

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

**Bakterielle Kontamination von Spritzenkanülen
nach intravitrealer operativer Medikamenteneingabe**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Steffen Weimann

aus

Freiberg

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Anselm Kampik
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Johannes Wegener
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar Dr. Martin Nentwich
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	17.12.2014

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
1.1. Normalflora des Auges.....	6
1.2.1. Endophthalmitis und Prävention bei intraokularen Eingriffen	7
1.2.2. Prophylaxe und Povidon-Iod-Lösung (PVL)	9
1.3. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD).....	10
1.3.1. Risikofaktoren der AMD	12
1.3.2. Klinische Bilder.....	13
1.3.3. Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM).....	15
1.3.4. Behandlungsmöglichkeiten der AMD.....	19
1.3.5. Kosten intravitrealer operativer Medikamenteneingaben	21
1.4. Ziele der Studie	22
2. Material and Methoden	23
2.1. Studienform.....	23
2.2. Patientenmerkmale	23
2.3. Durchführung	24
2.4. Mikrobiologische Verfahrensweisen.....	28
3. Ergebnisse	31
3.1. Patientendaten	31
3.2. Bakterien	33
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Danksagung	54
8. Lebenslauf	55

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
CFU (colony forming units)	Kolonie bildende Einheiten
CNS	coagulase negative Staphylococci
CNV	chorioidale Neovaskularisation
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
PDT	Photodynamische Therapie
PVL	Povidon-Iod-Lösung
RPE	retinales Pigmentepithel
Tab.	Tabelle
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Normalflora des Auges

Die Oberfläche des Auges ist reich an Nährstoffen und einer mannigfaltigen Spanne an Mikroorganismen, die zur Normalflora des Auges gehören. Diese Mikroorganismen interagieren untereinander und mit dem Immunsystem. Unter normalen Gegebenheiten ist das Bakterienwachstum reguliert und das Auge vor Infektionen geschützt. Das Öffnen und Schließen der Augenlider entfernt in Verbindung mit der Lysozym enthaltenden Tränenflüssigkeit potentiell pathogene Keime.⁷

Die Normalflora des Auges wurde von vielen verschiedenen Autoren beschrieben.^{7, 70, 74, 90} Die Konjunktiva ist von aeroben, anaeroben und microaerophilen Bakterien und mitunter Pilzen besiedelt. Dabei dominieren unter den Bakterien *coagulase-negative-Staphylococci* (CNS, 58%-95,4%). Am häufigsten wird *Staphylococcus epidermidis* isoliert.^{53, 70} Weniger häufig kommen *Staphylococcus aureus* (17%) und *Corynebacterium sp* (1%) vor.⁸ Unter der Sammelbezeichnung „koagulasenegative Staphylokokken“ werden die Spezies zusammengefasst, welche die besondere Fähigkeit des *Staphylococcus aureus*, Blutplasma zu koagulieren, nicht besitzen.⁴² *Staphylococcus epidermidis* ist ein Hauptbestandteil der Normalflora der gesunden Haut und unter physiologischen Bedingungen wenig pathogen. Jedoch sind im letzten Jahrzehnt durch dieses Bakterium häufig nosokomiale Infekte aufgetreten.⁵⁸ Diese Infekte treten in Zusammenhang mit medizinischen Geräten (zum Beispiel Katheter, Herzschrittmacher, Polymerimplantate, Metallimplantate) auf. An diesen festen Oberflächen bildet *S. epidermidis* einen pathologischen, dichten und mehrschichtigen Biofilm aus, welcher die Behandlung erschwert. Vorzugsweise sind immunsupprimierte, schwer kranke und hospitalisierte Patienten betroffen.⁹¹ Das gesunde Auge des Menschen enthält in der Normalflora selten Pilze. Am wenigsten treten diese bei Kindern auf, am meisten bei Erwachsenen mittleren Alters. Am häufigsten isoliert wurde *Penicillium*, gefolgt von *Candida*.⁷⁰

Tab.1: Übersicht der bakteriellen konjunktivalen Normalflora:

Bakterien	Fahmy, 1975 ³⁴	Boes, 1992 ¹⁴	Starr, 1995 ⁷⁶	Koss, 2006 ⁵³
<i>Coagulansenegative Staphylococci</i>	95,4%	60%	58%	78%
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,8%	8%	7%	10%
<i>Streptococcus sp.</i>	4,4%	4%	1%	6%
Gram-negative Stäbchen*	7,8%	4%	5%	6%
Anaerobier**	44%	12%	2%	0
Sonstige***	3%	0	3%	0
Steril	0	25%	24%	0
Patienten	N = 499	N = 100	N = 100	N = 160

* *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter cloacae*; * * *Corynebacterium sp.*, *Clostridium sp.*, *Peptostreptococcus sp.*

*** Kombinationen aus Gram-positiven, Gram-negativen und anaeroben Bakterien

Perkins et al. fanden in anaeroben Isolierungen *Propionibacterium acnes*. Dieser Erreger wurde in 42 von insgesamt 96 (43,8%) gesunden Augen isoliert. *Propionibacterium acnes* ist das am häufigsten gefundene microaerophile Bakterium (43,8%), wächst unter Sauerstoff in geringer Konzentration optimal und ist im Medium als kleine, gelbe, erhabene Kolonie zu sehen.⁶⁹

1.2.1. Endophthalmitis und Prävention bei intraokularen Eingriffen

Eine Infektion des äußeren Auges ist weltweit die häufigste Augenerkrankung. Für Mikroorganismen ist das Auge verhältnismäßig impermeabel. Dennoch können Unfälle, Operationen oder systemische Erkrankungen Infektionen auslösen.⁷

Eine postoperative Endophthalmitis ist eine seltene, aber ernste Komplikation bei intraokularen Eingriffen.⁸⁰ Es handelt sich hierbei um eine bakterielle Infektion im Inneren des Auges, die zu dem Verlust des Sehvermögens oder sogar des Auges selbst führen kann.⁵⁶

Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie im Zeitraum von September 2005 bis Januar 2006 (PACORES, results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group) zeigen die relative Sicherheit der IVOM. Bei Patienten, die unter anderem wegen AMD intravitreale Injektionen erhalten haben [1173 Patienten, 4303 Injektionen von Bevacizumab (Avastin®)], sind 7 (0,16%) Endophthalmitisfälle aufgetreten.⁸⁹ Eine sterile Umgebung und adäquate Desinfektion des Auges sind unabdingbar und können die Endophthalmitisrate nach IVOM reduzieren.³² Eine gründliche Anamnese und das Erfassen von Risikofaktoren sind für die Behandlungsplanung wichtig. Hordeola, Konjunktivitiden, Infektionen der Hornhaut oder der Tränenwege sowie eine Blepharitis sollten vor dem Eingriff behandelt werden.^{30, 55} Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, sowie jene, bei denen aus anderen Gründen ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko besteht, bedürfen einer häufigeren Nachkontrolle und müssen besonders über dieses Risiko aufgeklärt werden.³²

Die Konjunktiva und die Augenlider gelten als häufigste Quelle für die eine postoperative Endophthalmitis verursachenden Bakterien. In einer Studie zeigten sich im Glaskörperringpunktat von Patienten mit Endophthalmitis in 14 von 17 Fällen (82%) genetisch identische Bakterien, wie sie auch in der Konjunktiva, den Augenlidern oder der Nase der Patienten gefunden wurden.⁸⁰ Bei akuter postoperativer Endophthalmitis wurden, wie in Abbildung 1 ersichtlich, häufig folgende Erreger isoliert: Gram-positive Keime, *coagulase negative Staphylococci* (34%-70%), *Staphylococcus aureus* (10%-12%) und *Streptococcus sp.* (9%-22%).^{54, 80} Daher ist eine konsequente präoperative Verminderung der lokalen Bakterienbesiedlung obligat.³⁶

Das Risiko einer postoperativen Endophthalmitis nach IVOM hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab (unter anderem Erkrankungen des Augenlids, Konjunktivitiden, der allgemeine Gesundheitszustand, eine immunsuppressive Therapie, die Art des intraokularen Eingriffs sowie intraoperative Komplikationen). Obwohl die IVOM nur eine kleine Wunde ver-

ursacht, kann durch diese kleine Öffnung eine ausreichende Menge an Bakterien in das Auginnere gelangen und eine Endophthalmitis hervorrufen.^{61, 80}

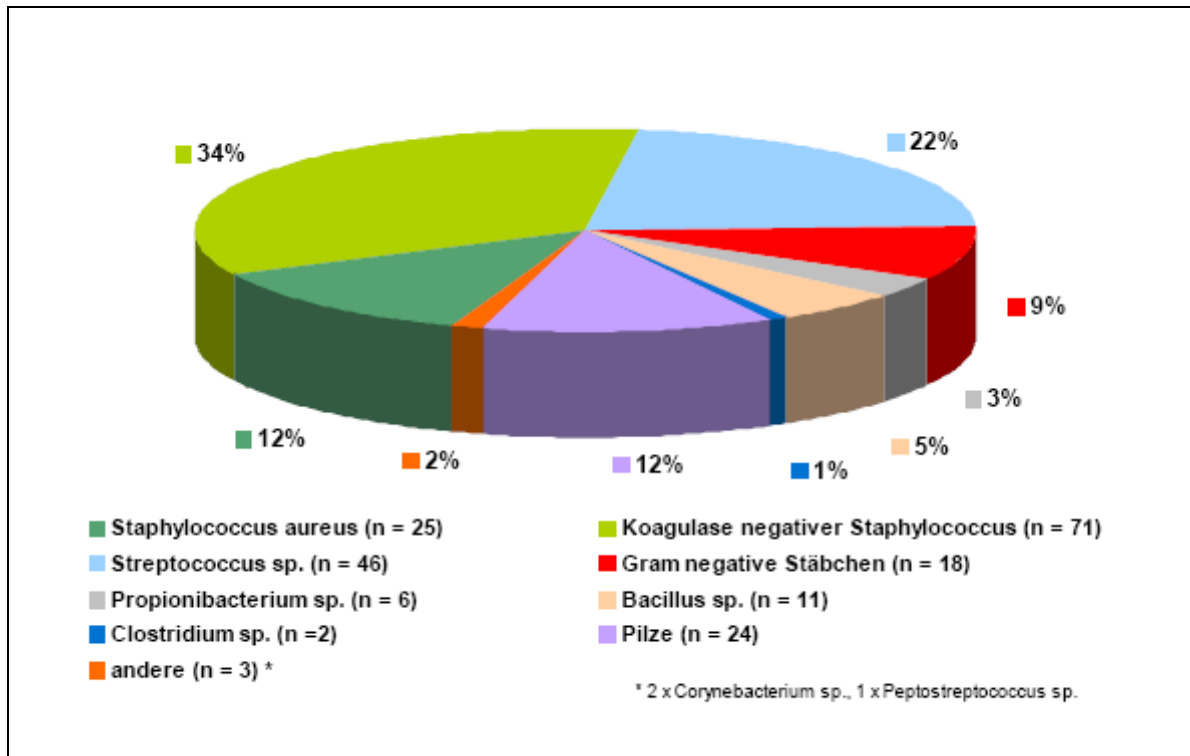


Abb.1: Erregerspektrum von 206 der 263 Endophthalmitisfälle von 1990 - 2001⁵⁴

1.2.2. Prophylaxe und Povidon-Iod-Lösung (PVL)

Das Ziel einer präoperativen Prophylaxe ist es, die konjunktivale Bakterienlast vor dem Eingriff zu reduzieren. Dies kann durch die Verwendung von Polyvidon-Iod, Antibiotika, Augenlidhygiene und einem sterilen chirurgischen Operationsplatz erreicht werden. In Studien fand man bei alleiniger präoperativer Lidreinigung ohne die Anwendung von Polyvidon-Iod oder Antibiotika die höchste Zahl an Bakterien. Danach folgte absteigend die Kontrollgruppe (ohne Levofloxacin, keine Lidreinigung), dann die Antibiotikagruppe. Die vierte Gruppe, bei der Antibiotika mit Lidreinigung kombiniert wurde, hatte im Ergebnis die geringste Zahl an Bakterien. Verglichen mit den drei anderen Gruppen, reduziert die Verknüpfung von Lidreinigung mit Antibiotika viermal täglich für 2 Tage, drastisch die konjunktivale Bakterienlast.

tivale Bakterienlast.^{16, 80} Während der Operation sollten ein Abdecktuch und ein geschlossener Lidsperrerr verwendet werden, um einen Kontakt der Injektionskanüle mit den Zilien des Patienten zu vermeiden.⁸⁰

Eine Studie aus dem Jahr 2006 untersuchte den zusätzlichen Effekt von 5% Polyvidon-Iod auf die postoperative Endophthalmitisrate bei Kataraktoperationen. Nach topischer Verabreichung lässt sich eine signifikant reduzierte Anzahl von Endophthalmitiden feststellen.⁸⁴

PVL ist das einzige Prophylaxeagens, welches nachgewiesen die Rate einer postoperativen Endophthalmitis reduziert. Povidon Iod ist ein Komplex von Iod mit Polyvinylpyrrolidon.⁶⁸ Povidon-Iod wirkt bei Kontakt mit der Zellwand innerhalb von 30 Sekunden bei den meisten Bakterien bakterizid. Zudem besteht auch Wirksamkeit bei Viren und Sporen.^{6, 36}

Durch die Anwendung PVL soll verhindert werden, dass Bakterien der Bindehaut in den Glaskörperraum des Patienten gelangen können. Dennoch bestehen weitere Infektionsmöglichkeiten, wie eine Kontamination des Medikamentes, der unbenutzten Kanüle oder eine postoperative Undichtigkeit des Stichkanals.^{19, 38}

1.3. Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die Altersabhängige Makuladegeneration ist die führende Ursache für Erblindung von Menschen im Alter von über 50 Jahren in den Industriestaaten. In den USA sind über 8 Millionen Menschen,⁴⁹ in Deutschland schätzungsweise 4,5 Millionen Menschen von einer AMD (nicht exsudative oder exsudative Form) betroffen. Pro Jahr erkrankten in Deutschland circa 50.000 Patienten an der exsudativen AMD. Unterbleibt die Therapie der exsudativen AMD, ist ein schwerer Sehverlust die Folge. VEGF-A Hemmstoffe (Vascular Endothelial Growth Factor-A), die mittels Injektion direkt in den Glaskörperraum des Auges appliziert werden,

können erstmals erfolgreich den Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen und bei einem Teil der Patienten die Sehkraft verbessern.³⁰

Die Makula Lutea ist der posterior gelegene, zentralste Teil der Retina, der für das Scharfsehen, Detailsehen und auch für die Fähigkeit, lesen zu können, verantwortlich ist. Unter den Photorezeptoren liegt das retinale Pigmentepithel. Dieses stellt die äußere Blut-Retina-Schranke dar und erfüllt andere Funktionen wie beispielsweise die Photorezeptor-Phagozytose und den Nährstofftransport. Darunter wiederum liegt die Bruch-Membran, eine semipermeable Membran, die das RPE von der Chorioidea (Aderhaut) trennt.⁴⁹ Zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran zeigen sich mit dem Alter zellenlose, polymorphe Ablagerungen, welche Drusen genannt werden. Die Drusen werden in kleine ($<63\mu\text{m}$), mittlere ($63\text{-}124\mu\text{m}$) oder große ($>124\mu\text{m}$) eingeteilt und die AMD entsprechend klassifiziert.⁴⁹ Durch das Erscheinungsbild der Begrenzung der Drusen erfolgt eine Einteilung in harte (scharf begrenzt) und weiche (undeutlich begrenzt) Drusen. Die Abbildung 2 zeigt einen histologischen Normalbefund.

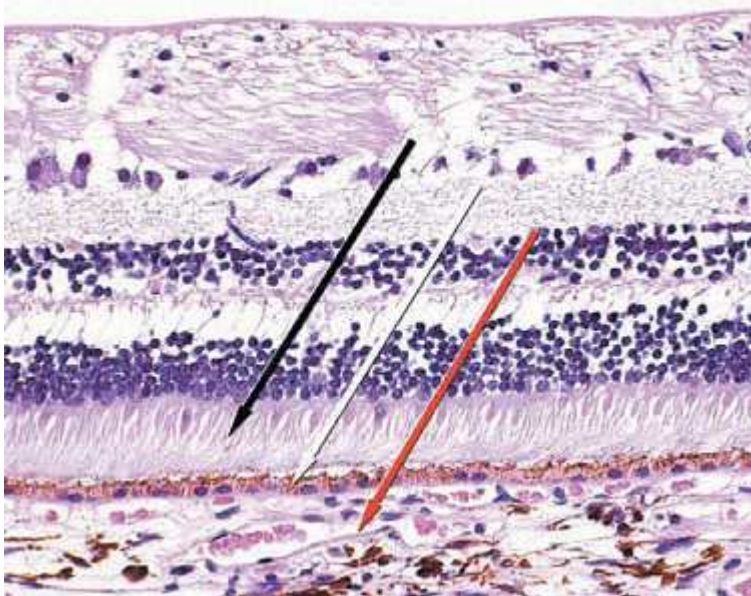


Abb. 2: schwarz: Retina mit Photorezeptoren, weiß: Pigmentepithel, rot: Chorioidea⁴⁹

Drusen stellen in der Regel das erste klinische Kennzeichen bei Patienten mit einer AMD dar. In den meisten Fällen treten sie an beiden Augen auf. Die Ausweitung der Drusen

kann dazu führen, dass das retinale Pigmentepithel zerstört wird und durch chronische Entzündungsprozesse Atrophien sichtbar werden. Verursacht durch eine niedrige Sauerstoffkonzentration werden VEGF und andere Zytokine gebildet.⁴⁹ Bei einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) wachsen neue Blutgefäße aus der Chorioidea unter die Netzhaut. Eine CNV verläuft flächig zwischen dem Pigmentepithel und Bruch-Membran (Typ 1), zwischen Retina und retinalem Pigmentepithel (Typ 2) oder als Kombination der beiden Typen. VEGF ist für die Angiogenese, die Bildung neuer Blutgefäße, verantwortlich. Im Anfangsstadium einer CNV wird vom retinalen Pigmentepithel und den Photorezeptoren VEGF produziert.⁴⁴

Neuere Studien haben die Bedeutung von VEGF für die retinale Gefäßentwicklung im Rahmen der Ontogenese gezeigt.^{4, 17} Danach wird VEGF in gleicher Weise für die normale Gefäßentwicklung wie auch für die retinale Neovaskularisation im experimentellen Tiermodell benötigt.⁷¹

1.3.1. Risikofaktoren der AMD

Zu den bekannten Risikofaktoren gehören fortgeschrittenes Alter, die weiße Rasse, erbliche Faktoren und das Rauchen in den vorangegangenen 20 Jahren. Zu den modifizierbaren Risikofaktoren gehören Adipositas, Bluthochdruck, Diäten mit einem hohen Gehalt von pflanzlichen Fetten und eine geringe Zufuhr von Antioxidantien und Zink.⁴⁹ In einer Studie von van Leeuwen et al. wurde gefunden, dass die Aufnahme von hoch dosiertem Beta-Carotin, Vitamin E, Vitamin C und Zink zusammen das Risiko, an AMD zu erkranken, wesentlich vermindert.⁸⁸ Allerdings besteht bei Rauchern durch Einnahme von Beta-Carotin über einen längeren Zeitraum ein erhöhtes Risiko für ein Bronchialkarzinom.⁴⁰ Daher wurde in der ARED_2 Studie eine Vitaminsupplementation ohne Beta-Carotin untersucht.¹ In Studien aus dem Jahr 2005 wird unter Nutzung der Daten des „Human Genome Project“ beschrieben, dass Polymorphismen (Tyr402His) im Komplementfaktor H Gen das Risiko, an AMD zu erkranken, erhöht.⁴⁹

In einer im Jahr 2008 veröffentlichten Studie wurde die Beziehung zwischen verschiedenen Faktoren und der AMD beurteilt und ausgewertet. Faktoren wie die Farbe der Iris, die Verwendung von Sonnenbrillen oder Arbeitsbedingungen waren nicht mit dem Risiko, an einer AMD zu erkranken, assoziiert. Die Koexistenz von Atherosklerose der Retina deutet darauf hin, dass vaskuläre Erkrankungen in der Pathogenese der exsudativen AMD eine Rolle spielen könnten.³¹

1.3.2. Klinische Bilder

Im folgenden Bild ist ein Normalbefund der Retina zu sehen. In der Mitte des Kreises befindet die Makula Lutea.

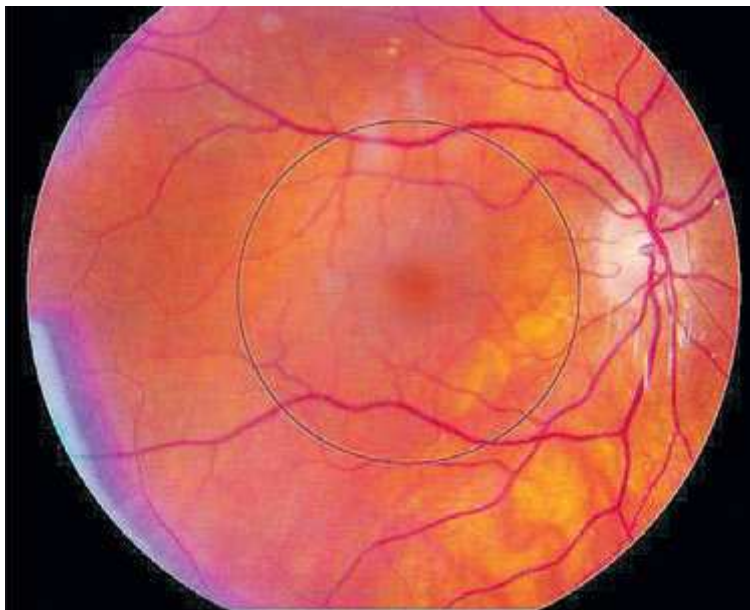
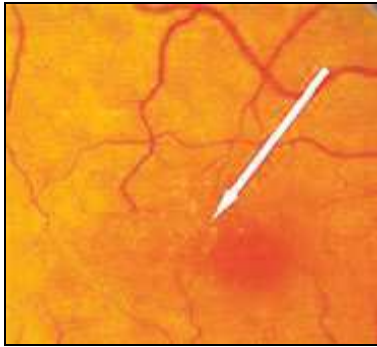
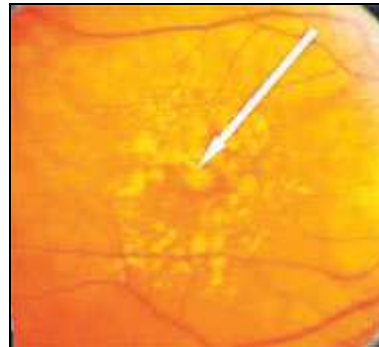


Abb. 3: Normalbefund Retina⁴⁹

Die klinischen Bilder sollen die Relevanz der Krankheit verdeutlichen und werden kurz beschrieben.

**Abb. 4****Abb. 5**

In Abb. 4 (frühe AMD) sieht man Drusen mittlerer Größe und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (Hyper- und Hypopigmentation). Der Patient kann durch verschiedene Maßnahmen wie zum Beispiel die Änderung seiner Lebensweise, das Einstellen des Rauchens, die Zufuhr von Antioxidantien oder eine Blutdruck- und Body-Mass-Index-Kontrolle einen positiven Verlauf der Krankheit erreichen.

In Abb. 5 (intermediäre AMD) zeigen sich eine große weiche Druse und viele mittlere Drusen. Die atrophischen Bereiche erstrecken sich nicht auf die Fovea.

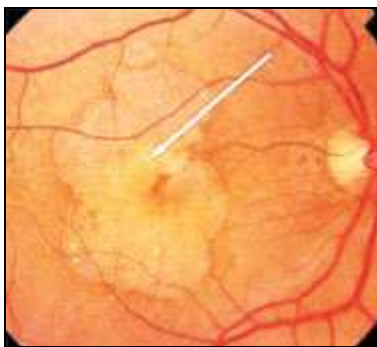
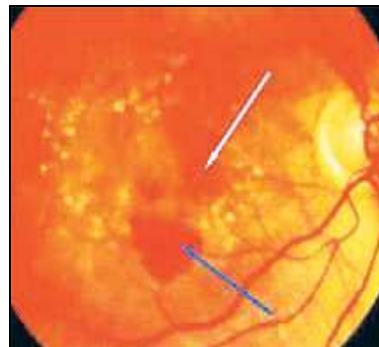
**Abb. 6****Abb. 7**

Abbildung 6 (fortgeschrittene trockene AMD) zeigt Drusen und eine geographische Atrophie, die die Fovea mit betrifft (weißer Pfeil).

Abbildung 7 (fortgeschrittene neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration) stellt eine chorioidale Neovaskularisation (weißer Pfeil) sowie eine retinale Blutung (blauer Pfeil) dar. Des Weiteren sind in diesem Krankheitsstadium auch Lipidablagerungen, Abhebungen des retinalen Pigmentepithels und fibröse Narben möglich. An der neovaskulären

Form der AMD erkranken nur etwa 10 % der Patienten. Diese ist aber in mehr als 80% der Fälle für schwere Sehstörungen und Erblindungen verantwortlich.⁴⁹

1.3.3. Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)

Die IVOM wird bei der exsudativen AMD angewandt, um die Neubildung von Gefäßen sowie deren Hyperpermeabilität zu hemmen.²⁶ Das Medikament wird direkt in den Glaskörperraum des Auges eingebracht, um hohe Wirkstoffkonzentrationen direkt am Zielort bei möglichst geringen systemischen Nebenwirkungen zu erzielen.²⁴

Um perioperativ einen bestmöglichen Funduseinblick zu gewährleisten, sollte bei jedem Patienten präoperativ eine medikamentöse Mydriasis herbeigeführt werden.³⁶ Die IVOM erfolgt unter topischer Anästhesie und sterilen Bedingungen. Typischerweise werden für die anti-VEGF-Therapie bei AMD Patienten Ranibizumab (Lucentis®) oder Aflibercept (Eylea®) als zugelassene Medikamente oder in Ausnahmefällen Bevacizumab (Avastin®) off-label verwendet. Die Injektion erfolgt mit einer Spritzenkanüle von 30G x 0,3 mm (oder 27 Gauge x 0,4mm), 3,5mm (bei Pseudophakie) bis 4mm (bei phaken Patienten) posterior des Limbus corneae im Bereich des Pars plana des Ziliarkörpers in den Glaskörper des Auges. Dabei liegt die Nadel mit 6-7 mm im geometrischen Zentrum des Auges.³² Die Dosis beträgt 0,5mg Ranibizumab oder 1,25mg Bevacizumab in 0,05ml Injektionslösung. Im Allgemeinen können die Patienten postoperativ binnen 24 Stunden ihren täglichen Aufgaben nachkommen. Für gewöhnlich behandelt man ein Auge, falls notwendig auch beide Augen sequentiell. Hier wird jedoch zwischen der IVOM an beiden Augen in der Regel ein Intervall von circa einer Woche eingehalten, um die Infektionsgefahr zu senken. Der Ausschnitt in Abb. 8 visualisiert die Retina und Chorioidea, wie sie sich bei Patienten mit feuchter AMD darstellen. Charakteristisch sind chorioidale Neovaskularisationen und subretinale Flüssigkeit.⁷⁷

Im Jahr 2011 wurde die Zulassung von Ranibizumab auch auf die Therapie eines Makulaödems bei diabetischer Retinopathie (DMÖ) sowie nach retinalen Venenverschlüssen (RVV) im Auge erweitert.

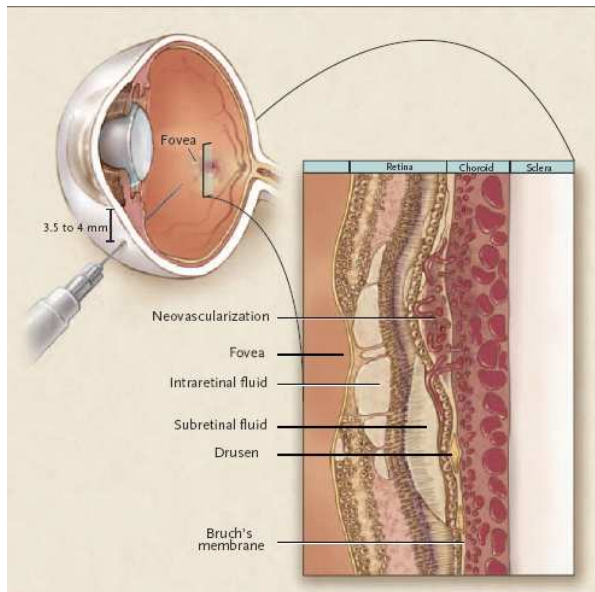


Abb. 8: IVOM zur Behandlung der neovaskulären AMD aus Steinbrook⁷⁷

Intravitreales Triamcinolon

In einer Studie von Degenring aus dem Jahr 2003 wurde der klinische Verlauf nach IVOM von Triamcinolon Acetonid zur Therapie eines persistierenden Makulaödems nach retinalem Venenverschluß untersucht. Dabei stellte sich durch die Behandlung zumindest ein temporärer Anstieg des Visus heraus.^{24 20}

In prospektiven randomisierten Studien mit Triamcinolon als Monotherapie konnte allerdings ebenso wie in retrospektiven Studien kein eindeutiger therapeutischer Effekt in Bezug auf die Sehschärfe nachgewiesen werden. Die nach drei Monaten festgestellte initiale Wirkung ist nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar. Da darüber hinaus bei der intravitrealen Injektion von Triamcinolon spezifische Nebenwirkungen, wie ein Anstieg des intraokularen Druckes ($>21\text{mmHg}$), ein Progressionsrisiko der Linsentrübung (Katarakt) und ein Endophthalmitisrisiko bestehen, erscheint eine Monotherapie mit Triamcinolon zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht sinnvoll.^{26, 37, 50}

Effekt der IVOM von anti-VEGF Medikamenten

Judah Folkman vertrat 1971 die Hypothese, dass solide Tumoren für ihr eigenes Wachstum auf Gefäßneubildungen angewiesen sind und die Hemmung der Angiogenese vor Tumorwachstum schützt. Es handelt sich hierbei um den später definierten Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der Regulator der Angiogenese. Systemische Anwendungen von Avastin® sind bei der Behandlung des metastasierten Colonkarzinoms seit 2005 zugelassen. In der Ophthalmologie wurde Bevacizumab im off-Label-Bereich bei Patienten mit chorioidaler Neovaskularisation, Diabetischer Retinopathie und venösen Verschlüssen umfangreich eingesetzt.⁵ Das Medikament wird intravitreal (in den Glaskörper) injiziert und kann so an der erkrankten Netzhaut seine Wirkung entfalten. Die Nebenwirkungen einer anti-VEGF-Therapie sind bei den verwendeten Dosen gering. Bei intravitreal injiziertem Avastin® bleiben der Blutdruck und Augeninnendruck mittelfristig im normalen Bereich, jedoch steigt letzterer kurz nach der IVOM vorübergehend an.⁵²

Die beiden rheologischen Zustände des Glaskörpers (80%: Gel, 20%: flüssig) ändern ihre Verteilung ab dem vierten Lebensjahrzehnt, bis schließlich um das 70. Lebensjahr die Hälfte des Glaskörpers als flüssiger Anteil vorliegt. Die Viskosität ist dabei örtlich unterschiedlich. Das hat Auswirkungen auf die Verteilung der injizierten Substanzen in Abhängigkeit von der Lokalisation und Injektionsrichtung. Abbildung 9 zeigt die Verteilung und Elimination der Wirkstoffe, die zwei verschiedenen Mustern folgen.⁷¹

(A) Hydrophile Substanzen werden insbesondere bei Pseudophakie oder Aphakie vermehrt durch die Hinterkammer drainiert

(B) Transretinale Resorption lipophiler Stoffe in die Aderhaut durch aktive Transportmechanismen

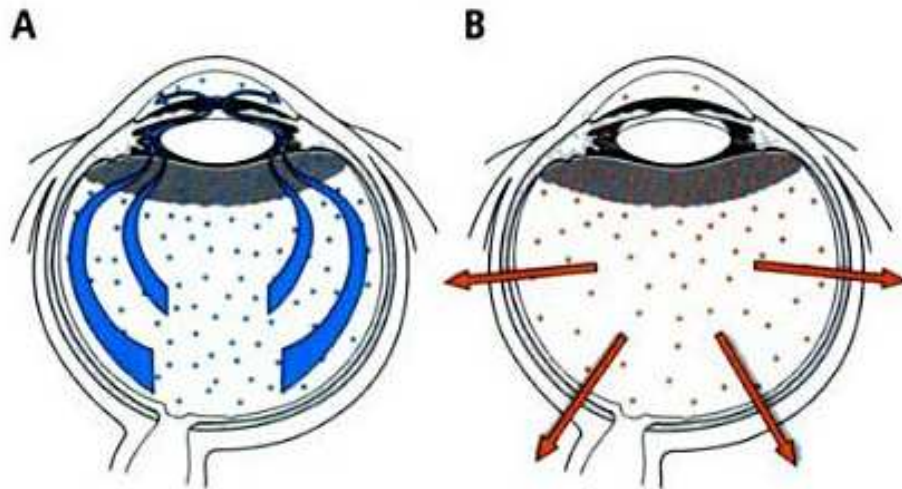


Abb. 9: Verteilung und Elimination der Wirkstoffe aus Focke /Schmidt⁷¹

Der Gedanke, den Glaskörper als Medikamenten-Reservoir zu nutzen, stammt ursprünglich von Machemer. Entscheidendes Kriterium war die Förderung der verstärkten Wundheilung durch eine lokale Applikation von Medikamenten. Nach kristalloiden Wirkstoffen, die definierte Mengen entsprechend des Löslichkeitsprodukts abgeben, stehen heute ausgeklügelte Release-Systeme für den Glaskörperraum zur Verfügung.⁷¹

Resorbierbare und nicht-resorbierbare Steroid-Depotsysteme sollen die Wirkdauer des Medikaments im Auge ausdehnen und die Anzahl der notwendigen erneuten Behandlungen reduzieren. Ozurdex[®] ist ein resorbierbares Dexamethason-Implantat und wurde 2010 zur Therapie des Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen und im Juni 2011 zur Therapie der nicht-infektiösen Uveitis zugelassen.^{45, 66} Als Beispiel für ein nicht resorbierbares Implantat sei Iluvien[®] genannt. Es enthält Fluocinolonacetonid (FA). Es wird bei einem therapieresistenten diabetischen Makulaödem intravitreal verabreicht.^{51, 66}

1.3.4. Behandlungsmöglichkeiten der AMD

Die Photodynamische Therapie mit Verteporfin wurde fast vollständig durch die intravitreale anti-VEGF Therapie abgelöst. Das Prinzip der PDT und die in Phase-III-Studien belegten Indikationen bei subfovealer, überwiegend klassischer CNV wurden in Stellungnahmen der entsprechenden Fachgesellschaften dargestellt.⁸⁵⁻⁸⁷ Die PDT stellte vor Einführung der anti-VEGF-Therapie im Vergleich mit den anderen Behandlungsmethoden das komplikationsärmste Verfahren dar. Durch die neuen intravitrealen Behandlungsmöglichkeiten ist diese Therapieoption nur noch in Einzelfällen als Alternativbehandlung anzusehen.^{29, 85}

In Kombination von Verteporfin (PDT) und anti-VEGF-Medikamenten besteht die Möglichkeit einer schnelleren Narbenbildung der CNV.²⁹ Allerdings sprechen neuere Ergebnisse dieser Studie gegen einen möglichen synergistischen Effekt. Vielmehr wies in einer Untersuchung der Monotherapiearm mit Ranibizumab einen günstigeren funktionellen Verlauf gegenüber dem Kombinationsarm PDT plus anti-VEGF-Therapie auf.³³

Bei den VEGF Inhibitoren stehen Pegaptanib (Macugen[®]), Ranibizumab (Lucentis[®]) oder Bevacizumab (Avastin[®]) und neuerdings zusätzlich Aflibercept (Eylea[®]) zur Verfügung. Die Beziehung Ranibizumab und Bevacizumab zueinander, sei in der Abbildung 10 verdeutlicht. Pegaptanib ist seit Juni 2006 in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen, wird aber aufgrund der deutlich geringen Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen Präparaten nicht mehr angewendet. Ranibizumab erhielt die Zulassung im Januar 2007 (0,5mg pro Injektion). Bevacizumab ist arzneimittelrechtlich **nicht** für AMD oder IVOM in Deutschland zugelassen, allerdings ebenfalls wirksam und von vergleichbarer therapeutischer Sicherheit.²⁹ Neue Erkenntnisse aus der CATT Studie belegen, dass Bevacizumab als off-label-Medikament Ranibizumab in seiner therapeutischen Wirkung nicht unterlegen ist.²⁷

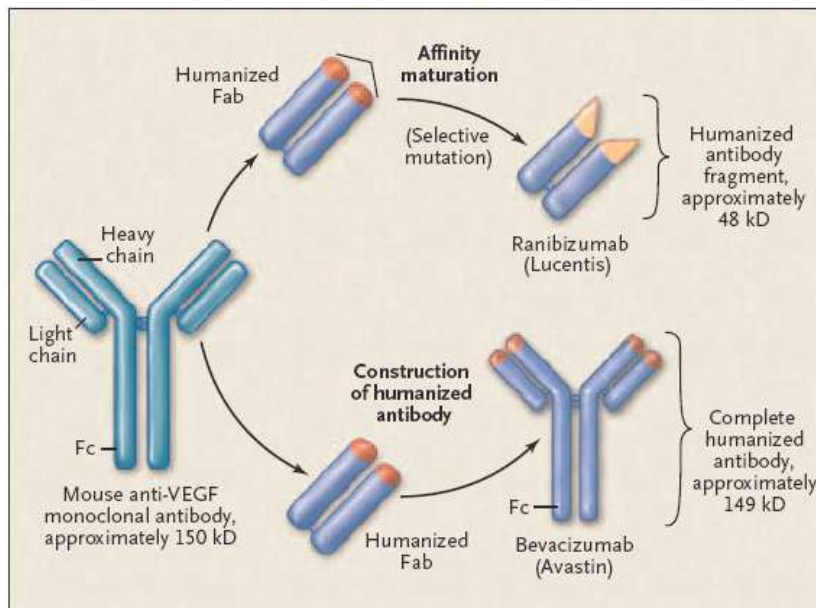


Abb.10: Beziehung zwischen Ranibizumab und Bevacizumab.⁷⁷

Zukünftige Optionen:

Gegenwärtig werden weitere Ansätze untersucht, die die VEGF-Produktion, Verfügbarkeit und die VEGF-Wirkungen an und in den Zellen beeinflussen¹⁸:

- **Proteinkinasen-Inhibitoren**

VEGF-Trap (Aflibercept) bindet an alle VEGF-Isoformen und zusätzlich an den Plazenta Wachstumsfaktor. Es ist ein 110kD großes lösliches rekombinantes Protein. VEGF Trap-Eye blockiert diese Wachstumsfaktoren spezifisch und mit hoher Wirksamkeit. Durch die Hemmung von VEGF werden die abnorme Bildung neuer Blutgefäße und der Austritt von Flüssigkeit verhindert, was für die Behandlung von Patienten mit feuchter AMD eine wichtige Rolle spielt. Die Sicherheit und die therapeutische Wirksamkeit des Präparates konnten in der Zulassungsstudie gezeigt werden.^{67, 79}

Mit Proteinkinase-Inhibitoren lässt sich ein ausreichender Wirkspiegel im Bereich der Makula erreichen, um in den RPE-Zellen die VEGF-induzierte Proteinkinaseaktivierung limitierend zu beeinflussen. Eine therapeutische Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden.¹⁸

1.3.5. Kosten intravitrealer operativer Medikamenteneingaben

Avastin® wurde bislang im „off-label-Gebrauch“ bei AMD benutzt, da es für diesen Einsatz nicht zugelassen ist. Arzneimittelrechtlich ist es nur zur systemischen Behandlung bestimmter Formen des Bronchialkarzinoms, kolorektaler Karzinome und des Nierenzellkarzinoms zugelassen.²⁹ Durch die Zulassung von Lucentis® (Ranibizumab) Anfang 2007 wurde der Einsatz des bislang auch verwendeten Avastin® (Bevacizumab) teilweise verdrängt. Der Arzt muss den Patienten über die Behandlungsmöglichkeiten sowie Nutzen und Risiken der intravitrealen Therapie und mögliche Alternativen bei jedem „off-label-Gebrauch“ informieren. Das teurere, aber für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassene Lucentis® (Ranibizumab), stellt eine Alternative für den Patienten dar.²⁹

Avastin® ist mit rund 70 € pro Injektion wesentlich günstiger als Lucentis®, welches pro Injektion 1262,96€ kostet, exklusive den Kosten für die ambulante Behandlung, den Operationssaal und Untersuchungen. Derzeit sind drei Injektionen in monatlichen Intervallen nötig. Danach hängt die Injektionsfrequenz vom Krankheitsverlauf ab. Die Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen muss vom Patienten beantragt werden, es sei denn, es bestehen Einzelverträge zwischen den Krankenkassen und den behandelnden Ärzten.³⁰

Obwohl immer mehr Präparate für die Injektion in den Glaskörperraum zugelassen sind (Macugen®, Lucentis® etc.), hat der Bewertungsausschuss die Leistung der intravitrealen operative Medikamentenapplikation (IVOM) noch nicht in den EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) aufgenommen. Die Stabsstelle Recht des Gemeinsamen Bundesausschusses hatte festgestellt, dass es sich nicht um eine neue Methode, sondern lediglich um eine Leistung ohne Gebührenposition handelt. Bis die Kostenübernahme für die eigentliche Medikamentenapplikation gebührentechnisch geregelt ist, kann der einzelne Arzt in Anlehnung an die privatärztliche Gebührenordnung liquidieren. Die fehlende Abbildung der IVOM als Methode im Gebührenkatalog hat zu einem sogenannten Systemversagen geführt (gemein-

samer Bundesausschuss vom 19.04.06), sodass individuelle Kostenzusagen bei den gesetzlichen Krankenkassen für die Behandlung eingeholt werden müssen.⁹²

Fazit für die Praxis: Die Vertragsmodelle der Krankenkassen beinhalten große Unterschiede der eingeschlossenen Indikationen bzw. Behandlungspauschalen. Jeder Patient, der Anspruch auf eine zweckmäßige, ausreichende und wirtschaftliche Behandlung hat, muss vor einer intravitrealen Medikamentenapplikation über alternative Präparate, Wirksamkeit und Sicherheitsprofile informiert werden. Mit dem Ziel einer größtmöglichen Transparenz sollte offen zwischen den Kosten für Medikamente, für die Applikation und für die Nachuntersuchungen differenziert werden.⁹²

1.4. Ziele der Studie

Die vorliegende klinisch experimentelle Studie verfolgte folgende Ziele:

- Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Ausmaß der bakteriellen Kontamination der Kanüle mit konjunktivalen Bakterien während der intravitrealen operativen Medikamenteneingabe festzustellen.
- Die Effizienz der präoperativen Prophylaxemaßnahmen, die zur Keimreduktion führen, sollen analysiert werden.

2. Material and Methoden

2.1. Studienform

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine experimentelle (mikrobiologische), klinisch prospektive Studie.

2.2. Patientenmerkmale

Nachdem die Genehmigung des „Institutional Review Boards“ der Augenklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München eingeholt war, wurde den Patienten eine Patienteninformation ausgehändigt und diese mit den Studienpatienten besprochen. Alle eingeschlossenen Patienten erklärten sich nach einem entsprechenden Aufklärungsgespräch zur Teilnahme an dieser Studie bereit. Diese wurde im Operationssaal der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, zwischen Januar und März 2007 durchgeführt. Die Patienten befanden sich in ambulanter oder stationärer Behandlung.

Einschlusskriterien:

- Alle Patienten bei denen aufgrund ihrer Krankheit eine intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) nötig war.

Ausschlusskriterien:

- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Behandlung mit Antibiotikum vor der Operation (topisch oder systemisch)
- Patienten mit bekannter Iodallergie
- Schilddrüsenerkrankung (Struma)

2.3. Durchführung

Am Tag der Behandlung wurde im OP-Journal die Behandlungszeit beziehungsweise die OP-Dauer festgehalten. Zusätzlich dokumentierte Daten waren: der behandelnde Arzt, der geplante Eingriff mit dem jeweiligen Medikament, sowie das zu behandelnde Auge.

Präoperatives Vorgehen: Im Vorraum des Operationssaals bekamen als Erstes die auf einer Liege liegenden Patienten zwei verschiedene, anästhesierende Augentropfen topisch verabreicht (Conjuncain®-EDO®, 0,5ml, Bausch&Lomb und Tetracain® HCL 1%). Das nicht operierte Auge wurde mit einem sterilen Verband abgedeckt. Als nächstes wurde eine mit 10% Povidon-Iod-Lösung (PVL, Baunol®, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) getränkte Kompresse auf das geschlossene Augenlid des zu behandelnden Auges gelegt. Danach verbrachte man den Patienten in den Operationssaal. Es folgten eine Spülung des Konjunktivalsackes mit 10ml 1% PVL (1ml Iod, 9ml BSS®, balanced salt solution, Sterile Irrigating Solution, NaCl 0,64%)⁵⁹ und anschließend eine erneute Desinfektion der geschlossenen Lider mit zwei mit 10% PVL getränkten Tupfern, ohne dabei Druck auf die Lider auszuüben, um eine Expression von Meibomdrüsensekret zu vermeiden. Ebenfalls wurden die Augenbrauen, die Wimpern, die angrenzende Stirn, die Nase, die Wange und die Schläfengegend mit erfasst. Überschüssige Lösung wurde entfernt und der Kopf der Patienten mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt. Mit Hilfe eines Q-tips (Wattestäbchen) setzte der behandelnde Arzt einen geschlossenen Lidsperrer ein (Abb. 11) und markierte mit einem Zirkel die Einstichstelle.



Abb. 11: geschlossener Lidsperrerr, positioniert

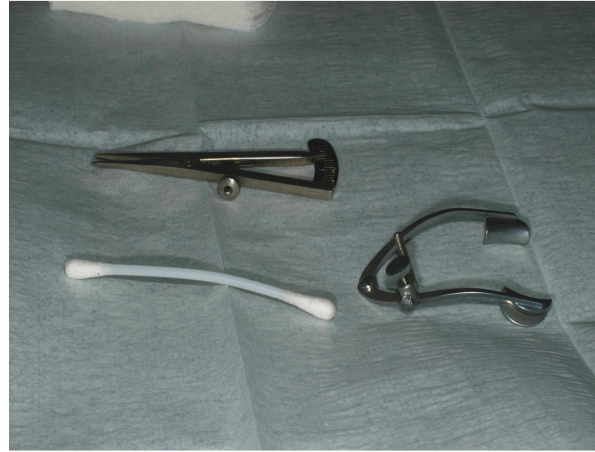


Abb. 12: Zirkel, Lidsperrerr, Q-Tip

Danach erfolgte die IVOM über die Pars plana, 3,5 mm posterior des Limbus corneae bei pseudophaken Augen und 4 mm bei phaken Augen (Abb. 13) ³. Verwendet wurden folgende Kanülen: BD Microlance™ 3 (27G (0,360mm) x $\frac{3}{4}$, 0,4mm x 19mm, Ref.302200, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Germany). Durch ein Verschieben der Bindehaut an der geplanten Injektionsstelle mit einem sterilen Wattestäbchen (Q-tip), wurde eine Stufeninjektion durch Bindehaut und Sklera ermöglicht.³⁶

Die Einstichstelle wurde sofort nach dem Herausziehen der Nadel mit einem neuen sterilen Q-tip kurz abgedrückt, um einen Glaskörperreflux durch die Injektionsstelle zu verhindern. Am Operationsende wurde überprüft, ob der Patient Lichtschein wahrnehmen konnte, um einen Verschluss der A. centralis retinae auszuschließen ³⁶ und ein Verband mit Isopto-Max® Augensalbe (Wirkstoffkombination: Neomycin, Dexamethason, Polymyxin B, Alcon Pharma GmbH) angelegt. Anschließend übergab der Operateur die Kanüle an die Prüfer dieser Studie, um eine Untersuchung derselben entsprechend des Studienprotokolls zu ermöglichen.



Abb. 13: Einstichstelle und Injektion

Sofort nach der Injektion wurde noch im Operationsbereich die Kanülenspitze, die bei der Injektion mit der Bindehaut des Patienten in Kontakt gekommen war, in Thioglycolat Bouillion mit Resazurin (THIO-T, bioMérieux[®], SA, France) dreimal gespült (Abb.14). Anschließend wurden die geschlossenen Röhrchen für fünf Tage bei 37°C kultiviert.



Abb. 14: Dreimalige Spülung der Spitze der Kanüle

Es wurde insbesondere darauf geachtet, eine artifizielle Kontamination der Kanüle bei der Aufbereitung der Proben zu vermeiden. Zusätzlich wurden als Kontrollgruppe 200 sterile, unbenutzte Kanülen auf die gleiche Weise im Operationsraum gespült.

Während der fünftägigen Kultivierung der Proben wurde täglich ein mögliches Wachstum in den Röhrchen kontrolliert (Abb. 15).

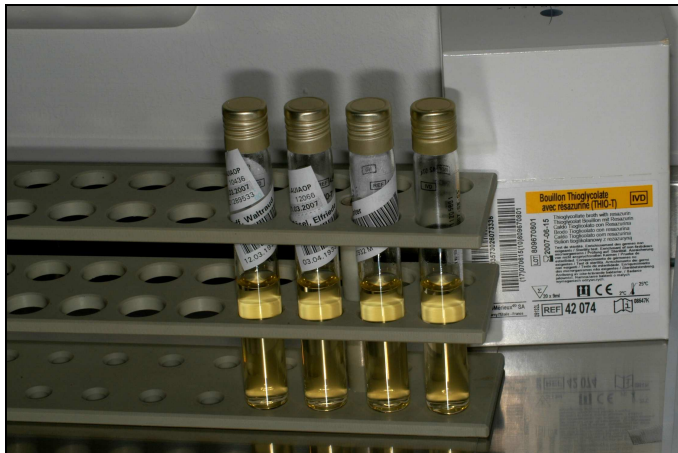


Abb. 15: THIO-T zur Kontrolle kurz aus dem Brutschrank entnommen.

Im Falle eines Bakterienwachstums wurde dieses entsprechend des visuellen Aspekts klassifiziert. Einfach positiv (+) für wenig Wachstum bis hin zu dreifach positiv (+++), wenn mindestens 2/3 der Flüssigkeit ein Wachstum zeigte (Trübung). Die Identifizierung der Bakterien erfolgte ab einer Klassifikation als zweifach positiv (++) maschinell mit Vitek® 2 Compact (bioMérieux®, GmbH, Nürtingen, Deutschland, Abb.16). Die Bakterienbestimmungen und Resistenzbestimmungen waren innerhalb von 5 bis 9 Stunden lieferbar und wurden vom Gerät selbständig ausgegeben.



Abb. 16: Vitek® 2 Compact

2.4. Mikrobiologische Verfahrensweisen

Um die Bakterien identifizieren zu können, war es nötig, mit einer Isolierung aus THIO-T (++) auf Blutagar BAG (COS, Columbia Agar + 5% Hammelblut, bioMérieux®), MacConkey Agar (MCK, bioMérieux®) und CPS3 Agar (CPS3, bioMérieux®) zu beginnen. BAG für aerobe und mikroaerophile Bakterien sowie Hämolysen, MCK zur Identifizierung der gramnegativen Enterobakterien sowie CPS3 zum Nachweis von Enterokokken. Die aus THIO-T, mit Hilfe eines Kunststoffträgers (blue loops, Nunc™) entnommenen Bakterien wurden anschließend auf Platten beimpft, für 24 Stunden bei 37°C im Brutschrank belassen und danach täglich kontrolliert und das Wachstum notiert. Alle Kulturmedien blieben insgesamt mindestens 5 Tage im Brutschrank. Mit Hilfe einer Lupe wurden die Kolonien der jeweiligen Platten gezählt.

Nach der Gramfärbung folgte unter Öl die mikroskopische Untersuchung (Zeiss®, Deutschland) der einzelnen Bakterienstämme. Corynebakterien wurden sofort auf Objektträgern (SuperFrost®Plus, Menzel GmbH, Deutschland) mikroskopiert und bestimmt. Danach wurde das Gerät Vitek® 2 Compact mit entsprechenden Bakterien aus den Kulturen befüllt und die optische Dichte der Bakteriensuspension auf 0,5- 0,63 der McFarland-Einheit eingestellt (Vitek® DensiCheck). Neue Kunststoffreagenzgläser befüllt mit steriler Kochsalzlösung (Brand, Saline Solution) waren nötig, um mit Hilfe des Finntip® 280µl der Bakterien hinzugeben. Zur Identifizierung und Antibiotogrammbestimmung benötigte man folgende Karten: GP (Ref. 21342, bioMérieux®) und AST-P 554 (Ref. 22129, bioMérieux®). GP für Enterokokken, Streptokokken, Staphylokokken und grampositive Organismen. Die Karte AST-P 554 benötigte man für die Erstellung eines Antibiotogrammes. In Abb. 17 befinden sich die Karten im Träger, der in das Gerät eingesetzt werden kann.

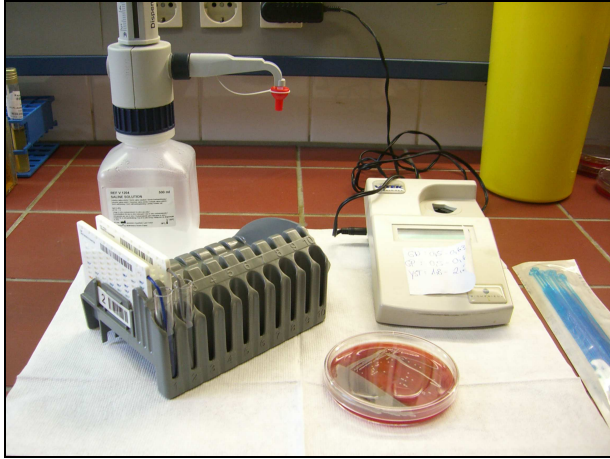


Abb. 17: Träger befüllt (links Dispensette, mitte Träger, rechts DensiCheck Kalibrator)

Die Kirby-Bauer-Methode war zusätzlich zu dem Vitek[®] Gerät notwendig, um das Antibiotogramm zu vervollständigen. Müller-Hinton-Agarplatten wurden mit den Antibiotika Neomycin, Amicacin und Chloramphenicol belegt, die Hemmhöfe gemessen und notiert.

Koagulasetest

Die Bakterienprobe (in 0,9% NaCl Lösung) wurde auf dem Objektträger mit wenigen Tropfen Kaninchenplasma verrührt. Positiv ist die Reaktion dann, wenn bei koagulasepositiven Bakterien die Proteine koagulieren und flockig ausfallen. Diese Reaktion ist makroskopisch sichtbar und läuft innerhalb von 1-2 Minuten ab.

Tab. 2: verwendete Materialien

Hersteller	Kulturmedien	Labormaterial	Laborausrüstung
bioMérieux [®] Nürtingen, Deutschland	<ul style="list-style-type: none"> • Blutagar (COS), • MacConkey Agar (MCK), • Sabouraud Agar (CPS3), • Thioglycolat Bouillion mit Resazurin 	<ul style="list-style-type: none"> • Wattestäbchen, • Pipettenspitzen, • Kunststoff-Reagenzgläser, • Kristallviolett, Lugol, • Ethanol 96%, Safranin Lsg. 0,7%, • Ref. 55181 Kaninchenplasma lyophilisiert 0,5ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Vitek 2[®] Compact, • GP Karte, • AST-P554 Karte, • DensiCheck Kalibrator, • DensiCheck, • Dispensette (Brand) mit Saline Solution 500ml REF V 1204, • Finntip[®] 280µl

Becton Dickinson, USA	<ul style="list-style-type: none"> • BD Müller Hinton Agar • mit 5% Schafblut 	Sensi Disk Antibiotika: <ul style="list-style-type: none"> • Cefurexime, • Mezlicillin, • Oxacillin, • Penicillin, • Cefazolin, • Cefotaxime • Ciprofloxacin, • Norfloxacin • Ofloxacin, • Levofloxacin, • Moxifloxacin, • Gatifloxacin, • Meropenem, • Imipenem, • Neomycin, • Amicacin, • Gentamicin, • Tobramycin, • Erythromycin, • Azithromycin, • Tetracycline, • Chloramphenicol, • Vancomycin 	
Nunc™, Part of Thermo Fisher Scientific, Denmark		<ul style="list-style-type: none"> • blue loops 10µl, • yellow needles 	
Memmert GmbH, Schwabach, Deutschland			<ul style="list-style-type: none"> • Brutschrank
Carl Zeiss MicroImaging, GmbH, Deutschland			<ul style="list-style-type: none"> • Mikroskop, • Lupe
Menzel GmbH, Deutschland		<ul style="list-style-type: none"> • Objektträger, Super-Frost®Plus 	
Leitz GmbH, Wetzlar, Deutschland			<ul style="list-style-type: none"> • Immersionsöl nach DIN 58884
Kallies Feinchemie AG, Höhenweg 9, 01855 Sebnitz		<ul style="list-style-type: none"> • Kristallviolett-Lösung REF 6301 • Lugols-Lösung REF 6321 • Entfärbe-Lösung REF 6331 • Safranin-Lösung REF 6311 	

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

In dieser Untersuchung wurden 414 Patienten eingeschlossen mit einem Durchschnittsalter von 73,8 Jahren (in einer Spanne von 35-92 Jahren, \bar{x} = 76 Jahre), davon 265 weibliche (64%) und 149 männliche (36%) Patienten. (Tabelle 3 und 4.)

Tab. 3: Demographische Daten und Erkrankungen

Injektionen total	550	einmalige Injektion	289
Patienten total	414	mehrmalige Injektionen	125
Augen total	425		
Patienten	Anzahl	%	
Weiblich	265	64	
Männlich	149	36	
Total	414	100	
Auge	Anzahl	%	
Rechts	226	53	
Links	199	47	
Total	425	100	
Diagnosen	Anzahl	%	
AMD, CNV	217	52	
ZVT	25	6	
VAT	19	5	
Diabetische Retinopathie	22	5	
andere	131	32	
Total	414	100	

AMD = Altersabhängige Makuladegeneration
 CNV = Chorioidale Neovaskularisation
 ZVT = Zentralvenenthrombose
 VAT = Venenast-Thrombose

Tab. 4: Anzahl der IVOM pro Patient

Anzahl der Injektionen	Patientenanzahl
1	289
2	115
3	9
4	1

Insgesamt wurden 550 intravitreale Medikamenteneingaben und folgende Medikamente in dem dreimonatigen Studienzeitraum bei 289 Patienten einmalig und bei 125 Patienten mehrmalig verwendet:

Patientenanzahl	Menge in mg	Medikamente	Firmen
449	1,25	Bevacizumab (Avastin [®])	Genentech, San Francisco, CA
72	0,5	Ranibizumab (Lucentis [®])	Genentech, San Francisco, CA
21	25	Kristallines Triamcinolon Acetonid (IVTA)	N/A
3	0,3	Pegaptanib (Macugen [®])	Pfizer, New York, NY
5	N/A	Dexamethason, rTPA+ C ₂ F ₆ , Methotrexat	N/A

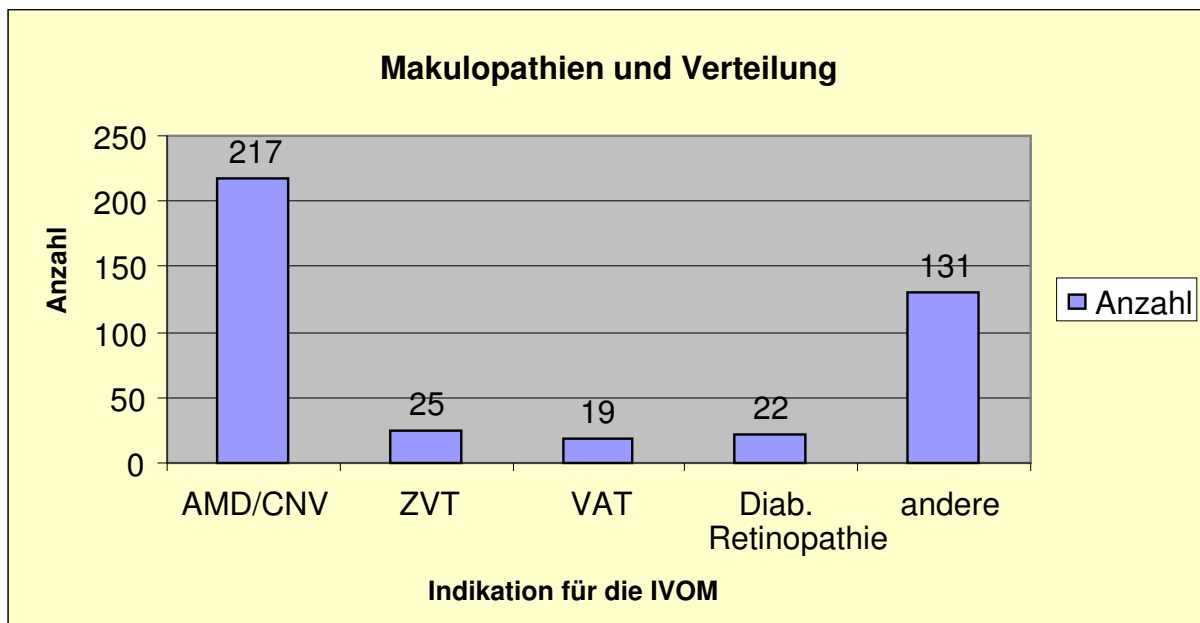


Abb. 18: Makulopathien und Verteilung.

- AMD = Altersabhängige Makuladegeneration
- CNV = Chorioidale Neovaskularisation
- ZVT = Zentralvenenthrombose
- VAT = Venenast-Thrombose

3.2. Bakterien

Bakterielles Wachstum kam in 2 von 550 (Abb. 20) Thioglycolat-Röhrchen vor. *Staphylococcus epidermidis* (Abb.19) und *Corynebacterium sp.* konnten identifiziert werden. Alle 200 unbenutzten Kanülen, die in THIO-T gespült wurden, waren auch nach 5 Tagen steril.



Abb.19: *Staphylococcus epidermidis* auf Blutagar

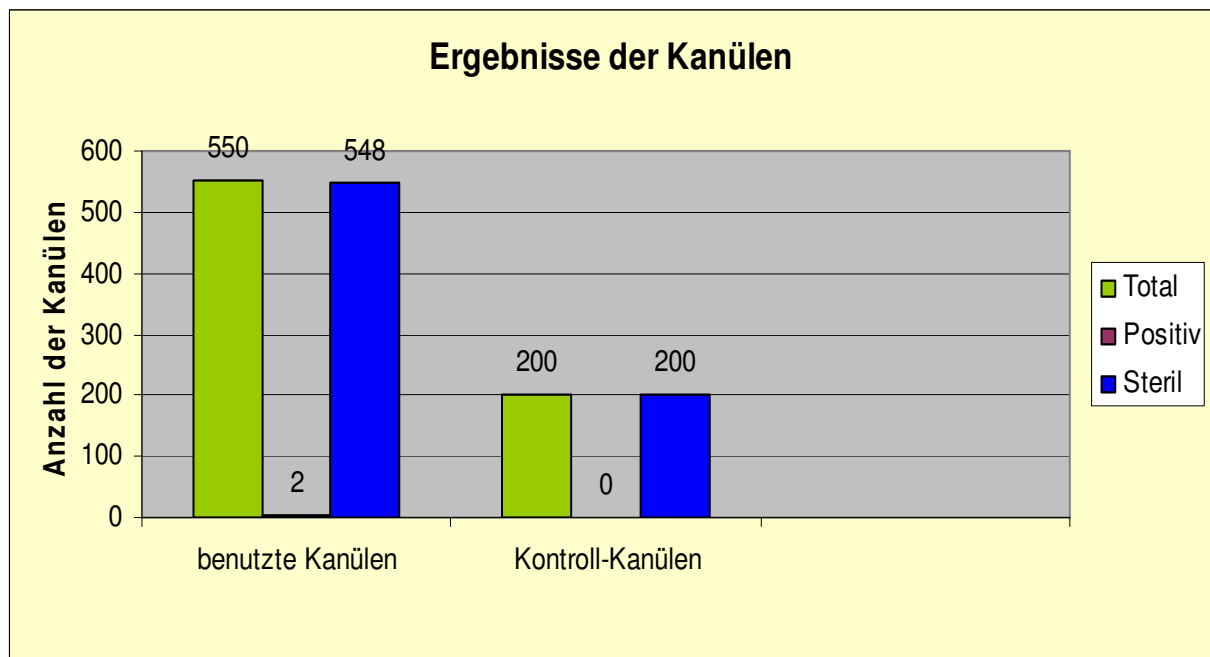


Abb. 20: Ergebnisse der Kanülen

Tab. 5: Bakterien bei Patienten.

Bakterien	Nummer	m/w	Auge	Diagnose	Station	Med.	Anzahl Resistenzen
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	445	w	RA	VAT	Ambulanz	Avastin	N/A
<i>Corynebacterium sp.</i>	127	w	LA	AMD	Ambulanz	Avastin, Triamcinolon Acetonid	8

AMD = Altersabhängige Makuladegeneration

VAT = Venenast-Thrombose

RA = rechtes Auge

LA = linkes Auge

N/A = nicht vorhanden

Die Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber den Antibiotika wurde erfasst und festgehalten. Die Sensitivität oder Resistenz hatte Einfluss auf die erneute Medikation mit einem Antibiotikum für den entsprechenden Patienten. In Tabelle 6 sind die getesteten Antibiotika ersichtlich.

Tab. 6: getestete Antibiotika

	Sensitiv	Resistent
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Oxacillin,Ciprofloxacin, Norfloxacin,Levofloxacin, Moxifloxacin,Gentamycin, Tobramycin,Tetracyclin, Vancomycin	Penincillin,Ampicillin- Amoxicillin,Cefazolin, Cefotaxime,Ceftazidime, Erythromycin,Clindamycin, Fosfomycin
<i>Corynebacterium sp.</i>	alle verwendeten Antibiotika	keine Resistenzen gefunden

Endophthalmitiden:

Dank intensiver präoperativer prophylaktischer Maßnahmen sind Endophthalmitiden nach IVOM an der Augenklinik der LMU München sehr selten (Abb. 21).

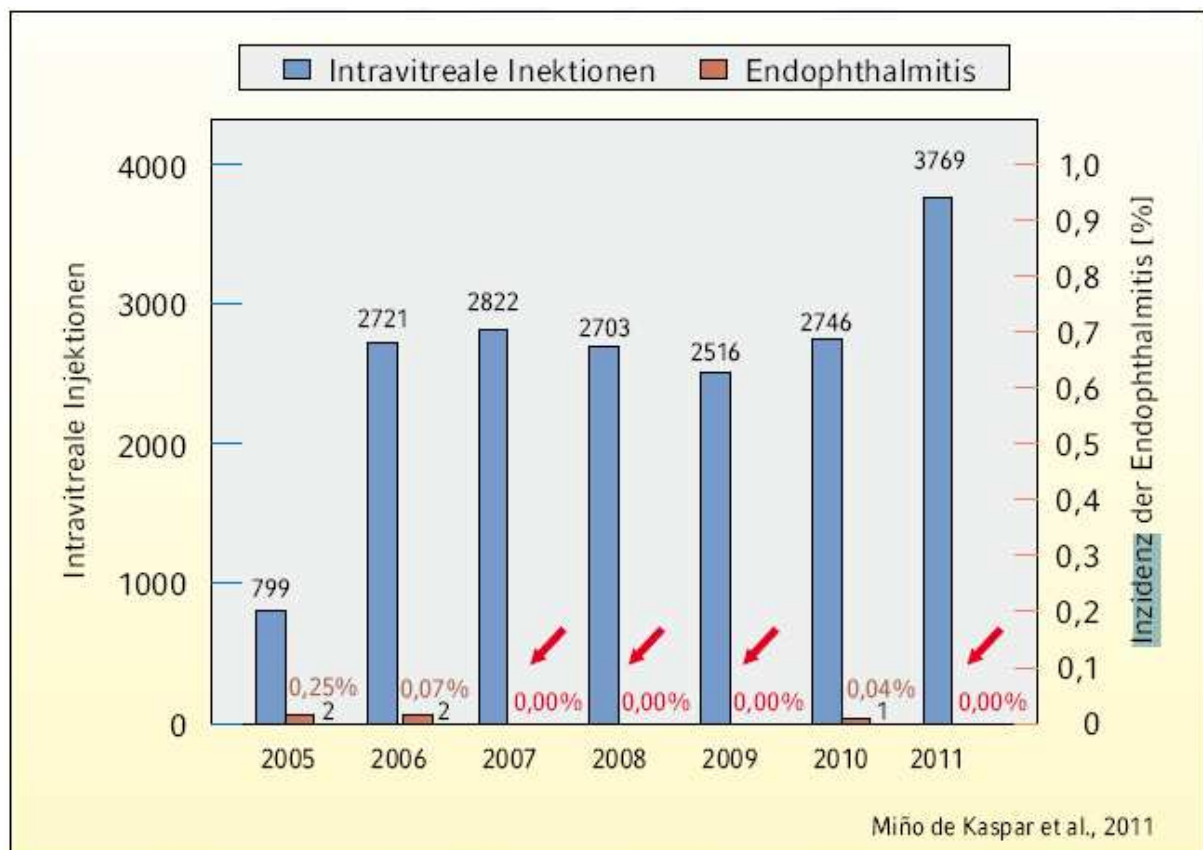


Abb. 21: Inzidenz der Endophthalmitis (%) der Augenklinik der LMU München

4. Diskussion

In den letzten Jahren stieg die Anzahl der IVOM stark an. Die Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln befürwortete diese Art der Behandlung.⁴⁸ Ein sorgfältiger Umgang während der Behandlung und bei der Applikation des Medikaments halten die Risiken so gering wie möglich. Die große Zahl der IVOM, mitunter bis zu 30 pro Patient, bringt die wiederholte Gefahr einer Endophthalmitis mit sich.²⁸ Das Risiko an einer Endophthalmitis nach IVOM zu erkranken liegt etwa bei 1:3000 Injektionen. Eine Sonderstellung ergibt sich allerdings durch die mehrfach wiederholte IVOM bei exsudativer AMD. Dadurch besteht bei jeder IVOM erneut ein Risiko für eine Endophthalmitis. Die aktuelle Studie untersucht die verwendeten Kanülen und betrachtet deren Kontaminationsrate als Surrogatparameter für das Risiko einer postoperativen Endophthalmitis.^{38, 65}

Die konjunktivale bakterielle Besiedelung ist lediglich ein Surrogatparameter für das Risiko einer post-Injektions-Endophthalmitis. Dieser wird allerdings im Rahmen von Studien, die präoperative prophylaktische Maßnahmen untersuchen regelmäßig verwendet. Die direkten Effekte von verschiedenen prophylaktischen Maßnahmen auf die Häufigkeit der postoperativen Endophthalmitis sind kaum zu untersuchen, da eine Endophthalmitis nur sehr selten auftritt. Studien mit dem Ziel, den direkten Effekt von Maßnahmen auf die postoperative Endophthalmitis zu untersuchen, würden daher sehr große Patientenzahlen benötigen und sind in der klinischen Praxis kaum durchzuführen. Andererseits scheint die Verwendung der konjunktivalen Bakterienlast als Surrogatparameter sinnvoll, da die bei Patienten mit postoperativer Endophthalmitis identifizierten Keime in der Regel von der Bindehaut- oder Lidflora der Patienten herkommen.³⁸

Der häufigste Ursprung einer infektiösen postoperativen Endophthalmitis liegt in der Keimverschleppung aus der lokalen Keimflora von Bindehaut, Lidern und Adnexen.³⁰ Die Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) für die Durchführung der IVOM³⁶ sind als Standard zu betrachten und helfen, das Risiko dieses operativen Ein-

griffs zu vermindern. In einer Studie von Gragoudas et al. sind 8 von 12 Endophthalmitisfälle (67%) auf die Nichteinhaltung der Richtlinien zurückzuführen. Häufig fehlte in dieser Studie der Lidsperrer während der Behandlung, da diese am Behandlungsstuhl durchgeführt wurde.⁴¹ Ein Lidsperrer verhindert den Kontakt der Nadel mit den Augenlidern und Wimpern.⁷³ Ein geschlossener Lidsperrer ist hier einem offenen (gefensterten) vorzuziehen. Auch das Tragen eines Mundschutzes ist wichtig, um eine Kontamination des Operationsfeldes mit Keimen der oralen Flora des Operateurs zu vermeiden.^{3, 36}

Ein anderer bedeutender Punkt in diesem Zusammenhang ist die natürliche Flora der Konjunktiva. Die einwandfreie Desinfektion der Augenoberfläche und der umgebenden Haut spielt eine große Rolle bei der Prävention einer postoperativen Endophthalmitis. Um dieses Ziel zu erreichen, gibt es verschiedene Strategien, wie die Applikation von topischem Antibiotikum oder Povidon-Iod und Augenlidhygiene. Beides zusammen, Antibiotikum und PVL zeigte eine Reduzierung der Anzahl der Bakterien auf der Augenoberfläche.⁶⁰ Zur Reduzierung der postoperativen Endophthalmitis hat sich die Anwendung von PVL bewährt.⁷³ Dieser Effekt wurde bei alleiniger topischer Antibiotikaphylaxe nicht festgestellt. An dieser Stelle soll noch einmal unterstrichen werden, dass PVL das einzige Prophylaxeagens ist, für das nachgewiesen ist, dass es die Rate einer postoperativen Endophthalmitis reduziert.^{68 75} Die Frage nach der optimalen präoperativen Prophylaxestrategie und der optimalen Konzentration und Art der Anwendung von PVL ist derzeit jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Prophylaxe mit Antibiotikum

Ähnlich verhält es sich der Betrachtung der postoperativen Anwendung von Antibiotika-Augentropfen nach IVOM als Prophylaxe der Endophthalmitis. Es liegen Ergebnisse vor, die eine postoperative Infektion unter einer postoperativen topischen Prophylaxe mit neuen Fluoroquinolonen belegen. Dennoch wurden bis vor kurzem nach IVOM topische Antibiotika regelmäßig angewendet. Aktuell werden sie in der aktuellen Stellungnahme der DOG nach IVOM allerdings nicht mehr generell empfohlen^{25, 81}

Die Anwendung von Antibiotika (topisch) zur Prävention einer post-Injektions-Endophthalmitis wird kontrovers diskutiert. Die eigene Flora des Patienten kann Auslöser einer Endophthalmitis sein, obwohl eine Desinfektion mit einem Antibiotikum und PVL erfolgte.⁸¹ Viele Studien konnten zeigen, dass die präoperative Anwendung von topischen Antibiotika zu einer gewissen Reduktion der konjunktivalen Bakterienlast führt. Der größte Effekt wurde jedoch auch hier durch PVL erreicht. Es werden bei diesen Studien die Bakterien im Bindehautsack entnommen und nicht von der Augenoberfläche, der eigentlichen Einstichstelle.⁸¹

In einer Studie von Kaspar et al. aus dem Jahr 2004 wurde gezeigt, dass die Anwendung von 0,3% topisch verabreichten Ofloxacin (viermal täglich für 3 Tage) vor der Operation und die zusätzliche Verwendung von PVL die Bakterienlast der Bindehaut signifikant vermindert. Dabei geht nicht hervor, ob die Reduzierung der Bakterienlast durch das Antibiotikum erfolgte.²³ Eine andere Studie zeigt einen Effekt durch die präoperative Verwendung von Levofloxacin (0,5%, Oftaquix®) viermal am Vortag der Operation verabreicht in Kombination mit 1% PVL im Vergleich zur nur mit PVL behandelten Kontrollgruppe. Die Patientenzahl war mit 140 Patienten allerdings recht gering.⁶³

Zu beachten gilt, dass es sich bei der topischen Antibiotikagabe um eine zusätzliche Maßnahme handelt. Die hauptsächliche Reduzierung der Bakterien auf der Bindehaut erfolgte stets durch PVL. Eine Studie von Moss et al. aus dem Jahr 2009 zeigt in diesem Zusammenhang, dass es nach PVL-Desinfektion keinen Unterschied bezüglich der Bakterienlast gibt, egal ob 3 Tage lang präoperativ ein Antibiotikum verabreicht oder darauf verzichtet wurde.³⁸

64

In einer retrospektiven Studie von Bhatt et al. 2011 gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit einer postoperativen Endophthalmitis nach IVOM im Vergleich von mit Antibiotika behandelten Patienten und jenen, die keine postoperative topische Antibiotika erhielten.⁹ Danach ergibt sich, dass eine Gabe eines Antibiotikums nach der Operation keine zusätzliche

Wirkung zu haben scheint. Es besteht allerdings die Gefahr der Resistenzbildung durch die Verabreichung des Medikamentes. Der prophylaktische Einsatz des Antibiotikums nach IVOM ist somit individuell zu entscheiden, wird allerdings derzeit von der DOG nicht mehr generell empfohlen. Die Zunahme von Antibiotika bedingten Resistenzen von *S. epidermidis* wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine Studie von Dave et al. aus dem Jahr 2011 ist die erste Studie die zeigen konnte, dass die Anwendung nach erfolgter Injektion zur Resistenzbildung bei *S. epidermidis* führt, einem der Erreger der postoperativen Endophthalmitis.²¹

Prophylaxeagens Povidon-Iod

In der aktuellen Studie wurden die Augenoberfläche, die umgebende Haut akribisch mit 10% Povidon-Iod gereinigt und der Konjunktivalsack mit 10ml 1% iger Lösung gespült. Die Desinfektion der Augenlider und der umgebenden Haut wurde routinemäßig in die präoperative Vorbereitung mit einbezogen.

Der präoperative Gebrauch von verdünntem Povidon-Iod am Auge ist heute weit verbreitet.¹³ Povidon-Iod ist ein starkes Antiseptikum mit wenigen Nebenwirkungen und ist gut verträglich. Es wird in einer Konzentration von 1-5% direkt in den Bindehautsack appliziert.² Ein bis zwei Tropfen von 5 % PVL im Auge reduzieren die Anzahl der Bakterien um 91% sowie die Anzahl der Arten um 50% im Vergleich zu unbehandelten Augen.^{2, 6, 13, 83} In dieser Studie wurde die Bindehaut mit 1% PVL gespült.

Das Ziel einer aktuellen tierexperimentellen Studie war es, die Rolle von PVL im Hinblick auf Endophthalmitiden bei Hasen zu bewerten. Die Endophthalmitis wurde durch die intravitreale Injektion von *Staphylococcus epidermidis* hervorgerufen. Bei Auftreten der klinischen Symptome reichte die intravitreale Gabe von 0,2% PVL aus, um die Endophthalmitis am Auge des Hasen zu beseitigen.¹⁵

In einer Studie von Boden aus dem Jahr 2008 ist PVL allein das effektivste Antiseptikum.¹³ Die Anzahl der Kolonien (colony forming units, CFU) waren in der Kontrollgruppe, Lidocaingruppe und Lidocain plus PVL-Gruppe gleich. Nur die 5% PVL-Gruppe allein,

zeigte ein vermindertes Wachstum von *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* und *Haemophilus influenza*. Von allen vier Gruppen hatte diese die geringste Anzahl von CFU's auf den Agarplatten (0-6 zu 200-300 CFU's). Die Effektivität der Antisepsis nimmt einer Studie zufolge bei topischer Verabreichung von Lidocain-Gel vor dem Aufbringen von PVL ab. Es resultiert ein Anstieg der Bakterienzahlen bei Verwendung von Lidocain-Gel. Gleichzeitig steigt das potentielle Risiko von postoperativen Infektionen nach intraokulären Eingriffen.¹³

Eine deutsche Studie aus dem Jahr 1999 zeigt, dass die Anwendung von PVL auf der Konjunktiva mit einer signifikanten Reduzierung von postoperativen Infektionen assoziiert ist. Es wird ein vermindertes Endophthalmitisrisiko beschrieben. Jedoch wurden auch hier Antibiotika verabreicht. Die Verdünnung des PVL in Prozent ist in dieser Studie nicht angegeben.⁷²

Nach einer Schlussfolgerung von Binder et al. ist die Reduktion auf der Bindehaut befindlichen Populationen von *Propionibacterium acnes* durch präoperativ angewandtes PVL (1%ig) signifikant ($p < 0,001$), wenn die Desinfektionsabläufe dieser Untersuchung eingehalten werden. *Propionibacterium acnes* ist als Auslöser einer postoperativen Endophthalmitis beschrieben.¹¹ Zwei weitere Studien zeigen eine Verminderung der Bakterienlast von *Propionibacterium acnes* durch die Anwendung von PVL.^{11, 46}

Ferguson beschreibt in einer ähnlichen Studie, dass eine Konzentration von 5% PVL effektiver ist, als eine Konzentration von 1 %.³⁵ Beide Studien sind jedoch nicht vergleichbar, da erstere 10ml PVL bei einer durchschnittlichen Einwirkzeit von 3 Minuten verwendet und letztere 2 ml für 1 Minute. Eine Studie aus dem Jahr 2005 zeigt, dass eine Spülung der Bindehaut mit 10ml PVL (5%) die Bakterienlast während der Operation signifikant verringert, verglichen mit der Applikation von nur 2 Tropfen auf die Konjunktiva.⁶²

Aktuell wurde in einer Studie von Bing Li et al. die Effektivität von 1%, 5% und 10% PVL in Kombination mit 0,3% Levofloxacin untersucht. Insgesamt 248 Patienten wurden in 3

Gruppen eingeteilt. Dabei stellte sich heraus, dass die präoperative Spülung mit 10% PVL in Kombination mit Levofloxacin signifikant effektiver ist, als eine Spülung mit 1%iger Lösung. Es konnte kein Unterschied zwischen der 1% und 5%-Gruppe gefunden werden.⁵⁷

Die meisten Erreger postoperativer Endophthalmitiden entstammen nach vorliegenden Daten der konjunktivalen Normalflora des Auges. Staphylokokken stellen hierbei den Großteil der Erreger dar. Durch die präoperative Antisepsis der Konjunktiva mit 1%-iger Povidon-Iod-Lösung lässt sich die konjunktivale Besiedlung durch Staphylokokken signifikant reduzieren.¹²

Die Einschränkung der aktuellen Studie ist die Tatsache, dass kein konjunktivaler Abstrich entnommen wurde, sodass keine Korrelation der Bakterien der Nadelspitzen mit der Konjunktivalfloora der Patienten untersucht werden konnte. Das primäre Ziel dieser Untersuchung war es, das Ausmaß der Kontamination der für die IVOM verwendeten Kanülen zu ermitteln. Eine externe Verunreinigung ist auszuschließen, da nur die Nadelspitzen gespült und nicht mit kultiviert worden sind. Es liegt nahe, dass somit adhärente Bakterien im Inneren der Kanüle nicht erreicht werden konnten. Jedoch ist davon auszugehen, dass durch die dreimalige Spülung die betreffenden Bakterien erfasst wurden. Ob es somit sinnvoll gewesen wäre, die komplette Kanüle zu kultivieren, ist fraglich. Eine Studie von Stewart et al. aus dem Jahr 2011 zeigte in 18% der Kanülen ein positives bakterielles Wachstum.⁷⁸ Dieses Ergebnis zeigt im Vergleich mit unserer Studie eine sehr hohe Kontaminationsrate, die eventuell extern verursacht sein könnte.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die große Fallzahl von 550 Injektionen sowie eine groß genug gewählte Kontrollgruppe von 200 Kanülen. Eine Selektion der Patienten erfolgte nicht. Die klinisch experimentelle Studie lässt anhand der Ergebnisse auf ein minimales Risiko der Kontamination der Kanülen schließen. Gleichzeitig besteht trotz der festgestellten niedrigen Kontaminationsrate dennoch das Risiko einer Verschleppung von Keimen der Augenoberfläche in den Glaskörperraum. Der Gebrauch von kleinen Kanülen (27G, 0,36

mm) in Verbindung mit dem Verschieben der Bindehaut reduziert die Gefahr der Verschleppung von Keimen in den Glaskörper. Im Vergleich mit zwei anderen Studien, die die bakterielle Kontamination von Instrumenten während Strabismusoperationen und auf mikrochirurgischen Messern bei Kataraktoperationen untersuchen, ist die Kontaminationsrate von 0,36% in der aktuellen Studie extrem gering. Die beiden anderen Studien haben ein anderes Studiendesign. Einmal wurde ein Abstrich direkt vom operierten Auge mit einem in Thioglycolat getränkten Wattestäbchen entnommen und in verschiedenen Medien kultiviert. Diese Ergebnisse wurden separat veröffentlicht (19% positives Wachstum, Prophylaxe mit Ofloxacin).⁸² Die Untersuchung der Bakterienlast auf den mikrochirurgischen Klingen, die unmittelbar nach dem Schnitt im Medium (20ml BBL[®] Septi-Chek[™]) kultiviert wurde, zeigte bei 5% der Proben positives Wachstum in der Studiengruppe, während in der Kontrollgruppe bei 26% der Proben Wachstum nachweisbar war.^{18, 23} In einer anderen Publikation sind 2 von 114 Kanülen kontaminiert, die für die IVOM, nach Prophylaxe mit lokalem Antibiotikum und 5% Polyvidon-Iod, verwendet wurden.²²

Die geringe Kontaminationsrate in der aktuellen Studie kann zum Teil mit der kurzen Kontaktzeit der Kanüle mit der Konjunktiva und der kleinen Kontaktfläche erklärt werden. Die verwendete Kanüle (27 G, 0,36mm) verursacht dabei nur kleine Einschnitte, die sich nach der Eingabe des Medikaments selbständig verschließen.

Durch präoperative Polyvidon-Iod Spülung in dieser Studie sind nur 2 von 550 Kanülen kontaminiert worden. Somit scheint die präoperative Spülung des Bindehautsackes mit PVL eine protektive Maßnahme in der Endophthalmitisprophylaxe darzustellen. In der Augenklinik der LMU München, in der diese Desinfektionstechnik für alle intraokularen Operationen routinemäßig angewendet wird, gab es im Zeitraum von Januar bis Oktober 2007, in mehr als 3000 Operationen, keinen Fall einer Endophthalmitis. In den Folgejahren 2008, 2009 und 2011 war ebenfalls keine post-Injektions-Endophthalmitis zu verzeichnen. Im Jahr 2010 erkrankte ein Patient, bei insgesamt 2746 durchgeführten intravitrealen operativen Medika-

menteneingaben. Das Endophthalmitisrisiko nach IVOM ist somit bei der Einhaltung einer strikten präoperativen Povidon-Jod-Prophylaxe und einer aseptischen Operationstechnik sehr gering.

Grundvoraussetzung für eine geringe Kontaminationsrate ist die Sterilität der verwendeten Medikamente. Das zugelassene Originalpräparat wird in einem Glasbehälter zusammen mit einer Spritze zur intravitrealen Injektion und einer Filterkanüle vertrieben. Die im Originalbehälter enthaltene Volumenmenge beträgt 0,23 ml. Bei korrekter Handhabung beträgt das injizierte Injektionsvolumen 0,05 ml. Dies entspricht 0,5 mg der Wirksubstanz Ranibizumab. Die restlichen 0,18 ml verbleiben teils als Rückstand im Originalbehälter, teils im Filtersystem der Aufziehkanüle und hauptsächlich als Totraumvolumen in der Injektionskanüle und der Spritze. Dieser Rest ist laut Anweisung zu verwerfen. Seit einigen Jahren einzelt eine zunehmende Anzahl von Apotheken das Originalpräparat aus und vertreibt sogenannte Fertigspritzen mit einem Volumen von 0,05ml an die anwendenden Augenärzte. So ist zu bedenken, dass die Auseinzelnung ein erhöhtes Kontaminationsrisiko und haftungsrechtliche Nachteile nach sich ziehen kann.⁴³ So sind zum Beispiel aufgrund einer Auseinzelnung in einer Apotheke zwischen dem 5. und 8. Juli 2011 in Florida 12 Fälle einer Endophthalmitis nach IVOM aufgetreten. Es wurde auf eine Kontamination des verwendeten Medikaments Bevacizumab zurückgeführt.³⁹

Die Anzahl der IVOM wird in Zukunft noch mehr ansteigen. Seit Anfang 2011 ist Lucentis® (Ranibizumab) zusätzlich zur Behandlung der neovaskulären AMD auch für die Behandlung eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) und eines retinalen Venenverschlusses (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) zugelassen. Das neue individuelle Therapieschema richtet sich nach dem Bedarf der Patienten. Jetzt können monatliche Injektionen so lange verabreicht werden, bis der maximale Visus erreicht ist.

Ranibizumab (Lucentis®) ist bei neovaskulärer AMD als zugelassenes Medikament Mittel der ersten Wahl. Basierend auf den Ergebnissen der CATT-Studie ist Bevacizumab

Lucentis® hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen. Des Weiteren geht aus dieser Studie hervor, dass nach initialer Behandlung eine individualisierte Therapie bei fortbestehender Aktivität der CNV nach einem PRN-Schema (pro-re-nata, Applikation nach Bedarf) sinnvoll ist. Das Endophthalmitisrisiko ist gegenüber einer monatlichen Dauerbehandlung signifikant niedriger.²⁷

In der Zukunft wird sich zeigen, wie die Anzahl der IVOM tatsächlich weiter steigt. Insbesondere die Therapie mit VEGF-Trap-Eye (Bayer HealthCare) wurde in Phase III-Studien untersucht. Nach deren 1-Jahres-Ergebnissen bezüglich Effektivität sind hier verlängerte Behandlungsintervalle möglich. VEGF-Trap-Eye (Aflibercept) ist in den USA zugelassen und in Deutschland seit November 2012 verfügbar.²⁷ Mit den beiden Zulassungsstudien VIEW 1 und 2 an 2.412 Patienten mit feuchter AMD konnte der Hersteller (USA: Regeneron, Europa: Bayer HealthCare) zeigen, dass Aflibercept ebenso gut wie Ranibizumab eine weitere Verschlechterung der Sehkraft verhindert. Aflibercept (Eylea®) verabreicht in zweimonatigen Injektionsintervallen und Ranibizumab monatlich injiziert lassen eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit erkennen. Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie war ein Verlust von weniger als 15 Buchstaben auf der Sehtafel. Dieses Ziel wurde im ersten Jahr der Therapie von beiden Wirkstoffen bei mehr als 90 Prozent der Patienten erreicht.^{47, 79}

Die Anzahl der IVOM pro Patient bei Makulaödemen nach venösen Gefäßverschlüssen und der diabetischen Retinopathie zu senken ist ein Ziel, welches mit resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Steroid-Depotsystemen erfolgen kann. Hohe lokale Wirkspiegel sollen über einen längeren Zeitraum im Auge aufrechterhalten und wiederholte Behandlungen somit reduziert werden. Ozurdex® ist ein resorbierbares Dexamethason-Implantat und wurde 2010 zur Therapie des Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen und im Juni 2011 zur Therapie der nicht-infektiösen Uveitis zugelassen.^{45, 66} Seit April 2012 ist für die Therapie des diabetischen Makulaödems in Österreich und Großbritannien ein Fluocinolonacetonid-Implantat (0,19mg) zur Behandlung zugelassen. Dieses nichtresorbierbare Implantat wird

mittels einer Injektionsnadel in den Glaskörperraum des Auges eingebracht. Es ist niedrig dosiert, damit gefürchtete Nebenwirkungen, vor allem der intraokulare Druckanstieg, minimiert wird.⁶⁶

Aufgrund der hohen Zahl der IVOM, sollte jede Anstrengung unternommen werden, das Risiko der postoperativen Endophthalmitis zu vermindern. Sollte eine IVOM an beiden Augen gleichzeitig notwendig sein, so ist ein Intervall von einer Woche zwischen den Behandlungen vom rechten und linken Auge sinnvoll.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist die Kontamination der Kanülen allerdings nach präoperativer Desinfektion des Bindehautsackes mit PVL minimal. Es empfiehlt sich somit strikt eine sorgfältige präoperative PVL Prophylaxe und eine sorgfältige aseptische Injektionstechnik. Trotz der geringen Kontaminationsrate der Kanülen, besteht dennoch ein geringes Risiko, dass Bakterien während der IVOM in das Auge gelangen und eine Endophthalmitis auslösen können. Eine entsprechende präoperative Aufklärung der Patienten ist daher notwendig.

5. Zusammenfassung

Seit einiger Zeit stehen für die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration neue wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Folgend stieg die Zahl der intravitrealen operativen Medikamenteneingaben stark an. Durch neue Medikamente (VEGF Inhibitoren) erfolgt die Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration oder eines Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen oder bei diabetischer Retinopathie. Infektionen nach solchen operativen Eingriffen sind nicht ausgeschlossen.⁸⁰ Um das Risiko einer postoperativen Endophthalmitis weitestgehend zu reduzieren, empfiehlt sich eine standardisierte Durchführung der IVOM.¹⁰

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Effektivität der präoperativen Maßnahmen zur Keimreduzierung zu analysieren und das Ausmaß der Kontamination der Injektionskanülen mit Bakterien während der IVOM zu bestimmen. Von insgesamt 414 Patienten bekamen 289 eine Injektion und 125 mehrere Injektionen (insgesamt 550 IVOM). Zwei der 550 untersuchten Kanülen wiesen ein bakterielles Wachstum auf (0,36%). Alle 200 Kanülen der Kontrollgruppe waren steril.

Die Kontamination von Kanülen mit Bakterien während der IVOM nach einer präoperativen Desinfektion mit Povidon-Iod-Lösung ist nach den Ergebnissen dieser Studie sehr gering. Trotz der geringen Kontaminationsrate der Kanülen, besteht dennoch ein geringes Risiko, dass Bakterien während der IVOM in das Auge gelangen und eine Endophthalmitis auslösen können. Eine entsprechende präoperative Aufklärung der Patienten ist daher notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Lutein and Zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. JAMA.(Journal of the American Medical Association), 2013.2013 May 15;309(19):2005-15. doi: 10.1001/jama.2013.4997.
2. Aguirre-Romo (2006) Comparison of conjunctival application of topical 0.5% levofloxacin and 1% povidone-iodine flushing versus povidone-iodine alone in patients undergoing intraocular surgery: a prospective randomized study. available at: http://edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00006014/01/aguirre_israel.pdf, 01-61.
3. Aiello, L.P., et al., Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina, 2004.24 (5 Suppl): p. S3-19.
4. Aiello, L.P., et al., Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995.92 (23): p. 10457-10461.
5. Algvere, P.V., A. Kvanta, and S. Seregard, Shall we use Avastin or Lucentis for ocular neovascularization? Acta Ophthalmol, 2008.86 (4): p. 352-355.
6. Apt, L., et al., Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III. Effect of povidone-iodine on the conjunctiva. Arch Ophthalmol, 1984.102 (5): p. 728-729.
7. Armstrong, R.A., The microbiology of the eye. Ophthalmic Physiol Opt, 2000.20 (6): p. 429-441.
8. Au, Y.K., et al., Coagulase-negative staphylococci in conjunctivitis and blepharitis. Yan Ke Xue Bao, 1993.9 (3): p. 129-135.
9. Bhatt, S.S., K.E. Stepien, and K. Joshi, Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: Effect on Endophthalmitis Rate. Retina, 2011.31 (10): p. 2032-2036.
10. Bhavsar, A.R., M.S. Ip, and A.R. Glassman, The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. Am J Ophthalmol, 2007.144 (3): p. 454-456.
11. Binder, C., et al., Bacterial colonization of conjunctiva with Propionibacterium acnes before and after polyvidon iodine administration before intraocular interventions. Ophthalmologe, 1998.95 (6): p. 438-441.
12. Binder, C.A., et al., Preoperative infection prophylaxis with 1% polyvidon-iodine solution based on the example of conjunctival staphylococci. Ophthalmologe, 1999.96 (10): p. 663-667.
13. Boden, J.H., et al., Effect of lidocaine gel on povidone-iodine antisepsis and microbial survival. J Cataract Refract Surg, 2008.34 (10): p. 1773-1775.
14. Boes, D.A., et al., Effects of povidone-iodine chemical preparation and saline irrigation on the perilimbal flora. Ophthalmology, 1992.99 (10): p. 1569-1574.

15. Brozou, C.G., et al., The efficacy of intravitreal povidone iodine application in experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Ophthalmic Res*, 2009.41 (4): p. 181-185.
16. Bucci FA, et al., The effect of preop lid scrubs and levofloxacin on eyelid and conjunctival cultures prior to cataract surgery . Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, FL, 2003.
17. Carmeliet, P., et al., Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 1996.380 (6573): p. 435-439.
18. Chappelow, A.V. and P.K. Kaiser, Neovascular age-related macular degeneration: potential therapies. *Drugs*, 2008.68 (8): p. 1029-1036.
19. Chen, S.D., et al., Vitreous wick syndrome, a potential cause of endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone through the pars plana. *Am J Ophthalmol*, 2004.137 (6): p. 1159-1160; author reply 1160-1151.
20. Cheng, K.C., W.C. Wu, and C.J. Lin, Intravitreal triamcinolone acetate for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan. *Eye (Lond)*, 2009.23 (4): p. 849-857.
21. Dave, S.B., H.S. Toma, and S.J. Kim, Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant *staphylococcus epidermidis*: a controlled, longitudinal study. *Ophthalmology*, 2011.118 (10): p. 2035-2040.
22. de Caro, J.J., et al., Bacterial contamination of ocular surface and needles in patients undergoing intravitreal injections. *Retina*, 2008.28 (6): p. 877-883.
23. De Kaspar, H.M., et al., Three-day application of topical ofloxacin reduces the contamination rate of microsurgical knives in cataract surgery: a prospective randomized study. *Ophthalmology*, 2004.111 (7): p. 1352-1355.
24. Degenring, R.F., I. Kreissig, and J.B. Jonas, Intravitreales Triamcinolon nach retinalem Venenverschluss. *Spektrum Augenheilkunde*, 2003.17 (6): p. 263-265.
25. Deramo, V.A., et al., Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol*, 2006.142 (5): p. 721-725.
26. DOG. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2007.
http://www.dog.org/publikationen/Stellungnahme_AMD072007.pdf.
27. DOG, Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien 2012.
28. DOG. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie. Aktuelle Ergänzungssternnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. . 2010.<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/Stellungnahme-AMD-Erg%C3%A4nzung-010411.pdf>.

29. DOG, N.Bornfeld, and A.Kampik. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. 2009
30. DOG and B. Ritzert. Stellungnahme der DOG zur aktuellen Diskussion der Therapie bei der Makuladegeneration. in 105. DOG-Kongress Berlin. 2007
31. Drobek-Slowik, M., D. Karczewicz, and K. Safranow, Eye's risk factors in age-related macular degeneration (AMD). Part II. *Klin Oczna*, 2008.110 (1-3): p. 44-49.
32. El-Ashry, M.F. and B. Dhillon, The article by Fintak et al on the incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*, 2009.29 (5): p. 720-721; author reply 721-722.
33. Erb, C., *Medikamentöse Augentherapie 2010*: Thieme,Stuttgart. p. 355.
34. Fahmy, J.A., S. Moller, and M.W. Bentzon, Bacterial flora in relation to cataract extraction. I. Material, methods and preoperative flora. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1975.53 (3): p. 458-475.
35. Ferguson, A.W., 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*, 2003.87 (2): p. 163-167.
36. Gesine B. Jaissle, K.U.B.-S., Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung der IVI. 2007: p. 3-14.
37. Gillies, M.C., et al., A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol*, 2003.121 (5): p. 667-673.
38. Gines, J.C., et al., Bacterial contamination of needles after intravitreal injection in Paraguay. *Ophthalmologe*, 2012.109 (8): p. 782-787.
39. Goldberg, R.A., et al., An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*, 2012.153 (2): p. 204-208 e201.
40. Goodman, G.E., et al., The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*, 2004.96 (23): p. 1743-1750.
41. Gragoudas, E.S., et al., Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004.351 (27): p. 2805-2816.
42. Grasbon, T., H. Mino de Kaspar, and V. Klauss, [No detection of mycoplasma in 205 conjunctival swabs]. *Ophthalmologe*, 1994.91 (5): p. 676-679.
43. Grisanti, S. and A. Tura, Qualitätsunterschiede zwischen Ranibizumab aus Originalbehältern und aus Fertigspritzen. *Ophthalmologe*, 2010.107 (12): p. 1123-1132.
44. Grossniklaus, H.E. and W.R. Green, Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2004.137 (3): p. 496-503.

45. Haller, J.A., et al., Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010.117 (6): p. 1134-1146 e1133.
46. Hara, J., F. Yasuda, and M. Higashitsutsumi, Preoperative disinfection of the conjunctival sac in cataract surgery. *Ophthalmologica*, 1997.211 Suppl 1: p. 62-67.
47. Heier, J.S., et al., Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2012.119 (12): p. 2537-2548.
48. Jager, R.D., et al., Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*, 2004.24 (5): p. 676-698.
49. Jager, R.D., W.F. Mieler, and J.W. Miller, Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2008.358 (24): p. 2606-2617.
50. Jonas, J.B., et al., Follow-up after intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2006.16 (4): p. 566-572.
51. Kane, F.E., et al., Iluvien: a new sustained delivery technology for posterior eye disease. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008.5 (9): p. 1039-1046.
52. Kernt, M., A.S. Neubauer, and A. Kampik, Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007.85 (1): p. 119-120.
53. Koss, M.J., et al., The effectiveness of the new fluoroquinolones against the normal bacterial flora of the conjunctiva. *Ophthalmologie*, 2007.104 (1): p. 21-27.
54. Kreutzer, T.C. Dissertation über Therapie und Prognose der Endophthalmitis dargestellt anhand des Patientengutes der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität von 1990-2001.2005 http://edoc.ub.uni-muenchen.de/3831/1/Kreutzer_Thomas.pdf.
55. Lad, E.M. and D.M. Moshfeghi, Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Compr Ophthalmol Update*, 2006.7 (6): p. 277-284; discussion 285-276.
56. Leong, J.K., et al., Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2002.28 (5): p. 826-833.
57. Li, B., 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 (7): p. 994-1001.
58. Lim, S.M. and S.A. Webb, Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance. *Anaesthesia*, 2005.60 (9): p. 887-902.
59. Long, D.R., EyeWorld, The Newsmagazine of the American Society of Cataract and Refractive Surgery., Product Statements, Donald R. Long
http://www.eyeworld.org/ascs08livesurgery/pdf/ProductBriefStatements_10.30.pdf

60. Maeck, C.R., C. Eckardt, and C. Holler, [Preoperative disinfection of the conjunctiva with PVP-iodine]. *Fortschritte der Ophthalmologie : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 1990.87 (3): p. 320-323.
61. Mamalis, N., Endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg*, 2002.28 (5): p. 729-730.
62. Mino de Kaspar, H., et al., Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol*, 2005.123 (2): p. 161-165.
63. Mino de Kaspar, H., et al., A prospective randomized study to determine the efficacy of preoperative topical levofloxacin in reducing conjunctival bacterial flora. *Am J Ophthalmol*, 2008.145 (1): p. 136-142.
64. Moss, J.M., S.R. Sanislo, and C.N. Ta, A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology*, 2009.116 (8): p. 1498-1501.
65. Nentwich, M., et al., Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*, 2011.22 (4): p. 541-546.
66. Nentwich, U., The Therapeutic Potential of Intraocular Depot Steroid Systems. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012.109(37): p. 584-590.
67. Nguyen, Q.D., et al., A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006.113 (9): p. 1522 e1521-1522 e1514.
68. Ou, J.I. and C.N. Ta, Endophthalmitis prophylaxis. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006.19 (4): p. 449-456.
69. Perkins, R.E., et al., Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *J Clin Microbiol*, 1975.1 (2): p. 147-149.
70. Saxena, H. and P. Goswami, Bacterial and fungal flora of the normal eye. *Indian J Ophthalmol*, 1971.19 (3): p. 130-135.
71. Schmidt, K.U.B. and F. Ziemssen, *Intravitreale Pharmakotherapie*. Vol. 1. 2008: Schattauer Verlag.ISBN-10: 3794526236
72. Schmitz, S., et al., Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology*, 1999.106 (10): p. 1869-1877.
73. Scott, I.U. and H.W. Flynn, Jr., Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*, 2007.27 (1): p. 10-12.
74. Smith, C.H., Bacteriology of the healthy conjunctiva. *Br J Ophthalmol*, 1954.38 (12): p. 719-726.
75. Speaker, M.G. and J.A. Menikoff, Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*, 1991.98 (12): p. 1769-1775.

76. Starr, M.B. and J.M. Lally, Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery. *Surv Ophthalmol*, 1995.39 (6): p. 485-501.
77. Steinbrook, R., The price of sight- ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006.355 (14): p. 1409-1412.
78. Stewart, J.M., et al., Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: a prospective, multicenter study. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011.19 (1): p. 32-38.
79. Stewart, M.W., Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug. *Br J Ophthalmol*, 2012.96 (9): p. 1157-1158.
80. Ta, C.N., Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*, 2004.24 (5): p. 699-705.
81. Ta, C.N., Topical antibiotic prophylaxis in intraocular injections. *Arch Ophthalmol*, 2007.125 (7): p. 972-974.
82. Ta, C.N., et al., Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology*, 2002.109 (11): p. 2036-2040; discussion 2040-2031.
83. Ta, C.N., et al., Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2008.34 (1): p. 171-172.
84. Trinavarat, A., et al., Reduction of endophthalmitis rate after cataract surgery with preoperative 5% povidone-iodine. *Dermatology*, 2006.212 Suppl 1: p. 35-40.
85. U. Bartz-Schmidt, T.u.a., Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2007.224: p. 559-566.
86. U. Bartz-Schmidt, T.u.a., Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2006.223: p. 271-278.
87. U. Bartz-Schmidt, u.a., Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration *Der Ophthalmologe* 2007.104: p. 628-634.
88. van Leeuwen, R., et al., Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2005.294 (24): p. 3101-3107.
89. Wu, L., et al., Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avas-tin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008.246 (1): p. 81-87.
90. Wyk, R.W., Microbiology of the external eye. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*, 1971.48 (1): p. 10-14.

91. Ziebuhr, W., et al., Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int J Antimicrob Agents*, 2006.28 Suppl 1: p. S14-20.
92. Ziemssen, F., et al., Intravitreale operative Medikamentenapplikation in Deutschland. Vertragssituation und rechtliche Rahmenbedingungen. *Intravitreal injections of medications in Germany. Contract situation and legal conditions. Ophthalmologe*, 2009.106 (5): p. 465-470.

7. Danksagung

Herrn **Prof. Dr. Volker Klauss** und Herrn **Prof. Dr. Anselm Kampik** danke ich für die Möglichkeit, dass diese Arbeit an der Augenklinik München durchgeführt werden konnte.

Mein besonderer Dank gilt **Frau Dr. rer. nat. Herminia Miño de Kaspar** für die Betreuung und Unterstützung. Die exakte Durchführung, das Erlernen der mikrobiologischen Grundlagen sowie Ihre einzigartige Genauigkeit führten zum Erfolg.

Besonderen Dank gilt **Frau Dr. Yazmin Yactayo**, mit der ich zusammen im Mikrobiologielabor gearbeitet habe und die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Vielen Dank an erster Stelle auch an **Herrn Dr. Martin Nentwich** für die umfangreiche Zusammenarbeit und Hilfe.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern an dieser Studie in München sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben.

Vielen Dank an Georg-Hannelore Zimmermann Stiftung, München, Deutschland, die diese Studie unterstützt hat.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

- **Name:** Steffen Weimann
- **Geburtsdatum/Ort:** 07.07.1980 Freiberg
- **Nationalität:** deutsch
- **Familienstand:** ledig
- **Eltern:** Wolfgang Weimann
Hannelore Weimann

- **Geschwister:** Lutz Weimann, Mario Weimann

Ausbildung:

- **Grundschule:**
1987-1993, Grundschule/Mittelschule Mulda, Straße zum Neubaugebiet 11, 09619 Mulda
 - **Gymnasium:**
1993-1999, Bernhard-von-Cotta-Gymnasium-Brand-Erbisdorf
09618 Brand-Erbisdorf
 - **Universität**
2002-2008, Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
-

Forschung:

- Ein Teil dieser Arbeit wurde publiziert im „European Journal of Ophthalmology“ (Eur J Ophthalmol) im März-April 2009; Vol. 19 no. 2, pp. 268-72.

Ein Poster wurde vorgestellt bei:

AAO (American Academy of Ophthalmology), Annual Meeting Nov.2007, New Orleans, SCIENTIFIC POSTER 444: Bacterial Contamination of Needle Points After Intravitreal Injection.

- Efficacy of 0.5% Levofloxacin Therapy against Aerobic-Anaerobic Bacterial Flora in Chronic-Blepharoconjunctivitis Patients: A Prospective Semi-Randomized Study.
Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany. **(Mitarbeit an dieser Studie)**

Eidesstattliche Versicherung

Steffen Weimann

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Bakterielle Kontamination von Spritzenkanülen nach intravitrealer operativer Medikamenteneingabe“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand