

Linee guida ESCRS
per la prevenzione
e il trattamento dell'endofthalmite
secondaria a intervento di cataratta:
dati, dilemmi e conclusioni
2013

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Endofthalmite
Prevenzione e trattamento

Linee guida ESCRS per la prevenzione e il trattamento dell'endoftealmite secondaria a intervento di cataratta: dati, dilemmi e conclusioni

Peter Barry, FRCS, FRCOphth, FRCSI,
Direttore di chirurgia oftalmica
Royal Victoria Eye and Ear and
St Vincent's University Hospital
Dublino, Irlanda

Luis Cordovés, MD
Reperto retina e vitreo
Servizio oftalmologico
Hospital Universitario de Canarias, Spagna

Susanne Gardner, Farmacologa
Specialista in farmacologia oftalmica
e farmacocinetica
Atlanta, Georgia, USA

La presente traduzione è stata revisionata da Prof Roberto Bellucci,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italy

Queste linee guida sono dedicate a Per Montan e colleghi della clinica oftalmologica St. Erik di Stoccolma, Svezia, in quanto pionieri mai citati della profilassi antibiotica intracamerale dell'endoftealmite secondaria a intervento di cataratta.

SOMMARIO

| | | |
|-----|--|----|
| 1. | INTRODUZIONE | 1 |
| 2. | DEFINIZIONE DI ENDOFTALMITE | 1 |
| 3. | FISIOPATOLOGIA DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA | 2 |
| 4. | SPETTRO MICROBIOLOGICO DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA | 2 |
| | Comuni cause di infezione nell'endofthalmite postoperatoria | 2 |
| | Specie microbiche comunemente isolate nell'endofthalmite postoperatoria | 3 |
| | Spettro microbiologico dell'endofthalmite nello studio ESCRS | 3 |
| | Spettro microbiologico dell'endofthalmite: report recenti | 4 |
| | <i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA) e <i>S. epidermidis</i> meticillino-resistente (MRSE) e aumento della resistenza ai comuni antibiotici topici | 5 |
| 5. | INCIDENZA DELL'ENDOFTALMITE SECONDARIA A INTERVENTO DI CATARATTA | 7 |
| | Background storico dei tassi d'incidenza dell'endofthalmite | 8 |
| | Riduzione dell'incidenza dell'endofthalmite dopo l'introduzione della profilassi antibiotica per via intracamerale | 8 |
| 6. | LO STUDIO SULLA VITRECTOMIA PER ENDOFTALMITE (EVS) | 10 |
| 7. | STUDIO ESCRS SULLA PROFILASSI DELL'ENDOFTALMITE SECONDARIA A INTERVENTO DI CATARATTA | 10 |
| 8. | UTILIZZO DELLA CEFUROXIMA INTRACAMERALE COME PROFILASSI DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA | 13 |
| 9. | FATTORI DI RISCHIO PER L'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA IDENTIFICATI NELLO STUDIO ESCRS | 15 |
| 10. | ANTISEPSI PREOPERATORIA | 16 |
| 11. | SALA OPERATORIA | 17 |
| 12. | DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOFTALMITE ACUTA E CRONICA | 18 |
| | Diagnosi | 18 |
| | Test microbiologici | 19 |
| | PCR | 20 |
| | TASS vs. endofthalmite infettiva | 20 |
| | Trattamento dell'endofthalmite acuta postoperatoria | 21 |
| | Endofthalmite cronica saccolare | 24 |
| 13. | ANTIBIOTICI INTRAVITREALI | 26 |
| 14. | TRATTAMENTO ANTIBIOTICO SISTEMICO AGGIUNTIVO | 27 |
| 15. | DILEMMI NELLA PREVENZIONE DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA | 28 |
| | Allergia alla cefuroxima | 28 |
| | Scelta della terapia postoperatoria con collirio | 29 |
| | Scelta dell'iniezione intracamerale, dell'iniezione subcongiuntivale o delle gocce topiche | 30 |
| | APPENDICE I PREPARAZIONE DELLE SOMMINISTRAZIONI INTRAVITREALI | 31 |
| | APPENDICE II FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA (FC/FD): principi fondamentali per comprendere l'azione degli antibiotici all'interno dell'occhio | 33 |
| | RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA | 39 |

1 INTRODUZIONE

L'endofalmitite è una grave complicazione dell'intervento di cataratta che tutti i chirurghi - e i pazienti - si sforzano di evitare. La perdita della vista e la debilitazione che si verificano in un'ampia percentuale dei casi di endofalmitite postoperatoria possono essere gravi e irreversibili. I pazienti più bisognosi dell'intervento sono spesso anche quelli a maggiore rischio (per es. gli anziani). Pur senza sapere esattamente come, quando o perché intervenire con misure profilattiche efficaci, praticamente tutti i chirurghi seguono uno standard di cura a base di antiseptici e antibiotici.

Nonostante la chirurgia della cataratta sia una delle procedure più eseguite al mondo, finora non è stato possibile generare dei dati definitivi in merito alle misure profilattiche più efficaci. Infatti per condurre degli studi clinici sarebbe necessario un numero enorme di pazienti. La prevenzione e l'eliminazione dell'endofalmitite postoperatoria, tuttavia, è un obiettivo costante di ogni chirurgo oftalmico.

La pratica clinica della somministrazione intracamerale diretta con iniezione di cefuroxima alla fine dell'intervento di cataratta, allo scopo di ridurre i tassi d'incidenza dell'endofalmitite, fu adottata per la prima volta da un gruppo di chirurghi svedesi, ai quali dedichiamo l'edizione delle presenti linee guida. Il beneficio clinico di questa misura fu subito palese. Per verificare scientificamente queste ipotesi, la *European Society of Cataract and Refractive Surgeons* ha messo a punto un vasto studio clinico randomizzato per valutare l'iniezione intracamerale da un punto di vista prospettico e randomizzato in 9 Paesi europei. I risultati sono stati pubblicati nel 2007,

dimostrando inequivocabilmente i benefici clinici. Infatti l'incidenza dell'endofalmitite postoperatoria ha evidenziato una riduzione pari a 5 volte nei pazienti che avevano ricevuto un'iniezione intracamerale con 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento di cataratta¹.

Nella scia di questi risultati, un numero crescente di centri ha adottato questo metodo profilattico, con effetti occasionalmente ancor più sorprendenti rispetto a quelli dello stesso studio ESCRS. Allo stesso tempo sono stati indagati i principi scientifici alla base dell'eradicazione microbica negli atipici spazi oculari. I dati e i principi scientifici presentati in questa pubblicazione delle linee guida ESCRS per la prevenzione e il trattamento dell'endofalmitite secondaria a intervento di cataratta sono sostenuti dall'evidenza.

Nelle sezioni da 1 a 15 si prendono in esame gli aspetti eziologici e microbiologici, oltre ai risultati di studi recenti. Inoltre vengono presentate le linee guida per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'endofalmitite postoperatoria. L'Appendice I contiene le istruzioni per la preparazione delle iniezioni intravitreali, mentre l'Appendice II fornisce una panoramica della farmacocinetica/farmacodinamica, vale a dire i principi scientifici che ci aiutano a comprendere il modo per eliminare i batteri all'interno degli atipici spazi oculari. Questi principi fondamentali sostengono il razionale dell'iniezione intracamerale e ci aiutano nella consultazione della letteratura su questo argomento essenziale.

2 DEFINIZIONE DI ENDOFTALMITITE

L'endofalmitite postoperatoria è un'infezione dell'occhio, verosimilmente dovuta ad un processo infiammatorio causato da batteri, funghi o, in rare occasioni, parassiti che penetrano nell'occhio durante la fase perioperatoria. Altre forme di endofalmitite possono essere dovute a cause endogene che portano alla diffusione della setticemia all'interno dell'occhio oppure a lesioni perforanti provocate da oggetti o materiale organico. Tuttavia queste condizioni implicano manifestazioni cliniche e linee guida terapeutiche sostanzialmente diverse dall'endofalmitite secondaria all'intervento di cataratta. L'endofalmitite secondaria a procedure con bozza filtrante per il trattamento del glaucoma comprende a sua volta uno

spettro batterico e linee guida terapeutiche differenti rispetto all'endofalmitite postoperatoria secondaria a intervento di cataratta.

L'endofalmitite esogena può presentarsi in forma acuta e virulenta oppure in forma cronica e tardiva. Queste linee guida sono focalizzate sulla profilassi e il trattamento della forma esogena dell'endofalmitite, dovuta all'intervento di cataratta, in cui l'infezione batterica ha origine dalla contaminazione della ferita e dell'occhio interno in ambiente perioperatorio.

3 FISIOPATOLOGIA DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

La gravità e il decorso clinico dell'endofthalmitis postoperatoria sono correlati alla virulenza e all'inoculo dei batteri infettivi, così come al momento della diagnosi e allo stato immunologico del paziente.

Il processo infettivo passa attraverso una fase iniziale di incubazione (che può non avere alcun segno clinico) della durata di almeno 16-18 ore. In questo periodo di tempo un carico critico di batteri inizia a proliferare superando la barriera emato-acquosa. Tutto questo è seguito dalla comparsa di un essudato fibrinoso e infiltrazione cellulare da parte di granulociti neutrofili. La fase d'incubazione varia in base al tempo di generazione del microbo infettivo (per es.: da 10 minuti per *S. aureus* e *Ps. aeruginosa* ad oltre 5 ore per *Propionibacterium* spp.) e ad altri fattori, come la produzione di tossine batteriche. Con i comuni microrganismi, come *S. epidermidis* (stafilococchi coagulasi-negativi, CNS), possono passare anche 3 giorni prima che l'infiltrazione raggiunga il

suo picco. In seguito l'infezione va incontro ad una fase di accelerazione e, infine, ad una fase distruttiva.

La fase di accelerazione segue l'infezione primaria del segmento posteriore e conduce all'infiammazione della camera anteriore, con una risposta immunitaria da parte di macrofagi e linfociti che iniziano ad infiltrarsi nella cavità vitrea entro un periodo di circa 7 giorni. Entro i 3 giorni successivi all'infezione intraoculare è possibile rilevare gli anticorpi specifici dei patogeni. Questi anticorpi possono condurre all'eliminazione dei microbi mediante l'opsonizzazione e la fagocitosi in circa 10 giorni. Di conseguenza, gli esami di laboratorio possono avere esito negativo anche in presenza di una forte infiammazione all'interno dell'occhio. I mediatori infiammatori, specialmente le citochine, richiamano altri leucociti, che accrescono gli effetti distruttivi, le lesioni retiniche e la proliferazione vitro-retinica.

4 SPETTRO MICROBIOLOGICO DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

I microrganismi infettivi dell'endofthalmitis postoperatoria traggono la loro origine, tra le altre cose, da fattori ambientali, climatici, chirurgici e da specificità dei pazienti. In queste linee guida ci concentreremo sulla profilassi dell'endofthalmitis secondaria all'intervento di cataratta e sui microrganismi più comunemente responsabili di queste infezioni intraoculari.

COMUNI CAUSE DI INFEZIONE NELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

L'eziologia dei microrganismi che infettano l'occhio durante l'intervento di cataratta comprende quanto segue:

- La flora della superficie oculare propria del paziente (Speaker 1991, Bannerman 1997). La maggior parte dei patogeni, durante e addirittura dopo l'intervento chirurgico, può essere attribuita alla flora oculare dello stesso paziente. Anche l'autosomministrazione di un collirio antibiotico topico nel primo periodo postoperatorio e le abitudini personali del paziente hanno la loro importanza in questo periodo critico legato alla cicatrizzazione.
- Infezione dovuta a strumenti chirurgici, tubi o ambiente chirurgico contaminati. In questi casi gli occasionali focolai d'infezione possono suggerire un'epidemia locale (Pathengay 2012). Qui viene descritta una breve panoramica delle misure necessarie per assicurare la sterilità della sala operatoria, della ventilazione e degli strumenti. Tuttavia la materia è troppo ampia per essere trattata in modo esaustivo, perciò invitiamo il lettore a consultare le specifiche linee guida e direttive.

- Complicazioni chirurgiche. Le complicazioni chirurgiche sono un fattore di rischio noto per l'endofthalmitis, infatti i tassi più elevati di questa malattia sono direttamente correlati alle complicazioni. Sebbene l'interno dell'occhio sia protetto, entro certi limiti, da barriere oculari che gli conferiscono un "privilegio immunitario", un imprevisto (come un difetto capsulare intraoperatorio con perdita di vitreo) può fare aumentare il rischio di endofthalmitis anche di 10 volte.
- Cicatrizzazione insufficiente o ritardata. Il ritardo nella cicatrizzazione della ferita aumenta il rischio di infezione. In ambito postoperatorio può verificarsi un afflusso di liquido lacrimale superficiale che può causare la penetrazione della flora superficiale all'interno dell'occhio.
- Pazienti con blefarite e infiammazione o infezione palpebrale preoperatoria. Vale la pena ricordare che i pazienti atopici e quelli con rosacea presentano una flora batterica congiuntivale e palpebrale alterata con una maggiore preponderanza di *Staphylococcus aureus*. Inoltre i pazienti con rosacea presentano un'immunità sistemica cellulo-mediata potenziata nei confronti di *S. aureus*, che può contribuire alla blefarite e cheratite osservate (Miño de Kaspar 2003, Seal 1995). Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento antibiotico appropriato per la blefarite prima dell'intervento di cataratta.

SPECIE MICROBICHE COMUNEMENTE ISOLATE NELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

Nei Paesi occidentali, la maggior parte dei batteri responsabili dell'endofthalmite secondaria all'intervento di cataratta sono di tipo Gram-positivo e hanno una frequenza variabile nelle serie segnalate. Gli effetti sulla vista possono essere gravi, specialmente in caso di infezioni da parte di ceppi streptococcici virulenti che emettono esotossine e batteri Gram-negativi, come *Pseudomonas aeruginosa*, sebbene quest'ultimo sia meno frequente nei Paesi occidentali.

La gravità dell'infezione intraoculare è correlata alla dimensione dell'inoculo e alla virulenza dei batteri, alla risposta immunitaria dell'ospite, alle misure perioperatorie adottate e al momento di insorgenza dell'infezione. Poiché nessuno di questi fattori può essere quantificato con precisione o identificato prima dell'intervento di cataratta, le misure profilattiche devono

fare affidamento ai dati empirici, in modo da ottenere approcci logicamente validi per l'eradicazione dei batteri e la prevenzione dell'infezione.

Le Tabelle 1 e 2 riportano i batteri più comunemente identificati nell'endofthalmite secondaria a intervento di cataratta in molti Paesi occidentali. Tra i microrganismi Gram-positivi possiamo trovare CNS (*S. epidermidis*), *S. aureus* (incluso l'MRSA), streptococchi β -emolitici ed *E. faecalis*; i batteri Gram-negativi comprendono *Haemophilus influenzae* e *Ps. aeruginosa*. Lo spettro è diverso in caso di endofthalmite cronica, con *P. acnes*, difteroidi, CNS (*S. epidermidis*) e funghi come cause più comunemente isolate (Tabella 2). (La maggior parte delle endofthalmiti esogene fungine post-cataratta sono dovute a funghi filamentosi, specialmente l'*Aspergillus* spp). L'eziologia dell'endofthalmite postoperatoria può variare in funzione delle regioni del mondo, come illustrato nella Tabella 6.

Tabella 1. Microrganismi comuni nell'endofthalmite postoperatoria

| Prevalenza (%)* | Specie batterica |
|-----------------|---|
| 33-77% | CNS (stafilococchi coagulasi-negativi) |
| 10-21% | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| 9-19% | BHS (streptococchi β -emolitici), <i>S. pneumoniae</i> , streptococchi δ -emolitici inclusi <i>S. mitis</i> e <i>S. salivarius</i> |
| 6-22% | Batteri Gram-negativi, incluso <i>Ps. aeruginosa</i> |
| Fino all'8% | Funghi (<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp.) |

* La prevalenza comunemente citata può variare secondo le regioni geografiche

Tabella 2. Microrganismi comuni nell'endofthalmite cronica o ritardata (sacculare) postoperatoria

| |
|--------------------------------|
| <i>Propionibacterium acnes</i> |
| <i>Corynebacterium</i> spp. |
| <i>S. epidermidis</i> |
| Funghi |

SPETTRO MICROBIOLOGICO DELL'ENDOFTALMITE NELLO STUDIO ESCRS

I microrganismi identificati nei 4 gruppi sperimentali dello studio ESCRS sono riportati nella Tabella 3. Conformemente alla maggior parte dei referti, i batteri Gram-positivi sono predominanti e sono presenti stafilococchi coagulasi-negativi (CNS), streptococchi e altri tipi di stafilococchi. In particolare, nel Gruppo A, il gruppo senza cefuroxima intracamerale (sottoposto a trattamento esclusivamente con iodopovidone

standard preoperatorio e gocce di levofloxacina a partire dal giorno successivo all'operazione), è stata osservata un'incidenza relativamente alta di *Streptococcus* spp. Questi ceppi sono spesso virulenti, producono esotossine e sono associati ad una compromissione del visus; rappresentano un importante gruppo di patogeni da prendere in considerazione nella scelta del regime antibiotico profilattico. (Tra i casi dello studio ESCRS non è stato identificato alcun organismo Gram-negativo).

Tabella 3. Batteri isolati nei gruppi sperimentali dello studio ESCRS¹

| | |
|---|--|
| <p>Gruppo A Collirio placebo x 5* Nessuna iniezione intracamerale</p> <p>2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus suis</i> 1 <i>Streptococcus mitis</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Propionibacterium acnes</i> 3 <i>Staphylococcus epidermidis</i>[†] 1 <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p>[†]Un soggetto rimosso per analisi per protocollo</p> | <p>Gruppo B Collirio placebo x 5* Iniezione intracamerale di cefuroxima</p> <p>2 <i>Staphylococcus epidermidis</i></p> |
| <p>Gruppo C Gocce di levofloxacina 0,5% x 5* Nessuna iniezione intracamerale</p> <p>1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus sanguinis</i> 1 <i>Streptococcus oralis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i> 2 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus hominis/haemolyticus</i></p> | <p>Gruppo D Gocce di levofloxacina 0,5% x 5* Iniezione intracamerale di cefuroxima</p> <p>1 <i>Staphylococcus warneri</i></p> |

* Una goccia 1 ora prima dell'intervento, 1 goccia mezzora prima dell'intervento, 1 goccia subito dopo l'operazione, 1 goccia 5 minuti dopo e 1 goccia dopo altri 5 minuti. Tutti i gruppi hanno ricevuto iodopovidone 5% (Betadine) prima dell'intervento e sono stati trattati con collirio a base di levofloxacina 0,5% (4 volte al giorno) dal 1° al 6° giorno successivo all'intervento.

SPETTRO MICROBIOLOGICO DELL'ENDOFTALMITE: REPORT RECENTI

I microrganismi più comunemente identificati nell'endofthalmitis postoperatoria possono variare a seconda delle regioni geografiche, come spiegato di seguito. Tuttavia un recente report dalla California settentrionale² offre un'interessante comparazione con lo studio ESCRS (che è stato condotto in Europa), in termini di eziologia batterica e altri risultati. La Tabella 4 mostra la predominanza di *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp., con tassi di incidenza comparabili nei due studi.

In Svezia, dove la cefuroxima intracamerale è stata usata estensivamente, il registro nazionale della cataratta esegue rilevazioni di routine dello spettro di microrganismi isolati nei casi di endofthalmitis postoperatoria. Il recente report di Friling e colleghi³ presenta i risultati di una ricerca della durata di 6 anni (Tabella 5).

Secondo tale ricerca, l'uso routinario della cefuroxima intracamerale potrebbe avere causato un'alterazione nella preponderanza delle specie isolate nei casi di endofthalmitis, come riportato nella grande serie svedese. Una variazione della preponderanza può alterare la manifestazione clinica e richiedere degli aggiustamenti terapeutici. L'analisi accurata di questi dati dimostra che l'incidenza assoluta delle infezioni da enterococco non è aumentata negli ultimi anni, ma ha subito un incremento solo in proporzione ai tassi di infezione relativamente ridotti da CNS e altri organismi più comuni.

Tabella 4. Comparazione dei microrganismi isolati negli studi ESCRS e Shorstein

| | ESCRS ¹ | SHORSTEIN et al. ² |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Stafilococco | | |
| Antibiotico intracamerale (IC) | 3/8000 | 0/3653 |
| NESSUN antibiotico IC | 8/8000 | 5/3653 |
| Streptococco | | |
| Antibiotico IC | 0/8000 | 0/3653 |
| NESSUN antibiotico IC | 8/8000 | 5/3653 |

Tabella 5. Microrganismi identificati in isolati di endofthalmitis (studio nazionale svedese)

| Specie | (n) | (%) |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| Enterococchi | 42 | 31% |
| CNS | 35 | 26% |
| Altri streptococchi | 9 | 7% |
| Altri Gram-positivi | 8 | 6% |
| Specie di <i>Pseudomonas</i> | 10 | 7% |
| Specie di enterobatteri | 7 | 5% |
| Altri Gram-negativi | 2 | 1% |
| Coltura +, nessuna specie riportata | 2 | 1% |
| Nessuna crescita | 17 | 13% |
| Coltura non eseguita | 3 | 2% |
| Totale | 135 | 100% |

Adattamento da Friling et al. 2013

SPETTRO MICROBIOLOGICO DELL'ENDOFTALMITE IN DIVERSE REGIONI

Lo spettro microbiologico dell'endofthalmite post-cataratta presenta ampie varianti geografiche, come dimostrato dalle serie riportate nella Tabella 6. In paesi come l'India e la Cina la percentuale di casi dovuti a microrganismi Gram-negativi e

micosi può essere molto superiore (Anand 2000) che non in Europa e USA, mentre in Europa si riscontra un'incidenza più alta di infezioni da streptococchi rispetto agli USA. (La minore incidenza di infezioni da streptococchi osservata nello studio EVS potrebbe essere dovuta al fatto che molti dei casi più gravi sono stati esclusi, come discusso di seguito.)

Tabella 6. Eziologia (%) dell'endofthalmite postoperatoria in diverse regioni

| MICROBI | EVS ¹ | UK ² | OLANDA ³ | INDIA ⁴ | INDIA ⁵ | CINA ⁶ |
|---------------------------|------------------|-----------------|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| GRAM-POSITIVI | | 93,4 | | | 53,1 | 73,9 |
| CNS | 70 | 62,3 | 53,6 | 18,6 | 33,3 | 45,5 |
| <i>S. AUREUS</i> | 10 | 4,9 | 12 | 11,4 | | 12,4 |
| <i>STREPTOCOCCUS SPP.</i> | 9 | 19,6 | 19 | 2,9 | 10,3 | 6,2 |
| <i>ENTEROCOCCUS SPP.</i> | 2 | 3,3 | 1,8 | 1,4 | | 7,2 |
| ALTRI GRAM-POSITIVI | 3 | 3,3 | 5,2 | 10 | | 2,6 |
| GRAM-NEGATIVI | 6 | 6,6 | 6 | 42 | 26,2 | 13,4 |
| FUNGHI | - | - | - | 7,1 | 16,7 | 12,7 |

Nota: si sono prodotte colture polimicrobiche non identificate separatamente.

1 Adattato da Han et al. 1996.

2 Adattato da Mollan et al. 2007.

3 Adattato da Pijl et al. 2010.

4 Adattato da Jambulingam et al. 2010.

5 Adattato da Kunimoto et al. 1999. I Gram-positivi includono il 46,8% di cocchi e il 6,3% di bacilli.

CNS specificato come *S. epidermidis*. *Ps. aeruginosa* era responsabile del 19,8% dei batteri Gram-negativi.

6 Adattato da Sheng et al. 2011.

S. AUREUS METICILLINO-RESISTENTE (MRSA) E S. EPIDERMIDIS METICILLINO-RESISTENTE (MRSE) E AUMENTO DELLA RESISTENZA AI COMUNI ANTIBIOTICI TOPICI

La questione della potenziale infezione da MRSA e MRSE sta ricevendo sempre più attenzione, in quanto questi ceppi resistenti stanno comparando in isolati di endofthalmite in tutto il mondo. Nel 2010, Major e i colleghi del Bascom Palmer Eye Institute, negli USA, avevano segnalato la rilevazione di MRSA nel 41% dei 32 casi di endofthalmite causata da *Staphylococcus aureus* (dopo interventi chirurgici oftalmici di vario tipo) in una serie retrospettiva che andava dal 1° gennaio 1995 al 1° gennaio 2008. È interessante notare che gli isolati di MRSA presentavano un tasso di resistenza del 62% ai fluorochinoloni di quarta generazione quali la moxifloxacina e la gatifloxacina (Fig. 1, Major et al., AJO 2010). In questa serie, come nel report Ocular TRUST, l'MRSA risultava altamente suscettibile al trimetoprim, ma scarsamente suscettibile ai fluochinoloni e ad altri agenti. Nell'Ocular TRUST solo il 15% degli isolati di MRSA risultavano suscettibili ai fluorochinoloni testati.

L'incidenza osservata di MRSA/MRSE nelle infezioni oculari varia a seconda delle regioni geografiche e un certo numero di report recenti provenienti dall'Asia indica percentuali

relativamente alte in campioni congiuntivali. Il lettore è invitato a mantenere la massima vigilanza verso le tendenze locali in materia di suscettibilità/resistenza dei batteri. La seguente mappa illustra le percentuali degli isolati di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente individuati nei Paesi europei partecipanti. (Nota: i tassi di resistenza illustrati possono avere subito variazioni o aumenti durante lo studio ESCRS in funzione delle misure adottate per il controllo delle infezioni).

Tuttavia nello studio ESCRS non si è verificato alcun caso di endofthalmite da MRSA (i pazienti ad alto rischio, come quelli nelle case di riposo, sono stati esclusi dallo studio)⁴. Vale la pena notare che tutti gli isolati di streptococchi erano resistenti alla gentamicina, una caratteristica in linea con la scarsa attività di questo agente contro *Streptococcus spp.* Nello studio di Shorstein e colleghi² è stato identificato un solo caso di MRSA, verificatosi nel 2008 in un paziente che non aveva ricevuto alcun antibiotico intracamerale ma era stato trattato con gocce di tobramicina in fase postoperatoria.

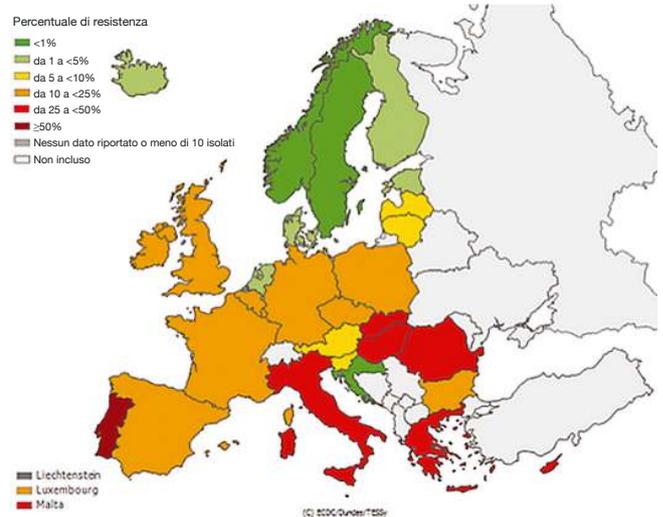
Nello studio ESCRS sono stati isolati 3 ceppi di *S. epidermidis* che sono stati considerati resistenti all'oxacillina (resistenza definita con MCI di 0,75 e 1 mcg/ml). Due di questi ceppi sono stati classificati come resistenti alla cefuroxima (con MCI di 1,5 e 3 mcg/ml; tuttavia i breakpoint BSAC e DIN erano ≤4 mcg/ml, mentre il breakpoint CLSI era ≤8 mcg/ml).

Questi report sottolineano la necessità di test relativi alla sensibilità locale e della comprensione dei principi farmacocinetici/farmacodinamici relativi all'eradicazione batterica, come descritto nell'Appendice II di queste linee guida. In Europa le misure per contrastare l'infezione da MRSA possono comprendere lo screening dei pazienti a rischio, come i pazienti ospedalizzati o cronici. Molti pazienti esterni, invece, non sono sottoposti ad alcun tipo di screening per l'MRSA.

L'attuale farmaco di scelta per il trattamento delle infezioni da MRSA/MRSE è la vancomicina, anche se il suo impiego profilattico è sconsigliato in quanto dovrebbe essere riservata al trattamento. Tuttavia nel caso di pazienti noti per essere portatori di MRSA, e da sottoporre a intervento di cataratta, la vancomicina intracamerale, che è usata in alcuni centri, sembra essere giustificata. Pur non essendo indicati nel trattamento di MRSA/MRSE, alte concentrazioni di cefuroxima e fluorochinoloni potrebbero risultare efficaci contro i ceppi non classificati come sensibili secondo le definizioni standard di laboratorio, nonostante non esista alcuna indicazione in

merito. (V. Appendice II per ulteriori dettagli sui profili time-kill per l'eradicazione batterica.) L'antisepsi della superficie oculare preoperatoria con iodopovidone (o clorexidina) è un elemento essenziale della profilassi, come illustrato di seguito. Lo iodopovidone non presenta alcuna efficacia contro l'MRSA/MRSE, a dispetto delle variazioni delle curve tempo/concentrazione/kill riportate.

Figura 1.



Percentuale di isolati di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) in Europa nel 2011. Tratto dal database ECDC

5 INCIDENZA DELL'ENDOFTALMITE SECONDARIA A INTERVENTO DI CATARATTA

Al giorno d'oggi l'incidenza dell'endofthalmite è diminuita considerevolmente nei Paesi in cui l'iniezione intracamerale è stata adottata come metodo di routine per la profilassi successiva all'intervento di cataratta. Dopo i risultati dello studio ESCRS, nel 2007, e i report iniziali provenienti dalla Svezia, la maggior parte dei centri ha iniziato ad utilizzare la cefuroxima intracamerale.

La Tabella 7 mostra la notevole riduzione degli ultimi anni dei casi di endofthalmite postoperatoria segnalati, che passano

dallo 0,3% - 1,2% *prima* dell'introduzione della cefuroxima intracamerale allo 0,014 - 0,08% dopo l'introduzione della cefuroxima alla fine dell'intervento (una riduzione di circa 7-28 volte dell'incidenza dell'endofthalmite postoperatoria).

Nella Tabella 8 sono riportati anche i risultati di tre serie relative all'iniezione intracamerale di cefazolina al termine dell'intervento di cataratta.

Tabella 7. Incidenza rilevata (% , numero di pazienti) dell'endofthalmite postoperatoria con/ senza uso di cefuroxima intracamerale (IC)

| CON CEFUROXIMA IC | SENZA CEFUROXIMA IC | PAESE | RIFERIMENTO (numero di pazienti) |
|------------------------------|---------------------------|----------------------|---|
| 0,048 | 0,35 ^a | Svezia | Lundstrom, ⁵ 2007 - (225.000) |
| 0,05 | 0,35 | 9 Paesi ^b | Studio ESCRS, ¹ 2007 - (16.000) |
| 0,044 (2289) ^c | 1,238 (2826) ^c | Francia | Barreau, ⁶ 2012 - (5115 in totale) ^c |
| 0,08 (3971) ^d | 0,55 (4219) ^d | Sud Africa | Van der Merwe, ⁷ 2012 (8190 in totale) ^d |
| 0,014 ^e | 0,31 ^f | Stati Uniti | Shorstein, ² 2013 (16.264) ^{e,f} |
| 0,043 (7057) ^g | 0,59 (6595) ^g | Spagna | García-Sáenz, ⁸ 2010 - (13.652 in totale) ^g |
| 0,039 (12.868) ^h | 0,59 (6595) ^h | Spagna | Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19.463) ^h |
| 0,027 (455.054) ⁱ | 0,39 ⁱ | Svezia | Friling, ³ 2013 (464.996) |

a. Nel sottogruppo di 11.000 pazienti senza cefuroxima intracamerale.

b. I Paesi comprendevano Austria, Belgio, Germania, Italia, Polonia, Portogallo, Spagna, Turchia, Regno Unito.

c. Dopo l'uso di cefuroxima IC, 2006-2008, in 2289 pazienti; prima dell'uso di cefuroxima IC, 2003-2006, in 2826 pazienti.

d. Dopo l'uso di cefuroxima IC, 2006-2009, in 3971 pazienti; prima dell'uso di cefuroxima IC, 2003-2006, in 4219 pazienti.

e. Incidenza relativa al periodo di impiego della cefuroxima IC in tutti i pazienti (a meno di una sospetta allergia e conseguente sostituzione con moxifloxacinina IC o vancomicina IC).

f. Incidenza precedente l'uso della cefuroxima IC.

g. Dopo l'uso di cefuroxima IC, 2005-2008, in 7057 pazienti; prima dell'uso di cefuroxima IC, 1999-2005, in 6595 pazienti.

h. Incidenza dal 1999 all'ottobre 2005, prima dell'uso della cefuroxima IC e dall'ottobre 2005 al 2012, dopo l'inizio della cefuroxima IC. Questa serie amplia la base di pazienti di García-Sáenz 2010.

i. 1 mg di cefuroxima usato in 455.054 casi (0,026%); 0,2 mg di moxifloxacinina usata in 6897 casi (0,029%); combinazione di 1 mg di cefuroxima e 100 µg di ampicillina in circa il 4% dei casi.

Tabella 8. Incidenza rilevata (% , numero di pazienti) dell'endofthalmite postoperatoria con/senza uso di cefazolina intracamerale

| CON CEFAZOLINA IC | SENZA CEFAZOLINA IC | PAESE | RIFERIMENTO (numero di pazienti) |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------|----------------------------------|
| 0,01 (20.638) ^a | 0,064 (29.539) ^a | Singapore | Tan, 2012 (50.177) |
| 0,05 (13.305) ^b | 0,63 (11.696) ^b | Spagna | Romero-Aroca, 2012 (25.001) |
| 0,047 (12.649) ^c | 0,422 (5930) ^c | Spagna | Garat 2009 (18.579) |

a. Cefazolina e altri agenti subcongiuntivali somministrati alla fine dell'intervento, da luglio 1999 a giugno 2006. La cefazolina è stata somministrata come iniezione intracamerale da luglio 2006 al 30 giugno 2010.

b. Nessuna somministrazione di cefazolina intracamerale da gennaio 1996 a dicembre 2002. Da gennaio 2003 a dicembre 2009 i pazienti hanno ricevuto 1 mg di cefazolina intracamerale alla fine dell'intervento.

c. Nessuna somministrazione di cefazolina intracamerale da gennaio 2002 a dicembre 2003. Da gennaio 2004 a dicembre 2007 i pazienti hanno ricevuto 2,5 mg di cefazolina intracamerale alla fine dell'intervento.

BACKGROUND STORICO DEI TASSI D'INCIDENZA DELL'ENDOFTALMITE

I tassi d'incidenza dell'endofthalmite osservati hanno subito delle fluttuazioni negli ultimi 50 anni. A questo si aggiungono i progressi delle tecniche chirurgiche, come l'estrazione intracapsulare della cataratta (ICCE) con sutura, l'estrazione extracapsulare della cataratta (ECCE) con impianto di lente intraoculare (IOL) e suture, facoemulsificazione, inizialmente con allargamento dell'incisione per accogliere una IOL rigida, quindi facoemulsificazione con piccola incisione per IOL. Anche l'utilizzo e il miglioramento dei microscopi chirurgici hanno contribuito in modo sostanziale alla qualità complessiva della procedura chirurgica.

Agli inizi del XX secolo l'incidenza dell'endofthalmite secondaria a intervento di cataratta era piuttosto elevata (circa il 10%). L'avvento dell'ECCE, con l'uso di un'incisione sclerale o limbare, insieme ad un miglioramento dell'igiene, ha contribuito a ridurre questo tasso di infezione (c. 1970-1990) fino a circa lo 0,12% in Europa e lo 0,072% negli Stati Uniti. I tassi di endofthalmite osservati variano notevolmente nella decade tra il 1990 e il 2000, con un aumento effettivo a seguito dell'introduzione della facoemulsificazione e l'incisione in cornea chiara (CCI), con alcuni studi retrospettivi che indicano tassi dello 0,3 - 0,5%.

Negli anni recenti vi sono state alcune controversie sui tassi di endofthalmite in alcuni centri chirurgici statunitensi che dichiaravano tassi d'incidenza altrettanto bassi di quelli ottenuti nei centri europei che impiegavano l'iniezione intracamerale. Probabilmente ciò era dovuto all'utilizzo più aggressivo di colliri

antibiotici perioperatori al posto dell'iniezione intracamerale. Tuttavia questi report riguardavano serie o centri individuali, erano retrospettivi e non si basavano su una popolazione. Un'analisi dell'endofthalmite postoperatoria tratta dal database Medicare del 2003-2004 mostra che l'incidenza poteva variare in modo sostanziale tra i singoli stati e sulla base della frequenza di interventi per chirurgo (Keay 2012).

Nel recente report² statunitense, il tasso "base" nella regione della California settentrionale, prima del ricorso agli antibiotici intracamerale, è risultato simile al tasso riscontrato nel Gruppo A di controllo dello studio ESCRS (quasi lo 0,35%), suggerendo quindi che questa cifra può essere la più vicina al tasso "base" reale. Questi due studi sono in linea anche con il report svedese⁵ in cui i tassi base dell'endofthalmite postoperatoria sono risultati molto simili (0,31%, Shorstein; 0,35%, Gruppo A dello studio ESCRS; 0,35%, Lundstrom, sottogruppo senza cefuroxima IC). Le Tabelle 7 e 8 mostrano i tassi base più alti di endofthalmite, tutti oltre lo 0,3%, prevalenti *prima* del ricorso all'iniezione intracamerale dopo l'intervento di cataratta.

Oggi giorno i referti indicano che i tassi di endofthalmite variano a seconda delle regioni geografiche, dei centri chirurgici e delle popolazioni. Inoltre ogni chirurgo deve mettere in conto la possibile influenza di specifici fattori di rischio dei singoli pazienti, che accrescono quindi il pericolo di infezione.

Oltre all'Europa e al Nord America, la necessità di affrontare l'endofthalmite postoperatoria può essere ancora più urgente nei Paesi in via di sviluppo, dove i tassi d'infezione sono più elevati e i microbi più difficili da eradicare.

RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DELL'ENDOFTALMITE DOPO L'INTRODUZIONE DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICA INTRACAMERALE

Ancor più importante è la scoperta, ora universalmente riconosciuta, che la profilassi con iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento di cataratta può ridurre di parecchie volte i tassi di endofthalmite postoperatoria. Le Tabelle 7 e 8 illustrano la drastica riduzione dei tassi d'infezione dopo l'introduzione dell'iniezione intracamerale di antibiotici come procedura profilattica standard.

Il recente report di Rodríguez-Caravaca e colleghi⁹ dalla Spagna, che amplia il report del 2010 di García-Sáenz, dimostra che i tassi di endofthalmite sono diminuiti passando dallo 0,59% allo 0,039% (5 casi su 12.868) dopo l'aggiunta della cefuroxima intracamerale (Tabella 7). I 6595 casi trattati tra il 1999 e l'ottobre 2005 presentavano un tasso di endofthalmite pari allo 0,59% (39 casi su 6595): il regime profilattico per questi pazienti prevedeva iodopovidone (o clorexidina), collirio postoperatorio a base di ofloxacina 0,3% e dexametasone 0,1% e 20 mg di gentamicina subconjuntivale in casi di anestesia retrobulbare. Tra l'ottobre 2005 e il dicembre 2012 al regime è stato aggiunto 1 mg di cefuroxima (o vancomicina, nei pazienti allergici) intracamerale, con una conseguente riduzione dei tassi di endofthalmite pari a circa 15 volte.

L'aggiornamento 2013 del registro nazionale svedese della cataratta³ indica un'incidenza dello 0,029% su 464.996 interventi di cataratta in un periodo di 6 anni e dimostra anche che l'aggiunta di un antibiotico topico sotto forma di collirio non apporta alcun chiaro beneficio clinico rispetto all'iniezione intracamerale con antibiotico.

Report di Shorstein e colleghi (Stati Uniti) 2013

Un interessante e recente report proveniente dagli Stati Uniti², che presenta i dati relativi ad un centro della California settentrionale, consente di effettuare un confronto con i risultati dello studio europeo ESCRS.

Lo studio statunitense esaminava i tassi di endofthalmite in tre periodi di tempo che riflettevano un graduale aumento dell'impiego della cefuroxima IC (Tabella 9): prima del settembre 2007 (nessuna iniezione intracamerale); da settembre 2007 a dicembre 2009 (1 mg di cefuroxima, ad eccezione dei casi di rottura della capsula posteriore o sospetta allergia a penicillina/cefalosporine); da gennaio 2010 a dicembre 2011 (iniezione antibiotica intracamerale in tutti gli occhi, inclusi quelli con rottura della capsula posteriore e sospetta allergia a penicillina/cefalosporine, per i quali si ricorreva a moxifloxacina o vancomicina).

Tabella 9. Riduzione dei tassi di endoftalmite derivante dal crescente impiego di antibiotici intracamerali

| Riduzione dei tassi di endoftalmite postoperatoria in un reparto oftalmologico della California settentrionale dopo l'introduzione degli antibiotici per via intracamerale | | |
|--|--|--------------|
| Tassi di endoftalmite | | |
| 2007 | Prima della cefuroxima IC | 0,31% |
| 2007-2009 | Esclusi i casi di allergia/ rottura della capsula posteriore | 0,143% 2,2x |
| 2010-2011 | Tutti i pazienti | 0,014% 10,2x |

Tratti dalla bibliografia²

Tra il periodo precedente l'iniezione IC e quello in cui tutti i pazienti hanno ricevuto iniezioni IC i tassi di endoftalmite sono scesi dallo 0,31% allo 0,014%: una riduzione complessiva pari a 22 volte! (Questo report sottolinea anche l'efficacia della cefuroxima intracamerale nei casi di rottura della capsula posteriore.) Queste scoperte avvalorano decisamente gli esiti dello studio ESCRS per quanto riguarda l'iniezione intracamerale, in particolar modo tenendo conto del fatto che lo studio statunitense non prevedeva alcuna restrizione all'uso di colliri antibiotici.

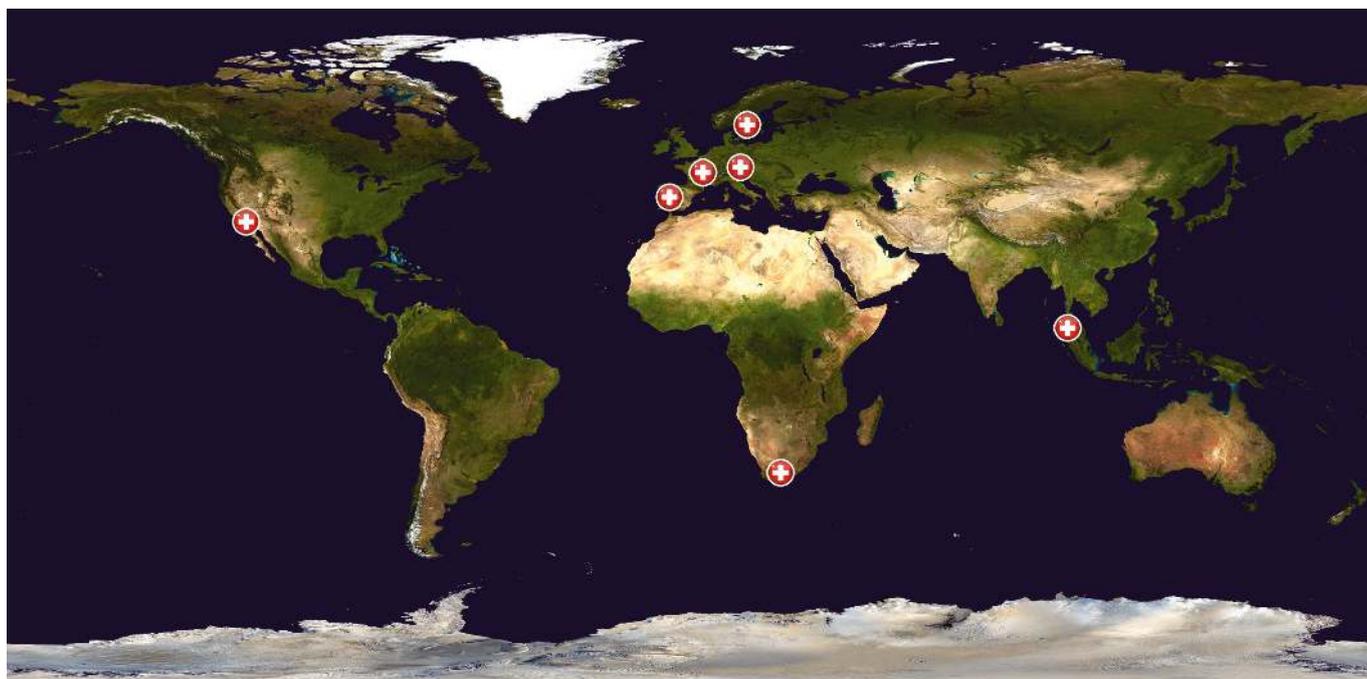
Anche un recente studio condotto a Singapore contribuisce a sostenere l'uso dell'iniezione intracamerale con cefazolina

al posto della cefuroxima. Tan e colleghi (2012) (Tabella 8) hanno valutato i tassi di endoftalmite postoperatoria precedenti e successivi all'introduzione della cefazolina intracamerale alla fine dell'intervento. Nei periodi precedenti la profilassi prevedeva cefazolina, gentamicina e dexametasone subcongiuntivali; in seguito è avvenuto il passaggio dalla cefazolina subcongiuntivale alla cefazolina intracamerale, mentre le altre misure sono rimaste invariate. I tassi di endoftalmite prima della cefazolina IC erano dello 0,064% (29.539 pazienti), ma sono scesi fino ad arrivare allo 0,01% (20.638 pazienti) dopo l'introduzione della cefazolina intracamerale nei regimi profilattici (un tasso di riduzione pari a circa 6 volte).

Anche Romero-Aroca⁹ descrive risultati analoghi prima e dopo l'impiego routinario dell'iniezione di cefazolina intracamerale alla fine dell'intervento di cataratta. Dopo l'introduzione delle iniezioni per via intracamerale (prima dello studio ESCRS) i tassi di endoftalmite postoperatori hanno fatto registrare una riduzione pari a circa 12 volte (Tabella 8). Garat (2009) ha osservato una riduzione di quasi 9 volte nei tassi di endoftalmite postoperatoria dopo l'introduzione della cefazolina intracamerale al termine delle procedure di facoemulsificazione.

Questi recenti contributi alla letteratura, provenienti da tutto il mondo (Figura 2), continuano ad avvalorare i risultati dello studio ESCRS sulla profilassi dell'endoftalmite e il beneficio clinico dell'iniezione intracamerale di cefuroxima.

Figura 2. Distribuzione delle serie di pazienti sottoposti a profilassi antibiotica per via intracamerale



6 LO STUDIO SULLA VITRECTOMIA PER ENDOFTALMITE (EVS)

Un'importante precursore dello studio ESCRS è rappresentato dallo studio sulla vitrectomia per endoftalmite¹⁰ (EVS), condotto negli Stati Uniti tra il 1990 e il 1995 dal Dott. Bernard Doft con il sostegno del *National Eye Institute* (NEI). Il suo scopo era quello di indagare il ruolo della vitrectomia via pars plana precoce nel trattamento dell'endoftalmite batterica postoperatoria, determinare il ruolo degli antibiotici per via endovenosa e stabilire quali fattori, esterni al trattamento, avrebbero potuto predire l'insorgenza dell'endoftalmite batterica postoperatoria.

In questo studio, i pazienti che avevano sviluppato endoftalmite acuta secondaria a intervento di cataratta sono stati randomizzati in un gruppo trattato con antibiotici intravitreali e in uno dei 4 gruppi di trattamento, secondo un disegno fattoriale 2x2, per valutare il ruolo della vitrectomia e degli antibiotici endovenosi secondo la seguente modalità:

- 1) Vitrectomia + antibiotico endovenoso
- 2) Vitrectomia senza antibiotico endovenoso
- 3) Paracentesi-biopsia + antibiotico endovenoso
- 4) Paracentesi-biopsia senza antibiotico endovenoso

Vitrectomia: di seguito vengono riportati i risultati dell'acuità visiva e della trasparenza dei mezzi diottrici 9 mesi dopo la vitrectomia.

- I pazienti che esibivano un'acuità visiva con percezione del movimento della mano o superiore non presentavano alcun beneficio in seguito ad una vitrectomia immediata;
- I pazienti che esibivano un'acuità visiva con la sola percezione della luce presentavano un beneficio sostanziale in seguito alla vitrectomia immediata, come descritto di seguito:
 - una frequenza 3 volte superiore nell'ottenimento di un'acuità visiva di 20/40 o superiore;

- una frequenza doppia nell'ottenimento di un'acuità visiva 20/100 o superiore;
- riduzione del 50% nella frequenza della perdita grave di acuità visiva fino a <5/200.

Antibiotico endovenoso: non è stata rilevata alcuna differenza statistica nell'acuità visiva finale o nella trasparenza dei mezzi diottrici tra i pazienti trattati con antibiotici sistemici e quelli non trattati.

Secondo le conclusioni dello studio, i pazienti che presentavano un'acuità visiva con percezione del movimento della mano o superiore potevano essere trattati con paracentesi o biopsia; i pazienti che presentavano un'acuità visiva con la sola percezione della luce potevano essere eleggibili per una VPP (vitrectomia via pars plana); gli antibiotici endovenosi non presentavano alcun beneficio. I risultati dello studio EVS sono riportati a scopo storico-prospettico (ma potrebbero non riflettere l'attuale pratica clinica).

L'EVS escludeva i casi più gravi (quelli con acuità visiva senza percezione della luce o trasparenza dei mezzi diottrici insufficiente ai fini dell'esecuzione ottimale di una vitrectomia). Degli 855 pazienti che avevano sviluppato endoftalmite entro 6 settimane, 510 rispondevano ai criteri di eleggibilità e, di questi, ne sono stati reclutati 420. Questo potrebbe avere provocato uno spostamento dei risultati verso un esito più favorevole.

Pur essendo questi i risultati dello studio EVS, pubblicato nel 1995, le conclusioni tratte da tale studio non riflettono necessariamente le attuali linee guida ESCRS. Di seguito è riportata un'ulteriore discussione degli aspetti di questo studio e del potenziale ruolo degli antibiotici sistemici.

7 STUDIO ESCRS SULLA PROFILASSI DELL'ENDOF TALMITE SECONDARIA A INTERVENTO DI CATARATTA

La letteratura offre dati limitati ai medici che devono prendere decisioni razionali e informate per la scelta delle misure profilattiche da adottare negli interventi di cataratta. Le ricerche di questo tipo sono molto rare a causa dell'enorme numero di pazienti necessari per gli studi clinici prospettici e randomizzati. Soltanto uno studio ha accettato questa sfida producendo risultati statisticamente significativi che definiscono chiaramente il valore di una sola misura: l'iniezione intracamerale.

Lo studio ESCRS sulla profilassi dell'endoftalmite postoperatoria secondaria a intervento di cataratta ha pubblicato i propri risultati nel 2007. Questi descrivevano i tassi di endoftalmite in 4 gruppi di studio in cui si valutavano gli effetti di 4 diversi regimi profilattici perioperatori¹. Lo studio era stato elaborato principalmente per rispondere a una domanda fondamentale: gli antibiotici perioperatori prevengono l'endoftalmite e, se sì, come dovrebbero essere somministrati (per via intracamerale o topica)? Lo studio ha contribuito anche

a stabilire un tasso base di endoftalmite postoperatoria nei Paesi europei partecipanti.

DISEGNO DELLO STUDIO ESCRS

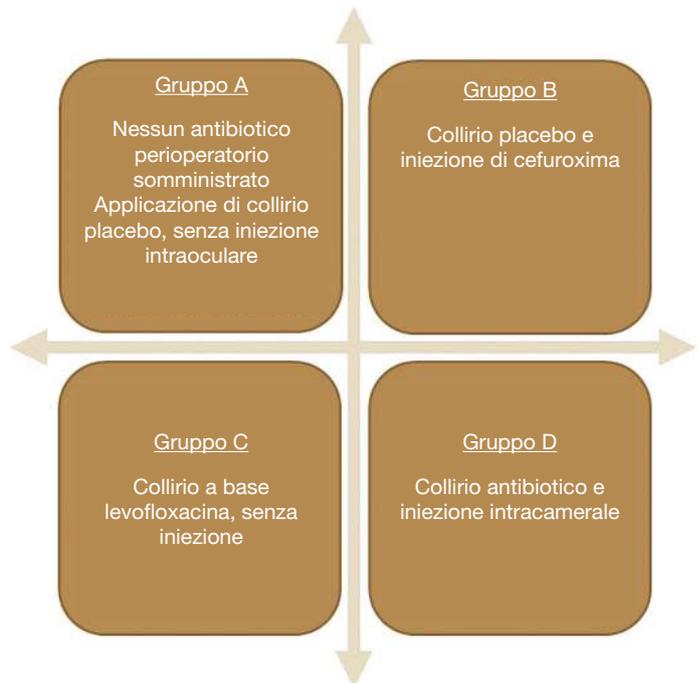
Lo studio ESCRS intendeva valutare gli effetti di un'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento, comparando i tassi di endoftalmite postoperatoria con altri gruppi di studio che prevedevano l'uso di colliri antibiotici e controlli. I gruppi dello studio sono riportati nella seguente Tabella 10. Condotta su oltre 16.000 pazienti in 23 centri medici distribuiti in 9 Paesi europei, lo studio ESCRS ha potuto delineare l'effetto profilattico di 4 diversi approcci. A tale scopo è stato utilizzato un disegno fattoriale 2x2 secondo una modalità randomizzata e prospettica. Per motivi etici non è stato possibile ricorrere a iniezioni intracamerale di placebo. Tuttavia la somministrazione dei colliri antibiotici (levofloxacina) è avvenuta in cieco.

Tutti i 4 gruppi dello studio hanno ricevuto iodopovidone preoperatorio standard, oltre a gocce topiche di levofloxacina 4 volte al giorno, per 6 giorni, dopo l'intervento. Il gruppo che riceveva solo questi trattamenti di base (Gruppo A) era considerato il gruppo di controllo. Infatti i principi etici richiedevano l'esistenza di un gruppo di "trattamento minimo", piuttosto che un gruppo di controllo assoluto. Le variabili erano: 1) iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima al termine dell'intervento e 2) somministrazione di un regime intensivo a dosi pulsate con 3 gocce di levofloxacina ad intervalli di 5 minuti (sempre alla fine dell'intervento chirurgico), unitamente a due gocce in sede preoperatoria (rispettivamente 60 e 30 minuti prima dell'inizio dell'intervento). Il disegno dello studio ha consentito una comparazione incrociata dei 4 gruppi sperimentali.

L'endpoint dello studio consisteva nell'endofthalmitis infettiva, dimostrata o presunta. Sono stati prelevati dei campioni dalla camera anteriore e dalla cavità vitrea per gli esami di laboratorio, per la colorazione di Gram, la coltura e la PCR (reazione a catena della polimerasi). In caso di risultato positivo di uno qualsiasi dei 3 test di laboratorio, il paziente veniva considerato affetto da endofthalmitis.

Lo studio ESCRS prevedeva l'uso della PCR, oltre ai tradizionali metodi di laboratorio per la colorazione di Gram e la coltura microbiologica, in modo da individuare gli organismi patogeni responsabili dell'endofthalmitis postoperatoria. I campioni provenienti da 24 reparti di oftalmologia sono stati inviati a 9 laboratori di microbiologia e a 2 laboratori europei di biologia molecolare (Ratisbona in Germania e Alicante in Spagna). Su 29 casi di presunta endofthalmitis nei 16.603 pazienti, 20 sono stati confermati come casi di endofthalmitis

Tabella 10. Disegno fattoriale 2x2 dello studio ESCRS



infettiva, accertati con uno o più dei metodi d'esame. Di questi, 14 sono risultati positivi alla coltura e tutti, tranne uno, positivi alla PCR. I restanti 6 pazienti sono risultati positivi alla PCR, ma negativi alla colorazione di Gram o alla coltura. Nove pazienti su 29 sono risultati negativi a tutti i metodi d'esame.

RISULTATI DELLO STUDIO ESCRS

Lo studio ESCRS ha rilevato che il rischio di endofthalmitis postoperatoria è risultato significativamente ridotto (di circa 5 volte) grazie all'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento chirurgico ($p=0,001$ per l'endofthalmitis presunta; $p=0,005$ per l'endofthalmitis accertata). Nei 4 gruppi sperimentali dello studio ESCRS il tasso d'incidenza minore è stato osservato nel Gruppo D, trattato sia con cefuroxima intracamerale sia con levofloxacina topica perioperatoria. L'incidenza è stata pari allo 0,049% per l'endofthalmitis presunta e allo 0,025% per l'endofthalmitis accertata. I tassi di endofthalmitis nei 4 gruppi sperimentali sono riportati nella Tabella 11.

Nei gruppi trattati con cefuroxima si sono verificati cinque casi di endofthalmitis. Tra questi sono stati identificati 3 isolati di stafilococchi coagulasi-negativi (CNS), classificati come resistenti alla cefuroxima (v. la precedente sezione relativa alla microbiologia). La sub-analisi ha evidenziato una maggiore efficacia della cefuroxima contro i ceppi di streptococchi rispetto ai ceppi di CNS, anche se una parte di questi effetti addizionali può essere dovuta alla combinazione di cefuroxima e collirio a base di levofloxacina.

Nessun caso di endofthalmitis da batteri Gram-negativi né di MRSA è stato rilevato durante lo studio ESCRS, sebbene questo sia stato condotto in diversi Paesi europei. Nei gruppi

trattati con cefuroxima non è stato osservato alcun caso di endofthalmitis dovuta a ceppi di streptococchi.

Un'importante considerazione che può essere fatta osservando questi risultati riguarda la percentuale di infezioni streptococciche con ceppi virulenti produttori di esotossine o prodotti secondari tossici particolarmente distruttivi per i tessuti oculari. Ciò risulta evidente dalla Tabella 12, in cui viene effettuato un raffronto tra le infezioni da stafilococchi e da streptococchi in termini di risultati per la vista. L'infezione da streptococchi presentava un'insorgenza più precoce e aveva esiti più negativi per la vista¹¹.

Oltre ai risultati principali relativi al valore dell'iniezione intracamerale, lo studio ha valutato anche alcuni fattori di rischio. L'uso dell'incisione in cornea chiara (CCI), invece del tunnel sclerale, è stato associato ad un rischio 5,88 volte maggiore di endofthalmitis postoperatoria; la IOL in silicone ottico (rispetto all'acrilica) ha implicato un rischio 3,13 volte maggiore, mentre le complicazioni chirurgiche hanno fatto registrare un rischio 4,95 volte maggiore. Inoltre i chirurghi con maggiore esperienza e i pazienti di sesso maschile sembravano essere soggetti a tassi più elevati di endofthalmitis.

Le caratteristiche dei casi di endofthalmitis sono state descritte in una pubblicazione successiva¹¹. Il tempo all'insorgenza dei segni e dei sintomi nei 29 casi di endofthalmitis, registrati nei 4 gruppi sperimentali, è riportato nella Tabella 13. Nello studio ESCRS non è stato osservato alcun caso di

insorgenza precoce (1-3 giorni) di endoftalmite nei gruppi trattati con cefuroxima intracamerale. Dei 7 casi verificatisi entro 4-7 giorni, 5 appartenevano ai gruppi sperimentali non trattati con cefuroxima intracamerale. I casi con insorgenza tra gli 8 e i 14 giorni includevano un paziente con endoftalmite accertata nel Gruppo B (*S. epidermidis* associato ad una cattiva cicatrizzazione della ferita) e un caso non dimostrato, associato a complicazione chirurgica, trattato con cefuroxima. Due casi di insorgenza tardiva (>14 giorni) accertati e due

casi non accertati, tutti nel Gruppo A, sono stati registrati nel gruppo che non aveva ricevuto alcun trattamento con cefuroxima intracamerale. A tale proposito una comparazione tra i risultati dello studio ESCRS e dello studio EVS sarà discussa nella seguente sezione relativa alla diagnosi dell'endoftalmite acuta.

Tabella 11. Incidenza dell'endoftalmite nei gruppi sperimentali dello studio ESCRS¹

| | |
|---|--|
| <p>Gruppo A</p> <p>Intenzione di trattamento Numero di pazienti: 4054</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,345 (CI 95%, 0,119-0,579) Accertati: 0,247 (CI 95%, 0,118-0,453)</p> <p>Per protocollo Numero di pazienti: 3990</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,326 (CI 95%, 0,174-0,557) Accertati: 0,226 (CI 95%, 0,103-0,428)</p> | <p>Gruppo B:</p> <p>Intenzione di trattamento Numero di pazienti: 4056</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,074 (CI 95%, 0,015-0,216) Accertati: 0,049 (CI 95%, 0,006-0,178)</p> <p>Per protocollo Numero di pazienti: 3997</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,075 (CI 95%, 0,016-0,219) Accertati: 0,050 (CI 95%, 0,006-0,181)</p> |
| <p>Gruppo C</p> <p>Intenzione di trattamento Numero di pazienti: 4049</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,247 (CI 95%, 0,119-0,454) Accertati: 0,173 (CI 95%, 0,070-0,356)</p> <p>Per protocollo Numero di pazienti: 3984</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,251 (CI 95%, 0,120-0,461) Accertati: 0,176 (CI 95%, 0,071-0,362)</p> | <p>Gruppo D</p> <p>Intenzione di trattamento Numero di pazienti: 4052</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,049 (CI 95%, 0,006-0,178) Accertati: 0,025 (CI 95%, 0,001-0,137)</p> <p>Per protocollo Numero di pazienti: 4000</p> <p>Tassi di incidenza (%) Totale: 0,050 (CI 95%, 0,006-0,181) Accertati: 0,025 (CI 95%, 0,001-0,139)</p> |

I trattamenti dei gruppi sperimentali sono descritti nella Tabella 3

Tabella 12. Esiti per la vista correlati ai ceppi batterici nello studio ESCRS

| |
|---|
| <p>INFEZIONI DA STAFILOCOCCI</p> <p>Intervallo finale di acuità visiva in 11 casi: 6/6 - 6/24 (20/20 - 20/80) Nessun caso di cecità legale, cioè 6/60 (20/200) o inferiore</p> |
| <p>INFEZIONI DA STREPTOCOCCI</p> <p>Intervallo finale di acuità visiva in 8 casi: intervallo da 6/6 all'assenza di percezione della luce 5 casi di cecità legale Tutti i 5 casi erano dovuti a streptococchi Nessuno dei 5 casi aveva ricevuto cefuroxima</p> |

Tabella 13. Tempo all'insorgenza di segni e sintomi in 29 casi di endoftalmite (studio ESCRS)

| GIORNI ALL'INSORGENZA | CASI | | |
|-----------------------|--------|-----------|---------------|
| | Totali | Accertati | Non accertati |
| 1 - 3 | 9 | 8 | 1 |
| 4 - 7 | 9 | 7 | 2 |
| 8 - 14 | 7 | 3 | 4 |
| >14 | 4 | 2 | 2 |

Tratti dalla bibliografia 11

8 UTILIZZO DELLA CEFUROXIMA INTRACAMERALE COME PROFILASSI DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

La Figura 2 mostra il numero di centri e di Paesi che hanno riportato benefici grazie alla cefuroxima intracamerale utilizzata come profilassi di routine durante gli interventi di cataratta. Inoltre, questi report dimostrano la drastica riduzione dei tassi di endoftalmite dopo l'introduzione della pratica. A parte i centri dei 9 Paesi compresi nello studio ESCRS, anche Svezia, Francia, Sud Africa, Singapore e una parte degli Stati Uniti segnalano l'uso della cefuroxima intracamerale o di altri antibiotici al termine dell'intervento di cataratta.

A seguito dei risultati ottenuti in Svezia i chirurghi svedesi hanno iniziato a somministrare regolarmente l'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima in soluzione salina normale alla fine dell'intervento di facoemulsificazione. La tecnica, sviluppata in Svezia^{12, 13}, ha prodotto dati relativi ad oltre 1 milione di pazienti^{3, 5}, per i quali anche gli studi retrospettivi e prospettici supportano l'efficacia dell'iniezione di cefuroxima intracamerale.

Un recente report¹⁴ ha preso in esame il tasso di utilizzo della cefuroxima intracamerale al termine dell'intervento di cataratta in Europa. All'indagine hanno partecipato un totale di 193 chirurghi oftalmici; il 74% ha dichiarato di utilizzare sempre, o abitualmente, gli antibiotici intracamerale nelle procedure

per la cataratta. Ciò riflette un aumento sostanziale rispetto a quanto dichiarato nell'indagine 2010 dei membri ESCRS, il cui valore si attestava sul 60% (Leaming 2011), nonché alla percentuale del 55% di impiego della cefuroxima citata da chirurghi oftalmici del Regno Unito nel 2009 (Gore 2009). L'utilizzo di antibiotici intracamerale da parte dei membri dell'ASCRS (Società americana di chirurgia refrattiva e della cataratta), secondo la stessa indagine (Leaming 2010), ha subito alcuni ritardi, restando intorno al 23%, senza aumenti sostanziali rispetto ai dati del 2007 (Chang 2007). Tuttavia, circa l'82% degli intervistati appartenenti all'ASCRS ha affermato di essere disposto ad utilizzare eventuali antibiotici intracamerale in commercio. I motivi più spesso addotti per il mancato utilizzo consistevano semplicemente nell'assenza di un prodotto idoneo sul mercato.

Le linee guida pratiche preferite, pubblicate nel 2011 dall'*American Academy of Ophthalmology*, affermano che "solo gli antibiotici intracamerale al termine dell'intervento possono garantire livelli antibiotici oltre la soglia per un periodo di tempo prolungato". (AAO)

CEFUROXIMA

La cefuroxima appartiene alla classe degli antibiotici beta-lattamici, dotati di una forte attività contro i batteri Gram-positivi comunemente implicati nell'endoftalmite postoperatoria come *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. (ad eccezione di MRSA, MRSE ed *Enterococcus faecalis*). La sua azione inibisce la sintesi della membrana cellulare batterica tramite il legame ai siti PBP (proteina legante le penicilline), provocando la lisi batterica. Molti batteri Gram-negativi presentano sensibilità (ad eccezione di *Pseudomonas aeruginosa*).

L'Aprokam® è stato recentemente approvato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), l'equivalente della FDA statunitense, ed è disponibile come prodotto commerciale a base di cefuroxima (50 mg) come polvere per soluzione da iniettare per via intracamerale al termine dell'intervento di cataratta. Il prodotto è stato commercializzato nel 2012 con l'indicazione per la profilassi antibiotica dell'endoftalmite postoperatoria nell'intervento di cataratta e, al momento di questa pubblicazione, era disponibile in 16 Paesi europei, con una espansione prevista in altri 5 Paesi europei nel 2014. Il flaconcino è monouso ed è destinato all'iniezione di una singola dose di 1 mg di cefuroxima in un volume di 0,1 ml.

Il foglietto illustrativo del prodotto descrive i seguenti breakpoint come valori di cut-off epidemiologico (ECOFF) della cefuroxima:

- *Staphylococcus aureus*, ≤4mcg/ml
- *Streptococcus pneumoniae*, ≤0,125 mcg/ml
- *Escherichia coli*, ≤8 mcg/ml

- *Proteus mirabilis*, ≤4 mcg/ml
- *Haemophilus influenzae*, ≤2 mcg/ml

Nei pazienti a rischio di infezione con ceppi resistenti, come l'MRSA, si raccomanda l'uso di un agente alternativo. Il foglietto illustrativo di Aprokam® (www.medicines.co.uk) cita anche livelli intracamerale di cefuroxima pari a 2614 +/- 209 mg/l (10 pazienti) dopo 30 secondi e 1027 +/- 43 mg/l (9 pazienti) dopo 60 minuti dalla somministrazione del farmaco¹² (nota: mg/l è equivalente a mcg/ml).

Al momento del lancio della cefuroxima come profilassi intracamerale, alcuni anni fa, alcune caratteristiche la distinguevano dalle cefalosporine di "prima generazione", come la cefazolina. Come cefalosporina di "seconda generazione", il suo spettro di attività antibatterica si estendeva ad un numero di batteri Gram-negativi in cui l'efficacia era superiore a quella delle cefalosporine di prima generazione.

La cefuroxima esercita un'azione battericida nella quale gli effetti sono correlati all'intervallo di tempo in cui i livelli del farmaco riescono ad eccedere la MCI microbiologica. I massimi effetti battericidi delle cefalosporine si manifestano a livelli 4-5 volte superiori alla MCI, perciò questi antibiotici possono essere considerati come concentrazione-dipendenti, oltre che tempo-dipendenti. Né la cefuroxima né la cefazolina sono indicate contro MRSA/MRSE o *Enterococcus faecalis*. L'uso nei pazienti allergici alla penicillina è discusso nella sezione 16 delle presenti linee guida. Rispetto alle altre cefalosporine, come la cefazolina, la cefuroxima (in cui non

sono presenti le stesse catene laterali della penicillina) è più sicura per l'uso in pazienti allergici alla penicillina (v. ulteriore discussione nella sezione 15 delle presenti linee guida).

Qualora la cefuroxima non fosse disponibile in commercio e si rendesse necessario l'impiego di un composto estemporaneo, nell'Appendice I sono riportate le istruzioni per la preparazione. I composti estemporanei devono utilizzare la cefuroxima approvata per l'uso parenterale, diluita fino ad una concentrazione di 10 mg/ml con soluzione salina sterile allo 0,9% (in modo da ottenere la dose di 1 mg/ 0,1 ml per l'iniezione intracamerale).

La cefuroxima viene iniettata al termine dell'intervento, dopo avere accertato l'impermeabilità dell'incisione.

Nota: l'applicazione intracamerale di antibiotici, inclusa la cefuroxima, la vancomicina, gli aminoglicosidi o simili, potrebbe non essere approvata dalle autorità regolatorie e, perciò, deve avvenire a discrezione del chirurgo. I medici devono essere informati sulle specifiche implicazioni nazionali per quanto riguarda la responsabilità, l'assicurazione sanitaria e il rimborso.

Altri antibiotici usati per via intracamerale

L'uso di altri antibiotici mediante iniezione intracamerale è descritto nella letteratura, ma in molti casi esistono alcuni svantaggi. La vancomicina è altamente efficace contro i batteri Gram-positivi, ma sostanzialmente inefficace contro i batteri Gram-negativi. Questo importante antibiotico dovrebbe essere riservato ai ceppi Gram-positivi resistenti, come l'MRSA, e non usato in modo casuale o per una profilassi ad ampio spettro, anche se il suo impiego per via intracamerale è giustificato nei portatori di MRSA che devono essere sottoposti a intervento di cataratta. La gentamicina è attiva contro molti ceppi Gram-negativi, specialmente *Ps. aeruginosa*, così come alcuni stafilococchi, ma ha una scarsa efficacia contro *P. acnes* e gli streptococchi (questi ultimi, tra gli isolati di endoftalmite, sono ceppi importanti, virulenti e produttori di tossine). Talvolta, in caso di specifica necessità, si ricorre alla terapia combinata (le linee guida per la preparazione di diversi agenti sono riportate nell'Appendice I).

L'indagine ESCRS pubblicata nel 2011 (Leaming) ha dimostrato che il 66,3% degli intervistati utilizzava antibiotici intracamerale. Tra questi l'80,3% ricorreva alla cefuroxima, il 12,9% alla vancomicina e il 6,8% alla moxifloxacin.

9 FATTORI DI RISCHIO PER L'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA IDENTIFICATI NELLO STUDIO ESCRS

Alcuni fattori aumentano il tasso di endoftalmite secondaria a intervento di cataratta, nonostante siano difficilmente quantificabili e diversificati nelle serie descritte. I fattori di rischio identificati nello studio ESCRS sono riportati nella Tabella 14 insieme ai relativi odd ratio.

A) INCISIONE IN CORNEA CHIARA ED ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA

Tradizionalmente si ritiene che la tecnica dell'incisione in cornea chiara (CCI) abbia contribuito alla maggiore incidenza dell'endoftalmite secondaria all'intervento di facoemulsificazione. Ciò è dovuto alle alterazioni postoperatorie della pressione intraoculare (IOP), che possono creare una specie di risucchio con conseguente afflusso di liquido e particelle extraoculari nella camera anteriore. In una grande metanalisi condotta da Taban e colleghi (Taban 2005) la CCI nella facoemulsificazione è stata identificata come fattore di rischio nel periodo tra il 1992 e il 2003, quando fu osservato un aumento dello 0,189% dell'incidenza di endoftalmite, rispetto alla percentuale dello 0,074% osservata a seguito di incisione del tunnel sclerale.

Il fattore di rischio (CCI) è stato valutato prospetticamente, con risultati simili, nello studio ESCRS. I pazienti sottoposti alla procedura CCI sembrano avere una predisposizione 5,88 volte maggiore di sviluppare endoftalmite rispetto ai pazienti sottoposti alla tecnica del tunnel sclerale. Tuttavia questi risultati devono essere valutati con cautela, in quanto solo due dei 24 centri partecipanti praticavano regolarmente incisioni del tunnel sclerale, mentre tutti gli altri centri lo facevano solo occasionalmente.

Un importante fattore sembra essere la realizzazione del tunnel. Con la tecnica dell'incisione corneo-sclerale (CSI) il tunnel è più squadrato, mentre con la CCI la larghezza è spesso doppia rispetto al raggio, aumentando così il rischio di allargamento. Pertanto, il maggiore rischio associato alla CCI può essere ridotto suturando l'incisione corneale (Masket 2005). Tuttavia, recenti ricerche sperimentali mettono in dubbio questa teoria. Infatti è stato osservato che un'incisione a gradini ben costruita e non suturata consente un afflusso minore rispetto ad una suturata (May 2013), senza comunque dimenticare che la qualità della sutura potrebbe a sua volta giocare un ruolo.

In un'ampia revisione del 2006 Lündstrom affermava che non esistono prove conclusive della relazione tra incisione in cornea chiara e endoftalmite (Lündstrom 2006). I dati del registro nazionale svedese della cataratta, che comprende 225.471 interventi compiuti tra il gennaio 2002 e il dicembre 2004, mostrano solo una tendenza verso un maggiore rischio di endoftalmite correlato alla CCI⁵. Una pubblicazione più recente

Tabella 14. Fattori di rischio identificati nello studio ESCRS

| Fattore di rischio | Odds Ratio |
|---|------------------------------------|
| Iniezione intracamerale di cefuroxima (somministrata o non somministrata) | 4,92 |
| Incisione in cornea chiara (e posizione) vs. tunnel sclerale | 5,88 |
| Tipo di chiusura della ferita (con o senza sutura) | Nessuna evidenza riscontrata |
| Inserimento di IOL con iniettore o pinza | Non ritenuto un fattore di rischio |
| Tipo di materiale della IOL | 3,13 |
| Diabetico o non diabetico | Nessuna evidenza riscontrata |
| Eventuale immunosoppressione | Nessuna evidenza riscontrata |
| Sterilizzazione degli strumenti (monouso vs. riutilizzabili) | Nessuna evidenza riscontrata |
| Complicazioni dell'intervento | 4,95 |

del registro nazionale svedese della cataratta³ non cita la CCI come fattore di rischio per l'endoftalmite. I miglioramenti nelle tecniche di incisione e l'uso della profilassi con cefuroxima intracamerale possono contribuire alla riduzione di questo rischio.

B) SCELTA DELLALENTE INTRAOCULARE

In una serie di casi registrati in Svezia tra il 1994 e il 2000, Wejde e colleghi avevano osservato che le IOL in silicone erano associate a un tasso più alto di endoftalmite postoperatoria rispetto alle IOL in PMMA a superficie modificata con eparina (Wejde 2005). Lo studio ESCRS ha conseguito risultati analoghi. I pazienti che hanno ricevuto una IOL in silicone hanno evidenziato una probabilità 3,13 volte maggiore di contrarre endoftalmite postoperatoria rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una IOL acrilica (o in altro materiale). La natura idrofobica del silicone e i biofilm superficiali della IOL potrebbero essere correlate a questi risultati: infatti lo sviluppo del biofilm e la persistenza microbica sono un argomento che attualmente suscita molto interesse. Per contro, esistono alcuni studi che non hanno dimostrato alcun aumento del tasso di endoftalmite nella comparazione tra IOL acriliche e in silicone (Nagaki 2003).

C) COMPLICAZIONI CHIRURGICHE

Come in altre sperimentazioni, anche nello studio ESCRS le complicazioni chirurgiche sono state associate ad un tasso più elevato di endoftalmite postoperatoria, con un aumento del rischio pari a 4,95 volte. Anche se tali complicazioni sono difficilmente quantificabili, il recente report svedese³ ha rilevato che la comunicazione con il vitreo rappresenta un fattore di rischio associabile ad un aumento dei tassi di endoftalmite postoperatoria pari a 3,65 volte.

In report precedenti il difetto capsulare intraoperatorio con perdita vitreale è stato correlato ad un aumento di 14-17 volte del rischio di endoftalmite (Menikoff 1991, Wallin 2005).

10 ANTISEPSI PREOPERATORIA

A) IODOPOVIDONE

La letteratura sostiene l'uso dello iodopovidone nella preparazione della superficie oculare più di qualsiasi altra forma di antisepsi preoperatoria per l'intervento di cataratta. Lo iodopovidone topico, come forma di profilassi per l'intervento di cataratta, è diventato parte delle cure standard somministrate (Tabella 15).

Una misura obbligata per ridurre il numero di batteri nell'area della ferita consiste nell'applicare iodopovidone al 5-10% sulla cornea, sul sacco congiuntivale e sulla cute perioculare per almeno 3 minuti prima dell'intervento. In caso di controindicazioni per lo iodopovidone (l'allergia è molto rara e l'ipertiroidismo è solo una controindicazione relativa per questo specifico uso) è possibile ricorrere ad una soluzione acquosa di clorexidina allo 0,05%.

I primi dati dimostravano che l'uso dello iodopovidone poteva ridurre del 90% la flora della superficie oculare (Apt 1984) e al giorno d'oggi la letteratura continua a sostenerne l'uso come principale misura empirica preoperatoria per ridurre i tassi di endoftalmite postoperatoria (Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013).

I ricercatori hanno sperimentato l'uso di concentrazioni diverse di iodopovidone con risultati variabili. Il profilo time-kill dello iodopovidone nei confronti dei ceppi microbici isolati dai casi di endoftalmite, pur sollevando interesse, non dispone ancora di un numero sufficiente di dati (Hosseini 2012). Facendo seguito all'attuale interesse nella variabilità dell'uso dello iodopovidone, la bibliografia presente in queste linee guida riporta alcuni riferimenti a tale proposito.

Tuttavia, la completa sterilizzazione della superficie oculare non è attuabile con il solo iodopovidone o con l'aggiunta di un collirio antibiotico per via topica (come discusso di seguito). Inoltre la letteratura riferisce una contaminazione batterica dell'umore acqueo, in percentuali comprese tra il 2%->40%, in una vasta serie di pazienti, a dispetto delle misure preoperatorie.

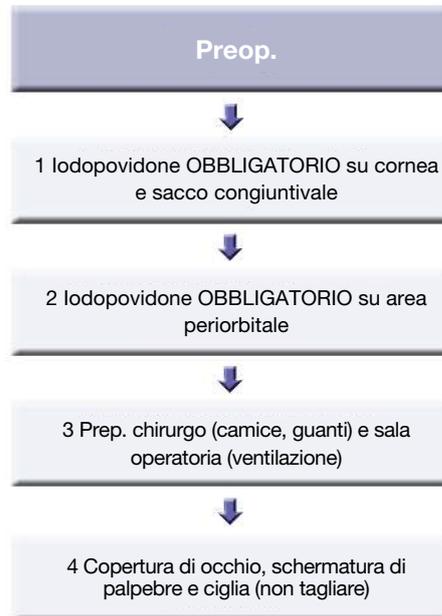
È importante notare che lo iodopovidone non deve essere utilizzato o iniettato all'interno dell'occhio in quanto tossico per le cellule endoteliali della cornea.

B) COLLIRIO ANTIBIOTICO PREOPERATORIO IN AGGIUNTA ALLO IODOPOVIDONE

Nonostante l'utilizzo diffuso degli antibiotici topici preoperatori, alcuni medici preferiscono non utilizzare affatto i colliri antibiotici in sede preoperatoria, mentre altri ritengono invece che possano essere di una certa utilità.

Il recente report di Frilling e colleghi proveniente dalla Svezia³ ha esaminato il valore degli antibiotici topici supplementari in una sottoserie di pazienti, concludendo che l'uso dei colliri antibiotici preoperatori e/o postoperatori non apporta particolari benefici rispetto alla clorexidina allo 0,05% (lo iodopovidone è stato usato in un solo centro) in sede preoperatoria e all'iniezione intracamerale con antibiotico/cefuroxima alla fine dell'intervento. Nell'85% dei pazienti che avevano ricevuto solo cefuroxima (non antibiotici aggiuntivi) il

Tabella 15. Riepilogo delle procedure antisettiche preoperatorie fondamentali



tasso di endoftalmite postoperatoria è stato dello 0,025%. Gli antibiotici supplementari erano stati somministrati immediatamente (entro un'ora) prima o dopo l'intervento sotto forma di singole instillazioni ripetute. Nel 10% di questi casi (in cui erano stati somministrati soltanto antibiotici preoperatori aggiuntivi) il tasso di endoftalmite è stato dello 0,017%. Nel gruppo trattato con antibiotici postoperatori aggiuntivi il tasso è stato dello 0,019%; nel gruppo trattato con gocce sia prima che dopo l'intervento il tasso è stato superiore, pari allo 0,041% (superiore anche rispetto al gruppo che aveva ricevuto un antibiotico per via intracamerale senza alcun collirio aggiuntivo). Nessuno di questi tassi presentava una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo dell'iniezione intracamerale (senza collirio antibiotico).

L'aumento della frequenza o della durata di somministrazione dei colliri antibiotici è stato investigato da He e colleghi (2009). Dallo studio non è emersa alcuna maggiore riduzione della flora congiuntivale a seguito dell'uso di un collirio a base di fluorochinoloni di quarta generazione, somministrato 4 volte al giorno per 3 giorni rispetto a un giorno. Per quanto riguarda la riduzione della flora congiuntivale con iodopovidone, anche Moss e colleghi (2009) non hanno rilevato alcuna differenza in seguito alla somministrazione di un fluorochinolone di quarta generazione 4 volte al giorno per 3 giorni. Il 4% (somministrazione oculare di iodopovidone) e l'8% (gatifloxacina + somministrazione oculare di iodopovidone), rispettivamente, delle colture congiuntivali è rimasto positivo. Questi report sottolineano non solo la mancanza di un chiaro beneficio da parte dei colliri antibiotici somministrati in sede preoperatoria, ma anche la possibile induzione di una resistenza batterica e l'impossibilità di un'eradicatione totale dei batteri dalla superficie oculare.

Tuttavia l'antisepsi con iodopovidone o clorexidina è obbligatoria per ridurre il più possibile il conteggio delle colonie sulla superficie oculare prima dell'intervento di cataratta.

11 SALA OPERATORIA

La sala operatoria deve essere dotata di sistemi di controllo della qualità standardizzati con percorsi sporco/pulito differenziati per tutto il personale e le attrezzature o materiali. La verifica della qualità della ventilazione e delle superfici deve essere eseguita periodicamente.

STRUTTURA DI VENTILAZIONE

I sistemi di ventilazione devono essere provvisti di filtri adeguati (HEPA) e devono essere sottoposti a manutenzione regolare. Le sale operatorie devono essere sottoposte a pressione positiva e le porte devono restare chiuse, tranne che durante i trasferimenti. Non esistono linee guida o dati per la descrizione dei sistemi di ventilazione più idonei per la prevenzione dell'endofthalmite postoperatoria secondaria a facoemulsificazione. Tuttavia la storia dimostra, grazie alla comparazione del DNA batterico degli isolati del vitreo con quello raccolto dalla flora palpebrale e cutanea dei pazienti, che nel caso delle procedure ECCE l'85% dei casi di endofthalmite è riconducibile al paziente stesso (Speaker 1991).

Esiste anche un ulteriore rischio di infezione oculare dovuto alla flora batterica del personale chirurgico, trasmissibile per via aerea. I dati aerobiologici ufficiali indicano che una sala operatoria ospedaliera dovrebbe avere almeno 20 ricambi d'aria all'ora per ridurre la quantità di batteri diffusi per via aerea. Tuttavia questo dato è alquanto arbitrario: infatti in un ambiente con aria ferma tutti i batteri trasmessi per via aerea o presenti sulle squame cutanee si depositano sul pavimento dopo 30 minuti. Le ricerche sull'aria ultradepurata per la chirurgia dell'anca dimostrano che un flusso laminare veloce nella sala operatoria può rimuovere in pochi secondi i batteri presenti nell'aria, contrariamente ai diversi minuti necessari con i tradizionali sistemi di ventilazione che prevedono un ricambio dell'aria 20 volte all'ora. Comunque resta poco chiaro se questo grado di ultradepurazione dell'aria sia effettivamente necessario per una piccola incisione durante la facoemulsificazione.

Questo problema è stato affrontato nello studio multicentrico ESCRS sull'endofthalmite secondaria a facoemulsificazione, in quanto alcuni medici operavano con un flusso d'aria minimo, altri con 20 cambi d'aria all'ora e altri ancora con sistemi di ultradepurazione a flusso laminare orizzontale o verticale. Tuttavia i risultati sono stati inconcludenti e la relazione tra il numero di ricambi d'aria all'ora e l'incidenza dell'endofthalmite postoperatoria non è stata ancora stabilita.

STRUMENTI - STERILIZZAZIONE E USO SINGOLO

Tutti gli strumenti chirurgici devono essere sterili. L'uso esclusivo di strumenti monouso riveste un'importanza ancora maggiore a seguito di incidenti in cui gli strumenti non erano stati lavati correttamente prima della sterilizzazione, a sua volta probabilmente difettosa. Il lavaggio e l'autoclavaggio degli strumenti richiede una grande attenzione: l'autoclavaggio, in particolare, non è mai assoluto e non è una scienza esatta! Entrambe le procedure devono essere controllate durante le eventuali "epidemie" di endofthalmite postoperatoria in cui siano stati rilevati senza motivo apparente ceppi di batteri cutanei, come gli stafilococchi coagulasi-negativi, in sala operatoria. È necessario elaborare e osservare scrupolosamente un protocollo di pulizia e sterilizzazione, analogo a quello proposto dall'ASCRS (Hellinger 2007).

Se i costi lo consentono, i tubi e gli strumenti che entrano in contatto con i liquidi durante la procedura chirurgica dovrebbero essere preferibilmente monouso. I tubi non sono facilmente sterilizzabili, a meno che non sia possibile ricorrere alla sterilizzazione con gas utilizzando l'ossido di etilene. I flaconi contenenti le soluzioni, come la soluzione salina bilanciata (BSS), non devono essere conservati o usati per più di una sessione operatoria. Le eventuali prese d'aria presenti su questi flaconi devono essere protette con un filtro batterico. È opportuno ricordare che le superfici bagnate sono facilmente contaminate da *Pseudomonas aeruginosa*, un organismo che può provocare un'endofthalmite devastante.

Epidemie di endofthalmite: In una revisione della letteratura, Pathengay e colleghi (2012) hanno segnalato che la causa più comune delle epidemie di endofthalmite sono le soluzioni contaminate (37%) e le apparecchiature per facoemulsificazione contaminate (22,2%), seguite dai sistemi di ventilazione (11,1%), da una cattiva sterilizzazione (11,1%) e altre cause. In questi casi di contaminazione da sorgenti esterne i batteri Gram-negativi superano di gran lunga quelli Gram-positivi come patogeni: *Ps. aeruginosa* è presente nel 51,8% degli isolati Gram-negativi. Questa revisione ha identificato le soluzioni per l'irrigazione perioperatoria come la causa più comune dell'insorgenza di un'epidemia.

Le conseguenze dell'endofthalmite da *Ps. aeruginosa* sono particolarmente gravi. Questo microrganismo è stato identificato in un'epidemia in India, all'interno dei tubi per la facoemulsificazione, nella soluzione di iodopovidone e nei sistemi di condizionamento della sala operatoria. I ceppi isolati erano resistenti a più farmaci, tra i quali la cefazolina, il cloramfenicolo, la tetraciclina, gli aminoglicosidi e i fluorochinoloni (ma la maggior parte risultavano sensibili alla polimixina B). La PCR ha identificato un cluster con una somiglianza del 94% e altri isolati con una somiglianza dell'88%, tutti provenienti dall'isolato del sistema di climatizzazione. Dieci dei 20 pazienti coinvolti sono andati incontro ad enucleazione del bulbo o ftisi dell'occhio infettato (Pinna 2009).

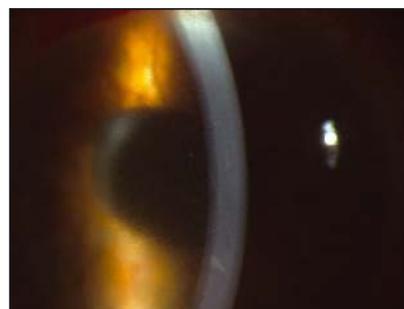
12 DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ENDOFTALMITE ACUTA E CRONICA



Endoftalmitite acuta con ipopion



Endoftalmitite saculare cronica (notare la placca biancastra) TASS



Gentile concessione del Dr. Augusto Abreu

A) DIAGNOSI

L'endofthalmitite postoperatoria è convenzionalmente caratterizzata come acuta (con insorgenza entro 6 settimane dall'intervento di cataratta) o cronica (con insorgenza dopo tale periodo di tempo).

La maggior parte dei pazienti sviluppa endofthalmitite postoperatoria acuta entro 1-2 settimane dopo l'intervento, con segni e sintomi di infiammazione intraoculare a progressione rapida. Il tempo all'insorgenza e le caratteristiche cliniche, secondo gli studi EVS¹⁰ e ESCRS¹, sono descritti rispettivamente nelle Tabelle 16 e 17.

Due recenti e ampie serie di casi di endofthalmitite acuta secondaria a intervento di cataratta presentano diversi tempi medi all'insorgenza: 5 giorni (Pijl 2010) contro 13 giorni (Lalwani 2008). Il secondo dato potrebbe riflettere un meccanismo di insorgenza alterato da correlare alla chirurgia in cornea chiara.

Nello studio ESCRS sull'endofthalmitite i casi accertati si sono presentati entro un periodo di tempo inferiore, e la maggior parte nei gruppi sperimentali non trattati con cefuroxima. Nello studio EVS il 50% dei casi dovuti ad altri batteri Gram-positivi (diversi dal CNS) e Gram-negativi sono insorti nei 2 giorni successivi all'intervento.

I casi accertati nello studio ESCRS sono stati associati a dolore, palpebre gonfie e opacità dei mezzi diottrici. Nello studio EVS, in cui è stato possibile osservare i vasi retinici al momento dell'insorgenza, i due terzi dei casi hanno evidenziato una crescita esigua o assente e non è stato identificato alcun batterio Gram-negativo nella coltura. Nello studio EVS gli occhi con acuità visiva caratterizzata solamente dalla percezione della luce, anomalie della ferita corneale e perdita del riflesso rosso sono risultati maggiormente predisposti ad ospitare microrganismi Gram-negativi o Gram-positivi di altro tipo (Wisniewski 2000).

L'endofthalmitite postoperatoria infettiva acuta rimane inizialmente una diagnosi clinica ed è considerata presunta fino all'accertamento tramite colorazione di Gram, coltura o PCR. Se un paziente presenta un'improvvisa riduzione dell'acuità visiva, immediatamente dopo l'intervento di cataratta, spesso con dolore e segni di infiammazione oculare diffusa (infiltrazione vitreale, ipopion, occhio rosso), è necessario sospettare un'endofthalmitite infettiva (v. Sezione D, "TASS vs. endofthalmitite infettiva"). L'ecografia B-Scan può essere un utile supplemento per confermare il coinvolgimento del vitreo ed escludere complicazioni come il distacco della retina, specialmente in un occhio con mezzi diottrici opachi.

Tabella 16. Tempo all'insorgenza dell'endofthalmitite postoperatoria

| GIORNI ALL'INSORGENZA | EVS | ESCRS |
|-----------------------|-----|-------|
| 1-3 | 24% | 31% |
| 4-7 | 37% | 31% |
| 8-14 | 17% | 24% |
| >14 | 22% | 14% |

Tratto dal riferimento 11 e Wisniewski 2000.

Tabella 17. Presentazione delle caratteristiche cliniche dell'endofthalmitite postoperatoria

| | EVS | ESCRS |
|------------------------|---------|--------|
| VISIONE OFFUSCATA | 94% | 92,9% |
| DOLORE | 74% | 79% |
| PALPEBRE GONFIE | 34% | 46,25% |
| IPOPION | 75-85%* | 72% |
| OCCHIO ROSSO | 82% | ** |
| MEZZI DIOTTRICI OPACHI | 79% | 63% |

* 75% negli 854 pazienti esaminati con diagnosi clinica di endofthalmitite; 85% nei pazienti eleggibili. Altre caratteristiche sono rimaste simili in entrambe le categorie di pazienti. ** Non valutato come occhio rosso
Tratto dal riferimento 11 e Wisniewski 2000

Anche se l'endofthalmitite deve essere confermata con le analisi microbiologiche di laboratorio, è opportuno evitare di perdere tempo dopo la diagnosi clinica. Il medico deve procedere immediatamente al prelievo di un campione intraoculare e somministrare un trattamento antibiotico empirico tramite iniezione intraoculare. La presunta endofthalmitite deve essere considerata un'emergenza medica perché i batteri si replicano in modo esponenziale e i loro prodotti secondari tossici, con il relativo stato

infiammatorio, sono in grado di distruggere la capacità visiva. Evitare di ritardare la diagnosi tentando la somministrazione di un collirio a base di corticosteroidi, a meno che vi si sia il sospetto di un'origine sterile (TASS).

È necessario eseguire una paracentesi della camera anteriore per ottenere un campione di umor acqueo e una paracentesi con ago, biopsia del vitreo o vitrectomia via pars plana per prelevare il campione del vitreo. Secondo le raccomandazioni dell'EVS, la vitrectomia via pars plana deve essere eseguita nei casi in cui l'acuità visiva presenta solo percezione della luce, ma noi siamo a favore di questa tecnica anche per i casi acuti che presentano un'acuità visiva migliore, in quanto consente il prelievo di un campione più grande, rimuove buona parte del carico batterico nel vitreo (la causa principale dell'infiammazione acuta) e riduce la necessità di un secondo intervento. (Nel 65% degli occhi sottoposti a paracentesi/biopsia nello studio EVS il campione è stato prelevato tramite vitrectomo piuttosto che con un ago; una volta inserita la sonda nell'occhio la vitrectomia centrale può essere eseguita molto facilmente.)

Nei casi gravi la procedura deve essere eseguita entro un'ora. Tuttavia è possibile che non vi sia alcuna sala operatoria disponibile in questo periodo di tempo. Consigliamo la disponibilità di uno strumento da taglio per la biopsia del vitreo nella struttura di day-hospital, in quanto la paracentesi con ago è troppo spesso secca e l'aspirazione del materiale dalla cavità vitrea può causare complicazioni in un occhio gravemente infiammato. (Nello studio EVS non è stato rilevato alcun aumento del numero di distacchi della retina nel gruppo sottoposto a biopsia-paracentesi. Tuttavia, come detto in precedenza, la maggior parte dei campioni è stato ottenuto con un vitrectomo.)

B) TEST MICROBIOLOGICO

I campioni di umor acqueo o vitreo sono inviati ai microbiologi, allertati per la coltura con colorazione di Gram e il test della sensibilità microbiologica, con l'istruzione di surgelare un campione per la PCR, se non disponibile nel centro. I campioni possono essere inviati nella siringa originale o in provette Eppendorf sterili. Se la colorazione di Gram e la coltura risultano negative dopo 24-48 ore, il campione conservato per la PCR potrà essere inviato al laboratorio di pertinenza.

Colorazione di Gram

Le colorazioni, Gram per i batteri o calcofluoro in caso di funghi o altri patogeni sospetti, sono utili perché offrono una conferma immediata della natura infettiva di questa infiammazione postoperatoria. Nello studio EVS la colorazione di Gram è risultata positiva nel 43% dei campioni di vitreo e nel 19% dei campioni di umor acqueo; nello studio ESCRS la colorazione Gram ha consentito di identificare 5 infezioni streptococciche su 8.

Colture microbiologiche

Idealmente i campioni dovrebbero essere collocati direttamente nel mezzo di coltura. Se ciò non fosse possibile, i flaconi per la coltura ematica (specialmente quelli pediatrici) rappresentano una valida opzione (Joondeph 1989, Kratz 2006). Nello studio EVS sono stati usati due mezzi solidi (agar cioccolato e agar destrosio Sabouraud) e un brodo (tioglicolato arricchito). Sono stati impiegati criteri rigorosi per la definizione di "coltura positiva confermata" (CPC) e "infezione confermata in laboratorio" (LCI): il risultato è stato un tasso di positività del 69% con umor vitreo non diluito, la migliore fonte di campioni (Tabelle 18 e 19). Nello studio ESCRS sono stati usati mezzi di coltura simili con un tasso di positività del 48%, che è arrivato fino al 69% se si tiene conto della PCR. Occorre notare che le colture devono essere conservate per almeno 15 giorni al fine di rilevare i microrganismi a crescita lenta. Il test di sensibilità agli antibiotici (che richiede 24-48 ore) può essere eseguito con gli isolati delle colture iniziali o direttamente con il metodo RAST (Miño de Kaspar 2002), che richiede 6-10 ore.

Tabella 18. Colture positive nello studio EVS¹⁰ (Barza 1997)

| EVS | |
|------------------------------------|-----|
| CRESCITA CONFERMATO IN LABORATORIO | 69% |
| CRESCITA EQUIVOCA | 13% |
| NESSUNA CRESCITA | 18% |

Tabella 19. Percentuale di colture positive nei campioni EVS¹⁰ (Barza 1997)

| EVS | CPC | LCI | SOLO FONTE |
|------------------------|-------|-------|------------|
| ACQUEO | 22,5% | 26,9% | 4,2% |
| VITREO NON DILUITO | 54,9% | 58,9% | 21% |
| LIQUIDO VITRECTOMIA | | | 8,9% |

C) PCR

La PCR con un'ampia gamma di primer per le regioni altamente conservate dell'rDNA 16S eubatterico (rDNA 18S per i funghi) può rilevare e amplificare minuscole quantità di DNA batterico, che vengono poi sequenziate e identificate. La PCR consente di ottenere un rilevamento dei patogeni di gran lunga migliore, specialmente nel caso dell'endoftealmite cronica con un basso conteggio di patogeni (Hykin 1994, Lohmann 1998). Nello studio ESCRS, i test PCR sono stati condotti a livello centrale e replicati autonomamente in due centri, ottenendo 6 ulteriori casi positivi che risultavano negativi alla colorazione di Gram o alla coltura.

Tuttavia l'uso della PCR è stato limitato fino a questo momento a causa del maggiore rischio di contaminazione dovuta all'alta sensibilità del metodo, così come per l'assenza di un test della sensibilità all'antibiotico e la parziale mancanza di standard per il controllo di qualità nei laboratori diagnostici di routine.

Alcuni centri hanno accesso diretto alla PCR; in altri casi i campioni possono essere surgelati per la successiva identificazione dei microrganismi (qualora le colture siano negative ma si sospetti un'origine infettiva). In questo caso i campioni possono essere inviati per una successiva analisi con PCR. Una goccia di umor

acqueo e una goccia di umor vitreo devono essere collocate in provette Eppendorf sterili separate e conservate a +4 °C per un massimo di 24 ore o congelate a -20 °C per periodi più lunghi, quindi inviate al laboratorio con un servizio di spedizione espresso. Test PCR affidabili per i batteri e i funghi possono essere richiesti al Dott. Udo Reischl presso l'Istituto di Microbiologia Medica e Igiene, Ospedale Universitario, 93053 Ratisbona, Germania (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; Tel: +49-941-944-6450).

Recentemente è stata introdotta l'impiego della reazione a catena quantitativa della polimerasi in tempo reale (qPCR), in cui l'amplificazione del DNA e la rilevazione della sequenza target avvengono insieme, consentendo così di ridurre la manipolazione dei prodotti per PCR e i rischi di contaminazione (Goldschmidt 2009, Bispo 2011). La procedura si basa su campioni fluorescenti, con un livello di fluorescenza proporzionale al grado di accumulo del prodotto della PCR in doppio filamento, e sulla misurazione quantitativa del carico microbico disponibile dopo 90 minuti. Attualmente le applicazioni cliniche sono limitate, ma in futuro potrebbero diventare molto più di un'opzione grazie all'uso di kit commerciali per la conferma rapida della natura sterile o infettiva dell'infiammazione postoperatoria.

D) TASS VS. ENDOFTALMITE INFETTIVA

Sindrome tossica del segmento anteriore (TASS)

La sindrome tossica del segmento anteriore (TASS) è una reazione infiammatoria sterile postoperatoria causata da una sostanza non infettiva che penetra nel segmento anteriore e provoca reazioni tossiche nei tessuti intraoculari (Mamalis 2006).

La TASS può insorgere a seguito di un intervento chirurgico senza particolari problemi sul segmento anteriore, in casi isolati o in cluster. Spesso viene confusa con l'endoftealmite a causa del quadro clinico simile (acuità visiva scarsa, ipopion, fibrina). Tuttavia, alcune caratteristiche distintive consentono di riconoscere l'origine infettiva o l'origine tossica, rendendo possibile la scelta del trattamento adeguato: corticosteroidi per la TASS e antibiotici per l'endoftealmite. Le caratteristiche distintive della TASS comprendono:

- Insorgenza precoce (appena 12-24 ore dopo l'intervento)
- Edema corneale da limbo a limbo secondario a danno diffuso dello strato di cellule endoteliali
- Danno irideo (pupilla fissa, dilatata o irregolare, difetto di transilluminazione dell'iride)
- IOP (pressione intraoculare) alta a causa del danno della rete trabecolare
- Assenza di vitrite (la caratteristica più importante della TASS in quanto riguarda principalmente l'infiammazione del segmento anteriore, mentre l'endoftealmite coinvolge il segmento posteriore)
- Generalmente migliora con la terapia a base di corticosteroidi

Le tre principali cause della TASS possono essere classificate nel modo seguente:

- Sostanze extraoculari che entrano inavvertitamente nella camera anteriore durante l'intervento (per es. lo iodopovidone topico).
- Prodotti introdotti nella camera anteriore nell'ambito della procedura chirurgica, come la soluzione fisiologica bilanciata (BSS) con difetti di produzione relativi a pH od osmolalità (o con agenti aggiunti in sala operatoria), oppure anestetici (solo la lidocaina all'1% senza conservanti è sicura). Tutti i medicinali iniettati nell'occhio devono essere privi di conservanti e usati alla concentrazione corretta per evitare reazioni tossiche.
- Agenti irritanti accumulati sugli strumenti a causa di pulizia e/o sterilizzazione inadeguate (per es. dispositivi oftalmici viscochirurgici denaturati rimasti negli strumenti riutilizzabili, endotossine stabili al calore, solfati del processo di autoclavaggio). I problemi legati al processo di pulizia degli strumenti (specialmente il risciacquo insufficiente degli strumenti e dei manipoli, i detergenti enzimatici e i bagni a ultrasuoni) restano i fattori più comuni associati alla TASS (Bodnar 2012).

Il trattamento della TASS richiede l'applicazione intensiva di corticosteroidi topici (e a volte orali). Occorre monitorare la IOP e il conteggio delle cellule endoteliali. È bene eseguire una goniocopia. Il lavaggio immediato della camera anteriore è oggetto di controversie e non viene generalmente eseguito.

Esistono tre complicazioni della TASS potenzialmente pericolose per la vista:

- Decompensazione corneale permanente
- Glaucoma non trattabile
- Edema maculare cistoide

L'epidemia di TASS è un problema legato al controllo ambientale e tossico che richiede un'analisi completa di tutti i farmaci e i liquidi usati durante l'intervento, così come la revisione totale della sala operatoria e dei protocolli di sterilizzazione. La prima epidemia registrata di TASS si è verificata nel Massachusetts nel 2005; le indagini hanno dimostrato che i pazienti avevano ricevuto una BSS contaminata con alti livelli di una endotossina sterile. Di conseguenza è stata creata una task force dell'ASCRS per la TASS che ha diffuso un questionario per la raccolta dei dettagli relativi alle procedure chirurgiche, in modo da registrare le cause dei casi o delle epidemie di TASS. Il questionario è disponibile su <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm>

E) TRATTAMENTO DELL'ENDOFTALMITE POSTOPERATORIA ACUTA

La diagnosi dell'endoftealmite postoperatoria è considerata un'emergenza medica che richiede accertamenti e terapia entro un'ora dall'insorgenza, specialmente nei casi gravi.

Come descritto nella sezione relativa alla diagnosi è tuttora in corso una discussione in merito alla necessità di eseguire la paracentesi del vitreo (con vitrectomo o ago) o la vitrectomia. Come già detto in precedenza, siamo favorevoli alla vitrectomia diagnostica e terapeutica (il nostro "gold standard") nella maggior parte dei casi.

L'EVS ha raccomandato l'esecuzione di una vitrectomia solo nei casi di acuità visiva limitata alla sola percezione della luce. Tuttavia, grazie ai progressi tecnici della vitrectomia, serie retrospettive più recenti hanno dimostrato risultati migliori per la vista grazie all'uso più ampio della vitrectomia totale nei casi di endoftealmite postoperatoria, compresi i casi con acuità visiva migliore della sola percezione della luce (più recentemente, 91% \geq 20/40 di acuità visiva finale vs. 53% nell'EVS) (Kuhn 2005, 2006).

Alcuni medici sono a favore della sola paracentesi del vitreo per evitare di ricorrere alla sala operatoria e ad attrezzature più sofisticate, oltre che per poter somministrare subito un'iniezione intracamerale di antibiotico. Tuttavia in questo caso i risultati per la vista sono analoghi a quelli dello studio EVS (51,6% \geq 20/40 di acuità visiva finale) (Pijl 2010). Occorre notare che la comparazione diretta tra tali studi non è possibile a causa delle differenze di disegno, dei criteri di inclusione/esclusione e dello spettro microbiologico riportato.

In un mondo ideale il chirurgo vitreo-retinico e la sala operatoria completa di personale dovrebbero essere immediatamente disponibili, ma questo è raramente possibile. La realtà è spesso un compromesso tra tempo e completezza.

Se il chirurgo vitreo-retinico e la sala operatoria attrezzata sono disponibili sarà possibile eseguire una vitrectomia formale a 3 porte, centrale o totale, secondo il principio "ubi pus ibi evacuat". Una vitrectomia centrale lascia una sepsi basale residua nel vitreo, mentre una vitrectomia più completa comporta il rischio del distacco di retina iatrogeno, una conseguenza potenzialmente devastante. La scelta è a discrezione del chirurgo vitreo-retinico.

Come osservato, la rilevazione delle cause della TASS richiede lo scrutinio dell'intero processo chirurgico. Possono essere necessarie le seguenti operazioni:

- Modifiche multiple alle procedure chirurgiche o interruzione completa dell'intervento.
- Maggiore utilizzo di strumenti monouso.
- Può essere necessario eseguire una pulizia corretta degli strumenti, nonché adottare protocolli di sterilizzazione (per es. un passo importante consiste nel risciacquare tutte le cannule riutilizzabili immediatamente dopo l'intervento). È importante seguire le raccomandazioni come quelle riportate dalla task force dell'ASCRS per la TASS (Hellinger 2007).

Per proteggere le nostre pratiche dalla TASS occorre una vigilanza costante su tutte le procedure chirurgiche, così come una rapida risposta in caso di insorgenza del problema.

Gli antibiotici intravitreali e gli steroidi sono iniettati lentamente alla fine dell'intervento.

La migliore tecnica per ottenere un campione di vitreo adeguato, dopo una paracentesi dell'acqueo e una possibile pulizia della camera anteriore, è la seguente:

- 1) La porta di infusione viene inserita attraverso la pars plana, a 3-3,5 mm dal limbo (occhio pseudofachico), senza essere attivata.
- 2) Il vitrectomo viene inserito attraverso una sclerotomia separata di 3-3,5 mm e visualizzato direttamente attraverso la pupilla.
- 3) Una siringa manuale viene collegata alla linea di aspirazione e l'assistente del chirurgo inizia ad aspirare lentamente, mentre il chirurgo aziona il vitrectomo per prelevare un campione adeguato (almeno 0,5 ml) (il bulbo oculare si ammorbidisce e il vitrectomo scompare dalla vista).
- 4) Dopo avere controllato il corretto inserimento della cannula per infusione, all'interno della cavità del vitreo, l'infusore viene attivato per iniziare a riempire il globo. Il vitrectomo viene rimosso.
- 5) Adesso la siringa contiene 0,5-2 ml di umor vitreo infetto, ma non diluito, ed è pronta per essere inviata al laboratorio.

Procedura per una vitrectomia centrale o totale:

- 6) Il vitrectomo adesso è collegato alla macchina per il controllo dell'aspirazione e una cannula illuminante viene inserita attraverso la pars plana. Grazie all'allestimento di questa attrezzatura con un po' di tempo in più è possibile eseguire una vitrectomia standard a 3 porte completa, entro i limiti della visualizzazione, e senza ulteriori procedure, evitando il rischio di una rottura di queste retine edematose. (Alcuni autori consigliano di eseguire una vitrectomia totale con induzione del distacco del vitreo posteriore [PVD], se non già presente. Tuttavia noi riteniamo che, in questi casi di endoftealmite acuta, questo intervento debba essere riservato ai chirurghi vitreo-retinici più esperti).
- 7) È utile eseguire una capsulotomia posteriore con il vitrectomo per migliorare la visualizzazione e per consentire il flusso attraverso l'intero occhio, in modo da facilitare la guarigione.

Al termine della vitrectomia sarà possibile iniettare l'antibiotico intravitreale con un ago da 25-30 G attraverso una delle sclerotomie. Considerare una riduzione della dose del 50% in caso di vitrectomia totale. L'iniezione deve essere somministrata lentamente, in 1-2 minuti, al centro del vitreo, con la smussatura dell'ago verso l'alto e non in direzione della macula. Si utilizzano siringhe e aghi separati attraverso un foro di entrata già esistente, in modo da prevenire un'eventuale flocculazione. Infine si inietta il dexametasone (senza conservanti) intravitreale.

Per questo scopo è indispensabile avere a portata di mano i farmaci e la ricetta per la loro diluizione, sia in sala operatoria sia nel reparto d'emergenza (v. guida alla preparazione).

Durante la giornata lavorativa è opportuno avvisare i microbiologi dell'arrivo di un campione. È consigliabile informare anche il farmacologo per la preparazione della diluizione appropriata per l'iniezione intravitreale, pur essendo raramente disponibile dopo l'orario di lavoro.

La procedura viene generalmente eseguita sotto anestesia peribulbare, retrobulbare o generale, ma non topica perché il paziente sperimenterebbe un dolore eccessivo e non riuscirebbe a cooperare.

Per evitare ritardi, quando la procedura "gold standard" non è possibile a causa della mancanza di un chirurgo vitreo-retinico e dell'apposita sala operatoria, l'alternativa più idonea consiste nell'eseguire una biopsia del vitreo con iniezione di antibiotici intravitreali e senza alcuna ulteriore vitrectomia terapeutica (il nostro "silver standard" ovvero l'alternativa raccomandata). Poiché spesso la semplice aspirazione con ago non ha alcun successo è possibile usare un vitrectomo portatile (come l'Intrector, disponibile sul mercato da Insight Instruments, Inc., Stuart, FL). (Oggi esistono piccoli vitrectomi con tutte le funzionalità, facilmente trasportabili e installabili, che possono essere usati in qualsiasi area operatoria.) Dopo il campionamento gli antibiotici e i corticosteroidi sono iniettati attraverso la sclerotomia, come già citato. Con le attuali sonde transcongiuntivali di piccolo calibro le incisioni spesso non richiedono alcuna sutura. Tutti i chirurghi di cataratta e i medici di servizio devono essere in grado di eseguire la biopsia e le iniezioni intravitreali.

Inoltre è importante, al termine dell'intervento, restare in contatto con il laboratorio per i risultati relativi alla coltura e alla sensibilità e non rimanere semplicemente in attesa dei risultati ufficiali dell'ospedale.

Il paziente deve essere controllato 6 ore dopo la paracentesi d'emergenza e gli antibiotici. I pazienti spesso peggiorano prima di sentirsi meglio, ma sicuramente peggiorano anche prima di peggiorare ulteriormente! In caso di vitrectomia centrale o completa, il controllo deve avvenire dopo 12 ore.

Gli antibiotici topici (fortificati), gli steroidi e i midriatici (atropina) vengono somministrati dopo l'intervento chirurgico. La dilatazione della pupilla, alla fine dell'intervento, è critica per evitare una sinechia permanente; è opportuno usare l'atropina perché il solo ciclopentolato non è adatto (è molto frustrante dover osservare una pupilla bloccata alla prima medicazione postoperatoria).

Una volta somministrati gli antibiotici intravitreali può sussistere il dubbio circa il ruolo degli antibiotici topici che, comunque, possono essere molto utili in caso di problemi superficiali.

Gli antibiotici subcongiuntivali probabilmente non offrono alcun beneficio e possono essere esclusi in molti casi.

Guida alla preparazione

Una combinazione di antibiotici viene iniettata separatamente per via intravitreale, ripetendo l'operazione in base alla necessità e alla risposta clinica, ad intervalli di 48-72 ore, secondo il grado di ritenzione del farmaco. Nella maggior parte dei casi, gli antibiotici intravitreali devono essere somministrati una sola volta per limitare l'infezione (il 7% dei pazienti EVS ha ricevuto una seconda iniezione di antibiotici dopo 36-60 ore). È stato osservato che le iniezioni ripetute aumentano la tossicità retinica degli antibiotici intravitreali (Oum 1992).

Le dosi di antibiotici intravitreali devono essere molto accurate perché il margine d'errore tra chemioterapia e tossicità è ristretto, specialmente per gli aminoglicosidi (200 µg di gentamicina sono efficaci, ma 400 µg possono essere tossici e causare un infarto maculare). Poiché la terapia iniziale dovrebbe coprire i microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi, la combinazione di antibiotici più comune è la seguente:

Prima scelta: vancomicina (1 mg) più ceftazidima (2 mg)

Seconda scelta: vancomicina (1 mg) più amikacina (0,4 mg), specialmente nei pazienti sensibili al β-lattame (v. discussione sulle allergie nella profilassi e la sezione 15 delle presenti linee guida). A dispetto della sinergia tra vancomicina e amikacina per i batteri Gram-positivi, molti chirurghi stanno abbandonando l'uso degli aminoglicosidi per il trattamento dei batteri Gram-negativi a causa del rischio di tossicità retinica.

Gli antibiotici usati e relativamente sicuri per l'iniezione intravitreale sono riportati nella Tabella 20, nella pagina seguente. La tabella presenta le dosi non tossiche di antibiotici. Tuttavia è opportuno ridurre la dose (anche del 50%, come alcuni suggeriscono) in caso di vitrectomia totale, in quanto l'assenza del vitreo rimuove gli ostacoli alla rapida diffusione degli antibiotici verso la retina. Inoltre gli occhi riempiti con olio di silicone e gas richiedono una riduzione sostanziale della dose (da 1/4 a 1/10 della dose standard, come suggerito), tenendo conto del ridotto volume di distribuzione del liquido rimanente nell'occhio (Hegazy 1999).

Gli antibiotici per iniezione intravitreale devono essere forniti dalla farmacia ospedaliera in diluizione fresca. Tuttavia, per i casi d'emergenza, nell'Appendice I è riportato un metodo per la diluizione dei farmaci in sala operatoria.

A causa della potenziale incompatibilità fisica o chimica degli antibiotici è importante usare siringhe e aghi separati per ciascun farmaco da iniettare (antibiotico e steroide), evitando di mescolarli nella stessa siringa. La maggior parte delle incompatibilità sono di natura fisica, vale a dire che producono un precipitato (contrariamente all'inattivazione o degradazione chimica, che sono invisibili). Quanto più le soluzioni sono concentrate, tanto più esiste la possibilità di formazione di precipitato.

All'interno della siringa e dell'ago può restare fino a 0,1 ml di soluzione quando i farmaci sono diluiti o preparati per l'iniezione intraoculare.

Aspirare sempre un volume sufficiente da riempire circa la metà di una siringa da 1 ml (per es. 0,4-0,5 ml). Quindi inserire nella siringa l'ago (30 G) che si userà per l'iniezione nel vitreo. Prestare attenzione a non lasciare aria nella siringa o nell'ago

e gettare via il farmaco in eccesso, in modo che resti solo un volume di 0,1 ml per l'iniezione.

In questo modo il chirurgo inietterà solo il contenuto della siringa e non dovrà controllare continuamente lo stantuffo per verificare che sia stato iniettato solo 0,1 ml.

Il dexametasone (senza conservanti) è spesso somministrato con iniezione intravitreale (dose = 400 µg in un volume da 0,1 ml, usando la preparazione commerciale contenente 4 mg/ml), ma non deve essere mescolato nella stessa siringa degli antibiotici. Questo, insieme ad una terapia antimicrobica, consente di ridurre più rapidamente l'infiammazione intraoculare; comunque esistono discordanze sull'effetto per la vista, come risulta da parecchi studi che hanno potuto rilevare effetti negativi (Shah 2000), nessun effetto (Das 1999) o un effetto positivo (Gan 2005, Albrecht 2011).

L'uso del dexametasone intravitreale può ridurre la necessità di corticosteroidi sistemici (orali) nei pazienti anziani, prevenendo così gli effetti avversi di questi agenti sistemici. La terapia con dexametasone intravitreale è somministrata mediante steroidi topici o, spesso, iniettati per via perioculare.

Antibiotici sistemici aggiuntivi

L'iniezione intravitreale di antibiotici fornisce la massima concentrazione di farmaco "nel sito bersaglio", ma tali livelli si mantengono solo per un periodo di tempo limitato. Per questo motivo riteniamo che l'endofalmitide purulenta acuta debba essere trattata con una terapia sistemica aggiuntiva a base degli stessi antibiotici usati per l'iniezione intravitreale.

Questo regime aggiuntivo contribuirà a mantenere dei livelli intravitreali significativi di farmaco per un periodo prolungato, controbilanciando la diffusione all'esterno dell'occhio del farmaco iniettato. Ciò migliorerà anche la penetrazione nell'occhio dalla circolazione sistemica, grazie all'infiammazione in corso nelle membrane oculari. Le dosi elevate, somministrate a livello sistemico, sono ottimali, ma occorre essere prudenti per il rischio di tossicità sistemica. I livelli sistemici di vancomicina per via endovenosa devono essere monitorati.

La terapia antibiotica può essere modificata dopo 24-48 ore, secondo la risposta clinica e il profilo di sensibilità del microorganismo coltivato. Tuttavia, generalmente, l'infiammazione oculare peggiora prima di subire un miglioramento, anche sotto il corretto regime antibiotico. Può essere opportuno chiedere il consulto di un chirurgo vitreo-retinico per un'opinione in merito ad una vitrectomia totale in caso di risposta inadeguata a una vitrectomia parziale/mini centrale/"silver standard". Quindi potrà essere necessario ripetere l'iniezione di antibiotici intravitreali. In caso di somministrazione precedente di terapia antibiotica è possibile che le iniezioni intravitreali aggiuntive di antibiotico non siano necessarie; in tal modo si potrebbe evitare la potenziale tossicità dovuta alle iniezioni multiple.

La Tabella 21 riepiloga i passi descritti in precedenza per la diagnosi clinica e il trattamento perioperatorio e postoperatorio dell'endofalmitide acuta dopo un intervento di cataratta.

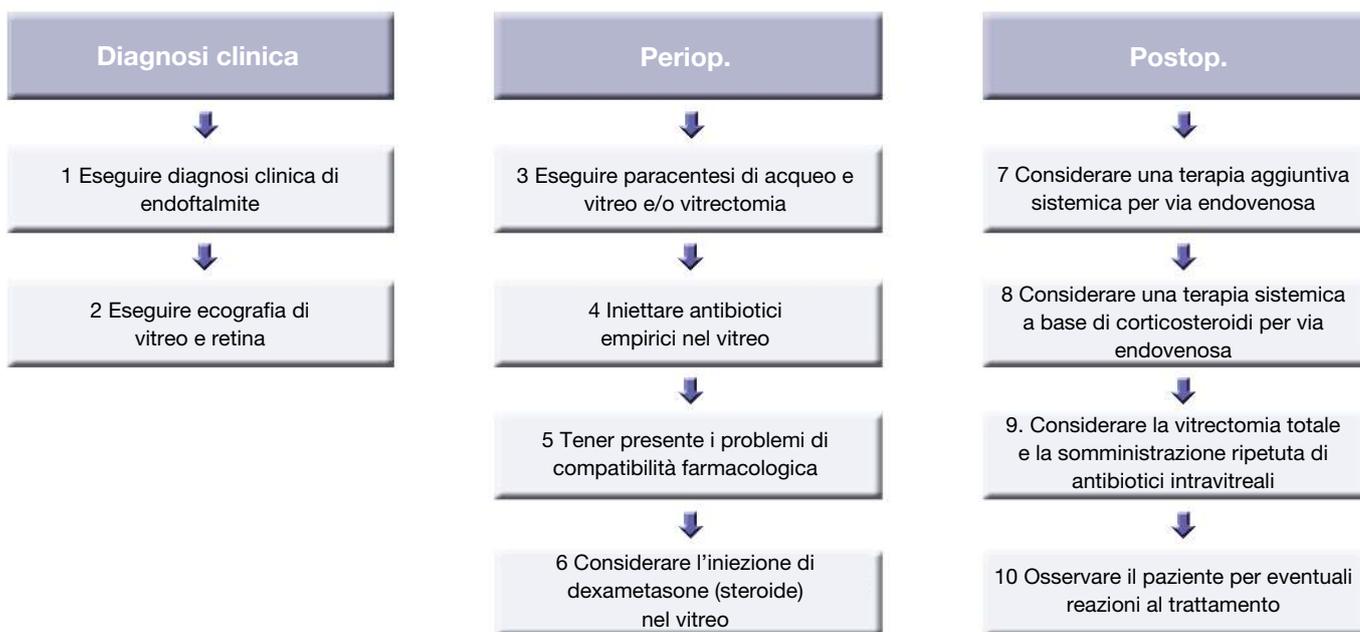
Tabella 20. Dosi comuni per l'iniezione intravitreale di antibiotico

| Antibiotico | Dose intravitreale* (µg) | Durata (h)** | Emivita in vitreo (h) |
|---------------|--------------------------|--------------|-----------------------|
| Amikacina | 400 | 24-48 | 24 |
| Ampicillina | 2000 (2 mg) | 24 | 6 |
| Amfotericina | 5 or 10 | 24-48 | 6,9-15,1 |
| Cefazolina | 2000 (2 mg) | 16 | 7 |
| Ceftazidima | 2000 (2 mg) | 16-24 | 16 |
| Cefuroxima | 2000 (2 mg) | 16-24 | |
| Clindamicina | 1000 (1 mg) | 16-24 | |
| Erythromicina | 500 | 24 | |
| Gentamicina | 200 | 48 | 12-35 |
| Meticillina | 2000 (2 mg) | 16-24 | 3-5 |
| Miconazolo | 5 o 10 | 24-48 | 2 |
| Moxifloxacina | 50-160 | | 1,72 |
| Oxacillina | 500 | 24 | |
| Vancomicina | 1000 (1 mg) | 48-72 | 30 |
| Voriconazolo | 100 | | 2,5 |

Adattato dai riferimenti selezionati, tra cui Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Iniezione intravitreale di agenti terapeutici. *Retina* 2009; 29: 875-912.**

Durata dei livelli significativi descritti nei report in letteratura.

Tabella 21. Trattamento dell'endoftealmite postoperatoria acuta



F) ENDOFTALMITE SACCULARE CRONICA

Questa forma cronica o tardiva di endoftealmite post-cataratta può comparire settimane, mesi o addirittura anni dopo l'intervento, rendendo la diagnosi ancora più difficile. Clinicamente si presenta come una iridociclite granulomatosa cronica, insidiosa e ricorrente, che inizialmente risponde agli steroidi topici per poi recidivare man mano che viene ridotta la dose. Alcuni dei segni clinici comprendono

- Grandi precipitati cheratici
- Ippion di piccole dimensioni
- Lieve vitrite anteriore (caratteristica di *S. epidermidis*)
- Placca biancastra (materiale residuo del cristallino e colonie batteriche) nella borsa capsulare (caratteristico di *P. acnes*). L'endoftealmite cronica tardiva è spesso definita "endoftealmite cronica sacculare" perché i batteri si trovano all'interno della borsa o sacca capsulare.

La natura infettiva di questa infiammazione postoperatoria tardiva fu descritta per la prima volta da Meisler e colleghi (1986), che presentarono una descrizione completa di questa forma di endoftealmite.

Una volta di fronte ad un'insidiosa infiammazione postoperatoria è importante distinguere tra cause infettive e sterili, come uveite indotta dal cristallino o infiammazione correlata alla IOL, in modo da attuare la terapia più opportuna (Ozidal 2003, LeBoyer 2005).

L'endoftealmite sacculare cronica è generalmente causata da microrganismi a bassa virulenza provenienti dalla flora saprofitica dello stesso paziente. Circa due terzi dei casi sono dovuti a *Propionibacterium acnes*, ma sono coinvolti anche

Staphylococcus epidermidis (CNS), *Corynebacterium* spp e funghi. Le colture devono essere seguite per almeno 15 giorni perché si tratta di microrganismi dalla crescita non lineare.

A causa della natura localizzata di questa infezione, limitata alla borsa capsulare, con batteri insufficienti per una identificazione ottimale tramite coltura, la PCR è diventata un esame molto utile per la rilevazione di minuscole quantità di DNA batterico. In uno studio di Lohmann e colleghi (2000) il patogeno responsabile dei casi di endoftealmite cronica clinicamente diagnosticata è stato scoperto, grazie alla PCR, nell'umor acqueo dell'84% degli occhi, rispetto allo 0% rilevato dalla coltura. Inoltre la PCR ha consentito di rilevare il patogeno nel 92% dei campioni di vitreo, mentre la coltura ne aveva identificato solo il 24%.

Se si decide di operare questi pazienti è necessario raccogliere i frammenti capsulari per gli esami istopatologici e di microscopia elettronica, che possono rivelare la presenza di batteri Gram-positivi intracellulari all'interno dei macrofagi che rivestono la capsula. Questo fatto, già descritto nell'articolo iniziale di Meisler e colleghi (1986) ha condotto alla formulazione di nuove alternative terapeutiche (discusse ulteriormente più avanti). Contrariamente all'endoftealmite postoperatoria acuta, che rappresenta un'emergenza medica, il tempo a disposizione per una corretta diagnosi e la scelta delle opzioni terapeutiche è maggiore nel caso delle endoftealmiti postoperatorie croniche. Occorre tenere conto di una serie di elementi:

Nell'endoftealmite sacculare cronica i microrganismi sono isolati nella borsa capsulare e protetti da un biofilm; possono anche diventare intracellulari all'interno dei macrofagi, ed essere quindi fuori della portata dei comuni antibiotici usati per la cura dell'endoftealmite acuta. Tuttavia, alcuni antibiotici, come

la claritromicina, sono assorbiti bene a livello orale, penetrano bene all'interno dell'occhio, hanno proprietà anti-biofilm e si concentrano all'interno dei polimorfonucleati (PMN) e dei macrofagi, dove riescono ad uccidere i batteri Gram-positivi intracellulari. Alcuni studi (Warheker 1998, Karia 2001) hanno scoperto che l'uso della claritromicina è efficace ad una dose consigliata di 500 mg, 2 volte al giorno per 2-4 settimane. L'aggiunta di irrigazione con vancomicina sulla borsa capsulare ha migliorato il tasso di risposta nei casi di infezione da *Propionibacterium* spp. (Pellegriano 2005).

Qualora fosse necessario un approccio più invasivo, sono disponibili molte opzioni chirurgiche per il trattamento dell'endofthalmitis cronica:

- Irrigazione con antibiotici della borsa capsulare durante la paracentesi iniziale della camera anteriore o durante un intervento successivo nei casi di coltura positiva
- Iniezione di antibiotici intravitreali (IOAB, *intraocular antibodies*)
- Vitrectomia via pars plana (PPV) con IOAB
- PPV con capsulectomia parziale (PC) e IOAB
- PPV con capsulectomia totale (TC), IOAB, rimozione o sostituzione della IOL (IOLx)

La Tabella 22 descrive i tassi di ricorrenza dell'endofthalmitis cronica dopo ciascun tipo di trattamento (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999), dimostrando che quanto più il trattamento è aggressivo, tanto minore è il tasso di ricorrenza. Tuttavia il ritardare un trattamento più aggressivo non sembra avere un effetto negativo sul risultato finale per la vista. Ciò consente di tentare inizialmente con terapie più conservative.

Tabella 22. Ricorrenza dell'endofthalmitis cronica dopo trattamento:

| Trattamento | Clark (n=36) | Aldave (n=25) | Totale (n=61) |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|
| IOAB | 12/12 | 1/2 | 13/14 93% |
| PPV | 5/10 | 5/10 | 10/20 50% |
| PPV + PC | 2/14 | 4/9 | 6/23 26% |
| PPV + TC + IOLx | 0/12 | 0/13 | 0/25 0% |

Adattato da Deramo et al. 2001.

Sulla base di questi fatti suggeriamo il seguente approccio:

- Determinare la fonte microbica, eseguire una paracentesi della camera anteriore e prelevare 0,1 ml per la coltura e la PCR. Considerare l'irrigazione con vancomicina (30 µg/ml) della borsa capsulare, tentando di raggiungere l'area della placca capsulare, se presente. La paracentesi del vitreo non viene generalmente praticata all'inizio (la paracentesi della camera anteriore è eseguibile in ambulatorio), ma può avvenire successivamente in ambito chirurgico.

- Iniziare il trattamento con 500 mg di claritromicina orale 2 volte al giorno per 2-4 settimane. Considerare l'aggiunta di moxifloxacin orale (400 mg al giorno per una settimana), che ha anche una buona penetrazione intraoculare e un ampio spettro di attività antimicrobica.
- Una volta disponibili i risultati della coltura e della PCR (da 2 giorni a parecchie settimane dopo, secondo la disponibilità del laboratorio) possono emergere diversi scenari:
 - PCR negativa e coltura negativa: una probabile infiammazione postoperatoria tardiva non infettiva; il caso deve essere valutato di nuovo per scoprire la possibile origine (da IOL o cristallino).
 - PCR negativa e coltura positiva: una probabile contaminazione, in quanto i falsi negativi non sono comuni nella PCR; procedere comunque con cautela. Se la terapia iniziale non ha successo, trattare secondo l'antibiogramma della coltura.
 - PCR e coltura positive: supponendo che entrambi i test siano coerenti, il microrganismo è stato identificato insieme alla sua sensibilità agli antibiotici. Se il trattamento iniziale con claritromicina (ed eventuale irrigazione con vancomicina) non ha successo sarà necessario attuare un'ulteriore terapia antibiotica (intraoculare o sistemica), secondo l'antibiogramma. In assenza di risoluzione è necessario prendere in considerazione le opzioni chirurgiche.
 - PCR positiva e coltura negativa: In questo caso è stato identificato un microrganismo ed è possibile formulare delle ipotesi circa il suo pattern di sensibilità, anche in assenza di un antibiogramma specifico per il suo ceppo. È possibile procedere in modo analogo ai casi di PCR e coltura positive.

Qualora sia necessario ricorrere alla chirurgia è preferibile iniziare con una vitrectomia via pars plana, tentando di eliminare quanta più placca biancastra possibile, senza compromettere la stabilità della IOL. Tentare di prelevare dei campioni dai frammenti capsulari per l'istologia, la microscopia elettronica e le indagini microbiologiche. Antibiotici intravitreali aggiuntivi (vancomicina, cefuroxima, cefazolina, secondo l'antibiogramma) e terapia sistemica (claritromicina, moxifloxacin) dovrebbero essere somministrati per un'altra settimana. Gli antibiotici intravitreali o la vitrectomia via pars plana da soli non sono raccomandati a causa degli alti tassi di recidiva.

Se questo intervento chirurgico iniziale fallisce sarà necessario rimuovere la IOL, prelevare dei campioni di frammenti capsulari ed eseguire una vitrectomia via pars plana completa a 3 vie. (Questa condizione non va interpretata come endofthalmitis acuta associata a retina fragile e edematosa, bensì come endofthalmitis cronica). È possibile prendere in considerazione una IOL secondaria fissata all'iride o al solco. Vengono somministrate ulteriori dosi di antibiotici.

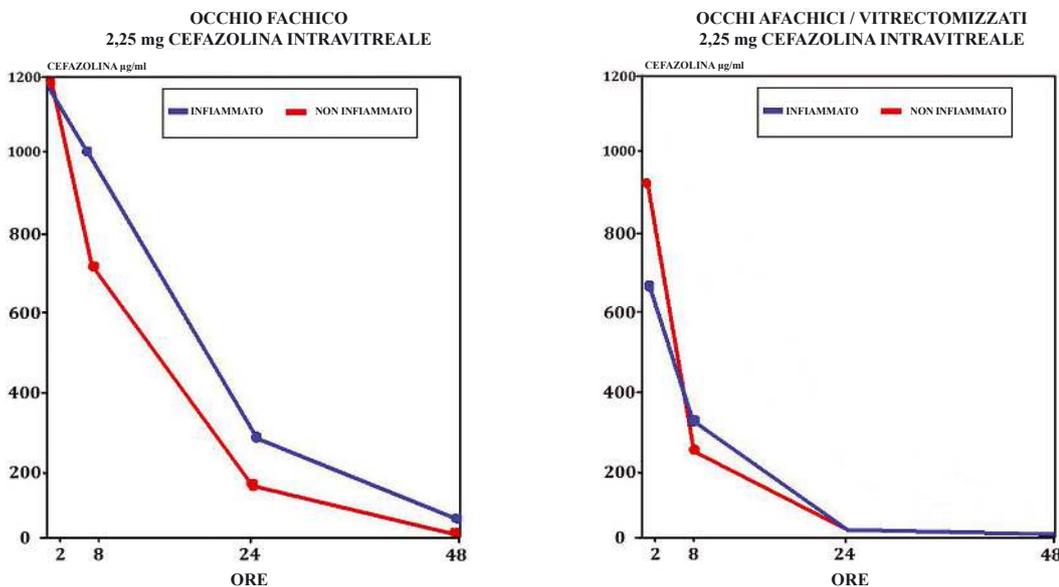
13 ANTIBIOTICI INTRAVITREALI

L'iniezione intravitreale è considerata uno standard di cura per il trattamento dell'endofthalmitis postoperatoria. Si tratta dell'unico modo per somministrare livelli elevati di antibiotici nella cavità vitrea. Poiché è preferibile un solo intervento intravitreale, si scelgono dosi più alte possibili, nei limiti della sicurezza, in modo che i livelli di antibiotico siano mantenuti il più a lungo possibile al di sopra della MIC batterica. Anche un trattamento tempestivo è molto importante, in quanto con il tempo i batteri si replicano e possono emettere tossine e causare alterazioni (per es. il pH) nel microambiente avascolare del vitreo, compromettendo l'efficacia dell'antibiotico.

Un'iniezione intravitreale fornisce il bolo massimo entro i limiti di sicurezza, ma successivamente i livelli di antibiotico iniziano e diminuiscono lentamente all'interno della cavità vitrea; questa velocità di escrezione dipende dallo stato chirurgico dell'occhio, dal grado di infiammazione e dallo specifico antibiotico utilizzato.

La Figura 3 mostra come la velocità di eliminazione dell'antibiotico dal vitreo, in un modello animale, fosse maggiore nell'occhio sottoposto a vitrectomia e afachico.

Figura 3. Velocità di escrezione del farmaco dal vitreo



Adattato da Ficker et al. 1990.

METODO DI PREPARAZIONE DELL'INIEZIONE INTRAVITREALE

Le istruzioni per la corretta diluizione dell'antibiotico in flaconcini commercialmente disponibili, al fine di ottenere la dose intravitreale adeguata, sono riportate nell'Appendice I di queste linee guida. Ogni prodotto commerciale include le specifiche istruzioni per la diluizione che dovrebbero essere consultate prima di proseguire con le istruzioni nell'Appendice I. Vale la pena ricordare che le istruzioni del produttore spesso affermano che la diluizione iniziale del flaconcino deve avvenire con acqua sterile (non con soluzione fisiologica normale). Questa diluizione iniziale con acqua è adatta per la massima concentrazione ricostituita ottenibile con tale flaconcino, dato che questi prodotti sono destinati all'uso parenterale e lo stesso soluto contribuisce alla tonicità della soluzione ricostituita.

In queste linee guida la diluizione con soluzione fisiologica normale (invece dell'acqua sterile iniziale) è citata in tutte le procedure di diluizione. Ciò è raccomandato per semplificare l'uso dell'acqua sterile rispetto alla soluzione fisiologica normale ed evitare confusioni tra i due diversi diluenti. Occorre notare che quando il prodotto commerciale viene diluito diverse volte, con soluzione fisiologica normale, fino ad una concentrazione molto inferiore a quella per l'iniezione sistemica, le differenze di tonicità vengono meno. Tuttavia il medico deve conoscere i motivi per i quali le istruzioni richiedono una diluizione iniziale con acqua vs. con soluzione fisiologica, e deve esaminare i prodotti da usare tenendo conto di tale aspetto. In caso di dubbi consultare una farmacia ospedaliera competente in materia. (La diluizione con BSS non è raccomandata a causa dei soluti aggiunti e già presenti in tale prodotto).

Scelta dei prodotti antibiotici

Alcuni prodotti commerciali contengono conservanti come l'alcool benzilico, quindi non sono adatti per le iniezioni intravitreali. Questi prodotti devono essere evitati durante la preparazione estemporanea di iniezioni intravitreali. Generalmente i prodotti iniettabili disponibili sul mercato per l'iniezione intratecale non contengono conservanti nocivi. Questi sono da preferire, ove possibile, per l'iniezione intravitreale, senza dimenticare di prestare la massima attenzione alle differenze di concentrazione tra i prodotti destinati all'uso parenterale o intratecale.

Alcune affermazioni cautelative

Non esistono scorciatoie per una corretta diluizione, selezione e separazione degli antibiotici l'iniezione intravitreale. La letteratura descrive il tentativo per usare una sola siringa da 1 cc per aspirare in una sola volta piccole quantità di parecchi agenti diversi per l'iniezione intravitreale. Questa pratica è inappropriata perché i prodotti commerciali usati rimangono non diluiti insieme al conservante e ad altri componenti. A parte i potenziali problemi di incompatibilità farmacologica, il contatto diretto di queste soluzioni concentrate con le parti interne dell'occhio può dare luogo a tossicità.

Perciò è opportuno usare soltanto le dosi e i farmaci riconosciuti come sicuri per l'uso intraoculare (come dimostrato in precedenti modelli animali) e supportati

dall'esperienza clinica. In questo campo non vi è posto per la "sperimentazione" di alcun genere, né per l'adozione di dosi ritenute sicure in base all'uso di composti "simili" somministrati a dosi particolari.

Poiché tutti gli agenti preparati in modo estemporaneo per l'iniezione devono soddisfare gli standard relativi ai farmaci iniettabili, il medico deve collaborare con personale sanitario che abbia familiarità nell'impiego e preparazione di tali composti. I centri come le farmacie ospedaliere dispongono di manuali ricchi di dati sulla compatibilità e la sicurezza degli agenti destinati all'uso parenterale, quindi rappresentano il punto di partenza per comprendere come adattare questi agenti all'uso oftalmico. Questi centri saranno più che lieti di fornire delle linee guida professionali e rappresentano quindi il punto di partenza per investigare in merito alla sicurezza di eventuali dosi iniettabili non chiaramente definite nella letteratura oftalmologica.

Le farmacie ospedaliere dispongono di manuali di riferimento che descrivono dettagliatamente la compatibilità o incompatibilità delle miscele di composti iniettabili in varie concentrazioni. Ad esempio una miscela di 1 mg/ml di ceftazidima e 20 mg/ml di vancomicina è compatibile (supponendo dei diluenti noti), mentre un aumento di concentrazione della ceftazidima fino a 10, 50 o 200 mg/ml presenta delle incompatibilità che potrebbero condurre alla formazione di precipitato. La comprensione di tali principi e limitazioni aiuta il chirurgo nella procedura per la preparazione dei composti iniettabili intraoculari.

14 TRATTAMENTO ANTIBIOTICO SISTEMICO AGGIUNTIVO

L'iniezione di antibiotici direttamente nel vitreo (iniezione intravitreale) è la pietra miliare nel trattamento dell'endofalmitide postoperatoria. A partire dal momento in cui questo intervento ha assunto il ruolo di standard di cura nella terapia dell'endofalmitide, il valore aggiunto degli antibiotici sistemici è stato messo in discussione a causa degli esperimenti su animali, che mostravano una scarsa penetrazione dell'antibiotico nella cavità vitrea dalla circolazione sistemica.

Spesso questi esperimenti animali non erano in grado di riprodurre le condizioni che si verificano all'interno dell'occhio dopo un intervento di cataratta, cioè infiammazione, afachia e vitrectomia. Spesso non riuscivano neppure a misurare i livelli nel vitreo dopo diverse dosi o parecchi giorni di terapia endovenosa nei modelli animali utilizzati. Generalmente i livelli di antibiotici nel vitreo erano misurati dopo una sola dose endovenosa.

Tuttavia, una volta riprodotte le effettive condizioni cliniche nei modelli animali, i risultati hanno mostrato un sostanziale aumento delle concentrazioni di antibiotici intravitreali nell'occhio afachico e vitrectomizzato a seguito

di somministrazioni sistemiche multiple. Come si vede nelle Figure 4A e B, i livelli di antibiotici nel vitreo possono aumentare entro uno o due giorni, raggiungendo livelli significativi dopo 24-48 ore, proprio quando i livelli di antibiotici delle iniezioni intravitreali iniziano a diminuire.

La somministrazione di antibiotici all'interno del vitreo tramite iniezione intravitreale diretta è generalmente sufficiente per trattare la maggior parte delle infezioni da endofalmitide. Tuttavia, se l'infezione è grave, il chirurgo può ricorrere al proprio giudizio e aggiungere degli antibiotici sistemici, inizialmente ad ampio spettro, e successivamente secondo la sensibilità batterica e la sicurezza del paziente. L'impiego di antibiotici sistemici aggiuntivi è stato discusso nella precedente Sezione 12, in cui se ne suggeriva l'uso per l'endofalmitide acuta purulenta grave, ricorrendo agli stessi farmaci usati per la terapia intravitreale (v. sezione 12, "Terapia antimicrobica").

Secondo lo studio multicentrico *Endophthalmitis Vitrectomy Study* (EVS, studio sulla vitrectomia nell'endofalmitide)¹⁰, gli antibiotici sistemici non sembravano avere effetti sul decorso e gli esiti dell'endofalmitide secondaria agli interventi di cataratta.

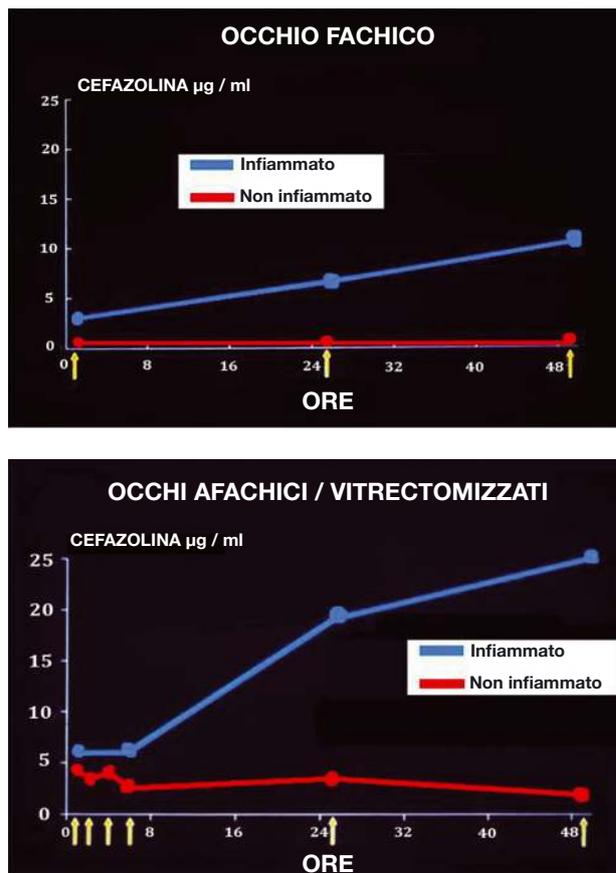
Tuttavia il disegno dello studio prevedeva farmaci ad azione sistemica diversa (amikacina e ceftazidima) rispetto a quelli usati per via intravitreale (vancomicina e ceftazidima). Per tale motivo non era possibile mantenere dei livelli antibiotici efficaci all'interno dell'occhio. Il 38% degli occhi con endoftalmite presentava cocchi Gram-positivi (contro i quali la ceftazidima ha un'attività limitata, mentre la vancomicina avrebbe potuto avere una maggiore efficacia). Perciò la terapia antibiotica sistemica aggiuntiva, con gli stessi farmaci usati per le iniezioni intravitreali, è da raccomandare nel trattamento dell'endoftalmite batterica acuta virulenta.

Per le infezioni micotiche l'amfotericina (5-10 µg) o il voriconazolo (100 µg) intravitreali sono generalmente associati anche all'uso sistemico. L'endoftalmite micotica è particolarmente difficile da trattare e spesso richiede una vitrectomia con rimozione della IOL e della borsa capsulare, unitamente ad una terapia combinata con farmaci antimicotici alternativi.

Iniezione intramuscolare vs iniezione endovenosa di antibiotici

Una dose endovenosa di antibiotico produce livelli ematici istantaneamente più elevati di qualsiasi iniezione intramuscolare. Questa maggiore gradiente di concentrazione favorisce la penetrazione dell'antibiotico in tessuti o spazi come il vitreo. Perciò l'iniezione intramuscolare non è raccomandata qualora sia possibile adottare una somministrazione endovenosa.

Figura 4A, 4B



La Figura A mostra una scarsa penetrazione nel vitreo degli occhi non infiammati, ma un graduale aumento in presenza di infiammazione. Tuttavia, l'afachia e la vitrectomia (Figura B) accrescono la penetrazione in modo ancor più sostanziale. Adattamento da Martin et al. 1990.

15 DILEMMI NELLA PREVENZIONE DELL'ENDOTOFTALMITE POSTOPERATORIA

A) ALLERGIA ALLA CEFUROXIMA

La prevalenza dell'allergia alla penicillina è stata valutata in modi diversi, ma tali stime includevano spesso le osservazioni degli stessi pazienti, che talvolta possono andare oltre la natura e l'incidenza di una vera reazione allergica. L'incidenza dell'allergia effettiva verso la penicillina, confermata con test cutanei nei pazienti che si dichiarano allergici, è limitata al 10-20% (Salkind 2001). Alcune manifestazioni allergiche possono essere lievi, ma una vera e propria reazione allergica grave alla penicillina implica una risposta immunitaria IgE-mediata che può condurre all'anafilassi. L'incidenza dell'anafilassi da penicillina è stimata intorno allo 0,015-0,004% (Idsoe 1968).

Tuttavia esiste un interesse per la reattività crociata tra penicilline e cefalosporine e, specificamente, per il rischio di potenziale di allergicità crociata con la cefuroxima. La vera allergicità crociata tra penicilline e cefalosporine è inferiore rispetto a quanto suggerito nei primi report, ed è inferiore per le cefalosporine dalla seconda alla quarta generazione rispetto a quelle di prima generazione. La reattività crociata tra penicilline e cefalosporine è legata alla configurazione molecolare degli

specifici composti in questione. Quando le cefalosporine hanno catene laterali (catene laterali R1) diverse dalla penicillina, le probabilità di reattività crociata sono molto basse o trascurabili.

Alcune cefalosporine, specialmente quelle di prima generazione, possono presentare una reattività crociata con la penicillina a causa delle catene laterali simili. Tra queste troviamo, fra le altre, la cefalotina, la **cefazolina**, il cefacloro, la cefalexina e la cefaloridina. Questi composti contribuiscono ad aumentare il rischio di reazione allergica nei pazienti che hanno una vera allergia verso la penicillina.

Tuttavia il gruppo di cefalosporine che non possiede catene laterali simili alla penicillina è meno soggetto a questo rischio di reazione allergica o allergicità crociata. In questo gruppo troviamo il cefprozil, la **cefuroxima**, la **ceftazidima** e il ceftriaxone (Campagna 2012, Pichichero 2005, 2007).

In Svezia tutti i pazienti sottoposti a intervento di cataratta ricevono la cefuroxima intracamerale - a meno che il paziente abbia una precisa allergia verso le cefalosporine (pertanto la maggiore attenzione è rivolta all'allergia verso le cefalosporine e non verso la penicillina).

Tabella 23. Tassi di endoftalmite con/senza collirio antibiotico aggiuntivo

| Endoftalmite postop. | Solo antibiotici intracamerale | + antibiotici topici preop.* | + antibiotici topici postop.† | + antibiotici preop. e postop.‡ |
|-------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Percentuale Casi/totale | 98/396.894 0,025% | 8/47.574 0,017%§ | 2/10.382 0,019%¶ | 3/7.307 0,041% |

* Includevano uno dei seguenti farmaci: levofloxacina, gentamicina, cloramfenicolo, acido fusidico
† Includevano uno dei seguenti farmaci: levofloxacina, acido fusidico, cloramfenicolo
‡ Includevano il cloramfenicolo prima e dopo la procedura oppure cloramfenicolo prima e acido fusidico dopo la procedura
§ Valore P = 0,29 rispetto al gruppo intracamerale
¶ Valore P = 0,73 rispetto al gruppo intracamerale
|| Valore P = 0,38 rispetto al gruppo intracamerale
Adattamento da Friling et al. (2013) riferimento 3

I test cutanei non sono praticabili nel caso degli interventi di cataratta. La cefuroxima può essere somministrata anche in caso di allergia, sospetta o accertata, verso la penicillina. Nei casi di allergia sospetta o accertata verso le cefalosporine, non dovrebbe venire impiegata la cefuroxima; in tal caso la moxifloxacina o la vancomicina intracamerale sono opzioni giustificate.

Sono stati segnalati due casi di anafilassi a seguito dell'impiego di cefuroxima intracamerale. Un paziente con anamnesi di allergia all'amoxicillina ha sviluppato ipotensione e diaforesi, riprendendosi dopo il trattamento per l'anafilassi (Villada 2005). Un altro paziente, che dichiarava di essere allergico alla penicillina, lamentava rossore e prurito sulle braccia durante la degenza successiva all'intervento di facoemulsificazione in cui era stato utilizzato 1 mg di cefuroxima. I sintomi sono progrediti fino ad includere calo della pressione sanguigna e difficoltà respiratoria, risolvendosi dopo il trattamento (Moisseiev 2013).

B) SCELTA DEL COLLIRIO POSTOPERATORIO

Sono pochi i dati a disposizione per aiutarci a definire quali sono le migliori opzioni per la somministrazione dei colliri postoperatori, sebbene questo sia un campo d'interesse del tutto valido. Il razionale per la copertura antibiotica nel primo periodo postoperatorio potrebbe rivelarsi particolarmente importante in presenza di complicazioni chirurgiche (scarsa cicatrizzazione o rischio di infezioni nosocomiali).

Dati recenti indicano che i colliri antibiotici postoperatori non offrono alcun beneficio aggiuntivo rispetto all'iniezione di cefuroxima intracamerale per quanto riguarda il controllo dell'endoftalmite postoperatoria (Tabella 23). Il report del 2013 del registro svedese per la cataratta³ dimostra che gli antibiotici topici aggiuntivi non offrono alcun beneficio statistico rispetto all'iniezione intracamerale di antibiotici, né prima né dopo l'intervento.

Anche altri report indicano l'assenza di un aumento dei tassi di endoftalmite a seguito dell'omissione del collirio postoperatorio (Raen 2013). Nello studio ESCRS il regime di tipo pulsato con collirio antibiotico al termine dell'intervento (Gruppo C) non ha evidenziato alcun beneficio statistico rispetto ai controlli (Gruppo A), e non ha presentato benefici addizionali significativi rispetto all'iniezione intracamerale (Gruppo D), nonostante

sia stata osservata una leggera tendenza. Uno studio che simulava il regime pulsato con collirio dello studio ESCRS (Sundelin 2009) ha successivamente registrato i massimi livelli nell'umor acqueo riportati finora (4,4 mcg/ml). (Nell'Appendice II di queste linee guida è presente una comparazione dei livelli nell'umor acqueo con collirio vs. iniezione intracamerale).

Tra i medici che scelgono di somministrare un collirio antibiotico immediatamente dopo l'intervento, molti prediligono un vigoroso approccio iniziale, per un certo periodo di tempo, evitando la riduzione della dose di collirio per frenare lo sviluppo di resistenza all'antibiotico. Alcuni chirurghi prescrivono frequenti antibiotici postoperatori in caso di complicazioni o in previsione di problemi di cicatrizzazione della ferita. Occorre notare che lo iodopovidone topico deve essere evitato dopo l'intervento, e fino alla completa guarigione della ferita, a causa del rischio di tossicità intraoculare in caso di contatto con la ferita.

Attualmente la scelta dell'antisepsi postoperatoria è a discrezione del chirurgo, che è la persona più indicata per la valutazione dell'ambiente postoperatorio, delle possibilità di complicazioni e di altri fattori di rischio relativi ai pazienti o alla procedura. I colliri a base di fluorochinolone sono attualmente tra i prodotti preferiti in alcune zone a causa del loro spettro relativamente ampio, della loro capacità di penetrare, entro certi limiti, l'epitelio corneale e della loro disponibilità commerciale. Tuttavia il tasso di resistenza a questi farmaci sta crescendo in modo costante e i profili time-kill, descritti nell'Appendice II di queste linee guida, ricordano che la somministrazione di colliri nel liquido lacrimale è di per sé inefficace e potrebbe rivelarsi inadeguata ai fini dell'eradicazione batterica, specialmente nella camera anteriore.

Moxifloxacina vs. cefuroxima

Scelta dell'antibiotico intracamerale: cefuroxima o fluorochinolone?

La letteratura (Espirito 2007, Arbisser 2008, Lane 2008) descrive l'uso del fluorochinolone (FQ) intracamerale, specialmente la moxifloxacina, invece della cefuroxima, citando un ampio spettro di attività, in particolare contro i batteri Gram-negativi, e il rischio di allergia alla cefalosporina. La questione dell'allergia alle cefalosporine è stata affrontata in precedenza, dimostrando che l'allergenicità crociata con la penicillina non

rappresenta un problema per la cefuroxima. Sono riportati anche casi di reazioni anafilattiche alla moxifloxacin, sebbene non a seguito di iniezioni intracamerali (attualmente l'uso dei fluorochinoloni intracamerali è basso rispetto alla cefuroxima).

Il problema dello spettro di attività, tuttavia, invita alla discussione dei profili time-kill di questi diversi agenti rispetto alle dosi sicure somministrate con l'iniezione intracamerale. Il crescente tasso di resistenza ai fluorochinoloni è un altro fattore da considerare, come già discusso.

La scelta della moxifloxacin (o di qualsiasi altro antibiotico proposto) invece della cefuroxima per l'iniezione intracamerale, come profilassi al termine dell'intervento di cataratta, deve tenere conto delle seguenti considerazioni:

Dimostrazione dell'efficacia in studi clinici prospettici randomizzati

In questo momento solo la cefuroxima sembra produrre una riduzione statisticamente significativa dei tassi di endoftalmite postoperatoria¹. La letteratura indica l'efficacia della moxifloxacin in serie selezionate, ma non esiste alcuna comparazione con la cefuroxima e nessuno studio clinico randomizzato ha mai valutato la moxifloxacin intracamerale. Una crescente base di dati in letteratura sostiene l'efficacia della cefuroxima intracamerale nel ridurre i tassi di endoftalmite postoperatoria, come già dimostrato in queste linee guida.

Spettro di attività

Sono state sollevate alcune critiche al riguardo dello spettro di attività di agenti come la moxifloxacin, ritenuto più ampio della cefuroxima, in particolare contro i batteri Gram-negativi. Viene citata anche l'incidenza di MRSA/MRSE e di *E. faecalis* negli isolati di endoftalmite.

In termini pratici si può iniziare considerando se sia possibile controllare con iodopovidone in sede preoperatoria i microrganismi che non rientrano nello spettro comune della cefuroxima, come i ceppi Gram-negativi, specialmente *Ps. aeruginosa*, i ceppi resistenti alla meticillina o *E. faecalis* (descritta più recentemente), sia che si tratti di probabili patogeni intraoperatori che di postoperatori. Gli organismi che causano l'endoftalmite nel periodo postoperatorio possono variare a seconda della regione geografica e il chirurgo deve essere informato in merito a queste tendenze.

Per la somministrazione intracamerale sono adatti solo gli agenti privi di benzalconio cloruro (BAK), in quanto questo composto è tossico per l'endotelio corneale. Perciò qui discuteremo della potenziale efficacia della sola moxifloxacin, dato che la moxifloxacin per iniezione intracamerale è notoriamente derivata dal collirio privo di conservanti. L'Appendice II descrive i tempi di killing batterico degli agenti al fluorochinolone, con e senza BAK. Tale sezione dimostra che possono essere necessari tempi di esposizione prolungati affinché la moxifloxacin (senza BAK) possa uccidere i batteri comunemente responsabili dell'endoftalmite. Anche una concentrazione di 5000 mcg/ml (=5 mg/ml) richiede un periodo di tempo relativamente lungo per eradicare certi ceppi batterici,

inclusi quelli resistenti alla meticillina. Non esiste alcuna prova, al momento, che le dosi intracamerali da 100-500 mcg di moxifloxacin siano più efficaci della cefuroxima nell'eradicare gli organismi comunemente presenti nell'endoftalmite postoperatoria. Per ciò che riguarda altri microbi come potenziali patogeni, non vi sono dati disponibili per dimostrare che dosi da 100-500 mcg di moxifloxacin siano efficaci contro di essi dopo una sola iniezione intracamerale.

Attualmente le dosi intracamerali descritte per la moxifloxacin variano da circa 100 mcg a 500 mcg; in confronto, la dose di cefuroxima intracamerale dimostrata come sicura ed efficace è di 1 mg, quindi almeno il doppio rispetto alla moxifloxacin.

Pur in assenza di dati sulla descrizione dei profili time-kill della moxifloxacin o della cefuroxima nelle dosi o finestre temporali usate per le iniezioni intracamerali, i risultati dello studio ESCRS confermano l'efficacia clinica della cefuroxima intracamerale contro i ceppi batterici più comunemente riscontrabili nell'endoftalmite postoperatoria.

Disponibilità commerciale e controllo di qualità nella produzione

La cefuroxima intracamerale è da poco disponibile in Europa sotto il nome commerciale di Aprokam[®], indicato per la profilassi dell'endoftalmite secondaria a intervento di cataratta. Questo prodotto è fabbricato ed approvato dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) per l'iniezione intracamerale. Dall'altro lato, non esiste alcun prodotto approvato a base di moxifloxacin intracamerale. Laddove la moxifloxacin è stata usata per via intracamerale, i medici hanno normalmente usato il collirio disponibile sul mercato (alla concentrazione dello 0,05%), aspirando una piccola dose dal flaconcino per iniettarla nell'occhio. Anche se questi colliri sono prodotti per restare sterili fino all'apertura, le altre specifiche relative ai prodotti iniettabili non si applicano ai colliri. Pertanto, attualmente solo la cefuroxima intracamerale è disponibile come prodotto approvato e fabbricato appositamente per l'iniezione intracamerale. Questo fattore è un possibile problema in caso di eventuali questioni di carattere medico-legale.

SCelta DELL'INIEZIONE INTRACAMERALE, DELL'INIEZIONE SUBCONGIUNTIVALE O DEL COLLIRIO TOPICO

L'Appendice II riporta alcune comparazioni dei livelli di antibiotici nel liquido lacrimale e nell'umor acqueo di un occhio normale, dopo l'applicazione di collirio, di iniezione intracamerale e di iniezione subcongiuntivale. In sintesi, l'iniezione intracamerale comporta la somministrazione dell'antibiotico direttamente nell'umor acqueo in concentrazioni di gran lunga superiori a quelle ottenibili con collirio o iniezioni subcongiuntivali. La terapia aggiuntiva con collirio o iniezione subcongiuntivale è a discrezione del chirurgo, ma la comprensione dei livelli comparativi di farmaco ottenuti e una farmacocinetica comparativa saranno utili per guidare il processo decisionale.

APPENDICE I PREPARAZIONE DELLE SOMMINISTRAZIONI INTRAVITREALI

Tutti gli antibiotici devono essere preparati dalla farmacia ospedaliera, secondo i protocolli adottati per gli agenti usati nel reparto di oftalmologia e nelle sale operatorie in cui avvengono interventi oftalmologici. È necessario accertarsi che questi rispondano ai prodotti farmaceutici disponibili a livello nazionale, perché i prodotti in commercio per uso parenterale possono variare da Paese a Paese.

Tuttavia, in quest'appendice è possibile trovare le istruzioni per la diluizione degli antibiotici in sala operatoria nei casi d'emergenza.

Tutta l'attrezzatura deve essere sterile e le procedure devono svolgersi su una superficie sterile. I farmaci devono essere miscelati rovesciando o rotolando il flacone per 25 volte onde evitare la formazione di schiuma.

Cosa fare e cosa evitare - concetti principali:

- Non depositare mai i farmaci diluiti nello stesso flaconcino o in quello originale per un'ulteriore diluizione
- Non effettuare mai una diluizione con un rapporto superiore a 1 a 10
- Per la diluizione usare soluzione fisiologica normale senza conservanti
- Non usare le siringhe più di una volta
- Non riutilizzare i flaconi
- Se possibile evitare l'uso di prodotti medicinali contenenti conservanti
- Non cambiare l'ago fino a quando nella siringa non sarà rimasto solo 0,1 ml di soluzione. (Ricordare che all'interno dell'ago possono restare dei residui - questo "spazio morto" può variare a seconda del tipo di siringa.) Una volta collegata la porta di somministrazione, aspirare sempre almeno 0,5 ml di soluzione in una siringa da 1 ml ed espellere tutto, tranne 0,1 ml, in modo da iniettare nell'occhio una dose completa da 0,1 ml
- Non puntare l'ago verso la retina, ma rivolgerlo in avanti iniettando molto lentamente nello spazio centrale del vitreo
- Iniettare i farmaci lentamente per un totale di 1-2 minuti

Prima di preparare la diluizione è obbligatorio controllare la quantità di antibiotico nel flaconcino, in quanto lo stesso prodotto può essere venduto in concentrazioni diverse nei vari Paesi UE.

NOTE GENERALI SULLE PROCEDURE DI DILUIZIONE: la tabella nella pagina seguente illustra le procedure di diluizione e le relative concentrazioni con la dose intravitreale finale. Per evitare ripetizioni, le fiale e gli strumenti da usare sono illustrati in queste istruzioni esemplificative per la diluizione della vancomicina:

Vancomicina: dose intravitreale = 1000 µg. Ricostituire un flaconcino da 250 mg di vancomicina aggiungendo soluzione fisiologica normale sterile (allo 0,9%) per iniezione fino a un volume di 10 ml in un flacone sterile dotato di coperchio. Mescolare bene.

Aspirare accuratamente 2 ml e aggiungere a 3 ml di soluzione fisiologica normale sterile in un flacone sterile dotato di coperchio. Mescolare bene (concentrazione attuale = 10 mg/ml). Usare 0,1 ml = 1000 µg di dose intravitreale.

Amfotericina B: questa dose richiede acqua sterile e tre serie di diluizioni, come segue:

- 1) Usare un flaconcino da 50 mg/ml. Ricostituire con 10 ml di acqua sterile per iniezioni. (Si ottiene una concentrazione di 5 mg/ml).
- 2) Prendere 1 ml di questa diluizione, aggiungere a 9 ml di acqua sterile per iniezione. (Si ottiene una concentrazione di 500 mcg/ml).
- 3) Prendere 1 ml di questa seconda diluizione, aggiungere a 9 ml di destrosio 5%/acqua. (Si ottiene una concentrazione di 50 mcg/ml).

La dose di 5 mcg è contenuta in 0,1 ml dell'ultima diluizione. Occorre notare che alcuni medici usano una dose da 10 mcg.

Se sono disponibili flaconi di soluzione fisiologica da 50 ml è possibile usare il seguente metodo (Cordoves 2001):

Vancomicina - mescolare il flaconcino da 500 mg con 5 ml di soluzione fisiologica aspirata dal flacone da 50 ml, agitare bene e versare di nuovo nel flacone da 50 ml. La diluizione risultante è di 10 mg/ml (una dose da 0,1 ml contiene 1 mg).

Ceftazidima - mescolare il flaconcino da 1g (1000 mg) con 5 ml di soluzione fisiologica aspirata dal flacone da 50 ml, agitare bene e versare di nuovo nel flacone da 50 ml. La diluizione risultante è di 20 mg/ml (una dose da 0,1 ml contiene 2 mg).

Amikacina - fiala da 500 mg / 2 ml. Prendere 0,8 ml (=200 mg) e iniettare in un flacone da 50 ml (aspirare prima 0,8 ml di soluzione fisiologica per una concentrazione precisa), agitare bene. La diluizione risultante è di 4 mg/ml (una dose da 0,1 ml contiene 400 µg).

Note aggiuntive sulle dosi intravitreali:

L'amfotericina B (5-7,5 µg), un antibiotico fungicida disponibile per iniezione intravitreale, è stato per molto tempo l'agente antimicotico preferito nei casi di endoftalmite micotica, ma il suo spettro non copre tutti i funghi. Il voriconazolo, un triazolo che ha uno spettro più ampio di attività antimicotica, una buona biodisponibilità orale e penetrazione intraoculare, oltre ad essere considerato sicuro per l'iniezione intravitreale (100 µg), rappresenta attualmente la terapia antimicotica standard di prima linea. Esiste una crescente preoccupazione per la resistenza agli agenti antimicotici.

L'endoftalmite micotica è spesso trattata con diversi agenti antimicotici, e le terapie combinate sono comuni. Anche se le iniezioni intravitreali sono generalmente necessarie, il numero e gli intervalli non sono standardizzati, ma correlati alla risposta clinica. È necessaria anche una terapia antimicotica sistemica; generalmente si consiglia una durata di 6-12 settimane. Occorre identificare la fonte dell'infezione e quindi adottare le misure adatte al caso.

PREPARAZIONE DI INIEZIONI INTRAVIRTREALI DI ANTIBIOTICO

| Antibiotico | Volume flaconcino | Quantità di diluente iniziale, a/con volume | Concentrazione iniziale | Aliquota | Aggiunto a volume sol. fisiologica | Concentrazione finale | Dose ordinata |
|---------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------|----------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| AMIKACINA | 500 mg | a 10 ml (sol. fisiologica) | 50 mg/ml | 0,8 ml | 9,2 ml | 4 mg/ml | 400 mcg AMIKACINA |
| METODO 2 | 500 mg | Usando un flacone da 50 ml (v. pag. prec.) | | | | | |
| AMFOTERICINA^a | V. metodo speciale in pag. prec. | | | | | | |
| CEFTAZIDIMA | 500 mg | a 10 ml (sol. fisiologica) | 50 mg/ml | 2 ml | 3 ml | 20 mg/ml | 2000 mcg CEFTAZIDIMA |
| METODO 2 | 1 grammo (=1000 mg) | 5 ml (sol. fisiologica)/flacone 50 ml (v. pag. prec.) | | | | | |
| CLINDAMICINA | 300 mg/2 ml | +1ml sol. fisiologica a volume di 3 ml | 100 mg/ml | 1 ml | 9 ml | 10 mg/ml | 1000 mcg CLINDAMICINA |
| GENTAMICINA | | | | | | | |
| METODO 1 | 3000 mcg/ml minimo, usare 2 ml | + 1 ml sol. fisiologica a volume di 3 ml | 2000 mcg/ml | 0,1 ml | ----- | (2000 mcg/ml) | 200 mcg GENTAMICINA |
| METODO 2 | 40 mg/ml (senza conservanti) | ----- | ----- | 0,5 ml | 9,5 ml | 2 mg/ml | 200 mcg GENTAMICINA |
| MICONAZOLO | 10 mg/ml ampolla -1 ml | + 9 ml (sol. fisiologica) | 1 mg/ml | 1 ml | 9 ml | 100 mcg/ml | 10 mcg MICONAZOLO |
| VANCOMICINA | 250 mg | 10 ml (sol. fisiologica) | 25 mg/ml | 2 ml | 3 ml | 10 mg/ml | 1000 mcg |
| METODO 2 | 500 mg | 5 ml (sol. fisiologica)/flacone da 50 ml (v. pag. prec.) | | | | | |

(Nota: i prodotti iniettabili INTRATECALI, se disponibili, sono da preferire perché generalmente non contengono conservanti. La concentrazione di questi prodotti può essere diversa da quella dei prodotti per iniezione parenterale.)

APPENDICE II FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA (FC/FD): principi fondamentali per comprendere l'azione degli antibiotici all'interno dell'occhio

PREMESSA

La scienza della farmacocinetica/farmacodinamica resta uno strumento relativamente poco compreso e sottoutilizzato nella nostra ricerca dei regimi antibiotici efficaci in campo oftalmologico, sia che si tratti della terapia che della prevenzione delle infezioni.

Nelle precedenti sezioni di queste linee guida abbiamo chiarito gli effetti dell'iniezione intracamerale sulla base di dati evidenti e della pratica sempre più diffusa che mostra come l'avvio di una terapia intracamerale (o l'aggiunta ad altri regimi) possa dar luogo ad una drastica riduzione dei tassi di endoftalmite postoperatoria.

In molti casi, data la mole di dati che viene richiesta negli studi clinici per ottenere l'approvazione delle autorità regolatorie per un trattamento clinico, si è spesso costretti a mettere il carro davanti ai buoi. E tuttavia sono i principi basilari della scienza e della logica fondamentale a regolare le interazioni dei farmaci con gli organi bersaglio, tra cui anche l'occhio. L'esplorazione

di questi principi basilari può fare risparmiare molto tempo e denaro, consentendo anche di ottenere un'ulteriore comprensione a favore della nostra causa. Essi forniscono il razionale scientifico.

Il campo è completamente aperto e ci chiede, oggi stesso, questo tipo di ricerca oftalmologica. Siamo di fronte ad un'epoca in cui percentuali sempre maggiori della popolazione mondiale avranno bisogno di un intervento di cataratta, con problematiche regionali probabilmente diverse dalle nostre. Per essere all'altezza di questa dinamica mutevole la nostra riflessione deve essere guidata dalla ricerca di base.

Questa Appendice illustra alcuni semplici concetti della FC/FD che, come speriamo, susciteranno interesse - e fiducia - nella nostra capacità di ricostruire delle realtà scientifiche e adattare alle nostre esigenze per meglio definire i regimi profilattici per la prevenzione dell'endofthalmitis postoperatoria.

Includiamo questa sezione sugli aspetti della FC/FD perché questo argomento resta a tutt'oggi un campo poco compreso ed esplorato della profilassi antibiotica dell'occhio. I principi scientifici fondamentali che descrivono l'assorbimento degli antibiotici nei tessuti o negli spazi oculari, nonché l'effetto dei livelli di antibiotico sull'eradicazione microbica, sono fondamentali per l'elaborazione di qualsiasi regime profilattico per l'intervento di cataratta.

È abbastanza corretto affermare che praticamente nessuno studio ha mai tentato di riprodurre in laboratorio le reali circostanze relative alla contaminazione batterica dell'occhio durante l'intervento di cataratta, quantificando i livelli di antibiotico necessari in tale contesto. Ciò significa che la FC/FD della profilassi antibiotica non è definita. Esistono sicuramente molte variabili e, in questo vuoto, il chirurgo oftalmico è costretto a sviluppare ipotesi o speculare sul probabile effetto dei regimi antibiotici scelti empiricamente. In questa Appendice offriremo agli interessati a questa tematica di fondamentale importanza gli strumenti base per supportare l'interpretazione della letteratura e l'orientamento nella ricerca.

Uno delle principali concezioni erranee sviluppate negli anni recenti si basava sul presupposto che il semplice raggiungimento di una specifica MIC batterica nell'umor acqueo fosse lo scopo finale, al quale sarebbe seguita l'eradicazione batterica. Questo presupposto di base ha portato la ricerca a misurare i livelli di "picco" degli antibiotici dopo un'innumerabile varietà di regimi con colliri antibiotici in sede preoperatoria. Questi primi passi sono stati importanti per gettare le basi per comprendere i limiti intrinseci alle varie forme di somministrazione degli antibiotici nell'occhio. Fortunatamente negli anni recenti la ricerca ha fatto passi avanti nella descrizione dei profili time-kill batterici, riconoscendo che il *tempo* è spesso un fattore di importanza pari alla concentrazione di antibiotico per l'eradicazione batterica nell'occhio.

La farmacocinetica (FC) è la scienza che descrive la distribuzione matematica dei farmaci all'interno del corpo; i suoi parametri comprendono la velocità di assorbimento, la distribuzione nei tessuti, i livelli di picco e la velocità di eliminazione. La farmacodinamica (FD) descrive gli effetti farmacologici di questi livelli di farmaco su un organo bersaglio. Nel caso della profilassi delle infezioni dell'occhio, la FC/FD descrive i livelli di farmaco raggiunti e i probabili effetti sui batteri o altri microbi. Una delle ragioni della limitata quantità di dati in questo settore è data dal fatto che l'occhio non si presta a campionamenti multipli ed è difficile stabilire modelli animali precisi.

Di conseguenza, i report che illustrano la "farmacocinetica" oculare degli antibiotici nella letteratura si limitano spesso ai semplici concetti relativi ai livelli di picco, misurati in punti temporali ragionevoli. Questi risultati sono accompagnati da una comprensione collettiva delle definizioni standard di laboratorio riguardanti la "sensibilità" o "resistenza" microbiologica, anche se tali standard non sono stati adattati alle condizioni che interessano l'occhio. Perciò rimangono molte congetture su quello che effettivamente si verifica all'interno dell'occhio quando gli antibiotici sono somministrati in modo tradizionale.

In queste linee guida tratteremo questi concetti base della FC/FD, in quanto possono essere utili per combattere i batteri che contaminano l'occhio durante l'intervento di cataratta. Una migliore comprensione di questi principi fondamentali, unitamente all'uso delle informazioni sui meccanismi d'azione degli antibiotici (ricavate anche da fonti non oftalmologiche), ci permetterà di elaborare approcci e definire aspettative più logiche per quanto riguarda la profilassi dell'endoftealmite postoperatoria. Una semplice revisione di questo materiale farà luce sul perché l'iniezione intracamerale di antibiotici è probabilmente la via di somministrazione preferita in questo momento, e sul perché le notevoli riduzioni nei tassi di endoftealmite postoperatoria, descritte in queste linee guida, sono supportate dai principi della farmacocinetica e della farmacodinamica.

ERADICAZIONE BATTERICA CON COLLIRI ANTIBIOTICI: COMPARAZIONE DELL'INIEZIONE INTRACAMERALE CON IL COLLIRIO PREOPERATORIO, ASPETTI FARMACOCINETICI E FARMACODINAMICI

Poiché il campionamento multiplo dell'occhio umano non è possibile, e i modelli sperimentali non rispondono alle nostre esigenze, dobbiamo esaminare i pochi risultati clinici disponibili ed i report aneddotici presenti nella letteratura. Lo studio ESCRS sulla profilassi dell'endoftealmite resta l'unico studio clinico, fino ad oggi, che ha esaminato il valore dell'iniezione intracamerale per la profilassi dell'endoftealmite secondaria a intervento di cataratta, includendo gruppi sperimentali sottoposti a regime pulsato con collirio antibiotico preoperatorio così come iniezioni intracamerale.

I risultati dello studio ESCRS hanno offerto una comparazione dell'effetto relativo dell'iniezione intracamerale rispetto ad un regime con collirio antibiotico; uno studio successivo di Sundelin e colleghi (2009), che replicava il regime pulsato con collirio antibiotico dello studio ESCRS (Gruppo C), ha fornito ulteriori spunti sui livelli ottenibili all'interno dell'umor acqueo. Il Gruppo C dello studio ESCRS ha evidenziato risultati inferiori rispetto all'iniezione intracamerale, e lo studio di Sundelin suggerisce che il livello massimo di collirio a base di levofloxacina riportato finora nell'umor acqueo è stato probabilmente raggiunto, ma rimane comunque meno efficace dell'iniezione intracamerale. La seguente discussione ci aiuterà a far luce sui principi a sostegno dei risultati di entrambi gli studi.

L'azione antibatterica nell'occhio è correlata ai livelli di antibiotico raggiunti nel sito bersaglio - oltre che alla durata dei livelli effettivi per un certo periodo di tempo. Ci sono altri fattori che svolgono un ruolo, come la dimensione dell'inoculo, la virulenza dei microbi, la risposta immunitaria dell'ospite e la cicatrizzazione della ferita. Tuttavia noi ci soffermeremo sulla somministrazione e sugli effetti previsti degli antibiotici nella prevenzione delle infezioni dopo un intervento di cataratta.

Collirio

I colliri antibiotici profilattici preoperatori sono instillati nella pellicola lacrimale per due scopi principali: a) ridurre la flora microbica nella pellicola lacrimale pre-corneale prima dell'intervento e b) consentire la diffusione dell'antibiotico per uso topico nella camera anteriore per aggredire i batteri in tale sito.

Nella profilassi antibiotica per l'intervento di cataratta è possibile descrivere tre diverse fasi: (1) il periodo preoperatorio (in cui il collirio è destinato a ridurre o eliminare i batteri dalla superficie oculare); (2) il periodo intraoperatorio (in cui può verificarsi una contaminazione durante la procedura chirurgica); (3) il periodo postoperatorio iniziale in cui la cicatrizzazione della ferita, l'antisepsi superficiale e i fattori ambientali possono ancora indurre un'infezione.

a) Il periodo preoperatorio

Le gocce di collirio antibiotico sono instillate in concentrazioni molto più elevate di quelle usate nelle procedure standard di laboratorio che definiscono la sensibilità o la resistenza batterica. Tuttavia, subito dopo l'instillazione queste concentrazioni sono diluite dalla pellicola lacrimale e sono soggette a rapida escrezione tramite il drenaggio nasolacrimale.

Poiché le concentrazioni di questi antibiotici sono molto alte rispetto alle comuni MIC batteriche, si suppone che i batteri sulla superficie oculare vengano eliminati subito dopo la somministrazione del collirio antibiotico. Tuttavia questa supposizione non tiene conto dell'importante elemento temporale, in quanto gli effetti battericidi non sono generalmente istantanei, ma richiedono un periodo di contatto tra farmaco e microrganismo per produrre i risultati desiderati.

Gli studi dimostrano che può essere necessario un tempo di contatto sorprendentemente lungo per uccidere i ceppi comuni di batteri implicati nell'endoftealmite postoperatoria.

Le Figure 1A e B mostrano che, anche con l'esposizione *in vitro* alla concentrazione maggiore di un collirio commerciale, l'eliminazione dei batteri ha richiesto un periodo di tempo di un'ora o più (Callegan 2009, Hyon 2009). Il prodotto contenente benzalconio cloruro (BAK) allo 0,005% ha provocato un'eradicazione batterica più rapida rispetto a quelli che ne erano privi. (Occorre notare che le alte concentrazioni sottoposte a test erano effettivamente superiori a quelle ottenibili nel liquido lacrimale perché subito dopo l'instillazione si verifica una diluizione del collirio).

Questi studi hanno evidenziato una circostanza abbastanza sorprendente per l'epoca, ovvero che il tempo di contatto risultava essere un elemento cruciale per l'eradicazione batterica, anche a concentrazioni di antibiotici talmente elevate

da far sì che tali composti venissero considerati come agenti "concentrazione-dipendenti". Questi risultati suggerivano che l'eradicazione batterica sulla superficie oculare non era un *fait accompli*, neppure con i nuovi colliri antibiotici a base di fluorochinolone. Considerando che queste gocce rappresentano concentrazioni di antibiotico (0,3% = 3000 µg/ml; 0,5% = 5000 µg/ml) estremamente più elevate delle MIC dei comuni ceppi microbici oculari (spesso intorno a 1-2 µg/ml), la capacità di questi agenti di "sterilizzare" la superficie oculare sembra oggi meno sicura, e la loro capacità di eradicare i batteri all'interno dell'occhio (dove le concentrazioni di antibiotico sono ancora più basse che nel liquido lacrimale) appare ancora meno probabile.

Infatti alcuni studi hanno dimostrato che, a dispetto delle vigorose posologie adottate per la somministrazione dei colliri, la superficie oculare non risulta "sterilizzata" dopo l'uso dei colliri antibiotici. Lo iodopovidone, come già detto, resta la forma di disinfezione della superficie oculare più affidabile in sede preoperatoria (anche se per motivi di tossicità non va usato all'interno dell'occhio).

Figura 1A

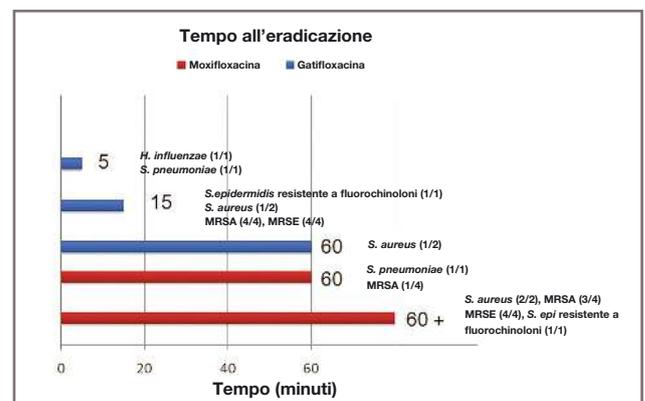


Figura 1B

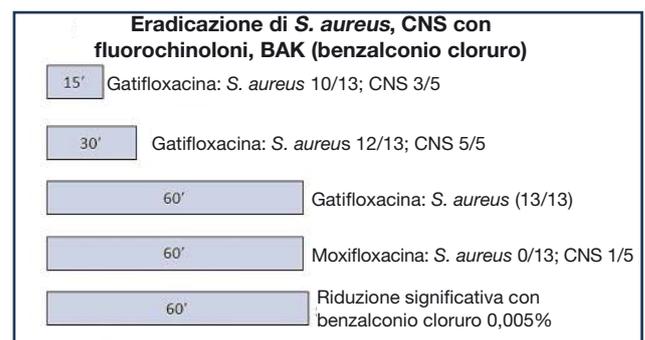


Fig. 1A: adattata da Callegan et al. *Adv Ther* 2009;26:447. I batteri sono stati esposti *in vitro* a colliri commerciali a base di gatifloxacin 0,3% o moxifloxacin 0,5%

Fig. 1B: adattata da Hyon et al. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609.

Tabella 1. Variabilità interpaziente dopo somministrazione di collirio

| LIQUIDO LACRIMALE | | | |
|--|----------------|--------|--------------|
| Grande variabilità interpaziente dopo la somministrazione del collirio: picco \pm DS, intervallo (μ g/ml, gm) | | | |
| Raizman et al, 2002 | levofloxacina | 221,06 | \pm 256,68 |
| Akkan et al. 1997 | ciprofloxacina | 11,28 | \pm 6,98 |
| | norfloxacina | 13,28 | \pm 8,78 |
| Granvil et al. 2008 | besifloxacina | 610 | \pm 540 |
| UMOR ACQUEO | | | |
| Sundelin et al, 2009 | levofloxacina | 4,4 | 2,56-7,46 |
| Koch et al. 2006 | levofloxacina | 1,14 | \pm 0,72 |
| McCulley et al. 2006 | gatifloxacina | 0,94 | \pm 0,72 |
| | moxifloxacina | 1,86 | \pm 1,06 |
| Lai et al. 2007 | moxifloxacina | 1,58 | \pm 0,75 |
| <i>Le concentrazioni riflettono le misurazioni eseguite in diversi punti temporali</i> | | | |

Livelli nel liquido lacrimale dopo somministrazione di collirio antibiotico

Pur in presenza di concentrazioni molto elevate di antibiotico somministrato nel liquido lacrimale, parecchi fattori ostacolano il raggiungimento di livelli significativi all'interno dell'occhio con i semplici colliri.

Variabilità interpaziente: il primo di questi è un'alta variabilità interpaziente nella percentuale di gocce somministrate che viene conservata nel cul-de-sac congiuntivale. Solo un piccolo volume di liquido può essere aggiunto e mantenuto nel cul-de-sac. Poiché il volume dei colliri commerciali è talmente superiore a questo piccolo volume, la maggior parte delle gocce finisce fuori dal cul-de-sac, andando perduta. Oltre a questo vi è l'incostanza nell'autosomministrazione da parte dei pazienti che rende il collirio un sistema di somministrazione farmacologica scarsamente efficiente e poco affidabile. La variabilità interpaziente è misurata in base al livello di antibiotico presente nel liquido lacrimale dopo la somministrazione, ed è illustrata nella Tabella 1, dove la variabilità (intervallo di DS) è prossima al 100% dei livelli misurati. Di conseguenza, il medico non può essere certo che il collirio fornisca la dose di antibiotico prevista.

Eliminazione rapida: il secondo fattore che influisce sui livelli lacrimali dopo la somministrazione del collirio è la rapida eliminazione, da parte del liquido lacrimale, delle gocce instillate. Questo dipende dal tempo di ricambio del liquido lacrimale e dal rapido declino dei livelli di antibiotico associato a tale ricambio. Freidlander e colleghi (2006) hanno misurato la diminuzione dei livelli di BAK nel liquido lacrimale a seguito della somministrazione di una goccia di antibiotico contenente 0,005% di BAK (equivalente a 50 μ g/ml di BAK). Prendendo come punto di partenza una concentrazione instillata di 50 μ g/ml, 30 secondi dopo l'instillazione erano presenti solo 6,4 μ g/ml di BAK nel liquido lacrimale; entro 1 minuto i livelli erano scesi a 3,2 μ g/ml. Perciò, prendendo come riferimento una "concentrazione" instillata pari a 50 μ g/ml, solo il 6% circa è stato ritrovato nel liquido lacrimale dopo un solo minuto durante il normale ricambio lacrimale. Anche se il BAK non è rappresentativo della diminuzione dei livelli di tutti gli agenti somministrati (alcuni possono venire sequestrati dai tessuti adiacenti), questo studio sottolinea l'enorme perdita subita da qualsiasi collirio nel liquido lacrimale.

B) Il periodo intraoperatorio

Livelli di antibiotico nell'umor acqueo dopo la somministrazione del collirio

Dopo la somministrazione topica, l'antibiotico dovrebbe penetrare per semplice diffusione dalla pellicola lacrimale pre-corneale, attraverso gli strati corneali e fino alla camera anteriore. Livelli di umor acqueo sono stati riportati a seguito di una grande varietà di regimi per via topica. Il campionamento dell'acqueo è avvenuto appena prima dell'incisione durante l'intervento di cataratta e dopo la somministrazione di uno specifico regime preoperatorio. In questo modo è stato possibile stimare il valore dei regimi preoperatori con dosi crescenti o variabili allo scopo di ottenere i maggiori livelli possibili di antibiotico nell'umor acqueo.

Ogni volta che i livelli misurati nell'acqueo superavano le comuni MIC batteriche, era possibile dedurre l'efficacia contro il microbo. Eppure questa ipotesi potrebbe essere prematura per i seguenti motivi:

- a) I livelli di antibiotico rilevati nell'umor acqueo hanno superato raramente 1-4 μ g/ml, indipendentemente dall'intensità del regime preoperatorio (Tabella 2) (Holland 2008, Ong-tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009 e altri). Questi livelli tendono a diminuire ancora di più, parallelamente alla velocità di ricambio dell'umor acqueo (circa ogni 2 ore), limitando così sia i livelli di antibiotico che il tempo di contatto farmaco-microrganismo e suggerendo che gli effetti battericidi potrebbero non verificarsi in queste circostanze.
- b) I livelli di antibiotico costantemente bassi misurati nell'umor acqueo dopo la somministrazione del collirio presentano anche una grande variabilità interpaziente che, naturalmente, dipende dalla grande variabilità interpaziente osservata nel liquido lacrimale. Il processo di diffusione nell'umor acqueo stabilizza questa variabilità fino ad un certo punto, ma la Tabella 1 mostra una variabilità persistente che si aggira intorno al 50% nel picco dei livelli nell'acqueo. Ancora una volta il medico non può essere certo del raggiungimento di specifici livelli di antibiotico nell'umor acqueo a seguito di una somministrazione topica.
- c) Infine, ma non meno importante, bisogna considerare anche il fatto che, a prescindere dai livelli nell'acqueo ottenuti con il collirio preoperatorio, questi subiscono un drenaggio al momento dell'incisione chirurgica riducendosi praticamente a zero durante l'intervento. (Il contributo del sequestro di antibiotici nei tessuti oculari è minimo o trascurabile e non potrebbe essere utile per mantenere dei livelli significativi nell'umor acqueo.)

Per concludere, i livelli di antibiotico nell'umor acqueo, registrati a seguito dei regimi con collirio, sono estremamente bassi in confronto ai livelli nel liquido lacrimale; inoltre presentano una grande variabilità interpaziente e il loro potenziale antimicrobico viene meno a causa del drenaggio al momento dell'incisione chirurgica.

Tabella 2. Livelli medi nell'umor acqueo (mcg/ml) di fluorochinoloni dopo somministrazione di un collirio

| Moxifloxacina 0,5% | Gatifloxacina 0,3% | Levofloxacina 0,5% 1,5% | |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| | | 4,430 | Sundelin 2009 |
| | | 1,619 | Bucci 2004 |
| | 0,0523 | | Holland 2007 |
| 1,31 | 0,63 | | Solomon 2005 |
| 1,18 | 0,48 | | Kim 2005 |
| 1,74 | | | Katz 2005 |
| | 1,26 | | Price 2005 |
| 2,28 | | | Hariprasad 2005 |
| 1,86 | | | McCulley 2006 |
| 2,16 | 0,82 | | Ong-Tone 2007 |
| 0,9 | 0,3 | | Holland 2008 |

C) Periodo postoperatorio iniziale

Esistono pochi dati specifici per questo periodo di tempo e per la relativa scelta delle migliori misure profilattiche. Alcuni medici somministrano pesantemente colliri antibiotici nel periodo immediatamente postoperatorio, mentre altri non lo fanno. In queste linee guida sono già stati presentati i risultati clinici relativi ai tassi di endoftalmite postoperatoria e alla somministrazione di colliri perioperatori.

Dopo l'iniezione intracamerale i livelli intraoculari di antibiotico persistono nell'umor acqueo per un certo periodo di tempo. Uno studio di Sundelin e colleghi (2009) ha riprodotto un regime pulsato e intensivo a base di collirio, già usato nel Gruppo C dello studio ESCRS, in cui (oltre a due gocce di collirio preoperatorio) venivano somministrate tre gocce pulsate di fluorochinolone ad intervalli di 5 minuti alla fine dell'intervento. Questo regime ha evidenziato i livelli più alti di fluorochinolone nell'umor acqueo osservati finora. Tuttavia il gruppo sottoposto allo stesso regime nello studio ESCRS (Gruppo C) ha fatto registrare una percentuale di endoftalmite postoperatoria superiore rispetto al gruppo trattato con cefuroxima intracamerale (Gruppo B). Non è stata osservata alcuna differenza statistica tra il gruppo trattato con il solo collirio (Gruppo C) e il gruppo di controllo (Gruppo A), sebbene degli effetti addizionali siano stati notati nel Gruppo D (in cui sono stati somministrati sia l'iniezione intracamerale sia il collirio). Il recente report proveniente dalla Svezia³ non ha rilevato alcun beneficio addizionale dal collirio perioperatorio in aggiunta alla cefuroxima intracamerale. Tutto questo è descritto dettagliatamente in queste linee guida (Tabella 23).

Tuttavia, il rischio associato all'intervento di cataratta implica che la stessa superficie oculare debba essere oggetto di un attento monitoraggio nel periodo immediatamente postoperatorio. I medici devono stabilire se sia opportuno iniziare un trattamento della superficie oculare, come discusso in precedenza.

Implicazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche dei livelli di antibiotici riportati nell'umor acqueo dopo somministrazione di collirio

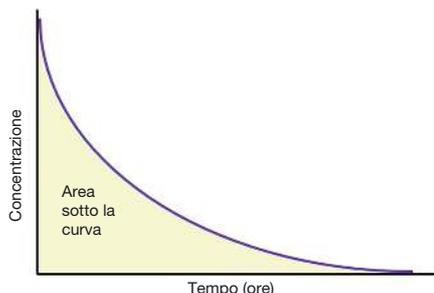
Poiché gli standard di laboratorio non possono replicare le condizioni della somministrazione di antibiotici nell'occhio, gli effetti antibatterici delle misure attualmente adottate sono difficilmente determinabili con precisione. Dobbiamo fare affidamento sui dati frammentari che conosciamo e comprendiamo, a partire da varie fonti, per ottenere proiezioni logiche sugli effetti nell'occhio. Queste fonti comprendono:

- Definizioni standard di laboratorio: definizioni standard di laboratorio per la suscettibilità batterica (sensibilità) o resistenza disponibili nella maggior parte delle regioni del mondo. Queste riflettono non solo i dati aggiornati sulla sensibilità batterica locale, ma le mutevoli tendenze nell'eziologia delle infezioni oculari.
 - I dati di studi di sorveglianza, come l'Ocular TRUST (*Tracking Resistance in U.S. Today*) offrono indizi sulla sensibilità batterica *in vitro* (MIC) degli isolati oculari, oltre alle tendenze della resistenza batterica agli antibiotici. I medici devono tenersi aggiornati sui report relativi alla propria regione. In Europa la EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, Rete europea di monitoraggio della resistenza antimicrobica), supportata dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie, possiede un database relativo alle tendenze regionali della resistenza microbica.
- Ad ogni modo, questi report si basano generalmente su definizioni standard di laboratorio per la sensibilità o resistenza batterica, e i tempi di esposizione di laboratorio tra microbi e antibiotico sono più lunghi rispetto a quelli caratteristici del contesto clinico oftalmologico.
- Dati farmacocinetici in letteratura: parametri farmacocinetici descrittivi dei profili time-kill batterici

- AUC:** grazie ai parametri farmacocinetici come l'AUC (area sotto la curva, nota anche come AUC), la letteratura offre spunti sulla relazione tra eradicazione microbica e durata dell'esposizione all'antibiotico. L'AUC misura i livelli di antibiotico nel tempo (in modo simile alle ore/uomo sul posto di lavoro) (Figura 2). Questi sono stati messi in relazione all'eradicazione batterica e/o al successo clinico in specialità diverse dall'oftalmologia. I dati pubblicati, anche se tratti principalmente dalle osservazioni seguenti alla somministrazione sistemica di antibiotici, offrono informazioni preziose per l'oftalmologo.

L'analisi degli effetti dei moderni antibiotici come i fluorochinoloni (ampiamente usati per le infezioni respiratorie) in termini di AUC ed eradicazione batterica ha evidenziato chiaramente che il rapporto AUC/MIC (rapporto tra AUC e MIC microbica) è fondamentale per ottenere dei risultati positivi (Wispelway 2005, Zelenitsky 2003). Alcuni studi hanno confermato che per l'eradicazione batterica è necessario un rapporto AUC/MIC superiore a 30 (per molti ceppi Gram-positivi) e superiore a 100 (per i Gram-negativi), e che rapporti AUC/MIC più alti sono associati a risultati ancora migliori.

Figura 2. Rappresentazione dell'area sotto la curva



(Unità usate: mg-ore/l = mcg-ore/ml)

- **Cmax/MIC:** questo parametro descrive l'attività antimicrobica in base al rapporto tra il picco di concentrazione dell'antibiotico raggiunto (Cmax) e la MIC batterica (Cmax/MIC), e si applica in particolare agli antibiotici concentrazione-dipendenti (per es. i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi).

Per gli antibiotici a base di fluorochinoloni sono preferibili dei rapporti Cmax/MIC ≥ 10 (Odenholt, Cars), in quanto associati ad una migliore eradicazione batterica. Tuttavia questo rapporto non deve essere considerato indipendentemente dal rapporto AUC/MIC, che viene associato con un certa sicurezza all'eradicazione batterica da parte degli antibiotici a base di fluorochinoloni.

- **T>MIC:** questo parametro farmacocinetico descrive il periodo di tempo (nell'intervallo di somministrazione) durante il quale i livelli di antibiotici restano al di sopra della MIC microbica; è associato agli antibiotici "tempo-dipendenti" (per es. cefalosporine, macrolidi). Per questi antibiotici gli studi stabiliscono un periodo di tempo pari a circa il 50% dell'intervallo di somministrazione, in cui i livelli restano al di sopra della MIC batterica, per la produzione di risultati ottimali.

Una discussione più approfondita di questi parametri non rientra tra le finalità delle presenti linee guida data la presenza di numerosi altri fattori che contribuiscono a determinare la risposta antimicrobica quali risposta immunitaria, l'inoculo batterico, il ceppo batterico, il legame con le proteine (senza parlare degli effetti di una singola dose rispetto a dosi multiple di antibiotico). Bisogna tenere a mente che la relazione di questi parametri farmacocinetici con i risultati positivi nella prevenzione (o trattamento) delle infezioni oculari non è stata dimostrata a causa della difficoltà di realizzazione dei modelli sperimentali. Tuttavia, la conoscenza di questi principi farmacocinetici/farmacodinamici di base potrà aiutare il medico, permettendogli di effettuare una comparazione più ampia tra collirio e iniezione intracamerale (o altre vie di somministrazione) in un contesto reale.

Dato che non è possibile ammettere la somministrazione di iniezioni multiple di antibiotico nell'occhio, e poiché il liquido lacrimale e il ricambio dell'umor acqueo ne provocano l'escrezione da tali siti, la miglior alternativa consiste nel massimizzare la somministrazione di antibiotico, se possibile, per eradicare i batteri nella camera anteriore dell'occhio.

d) Integrazione dei dati noti sulla farmacodinamica/ farmacocinetica antimicrobica e l'ambito oftalmologico

AUC e livelli di antibiotici nell'umor acqueo: la Tabella 3 mostra i pochi report che hanno misurato le AUC dei comuni fluorochinoloni nell'umor acqueo dopo la somministrazione di colliri preoperatori. Sebbene l'AUC sia descritta solo nelle prime ore dopo la somministrazione, è evidente che gli elevati rapporti target AUC/MIC citati in letteratura (almeno 50-100), associati a risultati clinici efficaci dopo la somministrazione sistemica di antibiotico, non possono essere sicuramente raggiunti nell'umor acqueo dopo la somministrazione di un collirio.

La Figura 3 mostra una comparazione dell'AUC nell'umor acqueo dopo la somministrazione di un collirio rispetto a un'iniezione intracamerale; l'AUC successiva all'iniezione intracamerale è circa 1000 volte superiore rispetto a quella raggiunta con la somministrazione di collirio.

La Tabella 4 fornisce un riepilogo del raffronto tra vari parametri farmacocinetici nell'umor acqueo dopo la somministrazione di un collirio vs. iniezione intracamerale.

Tabella 3. AUC osservata nell'umor acqueo dopo la somministrazione di collirio

| AUC ($\mu\text{g/ml}$) nell'umor acqueo dopo la somministrazione di un collirio a base di fluorochinolone | | |
|---|------|---|
| Levofloxacina 0-90 min | 4,05 | Sundelin et al. Acta Ophthalmologica 2009 |
| Moxifloxacina 0-3 ore | 4,41 | Katz et al. Cornea 2005 |
| Moxifloxacina 0-2 ore | 1,2 | Holland et al. Cornea 2008 |
| Gatifloxacina 0-2 ore | 0,4 | |

Figura 3. Comparazione dell'AUC relativa dopo somministrazione di iniezione intracamerale vs. collirio

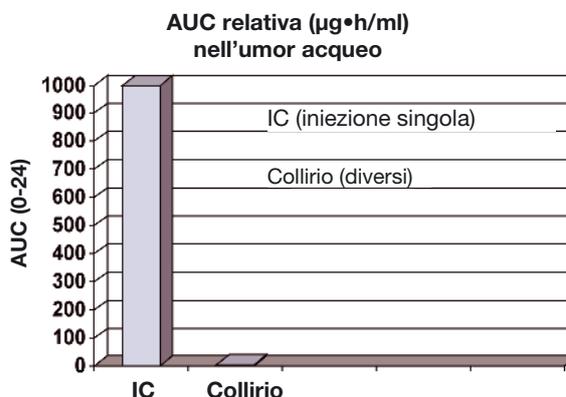


Tabella 4. Riepilogo delle comparazioni farmacocinetiche a livello di umor acqueo tra collirio e iniezione intracamerale

| Livelli di umor acqueo comparativi | | |
|------------------------------------|---|---|
| | Collirio (levofloxacin) | Intracamerale (cefuroxima) |
| Picco umor acqueo (Cmax) | 4,4 mcg/ml Dosaggio ESCRS ^a | 4000 mcg/ml Studio ESCRS ^b |
| Rapporto Cmax/MCI | 35,2-0,73 (Intervallo MCI 0,125-6 mcg/ml) ^c | 125.000-1333 (Intervallo MCI 0,032-3 mcg/ml) ^c |
| AUC | 4 mg·ora/l ^a (t _{0-1,5 ore}) | 4125 mg·ora/l (t _{0-1,5 ore stimato}) ^d |
| Rapporto Cmax/MCI | 32-0,6 ^a | 688-33.000 (t _{0-1,5 ore stimato}) ^d |

a. Dati da Sundelin et al. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, duplicazione del dosaggio del Gruppo C dello studio ESCRS.
 b. Estrapolati dallo studio ESCRS 2007, J Cat Refract Surg 33:978, usando una dose di 1 mg di cefuroxima e un volume di umor acqueo di 0,25 ml.
 c. Valori MCI ottenuti dallo studio ESCRS e da Seal D. et al. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
 d. Usando una AUC di 0-1,5 ore calcolata e stimata in base ai dati disponibili.

I risultati dello studio ESCRS hanno confermato che i tassi di endoftalmite postoperatoria nel gruppo sperimentale sottoposto a iniezione intracamerale (Gruppo B) erano inferiori a quelli nel gruppo trattato con collirio antibiotico (Gruppo C). I risultati sono ancor più significativi se si considera che il Gruppo C dello studio ESCRS aveva ricevuto un regime pulsato con collirio a base di fluorochinolone al termine dell'intervento (contrariamente al solo collirio preoperatorio), consentendo una comparazione più diretta tra il collirio e l'iniezione intracamerale.

Iniezione intracamerale vs. iniezione subcongiuntivale

L'iniezione subcongiuntivale fornisce un livello inferiore di antibiotico nella camera anteriore rispetto a un'iniezione intracamerale, perché richiede la diffusione del farmaco nella camera anteriore. Jenkins e colleghi (1996) hanno misurato i livelli di cefuroxima a seguito di iniezione subcongiuntivale di 125 mg di cefuroxima; il picco medio nell'umor acqueo (12-24 minuti dopo la somministrazione) è stato pari a 20,33 µg/ml. Al contrario, un'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima dovrebbe fornire circa 3300 µg/ml di antibiotico - almeno 100 volte tanto - nella camera anteriore (presupponendo un volume di 0,3 ml per la camera anteriore).

Un centro ha rilevato una riduzione di 3 volte nei tassi di endoftalmite postoperatoria dopo la sospensione delle iniezioni di 50 mg di cefuroxima subcongiuntivale e la loro sostituzione con iniezioni intracamerale con 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento di cataratta (Yu-Wai-Man 2008). Il disagio del paziente è un ulteriore svantaggio dell'iniezione subcongiuntivale.

Ad ogni modo molti centri ricorrono alle iniezioni subcongiuntivali perché, rispetto al collirio, forniscono pur sempre livelli superiori di antibiotico nella camera anteriore. Jenkins e colleghi hanno rilevato che i colliri a

base di cefuroxima da 50 mg/ml davano luogo a livelli pari a 0,18 - 2,16 µg/ml nell'umor acqueo; invece l'iniezione subcongiuntivale di 25 mg di cefuroxima produceva livelli di picco pari a 2,31-5,65 µg/ml.

Soluzioni per irrigazione

Le soluzioni per irrigazione forniscono un flusso di antibiotico a concentrazione costante. Tuttavia queste concentrazioni di antibiotico sono considerevolmente inferiori rispetto a quelle fornite dall'iniezione intracamerale; inoltre non esiste alcun modo per quantificare l'esposizione totale all'antibiotico dopo l'irrigazione. Anche il fattore addizionale del tempo di esposizione all'antibiotico riduce l'utilità di queste soluzioni per irrigazione. L'attività antibatterica *in vitro* della vancomicina viene osservata dopo circa 3-4 ore, mentre l'attività completa si presenta dopo 24 ore (Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keveline 2002).

Uno studio ha rilevato un tasso di contaminazione del 5% nella camera anteriore nei pazienti trattati con una soluzione per irrigazione contenente vancomicina più gentamicina, rispetto ad un tasso del 12% nel gruppo trattato con placebo (Ferro 1997). Questo suggerisce che la contaminazione della camera anteriore può persistere nonostante l'impiego di soluzioni per irrigazione. Alcuni report hanno descritto una riduzione dei tassi di contaminazione dopo l'uso di una soluzione per irrigazione (Mendivil 2001, Beigi 1998). Tuttavia è stata osservata anche l'impossibilità di rilevare una differenza nel tasso di contaminazione dopo l'uso di una soluzione per irrigazione a base di vancomicina (Feys 1997). Uno studio condotto su una vasta serie retrospettiva ha evidenziato come il 90% (9/10) degli isolati Gram-positivi nei casi di endoftalmite era sensibile alla cefuroxima, mentre tutti (10/10) erano resistenti alla gentamicina; il 50% (4/8) era resistente ai fluorochinoloni testati. Tutti (3/3) gli isolati Gram-negativi sono risultati sensibili alla cefuroxima, alla gentamicina e ai fluorochinoloni (Ness 2011). Durante il periodo dello studio è stata impiegata l'irrigazione a base di gentamicina, ma non gli antibiotici intracamerale.

I principi fondamentali restano i seguenti: a) le concentrazioni di antibiotico usate nelle soluzioni per irrigazione sono molto inferiori rispetto all'iniezione intracamerale e b) con le soluzioni per irrigazione non esiste essenzialmente un tempo di contatto farmaco-microorganismo continuo tra antibiotico e batteri, ad eccezione della bassa concentrazione residua.

Inoltre non dovremmo sottovalutare il problema della potenziale tossicità retinica associata all'irrigazione abbondante con certi antibiotici (specialmente gli aminoglicosidi), così come il rischio di promuovere la resistenza batterica tramite l'esposizione aperta all'antibiotico in ambito chirurgico. Sembra non sussistere alcun vantaggio effettivo nell'uso delle soluzioni per irrigazione rispetto all'uso delle iniezioni intracamerale.

Più specificamente, l'uso di antibiotici nelle soluzioni per irrigazione viene sconsigliato dalle organizzazioni come i Centri per il controllo delle malattie (1995), l'Accademia americana di oftalmologia (AAO-CDC 1999) e anche dai medici (May 2000). Per tutte queste ragioni, e per il fatto che non è stato possibile dimostrare l'utilità degli antibiotici nelle soluzioni per irrigazione, questo strumento profilattico non può essere raccomandato dalle presenti linee guida.

RIFERIMENTI E BIBLIOGRAFIA

RIFERIMENTI PRINCIPALI

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

BIBLIOGRAFIA

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. *Quality of Care Publications*, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002; 12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. *Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns*. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302 www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roure-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry P., Seal D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Doft BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: *Mycosis of the Eye and its Adnexa*. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Rüchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hofling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873- 881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr , Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Cekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery. *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45; 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1801-1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050 -1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunimoto, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26; 218-221
- Espirito CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanquet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200 -1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 51987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:329-332
- Goel S, Kolli LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunaweda RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Witcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophthalmol* 2010;33:551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *BullWorld Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheraidah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karacöni T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keverline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsberger JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Leaming D. Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.es CRS.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821– 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous ceftazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, ScottIU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, SinghK, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 - 693
- Moisseiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results. *Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49; 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdal PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. Endophthalmitis – diagnosis and management. Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl):13S-18S. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marin I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285: 2498-505

Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406

Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 – 45

Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.

Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.

Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.

Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.

Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.

Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7

Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2

Taban M, Behrens A, Newcomb RL et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 613-20.

Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.

Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.

Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.

Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye* 1998; 12: 1017-9.

Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.

Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.

Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.

Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35

Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone- iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61

Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.

Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25

Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451

Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

Bibliografia addizionale sulla FC/FD

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninfamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.

Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.

Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.

Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.

Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.

Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.

Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.

Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.

Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958

Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.

Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.

Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.

McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.

Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.

Raizman MB, Rubin JM, Graves AI, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.

Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):466-9.

