

Die intravitreale Gentamicin-Injektion zur Behandlung der Equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) – Status quo

Mareike Neumann und Bernhard Ohnesorge

Klinik für Pferde, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung: Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine Entzündung der inneren, gefäßführenden Strukturen des Auges beim Pferd, die abwechselnd in akuten Schüben und entzündungsfreien Phasen oder als persistierende Entzündung verläuft. Als Ätiologie werden eine Infektion mit Leptospiren, eine Autoimmunerkrankung und eine genetische Komponente in der Literatur diskutiert. Neben der konservativen Therapie mit Medikamenten zur Behandlung der akuten Schübe, werden ein Cyclosporin-Implantat und eine Vitrektomie zur Vorbeugung weiterer Rezidive eingesetzt. Für die Vitrektomie sind Erfolgsraten von 73,6% bis zu 100% beschrieben. Seit 2005 wird alternativ eine intravitreale Injektion mit 4 mg Gentamicin als Therapieoption bei der ERU durchgeführt. Über die Wirkungsweise dieser intravitrealen Gentamicin-Injektion im Glaskörper sowie zur Elimination von Gentamicin aus dem Glaskörper von Pferden ist bisher wenig bekannt. Durch die Bindung von Gentamicin an Glaskörperproteine kann auch mit einer geringen Konzentration ein hoher und langanhaltender Wirkspiegel erreicht werden, der möglicherweise auch eine antibiotische Wirkung gegen noch vorhandene Leptospiren im Glaskörper einschließen könnte. Bisher liegen vier Studien über die Langzeit-Prognose in Bezug auf die Rezidivfreiheit nach Gentamicin-Injektion bei an ERU erkrankten Pferden vor. Die Erfolgsraten der intravitrealen Gentamicin-Injektion liegen zwischen 88,1% und 98,6% und sind mit denen nach einer Vitrektomie vergleichbar. Es wurden zwischen 18 und 86 Augen in einem Zeitintervall von einem bis 96 Monaten nach der Injektion ausgewertet. Die Sehkraft blieb nach intravitrealer Gentamicin-Injektion in Abhängigkeit von den Vorschädigungen in 33–78% der Fälle erhalten. Es werden nur geringe Komplikationen während oder unmittelbar nach dem Eingriff beschrieben. Langfristig können Retina-Degenerationen ohne klinische Sehbeeinträchtigung, Phthisis bulbi und fortschreitende Kataraktformationen bis hin zur Erblindung beobachtet werden. Aufgrund diverser Vorteile für die Gentamicin-Injektion (Durchführbarkeit am stehenden, sedierten Pferd, Durchführbarkeit am stark vorgeschädigten Auge, geringer Kostenaufwand, geringe Komplikationsrate) kann diese Technik aufgrund der bisher vorliegenden Studienergebnisse neben der Vitrektomie als alternative Methode in der Behandlung der ERU gesehen werden.

Schlüsselwörter: Gentamicin, Behandlung, ERU

The intravitreal gentamicin-injection for treatment of the equine recurrent uveitis (ERU) – status quo

The equine recurrent uveitis (ERU) is an inflammation of the inner structures of the eye and its vascular tissue in horses. ERU can occur in different patterns: either as an acute stage alternately with a quiescent stage or as a stadium of persistent inflammation. The aetiology is discussed to be a combination of an infection with *Leptospira* spp., autoimmune factors as well as genetic components. Besides the conservative treatment with drugs, which focus on the acute stage, cyclosporine implants or vitrectomy are commonly used to prevent further deterioration and recurrence of disease. For the vitrectomy, a success rate of 73.6% up to 100% is described. Additionally, since 2005 an intravitreal injection of 4 mg gentamicin has been used to prevent further bouts of ERU. Currently, there is hardly any information about both the effect of intravitreal gentamicin on ERU and the time and form of elimination and metabolism of gentamicin in the vitreous of horses. Probably, due to its connection to proteins and melanin, a low concentration of gentamicin in the vitreous leads to a high and longlasting drug level, which potentially has an antibiotic effect on still existing *Leptospira* spp.. Only four studies focussing on the long-term prognosis of intravitreal gentamicin injection on horses with ERU exist so far. The rate of success of the intravitreal gentamicin-injection is stated to reach 88.1% to 98.6% and therefore is comparable to success rate of the vitrectomy. So far, from 18 to 86 eyes were examined over a time period of 1 to 96 months after the injection. Depending on the pre-existing defects, the vision was preserved in 33 to 78% of the cases after intravitreal injection of gentamicin. Described complications during or immediately after the operation are considered to be neglectable. Long-term studies showed a retinal degeneration without loss of vision, phthisis bulbi and progressing cataract formations up to blindness. Due to many benefits the intravitreal injection of gentamicin offers (feasibility on the standing, sedated horse, feasibility on severely damaged eyes, low costs, less complication rate) and based by the current state of studies, this technique can be considered as an alternative for the treatment of ERU.

Keywords: ERU, gentamicin, treatment

Zitation: Neumann M., Ohnesorge B. (2021) Die intravitreale Gentamicin-Injektion zur Behandlung der Equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) – Status quo. *Pferdeheilkunde* 37, 302–311; DOI 10.21836/PEM20210312

Korrespondenz: Prof. Bernhard Ohnesorge, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Pferde, Bünteweg 9, 30559 Hannover; bernhard.ohnesorge@tiho-hannover.de

Eingereicht: 25. März 2021 | **Angenommen:** 21. April 2021

Einführung

Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine weltweit vorkommende Entzündung der inneren, gefäßführenden Strukturen des Auges (Iris, Ziliarkörper, Choroidea) beim Pferd (Gilger und Michau 2004). Die in Schüben wiederkehrende oder milde persistierende Erkrankung (Allbaugh 2017, Gilger und Deeg 2011) ist der häufigste Grund für die Erblindung des Pferdes (Dwyer et al. 1995, Gerding und Gilger 2015, Gilger und Deeg 2011). Die Prävalenz der ERU liegt in den USA bei 2–25% (Gilger 2010, Gilger und Deeg 2011), in Europa bei 2,7–7,6% (Alexander und Keller 1990, Szemes und Gerhards 2000) und in Großbritannien, vermutlich aufgrund einer natürlichen genetischen Resistenz der einheimischen Rassen und dem Fehlen bestimmter pathogener Serovare von Leptospiren, dort unter 1% (Lowe 2010). Je nach Krankheitsstadium wird die ERU in drei Phasen eingeteilt: „active“, „quiescent“ und „end-stage“ (Allbaugh 2017, Gilger 2010). Eine weitere Einteilung kann nach betroffenen Strukturen in „classic ERU“, „insidious ERU“ und „posterior ERU“ vorgenommen werden (Gilger 2010, Gilger und Deeg 2011, Gilger und Michau 2004). Die „classic ERU“ kommt am häufigsten vor und ist charakterisiert durch wiederkehrende Entzündungsschübe, die durch entzündungsfreie Intervalle unterschiedlicher Länge unterbrochen werden. Von der Entzündung betroffen sind neben Iris, Ziliarkörper und Choroidea auch Hornhaut, vordere Augenkammer, Linse, Glaskörper und Retina. Bei der „insidious ERU“, die aufgrund einer genetischen Prädisposition vor allem beim Appaloosa vorkommt (Fritz et al. 2014), läuft die Entzündung meist unbemerkt, aber persistierend und dauerhaft zerstörend im Augeninneren ab. Die „posterior ERU“ ist durch eine Entzündung im hinteren Abschnitt des Auges gekennzeichnet (Glaskörper, Retina und Choroidea), gelegentlich verbunden mit milden Entzündungserscheinungen im vorderen Augenabschnitt, und sie ist für die Besitzer schwer richtig einzuordnen (Gilger 2010). An ERU erkrankte Pferde zeigen Blepharospasmus, Epiphora, Photophobie, Miosis, Flare in der vorderen Augenkammer, Linsenveränderungen (Kataraktformationen, Irissynechien und-residuen) und Glaskörpertrübungen durch Entzündungsprodukte bis hin zu Fibrineinlagerungen. Zusätzlich ist häufig aufgrund einer hochgradigen Schmerzhaftigkeit auch ein gestörtes Allgemeinbefinden zu beobachten (Allbaugh 2017, Gilger und Michau 2004, Kleinpeter et al. 2019, Pichon 2015). Bei chronischem Verlauf kann im „end-stage“-Stadium eine Phthisis bulbi mit herabgesetztem Augeninnendruck und eine Erblindung durch eine Netzhautablösung auftreten (Allbaugh 2017). Nicht selten zeigen diese Pferde jedoch nur geringe bis gar keine Symptome und fallen den Besitzern oder dem behandelnden Tierarzt erst nach Erblindung im fortgeschrittenen Stadium auf. Die genaue Ätiologie der ERU ist auch heute noch nicht vollständig bekannt. Betrachtet man die unterschiedlichen Studien übergreifend, so scheint nach aktuellem Kenntnisstand eine Kombination von Autoimmunerkrankung, einer genetischen Komponente, einer Infektion mit Leptospiren und verschiedenen Umweltfaktoren verantwortlich zu sein (Baake et al. 2016, Bellone 2020, Dwyer et al. 1995, Gilger 2010, Pichon 2015). Der Nachweis von Leptospiren bzw. Leptospiren-Antigen, der im weiteren Verlauf der Erkrankung mit dem Verlust der Sehfähigkeit positiv korreliert ist (Gerding und Gilger 2015), gelingt vorwiegend bei der klassischen Form der ERU („classic ERU“), aber nicht bei der „posterior ERU“ oder der „insidious

ERU“ der Tigerschecken (Gesell-May 2020). Welches Nachweisverfahren die beste Wahl für die Identifizierung von Leptospiren darstellt, ist je nach Autoren und Forschungsgruppe umstritten (Voelter et al. 2020). Leptospiren-Antikörper können mittels mikroskopischem Agglutinationstest (MAT) oder enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) im Kammerwasser oder Glaskörpermaterial nachgewiesen werden (Baake et al. 2016). In einer Studie aus dem Jahr 2016, in der die Leptospirendiagnostik mehrerer Labore mittels MAT verglichen wurde, konnten Abweichungen festgestellt werden, so dass Ergebnisse und Interpretationen, die sich auf diese Nachweismethode stützen, kritisch hinterfragt werden sollten (Baake et al. 2016). Um den intraokulären Antikörper-Titer bewerten zu können, kann zusätzlich eine Serum-Probe zur Bestimmung des Serum-Antikörper-Titers entnommen und der Goldmann-Witmer-Koeffizient (c-value) berechnet werden. Er dient der Differenzierung von im Auge produzierten Antikörpern und den Antikörpern, die bei einem Uveitisschub durch den Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke passiv aus der Blutzirkulation ins Auge diffundieren. Anhand des Goldmann-Witmer-Koeffizienten kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob das entsprechende Antigen im Auge selbst oder systemisch vorkommt (Pleyer und Ruokonen 2016). Bakterienmaterial kann als DNA in intraokulären Strukturen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) identifiziert werden. Die Kultur von intraokulärem Material zum Nachweis einer Leptospiren-Infektion ist im Vergleich zu den anderen Nachweismethoden anspruchsvoll und häufig falsch negativ (Baake et al. 2016, Schinagl 2017). Die Entzündung der gefäßführenden Strukturen im Auge muss dabei nicht zwangsläufig mit dem Zeitpunkt der Leptospiren-Infektion zusammenhängen, sondern kann auch zeitlich weit auseinanderliegen (Gilger 2010). Da Leptospiren jedoch nicht die einzige Ursache für die Erkrankung darstellen, geht man davon aus, dass bei Vorkommen von Leptospiren im Auge aufgrund von molekularem Mimikry die Entstehung einer Autoimmunerkrankung begünstigt wird (Gilger 2010). Als gesichert gilt, dass durch einen Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke eine Autoimmunreaktion im Auge stattfindet, die sich als Entzündungsreaktion der T-Helfer-Zellen Typ 1 äußert (Gilger 2010). CD4⁺ T-Lymphozyten gelangen ins Augeninnere, wo eine Immunreaktion gegen verschiedene Retinaproteine initiiert und eine sich wiederholende oder anhaltende Entzündungsreaktion ausgelöst wird (Deeg 2008, Deeg et al. 2001). Neben der rein immunmedierten Ätiologie (Gilger und Michau 2004) soll auch eine genetische Komponente von Bedeutung sein (Dwyer et al. 1995). So sorgen Genvarianten für eine höhere Anfälligkeit für eine Leptospiren-Infektion und sollen in der Folge für das Auslösen einer stärkeren Immunreaktion verantwortlich sein (Kulbrock et al. 2013a). Außerdem wurden beim Appaloosa das TRPM1-Gen in der ECA1-Region, welche für die Tigerschecken-Zeichnung im Haarkleid verantwortlich ist, ebenso wie zwei weitere Marker in der Region des MHC-Gens (Major Histocompatibility Complex) gefunden, die im Zusammenhang mit der Entstehung von ERU bei dieser Rasse stehen und mit einem 8-fach höherem Erkrankungsrisiko verbunden sind (Dwyer et al. 1995, Fritz et al. 2014). Auch Knappstrupper sind von der Gefährdung durch das Tigerschecken-Gen betroffen (Baumgart und Gerhards 2014). Ebenso wurden beim Warmblutpferd genetische Risikofaktoren entdeckt, sodass sich daraus Konsequenzen für zukünftige Zuchtentscheidungen ergeben könnten (Kulbrock et al. 2013b). Aber auch Um-

weltfaktoren wie zum Beispiel ein Stallwechsel, Leistungsdruck, Impfungen/Entwürmungen und Jahreszeitenwechsel können die Entstehung einer ERU beim Pferd begünstigen oder mit vorangegangenen Ätiologien interagieren (Gerding und Gilger 2015, Gilger und Michau 2004). Neben dem Leiden der erkrankten Pferde während eines akuten Entzündungsschubs sind die wirtschaftlichen Aspekte der Erkrankung nicht zu unterschätzen: Durch Diagnostik und Behandlung können erhebliche Tierärztkosten entstehen. Zudem spielt neben dem Wertverlust des erkrankten Pferdes auch der Ausfall im Training und bei Wettkämpfen eine wichtige wirtschaftliche Rolle für den Besitzer (Gerding und Gilger 2015). Im Falle einer Erblindung als Folge der Erkrankung sinkt zudem die Gebrauchsfähigkeit des Pferdes (Gerhards und Wollanke 2001). Für die Diagnose der ERU ist neben einer ausführlichen ophthalmologischen Untersuchung vor Ort mit der Befundung der entsprechenden klinischen Symptome oder typischen chronischen Veränderungen im Augeninneren auch die Anamnese über bereits vorangegangene Entzündungsschübe wichtig, um die ERU z.B. von einer einmaligen traumatischen Uveitis abgrenzen zu können (Gilger und Deeg 2011, Tömördy et al. 2010). Eine gesicherte Einschätzung kann häufig erst ab dem zweiten Entzündungsschub gegeben werden (Gilger 2010).

Therapieoptionen

Konservative Therapie

Um bestmögliche Erfolge zu erzielen muss eine Therapie bei den ersten Anzeichen einer Entzündung in Form einer ERU schnell eingeleitet und konsequent weitergeführt werden (Gilger 2010, Gilger und Michau 2004). Die Behandlung sollte vorrangig dazu dienen, den Schmerz des Pferdes zu reduzieren und die Zerstörung der inneren Augenstrukturen so gering wie möglich zu halten, um eine Erblindung des betroffenen Auges zu vermeiden (Baake et al. 2016, Gilger und Michau 2004). Im akuten Entzündungsschub sollte nach tierärztlicher Untersuchung deshalb schnellstmöglich mit der symptomatischen, konservativen Therapie in Form von topisch verabreichten Medikamenten wie atropin- und corticosteroidhaltigen Augensalben oder -tropfen sowie der systemischen Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika, von welchen Flunixin-Meglumin die effektivste Wirkung zeigt (Gilger 2010, Gilger und Michau 2004), begonnen werden. In besonders schwerwiegenden Fällen können Corticosteroide auch systemisch verabreicht werden (Gilger 2010, Gilger und Michau 2004). Eine subkonjunktivale Triamcinolon-Injektion kann unterstützend eingesetzt werden, birgt allerdings durch die 2–3 Wochen anhaltende Wirkung die Gefahr der bakteriellen Infektion und ist kontraindiziert bei Hornhautläsionen (Allbaugh 2017). Die konservative Therapie ist für den Pferdebesitzer zeitaufwendig und kann mit potentiellen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein. Sie ist daher dauerhaft ungeeignet zur Vorbeugung zukünftiger Entzündungsschübe (Gilger und Michau 2004). Um nicht nur den akuten Schub zu behandeln, sondern auch weiteren Entzündungen entgegen zu wirken, wird eine zunächst konservative, medikamentöse Therapie und nachfolgend ein operativer Eingriff am reizfreien Auge empfohlen (Gerding und Gilger 2015).

Ciclosporin-Implantat

Das Einbringen eines Ciclosporin-Implantats in den suprachoroidalen Raum (Gilger et al. 2000, Gilger et al. 2006, Keller und Hendrix 2005), in den USA häufig als Therapie eingesetzt, ist in Deutschland aus arzneimittelrechtlichen Gründen problematisch, da das Implantat allenfalls zu Forschungszwecken nach einem Antragsverfahren von entsprechenden Einrichtungen eingeführt werden darf (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019). Zudem bestehen Einschränkungen für Reit- und Rennsportveranstaltungen für mit Ciclosporin A behandelte Pferde (Baumgart und Gerhards 2014). Durch konstante Medikamentenfreisetzung über bis zu drei Jahren wird eine langanhaltende Immunsuppression erreicht (Gilger 2010, Gilger und Deeg 2011, Gilger et al. 2010, Kay 1989). Für Pferde mit milden Entzündungssymptomen, die schnell zu Rezidiven neigen, ist dies eine Option, den nächsten Entzündungsschüben entgegenzuwirken und fortan zu unterdrücken, da Ciclosporin A nicht entzündungshemmend, sondern durch eine Hemmung der T-Zellaktivierung nur immunsuppressiv wirkt (Gilger 2010, Gilger et al. 2000). Aus diesem Grund sollte ein Ciclosporin-Implantat nicht bei Leptospiren-assoziiertes ERU, wie sie in Europa hauptsächlich vorkommt, angewendet werden, sondern vor allem bei genetisch vorbelasteten Rassen wie Appaloosa und Knappstrupper mit einer „insidious ERU“ (Baumgart und Gerhards 2014). Sollte es trotz des Implantats zu erneuten Entzündungsschüben kommen, können diese meist mit reduzierter Medikamentenapplikation behandelt werden, und die Länge der Entzündungsphase ist herabgesetzt (Gilger 2010).

Vitrektomie

In den 90er Jahren das erste Mal beim Pferd durchgeführt (Werry und Gerhards 1992), gilt die Pars-Plana Vitrektomie bisher als Goldstandard-Therapie zur Behandlung der ERU in Europa (Baake 2017, Frühauf et al. 1998, Gerhards und Wollanke 2001, Schinagl 2017, Tömördy et al. 2010, von Borstel et al. 2005). Ziel ist es, zum einen die optische Achse durch Entfernen des durch Entzündungsprodukte getrübbten Glaskörpers wieder aufzuklären, zum anderen die entzündungsauslösenden Bestandteile im Glaskörper auszutauschen (Gesell-May 2020). Die Pars-Plana Vitrektomie erfolgt in Allgemeinanästhesie und ermöglicht unter Sichtkontrolle einen isovolumetrischen Austausch eines großen Anteils des Glaskörpers inklusive enthaltener Entzündungsprodukte (Spiess 2010) durch eine gepufferte Natrium-Chlorid-Lösung (z.B. Alcon® BSS Plus®, Alcon GmbH) unter kontinuierlicher Wahrung des intraokulären Druckes. In den bisherigen Studien zur Vitrektomie wurde die Spüllösung zur Vorbeugung einer intravitrealen Infektion mit 0,2 mg/ml Gentamicin versetzt, so dass davon auszugehen ist, dass diese Konzentration auch am Ende einer Vitrektomie im Glaskörper erreicht wird. Zur Entzündungs- und Infektionsprophylaxe werden anschließend 40 mg Gentamicin und 4 mg Dexamethason subkonjunktival injiziert (von Borstel et al. 2005). Bei mittel- bis hochgradig vorgeschädigten Augen ist abzuwägen, ob eine Vitrektomie sinnvoll ist, da der Chirurg für ein optimales Ergebnis ohne erhöhtes Risiko eine gute Sicht ins Augeninnere benötigt (Spiess 2010), welche z.B. durch Hornhauttrübungen, hintere Synchien und Kataraktformationen deutlich eingeschränkt sein

kann. Zudem ist eine fortschreitende Erblindung des betroffenen Auges, z.B. bei präoperativ bestehender, immaturer Kataraktformation, auch durch eine Vitrektomie häufig nicht zu vermeiden (von Borstel et al. 2005). Weitere Komplikationen, wie ein Hypopyon, Blutungen in den Glaskörper, Retinablutungen, eine Netzhautablösung und neue Kataraktformationen können auftreten (Spiess 2010). Die Vitrektomie sollte nur am reizfreien Auge und nicht während eines Entzündungsschubs durchgeführt werden. Zudem stellen ein Glaukom, eine Phthisis bulbi und eine bereits bestehende Netzhautablösung weitere Ausschlusskriterien für eine Vitrektomie dar (Spiess 2010). Seit 1991 wurden 9 Studien zur Langzeit-Prognose nach einer Vitrektomie publiziert (Tabelle 1), mit Erfolgsraten von 73,6% (Tömördy et al. 2010) bis zu 100% (Werry und Gerhards 1992). An den erfolgreich operierten Augen wurde nach der Operation kein rezidivierender Entzündungsschub mehr beobachtet. In einer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Rezidivfreiheit nach der Operation zwischen Leptospiren-positiven und Leptospiren-negativen Augen, da wiederkehrende Entzündungsschübe ausschließlich bei Leptospiren-negativen Augen zu beobachten waren. Der Nachweis der Antikörper gegen Leptospiren erfolgte mittels MAT aus verdünnten Glaskörperproben. Eine Bestimmung des Serum-Antikörper-Titers erfolgte nicht. Die Autoren kommen anhand Ihrer Ergebnisse zu der Annahme, dass eine Vitrektomie für Pferde mit negativem Leptospiren-Titer im Glaskörper nicht die Therapie der Wahl in Bezug auf eine langfristige Rezidivfreiheit sei (Tömördy et al. 2010). Auch in einer weiteren Studie wird eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Ergebnis der Untersuchung auf Leptospiren und dem Auftreten von Rezidiven festgestellt. So traten bei Leptospiren-negativen Augen häufiger Rezidive (7,8%) auf, als bei Leptospiren-positiv getesteten Augen (2,9%). Als Nachweismethode der Antikörper gegen Leptospiren wurde in 97,5% der Kammerwasserproben und in 99,5% der Glas-

körperproben ein MAT verwendet. Bei 45% der Kammerwasserproben und 21% der Glaskörperproben erfolgte zusätzlich ein PCR-Test auf Leptospiren-DNA. Auch hier erfolgte keine Bestimmung des Serum-Antikörper-Titers (Schinagl 2017). In weiteren Studien war der gleichfalls bestehende Unterschied allerdings nicht signifikant. Hier wurden für die Leptospiren-positiven Augen, identifiziert mittels PCR und/oder MAT aus Glaskörperproben, 15,4% (8/52) bzw. 11% (13/121) Rezidive beschrieben, während der Anteil bei den Leptospiren-negativen Augen bei 26,8% (22/82) bzw. 16% (16/98) lag. In diesen Studien wurde der Serum-Antikörper-Titer gegen Leptospiren zwar bestimmt, es erfolgte jedoch keine Interpretation anhand des Goldman-Witmer-Koeffizienten (Keiter et al. 2017, Baake et al. 2019). Die Ergebnisse der drei letztgenannten Studien zeigen, dass erneute Entzündungsschübe auch bei negativ auf Leptospiren getesteten Augen grundsätzlich durch eine Vitrektomie vermieden werden können, wenn auch mit geringerer Erfolgsrate.

Intravitreale Gentamicin-Injektion

Die intravitreale Injektion von hohen Dosen Gentamicin, z.B. 25 mg pro Glaskörper (GK) zur Behandlung eines Glaukoms beim Pferd ist schon länger beschrieben (König et al. 2003). Häufig wird ein Glaukom in Zusammenhang mit einer ERU beobachtet. 25 mg Gentamicin entsprechen bei einem Pferd mit einem angenommenen Glaskörpervolumen von 28 ml (Gerhards und Wollanke 2001) ca. 0,89 Milligramm Gentamicin pro Milliliter Glaskörper. Die Injektion so hoher Dosen Gentamicin in den Glaskörper führt jedoch aufgrund einer Netzhautschädigung zur Erblindung des behandelten Auges (D'Amico et al. 1984, Peyman et al. 1974). Im Gegensatz dazu wurde die intravitreale Injektion von nur 4 mg Gentamicin (0,14 mg/ml GK) zur Behandlung der ERU erstmals 2005

Tab. 1 Veröffentlichte Studien zur Langzeit-Prognose von Pferden mit ERU nach einer Vitrektomie (modifiziert nach Baake et al. 2019) | Published studies regarding the long-term prognosis of horses with ERU after a vitrectomy (modified from Baake et al. 2019)

	ausgewertete Augen	Zeit nach Vitrektomie (Monaten)	Ophthalmologische Nachuntersuchung	ohne erneute ERU-Schübe	Erhaltung der Sehkraft (nicht blind)
(Werry und Gerhards 1992)	90,9% (10/11)	keine Angaben	keine Angaben	100%	keine Angaben
(Winterberg und Gerhards 1997)	53,1% (43/81)	6 bis 67	100%	97,7%	72% (31/43)
(Frühaufer et al. 1998)	89,5% (34/38)	5 bis 60	79%	85%	85% (29/34)
(von Borstel et al. 2005)	89,3% (50/56)	2 bis 3	keine Angaben	94%	80% (40/50)
(Tömördy et al. 2010)	89,8% (53/59)	3 bis 90	keine Angaben	73,6%	keine Angaben
(Schinagl 2017)	100% (654/654)	6 bis 216 (Ø 87,6)	16% (105/654)	96,3%	81% (85/105)/(128/147)
(Keiter et al. 2017)	100% (134/134)	8 bis 54 (Ø 29)	keine Angaben	76,3%	keine Angaben
(Baake et al. 2019)	86,6% (246/289)	17 bis 123 (Ø 64)	59,8% (147/246)	91% ¹	87% (128/147)
(Voelter et al. 2020)	75% (21/28)	6 bis 84 (Ø 46)	100%	94%	67% (14/21)

¹ davon 18% mit unspezifischen Entzündungssymptomen

beschrieben und in der Folge von mehreren Autoren eingesetzt, um rezidivierende Entzündungsschübe zu unterdrücken, ohne dass es dabei zur Erblindung durch eine Retinadegeneration kommt (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019, Launois et al. 2019). Meist findet die Injektion in Kombination mit einem Glukocortikoid statt, welches ebenfalls intravitreal oder subkonjunktival verabreicht wird (Fischer et al. 2019, Gilger 2010, Kleinpeter et al. 2019, Launois et al. 2019, McMullen 2015, Pinard et al. 2005).

Pharmakologie und Wirkung von Gentamicin am Auge

Zur Wirkungsweise der intravitrealen Gentamicin-Injektion bei der ERU im Glaskörper sowie zur Elimination des Wirkstoffs aus dem Glaskörper von Pferden ist bisher wenig bekannt (Launois et al. 2019). Gentamicin zählt zu den Aminoglykosid-Antibiotika, welches aus Micromonospora-Arten isoliert wird und durch eine Bindung an die 30-S-Untereinheit der Ribosomen die Proteinsynthese von Bakterien hemmt und so bakterizid wirkt. Eingesetzt wird es zur Behandlung schwerer Infektionen mit extrazellulären, gramnegativen Bakterien. Die minimale Hemmkonzentration liegt bei 1–4 µg/ml. Nach oraler Aufnahme werden aufgrund schlechter Resorption im Magen-Darm-Trakt keine therapeutischen Konzentrationen erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Gentamicin ist gering und die Ausscheidung erfolgt unverändert über die Niere (Löscher et al. 2013, Löscher et al. 2006), wo es in den proximalen Tubuli aktiv aufgenommen wird und zu einer Freisetzung lysosomaler Enzyme führt, was eine Nekrose und Autolyse in den Tubuluszellen bedingen kann (Kosek et al. 1974). Durch die Akkumulation im Tubulusepithel ist die Konzentration der Aminoglykosid-Antibiotika in der Nierenrinde bis zu 10-mal höher als die Plasma-Konzentration, weswegen bestehende Nierenfunktionsstörungen vor der Verwendung von Gentamicin ausgeschlossen werden sollten (Löscher et al. 2006, Rankin et al. 2016). Neben der Nephrotoxizität kommt es durch Akkumulation der Aminoglykosid-Antibiotika in der Perilymphe des Innenohrs zu einer Ototoxizität. Es besteht eine besondere Affinität zu den dort befindlichen sensorischen Zellen, wodurch es zu einer Störung des Gleichgewichts- oder des Hörorgans kommen kann (Löscher et al. 2006).

Außerdem wirkt Gentamicin retinotoxisch, da es im Pigmentepithel der Retina durch eine Akkumulation zu einer Funktionsstörung der Lysosomen mit vermehrter Einlagerung von Lipiden kommt (D'Amico et al. 1984, König et al. 2003). Die Toxizität ist dabei abhängig von der Konzentration direkt vor der Retina und wird damit auch von der Injektionstechnik beeinflusst (Meyer et al. 2008). Frühere Versuche bestätigten die Retinotoxizität von Gentamicin in hohen Dosierungen: Bei Studien am Kaninchenauge (Glaskörpervolumen ca. 1,4 ml) mit intravitreal verabreichtem Gentamicin, verursachten mehr als 1 mg Gentamicin pro Auge (0,71 mg/ml GK) Kataraktformationen, Retina-Degenerationen bis hin zu Nekrosen und Entzündungsanzeichen (Peyman et al. 1974). Bei bis zu 0,5 mg Gentamicin pro Kaninchenauge (0,36 mg/ml GK) konnten keine histologischen oder elektroretinographischen Veränderungen festgestellt werden (D'Amico et al. 1984, Peyman et al. 1974). Auf das Pferdeauge berechnet könnte aus diesen Angaben abgeleitet werden, dass eine Injektionsmenge von weniger als 10 mg pro Pferdeauge (0,36 mg/ml GK)

mit geringem Risiko für eine Netzhautschädigung verbunden sein dürfte. Um die mit Gentamicin verbundene, potentielle Retinotoxizität intravitreal zu vermeiden, wurde eine Pilot-Studie mit dem immunsuppressiv wirkenden Rapamycin, einem Makrolidantibiotikum, beim Pferd durchgeführt. Bis zu 10 mg intravitreal injiziertes Rapamycin (0,36 mg/ml GK) lösten dabei keine elektroretinographisch oder histopathologisch erfassbaren Veränderungen an der Retina aus. Auch 21 Tage nach der Injektion konnte Rapamycin noch in therapeutischen Dosen im Glaskörper nachgewiesen werden (Douglas et al. 2008). Studien zur Wirksamkeit von Rapamycin in der Behandlung von equiner rezidivierender Uveitis liegen allerdings bisher nicht vor.

Wie aus der Glaukombehandlung bekannt, kommt es nach der Injektion von Gentamicin in den Glaskörper zu einer Degeneration des kammerwasserproduzierenden Ziliarkörperepithels (Zachary und Forster 1976) und in der Folge zu einer Senkung des intraokulären Drucks. Der Ziliarkörper zeigt dabei eine lysosomale Strukturauflösung, Makrophageneinlagerung und verkümmerte Ziliarfortsätze (Moschos et al. 1990, Peyman et al. 1974). In einer Studie an Hunden (Glaskörpervolumen ca. 2 ml; Gilger et al. 2005) mit chronischem Glaukom wurde eine hochdosierte, intravitreale Injektion von 15 mg Gentamicin je Auge durchgeführt (7,5 mg/ml GK) und es konnte damit bei allen Tieren eine Absenkung des Augeninnendrucks bewirkt werden. Aufgrund der bekannten Retinotoxizität wurde dies ausschließlich an irreversibel erblindeten Augen durchgeführt. Um starke Entzündungsreaktionen am behandelten Auge zu vermeiden, wurde die Gentamicin-Lösung mit 1 mg Dexamethason versetzt (Spiess 1986). 1990 wurde diese Behandlungsmethode erstmals vom Hund auf das Pferd übertragen (Latimer 1990). Beschrieben ist bei zuvor erblindeten Pferdeaugen mit Glaukom eine Injektion mit bis zu 50 mg Gentamicin (1,79 mg/ml GK), um den Augeninnendruck zu senken (Gilger 2010, König et al. 2003, Severin 1998), wobei der genaue Mechanismus der Zerstörung des Ziliarkörpers unklar bleibt (Rankin et al. 2016).

In einer Studie zum Verlauf des Gentamicin-Gehalts im Glaskörper von Kaninchenaugen nach der Injektion von 0,5 mg (0,36 mg/ml GK) waren 24 Stunden nach der Injektion mehr als 50% der Ausgangskonzentration des Gentamicins aus dem Glaskörper ausgeschieden (Peyman et al. 1974). Nach 96 Stunden zeigte sich immer noch eine bakterizid-wirksame Konzentration von 4 µg/ml GK. In einer anderen Studie 1984 konnten auch 3 Tage nach der Injektion von 0,5 mg Gentamicin (0,36 mg/ml GK) noch 40 µg/ml im Glaskörper von injizierten Kaninchenaugen nachgewiesen werden (D'Amico et al. 1984). Beim Kaninchen verläuft die Elimination von Gentamicin aus dem Glaskörper mit einer gemessenen Halbwertszeit von ca. 20 Stunden somit deutlich langsamer als die Elimination von Penicillin mit einer Halbwertszeit von 2–3 Stunden (Peyman et al. 1974). Eine Erklärung für diese verlangsamte Ausscheidung könnte die Bindung von Gentamicin an Glaskörperproteine und Melanin sein. Die Bindung ist pH-abhängig und somit an die Schwere des Entzündungsgeschehens gekoppelt, da infiziertes Zellmaterial durch freie Aminosäuren eine Vielzahl an Bindungsstellen aufweist (Pichon 2015). So kann auch mit geringer Konzentration ein hoher und langanhaltender Wirkspiegel erreicht werden (Kleinpeter et al. 2019). In einer weiteren Studie zur Clearance von Gentami-

cin aus dem Glaskörper von Kaninchenaugen (0,1 mg, d.h. 0,07 mg/ml GK) konnte gezeigt werden, dass die Elimination post Injektionem schneller erfolgt, wenn die Linse aus dem Auge entfernt wurde. Die Autoren gehen davon aus, dass zur Elimination eine Diffusion in die vordere Augenkammer nötig ist (Cobo und Forster 1981).

Allgemein können Medikamente den Glaskörper auf zwei Wegen verlassen: Zum einen über die vordere Augenkammer (vordere Route), zum anderen über die Retinaoberfläche (hintere Route). Aufgrund eines Anstiegs der Konzentration von Gentamicin in der vorderen Augenkammer und in der Hornhaut und den oben beschriebenen Ergebnissen von Cobo und Forster (1981) an aphaken Kaninchenaugen ist davon auszugehen, dass eine Elimination von Gentamicin vorwiegend über die vordere Route erfolgt (Cobo und Forster 1981, Kane et al. 1981). Mit welcher Kinetik Medikamente den Glaskörper verlassen, hängt vom Molekulargewicht, der Diffusionsrate und der Permeabilität der Retina ab (Rankin et al. 2016). Die Halbwertszeit von Gentamicin im Glaskörper wird bei gesunden Kaninchenaugen mit 24 bis 32 Stunden und bei entzündeten Kaninchen-Augen mit 10 bis 19 Stunden angenommen (Cobo und Forster 1981, Kane et al. 1981). Die Ergebnisse dieser Studien widersprechen jedoch der Theorie, dass durch eine vorliegende Entzündung bei ERU im Auge eine längere Verweildauer von Gentamicin resultiert (Pichon 2015).

Der Übertritt von Gentamicin in das Blutplasma bei Hunden mit chronischem Glaukom nach einer intravitrealen Gentamicin-Injektion von 25–40 mg (12,5–20 mg/ml GK) wurde 2016 untersucht (Rankin et al. 2016). Die nachgewiesenen Plasmaspiegel lagen, gemessen im Zeitraum von 30 Minuten bis 25 Stunden post Injektionem, im Mittel zwischen 0,21 und 9,71 µg/ml. Nach 170 Stunden lag die Gentamicinkonzentration im Plasma stets unter 0,25 µg/ml und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) betrug 2,29 µg/ml. Da diese Werte im Plasma knapp über der Grenze für ein sinkendes Risiko von Nephro- oder Ototoxizität bei Hunden liegt, sollte die Möglichkeit eines Übertritts von intravitreal injiziertem Gentamicin ins Blut und die damit einhergehenden Risiken einer systemischen Wirkung nicht vernachlässigt werden (Rankin et al. 2016). Bakterielle Endophthalmitiden beim Menschen (Glaskörpervolumen ca. 5,5 ml; (Schünke et al. 2018)) werden antibiotisch mit 0,4 mg Gentamicin je Auge intravitreal (0,07 mg/ml GK) behandelt, da nach systemischer Verabreichung aufgrund der Blut-Augen-Schranke kein ausreichender Wirkspiegel im Auge erreicht werden kann (Faulborn 1981). In der Literatur wird vermutet, dass das beim Pferd intravitreal injizierte Gentamicin auch eine antibioti-

sche Wirkung gegen die gramnegativen Leptospiren aufweist (Gilger 2010). Durch das spezielle Bindungsverhalten von Gentamicin an Proteinen, freien Aminosäuren und Melanin wird ein hoher und langanhaltender Wirkspiegel im Glaskörper ermöglicht (Kleinpeter et al. 2019). Wie dargelegt, führt die Injektion von 4 mg je Auge zu einer initialen Konzentration von mehr als 0,14 mg/ml GK, was deutlich über der minimalen Hemmkonzentration von 1–4 µg/ml liegt. Zudem zeigen oben genannte Studien am Kaninchen, dass man auch nach 3 Tagen noch mit ca. 10% der Ausgangskonzentration des injizierten Gentamicins im Glaskörper rechnen kann (D'Amico et al. 1984, Peyman et al. 1974). Das entspräche beim Pferd nach drei Tagen und einer ähnlichen Eliminationsrate immer noch 14 µg/ml GK und läge damit über der minimalen Hemmkonzentration. Eine antibiotische Wirkung über diesen Zeitraum ist somit nicht auszuschließen. Eine darüber hinausgehende, immunsuppressive Wirkung von Gentamicin (Fischer et al. 2019, Rahman und Mazumder 2001) wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Kleinpeter et al. 2019). Während Fischer et al. (2019) eine Unterdrückung spezifischer T-Zellen postuliert, unterstützen Launois et al. (2019) die Theorie, dass Gentamicin im Glaskörper die Proteinsynthese hemmt und darüber weitere Entzündungsschübe verhindert werden. Eine eindeutige Erklärung für die Wirkungsweise von Gentamicin im Glaskörper bei der Behandlung der ERU gibt es derzeit noch nicht (Fischer et al. 2019).

Technik der Gentamicin-Injektion

Die intravitale Injektion von 4 mg Gentamicin (0,14 mg/ml GK) bei an ERU erkrankten Pferden ist einfach und schnell durchführbar, es wird keine spezielle Ausrüstung benötigt und die Kosten sind deutlich geringer als bei einer Vitrektomie (Allbaugh 2017, König et al. 2003). Bei der intrabulbären Injektion handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff, für den in der Regel keine oder nur eine kurze Narkose benötigt wird (Allbaugh 2017, Faulborn 1981, Fischer et al. 2019, Pinard et al. 2005), sodass eine Behandlung unter Praxisbedingungen ohne Klinikaufenthalt grundsätzlich möglich ist. Wie auch die Vitrektomie, sollte die Injektionsbehandlung in einer möglichst entzündungsfreien Phase der Erkrankung durchgeführt werden (Kleinpeter et al. 2019).

2005 wird erstmals von der Injektion von 4 mg Gentamicin in den Glaskörper eines an ERU erkrankten Pferdes berichtet, die in Allgemeinanästhesie 8 mm oberhalb des Limbus auf ca. 12 Uhr durchgeführt wurde (Pinard et al. 2005). Auch in einer weiteren Studie wurden alle Pferde in Allgemein-

Tab. 2 Veröffentlichte Studien zur Langzeit-Prognose von Pferden mit ERU nach einer intravitrealen Gentamicin-Injektion | Published studies regarding the long-term prognosis of horses with ERU after an intravitreal gentamicin injection

	ausgewertete Augen	Zeit nach Gentamicin-Injektion (Monaten)	eigene Ophthalmologische Nachuntersuchung ¹	Erfolg ²	Erhaltung der Sehkraft (nicht blind)
(Pinard et al. 2005)	18	2 bis 26	– ²	94 %	33 % (6/18)
(Kleinpeter et al. 2019)	61	2 bis 96 (Ø 25,8)	93,4 % (57/61)	91,8 % (56/61)	70,5 % (43/61)
(Fischer et al. 2019)	59	1	100 % (59/59)	88,1 % (52/59)	78 % (46/59)
(Launois et al. 2019)	71	6	94,4 % (67/71)	98,6 % (70/71)	keine Angaben

¹ restliche Pferde durch Euthanasie, Besitzerwechsel oder weite Entfernung zum untersuchenden Tierarzt nicht verfügbar für eine ophthalmologische Nachuntersuchung;

² rezidivfrei und verminderte Entzündungssymptome; ³ Verlaufskontrolle durch Haustierärzte und Besitzerbefragung

ästhesie behandelt, da das Risiko für eine iatrogene Schädigung der Linse als zu groß eingeschätzt wurde (Kleinpeter et al. 2019). In anderen Studien werden gute Erfolge mit einer Behandlung nach Sedierung der Pferde mit Leitungs- (N. palpebralis und N. frontalis) und Lokalanästhesie und/oder retrobulbärem Block erzielt, auch unter Zuhilfenahme einer Nasenbremse (Fischer et al. 2019, Launois et al. 2019). Nach einer Spülung der Konjunktiva mit einer 0,2%igen-Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung wird beim tief sedierten Pferd das Oberlid mit einem Lidheber fixiert und der Bulbus mit einem ventral im Bindehautsack angesetztem Rotator so rotiert, dass der dorsale Sklerenbereich für den Operateur zugänglich ist. Durch eine zusätzliche Rotation des Kopfes in der Längsachse (das zu behandelnde Auge oben) kann die Rotation des Auges und somit die Freilegung des dorsalen Sklerenbereiches zusätzlich unterstützt werden. Ca. 8–12 mm oberhalb des Limbus zwischen 11 und 1 Uhr werden im Bereich der Pars plana mit einer 22–30 Gauge Nadel und einer 1 ml Spritze unter Schonung der Gefäße 4–6 mg Gentamicin, evtl. mit Natrium-Chlorid-Lösung verdünnt (injiziertes Gesamtvolumen von 0,3 ml bis 0,8 ml), in den Glaskörper injiziert. Mit einem Einstich in Richtung der Sehnervenpapille wird ein Berühren der Linse und anderer, intraokulärer Strukturen mit der Kanüle bei der Applikation bestmöglich vermieden. Die Injektion des Gentamicins in den Glaskörper sollte langsam erfolgen, um hohe Konzentrationen an der Retina zu vermeiden. Nach der Applikation in den Glaskörper erfolgt eine Kompression der Einstichstelle, um sowohl einen Reflux von Glaskörpermaterial als auch eine Blutung der Konjunktiva zu vermeiden (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019, Launois et al. 2019, Pinard et al. 2005). Es wird die Anwendung von Konservierungstoff-freiem, humanem Gentamicin empfohlen (z.B. Gentamicin-ratiopharm® 80 mg/2 ml SF), da eine Häufung von reifer Kataraktentwicklung bei der Verwendung von Konservierungstoff-haltigem Gentamicin beobachtet werden konnte (Fischer et al. 2019). Eine Kammerwasserentnahme für den Leptospirenachweis kann im Anschluss an die Gentamicin-Injektion in der gleichen Sedierung mit entsprechender Leitungs- und Lokalanästhesie des Auges durchgeführt werden (Fischer et al. 2019). Die Nachbehandlung beinhaltet weitere, lokale antibiotische- und antiphlogistische Augensalben-Behandlungen und Atropin-Augentropfen. Zudem wird Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg Körpergewicht) über 7–14 Tage (Fischer et al. 2019) oder die halbe Dosierung (0,5 mg/kg Körpergewicht) über einen Monat verabreicht (Launois et al. 2019).

Bisherige Ergebnisse der Gentamicin-Injektion bei ERU

Bisher liegen vier Studien über die Langzeit-Prognose in Bezug auf die Rezidivfreiheit nach Gentamicin-Injektion bei an ERU erkrankten Pferden vor (Tabelle 2). Die beschriebenen Erfolgsraten liegen hier zwischen 88,1 % und 98,6 % (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019, Launois et al. 2019, Pinard et al. 2005). Diese Daten basieren in drei der vier Studien auf ophthalmologischen Nachuntersuchungen (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019, Launois et al. 2019). In der ersten Studie aus dem Jahr 2005 wurden die Angaben zum Verlauf lediglich durch einen telefonischen Kontakt zu Besitzern und Haustierärzten erhoben (Pinard et al. 2005). Es wurden zwischen 18 und 86 Augen in einem Zeitintervall von einem bis 96 Monaten nach der intravitrealen Gentamicin-Injektion

ausgewertet. Bei beidseits injizierten Pferden wurde in zwei der Studien nur ein Auge zufällig für die weitere Nachuntersuchung ausgewählt (Fischer et al. 2019, Launois et al. 2019). Die genannten Erfolgsraten zu Gentamicin-Injektionen sind bisher vergleichbar mit denen, die zum Verlauf nach einer Vitrektomie angegeben werden (Tabelle 1). Die Sehkraft blieb nach intravitrealer Gentamicin-Injektion in Abhängigkeit von den Vorschädigungen in 33–78 % der Fälle erhalten. Auch diese Werte sind vergleichbar mit denen nach einer Vitrektomie (67–87 %). Allerdings konnte in den jüngeren Studien über die Erfolgsrate der Vitrektomie mit 654 Augen (Schinagl 2017), bzw. 246 Augen (Baake et al. 2019) auf ein deutlich größeres Patientengut zurückgegriffen werden als in den Studien über die intravitrealen Gentamicin-Injektion mit maximal 86 ausgewerteten Augen (Fischer et al. 2019).

Die schlechten Ergebnisse in Bezug auf die Sehfähigkeit in der Studie aus dem Jahr 2005 werden mit der Tatsache begründet, dass 9 von 18 erblindeten Augen bereits vor der Injektion nicht mehr sehfähig waren (Pinard et al. 2005). Auch in einer weiteren Studie lag bei 13 von 18 erblindeten Augen bereits präoperativ eine hochgradige Visuseinschränkung bis zur vollständigen Erblindung vor. Die übrigen 5 Augen verloren ihre Sehfähigkeit aufgrund einer fortschreitenden Katarakt (Kleinpeter et al. 2019), was in allen Studien den Hauptgrund für eine Erblindung darstellt. Die Vorschädigung der Augen und der Leptospirenstatus (Kammerwasser nach der Gentamicin-Injektion in gleicher Sedierung entnommen; PCR und c-value aus MAT und Serum-Antikörper-Titer) sollen keinen Einfluss auf die Rezidivrate haben (Fischer et al. 2019). In einer anderen Studie zeigten jedoch zwei Leptospiren-negativ getestete Pferde (PCR) ein Rezidiv während alle Leptospiren-positiv getesteten Pferde (PCR; n = 2) keine erneuten Entzündungen zeigten (Kleinpeter et al. 2019). Bei genetisch prädisponierten Pferden (Baumgart 2014) konnten in einer Studie keine vermehrten Rezidive festgestellt werden (Kleinpeter et al. 2019), in einer anderen Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Rasse „Appaloosa“ und wiederkehrenden Entzündungsschüben nach Gentamicin-Injektion festgestellt (Fischer et al. 2019). In einer Studie aus Frankreich wurden die Augen vor der Injektion und anschließend im Verlauf mit einem Hyalitis-Score (Glaskörpertrübung von 0 = keine Trübung bis 4 = hochgradige Glaskörperinlagerungen) bewertet (Launois et al. 2019). Beschrieben wird in dieser Studie eine Entwicklung des durchschnittlichen Hyalitis-Score-Wertes von 1 bei 71 Augen zum Zeitpunkt vor der Injektion hin zu einem durchschnittlichen Score-Wert von 0,6 bei 46 Augen, die zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Injektion untersucht wurden. Aus dieser Darstellung geht hervor, dass die Gentamicin-Injektion zu einer Verbesserung der Glaskörpertrübung führen kann, es aber nicht zum vollständigen Abklingen von Glaskörperveränderungen gekommen ist. Von einer zweiten Gentamicin-Injektion in den Glaskörper bei erneut auftretenden Entzündungsschüben berichten Kleinpeter et al. (2019). Sie erfolgte bei zwei Pferden mit Rezidiv 6 Wochen bzw. 28 Monaten nach erster Injektion. Nach zunächst konservativer Behandlung des erneuten Schubes konnte nach der zweiten Injektion kein erneuter Entzündungsschub mehr beobachtet werden (Kleinpeter et al. 2019).

Die beschriebenen Komplikationen während oder unmittelbar nach dem Eingriff sind gering (Reflux von verflüssigtem Glaskörpermaterial, subkonjunktivale- und intravitreale Blu-

tungen und Schmerzreaktionen nach der Injektion in Form von Blepharospasmus, Photophobie und Epiphora (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019). Langfristig können Retinadegenerationen ohne klinische Sehbeeinträchtigung, Phthisis bulbi und fortschreitende Kataraktformationen bis hin zur Erblindung beobachtet werden (Fischer et al. 2019, Kleinpeter et al. 2019, König et al. 2003, Pinard et al. 2005). In oben genannten Studien kam es aufgrund von zunehmenden Kataraktformationen in 22–67% der Augen zur Erblindung. In einer Studie über die Prognose und die Auswirkungen von ERU konnte 2015 gezeigt werden, dass bereits bei der initialen Untersuchung bei der Hälfte der an ERU erkrankten Augen schon vor dem individuellen Therapiebeginn eine kataraktöse Linsenveränderung vorkommt (Gerding und Gilger 2015). Jedoch zeigt sich in Studien an Kaninchen, bei denen hohe Dosen von 2–3 mg Gentamicin je Auge (1,43–2,14 mg/ml) intravitreal injiziert wurden, die Entwicklung einer muren Katarakt auch ohne jegliche Vorschädigung (Peyman et al. 1974). Ein Fortschreiten bis hin zur muren Katarakt kann vor allem dann beobachtet werden, wenn Gentamicin mit Konservierungsstoffen (Genta100, 100 mg/ml, cp-pharma®, Konservierungsstoffe: Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat, Natriummetabisulfit) verwendet wurde (4 von 5 Augen), jedoch lagen auch immer bereits vor der Operation in geringerem Maße Kataraktformationen vor (Fischer et al. 2019). Die übrigen 52 Augen in der Studie wurden mit einem Konservierungsstoff-freien, humanen Gentamicin-Präparat (z.B. Gentamicin-ratiopharm® 80 mg/2 ml SF) behandelt. Eine Umwidmung erscheint somit gerechtfertigt, da für die intravitreale Injektion höhere Konzentrationen benötigt werden, das Injektionsvolumen in den Glaskörper limitiert ist und kein so geeignetes Präparat für das Pferd zugelassen ist (Bienert-Zeit et al. 2018).

Fazit – Gentamicininjektion vs. Vitrektomie

Im direkten Vergleich von intravitrealer Gentamicin-Injektion und Vitrektomie als Behandlungsmethoden der ERU zeichnen sich Vor- und Nachteile der jeweiligen Methoden ab. Während Gentamicin auch noch an einem stark vorgeschädigten Auge intravitreal angewendet werden kann, ist für die Vitrektomie eine gute Einsicht, möglichst bis auf die Netzhaut vorauszusetzen. Die Vitrektomie hat in Allgemeinanästhesie zu erfolgen, erfordert einen Klinikaufenthalt und ist vergleichsweise kostenintensiv, die Gentamicin-Injektion lässt sich dagegen auch am stehenden Pferd unter Praxisbedingungen durchführen. Im Gegensatz zur Vitrektomie, bei der der Glaskörperaustausch auch dem Aufklaren der optischen Achse und somit einem verbesserten Visus dient, hat die Gentamicin-Injektion keinen bisher beschriebenen Einfluss auf eine verbesserte Sehkraft post injektionem. Auch gibt es bisher weniger Studien zu Krankheitsverläufen und Erfolgsraten nach intravitrealer Gentamicin-Injektion. Von Vorteil ist, dass keine der beiden Behandlungsmethoden die jeweils andere bei ausbleibendem Erfolg grundsätzlich ausschließt. Nicht zuletzt spricht der geringere Kostenaufwand einer intravitrealen Gentamicin-Injektion für diese Behandlungsoption und dürfte für viele Pferdebesitzer maßgeblich mitentscheidend sein.

Da bisher unbekannt, sollte der Wirkmechanismus von Gentamicin im Glaskörper bei an ERU erkrankten Pferden weiterge-

hend untersucht werden (Launois et al. 2019). Retinadegenerationen, die nach der intravitrealen Behandlung mit Gentamicin aufgetreten sind, könnten mittels Elektroretinographie objektiviert werden (Fischer et al. 2019). Um den Effekt des Gentamicins in der Vitrektomie-Spüllösung zu prüfen, müssten Vitrektomien an einer größeren Zahl erkrankter Pferde mit einer Lösung ohne Gentamicin-Zusatz erfolgen. Eine derartige Studie wäre allerdings an Patienten aus ethischen Gründen problematisch, da hier möglicherweise eine verringerte Erfolgsrate nicht auszuschließen wäre. Die Ergebnisse der Langzeit-Studien nach intravitrealer Gentamicin-Injektion sind hinsichtlich Visuserhalt und Rezidivrate bisher ähnlich zu den Erfolgsdaten nach einer Vitrektomie. Aufgrund diverser Vorteile für die Gentamicin-Injektion (Durchführbarkeit am stehenden, sedierten Pferd, geringerer Kostenaufwand, geringe Komplikationsrate) kann diese Technik aufgrund der bisher vorliegenden Studienergebnisse neben der Vitrektomie als alternative Methode in der Behandlung der ERU gesehen werden. Allerdings erschweren die Anzahl und die Auswahl der in den unterschiedlichen Studien betrachteten Pferde und die Untersuchungskriterien eine direkte Vergleichbarkeit. So lässt sich insbesondere der Einfluss von Vorschädigungen und deren Verlauf nach der Injektion übergreifend nicht weiter bewerten. In Bezug auf die Gentamicin-Injektion als Alternative zu herkömmlichen Behandlungsmethoden der ERU wären daher weitere Verlaufskontrollen mit einer größeren Anzahl an Pferden und einem längeren Nachuntersuchungs-Zeitraum und unter der detaillierten Berücksichtigung von Vorschädigungen hilfreich, nicht zuletzt auch, um eine zuverlässige Aufklärung der Patientenbesitzer zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

- Alexander C. S., Keller H. (1990) Ätiologie und Vorkommen der periodischen Augenentzündung des Pferdes im Raum Berlin. Tierarztl. Prax. 18, 623–627
- Allbaugh R. A. (2017) Equine recurrent uveitis: A review of clinical assessment and management. Equine Vet. Educ. 29, 279–288; DOI 10.1111/eve.12548
- Baake E. I. A. (2017) Studie zur Ursache und Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis. Diss. Med. Vet. Hannover
- Baake E. I. A., von Borstel M., Rohn K., Boevé M., Ohnesorge B. (2019) Long-term ophthalmologic examinations of eyes with equine recurrent uveitis after pars plana vitrectomy. Pferdeheilkunde 35, 220–233; DOI 10.21836/PEM20190303
- Baake E. I. A., von Borstel M., Rohn K., Ohnesorge B. (2016) Detection of intraocular leptospiral DNA, antibodies and Leptospira spp. in horses with equine recurrent uveitis in different laboratories. Pferdeheilkunde 32, 346–356; DOI 10.21836/PEM20160407
- Baumgart A. (2014) Cyclosporin A und dessen möglicher Einsatz bei der Tigerschrecken-Uveitis. Diss. Med. Vet. München
- Baumgart A., Gerhards H. (2014) Besonderheiten der Tigerschrecken-Uveitis und möglicher Cyclosporin A-Einsatz in deren Therapie in Deutschland. Pferdeheilkunde 30, 626–632; DOI 10.21836/PEM20140601
- Bellone R. R. (2020) Genetics of Equine Ocular Disease. Equine Pract. 36, 303–322; DOI 10.1016/j.cveq.2020.03.009
- Bienert-Zeit A., Emmerich I., Feige K., Gehlen H., Gundel M., Weinberger T. (2018) Umwidmung von Arzneimitteln - Indikationen für die Pferdepraxis. GPM, Gesellschaft für Pferdemedizin, Frankfurt
- Cobo L. M., Forster R. K. (1981) The Clearance of Intravitreal Gentamicin. Am. J. Ophthalmol. 92, 59–62; DOI 10.1016/S0002-9394(14)75908-2
- D'Amico D. J., Libert J., Kenyon K. R., Hanninen L. A., Caspers-Velu L. (1984) Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. An electron microscopic study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25, 564–572

- Deeg C. A. (2008) Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 11, 61–65; DOI 10.1111/j.1463-5224.2008.00625.x
- Deeg C. A., Kaspers B., Gerhards H., Thurau S. R., Wollanke B., Wildner G. (2001) Immune Responses to Retinal Autoantigens and Peptides in Equine Recurrent Uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 393–398
- Douglas L. C., Yi N. Y., Davis J. L., Salmon J. H., Gilger B. C. (2008) Ocular toxicity and distribution of subconjunctival and intravitreal rapamycin in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 31, 511–516; DOI 10.1111/j.1365-2885.2008.00986.x
- Dwyer A. E., Crockett R. S., Kalsow C. M. (1995) Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986–1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207, 1327–1331
- Faulborn J. (1981) Zur Therapie der bakteriellen Endophthalmitis mit Vitrektomie und intraokular applizierten Antibiotika. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 179, 512–513; DOI 10.1055/s-2008-1057379
- Fischer B. M., McMullen R. J. Jr., Reese S., Brehm W. (2019) Intravitreal injection of low-dose gentamicin for the treatment of recurrent or persistent uveitis in horses: Preliminary results. *BMC Vet. Res.* 15, 29; DOI 10.1186/s12917-018-1722-7
- Fritz K., Kaese H., Valberg S., Hendrickson J., Rendahl A., Bellone R., Dynes K., Wagner M., Lucio M., Cuomo F. (2014) Genetic risk factors for insidious equine recurrent uveitis in A ppaaloosa horses. *Anim. Genet.* 45, 392–399; DOI 10.1111/age.12129
- Frühauf B., Ohnesorge B., Deegen E., Boevé M. (1998) Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. *Vet. Ophthalmol.* 1, 137–151; DOI 10.1046/j.1463-5224.1998.00030.x
- Gerding J. C., Gilger B. C. (2015) Prognosis and impact of equine recurrent uveitis. *Equine Vet. J.* 48, 290–298; DOI 10.1046/j.1463-5224.1998.00030.x
- Gerhards H., Wollanke B. (2001) Uveitis bei Pferden – Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde* 17, 319–329. DOI 10.21836/PEM20010402
- Gesell-May S. (2020) Die equine rezidivierende Uveitis (ERU): Diskussion von Untersuchungs- und Therapieergebnissen, insbesondere in Bezug auf die Vitrektomie und den Einsatz von Gentamicin und Cyclosporin. *Der praktische Tierarzt* 101, 560–566; DOI 10.2376/0032-681X-2014
- Gilger B. C. (2010) Equine recurrent uveitis: The viewpoint from the USA. *Equine Vet. J.* 42, 57–61; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.tb05636.x
- Gilger B. C., Deeg C. (2011) Equine recurrent Uveitis, In: *Equine Ophthalmology*. Elsevier Saunders, Maryland Heights, Missouri, 317–349
- Gilger B. C., Michau T. M. (2004) Equine recurrent uveitis: new methods of management. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 20, 417–427; DOI 10.1016/j.cveq.2004.04.010
- Gilger B. C., Malok E., Stewart T., Horohov D., Ashton P., Smith T., Jaffe G. J., Allen J. B. (2000) Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 76, 239–255; DOI 10.1016/S0165-2427(00)00219-1
- Gilger B. C., Reeves K.-A., Salmon J. H. (2005) Ocular parameters related to drug delivery in the canine and equine eye: aqueous and vitreous humor volume and scleral surface area and thickness. *Vet. Ophthalmol.* 8, 265–269; DOI 10.1016/S0165-2427(00)00219-1
- Gilger B. C., Salmon J. H., Wilkie D. A., Cruysberg L. P. J., Kim J., Hayat M., Kim H., Kim S., Yuan P., Lee S. S., Harrington S. M., Murray P. R., Edelhauser H. F., Csaky K. G., Robinson M. R. (2006) A Novel Bioerodible Deep Scleral Lamellar Cyclosporine Implant for Uveitis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 2596–2605; DOI 10.1167/iovs.05-1540
- Gilger B. C., Wilkie D. A., Clode A. B., McMullen Jr. R. J., Utter M. E., Komaromy A. M., Brooks D. E., Salmon J. H. (2010) Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology* 13, 294–300; DOI 10.1111/j.1463-5224.2010.00807.x
- Kane A., Barza M., Baum J. (1981) Intravitreal injection of gentamicin in rabbits. Effect of inflammation and pigmentation on half-life and ocular distribution. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20, 593–597
- Kay J. E. (1989) Inhibitory effects of cyclosporin A on lymphocyte activation, In: *Cyclosporin*. Springer, 1–23
- Keiter E. D., Tóth J., Dikker L., Sielhorst J., Schusser G. F. (2017) Long-term results of pars plana vitrectomy in relationship to leptospiral antibody detection in vitreous humor in 118 horses with equine recurrent uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde* 33, 112–118; DOI 10.21836/PEM20170201
- Keller R. L., Hendrix D. V. H. (2005) New Surgical Therapies for the Treatment of Equine Recurrent Uveitis. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, 81–86; DOI 10.1053/j.ctep.2005.03.009
- Kleinpeter A., Göpfert A., Köhler E., Brehm W. (2019) Intravitreale Low-Dose-Gentamicininjektion zur Behandlung ERU-erkrankter Pferde. *Tieraerztl. Praxis G* 47, 25–34; DOI 10.1055/a-0816-7156
- König S., Klingelhöfer K., Wollanke B. (2003) Intraokulare Gentamicininjektion bei einem Pferd mit absolutem Glaukom. *Pferdeheilkunde* 19, 165–168; DOI 10.21836/PEM20030205
- Kosek J., Mazze R. I., Cousins M. J. (1974) Nephrotoxicity of gentamicin. *Laboratory Investigation* 30, 48–57; PMID 4812808.
- Kulbrock M., Distl O., Ohnesorge B. (1999) A Review of Candidate Genes for Development of Equine Recurrent Uveitis. *J. Equine Vet. Sci.* 33, 885–892; DOI 10.1016/j.jevs.2013.01.005
- Kulbrock M., Lehner S., Metzger J., Ohnesorge B., Distl O. (2000) A genome-wide association study identifies risk loci to equine recurrent uveitis in German warmblood horses. *PLoS One* 8, 1–6; DOI 10.1371/journal.pone.0071619
- Latimer C. A. (1990) Glaucoma. In: *Current practice of equine surgery*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, pp. 198–202
- Launois T., Hilarión L. M. G., Barbe F., Leurquin C., Bihin B., Hontoir F., Dugdale A., Vandeweerd J. M. (2019) Use of intravitreal injection of gentamicin in 71 horses with equine recurrent uveitis. *J. Equine Vet. Sci.* 77, 93–97; DOI 10.1016/j.jevs.2019.02.018
- Löscher W., Kietzmann, Gernert, Bankstahl (2013) Aminoglykosid-Antibiotika, In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover.
- Löscher W., Ungemach F. R., Kroker K. (2006) *Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren*. Parey, Stuttgart
- Lowe R. C. (2010) Equine uveitis: A UK perspective. *Equine Vet. J.* 42, 46–49; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.tb05634.x
- McMullen R. (2015) Intravitreal injection of low-dose gentamicin in horses for treatment of chronic recurrent or persistent uveitis: preliminary results, In: *Proceedings of International Equine Ophthalmology Consortium/Acrivet, Inc. Symposium*, p. 11
- Meyer C., Ziemssen F., Heimann H. (2008) Intravitreale Injektion. *Ophthalmologie* 105, 143–157
- Moschos M., Grigoras G., Panagakis E., Kontogeorgos G., Zafiroopoulos N., Brouzas D. (1990) ERG and electron microscopic findings after intravitreal use of aminoglycosides. *Ann. Ophthalmol.* 22, 255–258, 262
- Peyman G. A., May D. R., Ericson E. S., Apple D. (1974) Intraocular injection of gentamicin: Toxic effects and clearance. *Arch. Ophthalmol.* 92, 42–47; DOI 10.1001/archophth.1974.01010010046011
- Pichon S. (2015) Equine Rezidivierende Uveitis – Status quo. *Pferdespiegel* 18, 34–35; DOI 10.1055/s-0034-1382856
- Pinard C., Piètrement E., Macieira S., Tremblay D. (2005) Intravitreal injections of gentamicin for the treatment of Leptospira-associated equine recurrent uveitis, In: *36th Annual Meeting of the ACVO*; Nashville, TN
- Pleyer U., Ruokonen P. (2016) Kammerwasseranalyse in der Diagnostik intraokularer Entzündungen, In: *Schlaglicht Augenheilkunde: Entzündliche Augenerkrankungen*. Georg Thieme, Stuttgart, 389; DOI 10.1055/b-003-129340
- Rahman M. U., Mazumder A. (2001) The immunomodulatory effects of gentamicin, imipenem, piperacillin and amphotericin B on LAK effector function in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 30, 249–252; DOI 10.1111/j.1574-695X.2001.tb01578.x

- Rankin A. J., Lanuza R., KuKanich B., Crumley W. C., Pucket J. D., Allbaugh R. A., Meekins J. M. (2016) Measurement of plasma gentamicin concentrations postchemical ciliary body ablation in dogs with chronic glaucoma. *Vet. Ophthalmol.* 19, 57–62; DOI 10.1111/vop.12258
- Schinagl C. (2017) Pars-Plana-Vitrektomie bei Equiner Rezidivierender Uveitis – Langzeitergebnisse zu Rezidivfreiheit, Sehfähigkeit und Bulbuserhalt bei 654 Augen von 549 Pferden. Diss. Med. Vet. München
- Schünke M., Schulte E., Schumacher U. (2018) PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Severin G. A. (1998) Equine Ophthalmology, In: Proceedings of the Annual Convention of the AAEP, pp. 105–124
- Spiess B. M. (1986) Erfahrungen mit einer neuen Methode zur Behandlung des absoluten Glaukoms beim Hund und bei der Katze. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 128, 469–473; DOI 10.5169/seals-591159
- Spiess B. M. (2010) Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Vet. J.* 42, 50–56; DOI 10.1111/j.2042-3306.2010.tb05635.x
- Szemes P. A., Gerhards H. (2000) Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Grossraum Köln-Bonn. *Praktische Tierarzt* 81, 408–420
- Tömördy E., Hässig M., Spiess B. M. (2010) The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of *Leptospira interrogans*. *Pferdeheilkunde* 26, 251–254; DOI 10.21836/PEM20100222
- Voelter K., Vial Z., Pot S. A., Spiess B. M. (2020) Leptospiral antibody prevalence and surgical treatment outcome in horses with Equine Recurrent Uveitis (ERU) in Switzerland. *Vet. Ophthalmol.* 23, 648–658; DOI 10.1111/vop.12767
- von Borstel M., von Oppen T., Glitz F., Frühauf B., Deegen E., Boeve M. H., Ohnesorge B. (2005) Long-term results of pars plana (double port) vitrectomy in equine recurrent uveitis. *Pferdeheilkunde* 21, 13–18 10.21836/PEM20050102
- Werry H., Gerhards H. (1992) The surgical therapy of equine recurrent uveitis. *Tierarztl. Prax.* 20, 178–186
- Winterberg A., Gerhards H. (1997) Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 13, 377–383; DOI 10.21836/PEM19970409
- Zachary I. G., Forster R. K. (1976) Experimental Intravitreal Gentamicin. *Am. J. Ophthalmol.* 82, 604–611; DOI 10.1016/0002-9394(76)90549-3