

Ophthalmologie 2022 · 119 (Suppl 1):S93–S97  
<https://doi.org/10.1007/s00347-021-01330-7>  
 Eingegangen: 12. Dezember 2020  
 Überarbeitet: 11. Januar 2021  
 Angenommen: 19. Januar 2021  
 Online publiziert: 17. Februar 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



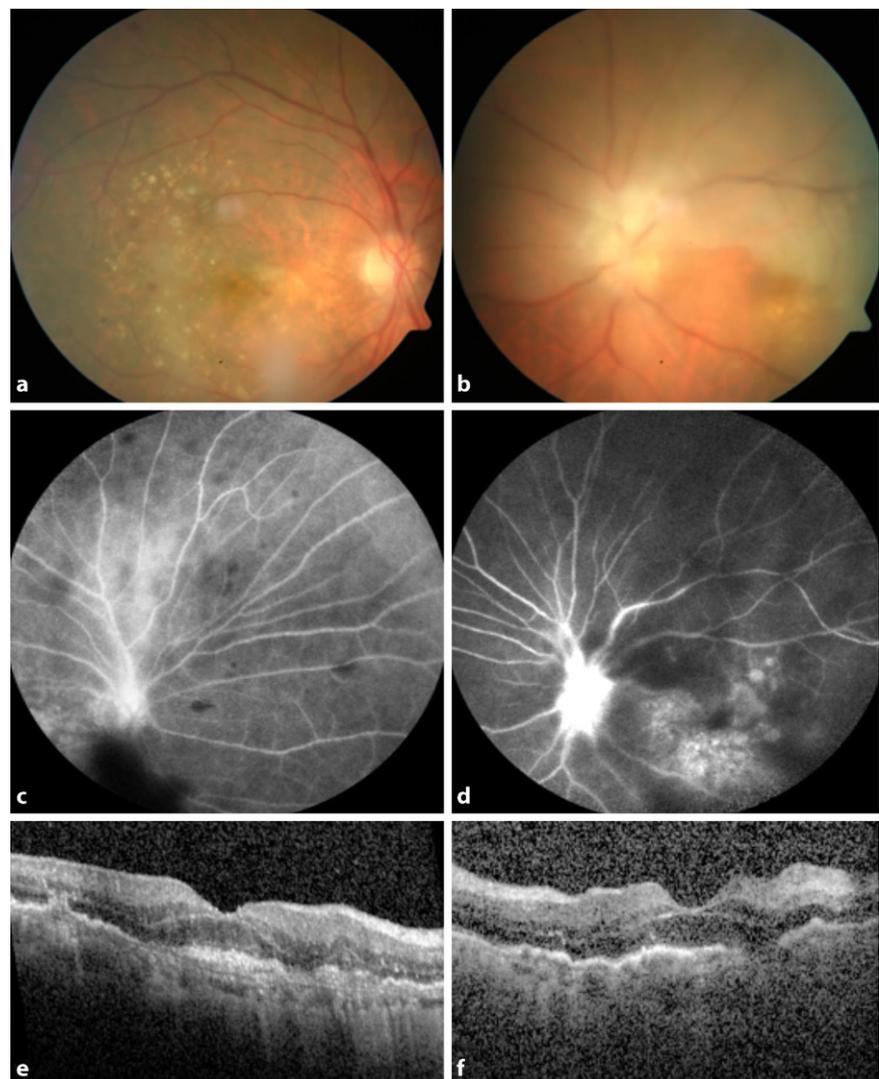
L. J. Kessler · C. S. Mayer · H. S. Son · G. U. Auffarth · R. Khoramnia

Universitäts-Augenklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

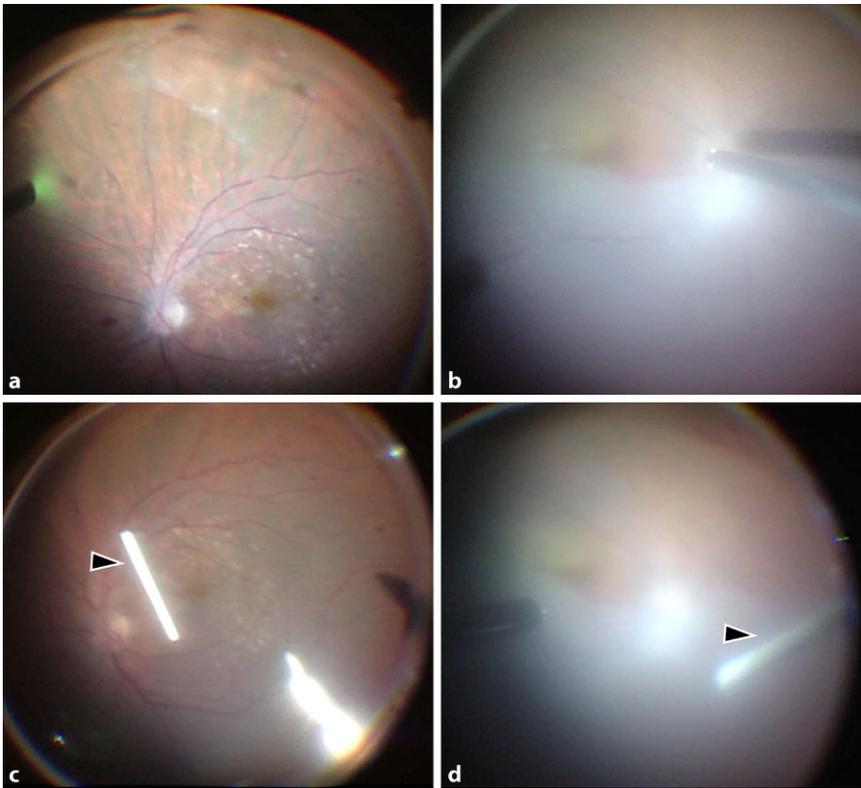
## Bilaterale Vaskulitis nach intravitrealer Gabe von Brolucizumab

### Anamnese

Eine 77-jährige kaukasische Frau wurde im September 2020 mit der Verdachtsdiagnose einer intraokularen Inflammation notfallmäßig an unsere Klinik überwiesen, nachdem sie in einer Praxis am Vortag an beiden Augen die zweite intravitreale Brolucizumab-Injektion erhalten hatte. Die Patientin berichtete, dass sie bisher in der Praxis jahrelang nahezu monatlich an beiden Augen zur Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration (nAMD) intravitreale Injektionen mit VEGF-Inhibitoren („vascular endothelial growth factor“) erhalten habe, zuletzt mit Aflibercept. Vor 4 Wochen sei das erste Mal an beiden Augen das neu zugelassene Präparat Brolucizumab (6 mg/0,05 ml) verabreicht worden. Die Patientin berichtete, dass sie zuvor auf Aflibercept gut angesprochen habe. Der behandelnde Arzt habe ihr mitgeteilt, dass mit dem neuen Präparat möglicherweise ein größerer Therapieerfolg erzielt werden könne, und ihr deswegen vorgeschlagen, auf das neue Präparat umzustellen. Die Patientin berichtete von einem initial besseren Seheindruck beidseits in den ersten Tagen nach der ersten Injektion. Zwei Wochen später habe die Patientin ein „Spinnennetz“ am linken Auge wahrgenommen. Der behandelnde Augenarzt habe ihr bei der sofort notfallmäßig erfolgten Wiedervorstellung mitgeteilt, dass dies auf eine milde Glaskörperblutung zurückzuführen sei. Zwei Tage vor dem regulären Termin für die nächste Injektion (4 Wochen nach der ersten Injektion) habe die Patientin am linken Auge eine „Gewitterwolke“ wahrgenommen. Trotz der



**Abb. 1** ▲ OD (linke Spalte) und OS (rechte Spalte) am Tag der Erstvorstellung in unserer Klinik. **a, b** Fundusfoto von beiden Augen, links mit retinaler Ischämie. **c, d** Die Fluoreszenzangiographie zeigte beidseits eine Leckage im Bereich der superioren Gefäße sowie eine Papillenleckage links. **e, f** OS > OD: Glaskörperreiz in der optischen Kohärenztomografie (OCT)



**Abb. 2** ▲ Intraoperativer Befund vom OD (linke Spalte) und OS (rechte Spalte). **a** OD: oben rechts im Bild deutliche Glaskörpertrübungen mit Snowballs. **b** OS: massives Netzhautödem der oberen Hälfte. **c, d** Eingabe jeweils eines Dexamethason-Implantates (Pfeilkopf)

geschilderten Symptomatik wurde extern erneut eine beidseitige Injektion von Brolicizumab verabreicht. Eine erneute Untersuchung vor der Injektion habe nicht stattgefunden. Am selben Abend habe die Patientin an beiden Augen „nichts mehr gesehen“.

## Befund

Bei der Vorstellung betrug der bestkorrigierte Visus rechts 0,1 und links 0,05. Der Visus vor der ersten Brolicizumab-Injektion ist nicht bekannt. Der Augeninnendruck betrug R/L 14 mm Hg. Bei der Untersuchung zeigten sich beidseits granulomatöse Präzipitate am Endothel, ein ausgeprägter Vorderkammerreiz sowie zahlreiche Glaskörperzellen. Trotz des verwaschenen Einblickes am linken Auge war eine Ischämie der oberen Netzhauthälfte eindeutig zu erkennen (Abb. 1a, b). Die Fluoreszenzangiographie zeigte beidseits Gefäße mit Leakage (Abb. 1c, d). In der optischen Kohärenztomografie (OCT) war ein starker

Glaskörperreiz links mehr als rechts zu sehen (Abb. 1e, f).

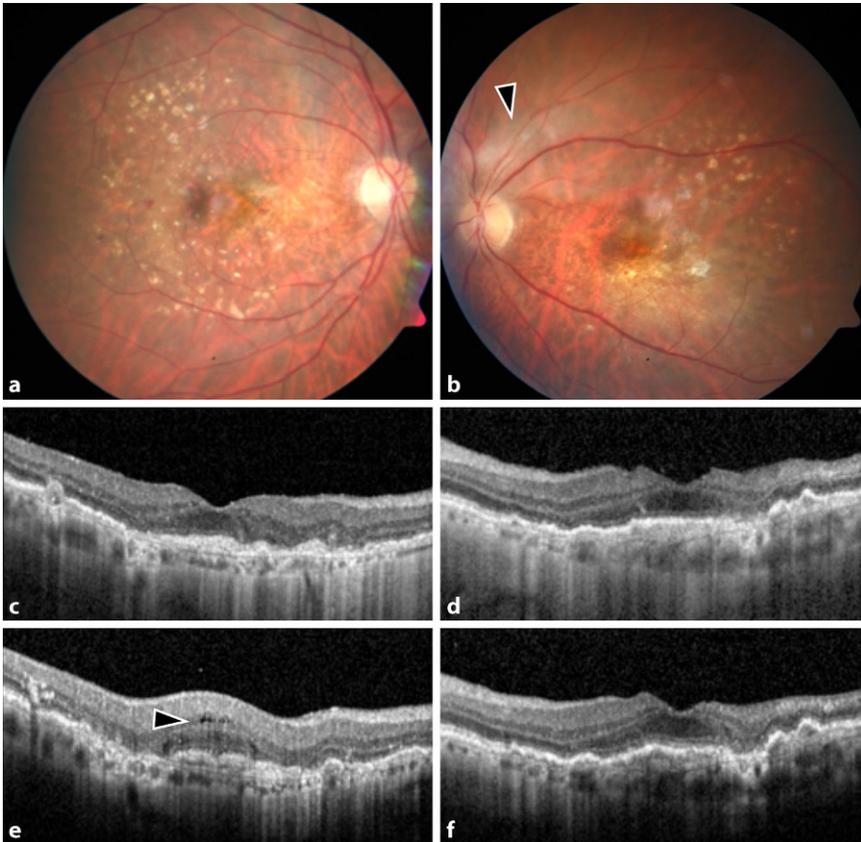
## Diagnose

R/L intraokulare Entzündung und retinale Vaskulitis nach bilateraler Brolicizumab-Gabe, einhergehend mit einem arteriellen Gefäßverschluss (nur am linken Auge).

## Therapie und Verlauf

Wir erörterten mit der Patientin ausführlich die Chancen und Risiken der möglichen Therapieoptionen (intravitreale Steroidinjektion, systemische Steroidbehandlung, Pars-plana-Vitrektomie) [4, 5, 11]. Angesichts des fulminanten Verlaufes und des bereits nachgewiesenen Gefäßverschlusses am vormaligen besseren linken Auge entschieden wir uns auf Wunsch der Patientin für eine Maximaltherapie: Zur Entfernung des auslösenden Antigens und des inflammatorischen Materials im Glaskörperraum wurde sofort beidseits eine Vitrek-

tomie durchgeführt. Zur Behandlung der Inflammation wurde beidseits ein Dexamethason-Implantat intravitreal implantiert (Abb. 2a–d). Die Patientin wurde außerdem zur i.v.-Therapie mit Methylprednisolon (1g für 3 Tage, 500 mg für 2 Tage und 100 mg für 6 Tage) stationär aufgenommen. Als Lokalthherapie wurden Prednisolonacetat stündlich und Ofloxacin 4-mal/Tag getropft. Im Glaskörperaspirat konnten keine Erreger festgestellt werden. In Zusammenschau mit der klinischen Befundbesserung unter der Kortisontherapie ist eine infektiöse Endophthalmitis differenzialdiagnostisch somit eher unwahrscheinlich. Bei Entlassung bestand beidseits ein reizloser Augenbefund mit einem bestkorrigierten Visus von 0,32 rechts und 0,5 links. Die systemische Kortisontherapie wurde bei Entlassung oralisiert und gemeinsam mit der Lokalthherapie schrittweise reduziert. Am 10. Tag nach Erstvorstellung war der intraokulare Befund beidseits reizfrei und die Makula trocken (Abb. 3a–d). Vier Wochen nach der Operation konnte am rechten Auge neue intraretinale Flüssigkeit nachgewiesen werden, sodass die Anti-VEGF-Therapie fortgesetzt wurde (Abb. 3e, f). Bei reizfreiem Augenbefund wurde Aflibercept verabreicht, da dies zuvor gut vertragen worden war. Nach der Injektion erfolgten engmaschige Kontrollen mehrmals wöchentlich. Es ergab sich kein Hinweis auf eine erneute Entzündungsreaktion. Acht Wochen nach Erstvorstellung stabilisierte sich der Visus beidseits auf 0,32. Die Patientin berichtete von einem schwarzen Balken am linken Auge, der beim Lesen störe. Funduskopisch zeigte sich links eine langstreckige Einscheidung der superioren Gefäße (Abb. 4a, b). In der OCT-Angiographie waren im superioren Makulabereich des linken Auges nur noch vereinzelte Gefäßäste zu sehen, am rechten Auge war das Kapillarnetz in der 15°×15° OCT-Angiographie weitestgehend unauffällig (Abb. 4c, d). Die Mikroperimetrie zeigte eine Sensitivitätsminderung an beiden Augen (Abb. 4e, f). Wir planten neben der regulären Vorstellung im Rahmen der Anti-VEGF-Therapie eine Sehhilfenanpassung.



**Abb. 3** ▲ Tag 10 (a–d) und Tag 30 (e–f) nach Erstvorstellung. OD: linke Spalte, OS: rechte Spalte. a, b Fundusfoto vom OD und OS 10 Tage nach Erstvorstellung mit fibrösem Umbau der superioren Gefäße am OS (Pfeilkopf). c, d 10 Tage nach der Operation zeigte sich in der OCT beidseits ein trockener Makulabefund. e, f Nach 30 Tagen waren neue intraretinale Zysten (Pfeilkopf) am OD entstanden (e), sodass Aflibercept verabreicht wurde. Die Makula am OS (f) war zu dem Zeitpunkt trocken

## Diskussion

Der in Deutschland seit 2020 für die Behandlung der nAMD zugelassene VEGF-Inhibitor Brolicizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment mit einer Molekülmasse von 26 kDa [10]. Die Phase-3-Studien HAWK und HARRIER haben gezeigt, dass Brolicizumab in 8- oder 12-wöchentlichem Intervall dem festen 8-wöchigen Injektionschema von Aflibercept in der Behandlung der nAMD nicht unterlegen war. Ebenso waren die zentrale Netzhautdicke und die Häufigkeit von intra- oder subretinaler Flüssigkeit in der Brolicizumab-Gruppe geringer als in der Aflibercept-Gruppe [6, 10]. Bei vergleichbarem Visusverlauf und besserem anatomischem Ergebnis trotz längeren Spritzintervalls bietet Brolicizumab die Möglichkeit, die Injektionsfrequenz zu reduzieren. Dies könnte zu einer besseren Adhärenz der

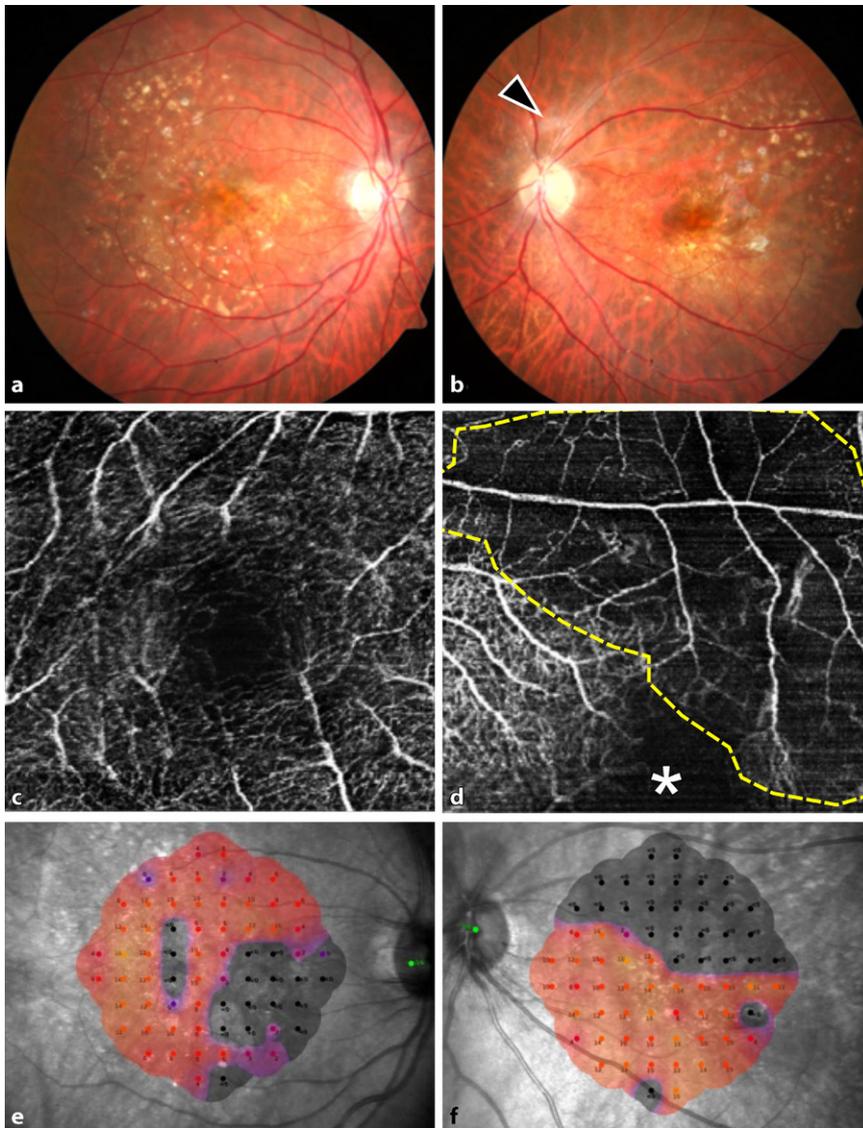
Patienten sowie einer Reduktion des kumulativen Infektionsrisikos beitragen.

Im Rahmen der Zulassungsstudien von Brolicizumab wurden in der Brolicizumab-Gruppe häufiger intraokulare Entzündungen beobachtet (4% in der 6-mg-Brolicizumab-Gruppe im Vergleich zu 1% in der 2-mg-Aflibercept-Gruppe). Diese wurden meistens als mild beschrieben [7, 9]. Die Anzahl der berichteten Vaskulitiden nach Brolicizumab-Injektion stieg jedoch nach der Zulassung des Präparates in den USA deutlich an. Die Inzidenz einer retinalen Vaskulitis mit und ohne Gefäßverschluss beträgt laut Post-Marketing Analysen des Herstellers ([www.brolicizumab.info](http://www.brolicizumab.info), Stand 23.10.20) insgesamt 14,5/10.000 Injektionen.

Es wird vermutet, dass die Brolicizumab-induzierte Vaskulopathie eine Typ-4-Hypersensitivitätsreaktion darstellt, die nicht beim erstmaligen Antigenkon-

takt auftritt, sondern erst verzögert im Verlauf [1, 3, 8]. Die Tatsache, dass die Patientin aber bereits nach der Erstinjektion verstärkt Floater wahrnahm, könnte darauf hindeuten, dass bei ihr möglicherweise Antikörper schon vor der Erstbehandlung vorhanden waren. Dies ist jedoch in unserem Fall nicht zu klären, da sich die Patientin nicht nach der Erstinjektion bei uns vorgestellt hatte und uns Vorbefunde leider nicht vorgelegt werden konnten. Die meisten Fallberichte schildern das Einsetzen der Symptomatik nach ca. 20 bis 30 Tagen [3].

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Patientin in unserer Klinik gab es keine Leitlinie zum Management der Vaskulitis nach einer Brolicizumab-Gabe. Baurnal et al. haben aber zwischenzeitlich eine Orientierungshilfe publiziert, die auf eine individualisierte Behandlung abzielt [2]. Die Autoren fassen zusammen, dass lokale Kortikosteroide allein nur bei einer isolierten intraokularen Reizreaktion ohne Hinweis auf Vaskulitis oder Gefäßverschluss möglicherweise ausreichen können. Bei Persistenz oder Verschlechterung sowie bei Vorliegen einer Vaskulitis sollte die Kortikosteroidtherapie zügig auf die intravitreale und/oder systemische Anwendung ausgeweitet werden. In schweren Fällen mit Gefäßverschluss kann eine Vitrektomie in Erwägung gezogen werden. Bei einer okklusiven Vaskulitis wie bei unserer Patientin haben wir uns – auch auf den Wunsch der Patientin hin – für eine Maximaltherapie, bestehend aus einer Vitrektomie und Implantation eines Dexamethason-Implantats sowie einer systemischen und lokalen Kortikosteroidtherapie, entschieden. Die Kombination aus Dexamethason-Implantat und systemischer Therapie im ausschleichenden Schema erachteten wir als sinnvoll, um die Immunantwort so schnell wie möglich zu supprimieren, damit weitere Schäden vermieden werden konnten. Es gibt aber auch Fallberichte zu okklusiven Vaskulitiden, die rein konservativ behandelt wurden und ebenfalls mit einem Visusanstieg und Abklingen des Reizzustandes im Verlauf einhergingen [12]. Die klinische Erfahrung mit Brolicizumab-assoziierten intraokula-



**Abb. 4** ▲ 2 Monate nach Erstvorstellung. OD: linke Spalte, OS: rechte Spalte. **a, b** Fundusfoto vom OD und OS. OS: langstreckige Gefäßeinscheidung (*schwarzer Pfeilkopf*). **c, d** die OCT-Angiographie verdeutlichte am OS das rarefizierte Kapillarnetz (*gelbe gestrichelte Linie*) superior der fovealen avaskulären Zone (*weißer Stern*). **e, f** In der Mikroperimetrie zeigte sich eine Sensitivitätsminderung an beiden Augen (OD: 5,3 dB, OS: 6,2 dB)

ren Entzündungen und/oder okklusiven Vaskulitiden ist noch sehr limitiert, sodass weitere Untersuchungen abgewartet werden müssen, bevor eine eindeutige Behandlungsempfehlung gegeben werden kann. Die rasche Einleitung der Therapie hat v. a. das Ziel weitere Schäden zu verhindern. Die Schäden, die bei einer okklusiven Vaskulitis im Bereich des Verschlussgebietes entstehen, sind leider in der Regel irreversibel.

Da die Inflammation nach intravitrealer Injektion von Brolicizumab sehr selten ist, aber in dem Fall ein schnelles

Eingreifen erforderlich ist, kommt der Früherkennung eine entscheidende Bedeutung zu. Die Patienten sollten so aufgeklärt werden, dass sie relevante oder anhaltende Symptome (insbesondere [zunehmende] Mouches volantes, Schmerzen, Druckgefühl, Lichtempfindlichkeit, Visusminderung) nach intravitrealer Injektion umgehend melden, um ein rechtzeitiges Eingreifen zu erleichtern. Patienten, bei denen eine intraokulare Inflammation diagnostiziert wurde, sollten auf das Vorliegen einer begleitenden retinalen Vaskulitis und/oder eines re-

tinalen vaskulären Verschlussereignisses untersucht werden. Die klinische Untersuchung kann durch multimodale bildgebende Verfahren ergänzt werden. Bei dem Verdacht auf eine Inflammation sollte die laufende Brolicizumab-Behandlung in jedem Falle ausgesetzt werden [2, 3]. Der Untersuchung des Fundus des Patienten in Mydriasis vor Verabreichung der Injektion kommt daher eine hohe Bedeutung zu.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer (okklusiven) Vaskulitis bei Brolicizumab sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer zeitgleichen beidseitigen Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Ein denkbarer Ansatz wäre, zunächst nur ein Auge mit Brolicizumab zu behandeln und das Partnerauge erst im Verlauf, wenn keine Nebenwirkungen auftreten.

### Fazit für die Praxis

- Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Brolicizumab-Injektionen ist insgesamt sehr selten. Patienten sollten aber über eine Vaskulitis und die damit einhergehenden Symptome aufgeklärt werden.
- Vorboten einer Inflammation nach Brolicizumab-Injektionen können unspezifisch sein und sich erst Wochen nach der Injektion entwickeln. Insbesondere (zunehmende) Mouches volantes, Schmerzen, Druckgefühl, Lichtempfindlichkeit und Visusminderung sind verdächtig.
- Im Falle des Auftretens einer Inflammation besteht die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose, eines sofortigen und rechtzeitigen Eingreifens, einer intensiven Behandlung und Überwachung, um das Risiko eines Fortschreitens dieses Ereignisses zu minimieren.
- Eine Untersuchung des Fundus der Patienten in Mydriasis vor Verabreichung einer intravitrealen Injektion ist entscheidend, um eine bestehende intraokulare Inflammation auszuschließen. Unser Fall zeigt eindrücklich, dass bereits bei bestehendem Verdacht auf eine Inflammation keinesfalls eine weitere Injektion verabreicht werden sollte.

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med.  
R. Khoramnia, F.E.B.O.**  
Universitäts-Augenklinik  
Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400,  
69120 Heidelberg,  
Deutschland  
ramin.khoramnia@  
med.uni-heidelberg.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** An der Universitäts-Augenklinik Heidelberg werden mit den Firmen Novartis, Bayer, Chengdu Kanghong, Roche und Alimera Studien durchgeführt. C.S. Mayer erhält von den Firmen Novartis, Bayer, Alimera und Allergan Unterstützung für Reisekosten und Vorträge. G.U. Auffarth und R. Khoramnia erhalten von den Firmen Novartis, Bayer, Allergan, Roche, und Alimera Unterstützung für Reisekosten und Vorträge. L.J. Kessler und H.S. Son geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Von der Patientin liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Verwendung aller Patientendaten einschließlich Bild- und Videomaterial zu wissenschaftlichen Zwecken und Publikationen vor. Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Angerer MPM, Neuburger M, Hille K et al (2020) Vaso-occlusive retinitis following intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmologe*. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01253-9>

- Baumal CR, Bodaghi B, Singer M et al (2020) Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and/or vascular occlusion after brolocizumab treatment. *Ophthalmol Retina*. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.09.020>
- Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L et al (2020) Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab. *Ophthalmology* 127:1345–1359
- Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G et al (2020) Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye—evaluating the 0.2 mg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect* 10:32
- Celik N, Khoramnia R, Auffarth GU et al (2020) Complications of dexamethasone implants: risk factors, prevention, and clinical management. *Int J Ophthalmol* 13:1612–1620
- Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al (2020) HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127:72–84
- Dugel PU, Singh RP, Koh A et al (2020) HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolocizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 128(1):89–99
- Haug SJ, Hien DL, Uludag G et al (2020) Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolocizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep* 18:100680
- Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ et al (2020) Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brolocizumab: review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.011>
- Nguyen QD, Das A, Do DV et al (2020) Brolocizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 127:963–976
- Weber LF, Marx S, Auffarth GU et al (2019) Injectable 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 9:3
- Witkin AJ, Hahn P, Murray TG et al (2020) Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolocizumab. *J Vitreoretin Dis* 4:269–279

## Terminankündigung

### 2022

AAD 2022 hybrid

Düsseldorf, 16.03. – 19.03.2022  
<https://aad-kongress.de/>

Jahrestagung der Bielschowsky-Gesellschaft 2022

Freiburg i.B., 13.05. – 14.05.2022  
<http://www.bg2022.de/>

DOG 2022

Berlin, 29.09. – 02.10.2022  
<https://dog-kongress.de/>

### 2023

AAD 2023

Düsseldorf, 21.03. – 25.03.2023  
<https://aad-kongress.de/>

DOG 2023

Berlin, 28.09. – 01.10.2023  
<https://dog-kongress.de/>

### 2024

AAD 2024

Düsseldorf, 12.03. – 16.03.2024  
<https://aad-kongress.de/>

DOG 2024

Berlin, 10.10. – 13.10.2024  
<https://dog-kongress.de/>