



ZEITSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE AUGENHEILKUNDE
& AUGENÄRZTLICHE FORTBILDUNG

DEZEMBER | 2022 | 43. JAHRGANG | 12. HEFT

Antibakterielle Therapie in der Augenheilkunde

– eine Übersicht mit aktualisiertem Magdeburger
Drei-Stufen-Schema (Teil 1)

**(Antibacterial therapy in ophthalmology – an overview
with updated Magdeburg Three-Step Scheme**

WOLFGANG J. BEHRENS-BAUMANN
MAGDEBURG/GÖTTINGEN





Antibakterielle Therapie in der Augenheilkunde

– eine Übersicht mit aktualisiertem
Magdeburger Drei-Stufen-Schema
(Teil 1)

(Antibacterial therapy in ophthalmology – an overview
with updated Magdeburg Three-Step Scheme

WOLFGANG J. BEHRENS-BAUMANN
MAGDEBURG/GÖTTINGEN

Zusammenfassung: Derzeit stehen zahlreiche und potente Antibiotika zur Verfügung, sodass die meisten bakteriellen Augeninfektionen damit gut behandelbar sind – bei korrekter Indikation und effektiver Dosierung. Allerdings stellt die Resistenzentwicklung vornehmlich bei systemischer Gabe ein ernstzunehmendes Problem dar. Bei topischer Applikation ist die Konzentration auf der Augenoberfläche mit hoher Tropffrequenz und korrekter Indikation in der Regel ausreichend und erfolgreich. Bei weit fortgeschrittener Augeninfektion sollte dennoch eine chirurgische Intervention (z.B. Keratoplastik, Pars-plana-Vitrektomie) frühzeitig erwogen werden, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Antinfektiva.

Z. prakt. Augenheilkd. 43: 557–566 (2022)

Aufgrund des klinischen Bildes können manche Infektionen „prima vista“ diagnostiziert werden – z.B. bei der epithelialen Herpes-simplex-Virus (HSV)-Keratitis, sodass umgehend mit der Therapie begonnen werden kann [25, 153]. Das gilt teilweise auch für bakterielle und sogar für mykotische Infektionen. Zumindest ist eine

Summary: Currently, numerous and potent antibiotics are available, so that most bacterial ocular infections are well treatable – if correctly indicated and effectively dosed. However, development of bacterial resistance is a serious problem mainly with systemic administration. In the case of topical application, the concentration on the ocular surface, with high dropping frequency and correct handling, is usually sufficient and successful. Nevertheless, in case of far advanced ocular infection, surgical intervention (e.g. keratoplasty, pars plana vitrectomy) should be considered at an early stage, if necessary supported by anti-infectives.

Z. prakt. Augenheilkd. 43: 557–566 (2022)

grobe Differenzierung möglich, sodass nach Probenentnahme für die mikrobiologische Diagnostik antibakteriell bzw. antimykotisch vorgegangen werden kann [30, 31, 143]. Auch bei Verdacht auf eine Akanthamöben- oder Pilzkeratitis kann dieser umgehend mit der konfokalen Mikroskopie erhärtet werden [28, 48, 49, 167].

Schlüsselwörter: Ophthalmologische Antibiotikatherapie, Magdeburger Drei-Stufen-Schema, Augeninfektionen, Augenentzündungen

Keywords: Ophthalmic antibiotic therapy, Magdeburg three-step regimen, ocular infections, ocular inflammations

Unabhängigkeitserklärung der Autoren: Der Autor versichert, dass sie keine Verbindungen zu einer der Firmen, deren Namen oder Produkte in dem Artikel aufgeführt werden, oder zu einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, unterhalten. Die Autoren unterlagen bei der Erstellung des Beitrages keinerlei Beeinflussung. Es lagen keine kommerziellen Aspekte bei der inhaltlichen Gestaltung zugrunde.

Sofern in dieser Zeitschrift eingetragene Warenzeichen, Handelsnamen und Gebrauchsnamen verwendet werden, auch wenn diese nicht als solche gekennzeichnet sind, gelten die entsprechenden Schutzbestimmungen.

Die topische Gabe bei Infektion der Augenoberfläche ist der systemischen weitaus überlegen.

Drei Wege zur Medikamentenapplikation

Der Ort der Infektion (Lider, Tränennasengang, Orbita, Bulbusoberfläche oder intraokuläre Manifestation) spielt eine wesentliche Rolle bei der Auswahl des Medikaments. Bei diesem sind Wirkungsspektrum, Pharmakokinetik, Applikationsform und Dosierung zu beachten.

Die topische Gabe bei Infektion der Augenoberfläche ist der systemischen weitaus überlegen: Wollte man z. B. die Konzentration von Tobramycin-Augentropfen 0,3% durch systemische Gabe erreichen, müsste man einer Person von 50 kg Körpergewicht 150 g verordnen – die normale systemische Dosis beträgt aber 150 mg! Mit Tropfen erreicht man bei dieser Indikation hohe Konzentrationen bei gleichzeitig weniger Nebenwirkungen. Prinzipiell gibt es drei Wege zur Medikamentenapplikation bei Infektionen am und im Auge (Tabelle 1): Augentropfen, intraokulare Injektionen oder systemische Gabe.

Systemische, antibakterielle Therapie

Bei der systemischen Therapie sind zwei Applikationen möglich. Die orale Gabe ist einfach, ambulant durchführbar und preiswert, führt aber nicht selten zu Magen-Darm-

Störungen und weist oft nur eine mäßige Pharmakokinetik auf.

Die intravenöse Infusion ist teurer, wird meist stationär durchgeführt, ist oft besser verträglich und ermöglicht eine höhere Dosierung bei besserer Pharmakokinetik. Die Gabe über 5 Tage ist gleich wirksam wie die über 10 Tage, aber mit einem geringeren Risiko einer Resistenzentwicklung verbunden [176, 98]. Die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe im Auge ist meist bei nicht-entzündeten Augen untersucht worden und kann bei entzündeten durchaus höher eingeschätzt werden [61, 109].

Magdeburger Drei-Stufen-Schema

In Tabelle 2 ist das über viele Jahre bewährte „Magdeburger Drei-Stufen-Schema“ zur systemischen antibiotischen Therapie aktualisiert dargestellt. Es wird damit eine antibakterielle Soforttherapie vorgeschlagen, solange die Erreger noch unbekannt sind. Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten und deren Alternativen erläutert und eine Aktualisierung vorgenommen.

Stufe 1: Prophylaxe bei nicht bedrohlicher Infektion (kein Verdacht auf Pseudomonas!)

Wirkstoff Cefuroxim

Cefuroxim gehört zu den Cephalosporinen, die wie Penicillin einen β -Laktam-Ring aufweisen. Daher muss bei der Wahl dieser Substanzen eine etwaige Penicillinallergie berücksichtigt werden. Ist eine IgE-Penicillinallergie bekannt, muss auf eine Alternative gewechselt werden – z. B. auf Clindamycin. Häufig liegt aber nur eine vermeintliche Penicillinallergie vor, nämlich auf Seitenketten des β -Laktam-Ringes, sodass Cephalosporine dennoch toleriert werden [46, 69, 110, 145]. Im Zweifelsfall ist ein Hauttest sinnvoll.

Cefuroxim ist weitgehend β -Laktamase-stabil und erfasst Staphylo-, Strepto-, Gono- und Meningokokken sowie Haemophilus influenzae, während Pseudomonaden, Enterokokken und Chlamydien resistent sind. Wegen des breiten Spektrums und der günstigen i.v. Pharmakokinetik ist es gut geeignet

Tabelle 1: Die 3 Wege zur Medikamenten-Applikation bei Augeninfektionen (aus [26])

Applikationsform	Dosierung	Indikation
Augentropfen	■ höchste Konzentration auf der Augenoberfläche	Konjunktivitis, Keratitis
intravitreale/ intrakamerale Injektion	■ höchste Konzentration intraokular	Endophthalmitis
systemisch	■ mäßige bis schlechte Penetration ins Auge, aber gut für Orbita und Adnexe; ■ daher bei Augeninfektionen nur unterstützend mit höchstmöglicher Dosis	periokuläre Infektion

für die Therapie nicht-lebensbedrohlicher Infektionen und zur perioperativen Prophylaxe [139, 161, 173]. Orales Cefuroxim wird allerdings nur zu 50–60 % resorbiert [102]. Intrakamerales Cefuroxim in hoher Dosierung kann toxisch an der Retina wirken [94].

Amoxicillin/Clavulansäure für die orale Applikation

Amoxicillin/Clavulansäure ist ein starker β -Laktamase-Hemmer, sodass Amoxicillin das gleiche Wirkungsspektrum erfassen kann – bei gleicher Indikation wie Cefuroxim. Auch hier muss daher vor der Verordnung nach einer vermeintlichen Penicillinallergie gefragt werden.

Als Nebenwirkungen können Leberstörungen sowie bei 10–20 % der Patienten Übelkeit auftreten [162]. Amoxicillin kann auch ohne Clavulansäure verordnet werden, was bei bestimmten Indikationen vorteilhaft sein kann [77].

Stufe 2: Bedrohliche schwere Infektionen

Carbapeneme

Imipenem bzw. Meropenem sind ebenfalls β -Laktam-Antibiotika und nur intravenös einsetzbar. Cilastatin hemmt das Imipenem inaktivierende, renale Enzym Dehydropeptidase und wird daher in fester Kombination mit Imipenem verwendet.

Die Carbapeneme weisen ein sehr breites Wirkungsspektrum grampositiver und -nega-

tiver Bakterien auf einschließlich *Serratia* sp., *Haemophilus* und Anaerobier. Allerdings sind sie unwirksam bei Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillin-resistentem *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) und Klebsiellen. Zunehmend wird über resistente Pseudomonaden berichtet [39]. Empfehlenswert ist in diesem Zusammenhang die Resistenzstatistik des „Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)“ des Robert-Koch-Institutes (<https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx>).

Ernste Nebenwirkungen sind selten, bei 5–10 % der Patienten kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Insgesamt stellen Carbapeneme eine wichtige Stoffklasse bei schweren Infektionen dar.

Sowohl Imipenem [2, 11] als auch Meropenem [150] penetrieren in den Glaskörperraum, letztere Substanz jedoch in deutlich höherer Konzentration, sodass diese bevorzugt werden sollte [37].

Gyrasehemmer:

Chinolone bzw. Fluorchinolone

Alle Verbindungen (z. B. Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Delafloxacin u. a.) hemmen die DNA-Topoisomerase II (bzw. Gyrase), die für die Nukleinsäuresynthese der Bakterien wichtig ist. Neben den unterschiedlich ausgeprägten Hauptwirkungen müssen z. T. ernste Nebenwirkungen bei systemischer Gabe beachtet werden, auch wenn sie nur selten auftreten [12] (Tabelle 3). So ist besondere Vorsicht bei Personen mit kardialen Grundkrankheiten bzw. der Einnahme von Antiarrhythmika geboten [9, 96]. Da man zusätzlich beachten muss, dass Chinolone Sehnen und andere Bindegewebsstrukturen schädigen können, sollten bei einer ambulanten Therapie individuell sorgfältig die Vor- und Nachteile abgewogen werden, z. B. in der Zeit kein Sport getrieben werden.

Ciprofloxacin ist ein hochaktives Antibiotikum mit Schwerpunkt im gram-negativen Bereich – dort stärker als *Levofloxacin*, welches eher im gram-positiven wirkt.

Bei schweren Pseudomonas-Infektionen sollte allerdings besser Ceftazidim mit β -

Gyrasehemmer hemmen die DNA-Topoisomerase II (bzw. Gyrase), die für die Nukleinsäuresynthese der Bakterien wichtig ist.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei der Gabe von systemischen Gyrasehemmern

ZNS	Depression, periphere Neuropathie [Fachinformation Hersteller]
Bindegewebe	Kollagen-Degradation an der Aorta [97], Sehnenruptur [115]
Leber	Hepatotoxisch, Erhöhung der Transaminasen [125]
Haut	Steven-Johnson-Syndrom (sehr selten), toxische epidermale Nekrolyse [Fachinformation Hersteller]
EKG	QT-Verlängerung [9, 70, 96]
Netzhaut/ Glaskörper	Fraglich erhöhtes Ablatorisiko durch Einwirkung auf den Glaskörper [64, 135]; in Frage gestellt/ relativiert [36, 135]; bzw. nicht bestätigt [44, 84, 129]

Laktamase-Hemmern verwendet werden. In Untersuchungen am Tiermodell war bei kombinierter oraler und topischer Gabe von Ciprofloxacin die Bioverfügbarkeit im Glaskörper des entzündeten Kaninchenauges oberhalb 90% der minimalen Hemmkonzentration der meisten Endophthalmitis-Erreger [126].

Andere Untersuchungen belegen, dass die mäßige bzw. ungenügende Penetration ins Auge nicht ausreicht, um die meisten noch unbekannt Erreger einer Endophthalmitis alleine sicher zu eliminieren [40, 41, 60, 88, 91, 103, 116, 166]. Solange noch nicht gezielt gegen einen bestimmten Erreger vorgegangen werden kann, ist daher eine Kombination mit einem weiteren Antibiotikum zu Beginn der Therapie sinnvoll.

Moxifloxacin hemmt zusätzlich die bakterielle Topoisomerase IV und weist nach oraler Gabe eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit im Glaskörper nicht-entzündeter Augen auf als Ciprofloxacin [67, 74, 111].

Ofloxacin liegt als Racemat vor; die linksdrehende Form Levofloxacin ist in vitro deutlich aktiver.

Clindamycin

Clindamycin, ein Lincosamid, kann sowohl parenteral als auch oral gegeben werden und stellt eine gute Alternative zu β -Laktam-Antibiotika bei IgE-Penicillinallergie dar. Es erfasst neben Staphylo- und Pneumokokken, Streptococcus pyogenes sowie Anaerobier, Bacillus anthracis, Toxoplasmen und Cutibacterium (früher Propionibacterium) acnes. Allerdings ist auch bei diesem Wirkstoff eine zunehmende Resistenzentwicklung zu beobachten. Clindamycin ist eingeschränkt verträglich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthemen, Diarrhöen bis hin zu einer schwerwiegenden, pseudomembranösen Enterokolitis können auftreten [100, 162]. Beim Kaninchen konnte Clindamycin sowohl nach intramuskulärer als auch nach subkonjunktivaler Gabe im Auge nachgewiesen werden [168]. Bei Toxoplasmose wird Clindamycin auch intravitreal gegeben [180].

Stufe 3: Maximaltherapie

Vancomycin

Das Glykopeptid Vancomycin erfasst mit seinem Wirkungsspektrum den Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA), den Methicillin-resistenten Staphylococcus epidermidis, Streptokokken und gram-positive Anaerobier z. B. Cutibacterium acnes.

Vancomycin hat eine hemmende Wirkung auf die Zellwandsynthese Gram-positiver Bakterien.

Bei der Therapie mit Vancomycin kann es zu einer arzneimittelinduzierten Ototoxizität (Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen) kommen. In diesem Fall sollten die Medikamente wenn möglich abgesetzt werden. Eine Therapie dieser unerwünschten Wirkung, ist der derzeit nicht möglich.

Wichtig ist vor Therapiebeginn die Nierenfunktion der Patienten zu überprüfen, da Vancomycin überwiegend glomerulär filtriert und über die Niere ausgeschieden wird. Die Halbwertszeit im Serum bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 6–12 Stunden. Auch können Allergien auftreten.

Im Tiermodell konnte intravenös verabreichtes Vancomycin zwar nicht im Glaskörper von phaken, aber von aphaken Kaninchenaugen sowie in vitrektomierten Augen nachgewiesen werden, insbesondere bei entzündeten Augen [109].

Nach prophylaktischer, intrakameraler Applikation von Vancomycin im Zuge einer Kataraktoperation wurde mehrfach eine schwere hämorrhagische, okklusive, retinale Vaskulitis (HORV) beschrieben [152, 177].

Oritavancin

Oritavancin hemmt die Zellwandsynthese und perforiert die Zellwände grampositiver Bakterien und ist deutlich wirksamer als Vancomycin: Beispielsweise liegt die MHK für MRSA bei 0,06 mg/l gegenüber 1,0 mg/l für Vancomycin. Die Halbwertszeit im Serum nach einmaliger Infusion beträgt 10 Tage. Nach einer Hypersensitivitätsreaktion muss diese die Infusion sofort unterbrochen werden, da der Wirkstoff durch eine Hämodialyse nicht ausgewaschen werden kann [101].

Bei der Therapie mit Vancomycin kann es zu einer arzneimittelinduzierten Ototoxizität (Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen) kommen.

Clindamycin, ein Lincosamid, kann sowohl parenteral als auch oral gegeben werden und stellt eine gute Alternative zu β -Laktam-Antibiotika bei IgE-Penicillinallergie dar.

Oritavancin ist wirksam gegen Staphylokokken, Enterokokken und Pneumokokken, zum Teil auch gegen Vancomycin-resistente Erreger.

Ein weiteres Antibiotikum aus der Gruppe ist Dalbavancin. Es weist eine Halbwertszeit von 14 Tagen auf [33].

Daptomycin

Daptomycin gehört zur Klasse der zyklischen Lipopeptide. Sein Wirkspektrum umfasst ausschließlich gram-positive Keime. Es gilt als Reserveantibiotikum gegen MRSA, MRSE, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Linezolid-resistente Erreger. Seine Wirkung beruht auf der Bildung von Ionenkanälen in der bakteriellen Zytoplasma-Membran mit nachfolgendem Kalium-Ausstrom.

Die Dosierung wird mit 4 mg/KG alle 24 Stunden i.v. für 7–14 Tage angegeben. Da die Ausscheidung über die Niere erfolgt, sollte Daptomycin nicht mit COX-2-Hemmern (nicht-steroidale Antirheumatika) kombiniert werden.

Selten kann es zu einer schweren, eosinophilen Pneumonie (Mitteilung Hersteller) kommen. Wöchentliche CPK (Creatin-Phosphokinase)-Kontrollen sind erforderlich, da eine Rhabdomyolyse möglich ist [6, 35, 50, 128].

In Studien war systemisch appliziertes Daptomycin gegen eine Vancomycin-resistente endogene Endophthalmitis erfolgreich [34, 158]. Intravitreal wurde es in der Dosierung 200 µg eingesetzt [38, 47].

Ceftazidim

Ceftazidim ist ein zu den Cephalosporinen der 3. Generation gehörendes Breitbandantibiotikum, das hauptsächlich gegen gram-negative Erreger z. B. *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* und Pseudomonaden wirkt. Im gram-positiven Spektrum ist seine Wirkung schwächer als z. B. die von Cefotaxim oder gar Vancomycin.

Allerdings sind inzwischen mehr als 18 % der gram-negativen Bakterien resistent [45, 137]. Daher sollte eine Kombination mit Extended-spectrum-β-Laktamase (ESBL)-Inhibitoren erwogen werden – also Ceftazidim-

Avibactam oder Ceftolozan-Tavibactam [106, 130, 146, 163]. Besonders bei Verdacht auf eine schwere Pseudomonas-Infektion wird primär dieses Vorgehen empfohlen, um einer Resistenzentwicklung vorzubeugen [15].

Cefiderocol

Eine weitere Entwicklung stellt Cefiderocol dar [59, 99, 131, 148, 179]. Als sogenanntes Siderophor-Cephalosporin nutzt es das bakterielle Eisenaufnahmesystem, umgeht damit wichtige Resistenzmechanismen und wirkt derzeit gegen alle relevanten, multiresistenten, gram-negativen, aeroben Erreger [185].

Cefiderocol ist zur Behandlung von Erwachsenen zugelassen, die an einer Infektion durch aerobe gramnegative Erreger leiden und für die nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Vor der Anwendung ist – bis auf besondere Ausnahmefälle – der für die Infektion ursächliche Erreger nachzuweisen sowie zu überprüfen, ob dieser auf andere Antibiotika anspricht. Sofern ein anderes Antibiotikum in Frage kommt, darf Cefiderocol nicht eingesetzt werden.

Die Behandlungseinrichtung oder Klinik muss eine lokale Freigaberegulierung für den Einsatz von Cefiderocol vorsehen [186].

Klinische Manifestationen und antibiotische Therapie

Klinische Anwendung – systemisch

Akute Dakryozystitis

Bei einer akuten Dakryozystitis (Abbildung 1) kann gut nach Stufe 1 des Schemas therapiert werden, durchaus auf oralem Weg. Bildet sich ein Abszess, ist es meist notwendig, diesen zu eröffnen. In den Wundspalt können dann Gazestreifen eingelegt werden. Diese sollten rechtzeitig entfernt werden, da die Gefahr besteht, dass sich eine Fistel bildet. Alternativ wird auch Flucloxacillin 3x750 mg oder Clindamycin 2x300 mg oral verwendet [63].

Bei einer akuten Dakryozystitis kann nach Stufe 1 des Magdeburger Schemas therapiert werden, durchaus auf oralem Weg.

Akute Dakryoadenitis

Bei einer akuten Dakryoadenitis (Abbildung 2) sollte differenzialdiagnostisch auch an eine virale Genese gedacht werden (z. B. Mumps, infektiöse Mononukleose).

Bei bakterieller Genese (Staphylokokken, Streptokokken) kann ebenfalls nach Stufe 1 therapiert werden, am besten parenteral. Eine topische Therapie ist wegen ungenügender Penetration wenig sinnvoll. Wiederholt sollte die Körpertemperatur kontrolliert werden, um eine Ausbreitung der Infektion in die Orbita frühzeitig zu bemerken.

Lid-Orbital-Phlegmone

Bei der Lidphlegmone (präseptal) (Abbildung 3) sollte ebenfalls die Körpertemperatur kontrolliert und die Augenmotilität überprüft werden. Weiterhin ist die Untersuchung des C-reaktiven Proteins hilfreich, dessen Spiegel im Blut bei Infektionen, Entzündungen, aber auch bei Gewebsschäden steigt, um eine Ausweitung der Entzündung zu erkennen [5]. Therapeutisch empfiehlt sich das Vorgehen nach Stufe 1 – vorzugsweise parenteral.

Die Orbital-Phlegmone (Zellulitis, postseptal) (Abbildung 4) bei Sinusitis oder nach Trauma kann über den Sinus cavernosus zu einer

Bei einer akuten Dakryoadenitis sollte differenzialdiagnostisch auch an eine virale Genese gedacht werden (z. B. Mumps, infektiöse Mononukleose).

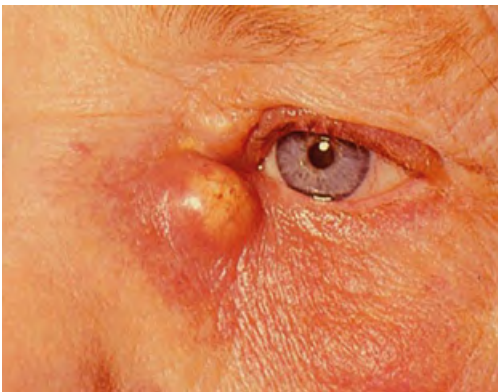


Abbildung 1: Akute Dakryozystitis mit Rötung, Schwellung und Überwärmung der Tränensackregion im inneren Lidwinkel.

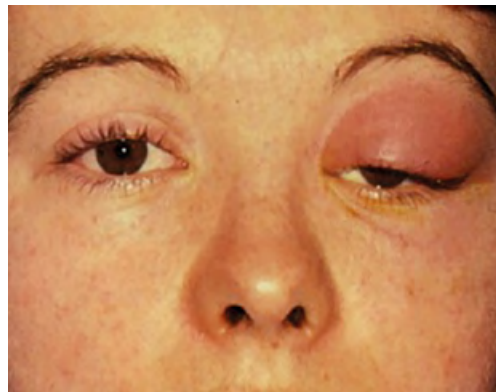


Abbildung 2: Akute Dakryoadenitis mit Schwellung des äußeren Oberliddrittels (Paragraphenform des Oberlidrandes) und mechanischer Ptosis.



Abbildung 3: Lidphlegmone nach Trauma. Diffuse eitrige Entzündung von Kutis und Subkutis des Lids ohne Kapselbildung. Es besteht eine schmerzhaft starke Schwellung, Rötung und Überwärmung des Lids.



Abbildung 4: Orbitalphlegmone. Akute Entzündung der Orbita mit konjunktivaler Hyperämie, Chemosis, Lidödem, Exophthalmus – häufig infolge einer Sinusitis, Lidinfektion oder -verletzung

Der Goldstandard bei der Therapie der akuten, postoperativen Endophthalmitis ist die Pars-plana-Vitrektomie durch einen vitreoretinalen Chirurgen.

lebensbedrohlichen Meningitis führen und sollte daher rasch behandelt werden (z. B. Stufe 2 des Schemas – parenteral). Alternativ kommt auch eine Therapie Ampicillin-Sulbactam in Frage [174] – Kinder sollten in die Kinderklinik überwiesen werden!

Entwickelt sich die Phlegmone zu einer nekrotisierenden Fasziiitis, muss die Therapie intensiviert werden (Stufe 3 – parenteral). Dann sollte auch ein Debridement des subkutanen nekrotischen Gewebes erfolgen [178].

Klinische Anwendung – kombiniert systemisch/topisch

Endophthalmitis [14, 18, 24]

Akute postoperative Endophthalmitis

Goldstandard

Der Goldstandard bei der Therapie der akuten, postoperativen Endophthalmitis ist die Pars-plana-Vitrektomie (ppV) durch einen vitreoretinalen Chirurgen. Sie sollte sofort innerhalb weniger Stunden erfolgen [14].

Dabei sollte der Port in 3,5 mm Limbusabstand gelegt, aber nicht geöffnet werden (!). Danach wird im gleichen Abstand zum Limbus die Sklerotomie angelegt, der „vitreous cutter“ eingeführt, bis zur Pupille vorgeschoben und aktiviert. Erst, wenn der Bulbus weich ist, wird der Zulauf geöffnet, um den Bulbus zu tonisieren. Von dem aspirierten Material werden 1–2 ml infizierter, unverdünnter

Glaskörper für die mikrobiologischen Untersuchungen gewonnen. Danach erfolgt die Pars-plana-Vitrektomie des zentralen und mittleren Glaskörpers mit Grenzmembran.

Cave: Die Retina ist bei einer akuten Endophthalmitis ödematös und vulnerabel!

Mit diesem Schritt werden die Erreger sowie Leukozyten und Monozyten mit ihren toxischen Enzymen entfernt. Danach werden die Antiinfektiva eingegeben (s.u.).

Silberstandard

Steht kein vitreoretinaler Operateur zur Verfügung, sollte bei Vorliegen einer akuten, postoperativen Endophthalmitis eine Sklerotomie mit 3,5 mm Limbusabstand durch einen Kataraktchirurgen oder den diensthabenden Ophthalmochirurgen erfolgen und durch diese Glaskörpermaterial mittels Cutter für die Mikrobiologie gewonnen werden [14]. Anschließend werden Antiinfektiva durch dieselbe Sklerotomie appliziert. Sobald als möglich sollte eine ppV von einem vitreoretinalen Operateur durchgeführt werden und eine erneute Eingabe von Antiinfektiva erfolgen.

Intravitreale Antibiotikainjektion

Essentiell ist die Antibiotikaapplikation am Ort des Geschehens – also intravitreal. Dabei muss berücksichtigt werden, ob das Auge phak, pseudophak oder vitrektomiert ist: Die okuläre Clearance von z. B. Amphotericin B beim Kaninchen beträgt für phake Augen 8,6 Tage, für aphake 4,7 Tage und für aphake, vitrektomierte Augen 1,4 Tage [57].

Praktisch bewährt hat sich folgendes Vorgehen bei der Antibiotikagabe: phake Augen 1x/Woche, pseudophake Augen alle 3 bis 4 Tage, vitrektomierte, pseudophake Augen alle 2 Tage – allerdings nur sofern keine Besserung eingetreten ist.

Cave: Eine Überdosierung der potenziell retinotoxischen Antiinfektiva sollte auf jeden Fall vermieden werden!

Pars-plana-Vitrektomie – auf die Technik kommt es an

Die „Early Vitrectomy Study“ postulierte 1995, dass bei Patienten mit einem Visus Erkennen von Handbewegungen oder besser eine initiale ppV unnötig sei (kein Unterschied im Endvisus mit oder ohne ppV) und nur bei Personen mit Erkennen von Lichtschein eine ppV besser war als nur eine Glaskörperpunktion [62].

Allerdings lohnt es sich, die damals beschriebene Operationstechnik zu hinterfragen: Die hintere Glaskörpergrenzmembran wurde belassen und relativ wenig Glaskörper entfernt, sodass die Erreger sowie Leukozyten und Monozyten mit ihren toxischen Enzymen (s. u.) das Gewebe weiter schädigen konnten. Diese Operationstechnik ist daher aus heutiger Sicht ungeeignet, die Frage einer initialen ppV zu beantworten [27, 95].

Therapie gegen gram-positive Erreger

Gegen gram-positive Erreger wird primär Vancomycin 1mg/0,1ml injiziert [45, 105] beim Vorliegen einer Gas- oder Öltamponade 0,2–0,25 mg [171a]. Selbst bei bekannter Vancomycin-Allergie wurde die Substanz intravitreal ohne Probleme vertragen [110].

Therapie gegen gram-negative Erreger

Gegen überwiegend gram-negativen Keimen hat sich Ceftazidim 2,25 mg/0,1ml bewährt – bei Gas-/Öl-Tamponade 0,5 mg [171]; allerdings sind inzwischen über 18% der gram-negativen Erreger dagegen resistent [137]. Dennoch ist die intravitreale Gabe von Ceftazidim noch relativ aktuell, solange keine erprobte Alternative zur Verfügung steht [45].

Ein möglicher Kandidat ist Cefiderocol. Dieses kann auch intraokular injiziert werden [172]. Weiterhin wird auch Amikacin 0,4 mg/0,1ml verwendet [71]. Beachtet werden muss, dass Amikacin möglicherweise retinotoxisch sein kann und nicht immer wirksam ist [68, 79 105]. Alternativ wird Imipenem 50 µg/0,1ml [53] oder auch PVP-Iod 0,025% empfohlen [118, 138].

Gegen Vancomycin-resistente Erreger wurde in einem Kaninchen-Modell 200 µg Daptomycin als effektiv und verträglich befunden [47] und auch bei einer Endophthalmitis-Patientin in dieser Dosierung erfolgreich eingesetzt [38].

Reduzierung der immunassoziierten Schädigung

Zur Reduzierung der immunassoziierten Schädigung durch Zytokine der Leuko- und Monozyten [82, 134] kann zusätzlich Dexamethason 0,4 mg/0,1ml eingegeben werden [113, 114] – bei Öl- oder Gasfüllung 0,1 mg [171]. Allerdings ist die systemische Kortikosteroid-Gabe wichtiger, um bereits das Einströmen der körpereigenen Immunantwort über die Gefäße der Papille und des Ziliarkörpers zu beeinflussen (siehe unten).

Da es gelegentlich bei der gleichzeitigen Gabe von Vancomycin und Ceftazidim zu Ausfällungen kommt, wird die sequentielle Applikation der Wirkstoffe in verschiedene Kompartimente empfohlen [121]. Vancomycin

am hinteren Pol, Dexamethason in den vorderen Glaskörperraum und Ceftazidim intrakameral mit Anlegen einer Ando-Iridektomie zwecks Diffusion nach hinten [171a]. Nebenbei: Silikonöl scheint zumindest in vitro eine antimikrobielle Wirkung zu haben [51].

Systemische Antibiotikatherapie

Sofern systemisch verabreichte Antiinfektiva in den Glaskörperraum penetrieren, können kontinuierliche Wirkstoffspiegel aufgebaut und aufrechterhalten werden. Hierfür kann nach Stufe 3 des Magdeburger Drei-Stufen-Schemas (Tabelle 2) vorgegangen werden, liegen Kontraindikationen bezüglich der Wirkstoffe vor, wird auf Stufe 2 des Schemas zurückgegriffen.

Die Aussage der „Early Vitrectomy Study“, eine systemische Antibiose sei unnötig, ist nicht stichhaltig: die EVS gab intravenös Ceftazidim statt Vancomycin, obwohl 94% gram-positive Keime (davon 35% resistent auf Ceftazidim) vorlagen sowie Amikacin, welches auch eher gegen gram-negative Erreger wirksam ist. Das EVS-Design war daher zur Frage einer Antibiose ungeeignet [27, 58].

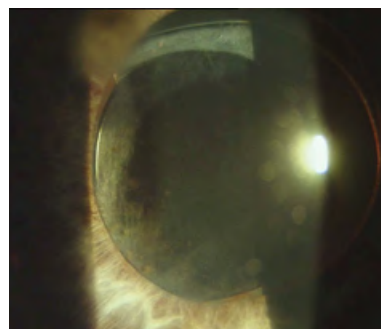
Patientenbeispiel: Chronisch rezidivierende Endophthalmitis durch *Cutibacterium acnes*

Abbildung 5: Spaltlampenbild. 67-jähriger pseudophaker Patient stellte sich 3 Monate postoperativ vor mit chronischer, mäßig ausgeprägter Endophthalmitis hauptsächlich in der Vorderkammer. Mehrfach wiederholte Kammerwasserpunkte auf Bakterien oder Pilze waren negativ. Nach systemischer Gabe

von Azithromycin sowie einer Injektion von Vancomycin 1mg/0,1ml in den Kapselsack ging die Entzündung zurück. Nach 6 bzw. 8 Wochen bildete sich ein Rezidiv. Erneut waren keine Erreger im Kammerwasser nachweisbar. Nach dem vorherigen Therapieschema kam es zum Rückgang des jeweiligen Rezidivs. Nach erneutem Auftreten eines Rezidivs wurde nun die IOL mitsamt der Linsenkapsel explantiert. Die mikrobiologische Kultur des Explantates war wiederum negativ. Erst nach sterilem Aufschneiden des Kapselsackes, Probeentnahme und erneuter Kultur konnte *Cutibacterium acnes* nachgewiesen werden.

Systemische Kortikosteroidgabe

Die systemische Gabe von Kortikosteroiden – z. B. 200 mg Prednisolon – hat sich zur Bekämpfung der durch den „Zytokinsturm“ hervorgerufenen immunassoziierten Schädigung bewährt [141, 175]. Bei dieser überschießenden Immunantwort kommt es zur Invasion von Leukozyten über Gefäße der Papille und des Ziliarkörpers mit Aktivierung des Komplementsystems. Zur Elimination des Keims kommt es u. a. zur Freisetzung von Proteasen und Kationen gefolgt von einem Einstrom von Monozyten, die wiederum Zytokine sezernieren [134]. Insgesamt führt dies zu einer massiven Exsudation und Infiltration des Gewebes. Dies geschieht auch noch dann, wenn die Keime bereits devital sind. Bei dieser „Hyperinflammation“ haben Kortikosteroide eine zytoprotektive Wirkung [21, 175]. Das gilt auch für andere Infektionen: z. B. senken additiv verabreichte Steroide bei der Pneumonie die Letalität, die Beatmungs- und stationäre Behandlungsdauer [160].

Chronisch rezidivierende Endophthalmitis

Eine chronische, rezidivierende Endophthalmitis ist oft nur auf den Vorderabschnitt beschränkt und wird häufig durch Cutibacterium (früher Propionibacterium) acnes verursacht. Hierbei können Clarithromycin, Clindamycin oder Imipenem als Therapeutikum angesetzt werden. Auch Vancomycin war als Kapselspülung in Einzelfällen erfolgreich [4, 81, 151].

Meist ist jedoch eine Operation mit der Entfernung der Intraokularlinse und einer Kapselektomie erforderlich [55, 90]. Eine Nd:YAG-Kapsulotomie erscheint eher fragwürdig, da durch dieses Vorgehen die Erreger auch in den Glaskörperraum gelangen könnten [43].

Wird fortgesetzt mit Teil 2. Das Literaturverzeichnis erscheint am Ende von Teil 2.

KORRESPONDENZADRESSE:



**Prof. Dr. med.
Wolfgang J.
Behrens-Baumann**

Emeritus
Universitätsaugenklinik
Magdeburg
Eckenbornweg 5j
37075 Göttingen

profbb@t-online.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: Gemäß den Richtlinien des Kaden Verlages werden Autoren und Wissenschaftlichen Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nicht finanziellen Interessen abzugeben.

Autor: Prof. Dr. med. Wolfgang J. Behrens-Baumann:

1. *Finanzielle Interessen:* keine; 2. *Nicht finanzielle Interessen:* DOG, BVA, PEG, DGKH

Wissenschaftliche Leitung

Die Wissenschaftliche Leitung der zertifizierten Fortbildung erfolgt durch Prof. Dr. med. Wolfgang J. Behrens-Baumann: 1. *Finanzielle Interessen:* keine; 2. *Nicht finanzielle Interessen:* DOG, BVA, PEG, DGKH

Der Verlag

erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren 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 und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Fragen zum Artikel „Antibakterielle Therapie in der Augenheilkunde – eine Übersicht mit aktualisiertem Magdeburger Drei-Stufen-Schema (Teil 1)“

Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort möglich. – An der zertifizierten Fortbildung der ZPA können **ausschließlich Abonnenten** teilnehmen. Im Zweifelsfalle ist dies anhand der Kundennummer auf dem Adressaufkleber zu erkennen, die sich zwischen zwei # über der Adresse befindet. Die Kennzeichnung für Abonnement ist ein vorangestelltes A, dem eine vierstellige Nummer folgt. Steht vor der Nummer ein W, liegt keine Zugangsberechtigung vor. Weitere Einzelheiten können auf der Fortbildungsseite im Internet cme.kaden-verlag.de unter der Rubrik „Registrieren“ eingesehen werden.

1 Welche der Aussagen zu Infektionen am Auge ist **falsch**?

1. **Aufgrund des klinischen Bildes können manche Infektionen „prima vista“ diagnostiziert werden.**
2. **Aufgrund des klinischen Bildes ist zumindest ist eine grobe Differenzierung möglich der Erreger möglich.**
3. **Aufgrund des klinischen Bildes kann ein Erreger nie diagnostiziert werden.**
4. **Bei Verdacht auf eine Akanthamoeben kann dieser umgehend mit der konfokalen Mikroskopie erhärtet werden.**
5. **Bei Verdacht auf eine Pilzkeratitis kann dieser umgehend mit der konfokalen Mikroskopie erhärtet werden.**

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) 5. ist falsch.

2 Welche der Aussage ist richtig? Bei der Auswahl der Medikamente sind zu beachten:

1. **das Wirkungsspektrum**
2. **die Pharmakokinetik**
3. **die Applikationsform**
4. **die Dosierung**
5. **der Preis**

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) 5. ist falsch.

3 Welche Aussage zum Magdeburger Drei-Stufen-Schema ist richtig?

1. **Es beschreibt die orale antibiotische Therapie nach Behrens-Baumann**
2. **Es wird nur angewandt, sofern der Erreger bekannt ist.**
3. **Stufe 1 des Schemas beschreibt die Therapie unter anderem bei Verdacht auf Pseudomonas.**
4. **Antibiotika der Stufe 2 sind indiziert bei bedrohlichen schweren Infektionen.**
5. **Maßnahmen der Stufe 3 sind kontraindiziert bei einer Endophthalmitis**

- a) 1. ist richtig.
- b) 2. ist richtig.
- c) 3. ist richtig.
- d) 4. ist richtig.
- e) 5. ist richtig.

4 Welche der Aussagen ist **falsch**? Zu den in Stufe 2 eingesetzten Antibiotika gehören:

1. **Carbapeneme**
2. **Ciprofloxacin**
3. **Amoxicillin**
4. **Moxifloxacin**
5. **Clindamycin**

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) Alle Aussagen sind falsch.

5 Welche der Aussagen ist richtig?

1. **Bei der Gabe von Cefuroxim muss eine etwaige Penicillin-Allergie berücksichtigt werden.**
2. **Imipenem bzw. Meropenem sind nur intravenös einsetzbar.**
3. **Carbapeneme weisen ein sehr breites Wirkungsspektrum grampositiver und -negativer Bakterien auf.**
4. **Chinolone bzw. Fluorchinolone hemmen die DNA-Topoisomerase II.**
5. **Bei Toxoplasmose wird Clindamycin auch intravitreal verabreicht.**

- a) 1. ist richtig.
- b) 2. ist richtig.
- c) 3. ist richtig.
- d) 4. ist richtig.
- e) Alle Aussagen sind richtig.

6 Welche Aussage zu den Antibiotika der Maximaltherapie ist **falsch**?

1. Bei der Therapie mit Vancomycin kann es zu einer arzneimittelinduzierten Ototoxizität kommen.
2. Oritavancin hemmt die Zellwandsynthese und perforiert die Zellwände grampositiver Bakterien.
3. Daptomycin gilt als Reserveantibiotikum gegen MRSA, MRSE, Vancomycin-resistente Enterokokken und Linezolid-resistente Erreger.
4. Inzwischen sind mehr als 18% der gram-negativen Bakterien resistent gegen Ceftazidim.
5. Cefiderocol ist ein „First line“-Antibiotikum.

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) 5. ist falsch.

7 Welche der Aussagen ist **falsch**?

Die ausschließlich systemische Anwendung der antibiotischen Therapie ist indiziert bei:

1. Endophthalmitis
2. akuter Dakryozystitis
3. akuten Dakryoadenitis
4. der Lidphlegmone
5. der Orbitaphlemone

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) 5. ist falsch.

8 Welche der Aussagen zur Therapie der postoperativen Endophthalmitis ist richtig?

1. Der Goldstandard bei der Therapie der akuten, postoperativen Endophthalmitis ist eine Sklerotomie
2. Der Silberstandard bei der Therapie der akuten, postoperativen Endophthalmitis ist eine Pars-plana-Vitrektomie.
3. Essentiell ist die Antibiotikaapplikation am Ort des Geschehens – also intravitreal.
4. Bei bekannter Allergie ist von der Gabe von Vancomycin intravitreal abzuraten.
5. Silikonöl scheint zumindest in vitro eine antimikrobielle Wirkung zu haben.

- a) 1. ist richtig.
- b) 2. ist richtig.
- c) 3. ist richtig.
- d) 4. ist richtig.
- e) 5. ist richtig.

9 Welche Aussage zur intravitrealen Antibiotikatherapie bei Endophthalmitis ist **falsch**?

1. Gegen gram-positive Erreger wird primär Amikacin 1mg/0,1ml injiziert.
2. Gegen überwiegend gram-negativen Keimen hat sich die Gabe von Ceftazidim 2,25 mg/0,1ml bewährt.
3. Zur Reduzierung der immunassoziierten Schädigung kann zusätzlich Dexamethason 0,4 mg/0,1ml gegeben werden
4. Bei der Gabe mehrerer Wirkstoffe wird die sequentielle Applikation in verschiedene Kompartimente empfohlen.
5. Silikonöl scheint zumindest in vitro eine antimikrobielle Wirkung zu haben.

- a) 1. ist falsch.
- b) 2. ist falsch.
- c) 3. ist falsch.
- d) 4. ist falsch.
- e) 5. ist falsch.

10 Welche der Aussagen zur immunassoziierten Schädigung ist richtig?

1. Die systemische Gabe von Kortikosteroiden hat sich zur Bekämpfung der immunassoziierten Schädigung bewährt.
2. Die immunassoziierte Schädigung wird durch den „Zytokinsturm“ hervorgerufen.
3. Es kommt dabei zu keiner Aktivierung des Komplementsystems.
4. Es kommt zu keiner Exsudation und Infiltration des Gewebes.
5. Eine immunassoziierten Schädigung ist ausgeschlossen, sobald die Keime bereits devital sind.

- a) 1. ist richtig.
- b) 2. ist richtig.
- c) 3. ist richtig.
- d) 4. ist richtig.
- e) 5. ist richtig.

Die aufgeführten Fragen können **ausschließlich von ZPA-Abonnenten** und nur online über unsere Internetseite www.kaden-verlag.de oder cme.kaden-verlag.de beantwortet werden. Der Teilnahmeschluss ist der **4. Dezember 2023**. Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.