

Organisationsmodell intravitrealer Behandlungen

Carlo Cagini

1. Krankenhaus Perugia / Abteilung für Medizin und Chirurgie
Universität Perugia

Abstract

Mit dem Anstieg des Durchschnittsalters der Weltbevölkerung hat die Inzidenz von Erkrankungen der Netzhaut und der Makula, die eine IVT (intravitreale Therapie) erfordern, zugenommen und wird in naher Zukunft weiter zunehmen. In den verschiedenen Ländern der Welt gelten unterschiedliche Vorschriften für die Verabreichung von IVT und damit auch für die möglichen Verabreichungsbedingungen. In Italien wurde die Verabreichung durch die begrenzte Verfügbarkeit von Operationssälen eingeschränkt, da dies nur dort zugelassen war. Die Covid-19-Pandemie hat zu einer weiteren Verringerung der Verfügbarkeit von intravitrealen Injektionen im Operationssaal geführt, was das Problem weiter verschärfte. Um dieser therapeutischen Anforderung gerecht zu werden, haben wir daher in der Augenklinik des Krankenhauses von Perugia eine der ersten chirurgischen Kliniken in Italien für die Verabreichung von IVT-Therapien eingerichtet, die in der Lage ist, mehr als 5.000 Behandlungen pro Jahr durchzuführen. Dies ermöglicht es uns, mit Hilfe eines mobilen Laminar Air Flow Gerätes ein Sicherheitsniveau zu gewährleisten, das dem des Operationssaals in nichts nachsteht, den Zugang zur Behandlung zu verbessern und die Wartezeit während des gesamten Behandlungsverlaufs zu reduzieren.

Text

Intravitreale Injektionen stellen den Goldstandard in der Behandlung zahlreicher Krankheiten dar, von denen die häufigsten die exsudative altersbedingte Makuladegeneration und das Makulaödem infolge der diabetischen Retinopathie und der Venenthrombose sind: Sie stellen eine echte Revolution in der Augenheilkunde dar, da sie die Behandlung von Krankheiten ermöglichen, die in der Vergangenheit nicht wirksam behandelt werden konnten. Die intravitreale Verabreichung von Arzneimitteln zeichnet sich durch ein ausgezeichnetes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aus,

da sie hohe intraokulare Konzentrationen gewährleistet und systemische Wirkungen auf ein Minimum reduziert. Aus diesen Gründen hat die Zahl der intravitrealen Behandlungen in den letzten Jahren stetig zugenommen und stellt heute den am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriff in der Augenheilkunde dar. Darüber hinaus wird erwartet, dass ihre Zahl in naher Zukunft aufgrund der Einführung neuer therapeutischer Indikationen und neuer Medikamente, die die Behandlung von derzeit noch selten oder mit anderen Modalitäten behandelten Pathologien ermöglichen, weiter steigen wird.

Der Anstieg der Zahl der Injektionen war eine Herausforderung für unsere Einrichtungen, da wir gezwungen waren, eine tiefgreifende Umstrukturierung vorzunehmen und spezielle Dienste für die Diagnose und Behandlung dieser Pathologien einzurichten; dies hat zu zahlreichen Schwierigkeiten geführt, da die Zahl der zu behandelnden Patienten sehr hoch ist, eine angemessene Nachsorge für alle Patienten erforderlich ist und nur begrenzt Operationssäle zur Verfügung stehen, in denen die Injektionsbehandlung durchgeführt werden kann.

Diese Probleme wurden in der Augenklinik des Krankenhauses von Perugia angegangen, indem man versucht hat, den Patientenweg zu optimieren, der sich in zwei Phasen unterteilen lässt: die Aufnahme der Patienten – Aufnahme, Diagnose und Planung der intravitrealen Injektionen – und die intravitreale Behandlung, die in einem speziellen Operationssaal durchgeführt wird. Dieses Ergebnis war möglich dank der Kooperation zwischen der Augenklinik, der Unternehmensleitung unter der Leitung von Dr. Giuseppe De Filippis, der medizinischen Direktion unter der Leitung von Dr. Arturo Pasqualucci und der ärztlichen Direktion. Die Patienten werden beim ersten Kontakt betreut, wenn der Patient im Service Retina Medica untersucht wird und die aktuelle Pathologie



und das richtige Behandlungsschema festgelegt wird, das gemäß den von der Region Umbrien aufgestellten Richtlinien gewählt wird. Der Patient wird über die therapeutischen Möglichkeiten informiert, die ambulante Akte wird erstellt und die Einwilligung nach Aufklärung erteilt; das Personal meldet dann den Namen dem Einheitlichen Reservierungszentrum (CUP), das für die Kontaktaufnahme mit dem Patienten verantwortlich ist und den Verlauf der Behandlung und die anschließenden Nachuntersuchungen in angemessenen Zeitabständen organisiert. Aufgrund der hohen Inzidenz von Rückfällen, die bei dieser Art von Pathologie beobachtet werden, werden die Patienten ab der ersten Diagnose mindestens zwei Jahre lang überwacht, und alle Kontrollen und nachfolgenden Behandlungen werden vom CUP auf Anweisung der behandelnden Ärzte durchgeführt.

Diese Organisation hat zu einer sehr hohen Effizienz des Dienstes und zu einer deutlichen Verringerung der Probleme geführt, die mit Kommunikationsschwierigkeiten zwischen Patienten und medizinischem Personal der Einrichtung, dem Nichterscheinen von Patienten zu Nachuntersuchungen oder Behandlungen, Fehlern bei der Erstellung von Operationslisten und der Nichtverwendung der für die Behandlung vorbereiteten Medikamente zusammenhängen.

Die zweite Stärke dieses Behandlungspfads ist die chirurgische Klinik, die speziell für intravitreale Behandlungen eingerichtet wurde.

Diese Lösung entstand im Frühjahr 2023 aus der Notwendigkeit heraus, die Behandlung in einem angemessenen Zeitrahmen zu gewährleisten: In der Augenklinik von Perugia ist die Zahl der betreuten Patienten stetig gestiegen, und derzeit werden jährlich mehr als 5.000 intravitreale Behandlungen durchgeführt, die, wenn sie in normalen Operationssälen durchgeführt werden, ein großes Problem darstellen, da sie wichtigen Platz und Ressourcen wegnehmen, die für komplexere chirurgische Tätigkeiten verwendet werden könnten. Die Möglichkeit, diese Behandlungen außerhalb der Operationssäle in speziell ausgestatteten Kliniken durchzuführen, ist daher eine wichtige Perspektive.

In Italien gibt es im Rahmen des Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) gemäß dem Ministerialdekret vom 30. Juni 2004 und vom 27. Februar 2017 weder Angaben zum chirurgischen Setting der intravitrealen Injektion, d. h. spezifische Beatmungsanforderungen für die intravitreale Injektion, noch gibt es Hinweise auf eine erhöhte Infektionsrate im Zusammenhang mit einem reduzierten Luftaustausch. Die intravitreale Injektion gilt als unbedeutender Eingriff und größere Komplikationen wie Endophthalmitis sind ein sehr seltenes Ereignis. Die Leitlinien der Italienischen Ophthalmologischen Gesellschaft (SOI) empfahlen bereits 2007, dass IVTs in einem Operationssaal durchgeführt werden sollten, um die Möglichkeit einer Endophthalmitis zu minimieren. Sie fügen jedoch hinzu, dass durch die Einführung geeigneter Technologien zur Verringerung der Anzahl von Bakterien und Partikeln im Operationsbereich (Luftaustausch größer als 12) ophthalmologische Eingriffsräume für die Durchführung intravitrealer Injektionen geeignet sind. Darüber hinaus ist vorgeschrieben, dass die Einrichtung mit einem horizontalen Laminar Air Flow mit HEPA-Filter H14 ausgestattet sein muss, der eine maximale Partikelanzahl für den kritischen Bereich von 3520 Partikel /m³ mit einem Durchmesser von 0,5 Mikron aufweist, was der ISO-Klasse 5 (ISO 14644-1) oder analog 1A OP Luft Qualität entspricht, und dass eine bestimmte Anzahl von Patienten in angemessenen Abständen behandelt werden sollte. Nach den Leitlinien der Italienischen Vereinigung der Augenärzte (AIMO) (Oktober 2023) kann die Behandlung in einer chirurgischen Klinik für intravitreale Therapien durchgeführt werden, die bestimmte Merkmale in Bezug auf Größe, Beleuchtung, Sauberkeit und Vorhandensein aller Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation mit einem automatischen Defibrillator in der Nähe erfüllen muss. Um die aseptischen Bedingungen im chirurgischen Bereich zu verbessern, kann eine Maschine, die eine fokussierte laminare Strömung erzeugt,

während der Operation in der Nähe des Kopfes des Patienten platziert werden. Der Laminarstrom muss ein der ISO5 entsprechendes Maß an Aseptik gewährleisten und mit Rückverfolgbarkeitssystemen ausgestattet sein. Schließlich muss der Patient die chirurgische Klinik mit Schuhen und einer Kappe betreten, der Arzt muss für jedes Verfahren seine Hände mindestens 3 Minuten lang waschen und desinfizieren und sterile Handschuhe für die Augenmikrochirurgie tragen, die nach jeder Operation gewechselt werden müssen, der Arzt muss einen geeigneten OP-Kittel und eine Maske tragen, die Nase und Mund bedeckt, das Medikament muss in sterilen Fertigspritzen oder in einer geeigneten sterilen Verpackung sein, die von der Krankenhausapotheke vorbereitet und geliefert wird.

Unsere chirurgische Ambulanz wurde durch einen Unternehmensbeschluss (Nr. 87168 vom 23.12.2021 „Ambulanz für Augenchirurgie“) eingerichtet und berücksichtigt alle diese Merkmale. Sie ist mit einem Generator für fokussierte laminare Strömung (TOUL Operio) mit einem HEPA14-Filter ausgestattet, der 99,9 % der in der Luft befindlichen Bakterien und Mikroorganismen eliminiert und einen ultra-reinen horizontalen laminaren Luftstrom erzeugt, der auf den Operationstisch und den Operationsbereich gerichtet ist. Der Generator für laminare Strömung hat eine Durchflussmenge von 400 m³/h, wodurch die Mikroorganismen in der gesamten Umgebung, in der er aufgestellt ist, erheblich reduziert werden: Im Laufe der Zeit wird also die gesamte Luft in der Umgebung, in der das Gerät arbeitet, mehrfach gereinigt. Dies bedeutet, dass die Luft in einem Raum von 60 m³ alle 10 Minuten vollständig gefiltert wird. Die Besonderheit dieser modernen Generatoren mit laminarer Strömung besteht darin, einen horizontalen Luftstrom zu erzeugen, der ohne Hindernisse auf die kritischen Bereiche, d. h. auf den Operationsbereich und auf die chirurgischen Instrumente, einwirkt. Im Gegensatz dazu wird die durch die herkömmlichen Belüftungssysteme in Operationssälen gefilterte Luft durch Lüftungsöffnungen an der Decke in den Operationssaal geleitet und trifft auf ihrem vertikalen Weg auf Hindernisse wie die Operationslampen, die Köpfe der Chirurgen und das Mikroskop, die den Luftstrom ablenken und möglicherweise verunreinigen.

Das Gerät Toul Operio für laminare Strömung hat von der Firma Veram die Validierung gemäß der Norm UNI EN ISO 14644 - „Reinräume und zugehörige kontrollierte Umgebungen“ erhalten. In Anbetracht der Tatsache, dass luftgetragene Partikel in der Lage sind, eventuell vorhandene Mikroorganismen zu übertragen, wurde nachgewiesen, dass Partikelwerte, die unter den für das Erreichen der Klasse ISO5

erforderlichen Werten liegen, in Teilen von Umgebungen mit höheren Partikelklassen eingehalten werden.

Um die Wirksamkeit des Toul Operio zu demonstrieren, haben wir einen Partikelzähler verwendet, dessen Sonde auf den Luftstrom gerichtet war, und die Bewertung der Partikelkonzentration in der Luft wurde unter den Bedingungen des OP-Aufbaus und in Abwesenheit von Personal durchgeführt, indem mehrere Proben bei ausgeschaltetem Gerät und bei eingeschaltetem Gerät im Abstand von 30 Sekunden genommen wurden. In unserer chirurgischen Praxis hat sich gezeigt, dass das Toul Operio mit laminarer Strömung in der Lage ist, die ISO5-Norm zu erfüllen und somit die Konzentration von Partikeln zu reduzieren, indem dieser Wert nach einer Minute nach dem Einschalten auf 0 Partikel/m³ gebracht wird. Darüber hinaus wurde das Sicherheitsprofil in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Umweltkontrolle des mikrobiologischen Komplexes unseres Krankenhauses getestet, indem das Wachstum von luftgetragenen Mikroorganismen mittels Plattenkulturen untersucht wurde. Die mikrobiologische Kontrolle der Luft wurde in zwei Schritten durchgeführt: Am ersten Tag wurde die Luft in der Mitte des Raumes und vor der laminaren Strömung in Anwesenheit von 4 Operateuren bewertet, am zweiten Tag wurde die Luft neben der Strömung und am Kopf des Operationsstuhls in Anwesenheit von 2-3 Operateuren untersucht. Die Probenahme wurde vor dem Einschalten der beweglichen laminaren Strömung und nach 10 und 25 Minuten nach Beginn der Strömung durchgeführt. Durch die laminare Strömung des mobilen Laminar Air Flows wurde die Anzahl der Mikroorganismen in der Luft deutlich reduziert, wobei die Werte von Operationssälen mit turbulenter Strömung eingehalten wurden. Die Ergebnisse, die für die vor dem Einschalten der Strömung untersuchten Oberflächen erzielt wurden, entsprachen den erwarteten Werten.

Die Einrichtung des Operationssaals mit einem TOUL Operio mit laminarer Strömung entspricht dem, was in vielen europäischen Ländern bereits üblich ist, in denen das Modell der ambulanten Chirurgie bereits seit einiger Zeit angewendet wird (Deutschland, Frankreich), während in Kanada, den Vereinigten Staaten und Japan IVTs hauptsächlich in der Praxis des Augenarztes durchgeführt werden. In Großbritannien und den Niederlanden werden sie hauptsächlich in einer speziellen Klinik mit hohen Hygienestandards, aber ohne Luftfiltersysteme durchgeführt.

Eine 2019 in 12 Ländern durchgeführte multizentrische Studie untersuchte 96.624 intravitreale Anti-VEGF-Behandlungen, in denen die Inzidenz von postoperativer Endophthalmitis und schwerwiegenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen untersucht wurde. IVTs wurden in 35 % der Fälle in Operationssälen, in 40 % der Fälle in

speziellen Kliniken ohne Luftfiltersystem, in 15 % der Fälle in chirurgischen Kliniken und in 10 % der Fälle in Arztpraxen durchgeführt. Die Analyse der Ergebnisse ergab eine Gesamtrate von 0,02 % für Endophthalmitis, davon 0,017 % bei Patienten, die im Operationssaal behandelt wurden, 0,019 % bei Patienten, die in speziellen Kliniken und chirurgischen Kliniken behandelt wurden, und 0,06 % bei Patienten, die in einer Arztpraxis behandelt wurden. Die Studie zeigte daher, dass das Risiko von Endophthalmitis und systemischen Nebenwirkungen extrem gering ist und dass es keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Pflegeeinstellungen gibt.

Der neue ambulante Weg hat unsere Organisation verbessert, den Patientenkomfort erhöht, aber vor allem hat er es uns ermöglicht, eine große Anzahl von Patienten zu behandeln,

indem wir den Behandlungspfad optimiert und gleichzeitig hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards aufrechterhalten haben. Die Durchführung von intravitrealen Injektionen außerhalb von Operationssälen wurde von vielen Kollegen während der jüngsten COVID-19-Pandemie als notwendig angesehen, um die Durchführung von Behandlungen in einer Zeit zu gewährleisten, in der erhebliche logistische Schwierigkeiten bestanden. Dank einer guten Organisation und einer adäquaten Instrumentierung können wir heute intravitreale Behandlungen in speziellen chirurgischen Kliniken mit den gleichen Garantien wie in Operationssälen durchführen: Dies kann nur als eine bedeutende organisatorische Verbesserung angesehen werden, die uns hilft, die besten Behandlungsstandards für unsere Patienten zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

1. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, Schmidt-Erfurth U; Euretina Board. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-193.
2. Veritti D, Sarao V, Gorni G, Lanzetta P. Anti-VEGF Drugs Dynamics: Relevance for Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 23;14(2):265
3. Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3561-3567.
4. Petri AS, Boysen K, Cehofski LJ, van Dijk EHC, Dysli C, Fuchs J, Mastropasqua R, Subhi Y. Intravitreal Injections with Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: A Practical Approach. *Ophthalmol Ther*. 2020 Mar;9(1):191-203.
5. Leitlinien Intravitreale Medikamenteninjektion (IVOM). <https://www.sedesoi.com/linee-guida-soi/1/>
6. Leitlinien AIMO (italienischer Verband der Ophthalmologen) Intravitreale Injektionen. <https://www.oculistiamo.it/consensi-informati-e-linee-guida/linee-guida.html>
7. Sedeh FB, Scott DAR, Subhi Y, Sørensen TL. Prevalence of neovascular age-related macular degeneration and geographic atrophy in Denmark. *Dan Med J*. 2017 Nov;64(11):A5422.
8. Scarpa G, Urban F, Scarpa M, Formentini S, Beccastrini A. Intravitreal Injections during the COVID-19 Outbreak in Northern Italy: An Innovative Approach for a High Quality and Safe Treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Nov;32(6):3667-3673.
9. Xing L, Dorrepaal SJ, Gale J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada. *Can J Ophthalmol*. 2014 Jun;49(3):261-6.
10. Samia-Aly E, Cassels-Brown A, Morris DS, Stancliffe R, Somner JE. A survey of UK practice patterns in the delivery of intravitreal injections. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015 Jul;35(4):450-4.
11. Veritti D, Sarao V, Chhablani J, Loewenstein A, Lanzetta P; Società Italiana della Retina (SIR) Study Group; Intravitreal Injection Setting Study Group (I2SG). The ideal intravitreal injection setting: office, ambulatory surgery room or operating theatre? A narrative review and international survey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Nov;261(11):3299-3306.
12. Moreto R, Cyrino FV, Jorge R. Use of an ultra-clean air flow for surgical field asepsis when performing intravitreal injections in an ambulatory surgical environment. *Int J Retina Vitreous*. 2020 Nov 19;6(1):57.