

Endophthalmitis Prävention & Therapie

Empfehlungen der ESCRS zur Prävention und Therapie der Endophthalmitis Nach der Kataraktextraktion:

Daten, Dilemmata und Schlussfolgerungen
2013

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Empfehlungen der ESCRS zur Prävention und Therapie der Endophthalmitis Nach der Kataraktextraktion: Daten, Dilemmata und Schlussfolgerungen

Peter Barry FRCS, FRCOphth, FRCSI,
Beratender Ophthalmochirurg
Royal Victoria Eye and Ear and
St Vincent's University Hospital
Dublin, Ireland

Luis Cordovés MD
Retina and Vitreous Section
Ophthalmologie-Service
Hospital Universitario de Canarias, Spanien

Susanne Gardner D. Pharm.
Experte für Okularpharmakologie
und -pharmakokinetik
Atlanta, Georgia, USA

Diese Übersetzung wurde kontrolliert von Susanne Gardner D.Pharm, Atlanta, Georgia USA

Diese Empfehlungen sind Per Montan und Kollegen am St Erik's Eye Hospital, Stockholm, Schweden, gewidmet.
Sie sind die unbekanntesten Helden der intrakameralen antibiotischen Prophylaxe bei Endophthalmitis nach einer Kataraktextraktion.

INHALT

1.	EINFÜHRUNG	1
2.	DEFINITION DER ENDOPHTHALMITIS	1
3.	PATHOPHYSIOLOGIE DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS	2
4.	ERREGERSPEKTRUM DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS	2
	Häufige Infektionsquellen der postoperativen Endophthalmitis	2
	Häufig nachgewiesene Erregerspezies in postoperativer Endophthalmitis	3
	Erregerspektrum der Endophthalmitis in der ESCRS-Studie	3
	Erregerspektrum der Endophthalmitis: aktuelle Studien	4
	Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> (MRSA) und <i>S. epidermidis</i> (MRSE), und zunehmende Resistenz gegen häufige topische Antibiotika	5
5.	INZIDENZ DER ENDOPHTHALMITIS NACH KATARAKTEXTRAKTION	7
	Historischer Hintergrund Endophthalmitisraten	8
	Reduzierte Endophthalmitisraten nach Einführung der intrakamerale Antibiotikaprophylaxe	8
6.	DIE ENDOPHTHALMITIS-VITREKTOMIE-STUDIE (EVS)	10
7.	ESCRS-STUDIE ÜBER DIE PROPHYLAXE DER ENDOPHTHALMITIS NACH KATARAKTEXTRAKTION	10
8.	ZUFUHR VON INTRAKAMERALEM CEFUROXIM ALS PROPHYLAXE DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS	13
9.	IN DER ESCRS-STUDIE FESTGESTELLTE RISIKOFAKTOREN FÜR POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS	15
10.	PRÄOPERATIVE ANTISEPSIS	16
11.	OPERATIONSSAAL	17
12.	DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER AKUTEN UND CHRONISCHEN ENDOPHTHALMITIS	18
	Diagnose	18
	Mikrobiologische Tests	19
	PCR	20
	TASS vs. infektiöse Endophthalmitis	20
	Behandlung der akuten postoperativen Endophthalmitis	21
	Chronic saccular Endophthalmitis	24
13.	INTRAVITREALE ANTIBIOTIKA	26
14.	ADJUVANTE SYSTEMISCHE ANTIBIOTIKABEHANDLUNG	27
15.	DILEMMATA BEI DER PRÄVENTION DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS	28
	Allergie gegen Cefuroxim	28
	Wahl des postoperativen Tropfenregimes	29
	Wahl von intrakameraler Injektion, subkonjunktivaler Injektion oder topischen Tropfen	30
	ANHANG I ZUBEREITUNG INTRAVITREALER DOSIERUNGEN	31
	ANHANG II PHARMAKOKINETIK und PHARMAKODYNAMIK (PK/PD): Grundlagen für das Verständnis von der antibiotischen Wirkung im Auge	33
	LITERATURVERWEISE UND BIBLIOGRAPHIE	39

1 EINFÜHRUNG

Endophthalmitis ist eine schwerwiegende Komplikation bei Kataraktextraktionen, die jeder Ophthalmochirurg - und Patient - vermeiden möchte. Der Sehverlust und die Schwächung, die bei einer großen Anzahl postoperativer Endophthalmitiden auftreten, können schwerwiegend und irreversibel sein. Die meisten Menschen, die dieser Operation am dringendsten bedürfen, sind am meisten gefährdet, wie beispielsweise ältere Menschen. Ohne genau um das Wie, Wann oder Warum eines wirksamen prophylaktischen Eingriffs zu wissen, folgt heutzutage nahezu jeder Chirurg dem Versorgungsstandard, bestehend aus Antisepsis und Antibiotika.

Obwohl die Kataraktchirurgie zu den weltweit am häufigsten durchgeführten Chirurגיעverfahren zählt, war es nahezu unmöglich, angesichts der umfangreichen Patientenzahlen, die zur Durchführung klinischer Studien benötigt werden, Daten zu erheben, um die wirksamsten Prophylaxemaßnahmen zu definieren. Die Prävention und Elimination der postoperativen Endophthalmitis ist jedoch das immerwährende Ziel eines jeden Ophthalmochirurgen.

Die klinische Praxis, eine direkte intrakamerale Cefuroxim-Injektion zu Operationsende zur Reduzierung der Zahl der Endophthalmitiden zu geben, wurde zuerst von einer Gruppe schwedischer Chirurgen angewandt, denen die vorliegende Ausgabe der Empfehlungen gewidmet ist. Der klinische Nutzen dieses Eingriffs schien offensichtlich. Um die Hypothese wissenschaftlich zu testen, initiierte die European Society of Cataract and Refractive Surgeons eine große randomisierte

klinische Studie zur Bewertung der intrakameralen Injektion prospektiv und randomisiert in neun europäischen Ländern. 2007 veröffentlichte Ergebnisse zeigten einen eindeutigen klinischen Nutzen, eine 5fache Reduzierung des Infektionsrisikos bei der Kataraktextraktion bei Patienten, denen 1 mg Cefuroxim zu Operationsende intrakameral injiziert wurde¹.

Infolge dieser Ergebnisse hat eine zunehmende Zahl von Zentren diese Form der Prophylaxe übernommen und berichten zuweilen von noch erstaunlicheren Wirkungen als die ESCRS-Studie selbst. Parallel hierzu wurden die der mikrobiellen Elimination zugrunde liegenden wissenschaftlichen Prinzipien in den atypischen Räumen des Auges erforscht. Diese Daten und wissenschaftlichen Grundlagen werden evidenzbasiert in dieser Veröffentlichung der ESCRS-Empfehlungen zur Prävention und Therapie der Endophthalmitis nach Kataraktextraktion veröffentlicht.

Abschnitt 1 bis 15 geben eine Übersicht über Ätiologie, Mikrobiologie und jüngste Studienberichte und stellen Empfehlungen zur Prävention, Diagnose und Therapie der postoperativen Endophthalmitis vor. Anhang I stellt Anleitungen zur Vorbereitung intravitrealer Injektionen vor und Anhang II gibt einen Überblick über die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, die wissenschaftlichen Grundlagen, anhand derer wir verstehen können, wie Bakterien in den atypischen Räumen des Auges eliminiert werden können. Diese wesentlichen Grundlagen stützen die Gründe für die intrakamerale Injektion und helfen, sich in der Literatur zu diesem wichtigen Thema zurechtzufinden.

2 DEFINITION DER ENDOPHTHALMITIS

Postoperative Endophthalmitis ist ein entzündlicher Prozess im Auge, dessen Entstehung auf eine Infektion mit Bakterien, Pilzen oder, in seltenen Fällen, Parasiten zurückgeführt wird, die im perioperativen Zeitraum in das Auge eindringen. Andere Formen der Endophthalmitis können endogenen Ursprungs sein, eine Sepsis, die auf das Augeninnere übergreift, oder die Folge einer Augenverletzung durch Fremdkörper oder organische Substanzen sein. Diese Erkrankungsformen bedingen jedoch ein völlig anderes klinisches Erscheinungsbild und Managementempfehlung als eine Endophthalmitis nach Kataraktextraktion. Auch die Endophthalmitis, die infolge der Anlage eines Sickerkissens in der

Glaukomtherapie auftritt, weist ein anderes Erregerspektrum und Managementempfehlung auf als die postoperative Endophthalmitis nach Kataraktextraktion.

Die exogene Endophthalmitis kann sich in akuter, virulenter Form oder in einer chronischen, verzögerten Form manifestieren. Die vorliegenden Empfehlungen konzentrieren sich auf die Prophylaxe und das Management der exogenen Formen der nach Kataraktextraktion auftretenden Endophthalmitis, bei der die bakterielle Infektion von der Kontamination der Wunde und des Augeninneren im perioperativen Umfeld herrührt.

3 PATHOPHYSIOLOGIE DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS

Die Schwere und der klinische Verlauf der postoperativen Endophthalmitis hängt mit der Virulenz und dem Inokulum der infizierenden Bakterien sowie mit der bis zur Diagnose verstrichenen Zeit und dem Immunstatus des Patienten zusammen.

Der Infektionsprozess unterliegt einer anfänglichen Inkubationsphase, die klinisch unauffällig sein kann und mindestens 16-18 Stunden beträgt. In dieser Phase findet eine starke Proliferation von Bakterien statt, die die Blut-Kammerwasser-Schranke schädigen. In der Folge findet eine Fibrinexudation und zelluläre Infiltration durch neutrophile Granulozyten statt. Die Inkubationsphase variiert je nach Generationszeit des Infektionserregers, (z. B.: bis zu 10 Minuten bei *S. aureus* und *Ps. aeruginosa*; mehr als 5 Stunden bei *Propionibacterium* spp.) und anderen Faktoren wie beispielsweise der Produktion von bakteriellen Toxinen. Bei häufig vorkommenden Mikroorganismen wie dem *S. epidermidis* (KNS) können bis zu 3

Tage verstreichen, bevor die Infiltration ihren Höhepunkt erreicht. Darauf folgt die proliferative und schließlich die destruktive Phase der Infektion.

Die akute Phase folgt auf die Primärinfektion des hinteren Augenabschnitts und führt zur Entzündung der Vorderkammer und einer Immunantwort, wobei Makrophagen und Lymphozyten innerhalb von rund 7 Tagen den Glaskörperraum infiltrieren. 3 Tage nach der intraokularen Infektion kann man erregerspezifische Antikörper feststellen. Mit ihrer Hilfe können die Mikroben innerhalb von rund 10 Tagen durch Opsonierung und Phagozytose eliminiert werden. Laborergebnisse können daher negativ ausfallen, obwohl sich im Augeninneren eine schwere Infektion abspielt. Entzündungsmediatoren, besonders Zytokine, rekrutieren darüber hinaus Leukozyten, die zu den zerstörerischen Auswirkungen, Retinaverletzungen und vitreoretinaler Proliferation noch hinzukommen.

4 ERREGERSPEKTRUM BEI DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS

Die infizierenden Mikroorganismen bei der postoperativen Endophthalmitis haben ihren Ursprung unter anderem in umweltbedingten, klimatischen, chirurgischen und patientenspezifischen Faktoren. Die vorliegenden Empfehlungen konzentrieren sich auf die Prophylaxe der Endophthalmitis nach Kataraktextraktion und die am häufigsten bei diesen intraokularen Infektionen beteiligten Mikroben.

HÄUFIGE INFEKTIONSQUELLEN BEI POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIS

Die Ätiologie von Mikroorganismen, die das Auge während einer Kataraktextraktion infizieren, erstreckt sich auf folgende Faktoren:

- die okulare Standortflora des Patienten [Speaker 1991, Bannerman 1997]. Die meisten Schadstoffe während und sogar nach dem chirurgischen Eingriff können auf die okulare Standortflora des Patienten zurückgeführt werden. Die Selbstverabreichung topischer Antibiotika in der frühen postoperativen Phase und die persönlichen Gewohnheiten des Patienten spielen ebenfalls eine Rolle in dieser entscheidenden Wundheilungsphase.
- Infektion durch kontaminierte chirurgische Instrumente, Schläuche oder das Operationsumfeld, wo gelegentliche Infektionshäufungen eine lokale Epidemie nahelegen [Pathengay 2012]. Notwendige Maßnahmen zur Sicherstellung der Sterilität des chirurgischen Operationssaals, der Luftführung und der Instrumente werden hier kurz umrissen, sind jedoch zu umfangreich für eine umfassende Überprüfung. Daher wird der Leser auf geeignete Empfehlungen und Praxisstandards verwiesen.

- chirurgische Komplikationen. Chirurgische Komplikationen sind ein bekannter Risikofaktor für eine Endophthalmitis. Hier wird eine höhere Inzidenzrate bei eintretenden Komplikationen angegeben. Obwohl das Augeninnere bis zu einem gewissen Grad durch okuläre Barrieren geschützt ist, die ein "Immunprivileg" verleihen, kann sich bei einer Gefährdung (z. B. durch einen intraoperativen Kapseldefekt mit Glaskörperverlust) das Risiko einer Endophthalmitis sogar unter Umständen mehr als verzehnfachen.
- schlechte oder verzögerte Wundheilung. Eine verzögerte Wundheilung erhöht das Infektionsrisiko. Postoperativ können Tränen der Augenoberfläche einströmen und so der Standortflora den Zugang zum Augeninneren bereiten.
- Patienten, die präoperativ eine Blepharitis und Entzündung oder Infektion der Augenlider aufwiesen. Nennenswert hierbei ist, dass atopische Patienten und Patienten mit Rosacea eine veränderte Bakterienflora an Konjunktiva und Augenlid aufweisen, wobei *Staphylococcus aureus* dominiert. Patienten mit Rosacea zeigen auch eine ausgeprägtere systemische zellvermittelte Immunität gegenüber *S. aureus*, was zu der beobachteten Blepharitis und Keratitis beitragen kann [Miño de Kaspar 2003, Seal 1995]. Diese Patienten sollten vor einer Kataraktextraktion einer geeigneten Antibiotikatherapie ihrer Blepharitis unterzogen werden.

HÄUFIG NACHGEWIESENE MIKROBEN BEI POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIS

Die Mehrzahl der eine Endophthalmitis im Anschluss an die Kataraktextraktion verursachenden Mikroben in den westlichen Ländern sind grampositive Mikroben, die mit unterschiedlicher Häufigkeit in dokumentierten Fallserien beschrieben werden. Visus-Ergebnisse können bei Infektionen mit virulenten Streptokokkenstämmen, die Exotoxine absondern, besonders schlecht ausfallen, und mit gramnegativen Mikroben wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, obwohl Letztere in den westlichen Ländern weniger häufig auftritt.

Die Schwere einer intraokularen Infektion hängt mit der Größe des Inokulums und der Virulenz der Bakterien, der Immunität des Wirts, den getroffenen perioperativen Maßnahmen und dem Zeitraum bis zur Manifestation der Infektion zusammen. Da keiner dieser Faktoren vor einer Kataraktextraktion genau quantifiziert oder identifiziert werden kann, müssen sich Prophylaxemaßnahmen

auf evidenzbasierte Daten stützen, um logische Ansätze zur Eliminierung von Bakterien und Infektionsprävention abzuleiten.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die am häufigsten bei Endophthalmitis nach Kataraktextraktion in den westlichen Ländern identifizierten Bakterien, darunter KNS (*S. epidermidis*), *S. aureus* (einschließlich MRSA), β -hämolytische Streptokokken, *E. faecalis* unter den grampositiven Mikroben, gramnegative Stäbchen einschließlich *Haemophilus influenzae* und *Ps. aeruginosa* unter den gramnegativen Mikroorganismen. Bei chronischen Endophthalmitiden variiert das Erregerspektrum, wobei *P. acnes*, Diphtheroide, KNS (*S. epidermidis*) und Pilze häufiger nachgewiesen werden (Tabelle 2). (Die meisten exogenen durch Pilze verursachten Endophthalmitiden nach Kataraktextraktion sind auf Fadenpilze zurückzuführen, besonders auf *Aspergillus* spp). Die Ätiologie der postoperativen Endophthalmitis kann je nach geographischer Region variieren, wie in Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 1. Häufige Mikroorganismen bei postoperativer Endophthalmitis

Prävalenz (%)*	Bakterienspezies
33-77%	KNS (Koagulasenegative Staphylokokken)
10-21%	<i>Staphylococcus aureus</i>
9-19%	BHS (β -hämolytische Streptokokken), <i>S. pneumoniae</i> , δ -hämolytische Streptokokken einschließlich <i>S. mitis</i> und <i>S. salivarius</i>
6-22%	Gramnegative Bakterien einschließlich <i>P. aeruginosa</i>
Bis zu 8%	Pilze (<i>Candida</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Fusarium</i> sp.)

* Die häufig zitierte Prävalenz kann je nach geographischer Region variieren

Tabelle 2. Häufige an der chronischen oder verzögerten (sackförmigen) postoperativen Endophthalmitis beteiligte Mikroorganismen

<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium</i> spp
<i>S. epidermidis</i> (S) Sensibel
Pilze

ERREGERSPEKTRUM DER ENDOPHTHALMITIS IN DER ESCRS-STUDIE

Die in den vier Behandlungsgruppen der ESCRS-Studie nachgewiesenen Mikroorganismen sind in Tabelle 3 ersichtlich. In Übereinstimmung mit den meisten Berichten dominierten grampositive Mikroben, darunter Spezies der koagulasenegativen Staphylokokken (KNS), Streptokokken und auch anderer Staphylokokken. Besonders in Gruppe A, der Gruppe *ohne* intrakamerales Cefuroxim (die standardmäßig präoperativ nur

Povidon-Iod und postoperativ Levofloxacin tropfen ab dem Tag nach dem Eingriff erhielten), kann eine relativ hohe Inzidenz von *Streptococcus* spp. beobachtet werden. Diese Stämme sind häufig von hoher Virulenz, bilden Exotoxine und gehen einher mit einem schlechten Visus-Ergebnis. Sie stellen eine wichtige Erregergruppe dar, die bei der Auswahl eines Antibiotikaregimes zur Prophylaxe berücksichtigt werden muss. (In den Endophthalmitisfällen der ESCRS wurden keine gramnegativen Organismen nachgewiesen).

Tabelle 3. Bakterienisolate in den Gruppen der ESCRS-Studie¹

<p>Gruppe A Placebovehikel-Tropfen x 5* Keine intrakamerale Injektion</p> <p>2 Streptococcus pneumoniae 1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus suis 1 Streptococcus mitis, Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes 3 Staphylococcus epidermidis† 1 Propionibacterium acnes †Eine entfernt für die PP-Analyse</p>	<p>Gruppe B Placebovehikel-Tropfen x 5* Intrakamerale Cefuroxim-Injektion</p> <p>2 Staphylococcus epidermidis</p>
<p>Gruppe C Levofloxacin-Tropfen 0,5% x 5* Keine intrakamerale Injektion</p> <p>1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus sanguinis 1 Streptococcus oralis 1 Staphylococcus aureus 2 Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus hominis/haemolyticus</p>	<p>Gruppe D Levofloxacin-Tropfen 0,5% x 5* Intrakamerale Cefuroxim-Injektion</p> <p>1 Staphylococcus warneri</p>

* Ein Tropfen 1 Stunde vor der Operation, 1 Tropfen eine halbe Stunde vor der Operation, 1 Tropfen unmittelbar nach der Operation, 1 Tropfen 5 Minuten später und 1 Tropfen weitere 5 Minuten später. Alle Gruppen erhielten vor der Operation Povidon-Iod 5% (Betadine) und erhielten von Tag 1 bis 6 nach der Operation 4 Mal täglich Levofloxacin 0,5% Augentropfen.

ERREGERSPEKTRUM DER ENDOPHTHALMITIS: JÜNGSTE BERICHTE

Die am häufigsten bei postoperativer Endophthalmitis nachgewiesenen Mikroorganismen sind je nach geographischer Region verschieden, wie später noch mehr im Detail diskutiert wird. Ein aktueller Bericht aus Nordkalifornien² zeigt jedoch einen interessanten Vergleich hinsichtlich der bakteriellen Ätiologie und auch anderen Ergebnissen mit der ESCRS-Studie, die in Europa durchgeführt wurde. Tabelle 4 zeigt dass *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. in beiden Studien mit vergleichbaren Inzidenzraten dominierten.

In Schweden, wo die intrakamerale Gabe von Cefuroxim umfassend praktiziert wird, verfolgt das schwedische Kataraktregister routinemäßig das in Fällen postoperativer Endophthalmitis nachgewiesene Erregerspektrum. Der aktuelle Bericht von Friling und Kollegen³ zeigt Ergebnisse über sechs Jahre, wie in Tabelle 5 zu sehen.

Hier mag der routinemäßige Einsatz von intrakameralem Cefuroxim zu einer Verlagerung der Dominanz nachgewiesener Spezies bei Endophthalmitiden geführt haben, wie in den großen schwedischen Fallserien berichtet. Eine Verlagerung der Dominanz kann zu einer veränderten klinischen Manifestation führen und Anpassungen im Management erforderlich machen. Eine sorgfältige Analyse dieser Daten zeigt, dass die absolute Inzidenz von Enterokokken-Infektionen im Laufe der Jahre sehr wahrscheinlich nicht gestiegen ist, jedoch nur im Verhältnis zu den relativ niedrigen Infektionsraten, die man heute bei KNS und anderen häufigeren Mikroorganismen sieht.

Tabelle 4. Vergleich der in den Studien von ESCRS und Shorstein nachgewiesenen Mikroorganismen

	ESCRS ¹	SHORSTEIN et al. ²
Staphylococcus		
Intrak. Antibiotikum	3/8000	0/3653
KEIN intrak. Antibiotikum	8/8000	5/3653
Streptococcus		
Intrak. Antibiotikum	0/8000	0/3653
KEIN intrak. Antibiotikum	8/8000	5/3653

Tabelle 5. In Endophthalmitis-Isolaten nachgewiesene Mikroorganismen, schwedische nationale Studie

Spezies	(n)	(%)
Enterococci	42	31%
KNS	35	26%
Andere Streptokokken	9	7%
Andere grampositive	8	6%
Pseudomonas Spezies	10	7%
Enterobakterienspezies	7	5%
Andere gramnegative	2	1%
Kultur +, keine Angabe zu Spezies	2	1%
Kein Wachstum	17	13%
Keine Kultur angelegt	3	2%
Gesamt	135	100%

Nach Friling et al. 2013

ERREGERSPEKTRUM BEI ENDOPHTHALMITIS IN VERSCHIEDENEN REGIONEN

Das Erregerspektrum bei der Endophthalmitis nach Kataraktextraktion zeigt große geographische Unterschiede, wie in den in Tabelle 6 dargestellten Fallserien zu sehen ist. In Ländern wie Indien und China kann der Anteil an gramnegativen

und Fällen mit Pilzbeteiligung viel höher liegen [Anand 2000] als in Europa und den USA, wohingegen ein höherer Prozentsatz an Streptokokkeninfektionen in Europa im Vergleich zu den USA berichtet wird. (Die in den EVS angegebene niedrigere Rate an Streptokokkeninfektionen könnte darauf zurückzuführen sein, dass viele der schwersten Fälle ausgeschlossen wurden. Weiter hierzu siehe unten).

Tabelle 6. Ätiologie (%) der postoperativen Endophthalmitis in verschiedenen Regionen

MIKROBEN	EVS ¹	GB ²	NIEDERLANDE ³	INDIEN ⁴	INDIEN ⁵	CHINA ⁶
GRAMPOSITIVE		93,4			53,1	73,9
KNS	70	62,3	53,6	18,6	33,3	45,5
S. AUREUS	10	4,9	12	11,4		12,4
STREPTOCOCCUS SPP.	9	19,6	19	2,9	10,3	6,2
ENTEROCOCCUS SPP.	2	3,3	1,8	1,4		7,2
ANDERE GRAMPOSITIVE	3	3,3	5,2	10		2,6
GRAMNEGATIVE	6	6,6	6	42	26,2	13,4
PILZE	-	-	-	7,1	16,7	12,7

Zu beachten ist das Auftreten polymikrobieller Kulturen, die nicht separat nachgewiesen werden.

1 Nach Han et al. 1996.
 2 Nach Mollan et al. 2007.
 3 Nach Pijl et al. 2010.
 4 Nach Jambulingam et al. 2010.
 5 Nach Kunimoto et al. 1999. "Grampositive" beinhaltet 46,8% Kokken und 6,3% Bazillen.
 KNS als *S. epidermidis* spezifiziert. *Ps. aeruginosa* machte 19,8% der "gramnegativen" Mikroben aus.
 6 Nach Sheng et al. 2011.

METHICILLINRESISTENTER S. AUREUS (MRSA) UND S. EPIDERMIDIS (MRSE) SOWIE ZUNEHMENDE RESISTENZ GEGEN HÄUFIG EINGESETZTE TOPISCHE ANTIBIOTIKA

Das Thema möglicher Infektionen durch MRSA und MRSE erlangt zunehmend Aufmerksamkeit, da mehr dieser resistenten Stämme in Endophthalmitis-Isolaten weltweit auftauchen. 2010 haben Major und Kollegen des Bascom Palmer Eye Institute, USA, berichtet, dass in einer retrospektiven Fallserie im Zeitraum vom 1. Januar 1995 bis 1. Januar 2008 in 41% von 32 durch *Staphylococcus aureus* verursachten Endophthalmitiden (nach verschiedenen Augenoperationen) MRSA entdeckt wurde. Interessanterweise zeigten MRSA-Isolate eine 62%ige Resistenzrate gegenüber der vierten Generation der Fluoroquinolone Moxifloxacin und Gatifloxacin [s. Abb. 1, Major et al, AJO 2010]. Bei dieser Fallserie wie auch in dem Ocular TRUST-Bericht war MRSA hoch anfällig für Trimethoprim, aber nur wenig anfällig für Fluoroquinolone und andere Wirkstoffe. In dem Bericht von Ocular TRUST waren nur 15,2% der MRSA-Isolate anfällig für die getesteten Fluoroquinolone.

Die berichtete MRSA/E-Inzidenz bei Augeninfektionen variiert je nach geografischer Region und eine Reihe aktueller Berichte aus Asien geben einen relativ hohen Prozentsatz in Konjunktiva-Proben an. Der Leser möge ein wachsames Auge auf Tendenzen einer lokalen bakteriellen Anfälligkeit/Resistenz haben. Die nachstehende Karte zeigt den Prozentsatz der in den teilnehmenden Ländern in Europa nachgewiesenen methicillinresistenten *Staphylococcus aureus*-Isolaten. (Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Resistenzraten während der Dauer der ESCRS-Studie verändert haben oder höher ausgefallen sein könnten in Bezug auf die durchgeführten Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung).

In der ESCRS-Studie traten jedoch keine MRSA-assoziierten Endophthalmitiden auf. (Risikopatienten wie Patienten in Altenheimen wurden von der Studie ausgeschlossen)⁴. Erwähnenswert ist, dass alle Streptokokken-Isolate resistent gegen Gentamicin waren, ganz im Einklang mit der schlechten Wirkung dieses Wirkstoffs gegen *Streptococcus* spp. In der Studie von Shorstein und Kollegen² wurde nur ein Fall von MRSA nachgewiesen, der 2008 bei einem Patienten auftrat, der kein intrakamerales Antibiotikum, aber postoperativ Tobramycintropfen erhalten hatte.

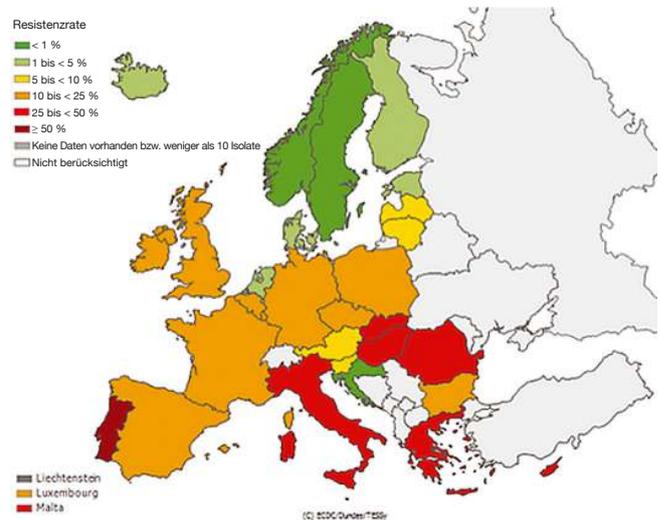
In der ESCRS-Studie wurde 3 Stämme von *S. epidermidis* nachgewiesen, die als resistent gegen Oxacillin galten (Resistenz definiert mit MHKs von 0,75 und 1 mcg/ml). Zwei dieser Stämme wurden auch als resistent gegen Cefuroxim eingestuft (mit MHKs von 1,5 und 3 mcg/ml; die BSAC und DIN Breakpoints lagen jedoch ≤ 4 mcg/ml und der CLSI-Breakpoint ≤ 8 mcg/ml).

Diese Berichte betonen die Notwendigkeit lokaler Empfindlichkeitsuntersuchungen und eines Verständnisses der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Grundlagen bakterieller Elimination, wie in Anhang II der vorliegenden Empfehlungen beschrieben. Zu den in Europa getroffenen Maßnahmen zur Eindämmung von MRSA-Infektionen kann ein Screening für Risikopatienten zählen, wie beispielsweise für Patienten im Krankenhaus und in Langzeitbetreuung, obwohl die meisten ambulanten Patienten nicht routinemäßig auf MRSA untersucht werden.

Das derzeitige Arzneimittel der Wahl zur Behandlung von MRSA/MRSE-Infektionen ist Vancomycin. Von seinem Einsatz zur Prophylaxe wird jedoch abgeraten. Vancomycin sollte dem therapeutischen Einsatz vorbehalten bleiben. Ist bekannt, dass ein Patient mit MRSA infiziert und eine Kataraktextraktion notwendig ist, wird in manchen Zentren intrakameral Vancomycin eingesetzt, was unter diesen Umständen gerechtfertigt erscheint. Obwohl weder Cefuroxim noch die Fluoroquinolone für die Therapie von MRSA/E indiziert ist, kann eine sehr hohe Anwendungskonzentration eine Wirkung gegen Stämme haben, die nach den Standardlabordefinitionen nicht als anfällig eingestuft sind, auch wenn keine solche Empfehlung vorliegt. (Siehe Anhang II zum Einblick in die Zeit-/Eliminationsprofile zur Eliminierung von Bakterien). Präoperative Antisepsis der Augenoberfläche mit PVI

(oder Chlorhexidin), wie nachstehend erörtert, ist ein wesentliches Element der Prophylaxe. Povidon-Iod zeigt eine Wirkung gegen MRSA/E, obwohl die berichteten Zeit-/Konzentrations-/Eliminationskurven variieren.

Abbildung 1.



Anteil der methicillinresistenten *S. aureus* (MRSA)-Isolaten in Europa in 2011
Von der ECDC-Datenbank vervielfältigt

5 INZIDENZ DER ENDOPHTHALMITIS NACH KATARAKTEXTRAKTION

Die Zahl der Endophthalmitiden heute ist in Ländern, in denen die intrakamerale Injektion als Routineverfahren zur Prophylaxe nach der Kataraktextraktion angenommen wurden, stark gesunken. Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse aus der ESCRS-Studie 2007 und ersten Berichten aus Schweden setzten die meisten Zentren intrakamerale Cefuroxim ein.

Tabelle 7 zeigt den auffallenden Rückgang an dokumentierten postoperativen Endophthalmitiden in den letzten Jahren von knapp 0,3% - 1,2% vor der Einführung von intrakameralem Cefuroxim auf

Raten von nur 0,014 - 0,08% nach Einführung von intrakameralem Cefuroxim zu Operationsende - insgesamt ein etwa 7 bis 28facher Rückgang der postoperativen Endophthalmitiden.

Die Ergebnisse aus drei Fallserien, in denen zu Ende der Kataraktextraktion intrakameral Cefazolin injiziert wurde, sind auch in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7. Dokumentierte Inzidenz (%), Anzahl der Patienten) der postoperativen Endophthalmitis mit/ohne Gabe von intrakameralem (IK) Cefuroxim

MIT IK CEFUROXIM	OHNE IK CEFUROXIM	LAND	REFERENZ (Anzahl der Patienten)
0,048	0,35 ^a	Schweden	Lundstrom, ⁵ 2007 - (225.000)
0,05	0,35	9 Länder ^b	ESCRS-Studie, ¹ 2007 - (16.000)
0,044 (2289) ^c	1,238 (2826) ^c	Frankreich	Barreau, ⁶ 2012 - (5115 insgesamt) ^c
0,08 (3971) ^d	0,55 (4219) ^d	Südafrika	Van der Merwe, ⁷ 2012 (8190 insgesamt) ^d
0,014 ^e	0,31 ^f	Vereinigte Staaten	Shorstein, ² 2013 (16.264) ^{e,f}
0,043 (7057) ^g	0,59 (6595) ^g	Spanien	Garcia-Saenz, ⁸ 2010 - (13.652 insgesamt) ^g
0,039 (12 868) ^h	0,59 (6595) ^h	Spanien	Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19.463) ^h
0,027 (455 054) ⁱ	0,39 ⁱ	Schweden	Friling, ³ 2013 (464.996)

a. In der Teilgruppe mit 11.000 Patienten ohne intrakamerale Cefuroxim.
b. Unter den Ländern waren Österreich, Belgien, Deutschland, Italien, Polen, Portugal, Spanien, Türkei, Großbritannien.
c. Nach intrak. Cefuroximgabe, 2006-2008, bei 2289 Patienten. Vor intrak. Cefuroximgabe, 2003-2006, bei 2826 Patienten.
d. Nach intrak. Cefuroximgabe, 2006-2009, bei 3971 Patienten. Vor intrak. Cefuroximgabe, 2003-2006, bei 4219 Patienten.
e. Zahlen für den Zeitraum, in dem bei allen Patienten Cefuroxim IK verwendet wurde, ausgenommen bei Verdacht einer Allergie, wo es durch Moxifloxacin IK oder Vancomycin IK ersetzt wurde.
f. Zahlen vor intrak. Cefuroximgabe
g. Nach intrak. Cefuroximgabe, 2005-2008, bei 7057 Patienten. Vor intrak. Cefuroximgabe, 1999-2005, bei 6595 Patienten.
h. Zahlen für 1999-Oktober 2005, vor intrak. Cefuroximgabe und für Oktober 2005-2012 nach Einleitung der intrak. Cefuroximgabe. Diese Fallserie erweitert die Patientendatenbank von Garcia Saenz 2010.
i. Gabe von Cefuroxim 1 mg in 455.054 Fällen (0,026%), Gabe von Moxifloxacin 0,2 mg in 6897 Fällen (0,029%). In etwa 4% der Fälle kombinierte Gabe von Cefuroxim 1 mg und Ampicillin 100 µg.

Tabelle 8. Dokumentierte Inzidenz (%), Anzahl der Patienten) der postoperative Endophthalmitis mit/ohne Gabe von intrakameralem Cefazolin

MIT IK CEFAZOLIN	OHNE IK CEFAZOLIN	LAND	REFERENZ (Anzahl der Patienten)
0,01 (20 638) ^a	0,064 (29 539) ^a	Singapur	Tan, 2012 (50 177)
0,05 (13 305) ^b	0,63 (11 696) ^b	Spanien	Romero-Aroca, 2012 (25 001)
0,047 (12 649) ^c	0,422 (5930) ^c	Spanien	Garat 2009 (18 579)

a. Von Juli 1999-Juni 2006 wurden zu Operationsende Cefazolin und andere Wirkstoffe subkonjunktival gegeben. Von Juli 2006 bis 30. Juni 2010 wurde umgestellt auf die intrakamerale Injektion von Cefazolin
b. Von Januar 1996-Dezember 2002 wurde kein intrakamerale Cefazolin verabreicht. Von Januar 2003-Dezember 2009 erhielten die Patienten zu Operationsende intrakameral Cefazolin 1 mg.
c. Von Januar 2002 - Dezember 2003 wurde kein intrakamerale Cefazolin verabreicht. Von Januar 2004-Dezember 2007 erhielten die Patienten zu Operationsende intrakameral Cefazolin 2,5 mg.

HISTORISCHER HINTERGRUND FÜR DIE ZAHL DER ENDOPHTHALMITIDEN

Die dokumentierten Hintergrundzahlen für postoperative Endophthalmitiden unterlagen in den letzten 50 Jahren Schwankungen bei gleichzeitigem Fortschritt der Operationsverfahren, wie beispielsweise ICCE ohne Naht bis zu ICCE mit Naht, von ECCE mit IOL und Nähten, Phakoemulsifikation, anfänglich mit Inzisionsvergrößerung zur Akkomodation starrer IOL, später dann Phakoemulsifikation mit kleiner Inzision IOL und andere Faktoren. Die Nutzung von und Verbesserung an chirurgischen Mikroskopen hat ebenfalls stark zu der Gesamtqualität des Operationsverfahren beigetragen.

Im frühen 20. Jahrhundert war die Inzidenz von Endophthalmitiden nach Kataraktextraktion ziemlich hoch - sie lag bei etwa 10%. Das Aufkommen der ECCE (extrakapsuläre Kataraktextraktion) unter Anwendung einer skleralen oder limbalen Inzision in Verbindung mit besserer Hygiene reduzierte diese Infektionsrate (c. 1970-1990) auf etwa 0,12% in Europa und 0,072% in den Vereinigten Staaten. In den zehn Jahren von 1990 - 2000 schwankten die dokumentierten Zahlen für Endophthalmitis beträchtlich und stiegen nach Einführung von Phakoemulsifikation und Clear-Cornea-Inzision (CCI) tatsächlich an. Einige retrospektive Studien gaben Raten zwischen 0,3 - 0,5% an.

In den letzten Jahren entstand eine Kontroverse über die Zahl der Endophthalmitiden in US-amerikanischen Operationszentren. Es war die Rede von Zahlen, die bereits so niedrig wie die in den europäischen Ländern erzielten Zahlen waren, die eine intrakamerale Injektion anwenden, vermutlich auf Grund ihres offensiveren Einsatzes perioperativer antibiotischer Tropfen an Stelle der intrakamerale Injektion. Diese Berichte

gaben jedoch nur einzelnen Fallserien oder Zentren wieder, sie waren retrospektiv und nicht populationsbasiert. Eine Analyse der postoperativen Endophthalmitis aus den USA Die Medicare-Datenbank von 2003-2004 zeigte, dass die Zahlen für Endophthalmitis je nach Land und Operationshäufigkeit pro Chirurg stark schwanken konnten. [Keay 2012]

In dem kürzlich vorgelegten US-Report² lag die "Hintergrundinzidenz"-Rate in dieser nordkalifornischen Region vor dem Einsatz intrakamerale Antibiotika nahe an der Rate der Kontrollgruppe A aus der ESCRS-Studie (knapp 0,35%), was darauf schließen lässt, dass diese Zahl näher an einer echten "Hintergrundinzidenz"-Rate liegt. Diese beiden Studien stimmen auch mit der schwedischen Studie⁵ überein, wonach Hintergrundinzidenzraten bei postoperativen Endophthalmitiden eng beieinanderlagen (0,31%, Shorstein; 0,35%, ESCRS-Studie Gruppe A; 0,35% Lundstrom Teilgruppe ohne intrak. Cefuroxim). Tabelle 7 und 8 zeigen die höheren Hintergrundinzidenzraten für Endophthalmitis, alle über 0,3%, vor Durchführung einer intrakamerale Injektion nach Kataraktextraktion.

Neuere Befunde tragen der Wirklichkeit Rechnung, dass die Zahlen für Endophthalmitis in verschiedenen Regionen der Welt, Operationszentren und Populationen tatsächlich variieren. Darüber hinaus wird jeder Chirurg damit konfrontiert, dass spezifische Risikofaktoren jeden Patienten beeinträchtigen und das Infektionsrisiko erhöhen können.

Jenseits von Europa und Nordamerika ist die Notwendigkeit, die postoperative Endophthalmitis anzugehen, wohl noch stringenter, da die Infektionsraten in Entwicklungsländern häufig höher und infizierende Mikroben schwerer zu behandeln sind.

REDUZIERTE ENDOPHTHALMITISZAHLEN NACH EINFÜHRUNG DER INTRAKAMERALEN ANTIBIOTISCHEN PROPHYLAXE

Noch wichtiger ist der inzwischen universelle Befund, dass wenn eine Prophylaxe mit einer intrakamerale Injektion von 1 mg Cefuroxim zu Ende der Kataraktoperation eingeleitet wird, der klinische Nutzen aus der Reduzierung der postoperativen Endophthalmitiszahlen ein Mehrfaches beträgt. Tabelle 7 und 8 zeigen den dramatischen Rückgang der Infektionsraten, nachdem die intrakamerale Antibiose zur Standardprophylaxe wurde.

Die jüngste Studie von Rodríguez-Caravaca und Kollegen⁹ aus Spanien, die näher auf die Studie von Garcia-Saenz in 2010 eingeht, zeigt, dass die Endophthalmitiszahlen von 0,59% auf 0,039% (5/12 868 Fälle) nach zusätzlicher Gabe intrakamerale Cefuroxims (Tabelle 7) fielen. In 6595 Fällen im Zeitraum von 1999 - Oktober 2005 lag die Zahl der Endophthalmitiden bei 0,59% (39/6595 Fällen), in denen das Prophylaxeregime PVI (oder Chlorhexidin), postoperatives Ofloxacin 0,3% und Dexamethason 0,1% Tropfen umfasste, sowie Gentamicin 20 mg subkonjunktival bei retrobulbärer Anästhesie. Im Zeitraum Oktober 2005 bis Dezember 2012 wurde das Regime um intrakamerale Cefuroxim 1 mg (bzw. Vancomycin bei allergischen Patienten) ergänzt. Im Anschluss daran fiel die Zahl der Endophthalmitiden um etwa das 15-Fache.

Die Aktualisierung des schwedischen Kataraktregisters (National Cataract Register)³ nennt eine Inzidenz von 0,029% in 464 996 Kataraktoperationen über einen Zeitraum von sechs Jahren und zeigt ebenfalls, dass die zusätzliche Gabe topischer antibiotischer Tropfen als Prophylaxe keinen eindeutigen klinischen Vorteil über die intrakamerale Antibiose davontrug.

Studie von Shorstein und Kollegen (Vereinigte Staaten) 2013

Eine aktuelle und interessante Studie aus den Vereinigten Staaten² stellt Daten eines nordkalifornischen Zentrums vor, die einen Vergleich mit den Ergebnissen der ESCRS-Studie in Europa erlauben.

Die US-Studie untersuchte die Zahl der Endophthalmitiden aus drei Zeiträumen, die eine allmähliche Zunahme im Gebrauch von intrak. Cefuroxim verzeichneten (Tabelle 9): vor September 2007, keine intrakamerale Injektion; September 2007 - Dezember 2009, Gabe von 1 mg Cefuroxim, außer bei Hinterkapselruptur oder bei Verdacht auf Penicillin-/Cephalosporin-Allergie; Januar 2010 - Dezember 2011, Verabreichung von intrakameralem Antibiotikum in alle Augen, auch in solchen mit Hinterkapselruptur und mit Verdacht auf Penicillin-/Cephalosporin-Allergie (in diesen Fällen von Allergie wurde Moxifloxacin oder Vancomycin verwendet).

Tabelle 9. Rückläufige Zahlen der Endophthalmitiden bei zunehmendem Einsatz von intrakameralen Antibiotika

Verringerte Zahlen postoperativer Endophthalmitiden nach Einführung von intrakameralen Antibiotika in einer Augenabteilung in Nordkalifornien		
Zahl der Endophthalmitiden		
2007	Vor intrak. Cefuroxim	0,31%
2007-2009	Ausschluss Allergie/HKR	0,143% 2,2x
2010-2011	Alle Patienten	0,014% 10,2x
<i>Nach dem Literaturverweise²</i>		

Insgesamt gingen die Zahlen der Endophthalmitiden - ab dem Zeitraum vor der intrak. Injektion bis zum Zeitraum, ab dem alle Patienten die intrak. Injektionen erhielten - von 0,31% auf 0,014% zurück, ein Rückgang um insgesamt das 22-Fache! (Diese Studie unterstreicht auch die Wirksamkeit des intrakameralen Cefuroxims bei Hinterkapselrupturen). Diese Ergebnisse unterstützen in hohem Maße die Ergebnisse der ECRS-Studie hinsichtlich der intrakameralen Injektion, insbesondere da die Anwendung topischer antibiotischer Tropfen in dieser US-Studie nicht beschränkt war.

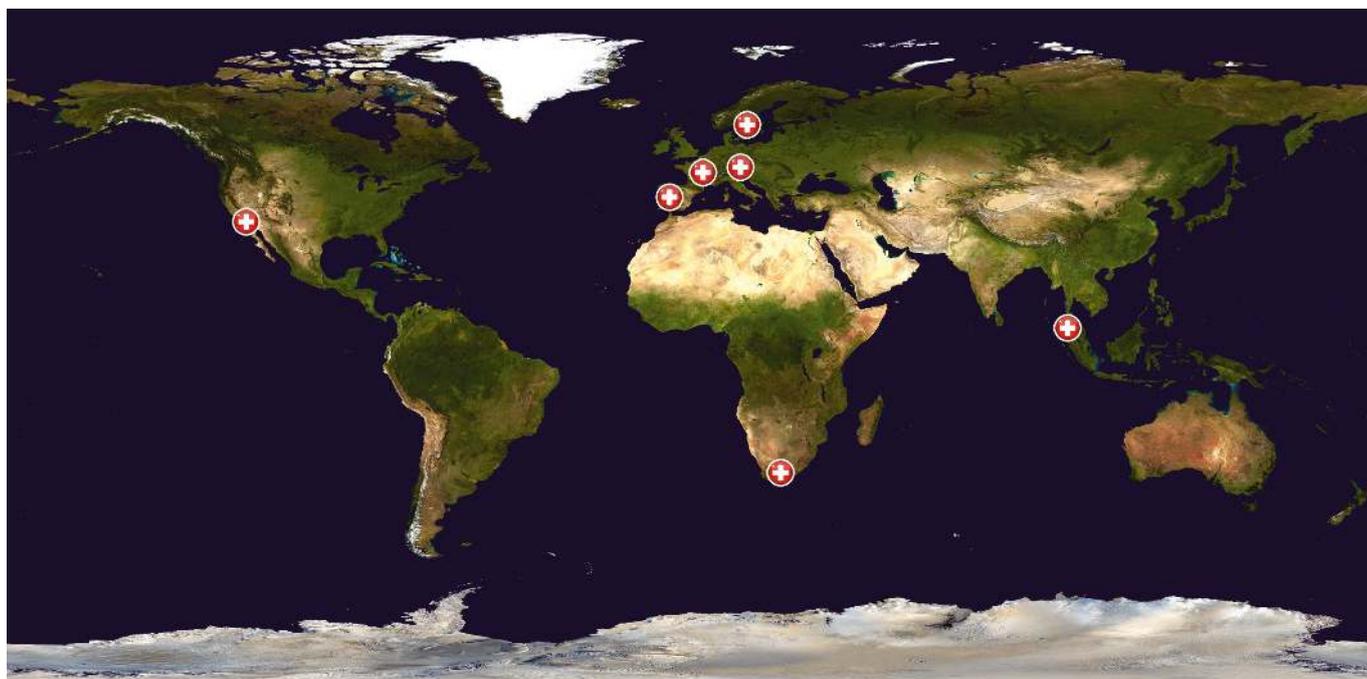
Eine aktuelle Studie aus Singapur, bei der anstatt Cefuroxim Cefazolin eingesetzt wurde, unterstützt ebenfalls die intrakamerale Injektion. Tan und Kollegen (2012) (Tabelle 8) werteten die

Zahlen der postoperativen Endophthalmitiden vor und nach der Einführung von intrakameralem Cefazolin zu Operationsende aus. Die Prophylaxe in vorangegangenen Zeiträumen bestand aus der subkonjunktivalen Gabe von Cefazolin, Gentamicin, Dexamethason. Die subkonjunktivale Gabe von Cefazolin wurde dann auf die intrakamerale Injektion von Cefazolin umgestellt, wobei die anderen Maßnahmen ähnlich ausfielen. Die Zahlen der Endophthalmitiden vor intrak. Cefazolin lagen bei 0,064% (29 539 Patienten), fielen jedoch auf 0,01% (20 638 Patienten), nachdem die Prophylaxeregimes um intrakamerales Cefazolin ergänzt wurden - eine etwa 6fache Reduzierung der Zahlen der Endophthalmitiden.

Auch Romero-Aroca⁹ beschreibt die Resultate, bevor und nachdem eine intrakamerale Cefazolin-Injektion routinemäßig zu Ende der Kataraktoperation verabreicht wurde. Nach Einführung der intrakameralen Injektion (vor der ESCRS-Studie) fielen die Zahlen für postoperative Endophthalmitiden um etwa das 12-Fache (Tabelle 8). Garat (2009) berichtete von einem nahezu 9fachen Rückgang bei postoperativen Endophthalmitiden, als intrakamerales Cefazolin im Anschluss an die Phakoemulsifikation eingeführt wurde.

Diese jüngsten Neuzugänge aus der ganzen Welt zur Literatur (Abbildung 2) unterstützen die grundlegenden Ergebnisse der ESCRS-Studie über die Prophylaxe der Endophthalmitis und den klinischen Nutzen der intrakameralen Cefuroximinjektion.

Abbildung 2. Dokumentierte Fallserien mit Durchführung einer intrakameralen antibiotischen Prophylaxe



6 DIE ENDOPHTHALMITIS-VITREKTOMIE-STUDIE (EVS)

Ein wichtiger Hintergrund für die ESCRS-Studie war die in den USA von 1990-1995 durchgeführte und von Bernard Doft MD geleitete Endophthalmitis-Vitrektomie-Studie¹⁰ (EVS) mit Unterstützung des National Eye Institute (NEI). Das Ziel der Studie war es, die Rolle der erstmaligen pars plana-Vitrektomie bei dem Management postoperativer bakteriell bedingter Endophthalmitis zu untersuchen, die Rolle intravenöser Antibiotika im Rahmen des Managements sowie die prädiktiven Faktoren neben der Behandlung für die Ergebnisse bei der postoperativen bakteriellen Endophthalmitis festzustellen.

In der Studie wurden Patienten, die eine akute Endophthalmitis nach der Kataraktoperation entwickelten, auf intravitreale Antibiotika und auf eine von 4 Behandlungsgruppen in einem 2x2-faktoriellen Studiendesign randomisiert, um die Rolle der Vitrektomie und intravenösen Antibiotika wie folgt zu untersuchen:

- 1) Vitrektomie + intravenöses Antibiotikum
- 2) Vitrektomie, kein intravenöses Antibiotikum
- 3) TAP-Biopsie + intravenöses Antibiotikum
- 4) TAP-Biopsie, kein intravenöses Antibiotikum

Vitrektomie: Die Ergebnisse für Sehschärfe und Klarheit der Media nach 9 Monaten waren für die Vitrektomie wie folgt:

- Patienten, deren Sehschärfe bei der Vorstellung bei "Handbewegung" oder besser lag, zeigten keinerlei Nutzen aus der unmittelbaren Vitrektomie, aber
- Patienten, deren Sehschärfe bei der Vorstellung nur auf die Wahrnehmung Licht VA beschränkt war, hatten einen beträchtlichen Nutzen aus der unmittelbaren Vitrektomie mit:
 - einer um das 3-Fache größeren Häufigkeit, eine 20/40 Sehschärfe oder besser zu erreichen

- einer um das Doppelte größeren Häufigkeit, 20/100 oder besser zu erreichen
- einer Halbierung der Häufigkeit eines schweren Sehverlusts auf < 5/200.

Intravenöses Antibiotikum: Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen der endgültigen Sehschärfe oder der Klarheit der Media zwischen den Patienten mit oder ohne systemische Antibiotikagabe.

Die Studie schlussfolgerte, dass Patienten, die sich mit einer Sehschärfe von "Handbewegung" oder besser vorstellten, mit TAP oder Biopsie behandelt werden können. Patienten, deren Sehschärfe nur die Wahrnehmung von Licht gestattete, sollten für eine unmittelbare PPV (pars plana Vitrektomie) vorgesehen werden. Intravenöse Antibiotika hatten keinen erwiesenen Nutzen. Die Ergebnisse der EVS-Studie werden an dieser Stelle zwecks historischer Perspektive vorgestellt (stellen jedoch unter Umständen nicht die aktuelle klinische Praxis dar).

Die EVS schloss die schwersten Fälle (solche, die bei der Vorstellung kein Licht wahrnahmen oder bei denen die Klarheit der Media als ungenügend für die Durchführung einer sicheren Vitrektomie eingestuft wurde) aus. Von den 855 Patienten, die sich innerhalb von 6 Wochen mit Endophthalmitis vorstellten, erfüllten 510 die Eignungskriterien und 420 wurden schließlich aufgenommen. Möglicherweise haben sich dadurch die Ergebnisse zu einem günstigeren Resultat hin verlagert.

Während dies die Ergebnisse aus der 1995 EVS-Studie waren, spiegeln die aus der Studie gezogenen Schlussfolgerungen nicht unbedingt die aktuellen ESCRS-Empfehlungen wider. Aspekte dieser Studie und die mögliche Rolle von systemisch verabreichten Antibiotika werden im Folgenden erörtert.

7 ESCRS-STUDIE ÜBER DIE PROPHYLAXE VON ENDOPHTHALMITIS NACH KATARAKTEXTRAKTION

In der Literatur sind nur begrenzt Daten vorhanden, anhand derer die Kliniker rationale und informierte Entscheidungen über die Wahl der Prophylaxe bei Kataraktoperationen treffen können. Da zur Erstellung von prospektiven, randomisierten klinischen Studien eine enorme Anzahl von Patienten benötigt wird, werden wahrscheinlich wenige solche Studien durchgeführt. Nur eine Studie hat sich dieser Herausforderung gestellt und statistisch signifikante Resultate geliefert, die den Wert einer einzigen Intervention klar definieren - die intrakamerale Injektion.

Die ESCRS-Studie über die Prophylaxe der postoperativen Endophthalmitis nach einer Kataraktoperation stellte 2007 Ergebnisse vor, die Zahlen der Endophthalmitiden von vier Studiengruppen beschrieben und die Wirkung von vier perioperativen Prophylaxeregimes auswertete¹. Die Studie war hauptsächlich darauf ausgelegt, die Antwort auf eine fundamentale Frage zu finden - verhindern perioperative Antibiotika eine Endophthalmitis und falls ja, wie sollten sie dann verabreicht werden (d. h. intrakameral, topisch)? Die Studie trug auch dazu bei,

eine Hintergrundinzidenzrate der postoperativen Endophthalmitis in den teilnehmenden europäischen Ländern zu erstellen.

STUDIENAUFBAU DER ESCRS-STUDIE

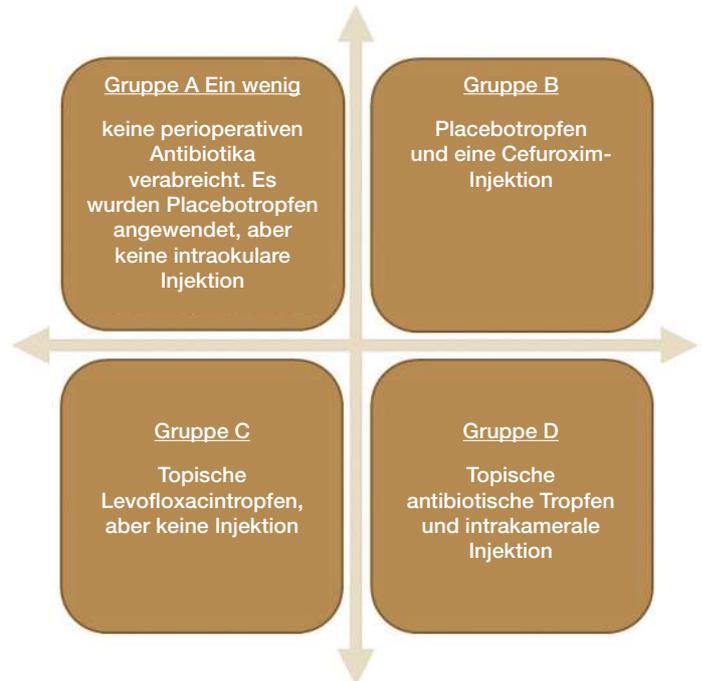
Die ESCRS-Studie wertete den Effekt einer intrakamerale Injektion von Cefuroxim 1 mg zu Operationsende aus und verglich die Zahl der postoperativen Endophthalmitiden mit anderen Studiengruppen, darunter die Gruppe mit perioperativen antibiotischen Tropfen und die Kontrollgruppe. Die Studiengruppen sind in der gegenüberliegenden Tabelle 10 dargestellt. Die mit über 16.000 Patienten in 23 medizinischen Zentren in 9 europäischen Ländern durchgeführte ESCRS-Studie konnte die prophylaktische Wirkung von vier Interventionen im Rahmen eines 2x2-faktoriellen Studienaufbaus in prospektiver, randomisierter Form einschätzen. Aus ethischen Gründen gab es keine intrakamerale Placebo-Injektion. Die Verabreichung von topischen antibiotischen Tropfen (Levofloxacin) erfolgte jedoch maskiert.

Alle 4 Studiengruppen erhielten präoperativ standardmäßig PVI (Povidon-Iod) sowie 6 Tage lang postoperativ vier Mal täglich (QID) topische Levofloxacin-Tropfen. Die Gruppe (Gruppe A), die nur diese Basisbehandlungen erhielt, wurde als "Kontrollgruppe" eingestuft, da es ethische Grundsätze geboten, dass dies mehr eine "Mindestbehandlungsgruppe" als eine absolute Kontrollgruppe sein sollte. Die Variablen waren 1) die intrakamerale Injektion von 1 mg Cefuroxim zu Operationsende und 2) die Verabreichung eines impulsartigen Dosisregimes von 3 Tropfen Levofloxacin mit jeweils 5 Minuten Abstand zwischen jedem Tropfen, ebenfalls zu Operationsende gegeben sowie mit zwei präoperativ gegebenen Tropfen im Abstand von 30 Minuten (30 und 60 Minuten vor der Operation). Der Studienaufbau gestattete Quervergleiche der 4 Studiengruppen.

Der Endpunkt der Studie war die infektiöse Endophthalmitis, bewiesen oder vermutet. Für Labortests wurden Proben aus der Vorderkammer und dem Glaskörperraum für Gram-Färbung, Kultur und PCR (Polymerasekettenreaktion) entnommen. Fiel einer der 3 Labortests positiv aus, wurde der Patient mit nachgewiesener infektiöser Endophthalmitis eingestuft.

Die ESCRS-Studie ergänzte die herkömmlichen Labormethoden Gram-Färbung und mikrobiologische Kultur um die PCR, um bei postoperativen Endophthalmitiden die Verursacher-Organismen nachzuweisen. Proben von 24 Ophthalmologiestationen wurden an 9 Mikrobiologielabore und 2 europäische molekularbiologische Labore geschickt (Regensburg, Deutschland und Alicante, Spanien). Von den 29 Fällen mit Verdacht auf Endophthalmitis aus 16 603 Patienten wurde in 20 Fällen mit der einen oder anderen Testmethode eine infektiöse Endophthalmitis nachgewiesen. Davon testeten 14/20 positiv auf Kultur und alle außer einem

Tabelle 10. ESCRS-Studie 2x2-faktorieller Studienaufbau



positiv auf PCR. Die verbliebenen 6/20 testeten positiv auf PCR, aber negativ auf Gram-Färbung oder Kultur. Neun der 29 Patienten testeten negativ mit allen Testmethoden.

ERGEBNISSE DER ESCRS-STUDIE

Die ESCRS-Studie fand heraus, dass das Risiko einer Infektion mit postoperativer Endophthalmitis signifikant verringert wurde, etwa um das 5-Fache, durch die intrakamerale Injektion von 1 mg Cefuroxim zu Operationsende ($p=0,001$ bei Verdacht auf Endophthalmitis; $p=0,005$ bei nachgewiesener Endophthalmitis). Von den 4 ESCRS-Studiengruppen wurde die niedrigste Inzidenzrate in Gruppe D beobachtet, bei der sowohl intrakamerale Cefuroxim als auch perioperatives topisches Levofloxacin eingesetzt wurden. Diese Rate betrug 0,049% bei Verdacht auf Endophthalmitis und 0,025% bei nachgewiesener Endophthalmitis. Die Zahlen für Endophthalmitis in den 4 Studiengruppen sind in Tabelle 11 dargestellt.

In der ESCRS-Studie traten fünf Fälle von Endophthalmitis in den mit Cefuroxim behandelten Gruppen auf. Darunter waren 3 Isolate mit koagulasenegativen Staphylokokken (KNS), die als Cefuroxim-resistent eingestuft waren (siehe Abschnitt Mikrobiologie oben). Bei der Subanalyse war der Nutzen von Cefuroxim gegen ursächliche Streptokokkenstämme größer als gegen KNS-Stämme, obwohl es einige additive Wirkungen zwischen Cefuroxim und topischen Levofloxacin-Tropfen gegeben haben mag.

Obwohl die Durchführung der Studie in verschiedenen Ländern Europas erfolgte, wurden in der ESCRS-Studie keine MRSA-Fälle und keine Endophthalmitiden infolge gramnegativer Organismen vorgefunden und

es traten keine Endophthalmitiden infolge Streptokokkenstämmen in den mit Cefuroxim behandelten Gruppen auf.

Eine wichtige Beobachtung bei diesen Resultaten war der prozentuale Anteil an Streptokokkeninfektionen, bei denen virulente Stämme dieser Organismen, die Exotoxine oder toxische Nebenprodukte absondern, besonders zerstörerisch auf das Augengewebe wirken. Dies geht aus Tabelle 12 hervor, wonach die Visus-Ergebnisse bei Fällen mit einer Staphylokokken-Infektion gegenüber Streptokokken-Infektionen verglichen werden. Eine Infektion infolge von Streptokokken setzte früher ein und führte zu einem schlechteren Visus-Ergebnis¹¹.

Neben den wesentlichen Erkenntnissen zum Wert der intrakameralen Injektion hat die Studie auch bestimmte Risikofaktoren ausgewertet. Die Durchführung einer CCI gegenüber der Skleraltunneltechnik wurde mit einer Risikoerhöhung einer postoperativen Endophthalmitis um den Faktor 5,88 in Verbindung gebracht, optisches Silikon-IOL-Material (im Vergleich zu Acryl) mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 3,13 und chirurgische Komplikationen mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 4,95. Die erfahreneren Chirurgen sowie Patienten männlichen Geschlechts wurden ebenfalls mit höheren Endophthalmitiszahlen in Verbindung gebracht.

Die Merkmale von Endophthalmitisfällen wurden in einer darauffolgenden Publikation beschrieben¹¹. Die Zeit bis zum ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen in den 29

Fällen von Endophthalmitis, die über alle Studiengruppen hinweg auftraten, wird in Tabelle 13 gezeigt. Es gab keine Fälle mit frühem Beginn der Endophthalmitis (1-3 Tage) in den ESCRS-Studiengruppen, die intrakamerales Cefuroxim erhielten. Von den 7 Fällen, die zwischen 4-7 Tagen auftraten, traten 5/7 in Studiengruppen auf, die kein intrakamerales Cefuroxim erhielten. Unter den Fällen, die sich zwischen 8-14 Tagen vorstellten, gab es einen nachgewiesenen Endophthalmitis-Fall in Gruppe B

(Zusammenhang von *S. epidermidis* und schlechter Wundheilung). Ein nicht nachgewiesener, mit Cefuroxim behandelter Fall wurde mit einer chirurgischen Komplikation in Verbindung gebracht. Zwei nachgewiesene Fälle mit verzögertem Beginn (>14 Tage) und zwei nicht nachgewiesene Fälle traten alle in Kontrollgruppe A auf, die kein intrakamerales Cefuroxim erhielt. Ein Vergleich der ESCRS- und EVS-Ergebnisse in dieser Hinsicht wird weiter im Abschnitt unten über die Diagnose der akuten Endophthalmitis erörtert.

Tabelle 11. Inzidenz der Endophthalmitis in den ESCRS-Studiengruppen¹

<p>Gruppe A</p> <p>Intent to Treat Anzahl der Patienten 4054</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,345 (95% KI, 0,119-0,579) Nachgewiesen: 0,247 (95% KI, 0,118-0,453)</p> <p>Per Protokoll Anzahl der Patienten 3990</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,326 (95% KI, 0,174-0,557) Nachgewiesen: 0,226 (95% KI, 0,103-0,428)</p>	<p>Gruppe B</p> <p>Intent to Treat Anzahl der Patienten 4056</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,074 (95% KI, 0,015-0,216) Nachgewiesen: 0,049 (95% KI, 0,006-0,178)</p> <p>Per Protokoll Anzahl der Patienten 3997</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,075 (95% KI, 0,016-0,219) Nachgewiesen: 0,050 (95% KI, 0,006-0,181)</p>
<p>Gruppe C</p> <p>Intent to Treat Anzahl der Patienten 4049</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,247 (95% KI, 0,119-0,454) Nachgewiesen: 0,173 (95% KI, 0,070-0,356)</p> <p>Per Protokoll Anzahl der Patienten 3984</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,251 (95% KI, 0,120-0,461) Nachgewiesen: 0,176 (95% KI, 0,071-0,362)</p>	<p>Gruppe D</p> <p>Intent to Treat Anzahl der Patienten 4052</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,049 (95% KI, 0,006-0,178) Nachgewiesen: 0,025 (95% KI, 0,001-0,137)</p> <p>Per Protokoll Anzahl der Patienten</p> <p>Inzidenzraten (%) Insgesamt: 0,050 (95% KI, 0,006-0,181) Nachgewiesen: 0,025 (95% KI, 0,001-0,139)</p>

Die Behandlungen der Studiengruppe sind in Tabelle 3 beschrieben

Tabelle 12. Visus-Ergebnisse in Bezug auf bakterielle Stämme in der ESCRS-Studie

<p>STAPHYLOKOKKENINFEKTIONEN</p> <p>Endgültiger Sehschärfenbereich in 11 Fällen: 6/6 - 6/24 (20/20 - 20/80) Keine Fälle von offizieller Blindheit, d. h.: 6/60 (20/200) oder darunter</p>
<p>STREPTOKOKKENINFEKTIONEN</p> <p>Endgültiger Sehschärfenbereich in 8 Fällen: Bereich 6/6 - keine Lichtwahrnehmung (NLP) 5 Fälle offizieller Blindheit Alle 5 Fälle infolge von Streptokokken Keiner der 5 Fälle hatte Cefuroxim erhalten</p>

Tabelle 13. Zeit bis zum ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen in 29 Fällen von Endophthalmitis (ESCRS-Studie)

TAGE BIS ZUM BEGINN	FÄLLE		
	Gesamt	Nachgewiesen	Nicht nachgewiesen
1 - 3	9	8	1
4 - 7	9	7	2
8 - 14	7	3	4
> 14	4	2	2

Nach Literaturverweis 11

8 ZUFUHR VON INTRAKAMERALEM CEFUROXIM ALS PROPHYLAXE DER POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS

Abbildung 2 auf Seite 9 zeigt die Anzahl der Zentren und Länder, die einen Nutzen von intrakameralem Cefuroxim als Routineprophylaxe während der Kataraktoperation nannten. Darüber hinaus bestätigen diese Berichte den dramatischen Rückgang der Zahlen von Endophthalmitiden, nachdem diese Vorgehensweise eingeführt wurde. Neben den Zentren in den 9 Ländern, die in die ESCRS-Studie eingeschlossen waren, geben Schweden, Frankreich, Südafrika, Singapur und eine Region in den Vereinigten Staaten den routinemäßigen Einsatz von intrakameralem Cefuroxim oder einem anderen Antibiotikum zu Ende der Kataraktoperation an.

Als Folge der Ergebnisse in Schweden verabreichen inzwischen schwedische Chirurgen routinemäßig eine intrakamerale Injektion von 1 mg Cefuroxim in 0,1 ml normaler Kochsalzlösung am Ende der Phakoemulsifikation. Die in Schweden entwickelte Technik^{12, 13}, hat inzwischen zu Daten von über 1 Million Patienten geführt^{3, 5}. Außerdem belegen retrospektive sowie prospektive Studien die Wirksamkeit der intrakameralen Cefuroxim-Injektion.

Eine aktuelle Studie¹⁴ führte eine Befragung zur Absorption der intrakameralen Cefuroximinjektion am Ende der Kataraktoperation in ganz Europa durch. Insgesamt nahmen 193 ophthalmologische

Chirurgen an der Befragung teil. 74% gaben an, dass sie immer oder in der Regel intrakamerale Antibiotika bei Kataraktoperationen verwenden. Das bedeutet einen deutlichen Anstieg von der Anwendungsrate von etwa 60%, die in der Befragung von ESCRS-Mitgliedern 2010 angegeben war [Leaming 2011] und von der Anwendungsrate von Cefuroxim von 55%, die für ophthalmologische Chirurgen in GB in 2009 genannt wurde [Gore 2009]. Die Zufuhr von intrakameralen Antibiotika unter den in den Vereinigten Staaten ansässigen ASCRS-Mitgliedern lag in derselben Befragung von Leaming 2010 zurück, knapp 23%, und war nicht wesentlich gegenüber den Daten aus 2007 angestiegen [Chang 2007]. Dennoch gaben etwa 82% der ASCRS-Befragten an, dass sie sehr wahrscheinlich intrakamerale Antibiotika verwenden würden, wenn sie im Handel erhältlich wären. Der am häufigsten zitierte Grund für die Nicht-Anwendung war einfach die fehlende Erhältlichkeit eines geeigneten Präparats im Handel.

Die von der American Academy of Ophthalmology 2011 herausgegebenen Empfehlungen zur bevorzugten Praxis besagen, dass "nur intrakamerale Antibiotika am Ende der Operation überschwellige Antibiotikakonzentrationen über einen längeren Zeitraum garantieren." (AAO)

CEFUROXIM

Cefuroxim zählt zur Klasse der Beta-Lactam-Antibiotika mit einer starken Wirkung gegen wichtige grampositive Bakterien, die häufig an postoperativen Endophthalmitiden beteiligt sind, wie zum Beispiel *Streptococcus* spp. und *Staphylococcus* spp. (mit Ausnahme von MRSA, MRSE und *Enterococcus faecalis*). Es wirkt, indem es die Synthese der Zellwand des Bakteriums hemmt, indem es an das PBP-Rezeptorprotein (Penicillin-bindendes Protein) bindet, was zur Zellysis des Bakteriums führt. Viele gramnegative Bakterien sind anfällig (mit Ausnahme von *Pseudomonas aeruginosa*).

Aprokam[®] wurde vor kurzem von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), dem europäischen Pendant zu der FDA, zugelassen und ist im Handel als Präparat erhältlich, das 50 mg Cefuroxim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und zur intrakameralen Injektion am Ende der Kataraktoperation enthält. Das Präparat wurde 2012 auf den Markt gebracht mit einer Indikation für die antibiotische Prophylaxe von postoperativen Endophthalmitiden nach Kataraktextraktion. Zum Zeitpunkt, da dies geschrieben wurde, war es in 16 europäischen Ländern erhältlich. Geplant ist das weitere Inverkehrbringen in 5 zusätzlichen Ländern im Jahr 2014. Das Glasfläschchen ist für die Einweg-Anwendung einer Injektionsdosis von 1 mg Cefuroxim in 0,1 ml Volumen vorgesehen.

Das Produktbeschreibung beschreibt die folgenden Breakpoints als epidemiologische Cut-off-Werte (ECOFF) für Cefuroxim:

- *Staphylococcus aureus*, ≤ 4 mcg/ml
- *Streptococcus pneumoniae*, ≤ 0,125 mcg/ml
- *Escherichia coli*, ≤ 8 mcg/ml

- *Proteus mirabilis*, ≤ 4 mcg/ml
- *Haemophilus influenzae*, ≤ 2 mcg/ml

Für Patienten, bei denen das Risiko einer Infektion mit resistenten Stämmen wie MRSA besteht, wird die Verwendung eines alternativen Wirkstoffs empfohlen. Das Rundschreiben zu Aprokam[®] (www.medicines.co.uk) nennt auch intrakamerale Cefuroximkonzentrationen von 2614 +/- 209 mg/l (10 Patienten) nach 30 Sekunden und 1027 +/- 43 mg/l (9 Patienten) 60 Minuten nach der Verabreichung des Arzneimittels¹² (anzumerken ist, dass mg/l äquivalent zu mcg/ml ist).

Als Cefuroxim vor Jahren ursprünglich zur intrakameralen Prophylaxe ausgesucht wurde, unterschied es sich in einer Reihe von Merkmalen von Cephalosporinen der "ersten Generation" wie Cefazolin. Als Cephalosporin der "zweiten Generation" erstreckte sich das Spektrum seiner antibakteriellen Wirkung auf eine Reihe von gramnegativen Mikroben, wobei sich die Wirkung den Cephalosporinen der ersten Generation als überlegen erwies.

In seiner Wirkung ist Cefuroxim bakterizid. Seine bakterienabtötende Wirkung hängt mit der Zeit zusammen, in der die Cefuroximkonzentrationen die mikrobiellen MHKs überschreiten. Die maximale Abtötungswirkung bei Cephalosporinen tritt beim 4-5-Fachen der MHK ein, sodass Cephalosporine auch als "konzentrationsabhängige" Wirkstoffe sowie als "zeitabhängige" Antibiotika gelten können. Weder Cefuroxim noch Cefazolin sind indiziert für MRSA/E oder *Enterococcus faecalis*. Die Anwendung bei Patienten mit einer Penicillinallergie wird in Abschnitt 15 dieser Empfehlungen erörtert. Cefuroxim, das mit Penicillin keine Seitenketten gemein hat, ist sicherer in der Anwendung bei Patienten mit Penicillinallergie als

andere Cephalosporine wie Cefazolin (weiter erörtert in Abschnitt 15 dieser Empfehlungen).

Falls Cefuroxim im Handel nicht erhältlich ist und eine spontane Zubereitung erforderlich ist, so sind nachstehend und in Anhang I Empfehlungen zur Zubereitungen aufgeführt. Bei der spontanen Zubereitung sollte Cefuroxim in einem zugelassenen parenteralen Präparat verwendet und auf eine Konzentration von 10 mg/ml mit steriler 0,9%iger normaler Kochsalzlösung verdünnt werden (um die Dosis von 1 mg/0,1 ml zur intrakamerale Injektion zu ergeben).

Nachdem man sich vergewissert hat, dass die Inzision wasserdicht ist, wird Cefuroxim zu Operationsende injiziert.

Hinweis: Die intrakamerale Anwendung von Antibiotika, einschließlich Cefuroxim, Vancomycin, Aminoglykosiden oder anderen ist möglicherweise von den Regulierungsbehörden nicht zugelassen und kann daher nach Ermessen des Chirurgen gegeben werden. Kliniker sollten länderspezifische Folgen hinsichtlich Haftung, medizinischer Versicherung und Erstattung kennen.

Andere intrakameral verwendete Antibiotika

Die Anwendung anderer Antibiotika durch intrakamerale Injektion wird ebenfalls in der Literatur beschrieben, aber einige davon weisen bestimmte Nachteile auf: Vancomycin ist hochwirksam gegen grampositive, aber im Wesentlichen unwirksam gegen gramnegative Bakterien. Dieses wichtige Antibiotikum sollte Fällen mit Resistenz gegen grampositive Stämme wie MRSA vorbehalten bleiben und nicht beiläufig oder als verbreitete Prophylaxe verwendet werden, obwohl die intrakamerale Anwendung bei MRSA-Trägern, bei denen eine Kataraktoperation notwendig ist, sinnvoll ist. Gentamicin wirkt gegen viele gramnegative Stämme, vor allem *Ps. aeruginosa*, und auch gegen manche Staphylokokken. Es wirkt jedoch nur schlecht gegen *P. acnes* und Streptokokken (wobei Letztere wichtige, virulente und toxinproduzierende Stämme bei den Endophthalmitis-Isolaten sind). Wo speziell benötigt, wird eine Kombinationstherapie eingesetzt. Empfehlungen zur Zubereitung vieler Wirkstoffe sind in Anhang I enthalten.

Die 2011 veröffentlichte ESCRS-Befragung [Leaming] zeigte, dass 66,3% der Befragten intrakamerale Antibiotika einsetzten. Davon verwendeten 80,3% Cefuroxim, 12,9% Vancomycin und 6,8% Moxifloxacin.

9 IN DER ESCRS-STUDIE FESTGESTELLTEN RISIKOFAKTOREN FÜR POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIDEN

Bestimmte Risikofaktoren erhöhen die Zahlen postoperativer Endophthalmitiden nach einer Kataraktoperation, obwohl diese auch schwer quantifizierbar sind und unter den dokumentierten Fallserien variieren. Die in der ESCRS-Studie festgestellten Risikofaktoren und Wahrscheinlichkeitsverhältnisse sind in Tabelle 14 ersichtlich.

A) CLEAR-CORNEA-INZISION UND POSTOPERATIVE ENDOPHTHALMITIS

Von dem Clear-Cornea-Inzisionsverfahren (CCI) wird historisch-bedingt angenommen, dass es zu einer erhöhten Inzidenz von Endophthalmitiden nach Phakoemulsifikation beigetragen hat und zwar infolge von postoperativen Veränderungen des Augeninnendrucks, was zu Ansaugen und einem nachfolgenden Einfließen von extraokulärer Flüssigkeit und Partikeln in die Vorderkammer führen kann. In einer großen Meta-Analyse haben Taban und Kollegen [Taban 2005] die CCI bei der Phakoemulsifikation im Zeitraum 1992 - 2003 als Risikofaktor ausgemacht, in dem man erhöhte Endophthalmitisraten von 0,189% festgestellt hat im Vergleich zu den nach Skleratunnelinzision beobachteten Raten von 0,074%.

Der Risikofaktor (CCI) wurde in der ESCRS-Studie prospektiv mit ähnlichen Resultaten untersucht. Bei Patienten, die eine CCI erhielten, war die Wahrscheinlichkeit, dass sie an Endophthalmitis erkrankten, 5,88 Mal höher als bei Patienten, die sich dem Skleratunnelverfahren unterzogen. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da nur zwei der teilnehmenden 24 Zentren routinemäßig Skleratunnelinzisionen durchführten und keines der anderen dieses Verfahren mehr als nur gelegentlich anwendete.

Ein wichtiger Faktor scheint dabei die Konstruktion des Tunnels zu sein. Mit einer CSI (corneo-scleral incision) ist der Tunnel quadratischer, während bei der CCI die Proportionen häufig die doppelte Breite im Vergleich zum Radius haben und daher mehr zum Klaffen neigen. Daher kann das mit der CCI in Verbindung gebrachte erhöhte Risiko durch Nähen der Cornea-Inzision reduziert werden [Masket 2005]. Aktuellere Forschungsarbeiten stellen diese Auffassung in Frage und merken an, dass eine gut konstruierte, ungenähte stufenförmige Inzision weniger Einfließen als eine genähte Inzision gestattet [May 2013]. Aber es könnte auch die Qualität der Nähte in Frage gestellt werden.

In einer umfassenden Überprüfung stellte Lündstrom 2006 fest, dass es keinen schlüssigen Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Clear-Cornea-Inzision und Endophthalmitis gibt. [Lündstrom 2006]. Daten des schwedischen National Cataract Register, das zwischen Januar 2002 und Dezember 2004 225 471 Kataraktextraktionen aufnahm, zeigte nur eine Tendenz für ein höheres Endophthalmitisrisiko bei der CCI⁵. Eine aktuellere Veröffentlichung des schwedischen National Cataract Register⁹

Tabelle 14. In der ESCRS-Studie festgestellten Risikofaktoren

Risikofaktor	Odds Ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis)
Intrakamerale Cefuroxim-Injektion - gegeben oder nicht gegeben	4,92
Clear Cornea (und Position) versus Skleratunnelinzision	5,88
Art des Wundschlusses - Naht oder nahtlos	kein Nachweis gefunden
Einsetzen eines IOL-Injektors oder einer Pinzette	Nicht als Risikofaktor beibehalten
Art des IOL-Materials	3,13
Diabetiker oder Nicht-Diabetiker	kein Nachweis gefunden
Immunsuppression oder nicht	kein Nachweis gefunden
Gerätesterilisation - Einweg vs. wiederverwendbar	kein Nachweis gefunden
Chirurgische Komplikationen	4,95

erwähnt CCI nicht als Risikofaktor für die Endophthalmitis. Die Verbesserung der Inzisionstechnik und die Verwendung von intrakameralen Cefuroxim als Prophylaxe kann zur Senkung dieses Risikos beitragen.

B) AUSWAHL DER INTRAOKULAREN LINSEN

In einer Reihe von Fällen zwischen 1994-2000 in Schweden beobachteten Wejde und Kollegen, dass Silikon IOLs mit einer höheren Rate an postoperativen Endophthalmitiden einhergingen im Vergleich zu heparinmodifizierten PMMA-IOLs [Wejde 2005]. Die ESCRS-Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei Patienten, die eine Silikon IOL erhielten, lag die Wahrscheinlichkeit, an der postoperativen Endophthalmitis zu erkranken 3,13 Mal so hoch wie bei Patienten, die eine IOL aus Acryl (oder anderem Material) erhielten. Sowohl die hydrophobe Eigenschaft von Silikon und Biofilme auf der Oberfläche der IOL können mit diesem Ergebnis zusammenhängen, wobei die Bildung eines Biofilms und das Persistieren von Mikroben ein Thema von aktuellem Interesse ist. Dagegen gibt es Studien, die im Vergleich zwischen IOLs aus Acryl und Silikon keinen Anstieg der Rate der Endophthalmitiden gezeigt haben [Nagaki 2003].

C) CHIRURGISCHE KOMPLIKATIONEN

Wie in anderen Studien wurden in der ESCRS-Studie die chirurgischen Komplikationen mit einer höheren Rate postoperativer Endophthalmitis in Verbindung gebracht, wobei sich das Risiko bei Auftreten chirurgischer Komplikationen um den Faktor 4,95 erhöhte. Während diese schwer quantifizierbar sein können, fand die aktuelle schwedische Studie heraus,³ dass die Kommunikation mit dem Glaskörper ein Risikofaktor war, der mit einem 3,65fachen erhöhten Anstieg der Raten der postoperativen Endophthalmitis einherging.

In früheren Studien wurde ein intraoperativer Kapseldefekt mit Verlust des Glaskörpers mit einem 14-17fachen Anstieg des Risikos für eine Endophthalmitis in Verbindung gebracht [Menikoff 1991, Wallin 2005].

10 PRAOPERATIVE ANTISEPSIS

A) POVIDON-IOD (PVI)

Die Literatur unterstützt die wesentliche Rolle von PVI zur okularen Oberflächenvorbereitung vor Kataraktextraktion mehr als jede andere Form der präoperativen Antiseptik. Topisches PVI als Form der Prophylaxe für Kataraktoperationen ist zum Versorgungsstandard geworden (Tabelle 15).

Eine zwingende Maßnahme zur Reduzierung von Bakterien im Wundbereich ist das Auftragen von Povidon-Iod 5-10% auf die Hornhaut, den Bindehautsack und das periokulare Gewebe für mindestens drei Minuten vor der Operation. Wo Povidon-Iod kontraindiziert ist (eine echte Allergie ist selten und eine Schilddrüsenüberfunktion ist nur eine relative Kontraindikation für diese einzelne Anwendung), kann man wässriges Chlorhexidin 0,05% anwenden.

Frühe Daten zeigten, dass nahezu 90% der Flora an der Augenoberfläche mit Anwendung von PVI reduziert wurde [Apt 1984]. In der Literatur wird weiterhin PVI als die primäre evidenzbasierte präoperative Intervention zur Reduzierung der Raten von postoperativen Endophthalmitiden unterstützt [Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013].

Prüfer haben den Einsatz unterschiedlicher PVI-Konzentrationen mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Möglicherweise besteht zunehmendes Interesse an dem Zeit-/Eliminationsprofil von PVI gegenüber Mikrobenstämmen, die aktuell aus Endophthalmitisfällen isoliert wurden. Die diesbezügliche Datenlage ist allerdings wenig ergiebig. Auf Grund des aktuellen Interesses an Varianten im PVI-Einsatz enthält die Bibliographie in diesen Richtlinien eine Reihe von Literaturverweisen zu diesem Thema.

Dennoch sollte keine vollständige Sterilisation der Augenoberfläche nur mit PVI allein oder durch Hinzunahme topischer antibiotischer Tropfen erwartet werden (wird unten erörtert). Trotz präoperativer Maßnahmen wird in der Literatur von bakterieller Kontamination des Kammerwassers im Bereich von 2 bis >40% bei einer großen Anzahl von Patienten berichtet.

Es ist wichtig, anzumerken, dass PVI auf Grund der Toxizität gegenüber Endothelzellen der Hornhaut nicht im Augeninneren verwendet oder in das Auge injiziert werden sollte.

B) PRAOPERATIVE TOPISCHE ANTIBIOTIKATROPFEN ZUSÄTZLICH ZU PVI

Trotz der weitverbreiteten Anwendung topischer antibiotischer Tropfen vor der Operation verwenden manche Kliniker präoperativ gar keine Antibiotikatropfen, während andere der Meinung sind, dass sie eine Rolle spielen.

Die aktuelle Studie aus Schweden von Friling und Kollegen³ untersuchte den Wert von zusätzlichen topischen Antibiotika an einer Teilgruppe von Patienten und kam zu dem Schluss, dass die Anwendung von topischen Arzneimitteln prä- und/oder postoperativ keinen erwiesenen Nutzen vor Chlorhexidin 0,05% (PVI nur an einer Stelle) präoperativ und mit intrakameraler Injektion von Cefuroxim/Antibiotika zu Operationsende darstellte. Bei den 85% der Patienten, die nur Cefuroxim erhielten (keine zusätzlichen Antibiotika) betrug die Zahl der postoperativen Endophthalmitiden 0,025%. Zusätzliche Antibiotika wurden unmittelbar (innerhalb

Tabelle 15. Zusammenfassung der wichtigsten präoperativen antiseptischen Maßnahmen



einer Stunde) prä- oder postoperativ als Einzel- oder wiederholte Einträufelung gegeben. Bei den 10% der Fälle, in denen nur präoperative Antibiotika hinzukamen, betrug der Prozentsatz der Endophthalmitiden 0,017%. In der Gruppe, die zusätzliche postoperative Antibiotika erhielt, lag die Rate bei 0,019%. Bei der Gruppe, die sowohl prä- und postoperativ zusätzliche Tropfen erhielt, war die Rate höher, 0,041% (und höher als in der Gruppe, die intrakamerale Antibiotika ohne zusätzliche topische Tropfen erhielt). Statistisch war keine dieser Raten signifikant verschieden von der Gruppe mit der intrakameralen Injektion (und ohne antibiotische Tropfen).

He und Kollegen (2009) untersuchten die Erhöhung von Häufigkeit bzw. Dauer der Gabe präoperativer Antibiotikatropfen. Sie stellten keine größere Reduzierung der Konjunktivaflora fest, wenn Fluoroquinolontropfen der vierten Generation QID 3 Tage lang gegenüber 1 Tag verabreicht wurden. Moss und Kollegen (2009) fanden auch keinen Unterschied in der Reduzierung der konjunktivalen Flora nach PVI, wenn ein Fluoroquinolon der vierten Generation QID für 3 Tage hinzukam. 4% (PVI Augen) und 8% (Gatifloxacin + PVI Augen) der konjunktivalen Kulturen blieben immer noch positiv. Diese Studien unterstreichen, dass nicht nur kein klarer Nutzen für die präoperative Verabreichung von antibiotischen Tropfen festgestellt wurde, sondern dass eine bakterielle Resistenz hervorgerufen werden kann. Zudem wird keine vollständige bakterielle Elimination auf der Augenoberfläche erreicht.

Dennoch ist eine Antiseptik mit PVI oder Chlorhexidin zur weitestgehenden Reduzierung der Kolonienzahl auf der Augenoberfläche vor der Kataraktoperation zwingend.

11 OPERATIONSSAAL

Der Operationssaal sollte mit standardisierten Qualitätskontrollsystemen ausgestattet sein, mit getrennten reinen und unreinen Kreisläufen für das gesamte Personal und alle Geräte oder Materialien. Eine Qualitätskontrolle der Luftführung und Oberflächen sollte regelmäßig stattfinden.

AUFBAU DER LUFTFÜHRUNG

Luftführungssysteme sollten mit den richtigen Filtern (HEPA) ausgestattet sein und regelmäßig gewartet werden. Die Operationssäle sollten unter positivem Druck stehen, wobei die Türen mit Ausnahme für Transfers geschlossen bleiben. Es gibt keine aktuellen Empfehlungen, die Luftführungssysteme beschreiben, die am besten einer postoperativen Endophthalmitis nach Phakoemulsifikation vorbeugen. Die Geschichte zeigt jedoch, dass beim Vergleich der DNA-Profile von Bakterien aus Glaskörperisolaten mit denen aus Augenlid und Hautflora des Patienten bei den ECCE Verfahren 85 Prozent der Endophthalmitiden auf den Patienten selbst zurückgeführt wurden [Speaker 1991].

Außerdem besteht das Risiko einer Augeninfektion durch die Bakterienflora des Operationsteams, die über den Luftweg übertragen wird. Bestehende aerobiologische Daten legen nahe, dass die Luft in einem Operationssaal im Krankenhaus mindestens 20 Mal pro Stunde ausgetauscht werden sollte, um die Zahl der Luftkeime zu senken. Dies ist jedoch etwas willkürlich gegriffen, da sich sämtliche Luftkeime auf Hautschuppen bei ruhender Luft nach 30 Minuten auf dem Boden absetzen. Untersuchungen über ultra-saubere Luft für Hüftoperationen zeigen, dass ein schneller laminarer Luftstrom im Operationssaal Luftkeime in Sekundenschnelle entfernen kann und nicht erst in Minuten, die mit den herkömmlichen Luftführungssystemen erforderlich sind, die die Luft 20 Mal pro Stunde austauschen. Dennoch ist unklar, ob dieser Grad an ultra-sauberer Luft für eine Phakoemulsifikation durch einen sehr kleinen Schnitt erforderlich wäre.

Dieses Thema wurde in der multizentrischen ESCRS-Studie der Endophthalmitis nach Phakoemulsifikation angesprochen, da manche Klinikpartner mit minimaler Luftführung arbeiteten, andere mit 20maligem Luftaustausch pro Stunde und wieder andere mit ultra-sauberen Luftführungssystemen, die entweder mit horizontalem oder vertikalem laminarem Luftstrom arbeiteten. Die Ergebnisse waren jedoch nicht eindeutig und der Zusammenhang zwischen dem Luftaustausch pro Stunde und der Inzidenz von postoperativen Endophthalmitiden ist noch nicht hergestellt.

AUSRÜSTUNG – STERILISATION UND EINWEGINSTRUMENTE

Alle chirurgischen Instrumente sollten steril sein. Die Beschränkung auf Einweginstrumente ist sogar noch wichtiger, da es schon vorkam, dass die Instrumente vor der Sterilisation nicht ordnungsgemäß gereinigt wurden, welche ebenso mangelhaft gewesen sein könnte. Große Sorgfalt ist bei der Reinigung und Autoklavierung der Instrumente angezeigt, da Letzteres weder absolut noch eine exakte Wissenschaft ist! Beide Methoden sollten bei einer anhaltenden 'Epidemie' von postoperativer Endophthalmitis genau überprüft werden, falls Stämme von Hautbakterien, und zwar koagulasenegative Staphylokokken, ohne ersichtlichen Grund auf der OP-Station nachgewiesen werden. Ein Reinigungs- und Sterilisationsprotokoll, ähnlich dem von der ASCRS vorgeschlagenen, sollte erstellt und genau befolgt werden [Hellinger 2007].

Einwegschläuche und andere -instrumente, die während des Operationsverfahrens nass werden, sind immer vorzuziehen, sofern es die Kosten zulassen. Es ist nicht einfach, Schläuche wirksam zu sterilisieren, es sei denn, ein Ethylenoxidgas-Sterilisator ist vorhanden. Flaschen mit Lösungen wie gepufferter Kochsalzlösung sollten niemals für mehr als eine Operationssitzung aufbewahrt oder verwendet werden. Für diese Flaschen verwendete Luftöffnungen sollten mit einem Bakterienfilter geschützt werden. Es darf nicht vergessen werden, dass nasse Areale schnell mit *Pseudomonas aeruginosa*, einem Organismus, der zu einer katastrophalen Endophthalmitis führen kann, kontaminiert sind.

Ausbruch der Endophthalmitis: In einem Überblick über die Literatur berichteten Pathengay und Kollegen (2012), dass die häufigsten Ursachen für einen Ausbruch der Endophthalmitis kontaminierte Lösungen (37%) und kontaminierte Phakoemulsifikationsgeräte (22,2%) waren, gefolgt von Lüftungsanlagen (11,1%), fehlerhafter Sterilisation (11,1%) und anderen. Gramnegative Bakterien übertrafen die grampositiven Bakterien zahlenmäßig als Erreger dieser Fälle externer Kontaminationsquellen, wobei *Ps. aeruginosa* für 51,8% der gramnegativen Isolate verantwortlich war. In dieser Übersicht waren die häufigste Quelle für einen Ausbruch perioperativ verwendete Spüllösungen.

Die Ergebnisse nach einer durch *Ps. aeruginosa* verursachten Endophthalmitis sind besonders schlecht. Dieser Mikroorganismus wurde bei einem Ausbruch in Indien entdeckt und zwar in den inneren Schläuchen des Phakoemulsifikators, der PVI-Lösung und in der Klimaanlage des Operationssaals. Isolierte Stämme waren gegen mehrere Arzneimittel resistent, so gegen Cefazolin, Chloramphenicol, Tetracyclin, Aminoglykoside und Fluoroquinolone (die meisten waren jedoch anfällig für Polymyxin B). Die PCR identifizierte einen Cluster mit 94%iger Ähnlichkeit mit dem Klimaanlage-Isolat und andere Isolate zeigten damit eine 88%ige Ähnlichkeit. Zehn der 20 betroffenen Patienten mussten sich einer Enukleation oder Phthisis des infizierten Auges unterziehen [Pinna 2009].

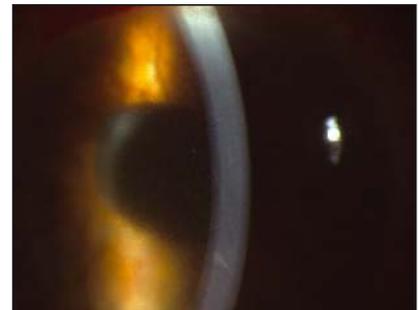
12 DIAGNOSE UND BEHANDLUNG DER AKUTEN UND CHRONISCHEN ENDOPTHALMITIS



Akute Endophthalmitis mit Hypopyon



Chronische Endophthalmitis im Kapselsack (siehe auch weißliche Plaque)
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Augusto Abreu



TASS

A) DIAGNOSE

Die postoperative Endophthalmitis wird herkömmlicherweise als entweder akut - innerhalb von 6 Wochen nach einer Kataraktoperation - oder chronisch - nach diesem Zeitraum auftretend - beschrieben.

Die meisten Patienten mit einer akuten postoperativen Endophthalmitis stellen sich innerhalb von 1-2 Wochen nach der Operation mit Anzeichen und Symptomen einer rasch fortschreitenden intraokularen Entzündung vor. Zeit bis zur Vorstellung und klinische Eigenschaften nach den EVS-¹⁰ und ESCRS-¹ Studien, werden jeweils in Tabelle 16 und 17 beschrieben.

Zwei aktuelle umfangreiche Fallserien von akuten Endophthalmitiden nach Kataraktextraktion beschreiben deutlich unterschiedliche mediane Zeiten bis zur Vorstellung - 5 Tage [Pijl 2010] gegenüber 13 Tagen [Lalwani 2008] -, wobei Letzteres möglicherweise mit einem veränderten Mechanismus im Auftreten in Verbindung mit einer Clear-Cornea-Operation zusammenhängt.

In der ESCRS-Studie über Endophthalmitis stellten sich Patienten mit nachgewiesener Endophthalmitis innerhalb eines kürzeren Zeitraums vor. Die meisten dieser Fälle traten in den Studiengruppen auf, die kein Cefuroxim erhielten. In der EVS-Studie traten 50% der durch andere (als KNS) grampositive und gramnegative Mikroben verursachten Fälle innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage auf.

Schmerzen, geschwollene Augenlider und Medientrübung gingen in der ESCRS-Studie mit nachgewiesenen Fällen einher. Bei den Patienten in der EVS-Studie, bei denen bei Vorstellung Netzhautgefäße zu sehen waren, zeigten zwei Drittel der Fälle ein zweifelhaftes oder gar kein Wachstum und es wurden keine gramnegativen Mikroben auf der Kultur gefunden. Bei Patienten der EVS-Studie, deren Sehschärfe bei der Vorstellung auf die Wahrnehmung von Licht beschränkt war, mit kornealer Wundheilungsstörung und fehlendem Fundusreflex war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie gramnegative oder andere grampositive Mikroorganismen beherbergten [Wisniewski 2000].

Die akute infektiöse postoperative Endophthalmitis ist eingangs eine klinische Diagnose, die als Verdacht bis zum Nachweis durch positive Gram-Färbung, Kultur oder PCR gilt. Stellt sich ein Patient früh nach der Kataraktoperation mit einer plötzlichen Einbuße an Sehschärfe, häufig begleitet von Schmerzen und Anzeichen einer diffusen intraokularen Entzündung (Glaskörperinfiltration, Hypopyon, rotes Auge) vor, ist eine infektiöse Endophthalmitis zu vermuten (siehe Abschnitt D - TASS gegenüber infektiöser

Tabelle 16. Zeit bis zur Manifestation der postoperativen Endophthalmitis

TAGE BIS ZUM BEGINN	EVS	ESCRS
1-3	24%	31%
4-7	37%	31%
8-14	17%	24%
>14	22%	14%

Nach Literaturverweis 11 und Wisniewski 2000.

Tabelle 17. Vorstellung der klinischen Eigenschaften der postoperativen Endophthalmitis

	EVS	ESCRS
VERSCHWOMMENE SICHT	94%	92,9%
SCHMERZEN	74%	79%
GESCHWOLLENE AUGENLIDER	34%	46,25%
HYPOPYON	75-85%*	72%
ROTES AUGEN	82%	**
MEDIENTRÜBUNG	79%	63%

75% bei 854 der untersuchten Patienten mit der klinischen Diagnose Endophthalmitis; 85% bei geeigneten Patienten. Andere Merkmale blieben für beide Patientenkategorien ähnlich. Nicht als rotes Auge ausgewertet.*
Nach Literaturverweis 11 und Wisniewski 2000

Endophthalmitis). Die B-Scan-Ultraschographie kann eine sinnvolle zusätzliche Maßnahme sein, um die Beteiligung des Glaskörpers zu bestätigen und Komplikationen wie Netzhautablösung, besonders bei einem Auge mit trüber Media, auszuschließen.

Während eine Endophthalmitis mit mikrobiologischen Labortests bestätigt werden sollte, gilt es, keine Zeit zu verschwenden, sobald die klinische Diagnose einer Endophthalmitis gestellt wurde. Der Kliniker sollte umgehend eine intraokulare Probe nehmen und eine empirische Antibiose durch intraokulare

Injektion verabreichen. Eine vermutete Endophthalmitis sollte als medizinischer Notfall eingestuft werden, da sich die Bakterien exponentiell replizieren und ihre toxischen Nebenprodukte mit der einhergehenden Entzündung die Sehkraft zerstören. Die Diagnose sollte nicht mit der versuchsweisen Gabe von Kortikosteroid-Tropfen hinausgezögert werden, es sei denn, es liegt ein starker Verdacht auf sterilen Ursprung (TASS) vor.

Es sollte ein Kammerwasseraspirat für eine Kammerwasserprobe und ein Nadelaspirat, eine Glaskörperpunktion oder pars plana Vitrektomie für eine Glaskörperprobe durchgeführt werden. Nach den EVS-Empfehlungen sollte eine pars plana Vitrektomie in Fällen durchgeführt werden, die sich mit einer Sehschärfe mit nur beschränkter Wahrnehmung von Licht vorstellen. Wir befürworten diese Methode aber auch bei akuten Fällen, die sich mit einer besseren Sehschärfe vorstellen, da man hierdurch eine größere Probe erhalten kann, die Keimbelastung im Glaskörper weitestgehend entfernt (die Hauptquelle für den akuten entzündlichen Effekt) und die Notwendigkeit einer erneuten Operation verringert. (In 65% der EVS-Aspirate/Punktionen wurde die Probe mit einem Vitrektor anstatt mit einer Nadel durchgeführt. Ist die Sonde einmal im Inneren des Auges, ist man nur noch einen Schritt von der Kernvitrektomie entfernt).

Bei schweren Fällen sollte das Verfahren innerhalb einer Stunde erfolgen. Unter Umständen steht jedoch kein Operationssaal innerhalb dieses Zeitfensters zur Verfügung. Für die Ambulanz empfehlen wir die Vorhaltung von Schneidinstrumenten für die Glaskörperpunktion, da ein Nadelaspirat zu häufig trocken ist und das Ansaugen von Material aus dem Glaskörper in einem stark entzündeten Auge zu Komplikationen führen kann. (In der EVS-Studie wurde keine höhere Rate an Netzhautablösungen in der Aspirat-/Punktionsgruppe festgestellt. Wie jedoch bereits angegeben, wurden die meisten dieser Proben mit einem Vitrektor entnommen).

B) MIKROBIOLOGISCHE TESTVERFAHREN

Kammerwasser- und Glaskörperproben werden dem zuvor benachrichtigten Mikrobiologen zum Anlegen einer Gram-Färbung-Kultur und für Mikrogenempfindlichkeitstests mit Anleitungen zum Tiefgefrieren einer Probe für die Polymerasekettenreaktion (PCR) übersandt, sofern ein solcher vor Ort nicht zur Verfügung steht. Die Proben können in der Original-Spritze oder in sterilen Eppendorf-Röhrchen versandt werden. Fallen Gram-Färbung und Kultur nach 24 bis 48 Stunden negativ aus, kann die für die PCR-Analyse reservierte Probe an das entsprechende Labor versandt werden.

Gram-Färbung

Färbungen, Gram für Bakterien und andere wie Calcofluor bei Verdacht auf Pilze oder andere Erreger, sind nützlich, weil sie die infektiöse Natur dieser postoperativen Entzündung unmittelbar bestätigen können. In der EVS-Studie fiel die Gram-Färbung in 43% der Glaskörperproben und in 19% der Kammerwasserproben positiv aus. In der ESCRS-Studie wurden mittels Gram-Färbung 5 von 8 Streptokokkeninfektionen entdeckt.

Mikrobiologie, Kulturen

Idealerweise sollten die Proben direkt auf ein Kulturmedium aufgebracht werden, aber falls dies nicht möglich ist, sind Blutkulturflaschen (besonders pädiatrische) eine nützliche Alternative [Joondeph 1989, Kratz 2006]. In der EVS-Studie wurden zwei feste Medien (Schokoladen-Agar und Sabouraud-Dextrose-Agar) sowie ein Nährboden (angereichertes Thioglycolat) verwendet. Strenge Kriterien legten eine "bestätigte positive Kultur (BPK)" und eine "laborbestätigte Infektion (LI)" fest. Somit ergab sich insgesamt eine Positivitätsrate von 69%, wobei die unverdünnte Glaskörperprobe die beste Probenquelle war (Tabellen 18 und 19). Ähnliche Kulturmedien wurden in der ESCRS-Studie verwendet, mit einer Positivitätsrate von 48%, die auf 69% anstieg, wenn die PCR mit berücksichtigt wurde. Anzumerken ist, dass die Kulturen mindestens 15 Tage lang bestehen müssen, um langsam wachsende Mikroorganismen zu entdecken. Ein antibiotischer Empfindlichkeitstest (der 24-48 Stunden Zeit braucht) kann mit Isolaten aus den initialen Kulturen durchgeführt werden oder man kann direkt die RAST-Methode anwenden [Miño de Kaspar 2002] (die 6-10 Stunden braucht).

Tabelle 18. Positive Kulturen in der EVS-Studie¹⁰ (Barza 1997)

EVS	
LABORBESTÄTIGTES WACHSTUM	69%
ZWEIFELHAFTES WACHSTUM	13%
KEIN WACHSTUM	18%

Tabelle 19. Rate der positiven Kulturen in EVS¹⁰ Proben (Barza 1997)

EVS	BPK	LI	EINZIGE QUELLE
KAMMERWASSER	22,5%	26,9%	4,2%
UNVERDÜNNTER GLASKÖRPER	54,9%	58,9%	21%
VITREKTOMIEFLÜS-SIGKEIT			8,9%

C) PCR

Die PCR mit Breitspektrum-Primern, die auf hochkonservierte Regionen der eubakteriellen 16S rDNA (18S rDNA für Pilze) abzielt, kann winzige Mengen an bakterieller DNA entdecken und amplifizieren, die anschließend sequenziert und nachgewiesen werden. Die PCR bietet eine stark verbesserte Erregererkennung, besonders bei chronischer Endophthalmitis mit niedrigen Erregerzahlen [Hykin 1994, Lohmann 1998]. In der ESCRS-Studie wurden die PCR-Tests zentral durchgeführt und unabhängig voneinander in zwei Zentren repliziert. Sie ergaben 6 zusätzliche positive Fälle, die negativ auf Gram-Färbung oder Kultur testeten.

Das erhöhte Kontaminationsrisiko auf Grund der hohen Empfindlichkeit dieses Verfahrens sowie fehlende antibiotische Empfindlichkeitstest und der teilweise Mangel an Standards für die Qualitätskontrolle bei den üblichen Diagnostiklaboren haben jedoch den routinemäßigen Einsatz der PCR bislang begrenzt.

Manche Zentren haben direkten Zugang zur PCR. Alternativ können die Proben für einen späteren Nachweis der Mikroorganismen eingefroren werden (d. h. wenn die Kulturen negativ ausfallen, aber ein Verdacht auf einen infektiösen Ursprung besteht). In solchen Fällen können die Proben später zur PCR-Analyse eingesandt werden. Ein Tropfen des Kammerwassers und

ein Tropfen des Glaskörpers sollten in separate sterile Eppendorf-Kunststoffröhrchen verbracht werden und bei +4°C bis zu 24 Stunden lang aufbewahrt werden oder aber über längere Zeiträume bei -20°C eingefroren werden und dann per 24-Stunden Kurier an das Labor geschickt werden. Fachmännische PCR-Tests für Bakterien und Pilze sind erhältlich bei Dr. Udo Reischl, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum, 93053 Regensburg, Deutschland (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; Tel: +49-941-944-6450).

Vor kurzem wurde die quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (qPCR) bei postoperativer Endophthalmitis eingesetzt. Dabei erfolgt die DNA-Amplifikation gleichzeitig mit der Entdeckung der Zielsequenz, was weniger Handling der PCR-Produkte und ein geringeres Kontaminationsrisiko bedeutet [Goldschmidt 2009, Bispo 2011]. Sie wird unter Verwendung fluoreszierender Proben durchgeführt, wobei der Fluoreszenzgrad im Verhältnis zum Akkumulationsgrad des doppelsträngigen PCR-Produkts steht. Eine quantitative Messung der Mikrobenbelastung ist in 90 Minuten verfügbar. Die klinischen Anwendungen sind derzeit noch begrenzt. Mit der Akzeptanz von handelsüblichen Kits zur schnellen Bestätigung des infektiösen oder sterilen Charakters der postoperativen Entzündung werden diese Anwendungen eine Alternative der Zukunft sein.

D) TASS VS. INFEKTIOSE ENDOPHTHALMITIS

Toxic Anterior Segment Syndrome (TASS) (Toxisches Syndrom am vorderen Augensegment)

Das Toxic Anterior Segment Syndrome (TASS) ist eine sterile postoperative Entzündungsreaktion, die durch eine nicht-infektiöse Substanz, die in das vordere Augensegment eindringt, ausgelöst wird und zu toxischer Schädigung des intraokularen Gewebes führt [Mamalis 2006].

TASS kann nach komplikationslosen Eingriffen am vorderen Augensegment entweder isoliert oder gehäuft auftreten. Es wird häufig wegen seines ähnlichen klinischen Erscheinungsbildes (schlechte Sicht, Hypopyon, Fibrin) mit Endophthalmitis verwechselt. Einige Unterscheidungsmerkmale helfen jedoch bei der Unterscheidung zwischen einem infektiösen oder einem toxischen Auslöser, sodass die geeignete Therapie gewählt werden kann: Kortikosteroide bei TASS und Antibiotika bei Endophthalmitis. Unterscheidungsmerkmale von TASS:

- Früher Beginn (bereits 12-24 Stunden postoperativ)
- Hornhautödem von Limbus zu Limbus, sekundär zu ausgedehnter Schädigung der Endothelzellschicht
- Irisschädigung (starre, geweitete oder unregelmäßige Pupille, Störungen der Durchleuchtbarkeit)
- Hoher Augeninnendruck (intraokularer Druck) infolge von Schäden am Trabekelsystem
- Keine Vitritis (das wichtigste Unterscheidungsmerkmal von TASS, da TASS primär eine Entzündung des vorderen Augensegments umfasst, wohingegen Endophthalmitis das hintere Augensegment betrifft)
- Bessert sich in der Regel unter Kortikosteroid-Therapie

Die drei Hauptursachen des TASS können wie folgt eingeteilt werden:

- Extraokulare Substanzen, die versehentlich in die Vorderkammer während oder nach der Operation gelangen (z. B. topisches Povidon-Iod).
- Als Teil des Operationsverfahrens in die Vorderkammer eingeführte Substanzen, wie beispielsweise gepufferte Kochsalzlösung einer Charge mit fehlerhaften pH-Werten oder fehlerhafter Osmolalität (oder mit im Operationssaal zugesetzten Substanzen) oder Anästhetika (nur Lidocain 1% ohne Konservierungsstoffe ist sicher). Jegliches in das Auge injizierte Medikament sollte frei von Konservierungsstoffen sein und in der richtigen Konzentration zur Vermeidung von toxischen Reaktionen verwendet werden.
- Reizstoffe auf Instrumenten, die sich infolge unzureichender Reinigung und/oder Sterilisation dort angesammelt haben (z. B. Reste von denaturierten ophthalmologischen viskochirurgischen Mitteln an wiederverwendbaren Instrumenten, hitzebeständige Endotoxine, Sulfatverunreinigungen von der Dampfreinigung im Autoklav). Probleme mit dem Reinigungsverfahren für die Instrumente, insbesondere unzureichende Spülung ophthalmologischer Instrumente und Handstücke, enzymatische Reinigungsmittel und Ultraschallbäder sind nach wie vor die häufigsten mit TASS in Verbindung gebrachten Faktoren [Bodnar 2012].

Die TASS-Therapie erfordert den intensiven Einsatz topischer Kortikosteroide (manchmal auch deren orale Gabe). Augeninnendruck und die Endothelzellzahlen sollten überwacht werden. Eine Gonioskopie sollte durchgeführt werden. Die sofortige Spülung der Vorderkammer ist umstritten und wird in der Regel nicht durchgeführt.

Es gibt 3 die Sicht beeinträchtigende Komplikation des TASS:

- Dauerhafte Cornea-Dekompensation
- Intractable glaucoma (Hartnäckiges Glaukom)
- Cystoid macular edema (Cystoides makuläres Ödem)

Ein Ausbruch des TASS-Syndroms hat mit Umwelt- und toxischer Kontrolle zu tun und erfordert eine vollständige Analyse sämtlicher

während der Operation verwendeten Medikamente und Flüssigkeiten sowie eine vollständige Überprüfung des Operationssaals und des Sterilisationsprotokolls. Der erste Ausbruch eines TASS-Syndroms fand im Jahre 2005 in Massachusetts statt. Die Untersuchung zeigte, dass die Patienten eine gepufferte Kochsalzlösung erhalten hatten, die mit hohen Konzentrationen eines sterilen Endotoxins kontaminiert war. Als Folge dieses Ausbruchs wurde die ASCRS TASS-Arbeitsgruppe gebildet, die einen TASS-Meldebogen initiierte, um Details zu den Operationsverfahren aufzuzeichnen, um bei der Rückverfolgung der Ursachen von TASS-Fällen oder Ausbrüchen mitzuhelfen. Diesen Bogen gibt es unter <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm>

Wie bereits erwähnt, ist die genaue Überprüfung des gesamten Operationsprozesses notwendig, um die Ursache des TASS-Syndroms zu finden. Die folgenden Schritten könnten notwendig sein:

- Mehrfache Änderungen der Operationsverfahren oder die Operationen müssen möglicherweise ganz eingestellt werden.
- Verstärkter Einsatz von Einweg-Instrumenten.
- Die richtige Reinigung der Instrumente und Sterilisationsprotokollen müssen möglicherweise eingeführt werden (z. B. ein wichtiger Schritt ist unter anderem das Spülen aller wiederverwendbaren Kanülen unmittelbar nach der Operation). Es ist wichtig, den Empfehlungen, wie sie von der ASCRS TASS-Arbeitsgruppe aufgestellt wurden, zu folgen [Hellinger 2007].

Um das TASS-Syndrom von unseren Praxen fernzuhalten, ist ständige Kontrolle aller chirurgischen Verfahren sowie eine umgehende Reaktion auf sein Auftreten notwendig.

E) BEHANDLUNG DER AKUTEN POSTOPERATIVEN ENDOPHTHALMITIS

Die Diagnose einer postoperativen Endophthalmitis ist als medizinischer Notfall einzustufen, der innerhalb von einer Stunde nach Vorstellung einer Untersuchung und Behandlung bedarf, besonders in schweren Fällen.

Wie im Abschnitt zur Diagnose beschrieben, wird nach wie vor diskutiert, ob ein Glaskörperaspirat (mit einem Vitrektor oder einer Nadel) gewonnen oder eine Vitrektomie durchgeführt werden soll. Wie zuvor erwähnt, favorisieren wir in den meisten Fällen eine diagnostische und therapeutische Vitrektomie (unser "Goldstandard").

Die EVS-Studie empfahl die Durchführung einer Vitrektomie nur in Fällen, bei denen bei der Vorstellung die Sehschärfe auf die Wahrnehmung von Licht beschränkt war. Mit dem technischen Fortschritt in der Vitrektomie jedoch haben aktuellere retrospektive Fallserien bessere Visus-Ergebnisse mit einem umfassenderen Einsatz einer vollständigen Vitrektomie bei postoperativen Endophthalmitiden gezeigt, einschließlich solcher Fälle, deren Sehschärfe bei Vorstellung über der bloßen Wahrnehmung von Licht lag (in jüngerer Zeit 91% \geq 20/40 endgültige Sehschärfe gegenüber 53% in der EVS-Studie) [Kuhn 2005, 2006].

Manche Kliniker ziehen es vor, nur ein Glaskörperaspirat zu gewinnen und vermeiden so die Notwendigkeit eines Operationssaals und moderner Geräte um der schnellen intravitrealen antibiotischen Injektion willen. Die jeweiligen dokumentierten Visus-Ergebnisse hier sind denen der EVS-Studie ähnlich (51,6% \geq 20/40 endgültige Sehschärfe) [Pijl 2010]. Anzumerken ist, dass direkte Vergleiche zwischen solchen Studien nicht angestellt werden können und zwar auf Grund der Unterschiede in Studienaufbau, Ein-/Ausschlusskriterien und dem dokumentierten Erregerspektrum.

In einer idealen Welt wären ein Vitreoretinal-Chirurg und ein Operationssaal mit Personal sofort verfügbar, aber diese ideale Welt gibt es kaum. Die Realität kommt daher Zeit vor Vollständigkeit.

Stehen ein Vitreoretinal-Chirurg und ein ausgestatteter Operationssaal zur Verfügung, dann wird eine formale Drei-Port-Kern- oder vollständige Vitrektomie auf der Grundlage "Ubi pus ibi evacuat" durchgeführt. Eine Kernvitrektomie hinterlässt eine Sepsis der restlichen Glaskörperbasis, während eine etwas umfangreichere Vitrektomie das Risiko einer iatrogenen, möglicherweise

verheerenden Netzhautablösung birgt. Die Wahl liegt im Ermessen des Vitreoretinalchirurgen. Intravitreale Antibiotika und Steroide werden zu Operationsende langsam injiziert.

Die beste Methode zur Gewinnung einer ausreichenden Glaskörperprobe nach einer Kammerwasserpunktion und einer möglichen Vorderkammerreinigung ist wie folgt:

- 1) Der Infusionsport wird durch die pars plana 3-3,5 mm vom Limbus entfernt (pseudophakisches Auge) eingeführt, jedoch nicht eingeschaltet.
- 2) Der Glaskörper-Cutter wird durch eine separate 3-3,5 mm Sklerotomie eingeführt und kann direkt durch die Pupille gesehen werden.
- 3) Eine in der Hand gehaltene Spritze wird auf die Aspirationsleitung aufgesetzt und der Operationsassistent aspiriert langsam, während der Chirurg den Cutter betätigt, bis eine ausreichende Probe (mindestens 0,5 ml) gewonnen ist (der Augapfel wird weich und der Cutter gerät aus dem Blickfeld).
- 4) Nachdem kontrolliert wurde, dass die Infusionskanüle richtig im Glaskörperraum sitzt, wird die Infusion eingeschaltet, um den Augapfel wieder in seine eigentliche Form zu versetzen und der Cutter wird entfernt.
- 5) Die Spritze enthält jetzt 0,5 - 2 ml infiziertes, aber unverdünntes, Glaskörpermaterial und wird umgehend an das Labor versandt.

Beginn einer Kern- oder vollständigen Vitrektomie:

- 6) Der Glaskörper-Cutter wird jetzt an das Gerät zur Aspirationskontrolle angeschlossen und ein Lichtschlauch wird durch die pars plana geführt. So vorbereitet benötigt man nur wenig zusätzliche Zeit, um eine Standard-Drei-Port-Vitrektomie innerhalb der sichtbaren Grenzen durchzuführen und ohne dabei tiefer zu gehen, um das Risiko einer Netzhautruptur dieser ödematösen Retinae zu vermeiden. (Manche Autoren empfehlen die Durchführung einer totalen Vitrektomie mit Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung (PVD), sofern nicht bereits vorliegend. Wir sind jedoch der Auffassung, dass in diesen akuten Fällen von Endophthalmitis dieser Eingriff dem geübten Vitreoretinalchirurg vorbehalten bleiben sollte).
- 7) Sinnvoll ist die Durchführung einer Kapsulotomie der hinteren Linsenkapsel mit dem Cutter, um eine bessere Sicht und einen Durchfluss durch das ganze Auge zu haben, was die Genesung erleichtert.

Ist die Vitrektomie möglichst vollständig erfolgt, werden die intravitrealen Antibiotika durch eine der Sklerotomien mit einer 25-30G-Nadel injiziert. Die Dosis ist um 50 Prozent zu reduzieren, falls eine vollständige Vitrektomie durchgeführt wurde. Die Injektion sollte langsam über 1-2 Minuten in die Mitte des Glaskörpers mit der Nadel, die Schräge nach oben, weg von der Makula zeigt, erfolgen. Es werden separate Spritzen und separate Nadeln durch einen vorhandenen Zugang verwendet, um das Auftreten einer Ausflockung zu verhindern. Danach wird intravitreales Dexamethason (ohne Konservierungsstoffe) injiziert.

Die Arzneimittel und die Formulierung für ihre Verdünnung müssen zwingend in den zu diesem Zweck genutzten Operationssälen und Notfallaufnahmen vorhanden sein (siehe Vorbereitungsempfehlung).

Die Vorankündigung an die Mikrobiologen, dass eine Probe eintreffen wird, und eine Vorankündigung an den Pharmakologen, dass eine Arzneimittelzubereitung in der geeigneten Verdünnung für eine intravitreale Injektion benötigt wird, ist während eines normalen Arbeitstages von Vorteil, jedoch nach den Geschäftszeiten selten möglich.

Das Verfahren wird in der Regel unter peribulbärer, retrobulbärer oder allgemeiner Anästhesie durchgeführt, jedoch nicht topisch, da der Patient zu starke Schmerzen hat oder nicht kooperiert.

Ist das "Goldstandard"-Verfahren nicht machbar, weil kein vitreoretinaler Chirurg und vitreoretinaler Operationsaal zur Verfügung stehen, ist eine geeignete Alternative, um Verzögerungen zu vermeiden, die Durchführung einer Glaskörperpunktion mit Injektion intravitrealer Antibiotika ohne weitere therapeutische Vitrektomie (unser "Silberstandard"). Eine einfache Aspiration mit einer Nadel ist häufig erfolglos. Sie kann mit einem tragbaren Vitrektor durchgeführt werden (z. B.: Intrektor, im Handel erhältlich von Insight Instruments, Inc., Stuart, Florida). (Heutzutage gibt es Vollfunktions-Vitrektoren, die handlich genug sind, um sie leicht zu transportieren und aufzubauen und die auf jedem Operationsfeld angewendet werden können). Nach der Probengewinnung werden Antibiotika und Kortikosteroide durch die Sklerotomie, wie oben, injiziert. Mit den heutigen kleinen transkonjunktivalen Gauge-Sonden erfordert die Inzision häufig keinen Nahtschluss. Jeder Kataraktchirurg und Diensthabende muss über die Fähigkeiten zur Durchführung der Punktion und der intravitrealen Injektion verfügen.

Es ist auch wichtig, nach der Operation stets beim Labor wegen der Mikrobekulturergebnisse und den Empfindlichkeitsergebnissen nachzuhaken und nicht auf "die Krankenhauspost" zu warten.

Nach der notfallmäßigen Aspiration/Antibiotikagabe sollte der Patient nach sechs Stunden klinisch kontrolliert werden. Häufig geht es den Patienten schlechter, bevor es ihnen besser geht, aber es geht ihnen immer schlechter, bevor es ihnen schlechter geht! Nach einer Kern- oder vollständigen Vitrektomie erfolgt eine Kontrolle nach 12 Stunden.

Nach der Operation werden topische Antibiotika (angereichert), Steroide und Mydriatika (Atropine) eingebracht. Es ist entscheidend, die Pupille zu Operationsende zu erweitern, um dauerhafte Verklebungen zu vermeiden. Atropin sollte eingesetzt werden, da Cyclopentolat allein unzureichend ist (eine dauerhaft verklebte Pupille beim ersten Verbandanlegen nach der Operation zu sehen ist äußerst frustrierend).

Nach Verabreichung der intravitrealen Antibiotika bleibt die Rolle der topischen Antibiotika zweifelhaft. Sie können aber in Fällen mit Oberflächenproblemen besonders hilfreich sein.

Subkonjunktivale Antibiotika ergeben wahrscheinlich keinen Zusatznutzen und werden in vielen Fällen zurückgehalten.

Vorbereitungsempfehlung

Eine Kombination aus Antibiotika wird separat intravitreal injiziert und bei Bedarf, je nach klinischer Reaktion, im Abstand von 48 bis 72 Stunden wiederholt, je nachdem, in welchem Umfang das Arzneimittel nach der Injektion im Auge verbleibt. In den meisten Fällen müssen intravitreale Antibiotika nur einmal zur Bekämpfung der Infektion verabreicht werden (7% der EVS-Patienten erhielten eine erneute Injektion mit intravitrealen Antibiotika nach 36-60 Stunden). Von wiederholten Injektionen wird berichtet, dass sie die retinale Toxizität der intravitrealen Antibiotika erhöhen [Oum 1992].

Die Dosierung intravitrealer Antibiotika muss hochgenau sein, da die Fehlertoleranz zwischen Chemotherapie und Toxizität gering ist, besonders bei Aminoglykosiden (Gentamicin, 200 µg sind wirksam, aber 400 µg können toxisch sein und zum Makulainfarkt führen). Da die Initialtherapie sowohl grampositive als auch gramnegative Mikroorganismen abdecken sollte, sind die häufigsten Antibiotikakombinationen wie folgt aufgeführt:

Erste Wahl: Vancomycin (1 mg) plus Ceftazidim (2 mg)

Zweite Wahl: Vancomycin (1 mg) plus Amikacin (0,4 mg), besonders bei β -lactam-sensitiven Patienten (siehe Erörterung zur Allergie unter Prophylaxe und Abschnitt 15 dieser Empfehlungen). Trotz der Synergie zwischen Vancomycin und Amikacin bei grampositiven Mikroben verwenden viele Chirurgen keine Aminoglykoside mehr zur Behandlung gramnegativer Bakterien wegen des Risikos einer retinalen Toxizität.

Antibiotika, die mit relativer Sicherheit zur intravitrealen Injektion verwendet wurden, sind in der gegenüberliegenden Tabelle 20 aufgeführt. Die Tabelle führt nicht-toxische Dosen der Antibiotika an. Die Dosis ist jedoch zu reduzieren (manche schlagen 50% vor), falls eine vollständige Vitrektomie durchgeführt wurde, da der Glaskörper eine rasche Diffusion der Antibiotika in Richtung der Retina verhindert haben würde. Darüber hinaus muss die Dosis bei Augen, deren Glaskörper durch Silikonöl und Gas ersetzt wurde, deutlich gesenkt werden (1/4-1/10 der Standarddosis wurde vorgeschlagen), wobei das im Auge verbliebene reduzierte Flüssigkeitsverteilungsvolumen berücksichtigt werden muss [Hegazy 1999].

Die Antibiotika für die intravitreale Injektion sollten von der Krankenhausapotheke frisch verdünnt angeliefert werden. Für Notfälle wird jedoch in Anhang I eine Methode zur Verdünnung der Arzneimittel im Operationsaal zur Verfügung gestellt.

Auf Grund möglicher physikalischer oder chemischer Probleme mit der Verträglichkeit von Antibiotika ist es wichtig, für jedes zu injizierende Arzneimittel (Antibiotika und Steroide) separate Spritzen und Nadeln zu verwenden und die Arzneimittel nicht in derselben Spritze zu vermischen. Die meisten Unverträglichkeiten sind physikalischer Natur - das heißt, sie rufen ein Präzipitat hervor (im Gegensatz zu der unsichtbaren chemischen Inaktivierung oder Degradation) - und umso konzentrierter die Lösungen sind, umso wahrscheinlicher werden sie beim Mischen ein Präzipitat verursachen.

Im Hub von Spritze und Nadel können bis zu 0,1 ml der Injektionslösung verloren gehen, wenn die Arzneimittel verdünnt oder zur Injektion in das Auge vorbereitet werden.

Ziehen Sie immer ein ausreichendes Volumen des Arzneimittels auf, um etwa eine halbe 1 ml-Spritze zu füllen (d. h. 0,4 - 0,5 ml). Stecken Sie dann die Nadel, die Sie zur Injektion in den Glaskörper verwenden (30 G), auf die Spritze. Achten Sie darauf, dass sich keine Luft mehr im Verlauf von Spritze und Nadel befindet und werfen Sie überschüssiges Arzneimittel, sodass genau 0,1 ml für die Injektion übrigbleiben.

Auf diese Weise injiziert der Chirurg nur das, was sich in der Spritze befindet und er muss nicht ständig auf den Spritzenschaft achten, um sicherzustellen, dass nur die benötigten 0,1 ml injiziert werden.

Dexamethason (ohne Konservierungsstoffe) wird häufig als intravitreale Injektion gegeben (Dosis = 400 µg in 0,1 ml Volumen, bei Verwendung der handelsüblichen Zubereitung, die 4 mg/ml enthält), aber es sollte nicht in derselben Spritze mit Antibiotika vermischt werden. Zusammen mit einer antimikrobiellen Therapie führt es zu einem schnellerem Rückgang der intraokularen Entzündung. Es gibt jedoch widersprüchliche Nachweise seiner Wirkung auf das Visus-Ergebnis, da Ergebnisse aus mehreren Studien über eine Reihe von Resultaten berichten, angefangen von einer negativen Wirkung [Shah 2000] über keine Wirkung [Das 1999] bis hin zu einer günstigen Wirkung [Gan 2005, Albrecht 2011].

Die Anwendung von intravitrealem Dexamethason kann die Notwendigkeit von systemischen (oralen) Kortikosteroiden bei älteren Patienten verringern und damit die Nebenwirkungen dieser systemischen Wirkstoffe vermeiden. Die intravitreale Therapie mit Dexamethason wird durch topische und häufig injizierte periokulare Steroide ergänzt.

Adjuvante systemische Antibiotika

Die intravitreale Injektion des Antibiotikums stellt die höchste Arzneimittelkonzentration "am Zielort" zur Verfügung, aber die Konzentrationen bleiben nur über einen begrenzten Zeitraum erhalten. Aus diesem Grund glauben wir, dass eine schwere akute, eitrige Endophthalmitis mit zusätzlicher systemischer Antibiose mit

denselben für die intravitreale Therapie verwendeten Arzneimitteln behandelt werden sollte. Dieses adjuvante Therapieregime hilft dabei, die bedeutsame intravitreale Arzneimittelkonzentration über einen längeren Zeitraum hinweg aufrechtzuerhalten, indem die Diffusion des injizierten Arzneimittels aus dem Auge ausgeglichen wird. Darüber hinaus erfolgt auch ein verstärktes Eindringen aus dem systemischen Kreislauf in das Auge, das durch die aktuell entzündeten Augenmembranen erleichtert wird. Hohe systemisch verabreichte Dosen sind optimal, aber man muss im Hinblick auf eine systemische Toxizität Vorsicht walten lassen. Systemische Vancomyckonzentrationen sollten bei intravenöser Gabe überwacht werden.

Die Antibiose kann nach 24 bis 48 Stunden je nach klinischer Reaktion und antibiotischem Sensitivitätsprofil des in Kultur angelegten Mikroorganismus abgeändert werden. Die Augenentzündung verschlechtert sich jedoch in der Regel, bevor eine Besserung eintritt, selbst unter einem korrekten Antibiotikaregime. Eine Überweisung an einen Vitreoretinal-Chirurgen für eine Meinung über eine vollständige Vitrektomie ist zu überlegen, falls die Reaktion nach einer partiellen/Mini-Kern-/"Silberstandard"-Vitrektomie schlecht ausfällt. Dann wäre eine intravitreale Injektion von Antibiotika zu wiederholen. Erfolgte eine systemische Antibiotikatherapie, werden zusätzliche intravitreale Antibiotikainjektionen möglicherweise nicht benötigt und eine mögliche Toxizität durch wiederholte intravitreale Injektionen wird vermieden.

Tabelle 21 fasst die oben dargestellten Schritte zur klinischen Diagnose und zum peri- und postoperativem Management der akuten Endophthalmitis nach Kataraktextraktion zusammen.

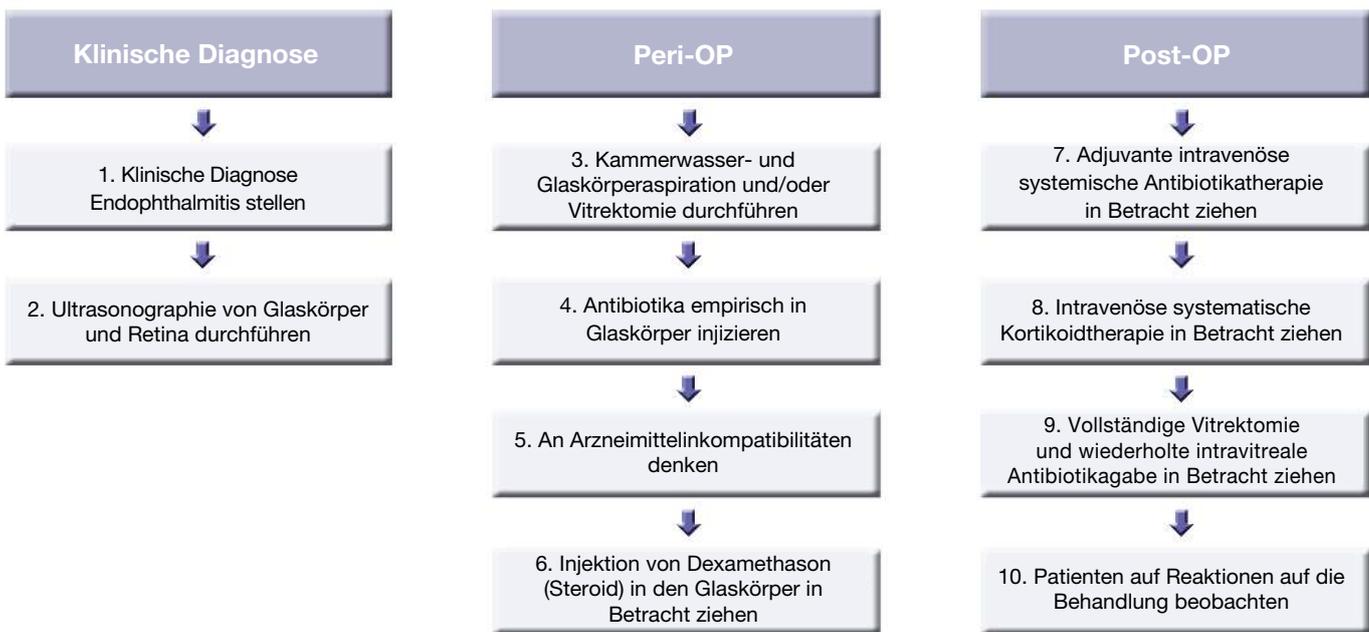
Tabelle 20. Übliche Dosierungen für intravitreale Antibiotikainjektionen

Antibiotikum	Intravitreale Dosis* (µg)	Dauer (h)**	Halbwertszeit Glaskörper (h)
Amikacin	400	24-48	24
Ampicillin	2000 (2 mg)	24	6
Amphotericin	5 oder 10	24-48	6,9-15,1
Cefazolin	2000 (2 mg)	16	7
Ceftazidim	2000 (2 mg)	16-24	16
Cefuroxim	2000 (2 mg)	16-24	
Clindamycin	1000 (1 mg)	16-24	
Erythromycin	500	24	
Gentamicin	200	48	12-35
Methicillin	2000 (2 mg)	16-24	3-5
Miconazol	5 oder 10	24-48	2
Moxifloxacin	50-160		1,72
Oxacillin	500	24	
Vancomycin	1000 (1 mg)	48-72	30
Voriconazol	100		2,5

* Nach ausgewählten Referenzen einschließlich Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreale Injektion therapeutischer Wirkstoffe. Retina 2009; 29: 875-912.

** Dauer der wirksamen Konzentrationen, wie in der Literatur beschrieben.

Tabelle 21. Behandlung der postoperativen akuten Endophthalmitis



F) CHRONISCHE ENDOPHTHALMITIS (SACKFÖRMIG)

Diese chronische oder späte Form der Endophthalmitis nach der Kataraktoperation kann Wochen, Monate oder sogar Jahre nach der Operation auftreten, was die Diagnose umso anspruchsvoller macht. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung als eine chronische, schleichende und periodisch wiederkehrende granulomatöse Iridozyklitis, die anfänglich auf topische Steroide anspricht, jedoch rezidiert, sobald die Steroide ausgeschlichen werden. Zu den klinischen Anzeichen zählen:

- Große Zellablagerungen
- Kleiner Hypopyon
- Milde Vitritis im vorderen Glaskörper (charakteristisch für *S. epidermidis*)
- Weißliche Plaque (restliches Linsenmaterial und Bakterienkolonien) innerhalb des Kapselsacks (charakteristisch für *P. acnes*). Die chronische späte Endophthalmitis wird häufig als chronische Endophthalmitis (sackförmig) bezeichnet, weil sich der Mikroorganismus innerhalb des Kapselsacks befindet.

Der infektiöse Charakter dieser späten postoperativen Entzündung wurde ursprünglich von Meister und Kollegen (1986) beschrieben, die eine profunde Beschreibung dieser Form der Endophthalmitis lieferten.

Angesichts einer schleichenden postoperativen Entzündung muss man zwischen infektiösen und sterilen Ursachen unterscheiden, wie beispielsweise die linsenbedingte Uveitis oder IOL-bedingte Entzündung, um eine geeignete Therapie durchzuführen [Ozdal 2003, LeBoyer 2005].

Die chronische Endophthalmitis (sackförmig) wird in der Regel von niedrig virulenten Mikroorganismen aus der patienteneigenen natürlicheren saprophytischen Flora verursacht. Etwa zwei Drittel der Fälle gehen auf *Propionibacterium acnes* zurück, aber *Staphylococcus epidermidis* (KNS), *Corynebacterium* spp und Pilze

sind unter anderem auch beteiligt. Die Kulturen sollten mindestens 15 Tage lang inkubiert werden, da es sich um anspruchsvoll wachsende Mikroorganismen handelt.

Auf Grund des lokalisierten Charakters dieser Infektion im Kapselsack und zu wenigen freien Bakterien, die gut durch Kultur nachgewiesen werden können, ist die PCR zu einem sehr nützlichen Test hierfür geworden, da sie winzige Mengen der bakteriellen DNA nachweisen kann. In einer Studie von Lohmann und Kollegen (2000) wurde der ursächliche Erreger von klinisch diagnostizierten chronischen Endophthalmitiden im Kammerwasser in 84% der Patientenaugen durch die PCR nachgewiesen im Vergleich zu 0% durch Kultur. In den Glaskörperproben wurde der Erreger in 92% der Patientenaugen durch die PCR nachgewiesen im Vergleich zu 24% durch Kultur.

Entscheidet man sich für die Operation dieser Patienten, sollte man Kapselfragmente zur histopathologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung entnehmen, die das Vorhandensein intrazellulärer grampositiver Bakterien in den in der Kapsel abgelagerten Makrophagen aufzeigen kann. Diese Tatsache, die bereits in der ursprünglichen Veröffentlichung von Meisler und Kollegen (1986) beschrieben wurde, führte zu Vorschlägen für neue therapeutische Alternativen (auf der gegenüberliegenden Seite weiter erörtert). Im Gegensatz zur akuten postoperativen Endophthalmitis, die einen medizinischen Notfall darstellt, steht bei einem möglichen Fall von chronischer postoperativer Endophthalmitis mehr Zeit für eine richtige Diagnose und die Auswahl therapeutischer Alternativen zur Verfügung. Ein paar Fakten sollten dabei berücksichtigt werden:

Bei der chronischen Endophthalmitis (sackförmig) sind die Mikroorganismen im Kapselsack isoliert und von einem Biofilm geschützt. Sie können auch in die Makrophagenzellen eindringen und sind dort außer Reichweite der üblichen Antibiotika, die zur Behandlung akuter Endophthalmitiden eingesetzt werden. Manche Antibiotika jedoch, wie beispielsweise Clarithromycin, werden oral gut resorbiert, dringen gut in das Auge ein, haben Anti-Biofilm-

Eigenschaften und konzentrieren sich innerhalb der PMN und Makrophagen, wo sie die intrazellulären grampositiven Bakterien besser abtöten können. Manche Studien [Warheker 1998, Karia 2001] fanden die Anwendung von Clarithromycin wirksam, und es wird eine Dosis von 500 mg bid über 2-4 Wochen empfohlen. Die zusätzliche Spülung des Kapselsacks mit Vancomycin hat die Ansprechraten bei Fällen mit Infektionen mit *Propionibacterium* spp. [Pellegrino 2005] verbessert.

Für das Management der chronischen Endophthalmitis stehen mehrere chirurgische Optionen zur Verfügung, sofern ein etwas invasiverer Ansatz notwendig sein sollte:

- Antibiotische Spülung des Kapselsacks, entweder gleich bei der ersten Kammerwasseraspiration oder bei einem späteren Eingriff, wenn die Kultur positiv ausfällt
- Injektion von intravitrealen Antibiotika (IVAB)
- Pars plana Vitrektomie (PPV) mit IVAB
- PPV mit partieller Kapselektomie (PK) und IVAB
- PPV mit totaler Kapselektomie (TK), IVAB, Entfernung der IOL oder Austausch (IOLx)

Tabelle 22 zeigt die Rezidivraten der chronischen Endophthalmitis nach jeder Behandlungsart (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999). Sie zeigt, dass umso aggressiver die Behandlung, umso niedriger die Rezidivrate ist. Ein Aufschub der aggressiveren Behandlung scheint jedoch keine negative Auswirkung auf das endgültige Visus-Ergebnis zu haben, sodass anfänglich etwas konservativere Therapien versucht werden können.

Tabelle 22. Periodisches Wiederauftreten chronischer Endophthalmitiden nach Behandlung

Behandlung	Clark (n=36)	Aldave (n=25)	Insgesamt (n=61)
IVAB	12/12	1/2	13/14 93%
PPV	5/10	5/10	10/20 50%
PPV + PK	2/14	4/9	6/23 26%
PPV + TK + IOLx	0/12	0/13	0/25 0%

Nach Deramo et al. 2001.

Auf Basis dieser Fakten würden wir folgenden Ansatz vorschlagen:

- Zur Bestimmung des mikrobiellen Verursachers führen Sie eine Kammerwasseraspiration durch und entnehmen Sie 0,1 ml zur Kultur und für die PCR. Erwägen Sie die Spülung des Kapselsacks mit Vancomycin (30 µg/ml) und versuchen Sie, auch die Stelle, wo sich die Plaque im Kapselsack

befindet - sofern vorhanden - zu erreichen. In der Regel wird eine Glaskörperaspiration nicht gleich zu Anfang durchgeführt (die Kammerwasseraspiration kann in einer Ambulanz durchgeführt werden), aber sie kann bei Bedarf zu einem späteren Zeitpunkt chirurgisch erfolgen.

- Beginnen Sie die Behandlung mit oraler Gabe von Clarithromycin 500 mg bid über 2-4 Wochen. Erwägen Sie die zusätzliche orale Gabe von Moxifloxacin (400 mg täglich eine Woche lang), da dieser Wirkstoff ebenfalls gut in das Augeninnere eindringt und ein breites Wirkspektrum gegen Mikroben besitzt.
- Sobald die Ergebnisse von Kultur und PCR vorliegen (zwischen 2 Tagen und mehreren Wochen, je nach Laborverfügbarkeit), können sich folgende Szenarien ergeben:
 - PCR – negativ und Kultur - negativ: Wahrscheinlich eine nicht-infektiöse späte postoperative Entzündung. Dieser Fall sollte neu untersucht werden, um eine mögliche Ursache zu finden (IOL oder durch die Linse bedingt).
 - PCR-negativ und Kultur-positiv: Wahrscheinlich eine Kontamination, da PCR falsch-negative unüblich sind. Dennoch ist Vorsicht angebracht. Falls die Initialtherapie versagt, behandeln Sie entsprechend dem Kultur-Antibiogramm.
 - PCR und Kultur-positiv: Davon ausgehend, dass beide Tests übereinstimmen, ist der Mikroorganismus nachgewiesen, ebenso seine antibiotische Empfindlichkeit. Hat die anfängliche Therapie mit Clarithromycin (und eventuell Spülung mit Vancomycin) versagt, kann eine zusätzliche antibiotische Therapie entsprechend dem Antibiogramm durchgeführt werden (intraokular - systemisch). Erfolgt keine Heilung, sollten chirurgische Alternativen in Betracht gezogen werden.
 - PCR-positiv und Kultur-negativ: Hier wurde ein Mikroorganismus nachgewiesen, mit einer ungefähren Vorstellung von seinem Empfindlichkeitsmuster, auch ohne ein spezifisches Antibiogramm für diesen Stamm. Wir können hier ähnlich wie in den PCR- und Kultur-positiven Fällen vorgehen.

Sind chirurgische Optionen erforderlich, beginnt man vermutlich mit einer PPV mit partieller Kapselektomie und versucht, möglichst viel der weißlichen Plaque zu entfernen, ohne die Stabilität der IOL zu gefährden. Dabei versucht man, Proben der Kapselfragmente zur histologischen, elektronenmikroskopischen und mikrobiologischen Untersuchung zu entnehmen. Zusätzliche intravitreale Antibiotika (Vancomycin, Cefuroxim, Cefazolin - je nach Antibiogramm) und eine systemische Behandlung (Clarithromycin, Moxifloxacin) sollten eine weitere Woche lang gegeben werden. Intravitreale Antibiotika oder eine pars plana Vitrektomie allein werden auf Grund hoher Rezidivraten nicht empfohlen.

Versagt diese erste Operation, ist es notwendig, die IOL zu entfernen, Proben der Kapselfragmente zu entnehmen und eine volle Drei-Port-Pars-Plana-Vitrektomie durchzuführen. (Diese Situation ist keine akute Endophthalmitis mit einhergehender fragiler und ödematöser Retina, sondern eine chronische). Man kann eine sekundäre, an der Iris befestigte oder in den Sulcus ciliaris eingesetzte IOL in Betracht ziehen. Zusätzliche Antibiotika werden verabreicht.

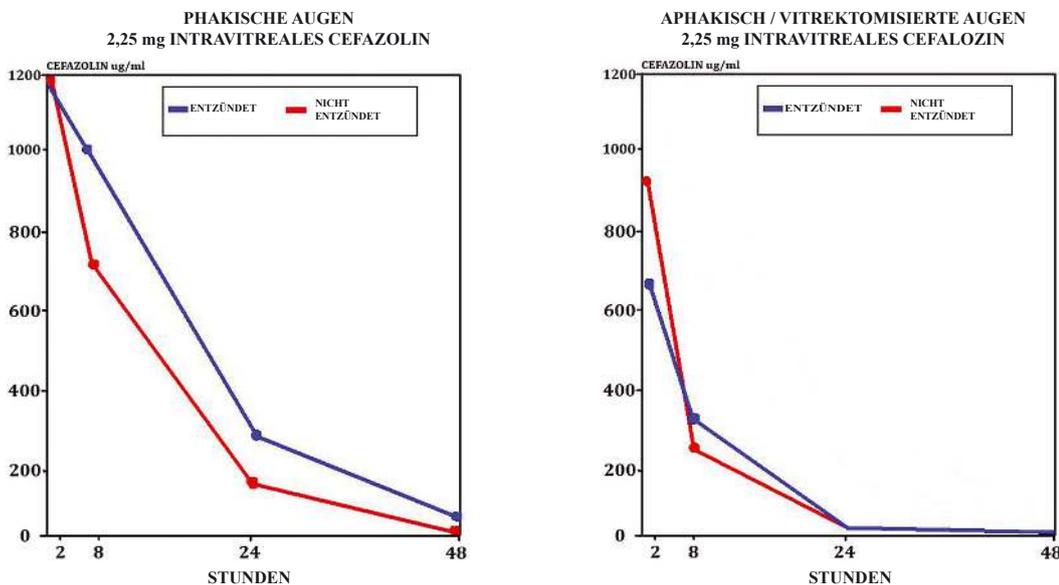
13 INTRAVITREALE ANTIBIOTIKA

Die intravitreale Injektion wird als der Therapiestandard für das Management der postoperativen Endophthalmitis angesehen. Sie ist der einzige Weg, auf dem hohe Antibiotikakonzentrationen in den Glaskörperraum gelangen können. Da einer Einzelinjektion der Vorzug gegeben wird, nimmt man die Dosierung so hoch, wie sie noch gefahrlos injiziert werden kann, um die Konzentration der Antibiotika möglichst lange über der bakteriellen MHK aufrecht zu erhalten. Auch die Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt ist sehr wichtig, da die Bakterien sich mit der Zeit replizieren, Toxine absondern und Veränderungen in der Mikroumgebung des Glaskörpers auftreten, wie pH-Wert-Veränderungen, die die Wirksamkeit der Antibiotika beeinträchtigen können.

Eine intravitreale Injektion liefert den höchsten gefahrlosen Injektionsbolus, aber danach nimmt die Konzentration der Antibiotika im Glaskörperraum mit der Zeit langsam ab. Dieser Rückgang wird beeinflusst durch den Operationsstatus des Auges, den Entzündungsgrad und den beteiligten antibiotischen Wirkstoff.

Abbildung 3 zeigt, dass der Abbau von Antibiotika im Glaskörper am Tiermodell in Augen, die einer Vitrektomie unterzogen wurden und aphakisch waren, schneller vonstatten ging.

Abbildung 3: Ausscheidungszeiten von Arzneimitteln im Glaskörper



Nach Ficker et al. 1990.

METHODE ZUR VORBEREITUNG DER INTRAVITREALEN INJEKTION

In Anhang I dieser Empfehlungen werden Anleitungen zur korrekten Verdünnung von Antibiotika in handelsüblichen Glasfläschchen zur Herstellung der korrekten intravitrealen Dosis vorgestellt. Jedes handelsübliche Produkt enthält genaue Anweisungen zur Verdünnung. Diese sollte man durchlesen, bevor mit den Anleitungen in Anhang I begonnen wird. Erwähnenswert ist noch, dass die Anweisungen des Herstellers oftmals angeben, dass die erste Verdünnung des Glasfläschchens mit sterilem Wasser (nicht mit normaler Kochsalzlösung) erfolgen soll. Diese erste Verdünnung mit Wasser eignet sich für die rekonstituierten höheren Konzentrationen, die sich innerhalb des Glasfläschchens ergeben, da diese Präparate für die parenterale Anwendung vorgesehen sind und die gelöste Substanz an sich zu der Tonizität der rekonstituierten Lösung beiträgt.

In diesen Empfehlungen wird während aller Verdünnungsvorgänge die Verdünnung mit normaler Kochsalzlösung (nicht zuerst mit sterilem Wasser) angegeben. Die Empfehlung ergeht deshalb, um den Einsatz von sterilem Wasser gegenüber normaler Kochsalzlösung zu vereinfachen und um Verwechslungen mit zwei verschiedenen Verdünnern zu vermeiden. Zu beachten gilt, dass, wenn das handelsübliche Präparat bereits mehrfach mit normaler Kochsalzlösung auf eine viel niedrigere Konzentration als für eine systemische Injektion vorgesehen verdünnt wurde, die Unterschiede in der Tonizität ausgeschwaschen werden. Der Kliniker sollte sich jedoch über die Hintergründe der Anweisungen zur ersten Verdünnung mit Wasser gegenüber Kochsalzlösung im Klaren sein und die Präparate auf entsprechende Anwendung prüfen. Fragen Sie im Zweifelsfall bei einer Krankenhausapotheke nach, die mit solchen Vorgängen vertraut ist. (Die Verdünnung mit ausgeglichener Salzlösung wird wegen der gelösten Substanzen, die dem Präparat bereits zugesetzt wurden, nicht empfohlen).

Wahl der Antibiotika

Konservierungsstoffe wie Benzylalkohol sind in manchen im Handel erhältlichen Antibiotika enthalten. Für eine intravitreale Injektion sind sie jedoch nicht erwünscht. Diese Präparate sollte man bei der Spontanzusammenstellung von intravitrealen Injektionen meiden. Handelsübliche injizierbare Präparate zur intrathekalen Injektionen enthalten normalerweise keine schädlichen Konservierungsstoffe. Zur intravitrealen Injektion werden diese Präparate möglichst bevorzugt eingesetzt - aber achten Sie genau auf die Unterschiede bei der Konzentration zwischen den zur parenteralen Anwendung gegenüber der intrathekalen Injektion vorgesehenen Präparaten.

Einige Hinweise zur Sorgfalt

Es gibt keine Abkürzungen für eine korrekte Verdünnung, Wahl und Vorbereitung von Antibiotika zur intravitrealen Injektion. In der Literatur wird ein Fall beschrieben, in dem die Verwendung einer einzigen Spritze von 1 cc zum Aufziehen kleiner Mengen verschiedener Stoffe - alle in einer Spritze - zur intravitrealen Injektion versucht wurde. Diese Praxis ist ungeeignet, da die verwendeten handelsüblichen Präparate mit den Konservierungsstoffen und sonstigen Bestandteilen unverdünnt bleiben. Neben möglichen Problemen mit Arzneimittelunverträglichkeiten hat der direkte Kontakt dieser konzentrierten Lösungen mit den inneren Bereichen des Auges eher eine toxische Wirkung zur Folge.

Nur solche Dosierungen und Wirkstoffe, die sich als gefahrlos für die Anwendung im Auge erwiesen haben (wie in vorausgegangen Tiermodellen festgestellt) und im klinischen

Einsatz bestätigt wurden, sollten im Augeninneren verwendet werden. Hier ist kein Raum für "Experimente" jedweder Art oder für eine Übernahme von vorgeblich korrekten Dosierungen, weil "ähnliche" Zusammensetzungen in einer bestimmten Dosis verwendet wurden.

Da alle für die Injektion ins Auge spontan zubereiteten Wirkstoffe den Standards für "injizierbare" Arzneimittel entsprechen müssen, wird dem Kliniker geraten, gute Beziehungen zu Fachleuten zu pflegen, die im Umgang und mit der Vorbereitung dieser Wirkstoffe vertraut sind. Zentrale Stellen wie Krankenhausapotheken verfügen über Handbücher mit umfangreichen Daten zu Verträglichkeit und Sicherheit von Wirkstoffen, die zur parenteralen Injektion vorgesehen sind. Sie sind der Ausgangspunkt für die weitergehende Beschäftigung damit, wie diese Wirkstoffe dem Auge angepasst werden können. Solche Zentren sind gerne bereit, professionellen Rat zu erteilen und sind die Basis für Nachfragen zur Sicherheit einer vorgeschlagenen injizierbaren Dosis, die in der ophthalmologischen Literatur nicht genau definiert ist.

Krankenhausapotheken verfügen über Nachschlagehandbücher, in denen die Verträglichkeit bzw. Unverträglichkeit von Mischungen von Injektionsmitteln in verschiedenen Konzentrationen genau angegeben ist. Von der Mischung aus Ceftazidim 1 mg/ml und Vancomycin 20 mg/ml weiß man beispielsweise, dass sie verträglich ist (unter Annahme bekannter Vehikel), während eine Erhöhung der Konzentration von Ceftazidim auf 10, 50 oder 200 mg/ml zu einer physikalischen Unverträglichkeit führen könnte, die wiederum zu einer Ablagerung führt. Das Verständnis um solche Prinzipien und Einschränkungen hilft dem Chirurgen bei den notwendigen Schritten zur Vorbereitung von Injektionsmitteln zur Einbringung ins Augeninnere.

14 ADJUVANTE SYSTEMISCHE ANTIBIOTIKABEHANDLUNG

Die Injektion von Antibiotika direkt in den Glaskörper (intravitreale Injektion) ist die Hauptsäule der Therapie der postoperativen Endophthalmitis. Nachdem sich dieser Eingriff als Therapiestandard bei Endophthalmitis etabliert hatte, wurde der Wert einer zusätzlichen systemischen Antibiose in Frage gestellt, zumal Tierversuche zeigten, dass von dem Antibiotikum sehr wenig, wenn überhaupt etwas, von dem systemischen Kreislauf in den Glaskörperraum eindrang.

Diese Tierversuche konnten häufig die im Auge nach einer Kataraktoperation vorherrschenden Bedingungen nicht reproduzieren, d. h.: Entzündung, Aphakie und Vitrektomie. In der Regel erfolgten auch keine Messungen der Konzentration im Glaskörper nach mehreren Dosierungen oder mehreren Tagen einer intravenösen Therapie an den verwendeten Tiermodellen. Üblicherweise wurde die Antibiotikakonzentration im Glaskörper nach nur einer intravenösen Dosis gemessen.

Als jedoch die klinischen Bedingungen real an Tiermodellen kopiert wurden, zeigten die Ergebnisse einen deutlichen Anstieg der intravitrealen Antibiotikakonzentration im aphakischen, vitrektomierten Auge nach mehrfacher Gabe systemischer Antibiotika. Wie anhand der Abbildungen 4A und B zu sehen ist, können die Antibiotikakonzentrationen im Glaskörper innerhalb von ein oder zwei Tagen ansteigen und nach etwa 24 bis 48 Stunden relevante Konzentrationen erreichen, genau dann, wenn die Antibiotikakonzentrationen im Glaskörper der intravitrealen Injektion langsam abfallen.

Die Gabe von Antibiotika in den Glaskörper durch direkte intravitreale Injektion ist in der Regel ausreichend, um die meisten Endophthalmitis-Infektionen zu behandeln. Handelt es sich jedoch um eine schwere Infektion, kann der Chirurg nach seinem Ermessen systemische Antibiotika hinzunehmen, anfänglich Breitspektrumantibiotika und anschließend je nach bakterieller Empfindlichkeit und Sicherheit für den Patienten. Der Einsatz adjuvanter systemischer Antibiotika wurde in Abschnitt 12 oben erörtert und dabei deren Einsatz bei schwerer akuter eitriger Endophthalmitis im Rahmen einer systemischen Antibiotikatherapie mit denselben wie für die intravitreale Therapie verwendeten Medikamenten vorgeschlagen (siehe Abschnitt 12, "Antimikrobielle Therapie").

Nach der randomisierten, multizentrischen "Endophthalmitis-Vitrektomie-Studie" (EVS)¹⁰ schienen systemische Antibiotika keinerlei Auswirkung auf Verlauf und Ergebnis der Endophthalmitis nach Kataraktoperationen zu haben. Das Studiendesign verwendete jedoch unterschiedliche Arzneimittel (Amikacin und Ceftazidim) zur systemischen Therapie gegenüber denen zur intravitrealen Therapie (Vancomycin und Ceftazidim), was nicht dazu beiträgt, wirksame Konzentrationen von Antibiotika im Auge aufrecht zu erhalten. Achtunddreißig Prozent der mit Endophthalmitis infizierten Patientenaugen wiesen grampositive Kokken auf, gegen die Ceftazidim nur begrenzt wirksam ist, während Vancomycin wirksamer gewesen sein könnte. Daher wird für das Management akuter virulenter bakterieller

Endophthalmitiden die adjuvante systemische Antibiotikatherapie mit denselben Antibiotika, wie sie intravitreal gegeben werden, empfohlen.

Bei Pilzinfektionen wird intravitreal gegebenes Amphotericin (5-10 µg) oder Voriconazol (100 µg) in der Regel mit der systemischen Verabreichung desselben Arzneimittels kombiniert. Eine durch Pilze bedingte Endophthalmitis ist besonders schwer zu behandeln und erfordert meist eine Vitrektomie mit Entfernung der IOL und des Kapselsacks sowie einer Chemotherapie mit Wirkstoffkombination und mit alternativen Antimykotika.

Intramuskuläre gegenüber intravenöser Antibiotikainjektion

Eine intravenöse Antibiotikadosis erzeugt unmittelbar wesentlich höhere Konzentrationen im Blut als eine intramuskuläre Injektion. Dieser höhere Konzentrationsgradient hilft dabei, das Antibiotikum in die Gewebe oder Räume wie den Glaskörperraum zu befördern. Daher wird von einer intramuskulären Injektion abgeraten, wenn eine intermittierende intravenöse Dosierung machbar ist.

Abbildung 4A, 4B

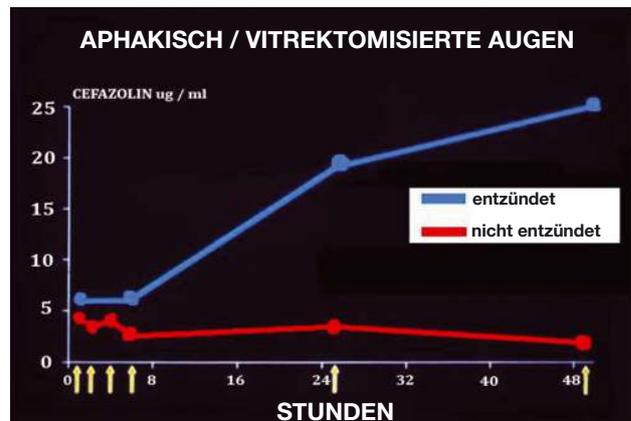
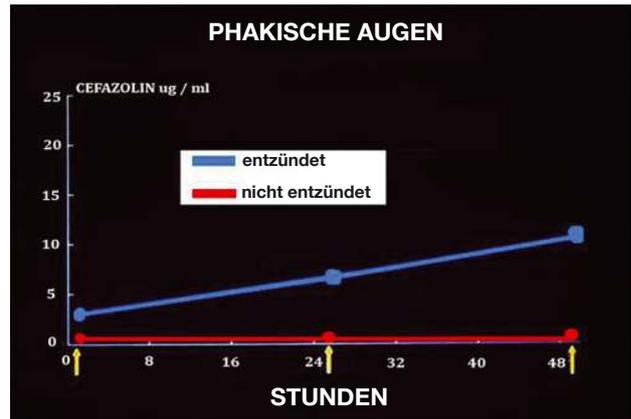


Abbildung A zeigt nur ein geringes Eindringen in den Glaskörper bei nicht entzündeten Augen, aber einen allmählichen Anstieg bei vorhandener Entzündung. Eine Aphakie und Vitrektomie (Abbildung B) erhöhen jedoch das Eindringen deutlich. Nach Martin et al. 1990.

15 DILEMMATA BEI DER PRÄVENTION POSTOPERATIVER ENDOPHTHALMITIDEN

A) ALLERGIE GEGEN CEFUROXIM

Die Prävalenz einer Penicillinallergie wurde vielfach abgeschätzt, aber diese Abschätzungen beinhalteten häufig Patientenberichte, die möglicherweise sowohl Art als auch Auftretenshäufigkeit einer echten allergischen Reaktion überbewerten. Die Inzidenz einer echten Penicillinallergie, die durch Hauttests bestätigt wird, bei Patienten, die eine Penicillinallergie ins Feld führen, liegt bei nur etwa 10-20% [Salkind 2001]. Manche allergischen Ausprägungen können schwach sein, aber an einer schweren echten Allergie gegen Penicillin sind IgE-mediierte immunologische Reaktionen beteiligt, die zu Anaphylaxie führen können. Die Inzidenz einer Penicillin-Anaphylaxie wird auf 0,015-0,004% geschätzt [Idsoe 1968].

Es besteht jedoch Interesse an der Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen und konkret am Risiko potenzieller Kreuzallergenität mit Cefuroxim. Die echte Kreuzallergenität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen fällt geringer als in früheren Berichten angedeutet aus. Sie fällt niedriger bei den Cephalosporinen der zweiten bis vierten Generation aus als bei denen der ersten Generation. Die echte Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen wird inzwischen auf den molekularen Aufbau der betreffenden konkreten Verbindungen

zurückgeführt. Führen die Cephalosporine andere Seitenketten (R1-Seitenketten) als das betreffende Penicillin mit sich, sind die Chancen einer Kreuzreaktivität sehr gering bis vernachlässigbar.

Eine Reihe von Cephalosporinen, besonders die der ersten Generation, können einen Kreuzreaktivität mit Penicillin wegen ihrer ähnlichen Seitenketten zeigen. Zu diesen zählen unter anderem so bekannte Wirkstoffe wie: Cephalothin, **Cefazolin**, Cefaclor, Cephalexin und Cephalexin. Diese Wirkstoffe stellen ein erhöhtes Risiko für eine allergische Reaktion bei Patienten dar, die eine echte Penicillinallergie haben.

Die Gruppe von Cephalosporinen jedoch, die nicht die ähnlichen Seitenketten wie Penicillin aufweisen, tragen nicht zu diesem erhöhten Risiko einer allergischen Reaktion oder Kreuzallergenität bei. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Cefprozil, **Cefuroxim**, **Ceftazidim** und Ceftriaxon [Campagna 2012, Pichichero 2005, 2007].

In Schweden erhält jeder Patient mit einer Kataraktoperation intrakamerales Cefuroxim - es sei denn, der Patient hat eine ausgeprägte Allergie gegen Cephalosporine, sodass die Hauptsorge der Allergie gegen Cephalosporine, nicht gegen Penicillin, gilt.

Tabelle 23. Endophthalmitisraten mit/ohne zusätzliche antibiotische Tropfen

Postop Endophthalmitis	Nur Intrakamerale Antibiotika	+ Preop Topisch Antibiotika*	+Postop Topisch Antibiotika†	+ Preop und Postop Antibiotika‡
Fälle/Insgesamt Prozentsatz	98/396.894 0,025%	8/47.574 0,017%§	2/10.382 0,019%¶	3/7.307 0,041%

* Enthielt 1 der folgenden Wirkstoffe: Levofloxacin, Gentamicin, Chloramphenicol, Fusidinsäure
† Enthielt 1 der folgenden Wirkstoffe: Levofloxacin, Fusidinsäure, Chloramphenicol
‡ Enthielt Chloramphenicol vor und nach dem Eingriff bzw. Chloramphenicol vor und Fusidinsäure nach dem Eingriff
§ P Wert = 0,29 gegenüber intrakameraler Gruppe
¶ P Wert = 0,73 gegenüber intrakameraler Gruppe
|| P Wert = 0,38 gegenüber intrakameraler Gruppe
Nach Friling et al. 2013, Literaturverweis 3.

Ein Hauttest im Rahmen der Kataraktoperation ist unpraktisch. Liegt ein Verdacht auf/Nachweis von Penicillinallergie vor, kann intrakamerale Cefuroxim gegeben werden. Bei Verdacht auf/Nachweis von Cephalosporinallergie sollte Cefuroxim nicht gegeben werden. Hier ist Moxifloxacin oder Vancomycin eine vertretbare Option.

Es wurde von zwei Anaphylaxiefällen nach Einsatz von intrakameralem Cefuroxim berichtet. Ein Patient mit einer Vorgeschichte von Allergie gegen Amoxicillin wurde hypotonisch und diaphoretisch und erholte sich wieder nach einer Behandlung auf Anaphylaxie (Villada 2005). Ein anderer Patient, der eine Penicillinallergie angab, klagte über Rötung und Juckreiz an den Armen im Aufwachraum nach einer Phakoemulsifikation, wo ihm 1 mg Cefuroxim verabreicht worden war. Die Symptome schritten fort bis zu einem Blutdruckabfall und Atembeschwerden. Nach Behandlung verschwanden die Symptome wieder [Moisseiev 2013].

B) WAHL DES POSTOPERATIVEN TROPFENREGIMES

Es gibt nur wenige Daten dazu, welche als die besten Optionen für eine postoperative Verabreichung von antibiotischen Augentropfen definiert werden können, obwohl dies ein Gebiet von berechtigtem Interesse ist. Besonders bei Auftreten chirurgischer Komplikationen, bei schlechter Wundheilung oder wenn für den Patienten das Risiko einer postoperativen nosokomialen Infektion besteht, ist eine antibiotische Abdeckung im frühen postoperativen Zeitraum vertretbar.

Aktuelle Daten legen nahe, dass postoperativ gegebene topische antibiotische Augentropfen keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber der intrakameralen Injektion von Cefuroxim für die Abheilung der postoperativen Endophthalmitis ergeben (Tabelle 23). Der Bericht des schwedischen Kataraktregisters (Swedish Cataract Register)³ aus dem Jahr 2013 zeigt, dass es keinerlei statistischen Nutzen aus zusätzlichen topischen Antibiotika gab, weder prä- noch postoperativ noch in beiden Fällen, wenn auch intrakamerale Antibiotika verwendet wurden.

Andere Berichte zeigen ebenfalls keinen Anstieg der beobachteten Endophthalmitisraten nach Weglassen der postoperativen Augentropfen [Raen 2013]. In der ESCRS-Studie zeigte die gepulste Therapie mit antibiotischen Augentropfen zu Operationsende (Gruppe C) keinerlei statistischen Nutzen gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe A) und trug nicht wesentlich zu der intrakameralen Injektion (Gruppe D) bei, obwohl ein geringer Trend abzulesen war.

Eine Studie, die die gepulste Therapie mit antibiotischen Augentropfen aus der ESCRS-Studie simulierte [Sundelin 2009], zeichnete die höchsten bislang berichteten Konzentrationen im Kammerwasser auf (4,4 mcg/ml). (Ein Vergleich der Konzentrationen im Kammerwasser nach Gabe topischer Tropfen gegenüber intrakameraler Injektion wird in Anhang II dieser Empfehlungen dargestellt).

Bei Verabreichung von antibiotischen Augentropfen innerhalb des unmittelbaren postoperativen Zeitfensters favorisieren viele Kliniker zunächst eine intensive Gabe über einen gewissen Zeitraum, um eine nachlassende Wirkung der antibiotischen Tropfen und die Entwicklung antibiotischer Resistenzen zu vermeiden. Manche Chirurgen verschreiben häufig postoperativ Antibiotika, wenn Komplikationen aufgetreten waren oder mit Wundheilungsproblemen zu rechnen ist. Anzumerken ist, dass von topischem PVI nach der Operation und vor vollständiger Wundheilung abgeraten wird wegen des Risikos einer intraokularen Toxizität, sollte PVI in die Wunde geraten.

Derzeit liegt die Wahl der postoperativen Antisepsis im Ermessen des Chirurgen, der am besten die postoperative Umgebung, aufgetretene Komplikationen und andere Risikofaktoren in Verbindung mit dem Patienten oder der Operation beurteilen kann. Aktuell werden Fluoroquinolontropfen für manche Bereiche bevorzugt und zwar auf Grund ihres relativ breiten Wirkspektrums, ihrer Fähigkeit, bis zu einem gewissen Grad in das Hornhautepithel einzudringen und ihrer Verfügbarkeit im Handel. Die Resistenzrate gegenüber diesen Wirkstoffen nimmt jedoch kontinuierlich zu und Zeit-/Eliminationsprofile, die in Anhang II dieser Empfehlungen beschrieben werden, erinnern uns daran, dass die Zugabe von Augentropfen zu der Tränenflüssigkeit an sich unwirksam ist und unzureichend sein kann, um Bakterien zu eliminieren, besonders in der vorderen Augenkammer.

Moxifloxacin gegenüber Cefuroxim

Wahl des intrakameralen Antibiotikums: Cefuroxim oder Fluoroquinolon?

In der Literatur (Espiritu 2007), (Arbisser 2008), (Lane 2008) wird der Einsatz von intrakameralem Fluoroquinolon (FQ) (besonders Moxifloxacin) an Stelle von Cefuroxim beschrieben. Dabei wird ein breiteres Wirkspektrum insbesondere gegen gramnegative Bakterien und das Risiko einer Allergie gegen Cephalosporine angegeben. Das Problem der Allergie gegen Cephalosporine wurde oben angesprochen und zeigt, dass eine Kreuzallergenität mit Penicillin ohne Belang für Cefuroxim ist. Von Fällen einer

anaphylaktischen Reaktion auf Moxifloxacin wird ebenfalls berichtet, obwohl nicht konkret nach einer intrakameralen Injektion (die Anwendung von intrakameralen FQ ist derzeit niedrig im Vergleich zu Cefuroxim).

Das Thema des Wirkspektrums lädt jedoch zur Erörterung der Zeit-/Eliminationsprofile für diese verschiedenen Wirkstoffe im Vergleich zu Dosierungen ein, die gefahrlos durch intrakamerale Injektion verabreicht werden. Wie oben erörtert ist die zunehmende Resistenz gegen Fluoroquinolone ein weiterer Faktor.

Die Wahl von Moxifloxacin (oder eines anderen vorgeschlagenen Antibiotikums) gegenüber Cefuroxim zur intrakameralen Injektion als Prophylaxe zu Ende der Kataraktoperation sollte unter Berücksichtigung einer Checkliste folgenden Inhalts erfolgen:

Nachweis der Wirksamkeit in randomisierten, prospektiven klinischen Studien

Gegenwärtig ist nur von Cefuroxim bekannt, dass es zu einem statistisch signifikanten Rückgang postoperativer Endophthalmitiden¹ führt. In der Literatur wird die Wirksamkeit von Moxifloxacin in ausgewählten Fallserien angegeben, aber es sind keine Vergleiche mit Cefuroxim veröffentlicht und in keinen randomisierten klinischen Studien wurde intrakamerale Moxifloxacin bewertet. Eine wachsende Datenbank in der Literatur stützt die Wirksamkeit von intrakameralem Cefuroxim bei der Senkung postoperativer Endophthalmitisraten, wie oben in diesen Leitlinien angeführt.

Wirkspektrum

Es wurde Kritik geübt, dass Wirkstoffe wie Moxifloxacin ein breiteres Wirkspektrum als Cefuroxim haben, besonders gegen gramnegative Mikroben. Es wird ebenfalls die Inzidenz von MRSA/ MRSE sowie *E. faecalis* in Endophthalmitisisolaten angegeben.

Praktisch kann man damit anfangen, zu überlegen, ob Mikroorganismen außerhalb des üblichen Spektrums von Cefuroxim wie gramnegative Stämme, besonders *Ps. aeruginosa*, Methicillin-resistente Stämme oder *E. faecalis* (das in jüngerer Zeit beschrieben wird) durch die präoperative Anwendung von PVI kontrolliert werden und ob sie wahrscheinliche intraoperative oder postoperative Kontaminanten sein werden. Die eine Endophthalmitis in der postoperativen Phase verursachenden Erreger können in den unterschiedlichen Regionen der Welt variieren. Der Chirurg muss sich dieser Tendenzen bewusst sein.

Für die intrakamerale Verabreichung kommen nur Wirkstoffe ohne Benzalkoniumchlorid (BAK) in Frage, da BAK für das Hornhautendothel toxisch ist. Daher wird an dieser Stelle die potenzielle Wirksamkeit nur von Moxifloxacin erörtert, da Moxifloxacin, wie berichtet wird, zur intrakameralen Injektion von den Augentropfen ohne Konservierungsstoffe adaptiert wird. Anhang II beschreibt die bakteriellen Eliminationszeiten für Fluoroquinolon-Wirkstoffe mit und ohne BAK. Dieser Abschnitt zeigt, dass Moxifloxacin (ohne BAK) lange Einwirkzeiten erfordern kann, um die Mikroben, die üblicherweise eine Endophthalmitis verursachen, abzutöten. Selbst eine Konzentration von 5000 mcg/ml (= 5 mg/ml) erforderte eine relative lange Zeit, um bestimmte Bakterienstämme einschließlich Methicillin-resistenter Stämme zu eliminieren. Gegenwärtig liegt kein Nachweis vor, dass die intrakameralen

Dosierungen von 100-500 mcg Moxifloxacin bei der Eliminierung von häufig bei postoperativen Endophthalmitiden vorgefundenen Organismen wirksamer sind als Cefuroxim. Was andere Mikroben als potenzielle Erreger betrifft, liegen keine Daten vor, die zeigen können, dass die Dosierungen von 100-500 mcg Moxifloxacin gegen diese nach einer einzigen intrakameralen Injektion wirksam wären.

Derzeit liegen die für Moxifloxacin beschriebenen intrakameralen Dosierungen zwischen etwa 100 mcg und 500 mcg. Im Vergleich liegt die sich als gefahrlos und wirksam erwiesene Dosis von intrakameralem Cefuroxim bei 1 mg, mindestens zweimal höher als Moxifloxacin.

Obwohl es keine Daten gibt, die die Zeit-/Eliminationsprofile von Moxifloxacin oder Cefuroxim in den Dosierungen und Zeitfenstern beschreiben, die für eine intrakamerale Injektion angewendet werden, bestätigen die Ergebnisse aus der ESCRS-Studie die klinische Wirksamkeit von intrakameralem Cefuroxim gegen die am häufigsten anzutreffenden Bakterienstämme bei postoperativen Endophthalmitiden.

Kommerzielle Verfügbarkeit und Qualitätskontrolle der Herstellung

Intrakamerale Cefuroxim ist seit kurzem in Europa als Aprokam[®] erhältlich und ist zur Prophylaxe von Endophthalmitis nach Kataraktextraktion indiziert. Dieses Präparat wird derzeit hergestellt und wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die intrakamerale Injektion zugelassen. Andererseits gibt es kein zugelassenes Präparat für intrakamerale Moxifloxacin. Überall dort, wo Moxifloxacin intrakameral angewandt wurde, haben Kliniker angeblich die kommerziell verfügbaren Augentropfen (0,5%ige Konzentration) verwendet und eine geringe Menge aus der Augentropfenflasche zur Injektion ins Auge aufgezogen. Während diese Augentropfenpräparate so hergestellt werden, dass sie vor dem Öffnen steril sind, werden keine anderen Vorgaben für Injektionsmittel auf Augentropfenpräparate angewendet. Daher ist derzeit nur intrakamerale Cefuroxim als zugelassenes Präparat erhältlich, das speziell zur intrakameralen Injektion hergestellt wird. Diese Tatsache ist ein möglicher Anlass zur Besorgnis für den Fall, dass medizinrechtliche Probleme entstehen sollten.

WAHL ZWISCHEN INTRAKAMERALER INJEKTION, SUBKONJUNKTIVALER INJEKTION ODER TOPISCHEN TROPFEN

Anhang II enthält Vergleiche von Antibiotikakonzentrationen in der Tränenflüssigkeit und im Kammerwasser eines normalen Auges nach Gabe von topischen Tropfen, intrakameraler Injektion und subkonjunktivaler Injektion. Zusammengefasst kann man sagen, dass die intrakamerale Injektion das Antibiotikum direkt in das Kammerwasser befördert und zwar in Konzentrationen, die weitaus stärker sind als die, die nach Gabe von entweder topischen Tropfen oder subkonjunktivaler Injektion erreicht werden. Eine ergänzende Therapie mit Tropfen oder subkonjunktivaler Injektion liegen im Ermessen des Chirurgen. Das Verständnis um die erreichten vergleichbaren Arzneimittelkonzentrationen und die vergleichende Pharmakokinetik wird ihm jedoch beim Entscheidungsfindungsprozess behilflich sein.

ANHANG I VORBEREITUNG VON INTRAVITREALEN DOSIERUNGEN

Alle Antibiotika sollten von der Krankenhausapotheke vorbereitet werden. Für die in der Ophthalmologieabteilung und in den Operationssälen für Augen Chirurgie verwendeten Wirkstoffe sollten die entsprechenden Protokolle vorhanden sein. Vergewissern Sie sich, dass diese Protokolle den in Ihrem Land erhältlichen Präparaten entsprechen, da im Handel erhältliche Präparate zur parenteralen Verabreichung von Land zu Land verschieden sein können.

Für Notfälle sind Empfehlungen zur Verdünnung von Antibiotika im Operationssaal hier beigefügt.

Alle Instrumente müssen steril sein und die Abläufe müssen auf einer sterilen Oberfläche erfolgen. Arzneimittel sollten gemischt werden, indem die Flasche 25 Mal hin- und hergedreht oder gerollt wird, um Schaumbildung zu vermeiden.

Wichtige Ge- und Verbote sind unter anderem:

- Niemals verdünnte Arzneimittel in dieselbe oder das Original-Glasfläschchen zur weiteren Verdünnung zurückgeben
- Niemals stärker als 1 zu 10 verdünnen
- Zur Verdünnung normale Kochsalzlösung ohne Konservierungsstoffe verwenden
- Spritzen nur einmal verwenden
- Flaschen nicht wiederverwenden
- Nach Möglichkeit keine Präparate, die Konservierungsstoffe enthalten, verwenden
- Keinen Nadelwechsel mehr ausführen, wenn sich nur noch die 0,1 ml Injektionsdosis in der Spritze befindet. (Denken Sie daran, dass im Hub von Spritze und Nadel etwas zurückbleiben kann - der "Totraum", der je nach Nadelmarke variieren kann). Ziehen Sie immer mindestens 0,5 ml der Lösung in eine 1 ml-Spritze auf und werfen Sie alles bis auf 0,1 ml, wenn die endgültige Nadel aufgesetzt wird, sodass die vollen 0,1 ml, die die Dosis enthalten, in das Auge injiziert werden.
- Die Nadel nicht auf die Retina richten, sondern stattdessen nach vorne, und die Injektion sehr langsam in die Mitte des Glaskörperaums verbringen.
- Die Arzneimittel langsam über 1 bis 2 Minuten injizieren

Vor der Zubereitung der Verdünnungen muss die Stärke des Antibiotikums im Glasfläschchen kontrolliert werden, da dasselbe Antibiotikum in jedem EU-Land in anderen Stärken verkauft werden kann.

ALLGEMEINE HINWEISE ZU VERDÜNNUNGSVERFAHREN:

Die umseitige Tabelle stellt die Verdünnungsverfahren und jeweiligen Konzentrationen sowie die endgültige intravitreale Dosierung dar. Um Wiederholungen zu vermeiden, werden die zu verwendenden Spritzen, Glasfläschchen und Instrumente in dieser Beispielanleitung zur Verdünnung von Vancomycin beispielhaft dargestellt:

Vancomycin: Intravitreal Dosis = 1000µg. Rekonstituieren Sie ein Glasfläschchen von 250 mg Vancomycin durch Zugabe steriler normaler Kochsalzlösung zur Injektion (0,9 Prozent) bis zu einem

Volumen von 10 ml in einer sterilen Flasche mit Deckel. Gut mischen. Genau 2 ml aufziehen und zu 3 ml steriler normaler Kochsalzlösung in einer sterilen Flasche mit Deckel hinzufügen. Gut mischen (Konzentration jetzt = 10 mg/ml).

Verwenden Sie 0,1 ml = 1000 µg intravitreale Dosis.

Amphotericin B: hier sind steriles Wasser und drei Verdünnungsschritte wie folgt erforderlich:

- 1) Verwenden Sie ein 50 mg/ml Glasfläschchen. Rekonstituieren Sie mit 10 ml sterilem Wasser zur Injektion. (Ergibt 5 mg/ml Konzentration).
- 2) Nehmen Sie 1 ml dieser Verdünnung und geben diesen zu 9 ml sterilem Wasser zur Injektion hinzu. (Ergibt 500 mcg/ml Konzentration).
- 3) Nehmen Sie 1 ml dieser zweiten Verdünnung und fügen sie 9 ml Dextrose 5%/Wasser hinzu. (Ergibt 50 mcg/ml Konzentration)

Die Dosis von 5 mcg ist in 0,1 ml der letzten Verdünnung enthalten. Beachten Sie, dass manche Kliniker eine Dosis von 10 mcg verwenden.

Sind 50 ml-Flaschen mit Kochsalzlösung vorhanden, kann man die folgende Methode anwenden [Cordoves 2001]:

Vancomycin - Mischen Sie ein Glasfläschchen von 500 mg mit 5 ml Kochsalzlösung aus einer 50 ml-Flasche. Gut schütteln und dann in die 50 ml-Flasche zurückgeben. Die Verdünnung ergibt 10 mg/ml (die Dosis von 0,1 ml enthält 1 mg).

Ceftazidime - Mischen Sie ein Glasfläschchen von 1 g (1000 mg) mit 5 ml Kochsalzlösung aus einer 50 ml-Flasche. Gut schütteln und dann in die 50 ml-Flasche zurückgeben. Die Verdünnung ergibt 20 mg/ml (die Dosis von 0,1 ml enthält 2 mg).

Amikacin – Glasfläschchen von 500 mg / 2ml. Nehmen Sie 0,8 ml (= 200 mg) und injizieren diese in eine 50 ml-Flasche (0,8 ml Kochsalzlösung sollten zuvor zur genauen Konzentration entnommen werden). Gut schütteln. Die Verdünnung ergibt 4 mg/ml (die Dosis von 0,1 ml enthält 400 µg).

Zusätzliche Anmerkungen zu intravitrealen Dosierungen:

Amphotericin B (5-7,5 µg), ein fungizides Antibiotikum zur intravitrealen Injektion, war das bevorzugte Antimykotikum bei einer pilzbedingten Endophthalmitis, aber sein Wirkspektrum deckt nicht alle Pilze ab. Voriconazol, ein Triazol, das ein breiteres fungizides Wirkspektrum, eine gute orale Bioverfügbarkeit und intraokulare Penetration aufweist und als gefahrlos für eine intravitreale Injektion (100 µg) angegeben wird, wird heutzutage routinemäßig als fungizide First-Line-Therapie angewendet. Die Resistenz gegenüber Antimykotika gibt zunehmend Anlass zur Besorgnis.

Pilzbedingte Endophthalmitiden werden häufig mit unterschiedlichen Antimykotika und Kombinationstherapien behandelt. Während wiederholte intravitreale Injektionen in der Regel notwendig sind, sind Anzahl und Intervalle nicht standardisiert, sondern bedingen sich je nach klinischem Ansprechen. Auch eine systemische antimykotische Therapie ist erforderlich, wobei in der Regel eine Behandlungszeit von 6 bis 12 Wochen empfohlen wird. Die Infektionsquelle ist zu identifizieren und geeignete Maßnahmen sind zu treffen.

ZUBEREITUNG VON INTRAVITREALEN ANTIBIOTISCHEN INJEKTIONEN

Antibiotikum	Glasfläschchen- größe	Menge des urspr. Verdünners, bis/mit Volumen	Ausgangs- Konzentration	Aliquot	Dem Volumen → der normalen Kochsalzlösung hinzugefügt	Endgültige Konzentration	Dosis Bestellte Dosis
AMIKACIN	500 mg	bis 10 ml (NS)	50 mg/ml	0,8 ml	9,2 ml	4 mg/ml	400 mcg AMIKACIN
METHODE 2	500 mg	Verwendung der 50 ml-Flasche (siehe umseitig)					
AMPHOTERICIN^a	Siehe besondere Methode umseitig						
CEFTAZIDIM	500 mg	bis 10 ml (NS)	50 mg/ml	2 ml	3 ml	20 mg/ml	2000 mcg CEFTAZIDIM
METHODE 2	1 Gramm (=1000 mg)	5 ml (NS)/50 ml-Flasche (siehe umseitig)					
CLINDAMYCIN	300 mg/2 ml	+1 ml NS bis Volumen von 3 ml	100 mg/ml	1 ml	9 ml	10 mg/ml	1000 mcg CLINDAMYCIN
GENTAMICIN							
METHODE 1	3000mcg/ ml minim, 2 ml verwenden	+ 1ml NS bis Volumen von 3 ml	2000mcg/ml	0,1ml	-----	[2000mcg/ml]	200 mcg GENTAMICIN
METHODE 2	40mg/ml (nicht konserviert)	-----	-----	0,5ml	9,5ml	2mg/ml	200 mcg GENTAMICIN
MICONAZOL	10 mg/ml Ampulle -1 ml	+ 9 ml (NS)	1 mg/ml	1 ml	9 ml	100 mcg/ml	10 mcg MICONAZOL
VANCOMYCIN	250 mg	10 ml(NS)	25 mg/ml	2 ml	3 ml	10 mg/ml	1000 mcg
METHODE 2	500 mg	5 ml (NS)/50 ml-Flasche (siehe umseitig)					

(Anmerkung: Stehen INTRATHEKALE injizierbare Präparate zur Verfügung, enthalten diese meist keine Konservierungsstoffe und werden Präparaten, die Konservierungsstoffe enthalten, vorgezogen.
Beachten Sie, dass die Konzentrationen dieser Präparate von denen der Präparate zur parenteralen Injektion abweichen können).

ANHANG II PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK (PK/PD): Grundlagen zum Verständnis der antibiotischen Wirkung im Auge

VORWORT

Die Wissenschaft der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik ist nach wie vor ein relativ unverstandenes und viel zu selten genutztes Instrument in unserem Bestreben, wirksame Antibiosen für das Auge anzubieten, sei es zur Behandlung oder zur Infektionsprophylaxe.

In den vorangegangenen Abschnitten dieser Empfehlungen wird die eindeutige Wirkung der intrakameralen Injektion durch die Daten und durch wachsende Beweise belegt, dass die Einbringung einer intrakameralen Injektion oder ihre Hinzufügung zu anderen Therapieregimes zu einem ziemlich drastischen Rückgang der postoperativen Endophthalmitiden führt.

In vielem muss man, da von den Regulierungsbehörden zur Genehmigung einer klinischen Behandlung Ergebnisse aus großen klinischen Studien gefordert werden, häufig das Pferd von hinten aufzäumen. Aber es sind die grundlegenden Prinzipien der Wissenschaft, der grundlegenden Logik, die bestimmen, wie Arzneimittel mit Zielorganen wie dem Auge interagieren. Die Erforschung dieser Grundlagen kann viel Zeit und Geld sparen und den

Weg bereiten für weitere Einsichten, die unserer Sache dienlich sein können. Sie liefern die wissenschaftliche Begründung.

Dieses Feld liegt brach und dürstet nach dieser Art von Forschung in der Ophthalmologie von heute. Wir sind mit einer Zeit konfrontiert, in der große Anteile der Bevölkerung auf der ganzen Welt Kataraktoperationen benötigen und in der wir vor regionalen Herausforderungen stehen, die sich sehr wahrscheinlich von den Unsrigen unterscheiden. Um dieser sich ständig verändernden Dynamik einen Schritt voraus zu bleiben, sollte die Grundlagenforschung unser Denken leiten.

Dieser Anhang liefert eine Übersicht über einige einfache Konzepte der PK/PD, die hoffentlich Interesse wecken - und Vertrauen - in unsere Fähigkeit, wissenschaftliche Realitäten zusammenzufügen und sie in dem Maße unseren Bedürfnissen anzupassen, wie wir Prophylaxemaßnahmen besser definieren, die eine postoperative Endophthalmitis verhindern.

Wir nehmen diesen Abschnitt über verschiedene Aspekte der PK/PD mit auf, weil dieses Thema immer noch ein wenig verstandenes und wenig erforschtes Gebiet der antibiotischen Prophylaxe für das Auge ist. Die wissenschaftlichen Grundlagen, die beschreiben, wie Antibiotika in die Gewebe oder Räume im Auge gelangen und wie Antibiotikakonzentrationen die Elimination von Mikroben beeinflussen, sind entscheidend für das Konzept einer jeden Prophylaxemaßnahme bei Kataraktoperationen.

Man kann wohl sagen, dass nahezu keine Studie versucht hat, die realen klinischen Umstände einer bakteriellen Kontamination des Auges während einer Kataraktoperation im Rahmen eines Laborumfelds zu kopieren und zu quantifizieren, was in diesem Rahmen in puncto Antibiotikagabe notwendig ist. Das heißt, die PK/PD der Antibiotikaphylaxe ist nicht definiert. Zweifellos gibt es in diesem Vakuum viele Variablen. Es bleibt dem Chirurgen überlassen, zu spekulieren oder anzunehmen, dass empirisch ausgesuchte Antibiotikaregimes wahrscheinlich funktionieren werden. In diesem Anhang bieten wir dem an diesem wichtigen Thema Interessierten die grundlegenden Instrumente an, um die Literatur interpretieren und sich in der Forschung orientieren zu können.

Eine grundlegende Fehlvorstellung der letzten Jahren war die Annahme, dass allein das Erreichen einer festgelegten mikrobiellen MHK im Kammerwasser beispielsweise das Endziel wäre und dass die bakterielle Elimination folgen würde. Diese Annahme führte dazu, dass viel im Bereich der Messung von "Höchst"-Konzentrationen von Antibiotika nach unzähligen Variationen der präoperativen Antibiotiktropfenregimes geforscht wurde. Dies waren die ersten wichtigen Schritte, um den Grundstein für das Verständnis der Einschränkungen der verschiedenen Formen der Antibiotikagabe in das Auge zu legen. Glücklicherweise ist die Forschung in den letzten Jahren weiter vorgestoßen und hat bakterielle Zeit-/Eliminationsprofile beschrieben und dadurch bestätigt, dass *Zeit* für die Eliminierung von Bakterien im Auge häufig genauso wichtig war wie die Konzentration der Antibiotika.

Pharmakokinetik (PK) ist die Wissenschaft, die die mathematische Verteilung der Arzneimittel im Körper beschreibt. Zu den Parametern zählen Resorptionsraten, Verteilung im Gewebe, Höchstkonzentrationen und Eliminationsraten. "Pharmakodynamik" (PD) beschreibt die pharmakologische Wirkung dieser Arzneimittelkonzentrationen auf ein angepeiltes Ziel. Im Falle der Infektionsprophylaxe im Auge beschreibt die PK/PD, welche Arzneimittelkonzentrationen erreicht werden und welche Wirkung sie vermutlich auf Bakterien oder andere Mikroben ausüben werden. Ein Grund für den begrenzten Umfang an Daten auf diesem Gebiet ist, dass das Auge sich nicht für mehrfache Probenentnahmen eignet und exakte Tiermodelle schwer zu erstellen sind.

Folglich beschränken sich Berichte, die in der Literatur okulare "Pharmakokinetik" von Antibiotika darstellen, häufig auf die einfachen Konzepte von Höchstkonzentration der Antibiotika, die zu praktikablen Zeitpunkten gemessen werden. Diese Befunde sind verbunden mit einem kollektiven Verständnis der Standard-Labordefinitionen von der mikrobiellen "Empfindlichkeit" oder "Resistenz". Allerdings wurden diese Laborstandards nicht an die im Augenumfeld herrschenden Bedingungen angepasst. Daher bleibt viel Raum für Spekulationen darüber, was nun genau im Auge geschieht, wenn Antibiotika auf herkömmlichem Weg verabreicht werden.

In diesen Empfehlungen erörtern wir diese Grundprinzipien der PK/PD, da sie mit der Bekämpfung von Bakterien zusammenhängen können, die das Auge während der Kataraktoperation kontaminieren. Mit einem besseren Verständnis dieser Grundprinzipien und unter Verwendung von Informationen über die Wirkmechanismen von Antibiotika, auch wenn sie aus nicht-ophthalmologischen Quellen stammen, sind wir besser in der Lage, logischere Ansätze - und Erwartungen - bezüglich der Prophylaxe bei postoperativer Endophthalmitis zu formulieren. Ein grundlegender Überblick über dieses Material wird Aufschluss darüber geben, warum die intrakamerale Injektion von Antibiotika vermutlich der bevorzugte Verabreichungsweg zu diesem Zeitpunkt ist und warum der bemerkenswerte Rückgang bei postoperativen Endophthalmitiden, der in diesen Empfehlungen beschrieben wird, größtenteils durch die Prinzipien der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bestätigt wird.

MIKROBIELLE ELIMINATION MIT TOPISCHEN ANTIBIOTISCHEN TROPFEN: VERGLEICH DER INTRAKAMERALEN INJEKTION MIT PRÄOPERATIVEN TOPISCHEN TROPFEN, PK/PD-ASPEKTE

Da eine mehrfache Probenentnahme am menschlichen Auge nicht durchführbar ist und experimentelle Modelle hinter unseren Bedürfnissen zurückbleiben, wenden wir uns den wenigen verfügbaren klinischen Befunden sowie den Einzelberichten in der Literatur zu. Die ESCRS-Studie über die Prophylaxe von Endophthalmitiden ist bis heute nach wie vor die einzige klinische Studie, die den Wert der intrakameralen Injektion zur Prophylaxe von Endophthalmitis nach Kataraktextraktion untersucht hat und Studiengruppen eingeschlossen hat, die eine perioperative Intervalldosierung von antibiotischen Tropfen sowie die intrakamerale Injektion erhielten.

Die Ergebnisse der ESCRS-Studie boten einen Vergleich der relativen Wirkung der intrakameralen Injektion gegenüber einer Anwendung von topischen Tropfen. Eine Folgestudie von Sundelin und Kollegen (2009), die die Intervalldosierung von antibiotischen Tropfen aus der ESCRS-Studie (Gruppe C) wiederholte, lieferte einen Einblick in die Konzentrationen im Kammerwasser, die man dort erreicht haben könnte. Die Gruppe C aus der ESCRS-Studie zeigte sich der intrakameralen Injektion unterlegen und die Sundelin-Studie gab an, dass die bis dato höchste Levofloxacin-Konzentration im Kammerwasser wohl erreicht worden war, jedoch weitaus weniger wirksam als die intrakamerale Injektion war. Die untenstehenden Erörterungen werden dabei helfen, Aufschluss über die Prinzipien zu geben, die die Ergebnisse aus diesen beiden Studie unterstützen.

Die antibakterielle Wirkung im Auge hängt mit den am Zielort erreichten Antibiotikakonzentrationen zusammen - sowie dem Anhalten der wirksamen Konzentrationen über einen gewissen Zeitraum. Andere Faktoren wie Größe des Inokulums, Virulenz der Mikrobe, Immunantwort des Wirts und Wundheilung spielen ebenfalls eine Rolle. Wir konzentrieren uns jedoch auf die Zufuhr und die erwarteten Wirkungen der zur Infektionsprophylaxe nach Kataraktextraktion gegebenen Antibiotika.

Topische Tropfen

Präoperativ werden prophylaktisch antibiotische Tropfen in den Tränenfilm mit zwei Zielsetzungen eingeträufelt: a) um die Mikrobenflora im Tränenfilm vor der Hornhaut vor der Operation zu reduzieren und b) um die Diffusion des topisch applizierten Antibiotikums in die vordere Augenkammer zu ermöglichen, mit der Absicht, die Bakterien an dieser Stelle zu bekämpfen.

Bei der Antibiotikaphylaxe im Zusammenhang mit der Kataraktoperation lassen sich drei verschiedene Zeiträume beschreiben: (1) der präoperative Zeitraum (wenn die topischen Tropfen die Bakterien auf der Augenoberfläche reduzieren bzw. eliminieren sollen); (2) der intraoperative Zeitraum (wenn eine Kontamination während der eigentlichen Operation auftreten kann); (3) der frühe postoperative Zeitraum, wenn Wundheilung, Antisepsis auf der Oberfläche und Umweltfaktoren immer noch eine Infektion auslösen können.

a) Präoperativer Zeitraum

Topische antibiotische Tropfen werden in wesentlich höheren Konzentrationen eingeträufelt, als sie in Standard-Laborverfahren verwendet werden, die eine bakterielle Empfindlichkeit oder Resistenz definieren. Dennoch verdünnen sich nach dem Einträufeln ins Auge diese Konzentrationen unmittelbar im Tränenfilm und werden schnell über den Tränen-Nasen-Kanal ausgeschieden.

Da diese eingeträufelten Antibiotikakonzentration im Vergleich zu den üblichen bakteriellen MHK sehr hoch sind, wird angenommen, dass die Bakterien nach Anwendung von topischen antibiotischen Tropfen auf der Augenoberfläche abgetötet werden. Diese Annahme übersieht jedoch den wichtigen Faktor Zeit, da eine bakterizide Wirkung üblicherweise nicht unmittelbar eintritt, sondern eine Periode in Form einer "Arzneimittel-Bazillus"-Kontaktzeit benötigt, um eine bakterizide Wirkung zu entfalten.

Studien zeigen, dass ein überraschend längerer Zeitraum der "Kontaktzeit" notwendig sein kann, um selbst die häufigsten an postoperativen Endophthalmitiden beteiligten Bakterienstämme abzutöten.

Die Abbildungen 1A und B zeigen, dass selbst bei in vitro-Exposition gegenüber handelsüblichen unverdünnten antibiotischen Tropfen Zeiträume von bis zu einer Stunde oder mehr notwendig waren, um die Mikroben abzutöten [Callegan 2009, Hyon 2009]. Das Präparat, das Benzalkoniumchlorid (BAK) 0,005% enthielt, erzeugte ein schnelleres Abtöten von Bakterien als das Präparat ohne Benzalkoniumchlorid. (Beachten Sie, dass die getesteten hohen Konzentrationen eigentlich höher lagen als im Tränenfilm möglich gewesen wäre, da hier bei Einträufeln eine unmittelbare Verdünnung einsetzt).

Diese Studien hoben das etwas überraschende damalige Ergebnis hervor, dass die Kontaktzeit ein entscheidendes Element bei der Abtötung von Bakterien darstellte, selbst bei so hohen Konzentrationen von Antibiotika, die als "konzentrationsabhängige" Wirkstoffe eingestuft wurden. Diese Ergebnisse legten nahe, dass die Abtötung von Bakterien auf der Augenoberfläche kein *fait accompli* war, selbst mit den neu verfügbaren, Fluoroquinolon

enthaltenden antibiotischen Augentropfen nicht. Dafür, dass diese Tropfen antibiotische Konzentrationen darstellen (0,3% = 3000 µg/ml; 0,5% = 5000 µg/ml), die außerordentlich höher als die MHK der häufigen Mikrobenstämme im Auge (oft knapp 1-2 µg/ml) liegen, scheint die Fähigkeit dieser Wirkstoffe zur "Sterilisation" der Augenoberfläche nun weniger sicher und ihre Fähigkeit zur Elimination von Bakterien im Auginneren (wo die Antibiotikakonzentration viel niedriger als im Tränenfilm sind) noch unwahrscheinlicher.

Tatsächlich hat eine Reihe von Studien gezeigt, dass die Augenoberfläche trotz rigoroser Dosierungsregimes mit antibiotischen Tropfen nicht einfach nach Anwendung topischer antibiotischer Tropfen "sterilisiert" wird. Povidon-Iod, wie bereits erörtert, bleibt die zuverlässigste, nachgewiesene Art der präoperativen Desinfektion der Augenoberfläche (sollte allerdings wegen seiner Toxizität nicht im Auginneren angewandt werden).

Abbildung 1A

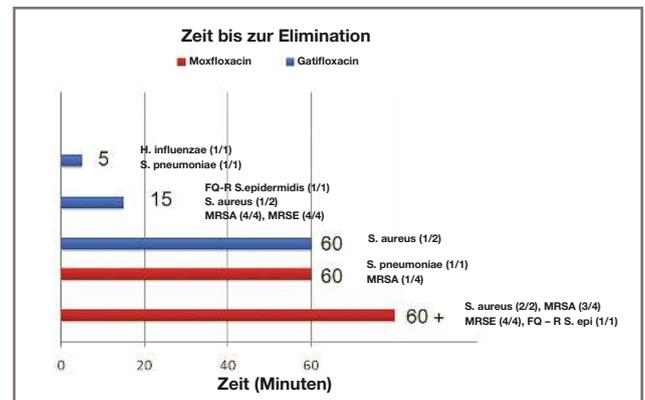


Abbildung 1B

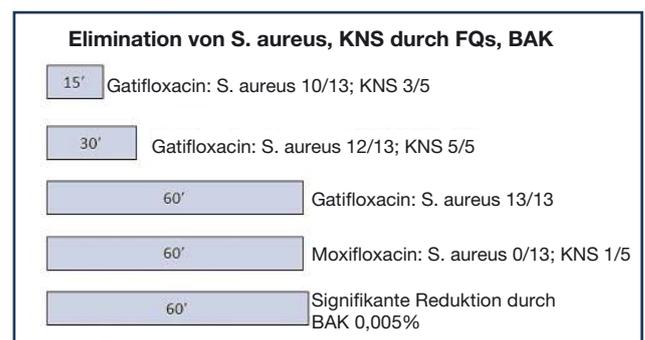


Abb. 1A: nach Callegan et al. Adv Ther 2009;26:447. Bakterien wurden in vitro Gatifloxacin 0,3% bzw. Moxifloxacin 0,5% als handelsübliche Tropfen ausgesetzt.

Abb. 1B: nach Hyon et al. J Cat Refract Surg 2009;35:1609.

Tabelle 1. Variabilität zwischen den Patienten nach topischen Tropfen

Große Variabilität zwischen den Patienten nach Tropfen: Peak ± SD, Bereich (µg/ml, gm)			
TRÄNEN			
Raizman et al, 2002	Levofloxacin	221,06	±256,68
Akkan et al. 1997	Ciprofloxacin	11,28	±6,98
	Norfloxacin	13,28	±8,78
Granvil et al. 2008	Besiifloxacin	610	±540
KAMMERWASSER			
Sundelin et al, 2009	Levofloxacin	4,4	2,56-7,46
Koch et al. 2006	Levofloxacin	1,14	±0,72
McCulley et al. 2006	Gatifloxacin	0,94	±0,72
	Moxifloxacin	1,86	±1,06
Lai et al. 2007	Moxifloxacin	1,58	±0,75

Die Konzentrationen spiegeln die zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Konzentrationen wider.

Konzentrationen im Tränenfilm nach Anwendung topischer antibiotischer Tropfen

Trotz der sehr hohen Konzentrationen von Antibiotika, die mittels topischer antibiotischer Augentropfen in den Tränenfilm eingebracht werden, mildern verschiedene Faktoren das Erreichen von relevanten Antibiotikakonzentrationen im Auginnenraum nach Verabreichung von Augentropfen ab.

Variabilität zwischen Patienten: Ein erster Faktor ist die hohe Variabilität zwischen den Patienten bei dem Prozentsatz eines verabreichten Tropfens, der im Bindehautsack verbleibt. Nur eine sehr geringe Flüssigkeitsmenge kann hinzugefügt werden und verbleibt im Bindehautsack. Da das Volumen der handelsüblichen Tropfen so viel größer als dieses kleine Volumen ist, tropft viel von dem verabreichten Tropfen aus dem Bindehautsack heraus und geht verloren. Hinzu kommt noch die Unbeständigkeit bei den vom Patienten selbst verabreichten Tropfen, sodass topische Tropfen eine insgesamt wenig wirksame und wenig zuverlässige Form der Arzneimittelzufuhr darstellen. Die Variabilität zwischen den Patienten bei den gemessenen Antibiotikakonzentrationen im Tränenfilm nach Verabreichung von topischen Tropfen ist in Tabelle 1 dargestellt, wo die Variabilität (SD, Bereich) nahezu 100% der gemessenen Konzentrationen im Tränenfilm beträgt. Daher kann der Kliniker nicht sicher sein, dass eine beabsichtigte Antibiotikadosis auch über topische Tropfen transportiert wird.

Schnelle Elimination: Der zweite Faktor, der nach Verabreichung von topischen Tropfen die Konzentration im Tränenfilm beeinflusst, ist die schnelle Elimination der eingeträufelten Tropfen aus dem Tränenfilm infolge der Tränenumsatzzeit und der schnelle damit verbundene Rückgang der Antibiotikakonzentrationen im Tränenfilm. Freidlander und Kollegen (2006) haben den Rückgang der BAK-Konzentration im Tränenfilm nach Gabe eines antibiotischen Tropfens, der 0,005% BAK enthielt (äquivalent zu 50 µg/ml BAK), gemessen. Von einer eingeträufelten Konzentration von 50 µg/ml waren 30 Sekunden nach dem Einträufeln nur noch 6,4 µg/ml BAK im Tränenfilm vorhanden. Nach 1 Minute waren die Konzentrationen auf 3,2 µg/ml gesunken. Somit wurden von einer eingeträufelten "Konzentration" von 50 µg/ml nach nur 1 Minute normalen Tränenumsatzes nur etwa 6% im Tränenfilm vorgefunden. Auch wenn BAK nicht den Rückgang jedes verabreichten Wirkstoffs im Tränenfilm widerspiegelt (manche können im umliegenden Gewebe versickern), so betont diese Studie doch den enormen Verlust an verabreichten Wirkstoffen in Form von topischen Tropfen über den Tränenfilm.

B) Intraoperativer Zeitraum

Antibiotische Konzentrationen im Kammerwasser (KW) nach Verabreichung topischer Tropfen

Es wird angenommen, dass Antibiotika nach topischer Verabreichung durch einfache Diffusion von dem präkornealen Tränenfilm durch die Schichten der Kornea zur vorderen Augenkammer (VA) eindringen. KW-Konzentrationen werden nach einer Vielzahl an topischen Dosierungsregimes berichtet, wobei die KW-Probe unmittelbar vor der Inzision während der Kataraktoperation erfolgte und nachdem ein festgelegtes präoperatives Dosierungsregime befolgt wurde. Auf diesem Weg wurde der Wert zunehmender oder variierender präoperativer Dosierungsregimes bewertet, mit dem Ziel, die höchstmöglichen Antibiotikakonzentrationen im KW zu erreichen.

Sobald diese gemessenen KW-Konzentrationen die üblichen bakteriellen MHK überschritten, wurde eine "Wirksamkeit" gegen die Mikrobe unterstellt. Allerdings könnte diese Annahme aus folgenden Gründen verfrüht sein:

- a) Die berichteten Antibiotikakonzentrationen im KW überschritten selten 1-4 µg/ml, unabhängig davon, wie rigoros das präoperative Dosierungsregime ausfiel (Tabelle 2) [Holland 2008, Ong-tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009, und andere]. Allerdings sinken diese niedrigen Konzentrationen noch weiter, parallel zum KW-Umsatz (etwa 2 Stunden), sodass die Antibiotikakonzentrationen sowie die "Arzneimittel-Bazillus"-Kontaktzeit begrenzt sind. Dies legt nahe, dass unter diesen Umständen kein bakterizider Effekt eintritt.
- b) Die gleichbleibend niedrigen, im KW nach Gabe von topischen Tropfen gemessenen Antibiotikakonzentrationen variieren auch in hohem Maße zwischen den Patienten. Dies ist eine natürliche Folge der im Tränenfilm beobachteten hohen Variabilität zwischen den Patienten. Der Vorgang der Diffusion in das KW stabilisiert diese Variabilität bis zu einem gewissen Grad, aber die Variabilität im Bereich von etwa 50% bei Peak-KW-Konzentrationen ist nach wie vor in Tabelle 1 zu sehen. Wieder kann der Kliniker nicht sicher sein, dass bestimmte Antibiotikakonzentrationen im KW nach Verabreichung topischer antibiotischer Tropfen erreicht werden können.
- c) Zu guter Letzt sieht die Realität so aus, dass unabhängig davon, welche Antibiotikakonzentrationen im KW infolge präoperativer Dosierung von Tropfen erreicht werden, diese im Moment der chirurgischen Inzision abfließen, sodass die von den präoperativen Tropfen abgeleiteten KW-Konzentrationen während der Operation im Wesentlichen null sind. (Der Anteil an im Augengewebe versickerten Antibiotika ist minimal bis vernachlässigbar und würde nicht zur Aufrechterhaltung von relevanten Konzentrationen im Kammerwasser beitragen).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die berichteten Antibiotikakonzentrationen im KW nach topischen Dosierungsregimes extrem niedrig sind im Vergleich zu den Konzentrationen im Tränenfilm. Auch zeigen sie eine hohe Variabilität zwischen den Patienten und ihre antimikrobielle Wirkung geht verloren, da sie zum Zeitpunkt der chirurgischen Inzision weggeschwemmt werden.

Tabelle 2. Durchschnittliche Konzentrationen (mcg/ml) von Fluoroquinolonen im KW nach topischer Tropfengabe

Moxifloxacin 0,5%	Gatifloxacin 0,3%	Levofloxacin 0,5% 1,5%		
		4,430		Sundelin 2009
		1,619		Bucci 2004
	0,0523		0,976	Holland 2007
1,31	0,63			Solomon 2005
1,18	0,48			Kim 2005
1,74				Katz 2005
	1,26			Price 2005
2,28				Hariprasad 2005
1,86				McCulley 2006
2,16	0,82			Ong-Tone 2007
0,9	0,3			Holland 2008

C) Früher postoperativer Zeitraum

Es gibt nur wenige Daten, die sich speziell mit diesem Zeitraum oder der besten Wahl an Prophylaxemaßnahmen für diesen Zeitraum befassen. Manche Kliniker verabreichen im unmittelbaren postoperativen Zeitraum rigoros antibiotische Tropfen, andere wiederum hingegen nicht. Klinische Ergebnisse im Zusammenhang mit postoperativen Endophthalmitisraten und perioperativer Verabreichung von antibiotischen Tropfen wurden vorstehend in diesen Empfehlungen vorgestellt.

Nach einer intrakameralen Injektion halten die intraokulären Antibiotikakonzentrationen im Kammerwasser eine Zeit lang an. Eine Studie von Sundelin und Kollegen (2009) reproduzierte die intensive Intervalldosierung von Tropfen, die in Gruppe C aus der ESCRS-Studie zur Anwendung kam, wo (zusätzlich zu zwei präoperativen Tropfen) drei Fluoroquinolon-Tropfen im Abstand von 5 Minuten zu Operationsende verabreicht wurden. Dieses Regime erzeugte die bis dato höchsten Fluoroquinolon-Konzentrationen im KW. Dennoch zeigte die Gruppe, die das identische Regime in der ESCRS-Studie erhielt (Gruppe C) eine höhere postoperative Endophthalmitisrate als die Gruppe, die intrakamerale Cefuroxim erhielt (Gruppe B). Zwischen der Gruppe, die nur topische Tropfen erhielt (Gruppe C) und der Kontrollgruppe (Gruppe A) waren keine statistischen Unterschiede zu sehen, obwohl ein gewisser Zusatzeffekt in Gruppe D festgestellt wurde (die sowohl die intrakamerale Injektion als auch die topischen Tropfen erhielt). Der aktuelle Bericht aus Schweden³ stellte keinen zusätzlichen Nutzen infolge perioperativer Tropfen, die zusätzlich zu intrakameralem Cefuroxim gegeben wurden, fest. Dies wurde im Einzelnen zuvor in diesen Empfehlungen gezeigt (Tabelle 23).

Die mit der Kataraktoperation verbundenen Risiken legen jedoch nahe, dass in dem unmittelbaren postoperativen Zeitraum die Augenoberfläche selbst in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit rücken könnte. Kliniker müssen feststellen, ob die Behandlungen der Augenoberfläche, wie oben erörtert, berechtigt sind.

PK/PD-Folgen der berichteten Antibiotikakonzentrationen im KW nach topischen Tropfen

Da keine Laborstandards die Bedingungen im Zusammenhang mit der Verabreichung antibiotischer Augentropfen im Auge kopieren, ist es schwierig, die Wirkung von derzeit angewandten antimikrobiellen Behandlungen auf die Bakterien genau zu bestimmen. Wir müssen uns darauf verlassen, die wissenschaftlichen Puzzleteile, die wir kennen und verstehen, aus verschiedenen Quellen zusammensetzen, um logische Prognosen für die Auswirkungen im Auge erstellen. Zu diesen Quellen gehören:

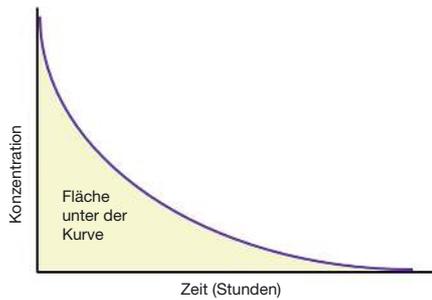
- Standard-Labordefinitionen: Standard-Labordefinitionen der bakteriellen Empfindlichkeit (Sensitivität) oder Resistenz sind in den meisten Regionen der Welt verfügbar. Sie reflektieren nicht nur aktualisierte Daten über lokale bakterielle Empfindlichkeit, sondern auch über sich verändernde Trends in der Ätiologie von Augeninfektionen.
- Daten aus Überwachungsstudien wie beispielsweise der Ocular TRUST (Tracking Resistance in U.S. Today) (Resistenzverfolgung in USA Heute) geben einen Einblick in die bakterielle *in vitro* Empfindlichkeit (MHK) von Augenisolaten und Tendenzen von bakterieller Resistenz gegen Antibiotika. Der Kliniker ist aufgefordert, sich über ähnliche Berichte in seiner Region auf dem Laufenden zu halten. In Europa unterhält das Netzwerk EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), das von dem Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten unterstützt wird, eine Datenbank für allgemeine regionale Tendenzen von mikrobieller Resistenz.

Dennoch verwenden diese Berichte im Allgemeinen die Standard-Labordefinitionen für bakterielle Empfindlichkeit oder Resistenz, wo die Einwirkzeiten im Labor zwischen Mikrobe und Antibiotikum länger sind als die für ein klinisches Umfeld in der Ophthalmologie typischen Zeiträume.

- PK-Daten aus der Literatur PK-Parameter, die bakterielle Eliminations-/Zeitprofile beschreiben
 - AUC:** Die Literatur gibt tatsächlich einen Einblick in den Zusammenhang zwischen mikrobieller Abtötung und der Dauer der Einwirkzeit des Antibiotikums, und zwar über pharmakokinetische Parameter wie der AUC (area-under-the-curve, Fläche unter der Kurve; auch AUIC und andere). Die AUC misst Antibiotikakonzentrationen über den Zeitverlauf (ähnlich der "Mannstunden" bei der Arbeit) (Abbildung 2). Diese wurden mit der bakteriellen Elimination und/oder dem klinischen Erfolg in Spezialgebieten außerhalb der Ophthalmologie in Zusammenhang gebracht. Auch wenn veröffentlichte Daten hauptsächlich von Beobachtungen nach systemisch verabreichten Antibiotika stammen, so bieten sie dem ophthalmologischen Kliniker doch wertvolle Einblicke.

Als man die Auswirkungen moderner Antibiotika wie Fluoroquinolone (weit verbreitet in der Behandlung von Atemwegsinfektionen) in Bezug auf AUC und bakterielle Elimination analysierte, stellte sich heraus, dass das Verhältnis von AUC/MHK (Verhältnis der AUC zu der mikrobiellen MHK) eine wichtige Bestimmungsgröße für erfolgreiche Ergebnisse war [Wispelewsky 2005], [Zelenitsky 2003]. Eine Reihe von Studien bestätigte, dass ein AUC/MHK-Verhältnis oberhalb von etwa 30 (für viele grampositive Stämme) und oberhalb von 100 (für gramnegative Stämme) notwendig war, um Bakterien zu eliminieren und dass noch höhere Verhältnisse von AUC/MHK mit besseren Ergebnissen zusammenhängen.

Abbildung 2. Beschreibung der "Area Under The Curve"



(Verwendete Einheiten: $mg \cdot hr/L = mcg \cdot hr/mL$)

- **Cmax/MHK:** Dieser Parameter beschreibt die antimikrobielle Wirkung in Bezug auf das Verhältnis der höchsten erreichten Antibiotikakonzentrationen (C_{max}) zu der mikrobiellen MHK (C_{max}/MHK). Er ist besonders auf Antibiotika anwendbar, die als "konzentrationsabhängig" gelten (z.B. Fluoroquinolone, Aminoglycoside).

C_{max}/MHK -Verhältnisse von ≥ 10 werden als wünschenswert für Fluoroquinolon-haltige Antibiotika genannt [Odenholt, Cars] und werden mit einer besseren bakteriellen Elimination in Verbindung gebracht. Dieses Verhältnis sollte jedoch nicht unabhängig vom AUC/MHK -Verhältnis betrachtet werden, das zuverlässig mit der Elimination von Bakterien durch Fluoroquinolon-haltige Antibiotika in Zusammenhang gebracht wird.

- **T>MHK:** Dieser PK-Parameter beschreibt den Zeitraum (im Dosierungsintervall), in welchem die Antibiotikakonzentrationen oberhalb der mikrobiellen MHK bleiben. Er wird mit den als "zeitabhängigen" geltenden Antibiotika in Verbindung gebracht (z.B.: Cephalosporine, Makrolide). Für diese Antibiotika geben Studien einen Zeitraum von ungefähr 50% des Dosierungsintervalls an, in dem die Antibiotikakonzentrationen oberhalb der mikrobiellen MHK aufrechterhalten bleiben und eine optimale Wirkung haben.

Eine tiefere Erörterung dieser Parameter würde den Rahmen dieser Empfehlungen sprengen, da zusätzliche Faktoren wie die Immunantwort des Wirts, mikrobielles Inokulum, Bakterienstamm, Proteinbindung und andere (ganz zu schweigen von den Wirkungen einer einzelnen Dosis gegenüber mehreren Antibiotikadosen) auch eine Rolle bei der Bestimmung der antimikrobiellen Reaktion spielen. Wir sollten nicht vergessen, dass der Zusammenhang dieser PK-Parameter mit erfolgreichen Ergebnissen bei der Prävention (oder Therapie) von Augeninfektionen nicht hergestellt wurde, da Studienmodelle nur schwer zu erstellen sind. Dennoch hilft das Bewusstsein um diese grundlegenden PK/PD-Prinzipien dem Kliniker, breite Vergleiche zwischen topischen Tropfen und interkammeraler Injektion oder anderen Verabreichungswegen im tatsächlichen klinischen Umfeld anzustellen.

Da die Gabe mehrfacher antibiotischer Injektion in das Auge keine Option darstellt und weil der Tränenfilm und KW-Umsatz das Antibiotikum von diesen Stellen entfernen, ist die beste Option, die Zufuhr von Antibiotika nach Möglichkeit zu maximieren, um die Bakterien in der vorderen Augenkammer zu eliminieren.

- d) Koordinierung dessen, was über mikrobielle PK/PK und das Auge bekannt ist

AUC und Antibiotikakonzentrationen im KW: Tabelle 3 zeigt die wenigen Studien, die die AUC häufiger Fluoroquinolone im KW nach präoperativer Tropfengabe gemessen haben. Obwohl die AUC nur für die ersten paar Stunden nach der Dosierung beschrieben wird, ist offensichtlich, dass die in der Literatur zitierten hohen angepeilten AUC/MHK -Verhältnisse (mindestens 50 - 100), die mit erfolgreichen klinischen Ergebnissen nach Verabreichung systemischer Antibiotika verbunden werden, in Wirklichkeit im KW nach topischer Tropfengabe nicht erzielt werden können.

Abbildung 3 zeigt einen Vergleich der AUC im KW nach topischen Tropfen gegenüber intrakameraler Injektion. Die AUC nach der intrakameralen Injektion ist um etwa das 1000-Fache höher als nach den topischen Tropfen.

Tabelle 4 fasst die Vergleiche von verschiedenen PK-Parametern im Kammerwasser nach topischen Tropfen gegenüber intrakameraler Injektion zusammen.

Tabelle 3. Berichtete AUC im KW nach topischer Tropfengabe

AUC ($\mu g/ml$) im KW nach Gabe topischer FQ-Tropfen		
Levofloxacin 0-90 min	4,05	Sundelin et al. Acta Ophthalmologica 2009
Moxifloxacin 0-3h	4,41	Katz et al. Cornea 2005
Moxifloxacin Gatifloxacin 0-2h	1,2 0,4	Holland et al. Cornea 2008

Abbildung 3: Vergleich der relativen AUC nach intrakameraler Injektion und nach Tropfengabe

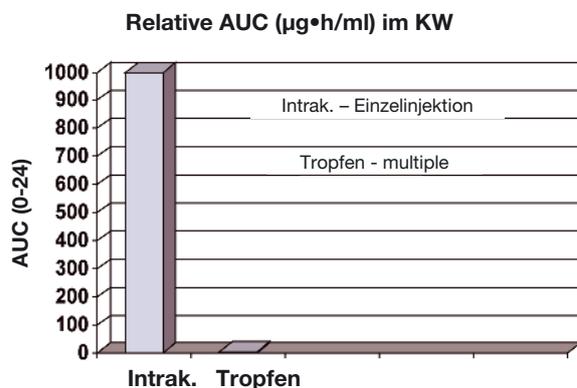


Tabelle 4. Zusammenfassung der PK-Vergleiche im Kammerwasser zwischen Tropfen und intrakameraler Injektion

Vergleichbare Kammerwasserkonzentrationen		
	Tropfen (Levofloxacin)	Intrakameral (Cefuroxim)
AH-Peak (C _{max})	4,4 mcg/ml ESCRS-Dosierung ^a	4000 mcg/ml ESCRS-Studie ^b
C _{max} /MHK-Verhältnis	35,2 - 0,73 (MHK-Bereich 0,125 - 6 mcg/ml) ^c	125.000-1333 (MHK-Bereich 0,032 - 3 mcg/ml) ^c
AUC	4 mg•hr/L ^a (t _{0-1,5h})	4125 mg•hr/L (geschätzte t _{0-1,5h}) ^d
AUC/MHK-Verhältnis	32 - 0,6 ^a	688 - 33.000 (geschätzte t _{0-1,5h}) ^d

a. Daten von Sundelin et al. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, Duplizieren der Dosierung in Gruppe C aus der ESCRS-Studie
b. Extrapoliert von der ESCRS-Studie 2007, J Cat Refract Surg 33:978, bei Anwendung von 1 mg Cefuroximdosis und einen AH-Volumen von 0,25 ml.
c. MHK-Werte aus den ESCRS-Studiendaten und Seal D, et al. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
d. Anwendung kalkulierter, geschätzter AUC, 0-1,5hr aus den vorhandenen Daten.

Die Ergebnisse aus der ESCRS-Studie bestätigten, dass postoperative Endophthalmitisraten in der Studiengruppe, die die intrakamerale Injektion erhielt (Gruppe B), niedriger waren als in der Gruppe, die topische antibiotische Tropfen erhielt (Gruppe C). Dieses Ergebnis ist umso bedeutsamer, als dass in der ESCRS-Studie Gruppe C eine gepulste Therapie mit Fluoroquinolontropfen zu Operationsende erhielt (im Gegensatz zu nur präoperativer Tropfengabe) und so einen etwas direkteren Vergleich von topischen Tropfen zur intrakameralen Injektion erlaubte.

Intrakamerale Injektion gegenüber subkonjunktivaler Injektion

Von einer subkonjunktivalen Injektion ist zu erwarten, dass sie der vorderen Augenkammer (VA) niedrigere Antibiotikakonzentrationen übermitteln als eine intrakamerale Injektion, da eine subkonjunktivale Injektion die Diffusion des Arzneimittels bis zur VA erfordert. Jenkins und Kollegen (1996) haben die Cefuroximkonzentration nach subkonjunktivaler Injektion von 125 mg Cefuroxim gemessen. Die durchschnittlichen Höchstkonzentrationen im KW (12-24 Minuten nach der Dosierung) betragen 20,33 µg/ml. Im Vergleich würde man von einer intrakameral Injektion von 1 mg Cefuroxim erwarten, dass sie etwa 3300 µg/ml Cefuroxim an die vordere Augenkammer übermitteln (bei einem Volumen der VA von 0,3 ml) - mindestens das 100-Fache mehr.

Ein Zentrum beschrieb einen 3fachen Rückgang der postoperativen Endophthalmitisraten, nachdem die Praxis, 50 mg Cefuroxim subkonjunktival zu injizieren, eingestellt und durch die intrakamerale Injektion von 1 mg Cefuroxim zu Ende der Kataraktoperation ersetzt wurde [Yu-Wai-Man 2008]. Die damit verbundenen Beschwerden der Patienten sind ein weiterer Nachteil der subkonjunktivalen Injektion.

Dennoch praktizieren viele Zentren die subkonjunktivalen Injektionen, da sie höhere Antibiotikakonzentrationen an die VA

übermitteln als Tropfen. Jenkins und Kollegen berichteten, dass topische Cefuroximtropfen 50 mg/ml zu Konzentrationen von 0,18 - 2,16 µg/ml im KW führten. Dagegen führte die subkonjunktivale Injektion von 25 mg Cefuroxim zu Höchstkonzentrationen im KW von 2,31-5,65 µg/ml.

Spüllösungen

Spüllösungen liefern einen Antibiotikafluss bei konstanter Konzentration. Diese Antibiotikakonzentrationen sind jedoch wesentlich geringer als die durch intrakamerale Injektion übermittelten Konzentrationen. Es gibt darüber hinaus auch kein Mittel, die Gesamtexposition gegenüber dem Antibiotikum nach der Spülung zu quantifizieren. Der zusätzliche Faktor der Expositionszeit gegenüber dem Antibiotikum schwächt ebenfalls die Nützlichkeit dieser Spüllösungen ab. Eine antimikrobielle *In-vitro*-Wirkung von Vancomycin wird nach etwa 3-4 Stunden beobachtet, wobei sich die vollständige Wirkung nach etwa 24 Stunden zeigt [Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keveline 2002].

Eine Studie stelle eine 5%ige Kontamination der VA bei Patienten fest, die mit einer Vancomycin plus Gentamicin enthaltenden Spüllösung behandelt wurden gegenüber einer Rate von 12% in der mit Placebo behandelten Gruppe [Ferro 1997], was vermuten lässt, dass die Kontamination der VA trotz der Anwendung von Spüllösungen weiterhin bestehen kann. Manche Berichte haben einen Rückgang der Kontaminationsraten nach Spüllösungen angegeben [Mendivil 2001, Beigi 1998], aber es wird ebenso von keinem festgestellten Unterschied der Kontaminationsrate nach Anwendung einer Spüllösung mit Vancomycin berichtet [Feys 1997]. Eine Studie berichtet, dass 90% (9/10) der grampositiven Isolate in Endophthalmitisfällen in einer großen retrospektiven Fallserie empfindlich auf Cefuroxim reagierten, während alle (10/10) gegen Gentamicin und 50% (4/8) gegen die getesteten Fluoroquinolone resistent waren. Alle (3/3) gramnegativen Isolate waren empfindlich gegen Cefuroxim, Gentamicin und die Fluoroquinolone [Ness 2011]. Während der Studiendauer wurde die Spülung mit Gentamicin angewandt, jedoch keine intrakameralen Antibiotika.

Die Grundprinzipien sind nach wie vor a) die in Spüllösungen verwendeten Antibiotikakonzentrationen sind wesentlich niedriger als die intrakamerale Injektion und b) es gibt im Wesentlichen bei Anwendung von Spüllösungen keine kontinuierliche "Arzneimittel-Bazillus"-Kontaktzeit zwischen dem Antibiotikum und der Mikrobe, mit Ausnahme der niedrigen Konzentration, die die Spülung hinterlässt.

Wir sollten auch das Problem der möglichen retinalen Toxizität auf Grund der reichlichen Spülung mit bestimmten Antibiotika nicht außer Acht lassen (besonders mit Aminoglykosiden) genauso wenig wie das Risiko, durch offene Exposition gegenüber dem Antibiotikum auf dem Operationsfeld eine bakterielle Resistenz zu fördern. Die Anwendung von Spüllösungen scheint keinen echten Vorteil gegenüber der Anwendung einer intrakameralen Injektion zu bieten.

Organisationen wie beispielsweise die Centers for Disease Control (Zentren zur Kontrolle von Krankheiten) (1995), der American Academy of Ophthalmology (AAO-CDC 1999) raten von der Verwendung von Antibiotika in Spüllösungen konkret ab, ebenso wie einigen Kliniker (May 2000). Aus diesen verschiedenen Gründen und weil die Nützlichkeit von Antibiotika in Spüllösungen nicht bewiesen wurde, wird diese Form der Prophylaxe in den vorliegenden Empfehlungen nicht empfohlen.

QUELLENVERZEICHNIS UND BIBLIOGRAPHIE

QUELLENVERZEICHNIS

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

BIBLIOGRAPHIE

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. Quality of Care Publications, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302
- www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roure-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophthalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry P., Seal, D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Doft BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: Mycosis of the Eye and its Adnexa. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Rütchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hofling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873–881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr, Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Cekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45: 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33:1801–1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050 –1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunitomo, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26: 218-221
- Espirito CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol.* 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanquet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200 –1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 51987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol.* 1985;99:329-332
- Goel S, Kolli LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol.* 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunawada RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Witcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophthalmol* 2010;33:551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *BullWorld Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karacsonji T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keverline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. *Endophthalmitis Research Group*. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsberger JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Leaming D. Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.es CRS.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821- 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 – 693
- Moisseiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results. *Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49: 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdal PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. Endophthalmitis – diagnosis and management. Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl): 13S-18S. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marin I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285: 2498-505
- Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406
- Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 - 45
- Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.
- Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.
- Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.
- Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.
- Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.
- Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7
- Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2
- Taban M, Behrens A, Newcomb RL et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 613-20.
- Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.
- Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.
- Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.
- Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye*1998; 12: 1017-9.
- Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.
- Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.
- Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.
- Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35
- Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone-iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61
- Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.
- Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25
- Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451
- Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

Zusätzliche PK/PD-Bibliographie

- Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.
- Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.
- Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.
- Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.
- Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.
- Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.
- Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.
- Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.
- Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.
- Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958
- Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.
- Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.
- Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.
- McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.
- Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.
- Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.
- Raizman MB, Rubin JM, Graves AI, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.
- Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):466-9.

