


Ophthalmologie 2023 · 120:69–71
<https://doi.org/10.1007/s00347-022-01600-y>
Eingegangen: 6. Dezember 2021
Überarbeitet: 30. Januar 2022
Angenommen: 11. Februar 2022
Online publiziert: 16. März 2022
© Der/die Autor(en) 2022



Rezidivierende immunologische intraokulare Entzündungsreaktion nach intravitrealer operativer Medikamentengabe

Tyll Jandewerth · Ingo Schmack · Frank Koch · Thomas Kohnen · Tschingis Arad 
Klinik für Augenheilkunde, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt Main, Deutschland


Anamnese

Ein 70-jähriger Mann stellte sich aufgrund einer seit dem Vortag bestehenden Visusminderung, Druckgefühl und zunehmenden diffusen Schmerzen am rechten Auge in unserer Ambulanz vor. Einen Tag zuvor habe er eine intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) mit Bevacizumab bei diabetischem Makulaödem rechts erhalten.

Darüber hinaus sei er angesichts dessen am rechten Auge zuvor wiederholt komplikationslos mit Aflibercept, Dexamethason und Bevacizumab extern behandelt worden. Nach der dritten Bevacizumab-Eingabe vor zweieinhalb Monaten seien am 1. postoperativen Tag ähnliche Beschwerden aufgetreten. Bei Verdacht auf eine postoperative Endophthalmitis sei eine diagnostische Vitrektomie mit Probenentnahme extern erfolgt. Bei negativem mikrobiologischem Befund, fehlenden Hinweisen auf eine intraokulare Entzündungsreaktion und persistierendem Makulaödem sei extern eine erneute IVOM mit Bevacizumab vorgenommen worden, woraufhin sich die aktuell beklagte Symptomatik entwickelt hätte.

Aus der Vorgeschichte waren dazu eine kombinierte Kataraktoperation mit Vitrektomie sowie Membranpeeling bei klinisch symptomatischer epiretinärer Gliose rechts bekannt.

Befund

Der Visus lag am betroffenen rechten Auge korrigiert bei 1/35 Metervisus. Der intraokulare Druck betrug 18 mm Hg. Es zeigte sich rechts eine deutliche ziliäre Bindehautinjektion mit Hornhautödem. In der Vorderkammer fanden sich Zellen 3-fach positiv, endotheliale Fibrinbeschläge, ein Hypopyon von ca. 1 mm sowie eine im Kapselsack platzierte Intraokularlinse ( **Abb. 1**). Fundoskopisch war der Einblick aufgrund einer dezenten Glaskörpertrübung etwas reduziert. Die Papille, Makula und Gefäße waren jedoch beurteilbar. Hinweise auf eine Infiltration der Netzhaut lagen nicht vor.

Laborchemisch fanden sich keine Anzeichen einer Entzündungsreaktion.

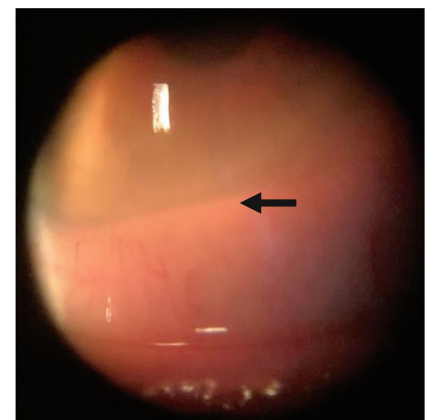


Abb. 1 ▲ Initialbefund. Das rechte Auge zeigt eine vermehrte konjunktivale Injektion, Bindehautchemose und ein Hypopyon von etwa 1 mm (*Pfeil*)



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Differenzialdiagnosen				
DDs	Infektiöse exogene Endophthalmitis	Toxic-Anterior-Segment-Syndrom (TASS)	Sterile (Pseudo-)Endophthalmitis	Late-Onset-Endophthalmitis
Leitsymptome	Augenschmerzen, Photophobie, Vitritis	Sehminderung, Vorderkammerreiz, ggf. Keratitis	Hypopyon, dezente Vitritis	Milde langsam progrediente Beschwerden
Zeitpunkt des Auftretens	3 bis 7 Tage postoperativ	24 h postoperativ	24–48 h postoperativ	V. a. nach YAG-Kapsulotomie
Hauptlokalisation	Glaskörper	Vorderkammer	Glaskörper	Linsen-Kapselsack
Ätiologie	Bakterielle oder mykotische Erreger	Toxische Chemikalien (Rückstände)	Immunreaktion auf Anti-VEGF, Triamcinolon	V. a. Propioni- und Corynebakterien
Therapie	Vitrektomie mit Medikamentengabe und Probengewinnung, Antibiose lokal und systemisch	Steroidgabe, ggf. r-tPA	Steroidgabe	Antibiotikagabe, Kapsulektomie, bei Bedarf Intraokularlinsen-Explantation

VEGF „vascular endothelial growth factor“, YAG Yttrium-Aluminium-Granat Laser, r-tPA „recombinant tissue-type plasminogen activator“

Therapie

Der Patient wurde stationär aufgenommen zu einer intensivierten medikamentösen Therapie bestehend aus steroidhaltigen und antibiotischen Augentropfen jeweils stündlich im Wechsel, dazu Mydriatikum 2-mal täglich. Systemisch erhielt der Patient täglich intravenös 2 g Ceftriaxon sowie per os 60 mg Prednison und 20 mg Pantoprazol.

Weiterer Verlauf

Innerhalb weniger Tage kam zu einer deutlichen Befundbesserung, sodass von einer operativen Versorgung abgesehen wurde. Bei rückläufigem Vorderkammerreiz und stabilem Hinterabschnittsbefund konnte der Patient nach 5 Tagen schmerzfrei in die ambulante Betreuung entlassen werden.

Als Entlassmedikation führten wir die Behandlung mit steroid- und antibiotikahaltigen Augentropfen bzw. Augensalben zur Nacht zunächst unverändert fort und oralisierten zusätzlich die systemische antibiotische Therapie (Cefuroxim 500 mg) neben der oralen Steroidgabe.

Eine ambulante Verlaufskontrolle zeigte rechts einen reizfreien vorderen Augenabschnittsbefund bei einem Visus von 0,3 und einen normotonen Intraokulardruck mit einem erneut aktiven diabetischen Makulaödem auf beiden Augen. Der Patient bat jedoch um Bedenkzeit vor weiteren Interventionen.

Diagnose

Aufgrund des vorliegenden Befundes und der Vorgeschichte gingen wir von einer sterilen bzw. toxischen Endophthalmitis nach intravitrealer Bevacizumab-Injektion aus.

Diskussion

Eine sterile Endophthalmitis nach Bevacizumab-Injektion stellt eine akute Entzündung dar, deren genauer Pathomechanismus indes noch nicht abschließend geklärt ist. Hierbei können ein Hypopyon sowie eine dichte Glaskörpertrübung mit leichter bis mäßiger Entzündung des vorderen Augenabschnitts auftreten. Diese klingt häufig auch ohne eine antibiotische Therapie ab, eine Glaskörperprobe ergibt häufig keinen Erregernachweis [5]. Sterile Endophthalmitiden wurden bereits bei Triamcinolon-Acetonid-Injektionen beschrieben und sind insbesondere mit dem Auftreten einer sterilen Endophthalmitis nach stattgehabter Kataraktoperation oder Vitrektomie assoziiert [10]. Dies wird über den Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke erklärt, bei der mit zunehmender Kapillarpermeabilität eine Fibrinbildung ausgelöst wird.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen ist eine infektiöse postoperative Endophthalmitis, welche klinisch in aller Regel neben deutlichen Schmerzen und Photophobie durch eine schwere intraokulare Entzündungsreaktion insbesondere im hinteren Augenabschnitt (Vitritis) gekennzeichnet ist. Zeitlich manifestiert sich diese zudem im Mittel mit 4 bis 7 Tagen nach dem okulären Eingriff deutlich

verzögert im Vergleich zu einer sterilen Endophthalmitis (12–48 h nach dem Eingriff) [9].

Weitergehend abzugrenzen ist postoperativ ein Toxic-Anterior-Segment-Syndrom (TASS), definiert als eine sterile Entzündungsreaktion des vorderen Augenabschnitts [7]. Diese tritt überwiegend im Zusammenhang mit Kataraktoperationen 24 h nach intraokularen Eingriffen auf [3, 4].

Ursächlich sind immunologische Reaktionen auf beispielsweise Sterilisationsprodukte von einmal- oder wiederverwendbaren Instrumenten (zumeist Beschichtungen, wie z. B. oxidierte Metallablagerungen), auf intraokulares künstliches Linsenmaterial oder auf Viskoelastika.

In unserer Befundkonstellation sind differenzialdiagnostische Überlegungen und Monitoring mit Anamnese des initial erfolgten intraokularen Eingriffs, Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen und Dokumentation des subjektiven Schmerzempfindens obligat (siehe **Tab. 1**). Ein Erregernachweis im Rahmen einer operativen Probenentnahme ist unklaren Fällen mit ausbleibender Befundbesserung und persistierendem Endophthalmitisverdacht vorbehalten.

Die prinzipiell empfohlene Therapie einer sterilen Endophthalmitis besteht in der hoch dosierten Gabe von topischen und systemischen Kortikosteroiden, die wir zusätzlich zu einer antibiotischen Therapie verabreicht haben. Sollte es zu einer Befundverschlechterung im Verlauf der Therapie kommen, ist zudem eine zusätzliche mikrobiologische Probenentnahme mit kultureller Anzucht, PCR-Diagnos-

tik und Antibiotogramm ratsam, um eine infektiöse Endophthalmitis auszuschließen.

Prognostisch wegweisend sind die schnellstmögliche Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie [1, 6]. Es ist eine deutliche Visusverbesserung in der Mehrzahl der untersuchten Augen 1 Monat nach Diagnosestellung und adäquater Therapie beschrieben [8].

Im Falle unseres Patienten ließ sich bis zum Beweis des Gegenteils zunächst an eine infektiöse Endophthalmitis denken. Die Gesamtschau der vorliegenden Befunde unter Berücksichtigung des zeitlichen Auftretens der Beschwerden sowie der anamnestisch ähnlichen Episode in der Vergangenheit des Patienten passte hiermit jedoch weniger zusammen. Eine postoperative Endophthalmitis tritt typischerweise frühestens 3 bis 4 Tage postoperativ auf [2]. Ein weiterer Aspekt, der im Nachhinein dagegen spricht, ist das Fehlen von starken, dumpfen Schmerzen sowie einer massiven Glaskörperaffektion (Vitritis).

Das vormalige Auftreten einer toxischen Reaktion ist bei der ersten Episode mit fast gleicher Symptomatik vor ca. zweieinhalb Monaten nach Analyse des damaligen Verlaufs diskutiert worden. Es kam aber zu keinem TASS mit alleiniger Vorderkammerreaktion, auch die Hornhaut wies keine typischen Schädigungen auf. Damals wurde zusätzlich eine Probenentnahme durchgeführt, die jedoch negativ ausfiel. Sowohl an der Netzhautintegrität wie auch der Sehleistung ließen sich keine Schädigungen ausmachen, wie man sie nach einer stattgehabten Endophthalmitis erwarten würde.

Die Problematik der immunologischen Entzündungsreaktionen gewinnt in Zukunft an Bedeutung. Aktuell sind nach dem Ablauf des Patents auf Bevacizumab im Sommer 2020 bereits die Biosimilars Bevacizumab-awwb und Bevacizumab-bvcr neu zugelassen und weitere Nachahmerpräparate in klinischer Erforschung. Bei den Biosimilars sollten andere pH-Werte und Pufferlösungen mit ggf. veränderter Bioverfügbarkeit und somit einer veränderten Immunreaktion mitbedacht werden.

Fazit für die Praxis

- Eine differenzierte Anamnese ist unumgänglich, um zwischen einer sterilen und infektiösen Endophthalmitis zu unterscheiden.
- Bei der intraokularen Anwendung von Anti-VEGF ist bei allen verfügbaren Präparaten eine Immunreaktion im Sinne einer sterilen Endophthalmitis möglich.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tschingis Arad, FEBO

Klinik für Augenheilkunde, Goethe Universität Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt Main, Deutschland
tschingis.arad@kgu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Koch: *Forschungsförderung und Berater für Alimera*, Insight Instruments, VR-magic, Bayer. T. Kohnen: *Forschungsförderung und Berater für Alcon/Novartis, Avedro, J&J, Lensgen, Oculentis, Oculus, Presbia, Schwind, Zeiss*. *Berater für Allergan, Bausch & Lomb, Dompé, Geuder, Med Update, Nevakar, Santen, Staar, Tear Lab, Thieme, Ziemer*. T. Jandewerth, I. Schmack, und T. Arad geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Lebewesen durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Becker SL, Bisorca-Gassendorf L, Boden KT et al (2021) Microbiological and infectious disease aspects of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmologie* 118:230–234
2. Bisorca-Gassendorf L, Boden KT, Szurman P et al (2021) Postoperative endophthalmitis—a review of literature. *Ophthalmologie* 118:210–218
3. Fauser S, Schroeder S, Caramoy A et al (2011) Intraocular inflammation after intravitreal ranibizumab injections. *Acta Ophthalmol* 89:e98–99
4. Georgopoulos M, Polak K, Prager F et al (2009) Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol* 93:457
5. Marticorena J, Romano V, Gómez-Ulla F (2012) Sterile endophthalmitis after intravitreal injections. *Mediators Inflamm* 2012:928123
6. Mautone L, Skevas C, Spitzer MS (2021) Treatment of postoperative endophthalmitis: operate or only inject? *Ophthalmologie* 118:219–229
7. Park CY, Lee JK, Chuck RS (2018) Toxic anterior segment syndrome—an updated review. *BMC Ophthalmol* 18:276
8. Ravindran RD, Venkatesh R, Chang DF et al (2009) Incidence of post-cataract endophthalmitis at Aravind Eye Hospital: outcomes of more than 42,000 consecutive cases using standardized sterilization and prophylaxis protocols. *J Cataract Refract Surg* 35:629–636
9. Shouchane-Blum K, Dotan A, Bahar I (2019) The evolution of toxic anterior segment syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 30:50–55
10. Taban M, Singh RP, Chung JY et al (2007) Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone: a possible association with uveitis. *Am J Ophthalmol* 144:50–54