R. S., MAMALIS, N., MILLER, K. M. & WYKOFF, C. C. 2017. Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: Clinical Characteristics of 36 Eyes. *Ophthalmology*, 124, 583-595.
- YOSPAIBOON, Y., MEETHONGKAM, K., SINAWAT, S., LAOVIROJJANAKUL, W., RATANAPAKORN, T., SANGUANSAK, T. & BHOOMIBUNCHOO, C. 2018. Predictive factors in the treatment of streptococcal endophthalmitis. *Clin Ophthalmol*, 12, 859-864.
- ZAFAR, S., DUN, C., SRIKUMARAN, D., WANG, P., SCHEIN, O. D., MAKARY, M. & WORETA, F. 2022. Endophthalmitis Rates among Medicare Beneficiaries Undergoing Cataract Surgery between 2011 and 2019. *Ophthalmology*, 129, 250-257.
- ZHAO, X. Y., ZHAO, Q., LI, N. N., MENG, L. H., ZHANG, W. F., WANG, E. Q. & CHEN, Y. X. 2022. Surgery-related characteristics, efficacy, safety and surgical team satisfaction of three-dimensional heads-up system versus traditional microscopic equipment for various vitreoretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.
- ZHENG, C. X., MOSTER, M. R., KHAN, M. A., CHIANG, A., GARG, S. J., DAI, Y. & WAISBOURD, M. 2017. Infectious Endophthalmitis after Glaucoma Drainage Implant Surgery: Clinical Features, Microbial Spectrum, and Outcomes. *Retina*, 37, 1160-1167.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde an der Augenklinik Sulzbach des Knappschaftsklinikums Saar GmbH (Leitung: Herr Prof. Dr. med. Peter Szurman, An der Klinik 10, 66280, Sulzbach/Saar) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Kai Januschowski (ehemaliger geschäftsführender Oberarzt der Augenklinik Sulzbach bis Juni 2021 und seit Juli 2021 ärztlicher Leiter der Augenklinik Petrisberg in Trier) durchgeführt. Herr Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt (Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Tübingen) stand mir hierbei als Zweitbetreuer zur Seite.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Kai Januschowski.

Die retrospektive Datenerhebung mit Hilfe der digitalen Patientenakten aus dem internen Krankenhausinformationssystem der Augenklinik Sulzbach erfolgte ausschließlich durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. rer. nat. Rudolf Siegel (ehemaliger Mitarbeiter am Department für Arbeits- und Organisationspsychologie der Universität des Saarlandes) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Saarbrücken, den 07.05.2023

Lukas Bisorca-Gassendorf

## 8 Liste der Veröffentlichungen

Bisorca-Gassendorf, L, Boden, KT, Szurman, P, Al-Nawaiseh, S, Rickmann, A, Januschowski, K. Postoperative Endophthalmitis im Spiegel der Literatur. *Ophthalmologe* 118, 210–218 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01271-7>

Becker, SL, Bisorca-Gassendorf, L, Boden, KT, Al-Nawaiseh, S, Januschowski, K, Seitz, B, Perez Guerra, N. Mikrobiologische und infektiologische Aspekte der postoperativen Endophthalmitis. *Ophthalmologe* 118, 230–234 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01287-z>

Januschowski, K, Boden, KT, Szurman, P, Stalmans, P, Siegel, R, Perez Guerra, N, Becker, SL, Rickmann, A, Bisorca-Gassendorf, L. Effectiveness of immediate vitrectomy and intravitreal antibiotics for post-injection endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 259, 1609–1615 (2021).

<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05071-w>

## 9 Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Kai Januschowski, für seine fortlaufende Unterstützung während der gesamten Promotion und seiner Inspirations- und Motivationsfähigkeit im Rahmen unserer gemeinsamen Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt möchte ich mich ebenso für seine zuverlässige Betreuung im Rahmen dieser Promotionsarbeit herzlich bedanken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Rudolf Siegel möchte ich mich für seine Beratung im Rahmen der Datenauswertung und bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker für seine Zeit und Mühe die mikrobiologischen Daten abzugleichen bedanken.

Danken möchte ich desgleichen Frau Priv.-Doz. Dr. med. Annekatriin Rickmann für ihre engagierte Art, mich in die wissenschaftliche Arbeit einzuführen, für ihre wertvollen Ratschläge und für ihre ständige Verfügbarkeit.

Ein großer Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. Peter Szurman und Herrn Dr. med. Karl Thomas Boden für das Ermöglichen der Datenerhebung im Rahmen dieses Projekts und im Allgemeinen für ihre wegweisende Karriereunterstützung.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden und meiner Familie, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und mich auch bei diesem Projekt immer unterstützt haben.