

Endophthalmitis: Ursachen, Erreger, Therapie und Visusverlauf mit Fokus auf Glaukompatienten

Endophthalmitis: Epidemiology, Causing Agents, Therapy and Visual Outcome with Special Focus on Glaucoma Patients



Autoren

Julia Vorbeck, Bettina Hohberger, Antonio Bergua

Institut

Augenlinik, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg,
Erlangen, Deutschland

Schlüsselwörter

Endophthalmitis, Glaukom, Infektion

Key words

endophthalmitis, glaucoma, infection

eingereicht 17. 4. 2022
angenommen 24. 5. 2022
online publiziert 30. 9. 2022

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2023; 240: 689–696

DOI 10.1055/a-1895-2720

ISSN 0023-2165

© 2022. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Julia Vorbeck
Augenlinik, Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland
Tel.: + 49(0)9 13 18 53 30 01
vorbeckjulia@yahoo.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Endophthalmitiden stellen einen der schwerwiegendsten Notfälle in der Ophthalmologie dar. Um deren Prävalenz zu minimieren, ist eine möglichst genaue Kenntnis auslösender Faktoren von Bedeutung. Eine chirurgische Therapie mit gezielter, erregerspezifischer Medikation und ein intaktes Immunsystem sind die Basis für den Visuserhalt. Ferner

stellt sich die Frage, ob anhand zugrunde liegender Erkrankungen am Auge ein ungünstiger Verlauf prognostiziert werden kann, sodass ein Vergleich zwischen Glaukom- (G) und Nichtglaukompatienten (NG) im Hinblick auf ursächliche Faktoren, Erreger, Therapie und Visusverlauf gezogen wurde. Da bei Glaukompatienten eine potenzielle Alteration des lokalen Immunsystems diskutiert wird, ist von Interesse, ob sich die klinischen Verläufe einer Endophthalmitis von Nichtglaukompatienten unterscheiden.

Patienten und Methoden Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von 75 Augen (13 G, 62 NG), die in einem 5-Jahres-Zeitraum aufgrund einer Endophthalmitis an der Augenlinik des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg behandelt wurden. Auszuwertende Parameter waren u. a. das klinische Bild, operative und medikamentöse Behandlungen, das mikrobielle Spektrum und der Visusverlauf bei Glaukom- sowie Nichtglaukompatienten.

Ergebnisse Bei Erstvorstellung dominierte bei allen Patienten eine akute Visusverschlechterung (44%) mit Vorderkammerreiz (62,7%), Hypopyon (52%) und reduziertem (40%) oder fehlendem (26,7%) Funduseinblick. Vorangehende intraokularchirurgische Eingriffe wurden bei insgesamt 53,3% beobachtet, insbesondere Kataraktoperationen. In beiden Gruppen konnten grampositive Kokken als häufigster Erreger identifiziert werden (G: 23,1%; NG: 38,7%), wohingegen seltene Keime nur bei Glaukompatienten vorkamen. Bei 76% aller Patienten wurde eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt, eine Enukleation bei 20%, Letzteres signifikant häufiger bei Glaukompatienten ($p=0,01$). Postoperativ konnte eine signifikante Visusverbesserung bei Nichtglaukompatienten erzielt werden ($p<0,001$); im Direktvergleich stellte sich ein schlechteres visuelles Outcome bei glaukomatös vorerkrankten Augen dar.

Schlussfolgerung Stellt die Endophthalmitis eine sehr seltene Erkrankung dar, ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung dennoch für die Prognose entscheidend. In der vorliegenden Kohorte zeigt sich ein schlechterer Endvisus bei Glaukompatienten als bei Nichtglaukompatienten.

ABSTRACT

Background Endophthalmitis is one of the most serious emergencies in ophthalmology. In order to reduce its prevalence, it is important to have a proper understanding of potential risk. Surgical therapy with targeted, pathogen-specific medication and an intact immune system are fundamental for preserving visual acuity. As it is unclear whether an unfavourable course is more likely in the presence of underlying ocular disease, a comparison was made between glaucoma patients (G) and non-glaucoma patients (NG) in terms of causative factors, pathogens, treatment and visual acuity. Since a potential alteration of the local immune system in glaucoma has been described, it is of interest to determine whether the clinical course of endophthalmitis in glaucoma patients differ from that of non-glaucoma patients.

Patients and Methods A retrospective analysis of 75 eyes (13 G, 62 NG) who underwent treatment and surgery following a diagnosis of endophthalmitis in the Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nuremberg has been evaluated over a period of 5 years. Clinical characteristics, surgical

treatment, microbial spectrum and visual acuity in glaucoma and non-glaucoma eyes were investigated.

Results Severe visual impairment (44%) with inflammation of the anterior chamber (62.7%), hypopyon (52%) and reduced (40%) or absent view (26.7%) of the fundus were predominantly present at first diagnosis in all patients. Previous eye surgery was observed in a total of 53%, primarily cataract surgery. Gram-positive cocci were seen as the most common causative agent in both groups, (G: 23.1%; NG: 38.7%), whereas other rare pathogens were present only in glaucomatous eyes. Pars plana vitrectomy was performed in 76% and enucleations in 20% of all patients, with the latter significantly more common in glaucomatous eyes ($p = 0.01$). A significant postoperative improvement in visual acuity was achieved in non-glaucoma patients ($p < 0.001$); visual acuity was worse in glaucomatous eyes.

Conclusion Although rare, early diagnosis and treatment of endophthalmitis is crucial in terms of prognosis. In the present cohort, worse visual acuity outcomes were obtained in glaucoma patients in comparison to non-glaucoma patients.

Einleitung

Eine Endophthalmitis ist ein selten vorkommendes, hochakutes Krankheitsbild mit einer drastischen Bedrohung des Visus sowie der intraokulären Strukturen. Trotz intensiver medikamentöser und operativer Therapien bleibt oft ein schlechtes visuelles Outcome zurück [1–4]. Die Pathogenese kann endogen im Rahmen einer hämatogen streuenden, sich auf die inneren Strukturen des Auges ausbreitenden Infektion oder, deutlich häufiger, exogen erfolgen [5]. Bei einer exogenen Entstehung kommt es zur direkten Inokulation, die ein erleichtertes Eindringen des Erregers ermöglicht [1]. Zum Großteil erfolgt dies im Anschluss an eine intraokuläre Operation, insbesondere Kataraktoperationen, schwere okuläre Traumata sowie durch eine Ausbreitung per continuitatem (z. B. Keratitis) [2, 6].

Endophthalmitiden treten bevorzugt unilateral mit Beteiligung des Glaskörpers sowie dessen angrenzender Strukturen auf [6]. Da der Glaskörper nur wenige bis keine Zellen, die der Immunabwehr dienen, aufweist, sind seine Verteidigungsmechanismen äußerst begrenzt – eine Prädisposition für Infektionen [5]. Die Diagnosestellung erfolgt anhand klinischer Kriterien [4, 7].

Bei der ophthalmologischen Erstvorstellung dominiert i. d. R. eine Visusminderung, Lidrötung und -schwellung, konjunktivale Hyperämie oder Limbitis, mitunter begleitet von einer Photophobie des betroffenen Auges. Zusätzlich imponiert in der Spaltlampenuntersuchung zumeist ein Reizzustand mit Zellen in der Vorderkammer, Fibrinansammlungen oder einem Hypopyon [1, 5]. Diese zunächst unspezifischen Symptome werden in Zusammenschau als Endophthalmitis gewertet, wobei die Ausprägung stark divergieren kann [1, 8]. Eine endogene Genese angenommen, finden sich keine systemischen Begleiterscheinungen [5].

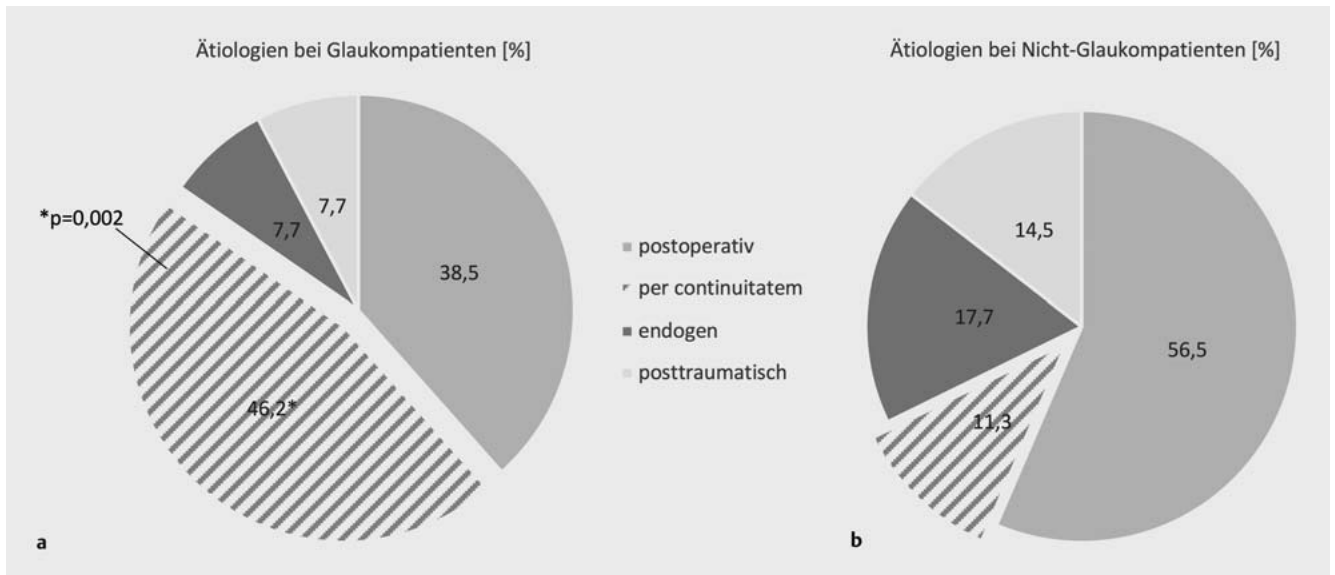
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der auslösende Keim unbekannt [6]. Im Sinne einer empirischen Therapie erfolgt die unmittelbare Applikation von Breitspektrumantibiotika und eine intravitreale Antibiotikaverabreichung nach operativer Entfernung des Glaskörpers im Rahmen einer Pars-plana-Vitrectomie (ppV), um hoc loco eine ausreichende Konzentration zu erreichen [1]. Intraoperativ wird potenziell erregerhaltiges Material zur späteren antibiogrammgerechten Therapieanpassung asserviert.

Da bei der Keimabwehr und somit der Bekämpfung des intraokulären Entzündungszustandes ein kompetentes Immunsystem erforderlich ist, erscheint es nachvollziehbar, dass bei vorliegenden Grunderkrankungen der Verlauf prognostisch schlechter sein kann (e. g. Diabetes [9], Glaukom [10]).

An der hochkomplexen Pathogenese der Glaukomerkrankung wird neben der intraokulären Druckerhöhung u. a. eine Beteiligung des Immun- wie auch Autoimmunsystems am Auge diskutiert [11–15]. Über diese veränderten molekularen Mechanismen und Antworten auf Antigene ist es denkbar, dass diese sich auch an der Immunantwort als Folge einer Endophthalmitis beteiligen und diese möglicherweise negativ beeinflussen zu vermögen. Das Ziel der Studie war, die Entwicklung und den Verlauf von Endophthalmitiden, im Speziellen hinsichtlich der Ursachen, klinischer Symptome, hervorrufender Erreger und Sehleistung zwischen Glaukom- und Nichtglaukompatienten zu analysieren.

Patienten und Methoden

Die retrospektive Analyse erfolgte an 75 Augen von 75 Patienten, die über einen Zeitraum von Juni 2013 bis Juni 2018 in der Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg aufgrund einer Endophthalmitis behandelt wurden. Epidemiologische Daten und Vorerkrankungen umfassen Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und Augenpathologien des Patienten. Des Wei-



► **Abb. 1** Ätiologien der Endophthalmitiden bei Patienten mit (a, n = 13) und ohne Glaukom (b, n = 62): postoperativ (grau), per continuitatem (schraffiert), endogen (dunkelgrau), posttraumatisch (hellgrau); Angaben in Prozent.

teren wurden die operativen Daten in Bezug auf Zeitpunkt und Art der Operation, mögliche Reoperationen sowie systemisch und intraokulär applizierte Medikamente ausgewertet. Um den Erfolg der Behandlung zu beurteilen, wurde der beste korrigierte Visus der Patienten im Verlauf von bis zu 1 Jahr postoperativ erhoben. Vor der Durchführung statistischer Tests erfolgte zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei der Betrachtung normalverteilter, quantitativer Merkmale wurde ein gepaarter t-Test für abhängige Stichproben angewandt. Lag der Analyse ein qualitatives Merkmal zugrunde, erfolgte ein Chi-Quadrat-Test. Bei Zellohäufigkeiten unter 5 kam hingegen der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

In der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Erlangen-Nürnberg wurden im vorliegenden 5-Jahres-Untersuchungszeitraum 75 Augen von 75 Patienten (40 männlich, 35 weiblich) aufgrund einer Endophthalmitis behandelt. Das Durchschnittsalter bei Aufnahme betrug $69,3 \pm 15,8$ Jahre (17–94 Jahre). 60% (n = 45) der Patienten wiesen eine kardiovaskuläre Grunderkrankung, 32% (n = 24) einen Diabetes mellitus Typ II auf.

Die für die Entstehung der Endophthalmitis zugrunde liegenden Ätiologien wurden in (nach absteigender Häufigkeit) postoperativ (G 38,5%/NG 56,5%), per continuitatem (G 46,2%/NG 11,3%), endogen (G 7,7%/NG 17,7%) und posttraumatisch (G 7,7%/NG 14,5%) differenziert (► **Abb. 1**).

Bei 53,3% (n = 40/75) aller Patienten lag eine intraokulär-postoperative Genese zugrunde: Diese traten überwiegend nach einer Kataraktoperation auf (29,3%, n = 22/75, im Mittel $20,7 \pm 18,9$ Tage postoperativ [Erstvorstellung innerhalb 6 Wochen postoperativ: n = 19/22, 86,4%; nach 6 Wochen postoperativ: n = 3/22, 13,6%]), nach intravitreal-operativen Medikamenteneingaben

(IVOM; 17,3%, n = 13/75, im Mittel nach $8,2 \pm 7,6$ Tagen postoperativ) sowie nach Pars-plana-Vitrektomien (6,7%, n = 5/75).

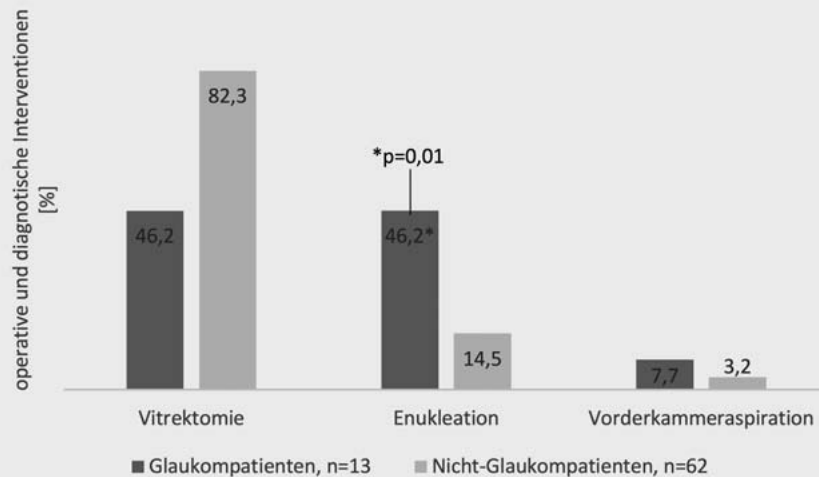
Bei 17,3% (n = 13/75) entstand die Endophthalmitis per continuitatem nach Durchwanderung der Kornea aufgrund eines vorbestehenden Hornhautulkus (n = 9), einer chronischen Hornhaut-Endothel-Epithel-Dekompensation (n = 3) sowie nach Kontaktlin-sendauertragen (n = 1).

Ferner konnte bei 12 von 75 Patienten ein endogener Fokus gefunden werden, darunter systemische Candidainfektionen, Virämien, Sepsis (je n = 2) sowie eine Endokarditis (n = 1). Bei 5 weiteren Patienten lag eine Immunsuppression (durch Begleiterkrankungen einer chronischen Hepatitis, n = 3; medikamentös, n = 2) zugrunde. Hierunter gab ein Patient einen intravenösen Drogenabusus an.

Die am seltensten beobachtete Ursache stellten schwere okulare Traumata dar (13,3%, n = 10).

Das bei Erstvorstellung führende Symptom innerhalb der gesamten Kohorte war eine Visusminderung (44%, n = 33). 22,7% (n = 17) der Patienten beklagten Schmerzen am betroffenen Auge. Eine deutlich sichtbare konjunktivale Injektion trat bei 19 Augen auf. Bei der initialen Spaltlampenuntersuchung stellten sich vorrangig Zellen in der Vorderkammer (62,7%, n = 47), ein Hypopyon (52%, n = 39) oder ein reduzierter bis nicht einsehbarer Funduseinblick (66,7%, n = 50) dar.

Als operative Methode der Wahl wurden 57 von 75 Augen einer Pars-plana-Vitrektomie unterzogen. Bei 15 Patienten war der Erhalt des Bulbus aufgrund des fortgeschrittenen intraokulären Entzündungszustandes nicht mehr möglich, weshalb eine Enukleation bzw. Eviskeration durchgeführt werden musste. Die erkrankten Augen, die eine der zuletzt genannten Interventionen erhielten, wiesen signifikant häufiger ein Ulcus corneae auf ($p = 0,01$). Bei 3 Patienten wurde eine diagnostische Vorderkammeraspiration bei steriler Endophthalmitis (n = 2) sowie bei Zustand nach vorangegangener ppV (n = 1), jedoch kein ausgedehnt-



► **Abb. 2** Durchgeführte operative und diagnostische Interventionen bei Patienten mit (dunkelgrau; n = 13) und ohne Glaukom (hellgrau; n = 62): es zeigte sich eine signifikant erhöhte Anzahl an Enukleationen in der Glaukomgruppe ($p = 0,01$); Angaben in Prozent.

ter intraokularchirurgischer Eingriff, vorgenommen (► **Abb. 2**). Die Intervention erfolgte primär (62,7%, n = 47/75; ppV: n = 43, Enukleation/Viskeration: n = 1; Vorderkammeraspiration: n = 3) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Im Rahmen der Vitrektomien wurde zudem Vancomycin (1 mg/0,1 ml) sowie bei einem Teil der Patienten Gentamycin (n = 32) oder Amphotericin B (5–7,5 µg/0,1 ml, n = 7) intravitreal instilliert. Die topische Therapie wurde in Form von Augentropfen oder -salbe (v. a. ofloxacin-haltig, n = 46) fortgeführt. Bis zur Identifikation des Keimes kam eine empirische Breitbandantibiose zum Einsatz, vorwiegend Cefuroxim ($3 \times 1,5$ g intravenös, n = 66). Im Falle eines besonders ausgeprägten intraokulären Entzündungszustandes wurde die Antibiose um Vancomycin erweitert (n = 21). Weiterhin erfolgte nach Erhalt des Antibiogramms eine spezifische Umstellung der Antibiose bei 9 Patienten. Bestand der Verdacht auf eine fungal bedingte Endophthalmitis, kam gewichtsadaptiert Voriconazol bzw. Fluconazol (n = 8) oder Caspofungin (n = 1) intravenös zum Einsatz. Darüber hinaus erhielten 2 Patienten zusätzlich zur Antibiose Aciclovir aufgrund anamnestisch rezidivierender Herpeskeratitiden.

Postoperative Komplikationen ergaben sich bei insgesamt 14 Patienten. Hierbei kam es zu einer ausgeprägten Fibrinbildung (n = 6), Wundheilungsstörungen (n = 4), einer hochbullösen Amotio retinae (n = 3) mit jeweils nachfolgender Revitrektomie sowie einer Hypotonia bulbi (n = 1/14). Bei einem der Patienten kam es nach einer Vorderkammeraspiration zur Ausbildung einer Fibrinqualle. Ebenso zeigte sich ein Bindehaut-Sklera-Defekt im Sinne einer Wundheilungsstörung bei Zustand nach Viskeration. Die restlichen Komplikationen wurden nach einer ppV beobachtet.

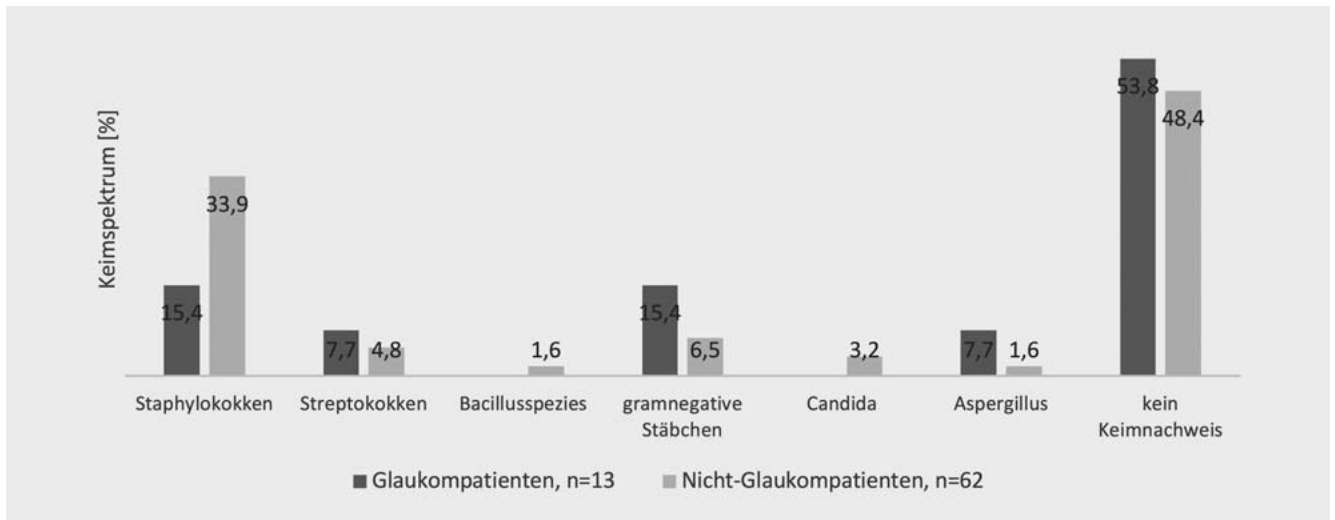
Bei mehr als der Hälfte der Patienten (50,7%, n = 38/75) konnte anhand des asservierten Materials ein Erreger identifiziert werden. Bei 71,1% (n = 27/38) der nachgewiesenen Erreger handelte es sich um grampositive Bakterien, wobei primär Staphylococcus epidermidis (n = 16), als zweithäufigstes Staphylococcus aureus (n = 7) detektiert wurde. Des Weiteren wurden die Endophthal-

mitiden nachweislich durch Streptokokken (n = 4), Bacilluspezies (n = 1) sowie in einzelnen Fällen durch gramnegative Stäbchen (n = 6) und Pilze (n = 4) verursacht (► **Abb. 3**).

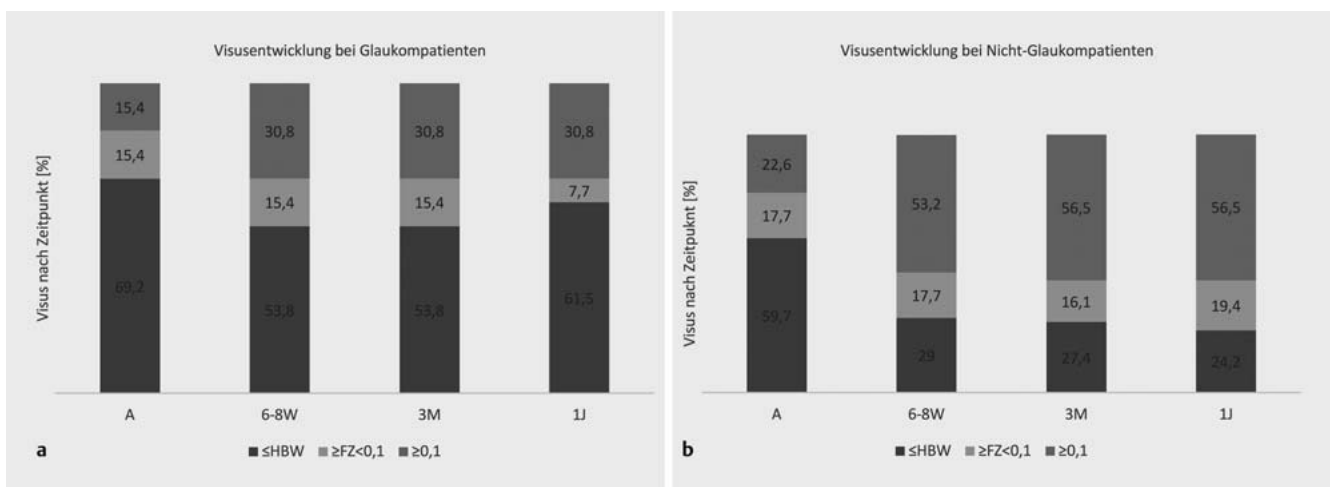
Postoperativ zeigte sich gesamthaft ein signifikanter Anstieg des Visus (im Folgenden gerundet auf Dezimalvisus) von $0,08 \pm 0,19$ bei Erstvorstellung auf $0,2 \pm 0,27$ ($p < 0,001$) bei der zuletzt erfolgten Untersuchung, i. d. R. 1 Jahr nach Diagnose. Wird bei der Betrachtung der Sehleistung die Ätiologie berücksichtigt, zeigt sich nach einer postoperativen Genese das beste Outcome mit einem durchschnittlichen Visus von $0,32 \pm 0,28$ (min.: 0, max.: 1, $p = 0,003$). Posttraumatisch sowie endogen bedingte Endophthalmitiden erbrachten dagegen eine schlechtere Visuserholung, die sich jedoch nicht signifikant von den übrigen Ätiologien unterschied (posttraumatisch: $0,2 \pm 0,33$; endogen: $0,16 \pm 0,21$; $p > 0,05$). Die schlechteste abschließende Sehleistung stellten wir an Augen fest, bei denen die Genese der Endophthalmitiden durch eine Ausbreitung per continuitatem erfolgte ($0,04 \pm 0,11$; $p < 0,001$), sogar mit Verlust des Auges in 9 von 13 Fällen.

Der Verlauf von insgesamt 13 Glaukmpatienten (primäre Offenwinkelglaukome: n = 3, sekundäre Offenwinkelglaukome: n = 8, sekundäre Winkelblockglaukome: n = 2) wurde retrospektiv analysiert.

Hinsichtlich der Ursachen wies diese Patientengruppe eine signifikant häufigere Ausbreitung per continuitatem (n = 6/13, $p = 0,002$) auf, wohingegen endogene Genesen deutlich seltener (n = 1/13, $p = 0,02$) zu beobachten waren (► **Abb. 1 a**). Posttraumatische sowie postoperative Endophthalmitiden, unabhängig von der vorausgehenden Intervention, traten jedoch weder signifikant häufiger noch seltener auf ($p > 0,05$). Kürzlich erfolgte glaukomchirurgische Eingriffe waren bei keinem Patienten aktenanamnestisch vermerkt. Ebenso wenig konnte ein signifikanter Unterschied der zuvor geschilderten klinischen Symptome sowie Befunde bei Erstvorstellung zwischen beiden Gruppen objektiviert werden ($p > 0,05$), mit Ausnahme eines Ulcus corneae.



► **Abb. 3** Verteilung der für die Endophthalmitis ursächlichen Keime bei Patienten mit (dunkelgrau; n = 13) und ohne Glaukom (hellgrau; n = 62); Angaben in Prozent.



► **Abb. 4** Visusentwicklung nach Endophthalmitis bei Patienten mit (a, n = 13) und ohne Glaukom (b, n = 62) (A = Anfangsvisus, 6–8 W = nach 6–8 Wochen, 3 M = nach 3 Monaten, 1 J = Endvisus nach bis zu 1 Jahr, HBW = Handbewegung, FZ = Fingerzählen); Angaben in Prozent.

Dies zeigte sich signifikant häufiger (n = 5/13, p = 0,006) bei Glaukmpatienten.

Bezüglich der operativ gewählten Methoden musste signifikant häufiger eine Enukleation (6/13; p = 0,01) bei Glaukmpatienten im Vergleich zu Nichtglaukmpatienten durchgeführt werden (► **Abb. 2**).

Die Verteilung der auslösenden Erreger erbrachte in beiden Gruppen ein vergleichbares Profil (p > 0,05), jedoch konnten die gramnegativen Stäbchen *Pantoea agglomerans* und *Moraxella nonliquefaciens* (je n = 1) ausschließlich bei Glaukmpatienten nachgewiesen werden (► **Abb. 3**).

Mehr als 60% der Glaukmpatienten erbrachten bei der letzten Untersuchung eine Sehleistung, die höchstens Handbewegungen (HBW) erkannte, wohingegen dies nur bei 24,2% nicht glaukoma-

tös vorerkrankter Augen der Fall war. Allerdings zeigte sich der Visus bereits zu Beginn deutlich schlechter in der Glaukomgruppe (► **Abb. 4**).

Diskussion

Endophthalmitiden sind seltene, jedoch schwerste und rapide fortschreitende intraokuläre Entzündungen. Als Resultat verbleibt häufig, selbst bei jungen Patienten ohne ophthalmologische Vorerkrankungen, eine irreparable Schädigung der intraokulären Strukturen oder sogar ein Verlust des gesamten Bulbus [1].

Die in der vorliegenden Kohorte beobachteten Ätiologien waren gut mit den Literaturdaten vereinbar [7]: Bei den meisten Patienten trat die Endophthalmitis exogen, insbesondere nach vo-

rangehenden intraokulären Operationen auf (53,3%), jedoch selten endogen (16%) oder posttraumatisch (13,3%). Des Weiteren konnte eine vergleichsweise hohe Inzidenz durch eine Infektion per continuitatem, insbesondere auf dem Boden eines Ulcus corneae, demaskiert werden (17,3%), bei Glaukompatienten sogar signifikant ($p = 0,002$). Durch ein Ulcus corneae kann Keimen ein erleichtertes Eindringen in die tieferliegenden Strukturen des Auges (z. B. in die Vorderkammer) und eine konsekutive Vermehrung, vor allem im Glaskörper, ermöglicht werden. In der Endophthalmitis Vitrectomy Study (Beobachtung akut postoperativer Endophthalmitiden) werden korneale Infiltrate oder Ringulzera als Prädiktor für ein schlechtes visuelles Outcome beschrieben [8]. Ferner ist dieser Zustand mit einer erhöhten E nukleationsrate assoziiert, was im Rahmen der hier vorliegenden Beobachtungen bekräftigt werden konnte: Ein Drittel unserer enukleierten Patienten wies im Vorfeld ein Hornhautulkus auf, in einer Studie lag der Anteil sogar bei 50% ($p < 0,001$) [16].

Weniger als 25% aller Patienten gaben initial Schmerzen am betroffenen Auge an, was in der Literatur weitaus häufiger beschrieben wird [8]. Zu bedenken bleibt jedoch, dass sich die Klinik und die erhobenen Befunde bei der Erstuntersuchung hinsichtlich ihrer Ausprägung stark unterscheiden können und nicht mit einem entsprechend fulminanten Verlauf korrelieren müssen. Ein Hypopyon hingegen wird bei Diagnosestellung regelhaft vorgefunden, in der Literatur bei bis zu 75% aller Patienten und damit öfter als in der vorliegenden Kohorte (52%) [8].

Einer postoperativen Endophthalmitis gingen vorrangig Kataraktoperationen (29,3%), die weltweit am häufigsten durchgeführten Operationsarten am Auge [4], sowie IVOMs, voraus. Die Inzidenz einer Endophthalmitis nach letztgenannter Methode ist sehr gering (0,06% in der bislang größten Metaanalyse bei über 350 000 Anti-VEGF-Injektionen [17]), gleichwohl aufgrund des exponentiellen Einsatzes vor allem in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration kontinuierlich ansteigend [4, 7]. Im Hinblick auf das Auftreten postinjektionaler Endophthalmitiden ist die Sicherheit einer Applikation in einem Office-Setting vs. im OP-Bereich vergleichbar [18]. Tritt diese Komplikation dennoch ein, kommt es, wie in unserem Patientenkollektiv, meist zu einer ophthalmologischen Wiedervorstellung innerhalb weniger Tage [2]. Da diese Behandlung wiederholt durchgeführt wird, besteht das Risiko fort, eine Endophthalmitis zu entwickeln. Ein subjektiv verändertes Gefühl des Patienten bei einer solchen Injektion sollte stets ernst genommen werden, da dies der einzige Hinweis auf den Beginn der Infektion sein kann [4].

Die Endophthalmitisrate nach einer Kataraktoperation liegt mit 0,03–0,2% in der Literatur ebenfalls sehr niedrig. Dies kann weiter unterteilt werden in akut auftretende (Acute-Onset-, innerhalb der ersten 6 Wochen) und verzögert auftretende (Delayed-Onset-Endophthalmitiden, nach 6 Wochen) postoperative Endophthalmitiden [4]. In der vorliegenden Studie stellten sich 19 von 22 Patienten binnen 6 Wochen vor. Die seltenste postoperative Entwicklung einer Endophthalmitis ereignete sich nach einer Pars-plana-Vitrectomie (vorliegend 6,7%, $n = 5$). Das Aufkommen einer Endophthalmitis ist jedoch nach jedem intraokulären Eingriff möglich [3].

Bei allen untersuchten Patienten lag, unabhängig von der Ätiologie, ein unilateraler Befall vor. Jedoch werden gerade bei einer

endogenen Genese beidseitige Endophthalmitiden mit einer Prävalenz von 15% beschrieben [3, 6], da diese die intraokulären Strukturen durch eine gestörte Blut-Kammerwasser-Schranke erreichen [19], die sicherlich eine Ausbreitung der Keime begünstigt.

Die mikrobiologischen Untersuchungen erbrachten den Nachweis grampositiver Organismen als Hauptkeime, in Einzelfällen gramnegativer Stäbchen und von Pilzen. Viren konnten nicht nachgewiesen werden, wurden auch nicht klinisch als Auslöser einer exogenen Genese vermutet. Die Einteilung der Ätiologien kann jedoch auch anhand der Erreger (v. a. bakteriell, viral, fungal) oder anhand eines erfolgreichen Erregernachweises (kulturpositiv vs. klinische Diagnosestellung) erfolgen [18]. Die Dominanz grampositiver Keime ist vielfach durch andere Autoren vorbeschrieben [5, 18, 20], darunter *Staphylococcus epidermidis* bei postoperativen Endophthalmitiden. Durch dessen Kolonisation auf der Haut und die Fähigkeit zur Ausbildung eines Biofilms auf der Linse ist sowohl die Prävalenz als auch die natürliche Resistenz des Erregers nachvollziehbar [20]. Obwohl die nachgewiesenen Mikroorganismen bei Glaukompatienten und Nichtglaukompatienten ein ähnliches Profil erbrachten, gelang der Nachweis seltener Keime vor allem bei glaukomatös vorerkrankten Augen (*Pantoea agglomerans*, *Moraxella nonliquefaciens*). *Pantoea agglomerans* ist ein gramnegatives Stäbchen, das bislang selten mit einer Endophthalmitis in Verbindung gebracht wurde, allerdings mit steigender Tendenz und einem schlechten visuellen Outcome [21].

Das visuelle Outcome weist eine starke Korrelation zu dem auslösenden Erreger auf. Je nach zugrunde liegender Ätiologie bieten diese ein heterogenes Spektrum [4, 6, 8]. Posttraumatische Endophthalmitiden sind bspw. mit einem besonders schlechten Endvisus assoziiert. Dies basiert auf der hohen Virulenz des ursächlichen Erregers, meist *Bacillus cereus*, der bereits innerhalb von 24 bis 48 Stunden für eine fulminante Inflammation und eine rapide Visusverschlechterung oder einen Visusverlust sorgt [6].

Die vorliegende Studie zielte auf die Fragestellung ab, ob es zwischen Glaukom- und Nichtglaukompatienten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Verläufe der Endophthalmitiden gab. Nach bestmöglicher Recherche liegen keine Fallberichte oder retrospektive Studien vor, die Endophthalmitiden bei glaukomatös vorerkrankten Augen im Direktvergleich zu Nichtglaukompatienten beschreiben und analysieren. Ebenso kann auf Basis von Fallberichten postoperativer Endophthalmitiden nach glaukomchirurgischen Maßnahmen kein Vergleich zu Nichtglaukompatienten hergestellt werden. Zudem finden sich multiple Beobachtungen zur Assoziation zwischen Uveitiden und sekundären Glaukomen, nicht jedoch umgekehrt.

Wie im Obigen beschrieben, mussten Glaukompatienten signifikant häufiger einer E nukleation unterzogen werden, sodass sich die abschließende Visusprognose deutlich schlechter als bei Nichtglaukompatienten darstellte. Daneben fielen im Direktvergleich bei Glaukompatienten ein vorbestehendes Hornhautulkus sowie die Identifikation seltener, aggressiver Pathogene auf. Bei Nichtglaukompatienten konnte hingegen eine signifikante Visusverbesserung erzielt werden.

Ein Erklärungsansatz für diese Unterschiede stellt sich aufgrund einer möglicherweise besonderen immunologischen Situa-

tion bei Glaukomaugen dar. In der Tat hat die Glaukomerkrankung eine hochkomplexe, multifaktorielle Genese. Neben dem Hauptrisikofaktor, einem erhöhten intraokularen Druck (IOD), findet sich eine gestörte Blut-Kammerwasser-Schranke, jedoch wird auch eine immunologische [22] und autoimmunologische [11, 23] Komponente diskutiert. Im Serum von Glaukompatienten fand sich eine verstärkte Aktivierung des Komplementsystems (z. B. erhöhtes C3) [24], das wiederum bei der Erregerabwehr eine bedeutende Rolle spielt [25]. Zudem sind sowohl T- als auch B-Zellen als Agens in der Glaukopathogenese beschrieben: Eine vorübergehende Erhöhung des IODs zeigte eine signifikante Infiltration von CD4+-T-Zellen in die Retina (Mausmodell) [22]. Dies kann über humane, aber auch bakterielle Heat-Shock-Proteine (HSP) vermittelt werden und bedingt als Folge eine Apoptose von retinalen Ganglienzellen [26].

B-Zell-vermittelte Antikörperbildung findet sich bei Glaukompatienten gegen verschiedenste Proteine, wie z. B. Enzyme oder auch Matrixstrukturen [27, 28]. Auch sind spezielle Antikörper gegen HSP [29] oder Rezeptoren [11] beschrieben. Letztere (i. e. agonistische Autoantikörper gegen den β 2-Rezeptor, β 2-AAb) sind hierbei von besonderem Interesse, da sie neben einer Verbindung derselbigen zum IOD auch einen Bezug zur Mikrozirkulation darstellen [30]. Die Trias einer Inflammation im Sinne von „Rubor, Dolor, Tumor“ umschreibt das klinische Bild einer Beteiligung der Mikrozirkulation (Rubor). Im inflammatorisch veränderten Gewebe findet sich eine Hyperämie, bedingt durch eine Vasodilatation als Reaktion auf das lokale Geschehen.

Ein Einfluss auf die Mikrozirkulation im Gewebe, z. B. im Rahmen einer Allgemeinerkrankung (Diabetes, β 2-AAb), kann sich zusätzlich negativ auf das inflammatorische Geschehen, z. B. bei einer Endophthalmitis, auswirken. Daraus resultierend kann die körpereigene, gerichtete Immunantwort am Auge negativ beeinflusst werden.

Als Resultat entzündlicher Prozesse weisen viele Glaukompatienten zudem Erkrankungen an der Augenoberfläche (ocular surface diseases, OSD) auf. Die OSD wird durch die Erkrankung selbst, aber auch durch die langfristig notwendige Glaukomtherapie begünstigt und kann sich für den Patienten u. a. in Fremdkörpergefühl, Rötung, Juckreiz, Photophobie, Schmerz sowie Verschwommensehen des betroffenen Auges äußern. Zudem wird häufig eine konjunktivale Hyperämie und Schädigung der Konjunktiva sowie Kornea, z. B. der hier detektierten Ulzera, beobachtet [25]. Es ist durchaus denkbar, dass Glaukompatienten, welche diese unspezifischen, okulären Symptome zu einem gewissen Grad kennen, bei einer beginnenden Endophthalmitis zunächst keinen Unterschied bemerken und daraus resultierend eine ophthalmologische Vorstellung mit Einleitung einer adäquaten Behandlung später erfolgt.

Die aufgeführten Daten können Erklärungsansätze für den prognostischen Verlauf intraokulärer Infektionen bzw. Entzündungen bei Glaukompatienten bieten. Eine Alteration des Immunsystems am Auge könnte bei der Pathogenese und der lokalen Antwort auf eine Infektion beteiligt sein, auch wenn es sich nicht um eine generalisierte Autoimmunerkrankung handelt. In der vorliegenden Kohorte stellen Glaukompatienten jedoch eine Minorität dar, sodass anhand der Beobachtungen keine generellen Hypothesen abgeleitet werden sollten.

Schlussfolgerung

Endophthalmitiden stellen seltene, jedoch schwerwiegende intraokuläre Infektionen in der Ophthalmologie dar, die umgehenden Handlungsbedarf erfordern. Patienten mit einer vorbestehenden Glaukomerkrankung wiesen einen insgesamt schwerwiegenderen Verlauf auf. Ihre schlechte Prognose wurde durch vorbestehende Ulcera corneae sowie das Vorkommen seltener, aggressiverer Keime begünstigt. Nicht zuletzt erfolgte die Durchführung einer Enukleation des betroffenen Auges, als Ultima Ratio, signifikant häufiger bei Glaukompatienten als bei Nichtglaukompatienten.

FAZITBOX

Bereits bekannt:

- Trotz intensiver Therapien sind Endophthalmitiden primär mit einem schlechten visuellen Outcome verbunden.
- Da dies bislang nicht beschrieben war, wurde ein Vergleich der klinischen Verläufe zwischen Glaukom- und Nichtglaukompatienten gezogen.

Neu beschrieben:

- Das visuelle Outcome nach Endophthalmitis bei Glaukompatienten war schlechter als bei nicht glaukomatös vorerkrankter Augen.
- Ursächlich hierfür könnten neben dem Vorkommen seltener, aggressiver Erreger auch vorbestehende Ulcera corneae sein, weshalb Glaukompatienten signifikant häufiger einer Enukleation unterzogen wurden.
- Auch pathologische Veränderungen des Immunsystems könnten bei Glaukompatienten eine Rolle spielen.

Anmerkung

Die vorliegende Arbeit erfolgte zur Erfüllung der Anforderungen zum Erwerb des wissenschaftlichen Grades „Dr. med.“ an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU). Eine ethische Prüfung und Genehmigung war für die Studie an menschlichen Teilnehmern gemäß den örtlichen Rechtsvorschriften und institutionellen Anforderungen nicht erforderlich. Die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an dieser Studie war gemäß den nationalen Gesetzen und den institutionellen Anforderungen nicht erforderlich.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Sheu SJ. Endophthalmitis. Korean J Ophthalmol 2017; 31: 283–289. doi:10.3341/kjo.2017.0036
- [2] Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. Retina 2007; 27: 662–680. doi:10.1097/IAE.0b013e3180323f96

- [3] Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5: 689–698. doi:10.1586/eop.10.52
- [4] Cunningham C, Widder J, Rajji V. Endophthalmitis. *Dis Mon* 2017; 63: 45–48. doi:10.1016/j.disamonth.2016.09.005
- [5] Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 227–234. doi:10.1111/1469-0691.12118
- [6] Callegan MC, Engelbert M, Parke DW 2nd et al. Bacterial endophthalmitis: epidemiology, therapeutics, and bacterium-host interactions. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 111–124. doi:10.1128/cmr.15.1.111-124.2002
- [7] Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 121–135. doi:10.2147/ophth.s6461
- [8] [Anonymous]. Results of the endophthalmitis vitrectomy study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479–1496
- [9] Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI et al. Introduction to diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2012; 771: 1–11. doi:10.1007/978-1-4614-5441-0_1
- [10] Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 2393–2409. doi:10.1167/iovs.12-9781
- [11] Hohberger B, Kunze R, Wallukat G et al. Autoantibodies activating the beta2-adrenergic receptor characterize patients with primary and secondary glaucoma. *Front Immunol* 2019; 10: 2112. doi:10.3389/fimmu.2019.02112
- [12] Von Thun und Hohenstein-Blaul N, Bell K, Pfeiffer N et al. Autoimmune aspects in glaucoma. *Eur J Pharmacol* 2016; 787: 105–118. doi:10.1016/j.ejphar.2016.04.031
- [13] Joachim SC, Bruns K, Lackner KJ et al. Antibodies to alpha B-crystallin, vimentin, and heat shock protein 70 in aqueous humor of patients with normal tension glaucoma and IgG antibody patterns against retinal antigen in aqueous humor. *Curr Eye Res* 2007; 32: 501–509. doi:10.1080/02713680701375183
- [14] Joachim SC, Wuenschig D, Pfeiffer N et al. IgG antibody patterns in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis* 2007; 13: 1573–1579
- [15] Joachim SC, Reinehr S, Kuehn S et al. Immune response against ocular tissues after immunization with optic nerve antigens in a model of autoimmune glaucoma. *Mol Vis* 2013; 19: 1804–1814
- [16] Lu X, Ng DS, Zheng K et al. Risk factors for endophthalmitis requiring evisceration or enucleation. *Sci Rep* 2016; 6: 28100. doi:10.1038/srep28100
- [17] Kiss S, Dugel PU, Khanani AM et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1625–1635. doi:10.2147/OPHT.S169143
- [18] Li T, Sun J, Min J et al. Safety of receiving anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injection in office-based vs. operating room settings: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 1080–1088. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.3096
- [19] Wong JS, Chan TK, Lee HM et al. Endogenous bacterial endophthalmitis: an East Asian experience and a reappraisal of a severe ocular affliction. *Ophthalmology* 2000; 107: 1483–1491. doi:10.1016/s0161-6420(00)00216-5
- [20] Callegan MC, Gilmore MS, Gregory M et al. Bacterial endophthalmitis: therapeutic challenges and host-pathogen interactions. *Prog Retin Eye Res* 2007; 26: 189–203. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.12.001
- [21] Sudhalkar A, Majji AB, Chhablani J et al. *Pantoea agglomerans* endophthalmitis: clinical features and outcomes. *Retina* 2014; 34: 1702–1706
- [22] Chen H, Cho KS, Vu THK et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun* 2018; 9: 3209. doi:10.1038/s41467-018-05681-9
- [23] Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res* 2011; 93: 187–190. doi:10.1016/j.exer.2010.08.016
- [24] Boehm N, Beck S, Lossbrand U et al. Analysis of complement proteins in retina and sera of glaucoma patients. *ARVO Annual Meeting Abstract. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5221
- [25] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S et al. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res* 2021; 83: 100916. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100916
- [26] Wax MB, Tezel G, Yang J et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J Neurosci* 2008; 28: 12085–12096. doi:10.1523/jneurosci.3200-08.2008
- [27] Tezel G, Edward DP, Wax MB. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 917–924. doi:10.1001/archophth.117.7.917
- [28] Yang J, Patil RV, Yu H et al. T cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 421–426. doi:10.1016/s0002-9394(00)00862-x
- [29] Wax MB, Barrett DA, Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 561–568. doi:10.1016/s0002-9394(14)70059-5
- [30] Hohberger B, Hosari S, Wallukat G et al. Agonistic autoantibodies against β 2-adrenergic receptor influence retinal microcirculation in glaucoma suspects and patients. *PLoS One* 2021; 16: e0249202. doi:10.1371/journal.pone.0249202