



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

**Stellungnahme
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**Endophthalmitis-Prophylaxe bei intravitrealer operativer
Medikamenteneingabe (IVOM)**

Stand September 2013

Rezente Ergebnisse klinischer Studien geben Anlass dazu, die Rolle der prä- oder postoperativen topischen Antibiotika-Gabe nach intravitrealen Injektionen zur Endophthalmitis-Prophylaxe neu zu bewerten. Da eine solche Prophylaxe unter anderem in der Fachinformation von Lucentis® [1] empfohlen wird, bestehen Bedenken auch vor juristischen Konsequenzen, falls bei Auftreten einer Endophthalmitis keine topische Antibiotika-Gabe angewandt wurde.

Intraoperative Antisepsis entscheidend

Die Endophthalmitisrate nach intravitrealer Injektion beträgt in einer umfangreichen Metaanalyse 0,049% (zwischen 0,019 und 1,4%) [2]. In einer retrospektiven Analyse von 60322 anti-VEGF-Injektionen wurde bei 12 Patienten postoperativ eine Endophthalmitis beobachtet [3]. Es liegen mittlerweile Daten aus größeren Studien vor, in denen gezeigt wurde, dass durch eine topische Antibiose die Anzahl der Infektionen nicht verringert werden kann [4– 8]. Cheung et al. fanden bei insgesamt 15.895 Injektionen keinen Vorteil weder durch eine einmalige, noch durch eine mehrtägige Antibiotika- Applikation gegenüber keiner postoperativen topischen Antibiose [9]. Die Endophthalmitis-Rate war in den beiden Antibiotika-Gruppen sogar etwas höher. Aufgrund der insgesamt niedrigen Endophthalmitis-Inzidenz sind diese Studien aber nur begrenzt aussagekräftig [10–12].

Eine aktuelle Studie der DRCR.net Studiengruppe zeigt eine ähnliche Infektionsrate bei 8027 Injektionen [4, 5, 13] und wies auf die alleinige Bedeutung der aseptischen Bedingungen während des Eingriffs mit antiseptischer Behandlung der Lidhaut, Abkleben der Lider und Wimpern und der Bindehautsack-Spülung mit 5%iger Polividoniod (PVP-Iod Lösung) hin.

Gerade das sehr geringe Risiko einer post-IVOM Endophthalmitis erschwert die Durchführung von prospektiven Studien mit aussagekräftigen Fallzahlen. Eine entsprechende Untersuchung müsste zudem besondere Anforderungen an die lückenlose Nachverfolgung der Patienten (loss of follow-up, Infektion als primäres Zielkriterium) aufweisen. Trotzdem können die publizierten kontrollierten Studien interpretiert und berücksichtigt werden.

In der Arbeitsgruppe um Miño de Kaspar wurde gezeigt, dass durch eine sorgfältige Prophylaxe mit PVP die bakterielle Kontamination von Injektionskanülen nach intravitrealer Injektion deutlich gesenkt werden konnte [14, 15]. Auch eine rezente Studie zeigte, dass bei dieser Konzentration eine signifikante Reduktion der Bakterien in der Bindehaut erreicht werden kann [16].

Die Art der topischen Anästhesie, d.h. ob diese mittels Gel oder Augentropfen durchgeführt wird, scheint dabei keine Rolle zu spielen [9, 17, 18].

Entscheidend für eine effektive Infektionsprophylaxe ist offensichtlich die sorgfältige aseptische Durchführung der Injektion nach vorausgegangener Antisepsie gemäß den dazu bereits publizierten Empfehlungen [2, 19–22].

Die intravitreale Behandlung von Patienten mit aktiver bakterieller Blepharitis oder Konjunktivitis sollte zurückgestellt werden und unmittelbar eine Behandlung der Lid- und Bindehautproblematik erfolgen bevor die IVOM-Therapie beginnt. In diesen Fällen sollte zügig neben Lidrandhygiene und antiseptischer auch eine antibiotische Therapie erfolgen. Inwieweit die Durchführung einer – in der Regel nicht erforderlichen – Parazentese zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos führt, wurde bislang noch nicht systematisch untersucht.

Als verursachende Erreger einer Endophthalmitis nach intravitrealer Injektion wurden trotz topischer Antibiose signifikant häufiger Streptokokken-Stämme gefunden [2, 23] als bei üblicher Katarakt-Endophthalmitis. Dies ist insofern überraschend, als Streptokokken deutlich seltener in der gesunden Bindehautflora von Injektionspatienten vorkommen als Staphylokokken [24] was auf eine Tröpfchen-Transmission aus dem Nasen-Rachen-Raum des behandelnden Arztes hinweisen könnte [2, 22]. Auch

aus diesem Grund ist das Tragen eines dicht sitzenden Mund-Nasen-Schutzes durch den Operateur und das Assistenzpersonal zur Prophylaxe einer Endophthalmitis wichtig, sowie eine Reduktion der Gespräche mit dem Patienten während der Injektion auf ein Minimum.

Nutzen präoperativer Antibiose nicht belegt

Sowohl die Antiseptik der Bindehaut mit PVP-Iod [25] oder dem Antiseptikum Polihexanid als auch eine präoperative topische Anwendung von Antibiotika reduzieren zwar die Zahl der Bakterien in der Bindehaut in vergleichbarer Größenordnung [24], allerdings ist lediglich für PVP eine signifikante Minderung des Infektionsrisikos nach Katarakt-Operation untersucht und nachgewiesen worden [22]. Dieser Nachweis einer Signifikanz existiert bisher nicht für die topische Antibiotikagabe [15, 26–28]. In einem evidenzbasierten Review aus 2002 zur Endophthalmitisprophylaxe vor Katarakt-Operation erreicht die Effektivität der Prophylaxe durch Anwendung antibiotischer Augentropfen den Grad C, was gleichbedeutend ist zu „möglicherweise relevant, aber nicht eindeutig im Bezug zum klinischen Verlauf“ [29]. Danach richtet sich auch die „Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden“ der DGII [30], die modifiziert von der ESCRS übernommen wurde [31]. Speziell für die intravitreale Injektionstherapie konnte in einer prospektiven randomisierten Studie kein prophylaktischer Effekt einer topischer Gatifloxacin-Gabe nachgewiesen werden [24]. Eine alleinige präoperative topische Antibiose als Infektionsprophylaxe reicht demnach nicht zur Vorbereitung einer IVOM aus.

Auch wegen der unterschiedlichen Molekülgröße von aus dem PVP-Komplex freigesetzten Iodids im Vergleich zu Antibiotika ist a priori auf Grund der besseren Penetration von Iodid eine tiefer reichende und damit höhere antimikrobielle Wirksamkeit zu erwarten. Aus diesem Grund hat sich zur Dekontamination von Hornhautspendermaterial ebenfalls PVP-Iod erfolgreich durchgesetzt [32].

Resistenzentwicklungen nach topischer Antibiose

Es ist bekannt, dass die Antibiotikaresistenz bei fast allen infektiologisch relevanten Krankheitserregern in den letzten Jahren zugenommen hat [33, 34]. Leider werden häufig auch im augenärztlichen Bereich Antibiotika teilweise unkritisch verordnet. Derzeit werden daher von Gesundheitsämtern Ratschläge an die verordnenden Ärzte für eine zurückhaltende Antibiotikatherapie entwickelt [35].

So sind für *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative Staphylokokken Resistenzen gegen übliche chemotherapeutisch angewandte Antibiotika wie Oxacillin, Erythromycin, Clindamycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin und Gentamycin – um nur einige für die Augenheilkunde relevanten Antibiotika zu nennen – mit bis zu über 50% angegeben [36]. Von besonderer Bedeutung sind darüber hinaus Hinweise darauf, dass auch durch die wiederholte topische Applikation antibiotischer Augentropfen die Bildung resistenter Bakterien begünstigt wird [37–41]. Insbesondere für Fluoroquinolone der vierten Generation – die derzeit am häufigsten verwendeten antibiotischen Augentropfen – wurde die erhöhte Resistenzlage für koagulase-negative Staphylokokken in der Bindehaut von Injektionspatienten nach viertägiger Anwendung nachgewiesen [38, 39, 42–44]. Gründe dafür können einerseits die Applikation in einer subinhibitorischen Konzentration in Verbindung mit der Konzentrationsabnahme nach der Applikation sein, andererseits die häufigen Wiederholungen der Therapie [38]. Dies lässt dann auch im Falle einer Infektion ungünstigere Verläufe erwarten [45]. Aber auch gegen sog. Lokalantibiotika wie Bacitracin und Neomycin findet eine Resistenzentwicklung mit Kreuzresistenz zu systemischen Antibiotika statt [46].

Es ist also davon auszugehen, dass der mehrtägige Gebrauch von antibiotischen Augentropfen mehrmals innerhalb eines Jahres im Rahmen einer intravitrealen Injektionstherapie die Resistenzentwicklung

in der Bindehaut fördert, und damit die Patienten unter dieser Annahme letztlich eher einem höheren Endophthalmitisrisiko bei den folgenden Injektionen ausgesetzt werden [47].

Povidon-/ Iod-Allergie

Schwieriger ist es, eine Empfehlung für Patienten mit bekannter Allergie gegen das präoperative Standard-Antiseptikum Povidon-Iod (Polyvinylpyrrolidon-Iod, PVP-Iod, Betaisodona®, BraunoI®) zu geben. Hierbei handelt es sich in der Regel um eine Kontaktallergie gegen den Bestandteil Povidon und nicht gegen das enthaltene Iod, das einen natürlichen Bestandteil des menschlichen Körpers darstellt. Aufgrund dessen ist in der Regel auch nicht von einer Kreuzreaktion bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder anderen iodhaltigen Substanzen auszugehen. Insgesamt führt Povidon-Iod mit etwa 4 von 1000 behandelten Patienten nur sehr selten zu einer Allergie [48]. Liegt jedoch eine Povidon-Allergie vor, wird die Anwendung anderer Antiseptika, wie z.B. Polihexanid (Polyhexamethylen-Biguanid, PHMB, Serasept®, Lavasept®) zur Haut- und Schleimhautantiseptik und von Octenidin (Octeniderm®) zur Hautantiseptik empfohlen. Zu Polihexanid existiert bereits eine Pilotuntersuchung, die bei einer Anwendung von 0,04%igem Polihexanid (Lavasept® Konzentrat verdünnt 1:500 mit BSS) über 1,5 Stunden im Vergleich zu 1,25% Povidon-Iod auf eine stärkere Reduzierung der Erregerzahl in der Bindehaut hinweist [49]. Vergleichende Untersuchungen zur etablierten Povidon-Iod-Konzentration von 5% und zur Endophthalmitisrate unter topischer Antibiose existieren jedoch nicht. In jedem Fall muss bei der Verwendung von Polihexanid aber eine deutlich längere Einwirkzeit von mindestens 10-20 min eingehalten werden [49]. Dies lässt sich durch vorheriges Tropfen während der Wartezeit erreichen, da es für die Augenoberfläche deutlich verträglicher ist als Povidon-Iod. Generell sollte aber in jedem Einzelfall gut abgewogen werden, ob genug Hinweise auf eine Povidon-Allergie vorliegen, um einen Verzicht auf die erwiesenermaßen hochwirksame Reduktion des Endophthalmitisrisikos durch Povidon-Iod zugunsten eines kaum untersuchten alternativen Antiseptikums zu rechtfertigen.

Risikobewertung der Iod-Resorption

Wird PVP-Iod 10%ig eingesetzt, wird die von der WHO für die Schilddrüsengefährdung definierte kritische Schwelle der Iodurie überschritten, was anamnestisch zu beachten ist. Bei 1,25%iger Konzentration ist anhand der Iodurie keine Schilddrüsengefährdung gegeben [35].

Intravitreale steroidhaltige Medikamententräger

Studien zu dem schon älteren intravitrealen Medikamententräger Retisert® berichteten nach Implantation über Eröffnung der Bindehaut und Durchführung einer Sklerotomie mit 20 G trotz Naht und subkonjunktivaler sowie postoperativer Gabe eines Breitspektrumantibiotikums über eine Endophthalmitisrate zwischen 0,3 und 1,3% [56-58]. Bisher liegen nur wenige Daten zum Risiko einer Endophthalmitis nach Injektion des Dexamethason-Medikamententrägers Ozurdex® (Pharm Allergan GmbH, Pforzheim, Deutschland) ohne Anwendung topischer Antibiotika vor. In der Fachinformation wird die topische Antibiose empfohlen. In der HURON - Studie trat bei 256 Patienten mit posteriorer Uveitis mit Verwendung topischer Antibiotika eine fragliche kultur-negative Endophthalmitis auf, ebenso wurde auch bei der GENEVA Studie, die 1.256 Patienten mit retinalen Venenthrombosen einschloss, bei insgesamt 1792 Implantationen keine Endophthalmitis beobachtet [50-52]. In den beiden retrospektiven Studien ZERO und SOLO zur Zuverlässigkeit und Sicherheit von intravitrealen Ozurdex®-Injektionen mit insgesamt 324 injizierten Augen wurde ebenfalls keine Infektion beobachtet [53, 54]. In diesen Studien waren auch Patienten eingeschlossen, die nicht mit einer topischen Antibiose behandelt wurden. Auch in einer retrospektiven Analyse von Augustin et al. wurde bei 194 Injektionen in 87 Patienten über keine Endophthalmitis berichtet [55].

Der Zugang durch die Sklera ist mit 22 Gauge für diesen Medikamententräger größer als bei den Medikamenten, die üblicherweise durch eine 30 Gauge Kanüle oder noch dünnere Kanülen verabreicht werden. Etwas kleiner mit 25 Gauge ist die Sklerainzision bei Anwendung des Fluocinolon-Acetonid-haltigen Medikamententrägers Iluvien® (Alimera Sciences, Alpharetta, Georgia, USA). In der Zulassungsstudien FAME A und B trat laut Mitteilung der Firma [Data on file; Alimera Sciences Inc] in 2 von 1022 Injektionen eine Endophthalmitis mit Bezug zur Studienmediation unter topischer Antibiose mit Moxi- bzw. Gatifloxacin auf, was einer Inzidenz von 0,2% entspricht [76, 77].

Eine besondere Bedeutung kommt neben der sterilen Arbeitsweise und der Antisepsis mit PVP wahrscheinlich auch der lamellären, getunnelten Injektionstechnik mit Verschiebung der Konjunktiva zu. Die beste Datenlage zur Infektionsrate nach intravitrealer Injektion von Kortikosteroiden existiert bisher zu Triamcinolon. Die Endophthalmitis-Inzidenz wird bei Triamcinolon-Studien aber möglicherweise durch das Auftreten von sog. „sterilen Endophthalmitiden“ verfälscht. Allerdings erscheint auch trotz Anwendung konservierungsmittelfreier Triamcinolon-Präparate die Infektionsrate gegenüber nicht-steroidalen Präparaten etwas erhöht zu sein [9, 59–64]. Die Ursache hierfür könnte an den antientzündlichen Eigenschaften der Steroide mit Unterdrückung der okulären Immunantwort liegen. Allerdings weisen die prospektiven Studien zu Ozurdex® – wie oben ausgeführt – nicht auf ein erhöhtes Risiko hin. Insofern gelten für die intravitreale Applikation von Steroiden dieselben Überlegungen wie für die Verabreichung von VEGF-Inhibitoren.

Beidseitige intravitreale Injektion

Eine weitere Besonderheit stellen intravitreale Injektionen an beiden Augen am selben Tag bei Patienten mit beidseits behandlungsbedürftigem Makulaödem oder aktiver neovaskulärer AMD dar. Obwohl trotz beidseitiger Injektion bisher nur über einseitige Infektionen berichtet wurde [65] und in einigen Publikationen das Infektionsrisiko niedrig scheint, sind die bislang publizierten Fallzahlen jedoch zu niedrig, um das Risiko einer gleichzeitigen bilateralen Infektion abschätzen zu können [66–69]. Da prinzipiell gerade in Anwesenheit systemischer Einflussfaktoren (Diabetes mellitus, Malignome, Immunsuppressive Therapie, Psoriasis, Atopie, Drogensucht) die Gefahr der Induktion einer beidseitigen Endophthalmitis gegeben ist, sollte die Indikation hierzu zurückhaltend auch unter Berücksichtigung der Immunlage des Patienten nur im Ausnahmefall gestellt werden [70, 71]. Falls eine beidseitige Injektion am selben Tag erfolgt, sollten beide operative Maßnahmen sequentiell vorbereitet und unabhängig voneinander durchgeführt werden. Man geht davon aus, dass meist Kontaminationen und methodische Fehler für die zeitliche Häufung von Endophthalmitis-Clustern nach intraokularen Eingriffen verantwortlich sind [72]. Daher sollte die Thematik einer beidseitigen Gefährdung als Inhalt des informierten Einverständnisses dann hervorgehoben werden, wenn Präparate einer Herstellungscharge, insbesondere aber einer Auseizelung des Wirkstoffs aus einer Stammlösung geplant sind.

Patienten mit Immunsuppression und prädisponierenden Faktoren

Bei Patienten mit bekannter Abwehrschwäche durch konsumierende Erkrankungen oder immunsuppressive Therapie sollte man hinsichtlich Nachsorge sicherlich besonders wachsam sein. Bisher gibt es zu dieser Untergruppe von Patienten keine Daten über eine erhöhte Endophthalmitisrate nach intravitrealer Injektion und den Einfluss topischer Antibiose. Dennoch kann aus den Studien zur Endophthalmitis nach Kataraktoperation abgeleitet werden, dass für diese Untergruppe das Risiko erhöht ist. Dem sollte in der gründlichen Nachsorge des Patienten Rechnung getragen werden. Für die Gruppe der Diabetiker existieren Daten aus den Zulassungsstudien. Hier fanden sich in der RESOLVE-Studie, die 102 Patienten einschloss mit durchschnittlich 10,2 Injektionen im ersten Jahr zwei Endophthalmitis-Fälle [73, 74]. Nach Abschluss des zweiten Jahres der RESTORE-Studie trat bei insgesamt 2156 Injektionen an insgesamt 240 Patienten keine Endophthalmitis auf [75].

Fazit

Auch wenn sich die Datenlage in den letzten Jahren verbessert hat, so sind aufgrund der niedrigen Inzidenz einer Endophthalmitis nach IVOM die zur Verfügung stehenden Daten nicht ausreichend, um einen möglichen Einfluss einer topischen Antibiose nachzuweisen, weder in positiver noch in negativer Hinsicht [10–12]. In Anbetracht der Resistenzentwicklung und des fehlenden Nachweises der Wirksamkeit kann auf die prä- und postoperative Gabe von antibiotischen Augentropfen oder -salben bei IVOM verzichtet werden, allerdings bei strikter Wahrung der Antiseptik und Aseptik. Dabei sind die bereits publizierten Richtlinien zur Durchführung einer Injektion mit sachgerechter Anwendung von PVPlod einzuhalten. [21]

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. Hans Hoerauf (federführend)

Kategorie 1: Novartis, Bayer, Alcon, Allergan

Kategorie 2: Novartis, Allergan, Alcon, Heidelberg Engineering

Kategorie 3: Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering, Allergan, Alcon

Prof. Dr. med. Frank G. Holz (federführend)

Kategorie 1: Acucela, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche

Kategorie 2: Acucela, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Roche

Kategorie 3: Acucela, Alimera, Allergan, Bayer, Genentech, Heidelberg Engineering, Novartis, Optos, Roche

Prof. Dr. med. Axel Kramer (federführend)

Kategorie 1: -

Kategorie 2: Mundipharma, Lohmann und Rauscher, BBraun Schweiz, Serrag Wiesner

Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen (federführend)

Kategorie 1: Novartis, Bayer Kategorie 2: Novartis, Bayer, Allergan, Heidelberg Engineering

Kategorie 3: Novartis, Bayer, Heidelberg Engineering, Allergan

PD Dr. med. Tim Krohne (federführend)

Kategorie 1: Novartis

Kategorie 2: Novartis, Bayer, Alcon, Heidelberg Engineering

Prof. Dr. med. Wolfgang Behrens-Baumann (federführend)

Kategorie 1: -

Kategorie 2: -

Interessenkonflikte sind nach folgendem Schema dargestellt:

Kategorie 1: (Berater- bzw. Gutachtertätigkeit, bezahlte Mitarbeit)

Kategorie 2: (Beratung, Honorare, Reisekosten;)

Kategorie 3: (Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, finanzielle Zuwendung)

Literatur:

1. Novartis Pharma (2012) Fachinformation Lucentis®.
2. McCannel CA (2011) Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* (Philadelphia, Pa.) 31:654–661.
3. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, et al. (2011) Endophthalmitis after intravitreal vascular [corrected] endothelial growth factor antagonists: a six year experience at a university referral center. *Retina* (Philadelphia, Pa.) 31:662–668.
4. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL 3rd, et al. (2012) Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch. Ophthalmol.* 130:809–810.
5. Bhavsar AR, Googe JM Jr, Stockdale CR, et al. (2009) Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch. Ophthalmol.* 127:1581–1583.
6. Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR (2007) The Risk of Endophthalmitis Following Intravitreal Triamcinolone Injection in the DRCRnet and SCORE Clinical Trials. *Am. J. Ophthalmol.* 144:454–6.
7. Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K (2011) Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina* (Philadelphia, Pa.) 31:2032–2036.
8. Meyer CH, Mennel S, Eter N (2007) [Incidence of endophthalmitis after intravitreal Avastin injection with and without postoperative topical antibiotic application]. *Ophthalmologie* 104:952–957.
9. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. (2012) Incidence of Endophthalmitis and Use of Antibiotic Prophylaxis after Intravitreal Injections. *Ophthalmology* 119(8):1609-14
10. Ziemssen F, Dietz K, Bartz-Schmidt KU (2008) [Postoperative antibiotics after intravitreal injection?]. *Ophthalmologie* 105:180–181; author reply 181–182.
11. Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU (2010) Topical antibiotics to reduce the risk of endophthalmitis after intravitreal injection? *Arch Ophthalmol* 128:1222–1223; author reply 1223–1224.
12. Stewart MW, Stewart ML (2013) Topical azithromycin or ofloxacin for endophthalmitis. *Clin Ophthalmol Auckl Nz* 7:35–36.
13. Brucker A (2012) Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections with and without use of topical antibiotics. IOVS Ft. Lauderdale, Florida
14. Nentwich M, Yactayo-Miranda Y, Weimann S, et al. (2009) Bacterial contamination of needle points after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol* 19:268–272.
15. Gines JC, Nentwich MM, Peggy Bedoya AH, et al. (2012) [Bacterial contamination of needles after intravitreal injection in Paraguay]. *Ophthalmologie* 109:782–787.
16. Friedman DA, Mason JO 3rd, Emond T, McGwin G Jr (2013) Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina* (Philadelphia, Pa.) 33:975–981.
17. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, et al. (2008) Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am. J. Ophthalmol.* 145:879–882.
18. Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. (2009) Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 23:2187–2193.

19. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. (2004) Evolving guidelines for intravitreal injections. *Re Retina* (Philadelphia, Pa.) 24:S3–19.
20. (2010) [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of German Ophthalmologists on Therapy for Macular Oedema in Cases of Retinal Vein Occlusion]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 227:542–556.
21. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU (2005) [Recommendation for the implementation of intravitreal injections-statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA)]. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 222:390–395.
22. Speaker MG, Menikoff JA (1993) Postoperative endophthalmitis: pathogenesis, prophylaxis, and management. *Int Ophthalmol Clin* 33:51–70.
23. Simunovic MP, Rush RB, Hunyor AP, Chang AA (2012) Endophthalmitis following intravitreal injection versus endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br. J. Ophthalmol.* 96:862–866.
24. Moss JM, Sanislo SR, Ta CN (2009) A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 116:1498–1501.
25. Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. (2012) Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 22:541–546.
26. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S (1985) Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 103:1340–1342.
27. Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T (2011) Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 78:138–142.
28. Ta CN, Egbert PR, Singh K, et al. (2002) Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 109:2036–2040; discussion 2040–2041.
29. Ciulla TA, Starr MB, Masket S (2002) Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109:13–24.
30. Behrens-Baumann W, Augustin AJ, Dick B, et al. (2005) Leitlinie zur Prophylaxe und Therapie von Endophthalmitiden. *Hyg Med* 30:342–362.
31. Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D (2007) ESCRS Guidelines on prevention investigation an management of postoperative Endophthalmitis. *European Society for cataract and refractive surgery*:1–36.
32. Kramer A, Wilhelm F (2002) Antimikrobielle Maßnahmen zur Vorbereitung von Hornhauttransplantaten. In: Wilhelm F, Duncker G, Adewoyin T (eds) *Augenbanken*. Walter de Gruyter, Berlin, pp 52–56
33. Wagner D, Scharlach M, Ziehm D (2012) Antibiotikaresistenzen nehmen zu. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 8.
34. Ebner W (2012) Entwicklung von Antibiotikaresistenzen in Europa. *Z prakt Augenheilkunde* 33:393–6.
35. Razavi B, Zollinger R, Kramer A, et al. (2013) Systemic iodine absorption associated with the use of preoperative ophthalmic antiseptics containing iodine. *Cutan Ocul Toxicol.* online
36. Ness T (2010) [Multiresistant bacteria in ophthalmology]. *Ophthalmologie* 107:318–322.

37. Alabiad CR, Miller D, Schiffman JC, Davis JL (2011) Antimicrobial resistance profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing intravitreal injections. *Am. J. Ophthalmol.* 152:999–1004.e2.
38. Kim SJ, Toma HS (2011) Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Arch. Ophthalmol.* 129:1180–1188.
39. Kim SJ, Toma HS (2011) Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 118:1358–1363.
40. Yin VT, Weisbrod DJ, Eng KT, et al. (2013) Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JA-MA Ophthalmol* 131:456–461.
41. Dave SB, Toma HS, Kim SJ (2013) Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics. *Ophthalmology* 120:937–941.
42. Dave SB, Toma HS, Kim SJ (2011) Ophthalmic antibiotic use and multidrugresistant staphylococcus epidermidis: a controlled, longitudinal study. *Ophthalmology* 118:2035–2040.
43. Milder E, Vander J, Shah C, Garg S (2012) Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology* 119:1420–1424.
44. Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. (2006) In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch. Ophthalmol.* 124:479–483.
45. Miño De Kaspar H, Hoepfner AS, Engelbert M, et al. (2001) Antibiotic resistance pattern and visual outcome in experimentally-induced Staphylococcus epidermidis endophthalmitis in a rabbit model. *Ophthalmology* 108:470–478.
46. Stille W, Brodt HR, Groll A, Just-Nübling G (2012) Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung, 12th ed. Schattauer, Stuttgart
47. Behrens-Baumann W, Frank U, Ness T (2010) [Rational antibiotic therapy in ophthalmology]. *Ophthalmologie* 107:323–327.
48. Lachapelle J-M (2005) Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Contact Dermatitis* 52:9–10.
49. Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, et al. (2005) [Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial]. *Ophthalmologie* 102:1043–1046, 1048–1050.
50. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. (2011) Dexamethasone intravitreal im-plant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 118:2453–60.
51. Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. (2010) Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 117:1134–1146 e3.
52. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. (2011) Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch. Ophthalmol.* 129:545–553.
53. Schmitz K, Maier M, Clemens CR, et al. (2013) [Reliability and safety of intravitreal Ozurdex injections : The ZERO study.]. *Ophthalmologie*. online
54. Bezatis A, Spital G, Höhn F, et al. (2013) Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - The SOLO study. *Acta Ophthalmol.* online

55. Augustin A, Holz F, Meyer W, et al. (2012) A retrospective data collection study in patients receiving two or more OZURDEX® injections for macular oedema secondary to retinal vein occlusion, 4615/ S104. Euretina, Mailand
56. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. (2011) Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 118:1580–1587.
57. Jain N, Stinnett SS, Jaffe GJ (2012) Prospective study of a fluocinolone acetonide implant for chronic macular edema from central retinal vein occlusion: thirty-six-month results. *Ophthalmology* 119:132–137.
58. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. (2011) Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 118:1916–1926.
59. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr (2004) Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 24:676–698.
60. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, Puliafito CA (2004) Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 138:489–492.
61. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, et al. (2005) Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36:24–9.
62. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. (2003) Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am. J. Ophthalmol.* 136:791–796.
63. Westfall AC, Osborn A, Kuhl D, et al. (2005) Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch. Ophthalmol.* 123:1075–1077.
64. Nelson ML, Tennant MTS, Sivalingam A, et al. (2003) Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 23:686–691.
65. Lima LH, Zweifel SA, Engelbert M, et al. (2009) Evaluation of safety for bilateral same-day intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 29:1213–1217.
66. Pierozzi G (2012) Same-day bilateral intravitreal injections. IOVS, Fort Lauderdale, Florida
67. Shah M, Amoaku WMK (2012) Sameday consecutive bilateral intravitreal injections of ranibizumab for the treatment of bilateral active choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Acta. Ophthalmol.* 90:e491–493.
68. Davis RP, Scheffler AC, Murray TG (2010) Concomitant bilateral intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol Auckl Nz* 4:703–707.
69. Mahajan VB, Elkins KA, Russell SR, et al. (2011) Bilateral intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 31:31–35.
70. Rosen ES (2012) Immediate sequential bilateral cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 38:1707–1708.
71. Serrano-Aguilar P, Ramallo-Fariña Y, Cabrera-Hernández JM, et al. (2012) Immediately sequential versus delayed sequential bilateral cataract surgery: safety and effectiveness. *J. Cataract Refract. Surg.* 38:1734–1742.
72. Sparrow JM (2007) Monte-Carlo simulation of random clustering of endophthalmitis following cataract surgery. *Eye* 21:209–213.

73. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118:615–25.
74. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. (2010) Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33:2399–405.
75. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. (2013) Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema: Interim Analysis of the RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. online
76. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. (2011) Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 626-635
77. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. (2012) Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119: 2125-2132