

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

Profilaktyka i leczenie

Wytyczne ESCRS dotyczące
profilaktyki i leczenia zapalenia
wnętrza gałki ocznej
po operacji zaćmy:
dane, dylematy i wnioski
2013 r.

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Wytyczne ESCRS dotyczące profilaktyki i leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy: dane, dylematy i wnioski

Peter Barry FRCS, FRCOphth, FRCSI,
konsultant ds. chirurgii okulistycznej
Royal Victoria Eye and Ear and
St Vincent's University Hospital
Dublin, Irlandia

lek. med. Luis Cordovés
Oddział Chorób Siatkówki i Ciąta Szklistego
Klinika Okulistyczna
Hospital Universitario de Canarias, Hiszpania

dr n. farm. Susanne Gardner
Specjalista w dziedzinie farmakologii
i farmakokinetyki okulistycznej
Atlanta, Georgia, Stany Zjednoczone

Przełqđ tłumaczenia wykonany przez Ewa Mrukwa Kominek, Silesian University of Medicine, Katowice, Poland

Niniejsze wytyczne dedykujemy Per Montanowi oraz współpracownikom ze szpitala okulistycznego St Erik, w Sztokholmie w Szwecji.
*Są oni niedocenionymi bohaterami stosowania antybiotyków podawanych do komory przedniej oka w profilaktyce
zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy.*

SPIS TREŚCI

1.	WPROWADZENIE	1
2.	DEFINICJA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	1
3.	PATOFIZJOLOGIA POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	2
4.	SPEKTRUM MIKROBIOLOGICZNE POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	2
	Częste źródła zakażeń w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej	2
	Często izolowane gatunki drobnoustrojów w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej	3
	Spektrum mikrobiologiczne w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej w badaniu ESCRS	3
	Spektrum mikrobiologiczne w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej: ostatnie doniesienia	4
	Metycylinooporny <i>S. aureus</i> (MRSA) i <i>S. epidermidis</i> (MRSE) oraz rosnąca oporność na powszechnie stosowane miejscowo antybiotyki	5
5.	CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ PO OPERACJI ZAĆMY	7
	Częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w populacji ogólnej	8
	Zmniejszona częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po wdrożeniu profilaktycznej antybiotykoterapii podawanej do komory przedniej oka	8
6.	BADANIE DOTYCZĄCE WITREKTOMII W PRZYPADKU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ (ANG. ENDOPHTHALMITIS VITRECTOMY STUDY, EVS)	10
7.	BADANIE ESCRS DOTYCZĄCE PROFILAKTYKI ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ PO OPERACJI ZAĆMY	10
8.	STOSOWANIE CEFUROKSYMU PODAWANEGO DO KOMORY PRZEDNIEJ OKA W RAMACH PROFILAKTYKI POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	13
9.	CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ ZIDENTYFIKOWANE W BADANIU ESCRS	15
10.	ANTYSEPTYKA PRZEDOPERACYJNA	16
11.	SALA OPERACYJNA	17
12.	ROZPOZNANIE I LECZENIE OSTREJ ORAZ PRZEWLEKŁEJ POSTACI ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	18
	Rozpoznanie	18
	Badania mikrobiologiczne	19
	PCR	20
	Zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka (TASS) w porównaniu z zakaźnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej	20
	Leczenie ostrej postaci pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej	21
	Przewlekłe woreczkowe zapalenie wnętrza gałki ocznej	24
13.	ANTYBIOTYKI PODAWANE DOSZKLISTKOWO	26
14.	WSPOMAGAJĄCA ANTYBIOTYKOTERAPIA OGÓLNOUSTROJOWA	27
15.	DYLEMATY ZWIĄZANE Z PROFILAKTYKĄ POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ	28
	Uczulenie na cefuroksym	28
	Wybór schematu leczenia pooperacyjnego z użyciem kropli	29
	Wybór wstrzyknięcia do komory przedniej oka, wstrzyknięcia podspojówkowego lub kropli do stosowania miejscowego	30
	ZAŁĄCZNIK I PRZYGOTOWANIE DAWEK PODAWANYCH DOSZKLISTKOWO	31
	ZAŁĄCZNIK II FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA (PK/PD): podstawy umożliwiające zrozumienie działania antybiotyków w obrębie gałki ocznej	33
	PIŚMIENNICTWO I BIBLIOGRAFIA	39

1 WPROWADZENIE

Zapalenie wnętrza gałki ocznej to ciężkie powikłanie operacji zaćmy, którego chce uniknąć każdy chirurg i pacjent. Pogorszenie i utrata wzroku występujące w dużym odsetku przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej mogą być ciężkie i nieodwracalne. W przypadku pacjentów obciążonych największym ryzykiem, takich jak osoby w podeszłym wieku, często konieczne jest przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Choć w zasadzie każdy chirurg postępuje obecnie zgodnie ze standardami postępowania obejmującymi antyseptykę i antybiotykoterapię, nie orientuje się jednak dokładnie w jaki sposób, kiedy i dlaczego stosować skuteczną profilaktykę.

Chociaż operacja zaćmy to jeden z najczęściej wykonywanych zabiegów chirurgicznych na świecie, uzyskanie danych określających najsukuteczniejsze metody profilaktyki jest praktycznie niemożliwe z powodu dużej liczby pacjentów wymaganej do przeprowadzenia badań klinicznych. Jednak stałym celem każdego chirurga okulisty jest profilaktyka i eliminacja pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Bezpośrednie wstrzyknięcia cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec operacji zaćmy w celu zmniejszenia częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej jako pierwsi zastosowali szwedzcy chirurdzy, którym adedykowano tę edycję wytycznych. Korzyści kliniczne z tej interwencji wydawały się oczywiste. W celu przetestowania tej hipotezy w sposób naukowy Europejskie Towarzystwo Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (ESCRS) podjęło duże, randomizowane badanie kliniczne mające na celu ocenę wstrzyknięcia do komory przedniej oka w dziewięciu krajach

europejskich w randomizowanych badaniach prospektywnych. Wyniki opublikowane w 2007 r. jednoznacznie wykazały korzyści kliniczne z pięciokrotnym obniżeniem częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej u pacjentów, którzy otrzymali wstrzyknięcie 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec operacji zaćmy¹.

W ślad za tymi wynikami w rosnącej liczbie ośrodków zaczęto wdrażać tę metodę profilaktyki, co skutkowało jeszcze bardziej uderzającymi rezultatami niż osiągnięte w samym badaniu ESCRS. Jednocześnie badano zasady naukowe leżące u podstaw eliminacji drobnoustrojów w atypowych przestrzeniach gałki ocznej. Te dane oraz zasady naukowe zostały przedstawione w sposób oparty na dowodach w niniejszej publikacji wytycznych ESCRS dotyczących profilaktyki i leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy.

W częściach 1–15 omówiono etiologię, mikrobiologię oraz ostatnie doniesienia z badań, a także przedstawiono wytyczne dotyczące profilaktyki, diagnostyki i leczenia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. W załączniku I zamieszczono instrukcje dotyczące przygotowywania wstrzyknięć doszkliskowych, a w załączniku II przedstawiono omówienie farmakokinetyki/farmakodynamiki oraz zasad naukowych, które pomagają w zrozumieniu sposobów eliminacji bakterii z atypowych przestrzeni gałki ocznej. Te podstawowe zasady stanowią uzasadnienie stosowania wstrzyknięć do komory przedniej oka oraz pomagają w wykorzystaniu piśmiennictwa dotyczącego tego kluczowego tematu.

2. DEFINICJA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej to stan zapalny w obrębie gałki ocznej będący przypuszczalnie procesem zakaźnym wynikającym z obecności bakterii, grzybów lub w rzadkich przypadkach pasożytów, które przedostają się do gałki ocznej w okresie okołoperacyjnym. Inne postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej mogą rozwinąć się na skutek działania źródeł endogennych, np. przedostania się drobnoustrojów do wnętrza oka w przebiegu posocznicy, lub na skutek perforacji gałki ocznej wskutek działania różnych przedmiotów czy materii organicznej. Jednak w przypadku tych schorzeń objawy kliniczne i wytyczne dotyczące postępowania są zdecydowanie odmienne od tych dotyczących zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy. Zapalenie wnętrza gałki ocznej po zabiegach w obrębie pęcherzyka

filtrującego w przebiegu leczenia jaskry również obejmuje spektrum bakterii i wytyczne postępowania, które są odmienne od tych dotyczących pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy.

Egzogenne zapalenie wnętrza gałki ocznej może występować w ostrej postaci wirulentnej lub przyjmować postać bardziej przewlekłego, późnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. W niniejszych wytycznych skupiamy się na profilaktyce i postępowaniu w przypadku egzogennej postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej, która występuje po operacji zaćmy i w przypadku której zakażenie bakteryjne jest skutkiem zanieczyszczenia rany oraz wnętrza oka pochodzącego z otoczenia okołoperacyjnego.

3. PATOFIZJOLOGIA POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Nasilenie i przebieg kliniczny pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej są związane z wirulencją i wielkością inokulum bakterii odpowiedzialnych za rozwój zakażenia, jak również z momentem rozpoznania oraz stanem układu odpornościowego pacjenta.

Proces zakaźny przechodzi fazę inkubacji wstępnej, która może nie dawać objawów klinicznych, trwa co najmniej 16–18 godzin i obejmuje proliferację krytycznego ładunku bakteryjnego oraz przerwanie bariery ciała szklistego; następnie dochodzi do wysięku fibryny i nacieku komórkowego przez granulocyty obojętnochłonne. Czas trwania fazy inkubacji różni się w zależności od czasu generacji drobnoustroju wywołującego zakażenie (np. maksymalnie 10 minut w przypadku *S. aureus* i *Ps. aeruginosa*; ponad 5 godzin w przypadku *Propionibacterium* spp.) oraz innych czynników, takich jak wytwarzanie toksyn bakteryjnych. W przypadku drobnoustrojów występujących powszechnie, takich jak *S. epidermidis* (CNS), przed osiągnięciem szczytowego

nasilenia procesu naciekania mogą upłynąć nawet 3 dni. Następnie występuje faza przyspieszenia, a w końcu — faza destrukcyjna zakażenia.

Faza przyspieszenia występuje po pierwotnym zakażeniu tylnego odcinka oka i prowadzi do stanu zapalnego komory przedniej oraz odpowiedzi układu odpornościowego z naciekiem makrofagów i limfocytów do komory szklistej w ciągu około 7 dni. Po 3 dniach zakażenia toczącego się we wnętrzu gałki ocznej można wykryć przeciwciała swoiste dla patogenu; pomagają one w eliminacji drobnoustrojów w drodze opsonizacji i fagocytozy w ciągu 10 dni. W związku z tym badania laboratoryjne mogą dawać wyniki ujemne przy toczącym się ciężkim stanie zapalnym w obrębie gałki ocznej. Mediatory stanu zapalnego, w szczególności cytokiny, powodują dalszą rekrutację leukocytów, co może zwiększyć oddziaływania destrukcyjne, uszkodzenia siatkówki i proliferację szkliskowo-siatkówkową.

4 SPEKTRUM MIKROBIOLOGICZNE POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Za pojawienie się drobnoustrojów wywołujących zakażenie w przebiegu pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej odpowiadają między innymi czynniki środowiskowe, klimatyczne, chirurgiczne i swoiste dla pacjenta. W niniejszych wytycznych skupiamy się na profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy oraz drobnoustrojach najczęściej biorących udział w tych zakażeniach wnętrza gałki ocznej.

CZĘSTE ŹRÓDŁA ZAKAŻEŃ W PRZYPADKU POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Etiologia mikroorganizmów powodujących zakażenia gałki ocznej podczas operacji zaćmy jest następująca:

- Własna flora pacjenta na powierzchni gałki ocznej [Speaker 1991 r., Bannerman 1997 r.]. Większość zanieczyszczeń podczas zabiegu chirurgicznego, a nawet po jego zakończeniu może zostać przypisana własnej florie pacjenta bytującej na powierzchni gałki ocznej. W czasie tego kluczowego okresu gojenia rany, samodzielne podawanie kropli zawierających antybiotyki do stosowania miejscowego oraz osobiste zyczące pacjenta również odgrywają pewną rolę.
- Zakażenie biorące początek z zanieczyszczonych narzędzi chirurgicznych, przewodów lub środowiska chirurgicznego, w przypadku którego występowanie większej liczby zakażeń sugeruje lokalną epidemię [Pathengay 2012 r.]. Opisujemy tu pokrótce konieczne do podjęcia środki mające na celu zapewnienie jałowości bloku chirurgicznego, narzędzi oraz przepływu powietrza, jednak jest to tematyka zbyt obszerna do uwzględnienia w przeglądzie kompleksowym, dlatego też odsyła się czytelnika do odpowiednich wytycznych oraz standardów praktyki.

- Powikłania chirurgiczne. Powikłania chirurgiczne to znany czynnik ryzyka rozwoju zapalenia wnętrza gałki ocznej, a doniesienia w piśmiennictwie wskazują, że częstość występowania tego schorzenia jest wyższa w przypadku pojawienia się powikłań. Chociaż wnętrze oka jest do pewnego stopnia chronione przez bariery gałki ocznej stanowiące „przywilej immunologiczny”, ich naruszenie (np. poprzez śródoperacyjne uszkodzenie torebki z utratą cieczy szklistej) powoduje, że ryzyko rozwoju zapalenia wnętrza gałki ocznej może wzrosnąć 10-krotnie lub jeszcze bardziej.
- Słabe lub opóźnione gojenie rany. Opóźnione gojenie rany zwiększa ryzyko zakażenia. W okresie pooperacyjnym może dochodzić do napływu też z powierzchni gałki ocznej, co umożliwia przedostanie się flory powierzchniowej do wnętrza oka.
- Pacjenci, u których występuje przedoperacyjne zapalenie powiek oraz stan zapalny lub zakażenie powiek. Warto wspomnieć, że u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i trądzikiem różowatym dochodzi do zmiany flory bakteryjnej w obrębie spojówek oraz powiek i przewagi liczebnej bakterii *Staphylococcus aureus*. U pacjentów z trądzikiem różowatym występuje również nasilona ogólnoustrojowa odporność komórkowa na bakterie *S. aureus*, co może przyczyniać się do występowania obserwowanego zapalenia powiek i rogówki [Miño de Kaspar 2003 r., Seal 1995 r.]. U tych pacjentów przed operacją zaćmy należy przeprowadzić leczenie zapalenia powiek z użyciem odpowiedniej antybiotykoterapii.

CZĘSTO IZOLOWANE GATUNKI DROBNOUSTROJÓW W PRZYPADKU POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Większość bakterii wywołujących zapalenie wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy w krajach zachodnich to drobnoustroje Gram-dodatnie, których częstość występowania była zmienna w doniesieniach z badań. Skutki dotyczące wzroku mogą być szczególnie niepomyślne w przypadku zakażenia wirulentnymi szczepami paciorkowców wytwarzającymi toksyny i drobnoustrojami Gram-ujemnymi, takimi jak *Pseudomonas aeruginosa*, chociaż ten drugi rodzaj bakterii występuje w krajach zachodnich z mniejszą częstotliwością.

Nasilenie zakażenia w obrębie gałki ocznej jest związane z rozmiarem inokulum oraz wirulencją bakterii, odpowiedzią immunologiczną gospodarza, środkami podjętymi w okresie okołoperacyjnym oraz czasem do wystąpienia objawów zakażenia. Ponieważ żadnego z tych czynników nie można zmierzyć ilościowo ani zidentyfikować przed operacją zaćmy,

środki profilaktyczne muszą opierać się na danych popartych dowodami, umożliwiającymi logiczne postępowanie mające na celu eliminację bakterii i profilaktykę zakażeń.

W tabelach 1 i 2 zamieszczono nazwy bakterii najczęściej stwierdzanych w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy w wielu krajach zachodnich; mogą do nich należeć Gram-dodatnie organizmy, takie jak CNS (*S. epidermidis*), *S. aureus* (w tym MRSA), paciorkowce β -hemolizujące, *E. faecalis*; do gatunków Gram-ujemnych należą między innymi *Haemophilus influenzae* oraz *Ps. aeruginosa*. Spektrum to jest odmienne w przebiegu przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w przypadku którego częściej izoluje się *P. acnes*, bakterie *Corynebacterium* inne niż *C. diphtheriae*, CNS (*S. epidermidis*) oraz grzyby (tabela 2). (Większość grzybiczych przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej jest wywoływana przez grzyby strzępkowe, w szczególności przez *Aspergillus* spp). Etiologia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej może różnić się pomiędzy rejonami świata, co przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 1. Częste mikroorganizmy w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej

Częstość występowania (%)*	Gatunki bakterii
33–77%	CNS (gronkowiec koagulazo-ujemny)
10-21%	<i>Staphylococcus aureus</i>
9-19%	BHS (paciorkowce β -hemolizujące), <i>S. pneumoniae</i> , paciorkowce δ -hemolizujące, w tym <i>S. mitis</i> i <i>S. salivarius</i>
6-22%	Bakterie Gram-ujemne, w tym <i>Ps. aeruginosa</i>
Maksymalnie 8%	Grzyby (<i>Candida</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Fusarium</i> sp.)

* Powszechnie cytowana częstość występowania może różnić się pomiędzy obszarami geograficznymi.

Tabela 2. Częste mikroorganizmy w przypadku przewlekłej lub opóźnionej (woreczkowej) postaci pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej

<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium</i> spp
<i>S. epidermidis</i>
Grzyby

SPEKTRUM MIKROBIOLOGICZNE W PRZYPADKU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ W BADANIU ESCRS

W tabeli 3 przedstawiono mikroorganizmy stwierdzone w czterech grupach badania ESCRS. Zgodnie z większością doniesień głównie występowały bakterie Gram-dodatnie, w tym gronkowce koagulazo-ujemne (CNS), paciorkowce i również inne gronkowce. Szczególnie w grupie A, która *nie otrzymała* cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka (w tym

przypadku zastosowano wyłącznie standardowe przedoperacyjne podanie powidonu jodyny oraz pooperacyjne podawanie kropli lewofloksacyny rozpoczynające się w następnym dniu po zabiegu), obserwowano względnie wysoką częstość występowania bakterii *Streptococcus* spp. Te szczepy są często wirulentne, wytwarzają egzotoksyny i są związane z niepomyślnymi wynikami dotyczącymi wzroku; reprezentują one ważną grupę patogenów, którą należy uwzględnić podczas wyboru schematu antybiotykoterapii profilaktycznej. (W przypadkach zapalenia wnętrza gałki ocznej w badaniu ESCRS nie zidentyfikowano organizmów Gram-ujemnych).

Tabela 3. Izolaty bakteryjne w grupach badania ESCRS¹

<p>Grupa A Krople z nośnikiem placebo x 5* Bez wstrzyknięcia do komory przedniej oka</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>[†]Jeden usunięty z analizy PP.</p>	<p>Grupa B Krople z nośnikiem placebo x 5* Wstrzyknięcie cefuroksymu do komory przedniej oka</p> <p>2 <i>Staphylococcus epidermidis</i></p>
<p>Grupa C Krople z lewofloksacyną 0,5% x 5* Bez wstrzyknięcia do komory przedniej oka</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>Grupa D Krople z lewofloksacyną 0,5% x 5* Wstrzyknięcie cefuroksymu do komory przedniej oka</p> <p>1 <i>Staphylococcus warneri</i></p>

* Jedna kropla na 1 godzinę przed zabiegiem chirurgicznym, 1 kropla na pół godziny przed zabiegiem chirurgicznym, 1 kropla niezwłocznie po zabiegu chirurgicznym, 1 kropla 5 minut później i 1 kropla kolejne 5 minut później. We wszystkich grupach przed zabiegiem chirurgicznym zastosowano 5% roztwór powidonu jodyny (Betadine) i podawano 4 razy dziennie krople do oczu z lewofloksacyną 0,5% w ciągu 1–6 dni po operacji.

SPEKTRUM MIKROBIOLOGICZNE W PRZYPADKU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ: OSTATNIE DONIESIENIA

Mikroorganizmy najczęściej identyfikowane w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej mogą różnić się między rejonami świata, co omówiono poniżej. Jednak ostatnie doniesienie z Kalifornii Północnej² zawiera interesujące porównanie z przeprowadzonym w Europie badaniem ESCRS, pod względem etiologii bakteriologicznej, jak również innych wyników. W tabeli 4 widać, że bakterie *Staphylococcus* spp. oraz *Streptococcus* spp. dominują liczbowo i mają porównywalną częstość występowania w obu badaniach.

W Szwecji podawanie cefuroksymu do komory przedniej oka jest stosowane powszechnie. W szwedzkim rejestrze przypadków zaćmy rutynowo śledzone jest spektrum mikroorganizmów izolowanych w przypadkach pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. W ostatnim doniesieniu autorstwa Frilinga i współpracowników³ przedstawiono wyniki z sześciu lat, zamieszczone w tabeli 5.

Rutynowe stosowanie cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka mogło doprowadzić do przesunięcia w przewadze liczebnej izolowanych gatunków w przypadkach zapalenia wnętrza gałki ocznej, zgodnie z doniesieniami z dużego badania przeprowadzonego na terenie Szwecji. Przesunięcie w przewadze liczebnej bakterii może zmieniać obraz kliniczny i wymagać dostosowania postępowania. Uważna analiza tych danych wykazuje, że bezwzględna częstość występowania zakażeń enterokokami prawdopodobnie nie wzrosła w ciągu lat; odnotowano jedynie zwiększenie odsetka w odniesieniu do względnie obniżonej częstości zakażeń wywołanych obecnie przez CNS i inne bardziej powszechne organizmy.

Tabela 4. Porównanie mikroorganizmów wyizolowanych w badaniach ESCRS, Badanie Shorstein

	ESCRS ¹	SHORSTEIN i wsp. ²
Staphylococcus		
Antybiotyki podawane do komory przedniej	3/8000	0/3653
Bez antybiotyków podawanych do komory przedniej	8/8000	5/3653
Streptococcus		
Antybiotyki podawane do komory przedniej	0/8000	0/3653
Bez antybiotyków podawanych do komory przedniej	8/8000	5/3653

Tabela 5. Mikroorganizmy zidentyfikowane w izolatach pochodzących od pacjentów z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, szwedzkie badanie krajowe

Gatunki	(n)	(%)
Enterokoki	42	31%
CNS	35	26%
Inne paciorkowce	9	7%
Inne bakterie Gram-dodatnie	8	6%
Gatunki z rodzaju <i>Pseudomonas</i>	10	7%
Gatunki z rodzaju <i>Enterobacteria</i>	7	5%
Inne bakterie Gram-ujemne	2	1%
Hodowla dodatnia, brak doniesienia o gatunkach	2	1%
Brak wzrostu	17	13%
Nie wykonano hodowli	3	2%
Ogółem	135	100%

Na podstawie: Friling i wsp. 2013 r.

SPEKTRUM MIKROBIOLOGICZNE W PRZYPADKU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ W RÓŻNYCH REJONACH

Mikrobiologiczne spektrum zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy cechuje duża zmienność geograficzna, co wykazano w badaniach przedstawionych w tabeli 6. W krajach takich jak Indie i Chiny odsetek przypadków wywołanych przez

bakterie Gram-ujemne i grzyby może być znacznie wyższy niż w Europie i Stanach Zjednoczonych [Anand 2000 r.], natomiast w Europie w porównaniu ze Stanami Zjednoczonymi zgłaszana jest większa częstość występowania zakażeń wywołanych przez paciorkowce. (Niższa częstość zakażeń wywołanych przez paciorkowce obserwowana w badaniu EVS może wynikać z faktu, że wykluczono wiele z najcięższych przypadków; dalszą dyskusję zamieszczono poniżej).

Tabela 6. Etiologia (%) pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w różnych rejonach

MIKROORGANIZMY	EVS ¹	WIELKA BRYTANIA ²	HOLANDIA ³	INDIE ⁴	INDIE ⁵	CHINY ⁶
GRAM-DODATNIE		93,4			53,1	73,9
CNS	70	62,3	53,6	18,6	33,3	45,5
S. AUREUS	10	4,9	12	11,4		12,4
STREPTOCOCCUS SPP.	9	19,6	19	2,9	10,3	6,2
ENTEROCOCCUS SPP.	2	3,3	1,8	1,4		7,2
INNE GRAM-DODATNIE	3	3,3	5,2	10		2,6
GRAM-UJEMNE	6	6,6	6	42	26,2	13,4
GRZYBICZE	-	-	-	7,1	16,7	12,7

Należy zauważyć, że występowały hodowle zawierające kilka drobnoustrojów, które nie zostały oddzielnie zidentyfikowane.

1 Na podstawie: Han i wsp. 1996 r.
 2 Na podstawie: Mollan i wsp. 2007 r.
 3 Na podstawie: Pijl i wsp. 2010 r.
 4 Na podstawie: Jambulingam i wsp. 2010 r.
 5 Na podstawie: Kunimoto i wsp. 1999 r. Pojęcie „Gram-dodatnie” uwzględnia 46,8% ziarniaków i 6,3% łaseczek.
 CNS określono jako *S. epidermidis*. Bakterie *Ps. aeruginosa* stanowiły 19,8% drobnoustrojów określonych jako „Gram-ujemne”.
 6 Na podstawie: Sheng i wsp. 2011 r.

METACYLINOOPORNY S. AUREUS (MRSA) I S. EPIDERMIDIS (MRSE) ORAZ ROSNĄCA OPORNOŚĆ NA POWSZECHNIE STOSOWANE MIEJSCOWO ANTYBIOTYKI

Kwestia potencjalnego zakażenia szczepami MRSA i MRSE jest coraz częściej obiektem zainteresowania, ponieważ w izolatach pochodzących od pacjentów z zapaleniem wnętrza gałki ocznej z całego świata te odporne szczepy pojawiają się coraz częściej. W 2010 r. Major i współpracownicy z Bascom Palmer Eye Institute w Stanach Zjednoczonych zgłosili, że szczepy MRSA zostały wykryte w 41% spośród 32 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanych przez *Staphylococcus aureus* (po różnych okulistycznych zabiegach chirurgicznych) w badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w okresie od 1 stycznia 1995 r. do 1 stycznia 2008 r. Co ciekawe, w przypadku izolatów MRSA stwierdzono częstość występowania oporności na fluorochinolony czwartej generacji — moksyflokscynę i gatyflokscynę — rzędu 62% [zgodnie z ryc. 1, Major i wsp., AJO 2010 r.]. W tym badaniu, podobnie jak w raporcie Ocular TRUST, szczepy MRSA były wysoce wrażliwe na trimetoprym, jednak słabo podatne na fluorochinolony i inne leki. W raporcie Ocular TRUST tylko 15,2% izolatów MRSA było wrażliwych na badane fluorochinolony.

Zgłaszana częstość występowania szczepów MRSA/E w zakażeniach okulistycznych jest zmienna w różnych rejonach świata, a w licznych ostatnich doniesieniach z Azji stwierdzono względnie wysoki ich odsetek w próbkach pobieranych ze spojówek. Pragniemy uczulić czytelników na lokalne trendy wrażliwości/oporności bakterii. Na poniższej mapie przedstawiono odsetek metacylioopornych izolatów *Staphylococcus aureus* stwierdzonych w krajach Europy biorących udział w badaniu. (Należy mieć na uwadze, że przedstawiona częstość występowania oporności mogła się zmieniać lub wzrastać w trakcie badania ESCRS w związku z wdrożeniem metod kontroli zakażeń).

Jednak w badaniu ESCRS nie stwierdzono żadnego przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanego przez szczepy MRSA; (z badania wykluczono pacjentów obciążonych dużym ryzykiem, takich jak osoby przebywające w domach opieki)⁴. Warto zauważyć, że wszystkie izolaty paciorkowców były odporne na gentamycynę, co jest zgodne ze słabym oddziaływaniem tego leku na bakterie *Streptococcus* spp. W badaniu przeprowadzonym przez Shorsteina i współpracowników² stwierdzono - w roku 2008 - tylko jeden przypadek wywołany przez szczepy MRSA, u pacjenta, który nie otrzymał antybiotyku do komory przedniej oka, a zamiast tego podano mu po zabiegu chirurgicznym krople z tobramycyną.

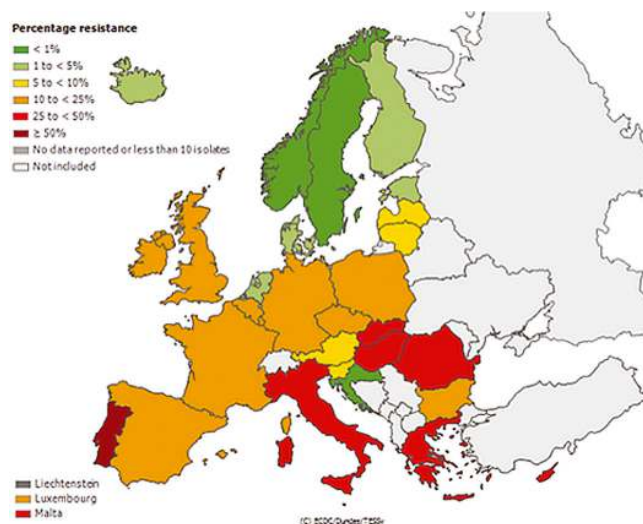
W badaniu ESCRS wyizolowano 3 szczepy *S. epidermidis*, które uznano za odporne na oksacylinę (oporność definiowano w przypadku wartości MIC mieszczących się w przedziale 0,75–1 mikrograma/ml). Dwa z tych szczepów sklasyfikowano również jako odporne na cefuroksym (z wartościami MIC mieszczącymi się w przedziale 1,5–3 mikrogramów/ml; jednak stężenie graniczne wg BSAC i DIN wyniosło ≤ 4 mikrogramy/ml, a wg CLSI – ≤ 8 mikrogramów/ml).

Te doniesienia podkreślają potrzebę prowadzenia lokalnych badań wrażliwości i zrozumienia zasad farmakokinetycznych/farmakodynamicznych leżących u podstaw eliminacji bakterii; zasady te opisano w załączniku II do niniejszych wytycznych. Metody stosowane w Europie w celu ograniczenia zakażeń wywoływanych przez szczepy MRSA mogą obejmować badania przesiewowe pod kątem szczepów MRSA wśród pacjentów obciążonych ryzykiem, takich jak pacjenci hospitalizowani i leczeni przewlekłe, chociaż większość pacjentów ambulatoryjnych nie jest rutynowo poddawana takim testom.

Obecnie lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wywoływanych przez szczepy MRSA/MRSE jest wankomycyna, jednak nie zaleca się jej profilaktycznego stosowania; wankomycyna powinna być zarezerwowana wyłącznie do zastosowań terapeutycznych. Jeśli jednak wiadomo, że pacjent jest nosicielem szczepu MRSA i wymaga przeprowadzenia operacji usunięcia zaćmy, w niektórych ośrodkach podaje się wankomycynę do komory przedniej oka, co wydaje się być uzasadnione w tych okolicznościach. Mimo że ani cefuroksym, ani fluorochinolony nie są wskazane w leczeniu zakażeń wywoływanych przez szczepy MRSA/E, podanie bardzo wysokich stężeń może wywrzeć wpływ na szczepy niesklasyfikowane jako wrażliwe przy użyciu standardowych definicji laboratoryjnych; nie ma jednak takich wytycznych.

(Informacje dotyczące profili czasowych/eliminacji dla eradykacji bakteryjnej zamieszczono w załączniku II). Kluczowym elementem profilaktyki jest przedoperacyjne odkażenie powierzchni gałki ocznej z użyciem PVI (lub chlorheksydyny), co omówiono poniżej. Powidon jodyny wykazuje aktywność w odniesieniu do szczepów MRSA/E, chociaż zgłaszane krzywe czasu/stężenia/eliminacji są zmienne.

Ryc. 1.



Odsetek izolatów metycylinoopornych szczepów *S. aureus* (MRSA) w Europie w 2011 r. Opracowano na podstawie bazy danych ECDC.

5 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ PO OPERACJI ZAĆMY

Obecnie częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej spadła znacząco w krajach, w których wdrożono wstrzyknięcia do komory przedniej oka jako rutynową metodę profilaktyki po operacji zaćmy. Większość ośrodków wdrożyło podawanie cefuroksymu do komory przedniej oka po opublikowaniu wyników badania ESCRS w 2007 r. i wstępnych doniesień pochodzących z Szwecji.

W tabeli 7 przedstawiono uderzający spadek liczby zgłaszanych w ostatnich latach przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, począwszy od częstości rzędu 0,3–1,2% przed

wprowadzeniem podania cefuroksymu do komory przedniej oka do częstości rzędu zaledwie 0,014–0,08% po rozpoczęciu stosowania tej techniki po zakończeniu zabiegu chirurgicznego. Ogółem jest to obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w przybliżeniu 7- do 28-krotnie.

W tabeli 8 przedstawiono również wyniki z trzech prac badawczych, w ramach których wstrzykiwano cefazolinę do komory przedniej oka po zakończeniu operacji zaćmy.

Tabela 7. Zgłaszana częstość występowania (odsetek liczby pacjentów) pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej z/bez stosowania cefuroksymu do komory przedniej oka (IC)

Z IC CEFUROKSYM	BEZ IC CEFUROKSYM	KRAJ	PIŚMIENICTWO (liczba pacjentów)
0,048	0,35 ^a	Szwecja	Lundstrom ⁵ , 2007 r. — (225 000)
0,05	0,35	9 krajów ^b	badanie ESCRS ¹ , 2007 r. — (16 000)
0,044 (2289) ^c	1,238 (2826) ^c	Francja	Barreau ⁶ , 2012 r. — (ogółem 5115) ^c
0,08 (3971) ^d	0,55 (4219) ^d	Republika Południowej Afryki	Van der Merwe ⁷ , 2012 r. (ogółem 8190) ^d
0,014 ^e	0,31 ^f	Stany Zjednoczone	Shorstein ² , 2013 r. (16 264) ^{e,f}
0,043 (7057) ^g	0,59 (6595) ^g	Hiszpania	Garcia-Saenz ⁸ , 2010 r. — (ogółem 13 652) ^g
0,039 (12 868) ^h	0,59 (6595) ^h	Hiszpania	Rodríguez-Caravaca ⁹ , 2013 r. (19 463) ^h
0,027 (455 054) ⁱ	0,39 ⁱ	Szwecja	Friling ³ , 2013 r. (464 996)

a. W podgrupie 11 000 pacjentów bez podania cefuroksymu do komory przedniej oka.
b. Były to następujące kraje: Austria, Belgia, Niemcy, Włochy, Polska, Portugalia, Hiszpania, Turcja i Wielka Brytania.
c. Po rozpoczęciu stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 2006–2008 u 2289 pacjentów; przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 2003–2006, u 2826 pacjentów.
d. Po rozpoczęciu stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 2006–2009 u 3971 pacjentów; przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 2003–2006, u 4219 pacjentów.
e. Częstość występowania dla okresu, w czasie którego stosowano cefuroksym podawany do IC u wszystkich pacjentów, chyba że podejrzewano uczulenie, wtedy zastępowano go moksycyloksycyną lub wankomycyną podawaną do IC.
f. Częstość występowania przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka.
g. Po rozpoczęciu stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 2005–2008 u 7057 pacjentów; przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do IC, 1999–2005, u 6595 pacjentów.
h. Częstość występowania od roku 1999 do października 2005 r. przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do IC oraz od października 2005 r. do roku 2012 po rozpoczęciu stosowania cefuroksymu podawanego do IC.
To badanie rozszerzyło grupę podstawową pacjentów z pracy Garcia Saenza z 2010 r.
i. Cefuroksym w dawce 1 mg stosowany w 455 054 przypadkach (0,026%); moksycyloksycyna w dawce 0,2 mg stosowana w 6897 przypadkach (0,029%); w około 4% przypadków stosowano skojarzenie cefuroksymu w dawce 1 mg i ampicyliny w dawce 100 µg.

Tabela 8. Zgłaszana częstość występowania (odsetek liczby pacjentów) pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej z/bez stosowania cefazoliny do komory przedniej oka

Z IC CEFAZOLINA	BEZ IC CEFAZOLINA	KRAJ	PIŚMIENICTWO (liczba pacjentów)
0,01 (20 638) ^a	0,064 (29 539) ^a	Singapur	Tan, 2012 r. (50 177)
0,05 (13 305) ^b	0,63 (11 696) ^b	Hiszpania	Romero-Aroca, 2012 r. (25 001)
0,047 (12 649) ^c	0,422 (5930) ^c	Hiszpania	Garat 2009 r. (18 579)

a. Od lipca 1999 r. do czerwca 2006 r. po zakończeniu zabiegu chirurgicznego podawano podspojówkowo cefazolinę i inne leki.
Od lipca 2006 r. do 30. czerwca 2010 r. cefazolinę podawano w postaci wstrzyknięcia do komory przedniej oka.
b. Od stycznia 1996 r. do grudnia 2002 r. nie podawano cefazoliny do komory przedniej oka.
Od stycznia 2003 r. do grudnia 2009 r. po zakończeniu zabiegu chirurgicznego pacjenci otrzymywali cefazolinę w dawce 1 mg podawaną do komory przedniej oka.
c. Od stycznia 2002 r. do grudnia 2003 r. nie podawano cefazoliny do komory przedniej oka.
Od stycznia 2004 r. do grudnia 2007 r. po zakończeniu zabiegu chirurgicznego pacjenci otrzymywali cefazolinę w dawce 2,5 mg podawaną do komory przedniej oka.

CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ W POPULACJI OGÓLNEJ

Zgłaszana częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w populacji ogólnej ulegała zmianom w ciągu ostatnich 50 lat w miarę postępu dotyczącego technik chirurgicznych, takich jak między innymi ICCE bez szwów, ICCE z zastosowaniem szwów, ECCE z zastosowaniem soczewki IOL i szwów, fakoemulsyfikacja początkowo z powiększeniem nacięcia w celu umożliwienia umieszczenia sztywnej soczewki IOL, a następnie fakoemulsyfikacja z umieszczeniem soczewki IOL przez małe nacięcie. Wykorzystanie i ulepszenia mikroskopów okulistycznych również przyczyniły się w sposób istotny do poprawy jakości zabiegu chirurgicznego.

Na początku XX wieku częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy była dość wysoka i wynosiła około 10%. Wprowadzenie techniki ECCE (zewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy) z nacięciem twardówki lub rąbka rogówki wraz z poprawą higieny przyczyniło się do obniżenia częstości występowania zakażeń (w latach 1970–1990) do około 0,12% w Europie oraz 0,072% w Stanach Zjednoczonych. W ciągu dekady pomiędzy rokiem 1990 i 2000 zgłaszana częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej znacznie się zmieniła, wzrastając po wprowadzeniu fakoemulsyfikacji i cięcia w przezroczystej części rogówki (ang. clear cornea incision, CCI); niektóre badania retrospektywne podawały częstość występowania na poziomie 0,3–0,5%.

W ostatnich latach pojawiły się pewne kontrowersje dotyczące częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w ośrodkach chirurgicznych w Stanach Zjednoczonych, które deklarowały częstość występowania równie niską, jak osiągnięta w krajach europejskich korzystających ze wstrzyknięć do komory przedniej oka. Ta niska częstość wynikała prawdopodobnie z bardziej agresywnego przedoperacyjnego stosowania kropli antybiotykowych zamiast wstrzyknięć do komory przedniej oka. Jednak te doniesienia dotyczyły pojedynczych badań lub ośrodków, były retrospektywne i nie opierały się na populacji. Analiza pooperacyjnego zapalenia wnętrza

gałki ocznej uzyskana z bazy danych Medicare na terenie Stanów Zjednoczonych z lat 2003–2004 wykazała, że częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej może różnić się istotnie pomiędzy poszczególnymi stanami oraz w zależności od liczby zabiegów chirurgicznych wykonywanych przez chirurga [Keay 2012 r.].

W ostatnim doniesieniu ze Stanów Zjednoczonych² częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w „populacji ogólnej” na terenie Kalifornii Północnej przed wdrożeniem antybiotyków podawanych do komory przedniej oka była bardzo zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej A badania ESCRS (blisko 0,35%), co sugeruje, że ta wartość może być bliższa prawdziwej częstości występowania w „populacji ogólnej”. Te dwa badania są również spójne z doniesieniem szwedzkim⁵, w którym częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w populacji ogólnej była bardzo zbliżona (0,31% — Shorstein; 0,35% — grupa A badania ESCRS; 0,35% — podgrupa w pracy Lundstrom, w której nie stosowano cefuroksymu podawanego do IC). W tabelach 7 i 8 widoczne są wyższe częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w populacji ogólnej, wszystkie przekraczające wartość 0,3%, które przeważały przed wdrożeniem wstrzyknięć do przedniej komory oka po operacji zaćmy.

Wyniki badań wskazują obecnie, że rzeczywista częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej różni się pomiędzy rejonami świata, ośrodkami chirurgicznymi i populacjami. Co więcej, każdy chirurg musi liczyć się z możliwością wpływu swoistych czynników ryzyka u każdego pacjenta, które mogą zwiększać ryzyko zakażenia.

W rejonach innych niż Europa i Ameryka Północna potrzeba radzenia sobie z pooperacyjnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej może być jeszcze bardziej istotna, gdyż częstość występowania zakażeń w krajach rozwijających się bywa jeszcze wyższa, a drobnoustroje odpowiedzialne za rozwój zakażenia są jeszcze trudniejsze w zwalczaniu.

OBNIŻONA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ PO WDROŻENIU PROFILAKTYCZNEJ ANTYBIOTYKOTERAPII PODAWANEJ DO KOMORY PRZEDNIEJ OKA

W chwili obecnej powszechnie uważa się, że wdrożenie profilaktyki obejmującej podanie 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec operacji zaćmy może skutkować kilkukrotnym obniżeniem częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. W tabelach 7 i 8 widoczne jest radykalne zmniejszenie częstości zakażeń po tym, jak stosowanie antybiotykoterapii podawanej do komory przedniej oka stało się standardową interwencją profilaktyczną.

Niedawne doniesienie autorstwa Rodríguez-Caravaca i współpracowników⁹ z Hiszpanii, które stanowiło rozszerzenie pracy autorstwa Garcia-Saenza z 2010 r., wykazało, że częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej obniżyła się z 0,59% do 0,039% (5/12 868 przypadków) po rozpoczęciu stosowania cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka (tabela 7). Wśród 6595 przypadków w okresie od roku 1999 do października 2005 r. częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej wyniosła 0,59% (39/6595 przypadków), gdy schemat profilaktyki obejmował stosowanie PVI (lub chlorheksydyny), podawanie pooperacyjnie kropli z ofloksacyną 0,3% i deksametazonem 0,1% oraz gentamycyną w dawce 20 mg podspojówkowo w przypadkach znieczulenia pozagałkowego. W okresie od października 2005 r. do grudnia 2012 r. do schematu dodano podawanie 1 mg cefuroksymu (lub wankomycyny w przypadku pacjentów z alergią) do komory przedniej oka, co spowodowało blisko 15-krotne obniżenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Aktualizacja z 2013 r. pochodząca ze szwedzkiego krajowego rejestru przypadków zaćmy³ informuje o częstości występowania rzędu 0,029% w przypadku 464 996 operacji zaćmy w okresie sześciu lat, a także wskazuje, że dodanie profilaktyki w postaci stosowanych miejscowo kropli z antybiotykiem nie przekłada się na wyraźną korzyść kliniczną w porównaniu z interwencją obejmującą podanie antybiotyków do komory przedniej oka.

Doniesienie autorstwa Shorsteina i współpracowników (Stany Zjednoczone) 2013 r.

Niedawne interesujące doniesienie ze Stanów Zjednoczonych² przedstawia dane pochodzące z ośrodka w Północnej Kalifornii, które umożliwiły porównanie z wynikami badania ESCRS przeprowadzonego na terenie Europy.

W badaniu amerykańskim przeanalizowano częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w trzech przedziałach czasowych, które odzwierciedlały stopniowy wzrost częstości stosowania cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka (tabela 9): przed wrześniem 2007 r. nie wykonywano wstrzyknięć do komory przedniej oka; w okresie od września 2007 r. do grudnia 2009 r. podawano 1 mg cefuroksymu z wyjątkiem przypadków pęknięcia torebki tylnej lub podejrzanego uczulenia na penicyliny/cefalosporyny; w okresie od stycznia 2010 r. do grudnia 2011 r. antybiotykoterapię podawaną do komory przedniej oka stosowano w przypadku wszystkich oczu, w tym w sytuacji pęknięcia torebki tylnej i podejrzanego uczulenia na penicyliny/cefalosporyny (w przypadku alergii stosowano moksycyloksycynę lub wankomycynę).

Tabela 9. Malejąca częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w miarę rosnącej częstości stosowania antybiotyków podawanych do komory przedniej oka

Obniżona częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po wdrożeniu na oddziale okulistycznym w Kalifornii Północnej podawania antybiotyków do komory przedniej oka		
Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej		
2007 r.	Przed rozpoczęciem stosowania cefuroksymu podawanego do IC	0,31%
2007–2009	Z wykluczeniem uczulenia/ przerwania torebki tylnej	0,143% 2,2x
2010–2011	Wszyscy pacjenci	0,014% 10,2x
<i>Na podstawie piśmiennictwa²</i>		

Całkowite obniżenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej od okresu przed wdrożeniem wstrzyknięć do komory przedniej oka do czasu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali wstrzyknięcia do komory przedniej oka, było 22-krotne od wartości 0,31% do częstości rzędu 0,014%! (W tym doniesieniu podkreślono również skuteczność podania cefuroksymu do komory przedniej oka w przypadkach pęknięcia torebki tylnej). Te ustalenia stanowiły znakomite potwierdzenie wyników badania ESCRS dotyczących wstrzyknięć do komory przedniej oka, szczególnie że w badaniu amerykańskim nie ograniczono podawania kropli zawierających antybiotyki do stosowania miejscowego.

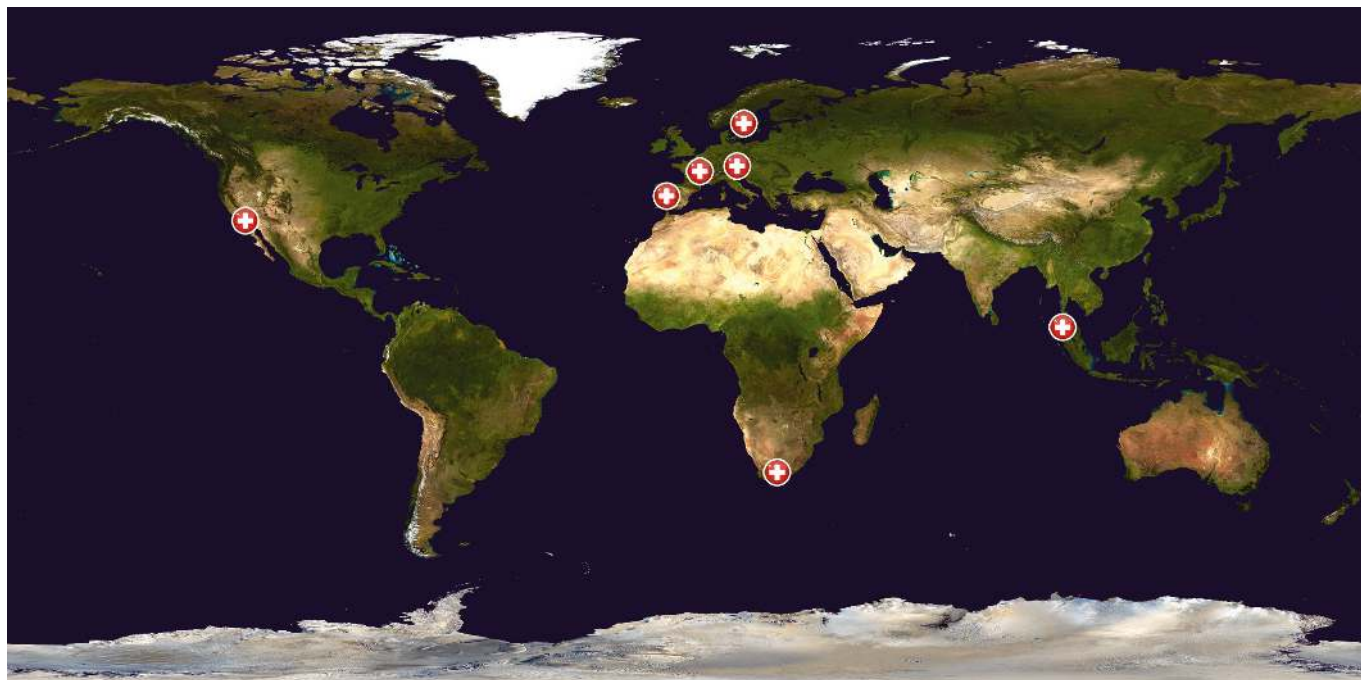
Wyniki ostatniego badania pochodzącego z Singapuru również uzasadniają stosowanie wstrzyknięć do komory przedniej oka z użyciem cefazoliny zamiast cefuroksymu. Tan oraz współpracownicy (2012 r.) (tabela 8)

przeprowadzili ocenę częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej przed wdrożeniem stosowania cefazoliny podawanej do komory przedniej oka pod koniec zabiegu chirurgicznego i po wdrożeniu takiego postępowania. Profilaktyka w okresie poprzedzającym wdrożenie tej metody obejmowała podspojówkowe podawanie cefazoliny, gentamycyny, deksametazonu; następnie podspojówkowe podawanie cefazoliny zamieniono na wstrzyknięcie cefazoliny do komory przedniej oka, a pozostałe interwencje pozostały bez zmian. Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej przed rozpoczęciem stosowania cefazoliny podawanej do komory przedniej oka wynosiła 0,064% (29 539 pacjentów), jednak uległa obniżeniu do 0,01% (20 638 pacjentów) po dodaniu do schematu profilaktyki cefazoliny podawanej do komory przedniej oka — obniżenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej było około 6-krotne.

Również Romero-Aroca⁹ opisał wyniki uzyskiwane przed rozpoczęciem rutynowego podawania cefazoliny do komory przedniej oka pod koniec operacji zaćmy i po wprowadzeniu takiego postępowania. Po wdrożeniu stosowania wstrzyknięć do komory przedniej oka (przed okresem badania ESCRS) częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej uległa około 12-krotnemu obniżeniu (tabela 8). Garat (2009 r.) zgłosił prawie 9-krotne obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, gdy wdrożono podawanie cefazoliny do komory przedniej oka po zabiegach fakoemulsyfikacji.

Te najświeższe uzupełnienia piśmiennictwa, pochodzące z całego świata (ryc. 2), potwierdzają zasadnicze wyniki badania ESCRS dotyczące profilaktyki zapalenia wnętrza gałki ocznej oraz korzyści klinicznych wynikających ze stosowania wstrzyknięcia cefuroksymu do komory przedniej oka.

Ryc. 2. Zgłoszone badania z udziałem pacjentów dotyczące stosowania profilaktyki w formie antybiotyków podawanych do komory przedniej oka



6 BADANIE DOTYCZĄCE WITREKTOMII W PRZYPADKU ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ (ang. endophthalmitis vitrectomy study, EVS)

Istotną podstawą dla badania ESCRS było badanie dotyczące witrektomii w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej¹⁰ (EVS) przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych przez lek. med. Bernarda Kofta przy wsparciu Krajowego Instytutu Okulistycznego (National Eye Institute, NEI) w latach 1990–1995. Jego celem była ocena roli wstępnej witrektomii przez płaską część ciała rzęskowego w leczeniu pooperacyjnego, bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej; określenie roli leczenia w postaci antybiotyków podawanych dożylnie i zdefiniowanie, które czynniki poza leczeniem mogą zostać wykorzystane w określaniu rokowania w przypadku pooperacyjnego, bakteryjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Pacjentów z ostrym zapaleniem wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy przydzielano losowo do stosowania antybiotykoterapii podawanej doszkliskowo i do jednej z 4 grup terapeutycznych w układzie czynnikowym 2x2 w celu oceny roli witrektomii i podawanych dożylnie antybiotyków:

- 1) Witrektomia + antybiotyk podawany dożylnie
- 2) Witrektomia, bez antybiotyku podawanego dożylnie
- 3) Biopsja igłowa + antybiotyk podawany dożylnie
- 4) Biopsja igłowa, bez antybiotyku podawanego dożylnie

Witrektomia: Wyniki dotyczące ostrości wzroku oraz przejrzystości ośrodków optycznych oka po 9 miesiącach od witrektomii były następujące:

- W przypadku pacjentów, u których ostrość wzroku była co najmniej na poziomie percepcji ruchu ręki przed okiem, nie stwierdzono korzyści z szybkiego wykonania witrektomii.
- Pacjenci, u których ostrość wzroku umożliwiła jedynie percepcję światła, odnieśli istotną korzyść z szybkiego wykonania witrektomii z:
 - 3-krotnie większą częstością osiągnięcia ostrości wzroku na poziomie co najmniej 20/40;

- dwukrotnie większą częstością osiągnięcia ostrości wzroku na poziomie co najmniej 20/100;
- obniżeniem o połowę częstości występowania ciężkiej utraty wzroku na poziomie <5/200.

Antybiotyk podawany dożylnie: Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w końcowej ostrości wzroku ani przejrzystości ośrodka pomiędzy pacjentami, którzy otrzymali ogólnoustrojową antybiotykoterapię, a osobami u których nie zastosowano takiego leczenia.

Z badania wyciągnięto wnioski, że w przypadku pacjentów z ostrością wzroku umożliwiającą co najmniej percepcję ruchów ręki przed okiem można zastosować leczenie w postaci nakłucia lub biopsji, natomiast u pacjentów z ostrością wzroku umożliwiającą jedynie percepcję światła należy rozważyć natychmiastową witrektomię przez płaską część ciała rzęskowego (ang. pars plana vitrectomy, PPV); nie wykazano korzyści ze stosowania antybiotyków podawanych dożylnie. Wyniki z badania EVS zostały przytoczone w tym miejscu w celu zapewnienia perspektywy historycznej (mogą one jednak nie odzwierciedlać bieżącej praktyki klinicznej).

Z badania EVS wykluczono najcięższe przypadki (pacjentów z brakiem percepcji światła na początku badania lub przejrzystością ośrodka uznaną za niewystarczającą do bezpiecznego przeprowadzenia witrektomii). Spośród 855 pacjentów z zapaleniem wnętrza gałki ocznej występującego w ciągu 6 tygodni 510 spełniło kryteria kwalifikacji do badań, a ostatecznie do udziału w badaniu włączono 420 z nich. Mogło to spowodować przesunięcie wyników w kierunku bardziej korzystnych rezultatów.

Ponieważ są to wyniki z badania EVS opublikowanego w 1995 r. wnioski wyciągnięte z tego badania niekoniecznie muszą być zgodne z bieżącymi wytycznymi ESCRS. Dalszą dyskusję dotyczącą aspektów tego badania oraz potencjalnej roli antybiotykoterapii ogólnoustrojowej zamieszczono poniżej.

7 BADANIE ESCRS DOTYCZĄCE PROFILAKTYKI ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ PO OPERACJI ZAĆMY

W piśmiennictwie jest zbyt mało danych aby umożliwić lekarzom podjęcie racjonalnej i świadomej decyzji dotyczącej wyboru interwencji profilaktycznych w przypadku operacyjnego usunięcia zaćmy. Ponieważ do przeprowadzenia prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych potrzebna jest ogromna liczba pacjentów, prawdopodobnie zaledwie kilka takich badań zostanie zrealizowanych. Tylko w przypadku jednego badania podjęto to wyzwanie i uzyskano statystycznie istotne wyniki, które wyraźnie określają wartość jednej interwencji — wstrzyknięcia do komory przedniej oka.

Wyniki badania ESCRS dotyczącego profilaktyki pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy zostały przedstawione w 2007 r. i zawierały informacje dotyczące częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w czterech grupach badanych, w których oceniano wpływ czterech schematów profilaktyki okołoooperacyjnej¹. Początkowo celem badania miało być udzielenie odpowiedzi na jedno fundamentalne pytanie — czy okołoooperacyjna antybiotykoterapia zapobiega wystąpieniu zapalenia wnętrza gałki ocznej, a jeśli tak, w jaki sposób należy ją podawać (do komory przedniej oka, miejscowo)? Badanie to umożliwiło również określenie częstości występowania

pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w populacji ogólnej krajów europejskich biorących udział w badaniu.

PROJEKT BADANIA ESCRS

W badaniu ESCRS oceniano wpływ wstrzyknięcia 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec zabiegu chirurgicznego i porównano częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej z innymi grupami badanymi, którym podawano okołoooperacyjnie krople z antybiotykiem oraz substancje kontrolne. Grupy badane przedstawiono w tabeli 10 na kolejnej stronie. Badanie ESCRS, przeprowadzone z udziałem ponad 16 000 pacjentów w 23 ośrodkach medycznych z 9 krajów europejskich, umożliwiło nakreślenie profilaktycznego wpływu czterech interwencji w układzie czynnikowym 2x2 w ujęciu prospektywnym i randomizowanym. Z przyczyn etycznych nie wykonywano wstrzyknięć do komory przedniej oka z użyciem placebo, jednak maskowano podawanie działających miejscowo kropli z antybiotykiem (lewofloksacyna).

Wszystkie 4 grupy badane otrzymały przed zabiegiem chirurgicznym stosowany standardowo PVI (powidon jodyny), a po zabiegu cztery razy na dobę (QID) przez 6 dni działające miejscowo krople z lewofloksacyną. Grupa, która otrzymała tylko te podstawowe metody leczenia (grupa A), była uznawana za grupę „kontrolną”, gdyż zasady etyczne zobowiązywały do utworzenia grupy z „minimalnym poziomem leczenia” zamiast bezwzględnej grupy kontrolnej. Zmienne były następujące: 1) wstrzyknięcie do komory przedniej oka 1 mg cefuroksymu pod koniec zabiegu chirurgicznego i 2) podanie w postaci intensywnej dawki pulsacyjnej 3 kropli lewofloksacyny w odstępie 5 minut pomiędzy kroplami również pod koniec zabiegu chirurgicznego, a następnie podanie dwóch kropli w okresie pooperacyjnym w odstępie 30 minut (30 i 60 minut po zabiegu chirurgicznym). Projekt badania umożliwił porównania krzyżowe pomiędzy 4 grupami badanymi.

Punktem końcowym badania było potwierdzenie lub podejrzenie zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Próbkę do badań laboratoryjnych obejmujących barwienie metodą Grama, hodowlę oraz łańcuchową reakcję polimerazy (PCR) pobierano z komory przedniej oka oraz komory szklistej. Jeśli wynik któregośkolwiek z tych 3 badań laboratoryjnych był dodatni, u pacjenta potwierdzano diagnozę zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

W badaniu ESCRS do tradycyjnych metod laboratoryjnych obejmujących barwienie metodą Grama i hodowlę mikrobiologiczną dodano reakcję PCR w celu identyfikacji organizmów odpowiedzialnych za zakażenie w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Próbkę z 24 oddziałów okulistycznych zostały przesłane do 9 laboratoriów mikrobiologicznych oraz 2 europejskich laboratoriów molekularnych (Regensburg, Niemcy oraz Alicante, Hiszpania). Spośród 29 przypadków podejrzanego zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupie 16 603 pacjentów w 20 przypadkach potwierdzono zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej z użyciem jednej lub większej liczby metod badawczych. Spośród nich 14/20 próbek

Tabela 10. Opis badania ESCRS - konstrukcja 2x2



dało dodatni wynik hodowli i wszystkie oprócz jednej miały dodatni wynik w reakcji PCR. Pozostałe 6/20 próbek dało dodatni wynik w reakcji PCR, lecz ujemny wynik barwienia metodą Grama lub hodowli. Dziewięć spośród 29 pacjentów uzyskało wynik ujemny we wszystkich metodach badawczych.

WYNIKI BADANIA ESCRS

W badaniu ESCRS stwierdzono, że ryzyko wystąpienia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej uległo istotnemu obniżeniu, w przybliżeniu 5-krotnemu, po wstrzyknięciu do komory przedniej oka 1 mg cefuroksymu pod koniec zabiegu chirurgicznego ($p = 0,001$ dla podejrzanego zapalenia wnętrza gałki ocznej; $p = 0,005$ dla potwierzonego zapalenia wnętrza gałki ocznej). W 4 grupach badania ESCRS najniższą częstość występowania obserwowano w grupie D, w której podawano cefuroksym do komory przedniej oraz stosowano w okresie okołoperacyjnym działającą miejscowo lewofloksacynę. Częstość ta wynosiła 0,049% w przypadku podejrzanego zapalenia wnętrza gałki ocznej i 0,025% w przypadku potwierzonego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w 4 grupach badanych przedstawiono w tabeli 11.

W badaniu ESCRS w grupach leczonych cefuroksydem wystąpiło pięć przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej. Obejmowały one 3 izolaty gronkowców koagulazo-ujemnych (CNS) klasyfikowanych jako odporne na cefuroksym (zob. powyżej część dot. mikrobiologii). W analizie w podgrupach korzyści wynikające ze stosowania cefuroksymu były większe w przypadku szczepów paciorkowców w porównaniu ze szczepami CNS, chociaż mogły wystąpić pewne efekty addycyjne pomiędzy cefuroksydem i stosowaną miejscowo lewofloksacyną w kroplach.

Mimo, że badanie ESCRS przeprowadzono w różnych krajach Europy, nie stwierdzono żadnego przypadku wywołanego przez szczepy MRSA ani żadnego przypadku zapalenia

wnętrza gałki ocznej spowodowanego przez organizmy Gram-ujemne, a w grupach leczonych z użyciem cefuroksymu nie odnotowano żadnego przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej spowodowanego przez szczepy paciorkowców.

Ważną obserwacją wynikającą z tych wyników jest odsetek zakażeń wywołanych przez paciorkowce, w przypadku których szczepy wirulentne wydzielające toksyny lub toksyczne produkty uboczne mogą oddziaływać szczególnie destrukcyjnie na tkanki gałki ocznej. Wynika to z tabeli 12, w której zestawiono wyniki dotyczące ostrości wzroku w przypadku zakażeń wywołanych przez gronkowce w porównaniu z zakażeniami wywołanymi przez paciorkowce. Zakażenia wywołane przez paciorkowce cechowało szybsze występowanie objawów i gorsze wyniki dotyczące wzroku¹¹.

Poza tymi kluczowymi ustaleniami dotyczącymi wartości stosowania wstrzyknięcia do komory przedniej oka w badaniu oceniono również określone czynniki ryzyka. Stosowanie techniki CCI w porównaniu z nacięciem w postaci tunelu twardówkowego było związane z około 6-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, silikonowy materiał optyczny soczewki IOL (w porównaniu z akrylowym) wiązał się z około 3-krotnym wzrostem ryzyka podczas gdy powikłania chirurgiczne zwiększały ryzyko około 5-krotnie. Większe doświadczenie chirurgów oraz płeć męska pacjentów były również związane z wyższą częstością występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Charakterystyka przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej została opisana w kolejnej publikacji¹¹. Czas do pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych w 29 przypadkach

zapalenia wnętrza gałki ocznej, które wystąpiły we wszystkich 4 grupach badanych, przedstawiono w tabeli 13. Nie stwierdzono przypadków wczesnego (1–3 dni) wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupach badania ESCRS otrzymujących cefuroksym podawany do komory przedniej oka. Wśród 7 przypadków, które wystąpiły w okresie 4–7 dni, 5/7 stwierdzono w grupach badanych bez podawania cefuroksymu do komory przedniej oka. Przypadki z objawami występującymi w okresie 8–14 dni obejmowały jeden potwierdzony przypadek zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupie B

(*S. epidermidis* związany ze słabym gojeniem się rany); jeden niepotwierdzony przypadek leczony cefuroksymem był związany z powikłaniem chirurgicznym. Dwa późne (>14 dni) potwierdzone przypadki i dwa przypadki niepotwierdzone wystąpiły w kontrolnej grupie A, w której nie podawano cefuroksymu do komory przedniej oka. Porównanie wyników badania ESCRS i EVS pod tym kątem omawiamy w części dotyczącej diagnozowania ostrego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Tabela 11. Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupach badania ESCRS¹

<p>Grupa A</p> <p>Zgodna z intencją leczenia Liczba pacjentów: 4054</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,345 (95% CI: 0,119–0,579) Przypadki potwierdzone: 0,247 (95% CI: 0,118–0,453)</p> <p>Zgodna z protokołem Liczba pacjentów: 3990</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,326 (95% CI: 0,174–0,557) Przypadki potwierdzone: 0,226 (95% CI: 0,103–0,428)</p>	<p>Grupa B</p> <p>Zgodna z intencją leczenia Liczba pacjentów: 4056</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,074 (95% CI: 0,015–0,216) Przypadki potwierdzone: 0,049 (95% CI: 0,006–0,178)</p> <p>Zgodna z protokołem Liczba pacjentów: 3997</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,075 (95% CI: 0,016–0,219) Przypadki potwierdzone: 0,050 (95% CI: 0,006–0,181)</p>
<p>Grupa C</p> <p>Zgodna z intencją leczenia Liczba pacjentów: 4049</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,247 (95% CI: 0,119–0,454) Przypadki potwierdzone: 0,173 (95% CI: 0,070–0,356)</p> <p>Zgodna z protokołem Liczba pacjentów: 3984</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,251 (95% CI: 0,120–0,461) Przypadki potwierdzone: 0,176 (95% CI: 0,071–0,362)</p>	<p>Grupa D</p> <p>Zgodna z intencją leczenia Liczba pacjentów: 4052</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,049 (95% CI: 0,006–0,178) Przypadki potwierdzone: 0,025 (95% CI: 0,001–0,137)</p> <p>Zgodna z protokołem Liczba pacjentów: 4000</p> <p>Częstość występowania (%) Ogółem: 0,050 (95% CI: 0,006–0,181) Przypadki potwierdzone: 0,025 (95% CI: 0,001–0,139)</p>

Metody leczenia stosowane w grupach badanych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 12. Wyniki dotyczące ostrości wzroku związane ze szczepami bakteryjnymi w badaniu ESCRS

<p>ZAKAŻENIA GRONKOWCAMI</p> <p>Zakres końcowej ostrości wzroku w 11 przypadkach: od 6/6 do 6/24 (od 20/20 do 20/80)</p> <p>Nie stwierdzono przypadków ślepoty zdefiniowanej prawnie, tj.: 6/60 (20/200) lub mniej</p>
<p>ZAKAŻENIA PACIORKOWCAMI</p> <p>Zakres końcowej ostrości wzroku w 8 przypadkach: od 6/6 do całkowitego braku percepcji światła (ang. no light perception, NLP)</p> <p>Stwierdzono 5 przypadków ślepoty zdefiniowanej prawnie</p> <p>Wszystkie 5 przypadków było spowodowanych paciorkowcami</p> <p>W żadnym z tych 5 przypadków nie podano cefuroksymu</p>

Tabela 13. Czas do początku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych w 29 przypadkach zapalenia wnętrza gałki ocznej (badanie ESCRS)

DNI DO WYSTĄPIENIA OBJAWÓW PRZYPADKI	DNI DO WYSTĄPIENIA OBJAWÓW PRZYPADKI		
	Ogółem	Potwierdzone	Niepotwierdzone
1–3	9	8	1
4–7	9	7	2
8–14	7	3	4
>14	4	2	2

Na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 11

8 PODAWANIE CEFUROKSYMU DO KOMORY PRZEDNIEJ OKA W RAMACH PROFILAKTYKI POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Ryc. 2 na stronie 9 przedstawia liczbę ośrodków i krajów, w których zgłoszono korzyści wynikające ze stosowania cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka w ramach rutynowej profilaktyki podczas operacji zaćmy. Dodatkowo doniesienia te potwierdzają radykalny spadek częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po wdrożeniu tej praktyki. Poza ośrodkami w 9 krajach uwzględnionych w badaniu ESCRS doniesienia dotyczące rutynowego stosowania cefuroksymu lub innego antybiotyku podawanego do komory przedniej oka po zakończeniu operacji zaćmy pochodzą ze Szwecji, Francji, Republiki Południowej Afryki oraz obszaru Stanów Zjednoczonych.

W wyniku ustaleń na terenie Szwecji, tamtejsi chirurdzy obecnie rutynowo wykonują wstrzyknięcie do komory przedniej oka 1 mg cefuroksymu w 0,1 ml roztworu soli fizjologicznej po zakończeniu zabiegu fakoemulsyfikacji. Ta technika opracowana w Szwecji^{12, 13}, umożliwiła uzyskanie do tej pory danych od ponad 1 miliona pacjentów^{3, 5}, w przypadku których wykazano, zarówno w badaniach retrospektywnych, jak i prospektywnych, skuteczność wstrzyknięcia cefuroksymu do komory przedniej oka.

W niedawnym doniesieniu¹⁴ badano częstość wykonywania na terenie Europy wstrzyknięcia cefuroksymu do komory przedniej oka po zakończeniu operacji zaćmy. W badaniu ankietowym

uczestniczyło 193 chirurgów okulistów; 74% z nich twierdziło, że podczas zabiegów usunięcia zaćmy zawsze lub przeważnie stosują antybiotyki podawane do komory przedniej oka. Odzwierciedla to istotny wzrost od przybliżonej częstości stosowania rzędu 60% uzyskanej w badaniu ankietowym z 2010 r. przeprowadzonym wśród uczestników badania ESCR [Leaming 2011 r.] i częstości stosowania cefuroksymu rzędu 55% zgłaszanej w 2009 r. przez chirurgów okulistów w Wielkiej Brytanii [Gore 2009 r.]. Stosowanie antybiotyków podawanych do komory przedniej oka na terenie Stanów Zjednoczonych przez członków ASCRS w tym samym badaniu ankietowym Leaminga z 2010 r. wynosiło blisko 23% i nie zwiększyło się istotnie w porównaniu z danymi z 2007 roku [Chang 2007 r.]; jednak około 82% respondentów z ASCRS stwierdziło, że stosowałoby antybiotyki podawane do komory przedniej oka, jeśli byłyby one dostępne w handlu. Podawanym najczęściej powodem niestosowania była po prostu niedostępność odpowiedniego produktu.

Preferowane wytyczne dotyczące praktyki wydane przez Amerykańską Akademię Okulistyczną (American Academy of Ophthalmology, AAO) w 2011 roku zawierają stwierdzenie, że „jedynie podanie antybiotyków do komory przedniej oka pod koniec zabiegu gwarantuje stężenie antybiotyku przekraczające wartość progową przez dłuższy czas” (AAO).

CEFUROKSYM

Cefuroksym należy do grupy antybiotyków beta-laktamowych z silnym działaniem przeciwko ważnym bakteriom Gram-dodatnim, często odpowiedzialnym za pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej, takim jak *Streptococcus* spp. i *Staphylococcus* spp. (z wyjątkiem szczepów MRSA, MRSE oraz *Enterococcus faecalis*). Działa w drodze hamowania syntezy ściany komórkowej bakterii poprzez wiązanie się z miejscami dla białka PBP (białka wiążącego penicylinę), co prowadzi do lizy komórki bakteryjnej. Na jego działanie wrażliwych jest wiele bakterii Gram-ujemnych (z wyjątkiem *Pseudomonas aeruginosa*).

Ostatnio Europejska Agencja Leków, odpowiednik Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), dopuściła do stosowania produkt leczniczy Aprokam®, który jest obecnie dostępny w sprzedaży i zawiera 50 mg cefuroksymu w postaci proszku do sporządzania roztworu i wykonywania wstrzyknięć do komory przedniej oka po zakończeniu operacji zaćmy. Produkt został wprowadzony na rynek w 2012 r. ze wskazaniem do stosowania w antybiotykoterapii profilaktycznej pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej i w momencie opracowywania niniejszej publikacji był dostępny w 16 krajach europejskich z planami rozszerzenia sprzedaży na 5 dodatkowych krajów w 2014 roku. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użycia w celu wykonania wstrzyknięcia dawki 1 mg cefuroksymu w objętości 0,1 ml.

W druku reklamowym produktu zamieszczono opis następujących wartości granicznych oporności w postaci epidemiologicznych wartości odcięcia (ECOFF) dla cefuroksymu:

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

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

W przypadku pacjentów zagrożonych zakażeniem opornymi szczepami, takimi jak MRSA, zaleca się zastosowanie alternatywnego leku. W druku reklamowym produktu leczniczego Aprokam® (www.medicines.co.uk) zamieszczono również średnie stężenia cefuroksymu w komorze przedniej oka wynoszące 2614 mg/l +/- 209 mg/l (10 pacjentów) po 30 sekundach i 1027 mg/l +/- 43 mg/l (9 pacjentów) po 60 minutach od podania leku¹² (należy zauważyć, że jednostka mg/l jest odpowiednikiem jednostki mikrogramy/ml).

Cefuroksym, wybrany wstępnie wiele lat temu jako metoda profilaktyki stosowana w postaci podania do komory przedniej oka, różni się wieloma cechami od cefalosporyn „pierwszej generacji”, takich jak cefazolina. Jako cefalosporyna „drugiej generacji” ma rozszerzone spektrum aktywności przeciwbakteryjnej do wielu drobnoustrojów Gram-ujemnych, w przypadku których jego aktywność jest wyższa od cefalosporyn pierwszej generacji.

Cefuroksym wykazuje aktywność bakteriobójczą, a efekt jego działania zależy od krotności o jaką jego stężenie przekracza wartości MIC bakterii. Maksymalna aktywność bakteriobójcza cefalosporyn występuje przy 4- do 5-krotności wartości MIC, dlatego też cefalosporyny można uznać za leki „zależne od stężenia”, jak również antybiotyki „zależne od czasu”. Nie zaleca się stosowania cefuroksymu ani cefazolin w przypadku szczepów MRSA/E lub bakterii *Enterococcus faecalis*. Stosowanie w przypadku pacjentów z uczuleniem na penicyliny omówiono w 15. części niniejszych wytycznych. Cefuroksym, który nie zawiera łańcuchów bocznych podobnych do łańcuchów penicyliny, jest bezpieczniejszy w stosowaniu u pacjentów z uczuleniem na penicyliny w porównaniu z

innymi cefalosporynami, takimi jak cefazolina (co omówiono w części 15. niniejszych wytycznych).

Jeśli cefuroksym nie jest dostępny w handlu i konieczne jest przygotowanie leku recepturowego, wytyczne dotyczące przygotowania można znaleźć poniżej oraz w załączniku I. Lek recepturowy powinien zawierać cefuroksym w postaci zarejestrowanego produktu podawanego drogą pozajelitową rozcieńczonego do stężenia 10 mg/ml z użyciem jałowej soli fizjologicznej 0,9% (w celu podania dawki 1 mg/0,1 ml w postaci wstrzyknięcia do komory przedniej oka).

Cefuroksym wstrzykiwany jest po zapewnieniu szczelności nacięcia pod koniec zabiegu chirurgicznego.

Uwaga: Podanie antybiotyków, w tym cefuroksymu, wankomycyny, aminoglikozydów i innych, do komory przedniej oka może nie być dopuszczone do stosowania przez organy regulacyjne i z tego powodu ich zastosowanie może zależeć od decyzji chirurga. Lekarze powinni być świadomi konsekwencji dotyczących odpowiedzialności, ubezpieczenia medycznego i zwrotu kosztów obowiązujących w danym kraju.

Inne antybiotyki podawane do komory przedniej oka

W piśmiennictwie opisywano również stosowanie wstrzyknięć innych antybiotyków do komory przedniej oka, jednak w przypadku kilku z nich istnieją pewne niekorzystne aspekty tej metody. Wankomycyna jest wysoce skuteczna w odniesieniu do bakterii Gram-dodatnich, jednak w zasadzie nie wykazuje skuteczności przeciwko bakteriom Gram-ujemnym. Stosowanie tego ważnego antybiotyku powinno być zarezerwowane do przypadków wywołanych przez oporne szczepy Gram-dodatnie, takie jak MRSA, i nie powinno być powszechne ani wykorzystywane w ramach profilaktyki na szeroką skalę, chociaż podanie do komory przedniej oka jest uzasadnione w przypadku nosicieli MRSA, u których konieczne jest wykonanie operacji usunięcia zaćmy. Gentamycyna wykazuje aktywność przeciwko szczepom Gram-ujemnym, w szczególności *Ps. aeruginosa*, a także niektórym gronkowcom, jednak ma słabe działanie w odniesieniu do bakterii *P. acnes* i paciorkowców (te ostatnie są ważnymi, wirulentnymi i wytwarzającymi toksyny szczepami wśród izolatów pochodzących od pacjentów z zapaleniem wnętrza gałki ocznej). Czasem, w szczególnych sytuacjach stosowane jest leczenie skojarzone, a wytyczne dotyczące przygotowania wielu leków zamieszczono w załączniku I.

W badaniu ankietowym ESCRS opublikowanym w 2011 r. [Leaming] wykazano, że u 66,3% respondentów stosowano antybiotyki podawane do komory przedniej oka. Wśród nich 80,3% otrzymywało cefuroksym, 12,9% wankomycynę, a 6,8% — moksyflokscynę.

9 CZYNNIKI RYZYKA POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ OKREŚLONE W BADANIU ESCRS

Pewne czynniki ryzyka zwiększają częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy, chociaż trudno jest opisać je ilościowo i cechują się one zmiennością pomiędzy poszczególnymi badaniami. Czynniki ryzyka określone w badaniu ESCRS i powiązane ilorazy szans przedstawiono w tabeli 14.

A) CIĘCIE W PRZEZROCZYSTEJ CZĘŚCI ROGÓWKI I POOPERACYJNE ZAPALENIE WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Technika cięcia w przezroczystej części rogówki (ang. clear cornea incision, CCI) jest historycznie uznawana za czynnik odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po zabiegu fakoemulsyfikacji z powodu pooperacyjnych zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego, które mogą generować siłę ssącą i w konsekwencji napływ płynu oraz cząstek spoza gałki ocznej do komory przedniej oka. W dużej metaanalizie Taban i współpracownicy [Taban 2005 r.] określili jako czynnik ryzyka technikę CCI stosowaną podczas fakoemulsyfikacji w latach 1992–2003, kiedy to obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej rzędu 0,189% w porównaniu z częstością wynoszącą 0,074% obserwowaną po nacięciach w postaci tunelu twarówkowego.

Ten czynnik ryzyka (CCI) został oceniony prospektywnie w badaniu ESCRS, w którym uzyskano zbliżone wyniki. Pacjenci poddawani zabiegowi CCI byli prawie 6-krotnie bardziej narażeni na rozwój zapalenia wnętrza gałki ocznej niż pacjenci, u których stosowano technikę tunelu twarówkowego. Wyniki te należy analizować ostrożnie, ponieważ tylko w dwóch z 24 ośrodków uczestniczących w badaniu nacięcia w postaci tunelu twarówkowego stosowano tę technikę rutynowo, a w pozostałych korzystano z niej okazjonalnie.

Jednym z istotnych czynników wydaje się być budowa tunelu. W przypadku nacięcia rogówkowo-twarówkowego (ang. corneo-scleral incision, CSI) tunel jest bardziej kwadratowy, natomiast w technice CCI otwór ma często dwukrotnie większą szerokość w porównaniu do promienia, a przez to nacięcie jest bardziej rozwarłe. Z tego powodu zwiększone ryzyko związane z techniką CCI można zmniejszyć poprzez zszycie nacięcia rogówki [Masket 2005 r.]. Jednak ostatnia praca eksperymentalna poddaje w wątpliwość ten pogląd, zwracając uwagę, że dobrze skonstruowane nacięcie z rosnącą szerokością bez szwów powoduje mniejszy napływ płynu niż nacięcie ze szwami [May 2013 r.]. Wątpliwości może jednak również budzić jakość zakładania szwów.

W obszernej pracy przeglądowej z 2006 r. Lündstrom stwierdził, że brak jest dowodów na związek pomiędzy nacięciem w przezroczystej części rogówki a zapaleniem wnętrza gałki ocznej [Lündstrom 2006 r.]. Dane ze szwedzkiego krajowego rejestru przypadków zaćmy obejmujące 225 471 zabiegów usunięcia zaćmy w okresie od stycznia 2002 r. do grudnia 2004 r. wykazały jedynie trend wyższego ryzyka rozwoju zapalenia wnętrza gałki ocznej w przypadku techniki CCI⁵. W bardziej aktualnej publikacji pochodzącej ze szwedzkiego narodowego rejestru przypadków zaćmy³ nie

Tabela 14. Czynniki ryzyka zidentyfikowane w badaniu ESCRS

Czynnik ryzyka	Iloraz szans
Wstrzyknięcie cefuroksymu do komory przedniej oka — wykonane lub niewykonane	4,92
Cięcie w przezroczystej części rogówki (i pozycja) w porównaniu z cięciem w postaci tunelu twarówkowego	5,88
Rodzaj zamknięcia rany — szwy lub bez szwów	Nie znaleziono dowodów
Wprowadzenie soczewki IOL injektorem lub pensetą	Nie uznano za czynnik ryzyka
Rodzaj materiału soczewki IOL	3,13
Występowanie cukrzycy lub nie	Nie znaleziono dowodów
Immunosupresja lub jej brak	Nie znaleziono dowodów
Sterylizacja sprzętu — jednorazowe w porównaniu z wielokrotnego użytku	Nie znaleziono dowodów
Powikłania zabiegu chirurgicznego	4,95

znalazła się informacja, że technika CCI jest czynnikiem ryzyka zapalenia wnętrza gałki ocznej. Udoskonalenie techniki nacięcia oraz stosowanie profilaktycznego podania cefuroksymu do komory przedniej oka mogły się przyczynić do obniżenia tego ryzyka.

B) WYBÓR SOCZEWEK WEWNĄTRZGAŁKOWYCH

W badaniu dotyczącym analizy przypadków przeprowadzonym na terenie Szwecji w latach 1994–2000 Wejde i współpracownicy zaobserwowali, że silikonowe soczewki IOL były związane z większą częstością występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w porównaniu z modyfikowanymi soczewkami IOL z PMMA z powłoką z heparyny [Wejde 2005 r.]. W badaniu ESCRS uzyskano zbliżone wyniki. Pacjenci, u których stosowano silikonowe soczewki IOL, byli około 3-krotnie bardziej narażeni na rozwój pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi soczewki IOL z akrylu (lub innego materiału). Mogło to wiązać się z hydrofobowym charakterem silikonu oraz obecnością biofilmów na powierzchni soczewki IOL. Obecnie zainteresowanie skupia się na powstawaniu biofilmu oraz utrzymywaniu się na nim mikroorganizmów. Istnieją jednak badania, w których nie wykazano zwiększenia częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w przypadku porównania stosowania akrylowych i silikonowych soczewek IOL [Nagaki 2003 r.].

C) POWIKŁANIA CHIRURGICZNE

Podobnie jak w innych badaniach, powikłania chirurgiczne wiązały się z większą częstością występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w badaniu ESCRS, w którym to ryzyko było prawie 5-krotnie większe w przypadku wystąpienia powikłań zabiegu chirurgicznego. Choć powikłania mogą być trudne do oceny ilościowej, w niedawnym doniesieniu szwedzkim³ stwierdzono, że powstanie połączenia z ciałem szklistym było czynnikiem ryzyka związanym z ponad 3,5-krotnym wzrostem częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

We wcześniejszych doniesieniach śródoperacyjne uszkodzenie torebki z utratą cieczy szklistej było związane z 14- do 17-krotnym zwiększeniem ryzyka zapalenia wnętrza gałki ocznej [Menikoff 1991 r., Wallin 2005 r.].

10 ANTYSEPTYKA PRZEDOPERACYJNA

A) POWIDON JODYNY (PVI)

Dane w piśmiennictwie popierają kluczową rolę stosowania PVI podczas przygotowywania powierzchni gałki ocznej przed operacją zaćmy bardziej niż jakąkolwiek inną metodę antyseptyki przedoperacyjnej. Miejscowe stosowanie PVI jako formy profilaktyki podczas operacji zaćmy stało się standardem opieki (tabela 15).

W celu zmniejszenia liczebności bakterii na obszarze rany konieczne jest naniesienie powidonu jodiny w stężeniu 5–10% na rogówkę, do worka spojówkowego oraz na skórę dookoła gałki ocznej na co najmniej trzy minuty przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego. W przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania powidonu jodiny (prawdziwe uczulenie jest rzadkie, a jedynym względnym przeciwwskazaniem do takiego jednorazowego zastosowania jest nadczynność tarczycy) można zastosować wodny roztwór chlorheksydyny w stężeniu 0,05%.

Uzyskane początkowo dane wykazały redukcję flory na powierzchni gałki ocznej po zastosowaniu PVI rzędu prawie 90% [Apt 1984 r.], a dane w piśmiennictwie nadal popierają stosowanie PVI jako głównej, popartej dowodami interwencji przedoperacyjnej, umożliwiającej zmniejszenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej [Speaker 1991 r., Cuilla 2002 r., Wu 2006 r., Carrim 2009 r., Quiroga 2010 r., Ferguson 2013 r.].

Badacze przeanalizowali stosowanie różnych stężeń PVI i uzyskali zmienne wyniki. Może istnieć rosnące zainteresowanie profilem czasowym/eliminacji PVI w odniesieniu do szczepów drobnoustrojów często izolowanych od pacjentów z zapaleniem wnętrza gałki ocznej, jednak tego rodzaju dane są nieliczne [Hosseini 2012 r.]. Z powodu aktualnego zainteresowania zmianami w stosowaniu PVI piśmiennictwo zamieszczone w niniejszych wytycznych obejmuje wiele pozycji dotyczących tego tematu.

Jednak nie należy oczekiwać pełnego wyjałowienia powierzchni gałki ocznej w przypadku zastosowania samego PVI lub w połączeniu z działającymi miejscowo kroplami z antybiotykiem (co omówiono poniżej), a zgłaszane w piśmiennictwie stężenie bakterii w cieczy wodnistej u dużej liczby pacjentów, niezależnie od podjętych środków przed zabiegiem chirurgicznym, mieści się w przedziale od 2% do >40%.

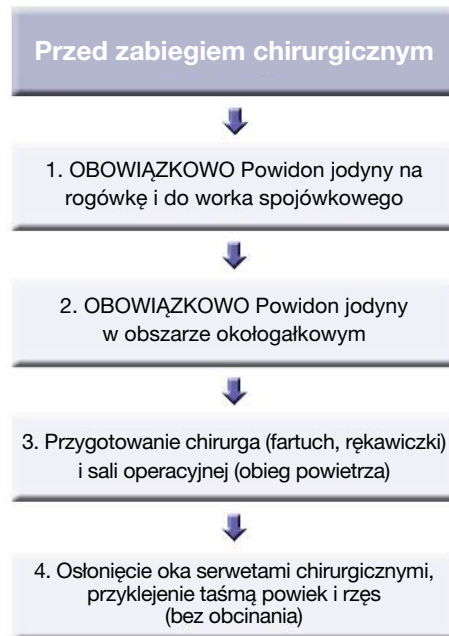
Należy zauważyć, że ze względu na toksyczność względem komórek śródbłonka rogówki PVI nie należy stosować we wnętrzu gałki ocznej ani go do niej wstrzykiwać.

B) PODANIE W OKRESIE PRZEDOPERACYJNYM DZIAŁAJĄCYCH MIEJSCOWO KROPLI Z ANTYBIOTYKIEM JAKO UZUPEŁNIENIE STOSOWANIA PVI

Mimo powszechnego stosowania przed zabiegiem chirurgicznym działających miejscowo kropli z antybiotykiem, niektórzy lekarze wolą nie stosować kropli z antybiotykami w okresie przedoperacyjnym, inni natomiast uważają, że odgrywają one pewną rolę.

Frilling i współpracownicy³ oceniali skuteczność dodatkowego stosowania działających miejscowo antybiotyków w podgrupie pacjentów lecz nie wykazali korzyści wynikających z zastosowania działających miejscowo kropli w okresie przed- i / lub pooperacyjnym w porównaniu ze stosowaniem przed zabiegiem chirurgicznym chlorheksydyny 0,05% (PVI tylko w jednym ośrodku) i wykonaniem pod koniec zabiegu chirurgicznego wstrzyknięcia cefuroksymu/ antybiotyku do komory przedniej oka. W przypadku 85% pacjentów, którzy otrzymali jedynie cefuroksym (bez dodatkowych antybiotyków),

Tabela 15. Podsumowanie kluczowych etapów antyseptyki przedoperacyjnej



częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej wyniosła 0,025%. Dodatkowe antybiotyki były podawane niezwłocznie (w ciągu godziny) w okresie przed- lub pooperacyjnym w postaci pojedynczego lub powtarzanego wkroplenia. W przypadku 10% pacjentów, u których stosowano dodatkowe antybiotyki wyłącznie w okresie przedoperacyjnym, częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej wyniosła 0,017%. W grupie otrzymującej dodatkowe antybiotyki w okresie pooperacyjnym częstość wyniosła 0,019%; w grupie, w której podawano dodatkowe krople zarówno w okresie przed-, jak i pooperacyjnym, częstość występowania była wyższa i wyniosła 0,041% (była ona również wyższa niż w grupie otrzymującej jedynie antybiotyki podawane do komory przedniej oka bez dodatkowych kropli o działaniu miejscowym). Żadna z tych częstości nie różniła się istotnie statystycznie od grupy otrzymującej wstrzyknięcie do komory przedniej oka (i nieotrzymującej kropli z antybiotykami).

He oraz współpracownicy (2009 r.) przebadali zwiększenie częstotliwości oraz wydłużenie czasu stosowania kropli z antybiotykami w okresie przedoperacyjnym i nie stwierdzili większego stopnia zmniejszenia liczebności flory na powierzchni spojówek w przypadku podawania kropli z fluorochinolonem czwartej generacji QID przez 3 dni w porównaniu z podawaniem przez 1 dzień. Moss oraz współpracownicy (2009 r.) również nie stwierdzili różnicy w zmniejszeniu liczebności flory na powierzchni spojówek po zastosowaniu PVI w przypadku dodania fluorochinolonu czwartej generacji podawanego QID przez 3 dni; 4% (oczy poddane działaniu PVI) oraz 8% (oczy poddane działaniu gatyfloksacyliny i PVI) hodowli próbek ze spojówek nadal pozostało dodatnich. W tych doniesieniach podkreślono, że nie tylko nie stwierdzono wyraźnej korzyści z podawania kropli z antybiotykami w okresie przedoperacyjnym, lecz że ta praktyka może doprowadzić do indukcji oporności bakterii i niepowodzeń jeśli chodzi o całkowitą eliminację bakterii z powierzchni gałki ocznej.

Jednak stosowanie antyseptyki z użyciem PVI lub chlorheksydyny jest obowiązkowe w celu obniżenia w najwyższym możliwym stopniu liczebności organizmów kolonizujących powierzchnię gałki ocznej.

11 SALA OPERACYJNA

Sala operacyjna powinna być wyposażona w standaryzowane systemy kontroli jakości z odrębnymi strefami czystymi i brudnymi dla całego personelu oraz sprzętu lub materiałów. Okresowo należy wykonywać procedury zapewniania jakości w odniesieniu do obiegu powietrza i powierzchni.

SCHEMAT OBIEGU POWIETRZA

Systemy obiegu powietrza powinny być wyposażone w odpowiednie filtry (HEPA) i poddawane regularnej konserwacji. W salach operacyjnych powinno być utrzymywane ciśnienie dodatnie przy stale zamkniętych drzwiach otwieranych jedynie w celu przemieszczania się. Brak jest aktualnych wytycznych lub danych opisujących systemy obiegu powietrza, które w najlepszym stopniu zapobiegają rozwojowi pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po fakoemulsyfikacji. Jednak porównanie profili DNA bakterii z izolatów z ciała szklistego z tymi pobranymi z flory powiek i skóry pacjentów wykazało, że podczas zabiegów ECCE 85% przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej było spowodowanych przez florę własną pacjenta [Speaker 1991 r.].

Dodatkowo istnieje ryzyko zakażenia gałki ocznej pacjenta przez florę bakteryjną zespołu chirurgicznego, przeniesioną przez powietrze. Uzyskane dane aerobiologiczne sugerują, że w sali operacyjnej w szpitalu powinno być przeprowadzane co najmniej 20 wymian powietrza na godzinę w celu obniżenia liczebności bakterii przenoszonych przez powietrze; jest to w pewnym stopniu zalecenie dowolne, gdyż wszystkie bakterie przenoszone przez powietrze, przyklepione do łusek skóry, osiadają na podłodze przy nieruchomym powietrzu po 30 minutach. Badania dotyczące ultraczystego powietrza podczas zabiegów chirurgicznych w obrębie stawu biodrowego wykazały, że szybki laminarny przepływ powietrza w sali operacyjnej umożliwia usunięcie bakterii przenoszonych przez powietrze w ciągu sekund, a nie minut jak w przypadku tradycyjnych systemów obiegu powietrza, które dokonują 20 wymian powietrza na godzinę. Jednak pozostaje niejasne, czy powietrze o tym stopniu czystości będzie wymagane podczas zabiegu fakoemulsyfikacji przez bardzo małe nacięcia.

Tą kwestią zajęto się w wielośrodkowym badaniu ESCRS dotyczącym zapalenia wnętrza gałki ocznej po zabiegu fakoemulsyfikacji, w czasie którego pewne ośrodki kliniczne operowały przy minimalnym obiegu powietrza, inne korzystały z 20 wymian powietrza na godzinę, a jeszcze inne stosowały systemy ultraczystego powietrza z poziomym lub pionowym przepływem laminarnym. Jednak wyniki nie pozwoliły na wyciągnięcie wniosków i określenie zależności pomiędzy liczbą wymian powietrza na godzinę a częstością występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

SPRZĘT — STERYLIZACJA I JEDNOKROTNE UŻYCIĘ

Wszystkie narzędzia wykorzystywane podczas zabiegu chirurgicznego powinny być jałowe. Ograniczenie do jednokrotnego użycia jest jeszcze bardziej istotne, gdyż zdarzały się przypadki nieprawidłowego czyszczenia narzędzi przed sterylizacją. Również procedura sterylizacji może przebiec w nieprawidłowy sposób. Należy zachować dużą ostrożność, zarówno podczas mycia, jak i sterylizacji w autoklawie narzędzi, gdyż ten drugi proces nie zapewnia pełnej skuteczności ani nie gwarantuje uzyskiwania za każdym razem identycznych wyników! Obie procedury powinny być nadzorowane w przypadku wystąpienia „epidemii” pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, podczas której zidentyfikowano występujące bez wyraźnej przyczyny na oddziale chirurgicznym szczepy bakterii bytujących na skórze, czyli gronkowce koagulazo-ujemne. Należy opracować i uważnie przestrzegać protokołu czyszczenia i sterylizacji zblizzonego do proponowanego przez ASCRS [Hellingner 2007 r.].

Zawsze preferuje się, jeśli pozwalają na to koszty, stosowanie jednorazowych przewodów i innego sprzętu ulegającego zamoczeniu podczas zabiegu chirurgicznego. Skuteczne wysterylizowanie przewodów nie jest łatwe, chyba że dostępny jest sterylizator tlenkiem etylenu. Roztwory butelkowane, takie jak BSS (zrównoważony roztwór soli), nigdy nie powinny być przetrzymywane lub stosowane podczas więcej niż jednego zabiegu chirurgicznego. Wszystkie odpowietrzniki na tych butelkach powinny zostać zabezpieczone filtrem przeciwbakteryjnym. Należy pamiętać o tym, że mokre obszary ulegają łatwemu skażeniu bakteriami *Pseudomonas aeruginosa*, które mogą prowadzić do wyniszczającego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Epidemie zapalenia wnętrza gałki ocznej: W przeglądzie piśmiennictwa Pathengay i współpracownicy (2012 r.) przedstawili najczęstsze przyczyny epidemii zapalenia wnętrza gałki ocznej, do których należały zanieczyszczone roztwory (37%) i i skażony sprzęt do fakoemulsyfikacji (22,2%), a także układy wentylacyjne (11,1%), nieprawidłowa sterylizacja (11,1%) i inne. W tych przypadkach źródłami zanieczyszczeń zewnętrznych były częściej bakterie Gram-ujemne niż Gram-dodatnie, a bakterie *Ps. aeruginosa* stanowiły 51,8% izolatów drobnoustrojów Gram-ujemnych. W tej pracy przeglądowej najczęstszym źródłem epidemii były roztwory do irygacji stosowane w okresie okołoperacyjnym.

Wyniki pacjentów po zapaleniu wnętrza gałki ocznej wywołanym przez bakterie *Ps. aeruginosa* są szczególnie niekorzystne. Ten mikroorganizm został rozpoznany w przypadku epidemii w Indiach, a jego obecność została stwierdzona w wewnętrznych przewodach fakoemulsyfikatora, roztworze PVI oraz systemie klimatyzacyjnym sali operacyjnej. Wyizolowane szczepy były bakteriami wielolekoopornymi, wykazującymi brak wrażliwości na cefazolinę, chloramfenikol, tetracyklinę, aminoglikozydy i fluorochinolony (jednak w większości były wrażliwe na polimyksynę B). W reakcji PCR zidentyfikowano jedną grupę z podobieństwem rzędu 94% do izolatu stwierdzonego w klimatyzacji, a inne izolaty cechowało podobieństwo rzędu 88%. U dziesięciu z 20 zakażonych pacjentów doszło do usunięcia lub zaniku zajętej gałki ocznej [Pinna 2009 r.].

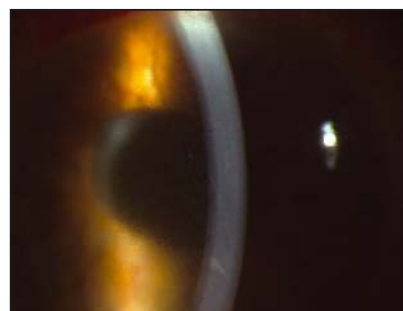
12 ROZPOZNANIE I LECZENIE OSTREJ ORAZ PRZEWLEKŁEJ POSTACI ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ



Ostre zapalenie wnętrza gałki ocznej z ropostkiem



Przewlekłe woreczkowe zapalenie wnętrza gałki ocznej (proszę zwrócić uwagę na białawą blaszkę).
Dzięki uprzejmości dr. Augusto Abreu.



A) ROZPOZNANIE

Pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej określa się jako ostre, jeśli wystąpi w ciągu 6 tygodni od operacji zaćmy, oraz przewlekłe w przypadku pojawienia się objawów po upływie tego czasu.

W przypadku większości pacjentów z ostrym pooperacyjnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej objawy pojawiają się w ciągu 1–2 tygodni po zabiegu chirurgicznym i obejmują objawy podmiotowe i przedmiotowe szybko postępującego stanu zapalnego we wnętrzu gałki ocznej. Czas do wystąpienia objawów oraz cechy kliniczne zgodnie z badaniami EVS¹⁰ oraz ESCRS¹ przedstawiono odpowiednio w tabeli 16 i 17.

W dwóch przeprowadzonych ostatnio badaniach dotyczących przypadków ostrego zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy opisano dwa znacznie różne średnie czasy do wystąpienia objawów — 5 dni [Pijl 2010 r.] oraz 13 dni [Lalwani 2008 r.]. W przypadku drugiego badania opóźnienie to mogło być skutkiem zmian w mechanizmie rozwoju choroby wynikających z przeprowadzenia zabiegu w obrębie przezroczystej części rogówki.

W badaniu ESCRS dotyczącym zapalenia wnętrza gałki ocznej w potwierdzonych przypadkach choroby objawy występowały w krótszym czasie i dotyczyły w większości grup badanych, w których nie podawano cefuroksymu; w badaniu EVS 50% przypadków spowodowanych przez inne (niż CNS) bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne wystąpiło w ciągu dwóch dni po zabiegu chirurgicznym.

Z potwierdzonymi przypadkami w badaniu ESCRS wiązał się ból, obrzęk powiek i zmętnienie ośrodków optycznych. Gdy w badaniu EVS w momencie wystąpienia objawów widoczne były naczynia siatkówki, w dwóch trzecich przypadków stwierdzano niejednoznaczny wzrost lub brak wzrostu, a w hodowli nie stwierdzano bakterii Gram-ujemnych. W przypadku pacjentów z badania EVS z ostrością wzroku ograniczoną jedynie do percepcji światła, nieprawidłowościami w obrębie rany na rogówce oraz brakiem obecności czerwonego refleksu istniało większe prawdopodobieństwo obecności bakterii Gram-ujemnych lub innych mikroorganizmów Gram-dodatnich [Wisniewski 2000 r.].

Ostre zakaźne pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej jest początkowo rozpoznaniem klinicznym, traktowanym jako przypuszczenie do momentu potwierdzenia za pomocą dodatniego wyniku barwienia metodą Grama, hodowli lub reakcji PCR. Jeśli u pacjenta występuje nagle obniżenie ostrości wzroku w niedługim czasie po operacji zaćmy, często z bólem i objawami rozlanego stanu zapalnego we wnętrzu gałki ocznej (naciek ciała szklonego,

Tabela 16. Czas do wystąpienia objawów pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej

DNI DO WYSTĄPIENIA OBJAWÓW	EVS	ESCRS
1–3	24%	31%
4–7	37%	31%
8–14	17%	24%
>14	22%	14%

Na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 11 oraz pracy Wisniewski 2000 r.

Tabela 17. Charakterystyka objawów klinicznych pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej

	EVS	ESCRS
NIETYRAŻNE WIDZENIE	94%	92,9%
BÓL	74%	79%
OBRZĘK POWIEK	34%	46,25%
ROPOSTEK	75–85%*	72%
CZERWONE OKO	82%	**
ZMĘTNIE NIE OŚRODKA	79%	63%

** 75% w grupie 854 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu z rozpoznaniem klinicznym zapalenia wnętrza gałki ocznej; 85% w grupie pacjentów kwalifikujących się do badania. Inne cechy pozostały zbliżone dla obu kategorii pacjentów. ** Nieoceniane jako czerwone oko.*
Na podstawie pozycji piśmiennictwa nr 11 oraz pracy Wisniewski 2000 r.

ropostek, czerwone oko), należy podejrzewać zakaźne zapalenie wnętrza gałki ocznej (zob. część D — Zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka (TASS) w porównaniu z zakaźnym zapaleniem wnętrza gałki ocznej). Badanie ultrasonograficzne w prezentacji B może okazać się pomocnym uzupełnieniem w celu potwierdzenia zajęcia ciała szklonego i wykluczenia powikłań, takich jak odwarstwienie siatkówki, w szczególności w przypadku nieprzejrzystych ośrodków optycznych.

Chociaż rozpoznanie zapalenia wnętrza gałki ocznej powinno zostać potwierdzone laboratoryjnym badaniem mikrobiologicznym, po postawieniu diagnozy klinicznej nie ma czasu do stracenia. Lekarz powinien natychmiast pobrać próbkę z

wnętrza gałki ocznej i zastosować empiryczną antybiotykoterapię podawaną w postaci wstrzyknięć do wnętrza gałki ocznej. Przepuszczalne przypadki zapalenia wnętrza gałki ocznej należy traktować jako nagły przypadek medyczny, gdyż bakterie namnażają się w postępie geometrycznym, a ich toksyczne produkty uboczne wraz ze stanem zapalnym upośledzają zdolność widzenia. Należy wystrzegać się opóźniania rozpoznania poprzez próbę użycia kropli z kortykosteroidem, chyba że istnieje mocne podejrzenie jałowego charakteru choroby (TASS).

Należy wykonać nakłucie komory przedniej oka w celu uzyskania próbki cieczy wodnistej, a także biopsję igłową, biopsję ciała szklistego lub witrektomię przez płaską część ciała rzęskowego w celu uzyskania próbki ciała szklistego. Zgodnie z zaleceniami z badania EVS witrektomię przez płaską część ciała rzęskowego należy wykonać w przypadku pacjentów z ostrością wzroku ograniczającą się jedynie do percepcji światła, lecz my uznajemy tę technikę za korzystną również w ostrych przypadkach z lepszą ostrością wzroku, gdyż umożliwia ona uzyskanie bardziej obfitej próbki, usunięcie znacznej części ładunku bakteryjnego z ciała szklistego (głównego źródła ostrego stanu zapalnego) oraz zmniejsza konieczność ponownej operacji. (W przypadku 65% gałek ocznych poddanych w badaniu EVS nakłuciu/biopsji próbka została pozyskana za pomocą witrektora zamiast igły; po umieszczeniu sondy w oku wykonanie podstawowej witrektomii jest po prostu kolejnym etapem).

W ciężkich przypadkach zabieg należy wykonać w ciągu godziny; jednak sala operacyjna może nie być dostępna w tych ramach czasowych. W przypadku klinik ambulatoryjnych zalecamy zapewnienie dostępności narzędzia tnącego do biopsji ciała szklistego, ponieważ nakłucie igłą jest zbyt często wykonywane na sucho, a zasysanie materiału z komory szklistej w gałce ocznej objętej ciężkim stanem zapalnym może prowadzić do powikłań. (W badaniu EVS nie stwierdzono większej częstości występowania odwarstwienia siatkówki w grupie, w której wykonano biopsję igłową, jednak zgodnie z wcześniejszym stwierdzeniem większość próbek uzyskano z użyciem witrektora).

B) BADANIA MIKROBIOLOGICZNE

Próbki cieczy wodnistej i cieczy szklistej dostarczają do mikrobiologa po uprzednim powiadomieniu w celu przeprowadzenia hodowli z barwieniem metodą Grama i badań wrażliwości mikroorganizmów. Przekazywano również instrukcje głębokiego zamrożenia próbek na potrzeby przeprowadzenia reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR), jeśli nie była dostępna na miejscu. Próbki mogły być przesyłane w oryginalnej strzykawce lub w jałowych probówkach typu Eppendorf. Jeśli barwienie metodą Grama i hodowla dały po 24–48 godzinach wynik ujemny, próbkę zarezerwowaną do analizy metodą PCR można było przekazać do odpowiedniego laboratorium.

Barwienie metodą Grama

Barwniki Grama do bakterii i inne, takie jak kalkofluor, w przypadku podejrzenia występowania grzybów lub innych patogenów, są przydatne, ponieważ umożliwiają one natychmiastowe potwierdzenie charakteru zakaźnego tego pooperacyjnego stanu zapalnego. W badaniu EVS barwienie metodą Grama dało wynik dodatni w przypadku 43% próbek cieczy szklistej i 19% próbek cieczy wodnistej; w badaniu ESCRS z użyciem barwienia metodą Grama wykryto 5 z 8 zakażeń wywołanych przez paciorkowce.

Mikrobiologia, hodowle

W warunkach idealnych próbki powinny zostać umieszczone bezpośrednio na płytkach z podłożem hodowlanym. Jeśli jednak nie jest to możliwe, przydatną opcją są butelki do hodowli z krwi (szczególnie pediatryczne) [Joondeph 1989 r., Kratz 2006 r.]. W badaniu EVS korzystano z dwóch podłoży stałych (agaru czekoladowego oraz agaru Saboraud z dekstrozą) oraz jednego bulionu (wzbogaconego tioglikolanu). „Potwierdzoną hodowlę dodatnią” (ang. confirmed positive culture, CPC) oraz „potwierdzone laboratoryjnie zakażenie” (ang. laboratory confirmed infection, LCI) definiowano z użyciem surowych kryteriów, co spowodowało uzyskanie częstości wyników dodatnich rzędu 69%, a najlepsze źródło próbki stanowiła nierozcieńczone ciało szkliste (tabela 18 i 19). Podobne podłoża hodowlane stosowano w badaniu ESCRS z częstością wyników dodatnich rzędu 48%, która uległa zwiększeniu do 69% po uwzględnieniu reakcji PCR. Należy mieć na uwadze, że hodowlę należy prowadzić przez co najmniej 15 dni w celu wykrycia wszystkich wolno rosnących mikroorganizmów. Badanie wrażliwości na antybiotyki (wymagające 24–48 godzin) można przeprowadzić używając izolatów z hodowli pierwotnej lub bezpośrednio z wykorzystaniem metody RAST [Miño de Kaspar 2002 r.] (wymagającej 6–10 godzin).

Tabela 18. Dodatnie wyniki hodowli w badaniu EVS¹⁰ (Barza 1997 r.)

EVS	
WZROST POTWIERDZONY LABORATORYJNIE	69%
WZROST NIEJEDNOZNACZNY	13%
BRAK WZROSTU	18%

Tabela 19. Częstość dodatnich wyników hodowli w przypadku próbek z badania EVS¹⁰ (Barza 1997 r.)

EVS	CPC	LCI	TYLKO ŹRÓDŁO
CIECZ WODNISTA	22,5%	26,9%	4,2%
NIEROZCIEŃCZONE CIAŁO SZKLISTE	54,9%	58,9%	21%
PŁYN Z WITREKTOMII	18%		8,9%

C) PCR

Metoda PCR, z szerokim wyborem starterów komplementarnych do eubakteryjnego odcinka 16S rDNA (18S rDNA w przypadku grzybów), umożliwia wykrycie i amplifikację niewielkich ilości bakteryjnego DNA, który następnie poddaje się sekwencjonowaniu i identyfikacji. Umożliwia to dużo lepszą detekcję patogenów, szczególnie w przypadkach przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej z niską liczbą organizmów patogennych [Hykin 1994 r., Lohmann 1998 r.]. W badaniu ESCRS reakcje PCR zostały przeprowadzone centralnie oraz powtórzone niezależnie w dwóch ośrodkach i pozwoliły na uzyskanie dodatkowych 6 próbek z wynikiem dodatnim, które wcześniej dały wynik ujemny w barwieniu metodą Grama lub hodowli.

Jednak do tej pory rutynowe stosowanie metody PCR jest ograniczone z powodu zwiększonego ryzyka zanieczyszczenia wynikającego z wysokiej czułości techniki, a także braku badania wrażliwości na antybiotyki i częściowego braku standardów kontroli jakości w rutynowych laboratoriach diagnostycznych.

Niektóre ośrodki mają bezpośrednią możliwość przeprowadzenia reakcji PCR; w innej sytuacji próbki można głęboko zamrozić w celu identyfikacji mikroorganizmów w późniejszym czasie (tj. jeśli hodowle dały wynik ujemny, ale podejrzewa się zakaźne podłoże choroby). W takim przypadku próbki można przesłać w późniejszym czasie w celu przeprowadzenia reakcji PCR. Jedną

kroplę cieczy wodnistej i jedną kroplę cieczy szklistej należy umieścić w oddzielnych, jałowych, plastikowych probówkach typu Eppendorf i przechowywać w temperaturze +4°C przez maksymalnie 24 godziny lub zamrozić w temperaturze -20°C na dłuższy okres czasu, a następnie wysłać do laboratorium za pośrednictwem firmy kurierskiej z opcją dostawy następnego dnia. Specjalistyczne badania PCR dotyczące bakterii i grzybów można przeprowadzić u dr. Udo Reischl, Instytut Mikrobiologii Medycznej i Higieny Szpitala Uniwersyteckiego, 93053 Regensburg, Niemcy (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; tel.: +49-941-944-6450).

Ostatnio do diagnozowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej zaczęto stosować ilościową łańcuchową reakcję polimerazy (qPCR), w przebiegu której amplifikacja DNA i detekcja docelowej sekwencji zachodzą jednocześnie przy ograniczonym kontakcie z produktami reakcji PCR i mniejszym ryzykiem zanieczyszczenia [Goldschmidt 2009 r., Bispo 2011 r.]. Reakcja ta jest prowadzona z użyciem sond fluorescencyjnych, a poziom fluorescencji jest proporcjonalny do stopnia nagromadzenia dwuniciowego produktu reakcji PCR. Ilościowy wynik pomiaru ładunku drobnoustrojów jest dostępny w ciągu 90 minut. Zastosowania kliniczne są obecnie ograniczone, jednak metoda ta może stać się opcją w przyszłości po wdrożeniu do stosowania dostępnych w handlu zestawów umożliwiających szybkie potwierdzenie zakaźnego lub jałowego charakteru pooperacyjnego stanu zapalnego.

D) ZESPÓŁ TOKSYCZNEGO USZKODZENIA PRZEDNIEGO ODCINKA OKA (TASS) A ZAKAŻNE ZAPALENIE WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka (ang. Toxic Anterior Segment Syndrome, TASS)

Zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka (TASS) to jałowa, pooperacyjna reakcja zapalna, wywoływana przez niezakaźną substancję przedostającą się do przedniego odcinka oka i powodującą toksyczne uszkodzenie tkanek wewnątrzgałkowych [Mamalis 2006 r.].

TASS może wystąpić po przebiegającym bez przeszkód zabiegu chirurgicznym w obrębie przedniego odcinka oka, zarówno w postaci przypadków izolowanych, jak i grupowych. Z powodu zbliżonego obrazu klinicznego (upośledzenie widzenia, ropostek, fibryna) często jest mylone z zapaleniem wnętrza gałki ocznej. Jednak pewne cechy ułatwiają różnicowanie pomiędzy podłożem zakaźnym a toksycznym i umożliwiają wybór odpowiedniego leczenia: kortykosteroidów w przypadku TASS oraz antybiotyków w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej. Cechy wyróżniające TASS obejmują:

- Wczesne wystąpienie objawów (nawet w ciągu 12–24 godzin po zabiegu chirurgicznym).
- Obrzęk rogówki od rąbka do rąbka, wynikający z rozległego uszkodzenia warstwy komórek śródbłonna.
- Uszkodzenie tęczówki (sztywna, rozszerzona lub nieregularna źrenica, widoczne w transluminacji uszkodzenia tęczówki).
- Wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) z powodu uszkodzenia utkania beleczkowego.
- Brak zapalenia ciała szklistego (najważniejsza cecha TASS, gdyż stan zapalny obejmuje głównie przedni odcinek oka, natomiast w przypadku zapalenia wnętrza gałki ocznej jest to odcinek tylny).
- Zwykle uzyskuje się poprawę po leczeniu kortykosteroidami.

Trzy główne przyczyny TASS można podzielić na następujące kategorie:

- Substancje spoza gałki ocznej, które w niezamierzony sposób przedostają się do komory przedniej w trakcie zabiegu chirurgicznego lub po jego zakończeniu (np. stosowany miejscowo powidon jodyny).
- Produkty wprowadzane do komory przedniej w ramach procedury chirurgicznej, takie jak zrównoważony roztwór soli (BSS), w przypadku którego podczas procesu produkcyjnego (lub po dodaniu środków na sali operacyjnej) doszło do wystąpienia błędów dotyczących wartości pH lub osmolarności, lub środki znieczulające (dozwolona jest jedynie lidokaina w stężeniu 1% i bez środków konserwujących). Aby uniknąć reakcji toksycznych leki wstrzykiwane do gałki ocznej nie mogą zawierać konserwantów i muszą być stosowane w odpowiednim stężeniu.
- Środki drażniące na narzędziach, które nagromadziły się na skutek nieodpowiedniego czyszczenia i / lub sterylizacji (np. zdenaturowany wiskochirurgiczny materiał okulistyczny pozostający na narzędziach wielokrotnego użytku, termostabilne endotoksyny, zanieczyszczenia siarczanami powstałe podczas sterylizacji parowej w autoklawie). TASS często ma związek z procesem czyszczenia narzędzi, w szczególności z niedostatecznym sputkiwaniem narzędzi okulistycznych ich rękojeści, stosowaniem detergentów enzymatycznych oraz łaźni ultradźwiękowych [Bodnar 2012 r.].

Leczenie TASS obejmuje intensywne stosowanie podawanych miejscowo (a czasem doustnie) kortykosteroidów. Należy monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz liczbę komórek śródbłonna. Należy wykonać gonioskopię. Natychmiastowe płukanie komory przedniej oka jest kontrowersyjne i zwykle nie jest wykonywane.

Istnieją 3 powikłania TASS zagrażające wzrokowi:

- trwała dekompensacja rogówki,
- trudna w leczeniu jaskra,
- torbielowaty obrzęk płamki żółtej.

Wystąpienie epidemii TASS wynika z problemów kontroli środowiska i substancji toksycznych, co wymaga kompletnej analizy wszystkich leków i płynów stosowanych podczas

zabiegu chirurgicznego, jak również pełnej analizy protokołów obowiązujących na sali operacyjnej i podczas sterylizacji. Pierwsza odnotowana epidemia TASS wystąpiła w 2005 r. w Massachusetts; badania wykazały, że pacjentom podano roztwór BSS zawierający wysokie stężenie jałowej endotoksyny. W związku z wystąpieniem tej epidemii powołano grupę roboczą ASCRS TASS, która wprowadziła kwestionariusz zgłaszania przypadków TASS w celu rejestrowania szczegółowych informacji dotyczących zabiegów chirurgicznych aby ułatwić śledzenie przyczyn lub epidemii TASS. Ten kwestionariusz jest dostępny pod adresem <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm>.

Jak wspomniano wcześniej, ustalenie przyczyny TASS wymaga analizy całego procesu chirurgicznego. Może być konieczne podjęcie następujących kroków:

E) LECZENIE OSTREJ POSTACI POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Rozpoznanie pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej jest uznawane za nagły przypadek medyczny, wymagający zbadania i rozpoczęcia leczenia w ciągu godziny od wystąpienia objawów, szczególnie w ciężkich przypadkach.

Zgodnie z opisem w części dotyczącej rozpoznania trwa dyskusja, czy należy wykonywać nakłucie ciała szklistego (za pomocą witrektora lub igły), czy też przeprowadzać witrektomię. Zgodnie z wcześniejszymi stwierdzeniami w większości przypadków preferujemy diagnostyczną i leczniczą witrektomię (nasz „złoty standard”).

W badaniu EVS wykonanie witrektomii zalecano jedynie w przypadkach z ostrością wzroku na poziomie percepcji światła. Jednak w miarę udoskonalenia technicznych witrektomii, w przeprowadzonych później badaniach retrospektywnych wykazano lepsze wyniki dotyczące wzroku przy powszechniejszym zastosowaniu pełnej witrektomii w przypadkach pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, w tym u pacjentów z ostrością wzroku lepszą niż percepcja światła (bardziej aktualne badanie: 91% z końcową ostrością wzroku rzędu $\geq 20/40$ w porównaniu z wartością 53% w badaniu EVS) [Kuhn 2005 r., 2006 r.].

Niektórzy lekarze wykonują jedynie nakłucie ciała szklistego, unikając konieczności dysponowania salą operacyjną i bardziej wyszukany sprzętem w celu zapewnienia szybkiego wstrzyknięcia doszkliskowego antybiotyku; jednak wyniki dotyczące wpływu na wzrok są w tym przypadku zbliżone do uzyskanych w badaniu EVS (51,6% przypadków końcowej ostrości wzroku na poziomie $\geq 20/40$) [Pijl 2010 r.]. Należy zauważyć, że nie można przeprowadzić bezpośrednich porównań między takimi badaniami ze względu na projekt badania, kryteria włączenia/wyłączenia oraz zgłaszane spektrum mikrobiologiczne.

W idealnych warunkach dostęp do chirurga szkliskowo-siatkówkowego oraz sali operacyjnej byłby stały; taka idealna sytuacja jest jednak bardzo rzadka. W związku z tym w rzeczywistych warunkach ważniejszy jest czas interwencji niż jej kompletność.

Jeśli dostępny jest chirurg szkliskowo-siatkówkowy oraz wyposażona sala operacyjna, zgodnie z zasadą „Ubi pus ibi evacuat” wykonywana jest klasyczna, z dostępem z trzech portów, podstawowa lub całkowita witrektomia. Witrektomia podstawowa skutkuje pozostawieniem resztek źródła posocznicy w ciele szklistym, natomiast pełna witrektomia wiąże się z ryzykiem jatrogennego odwarstwienia siatkówki, co potencjalnie może

- Wprowadzenie wielu zmian do procedur chirurgicznych lub konieczność całkowitego zaprzestania wykonywania zabiegów chirurgicznych.
- Zwiększone wykorzystanie narzędzi jednorazowych.
- Może być konieczne wdrożenie prawidłowych protokołów czyszczenia i sterylizacji narzędzi (np. ważnym etapem jest przepłukanie wszystkich kaniul wielorazowego użytku niezwłocznie po zabiegu chirurgicznym). Ważne jest przestrzeganie zaleceń, takich jak określone przez grupę roboczą ASCRS TASS [Hellinger 2007 r.].

Aby zapobiec wystąpieniu TASS należy zachować ciągły nadzór nad wszystkimi procedurami chirurgicznymi oraz reagować szybko w przypadku wystąpienia problemu.

mieć katastrofalne skutki. Wybór należy do chirurga szkliskowo-siatkówkowego. Podawane doszkliskowo antybiotyki i leki steroidowe są wstrzykiwane wolno po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Najlepszą techniką umożliwiającą uzyskanie odpowiedniej próbki cieczy szklistej jest wykonanie poniższych czynności po nakłuciu w celu pobrania cieczy wodnistej i - w miarę możliwości - oczyszczeniu komory przedniej:

- 1) Założenie portu infuzyjnego przez płaską część ciała rzęskowego w odległości 3–3,5 mm od rąbka rogówki (oko pseudofakijne), lecz bez jego uruchomienia.
- 2) Wprowadzenie przecinaka ciała szklistego przez odrębne nacięcie twardówki o wielkości 3–3,5 mm i jego uwidocznienie bezpośrednio przez źrenicę.
- 3) Zamocowanie ręcznej strzykawki do linii aspiracyjnej i wolne pobranie aspiratu przez asystenta chirurga, podczas gdy chirurg aktywuje przecinak do momentu uzyskania odpowiedniej próbki (co najmniej 0,5 ml) (powoduje to zmiękczenie gałki ocznej i zniknięcie przecinaka z pola widzenia).
- 4) Po sprawdzeniu, czy kaniula infuzyjna została prawidłowo umieszczona w komorze szklistej, rozpoczęcie infuzji w celu odtworzenia kształtu gałki ocznej i wyjęcia przecinaka.
- 5) W tym momencie strzykawka będzie zawierała 0,5–2 ml zakażonej, lecz nierozcieńczonej cieczy szklistej, którą wysyła się niezwłocznie do laboratorium.

Przejdź do podstawowej lub pełnej witrektomii:

- 6) Podłączenie przecinaka ciała szklistego do urządzenia umożliwiającego kontrolę aspiracji i wprowadzenie światłowodu przez płaską część ciała rzęskowego. Po takim skonfigurowaniu wykonanie standardowej witrektomii z dojsciem przez trzy porty w ramach granic pola widzenia i bez ich przekraczania w celu uniknięcia pęknięcia obrzękniętej siatkówki wymaga już niewiele czasu. (Niektórzy autorzy zalecają wykonanie całkowitej witrektomii z prowokacją tylnego odłączenia ciała szklistego (ang. posterior vitreous detachment, PVD), jeśli jeszcze do niego nie doszło; jesteśmy jednak przekonani, że w opisywanych przypadkach ostrego zapalenia wnętrza gałki ocznej tę interwencję należy zarezerwować jedynie dla przeszkolonych chirurgów szkliskowo-siatkówkowych).
- 7) Przydatne jest wykonanie kapsulotomii tylnej za pomocą przecinaka w celu poprawy wizualizacji i umożliwienia przepływu przez całą gałkę oczną, co ułatwia gojenie.

Po zakończeniu możliwie najbardziej pełnej witrektomii poprzez jedno z nacięć w twardówce wstrzykiwane są doszkliskowo antybiotyki przy użyciu igły w rozmiarze 25–30G. W przypadku wykonania pełnej witrektomii należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50 procent. Wstrzyknięcie należy wykonywać powoli, przez 1–2 minuty, do środkowej części ciała szklistego używając igły ze ścięciem ustawionym ku górze i skierowanej poza plamkę żółtą. W przypadku wystąpienia flokulacji stosowane są oddzielne strzykawki i oddzielne igły wprowadzane przez istniejący otwór. Następnie wstrzykiwany jest doszkliskowo deksametazon (bez konserwantów).

W tym celu obowiązkowo należy dysponować, zarówno na salach operacyjnych, jak i oddziałach ratunkowych, lekami oraz instrukcjami dotyczącymi ich rozcieńczania (zob. instrukcje dotyczące przygotowania).

Upředzenie mikrobiologa o nadchodzącej próbce oraz farmakologa o konieczności przygotowania leku w odpowiednim rozcieńczeniu na potrzeby wstrzyknięcia doszkliskowego jest możliwe w zwykły dzień roboczy, ale rzadko poza godzinami pracy.

Witrektomię zwykle wykonuje się w znieczuleniu okołogałkowym, pozagałkowym lub ogólnym. Nie stosuje się jednak znieczulenia miejscowego ze względu na zbyt silne odczuwanie bólu przez pacjenta lub brak współpracy z jego strony.

Gdy nie jest możliwe wykonanie zabiegu uznawanego za „złoty standard” ze względu na brak chirurga szkliskowo-siatkówkowego i odpowiedniej sali operacyjnej, w celu uniknięcia opóźnień najlepszą opcją jest wykonanie biopsji ciała szklistego z wstrzyknięciem doszkliskowym antybiotyków bez dalszego wykonywania witrektomii terapeutycznej (nasz „srebrny standard”). Ponieważ zwykła aspiracja za pomocą igły często kończy się niepowodzeniem, można ją przeprowadzić z wykorzystaniem przenośnego witrektora (np. urządzenia Intrector dostępnego w firmie Insight Instruments, Inc., Stuart, FL). (Obecnie dostępnych jest kilka pełnofunkcyjnych witrektorów, których małe rozmiary umożliwiają łatwy transport i montaż, a także stosowanie we wszystkich warunkach chirurgicznych). Po pobraniu próbki, przez nacięcie w twardówce wstrzykiwane są antybiotyki i kortykosteroidy. W przypadku stosowania dostępnych obecnie sond przezsiojówkowych o małej średnicy zakładanie szwów często nie jest konieczne. Każdy lekarz specjalizujący się w chirurgii zaćmy i dyzurujący rezydent musi dysponować umiejętnościami wykonania biopsji oraz wstrzyknięć doszkliskowych.

Ważne jest również, aby po zabiegu chirurgicznym ciągle monitorować wyniki laboratoryjnej hodowli mikrobiologicznej oraz badań wrażliwości, a nie czekać biernie na przekazanie tych informacji przez personel szpitala.

Po wykonaniu nakłucia/podania antybiotyków w warunkach oddziału ratunkowego pacjent powinien zostać oceniony klinicznie po sześciu godzinach. U pacjentów często dochodzi do pogorszenia stanu przed poprawą, jednak zawsze pogorszenie stanu zdrowia poprzedza nasilenie objawów! Po przeprowadzeniu podstawowej lub całkowitej witrektomii oceny dokonuje się po 12 godzinach.

Po zabiegu chirurgicznym rozpoczyna się podawanie antybiotyków działających miejscowo (o działaniu ochronnym), leków steroidowych i rozszerzających źrenice (atropina). Rozszerzenie źrenic po zakończeniu zabiegu jest kluczowe w zapobieganiu powstawania trwałego zrostu; należy stosować atropinę, gdyż podawanie samego cyklopentolatu jest niewystarczające (najbardziej frustrujące są sztywne źrenice obserwowane podczas pierwszej zmiany opatrunku po zabiegu chirurgicznym).

Rola antybiotyków działających miejscowo po doszkliskowym podaniu antybiotyków jest wątpliwa, jednak mogą one okazać się szczególnie przydatne w przypadku problemów dotyczących powierzchni gałki ocznej.

Podanie antybiotyków podsiojówkowo prawdopodobnie nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści, a w niektórych przypadkach jest przeciwwskazane.

Instrukcje dotyczące przygotowania

Kombinacja antybiotyków jest wstrzykiwana doszkliskowo oddzielnie, a wstrzyknięcie jest powtarzane w razie potrzeby w oparciu o odpowiedź kliniczną w odstępach 48–72 godzin, zależnie od stopnia retencji leku po wstrzyknięciu. W większości przypadków w celu kontroli zakażenia konieczne jest jednokrotne podanie doszkliskowe antybiotyków (u 7% pacjentów badania EVS dokonano powtórnego wstrzyknięcia antybiotyków w okresie 36–60 godzin). Pojawia się informacja, że powtarzane wstrzyknięcia zwiększają toksyczność antybiotyków podawanych doszkliskowo w odniesieniu do siatkówki [Oum 1992 r.].

Dawki antybiotyków podawanych doszkliskowo muszą być bardzo dokładne, ponieważ margines błędów pomiędzy działaniem chemoterapeutycznym i toksycznym jest wąski, szczególnie w przypadku aminoglikozydów (dawka 200 µg gentamycyny jest skuteczna, natomiast dawka 400 µg może być toksyczna i powodować uszkodzenie plamki żółtej). Ponieważ początkowe leczenie powinno obejmować zarówno mikroorganizmy Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, najczęściej stosowane skojarzenie antybiotyków jest następujące:

Pierwszego wyboru: wankomycyna (1 mg) i ceftazydym (2 mg)

Drugiego wyboru: wankomycyna (1 mg) i amikacyna (0,4 mg), szczególnie w przypadku pacjentów wrażliwych na β-laktamy (zob. dyskusja dotycząca uczulenia w części dotyczącej profilaktyki oraz części 15. niniejszych wytycznych). Pomimo działania synergistycznego pomiędzy wankomycyną i amikacyną w przypadku mikroorganizmów Gram-dodatnich, wielu chirurgów rezygnuje ze stosowania aminoglikozydów w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne z powodu ryzyka toksyczności w odniesieniu do siatkówki.

Antybiotyki, których stosowanie w postaci wstrzyknięć doszkliskowych jest względnie bezpiecznie, przedstawiono w tabeli 20. W tabeli zamieszczono nietoksyczne dawki antybiotyków; należy jednak rozważyć zmniejszenie dawki (według niektórych sugestii o 50%) w przypadku wykonania pełnej witrektomii, gdyż ciało szkliste uniemożliwiałoby szybką dyfuzję antybiotyków w kierunku siatkówki. Dodatkowo w przypadku wypełnienia gałki ocznej olejem silikonowym i gazem konieczne jest znaczące zmniejszenie dawki (sugeruje się od 1/4 do 1/10 standardowej dawki), uwzględniając zmniejszoną objętość płynu pozostającego w gałce ocznej [Hegazy 1999 r.].

Antybiotyki do wstrzyknięć doszkliskowych powinny być dostarczane świeżo rozcieńczone przez szpitalny oddział farmaceutyczny. Jednak w przypadkach nagłych należy stosować metodę rozcieńczania leków na sali operacyjnej zamieszczoną w załączniku I.

Ze względu na potencjalne problemy z niezgodnością fizyczną lub chemiczną antybiotyków ważne jest stosowanie oddzielnych strzykawk i igieł dla każdego wstrzykiwanego leku (antybiotyków i leków steroidowych) oraz unikanie mieszania leków razem w jednej strzykawce. Większość niezgodności ma charakter fizyczny — co oznacza powstawanie widocznego precypitatu (w przeciwieństwie do niewidocznej inaktywacji chemicznej lub degradacji) — a im bardziej stężony roztwór, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia precypitacji po wymieszaniu.

Podczas rozcieńczania lub przygotowywania leków do wstrzyknięcia do gałki ocznej może dojść do straty maksymalnie 0,1 ml roztworu w nasadce strzykawki i igle.

Należy zawsze pobrać ilość leku wystarczającą do wypełnienia około połowy strzykawki o pojemności 1 ml (np. 0,4–0,5 ml).

Następnie założyć igłę wykorzystywaną do wstrzyknięcia do ciała szklistego (30G). Należy dopilnować, aby nie pozostawić powietrza w strzykawce i igle, a także usunąć nadmiar leku, tak aby do wstrzyknięcia pozostała tylko objętość wynosząca 0,1 ml.

W ten sposób chirurg wstrzyknie tylko ilość leku znajdującą się w strzykawce i nie będzie musiał ciągle spoglądać na cylinder strzykawki w celu upewnienia się, że podano tylko wymaganą objętość 0,1 ml.

Deksametazon (bez konserwantów) jest często podawany w postaci wstrzyknięcia doszkliskowego (dawka = 400 µg w objętości 0,1 ml z użyciem dostępnej w handlu postaci leku zawierającej 4 mg/ml), jednak nie należy go mieszać w tej samej strzykawce z antybiotykami. Umożliwia on, wraz z leczeniem przeciwbakteryjnym, szybszą redukcję stanu zapalnego we wnętrzu gałki ocznej, jednak istnieją sprzeczne wyniki związane z jego wpływem na wyniki dotyczące wzroku. W kilku badaniach uzyskano rozbieżne wyniki, począwszy od wpływu negatywnego [Shah 2000 r.], przez brak wpływu [Das 1999 r.], do wpływu korzystnego [Gan 2005 r., Albrecht 2011 r.].

Stosowanie deksametazonu podawanego doszkliskowo może zmniejszyć konieczność stosowania ogólnoustrojowego (doustnego) kortykosteroidów u pacjentów w podeszłym wieku, co pozwoli uniknąć działań niepożądanych leków podawanych ogólnoustrojowo. Leczenie z użyciem deksametazonu podawanego doszkliskowo jest wspierane działającymi miejscowo, a często wstrzykiwanymi okołogałkowo lekami steroidowymi.

Wspomagająca antybiotykoterapia ogólnoustrojowa

Wstrzyknięcie doszkliskowe antybiotyków zapewnia najwyższe stężenie leku w „miejscu docelowym”, jednak tylko na ograniczony

czas. Z tego powodu uważamy, że ostrą ropną postać zapalenia wnętrza gałki ocznej należy leczyć dodatkową antybiotykoterapią ogólnoustrojową, prowadzoną z użyciem tego samego leku, który jest podawany doszkliskowo. To leczenie wspomagające pomoże utrzymać przez dłuższy czas znaczące stężenia leku w ciele szklistym, równoważąc dyfuzję wstrzykniętego leku z gałki ocznej. Wystąpi również zwiększona penetracja do gałki ocznej z krążenia ogólnoustrojowego, ułatwiona przez objęte stanem zapalnym błony gałki ocznej. Wysokie dawki podawane ogólnoustrojowo są optymalne, jednak należy mieć świadomość toksyczności ogólnoustrojowej. W przypadku dożylnego podawania wankomycyny należy monitorować jej stężenie ogólnoustrojowe.

Leczenie antybiotykami można zmodyfikować po 24–48 godzinach zgodnie z odpowiedzią kliniczną i profilem wrażliwości na antybiotyki wyhodowanego organizmu. Jednak stan zapalny w obrębie oka, nawet podczas prawidłowej antybiotykoterapii, najpierw nasila się, by potem ulec poprawie. W przypadku uzyskania niewielkiej odpowiedzi po stanowiącej „srebrny standard” częściowej/minimalnej witrektomii podstawowej należy rozważyć skierowanie do chirurga szkliskowo-siatkówkowego w celu osiągnięcia opinii dotyczącej konieczności wykonania pełnej witrektomii; następnie należy powtórzyć doszkliskowe wstrzyknięcie antybiotyków. Jeśli stosowana była antybiotykoterapia ogólnoustrojowa, możliwe jest, że nie będzie konieczne wykonanie dodatkowych wstrzyknięć doszkliskowych antybiotyków, co pozwoli uniknąć potencjalnej toksyczności powtarzanych wstrzyknięć doszkliskowych.

W tabeli 21 podsumowano wymienione powyżej etapy rozpoznania klinicznego oraz postępowania około- i pooperacyjnego w przypadku ostrego zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy.

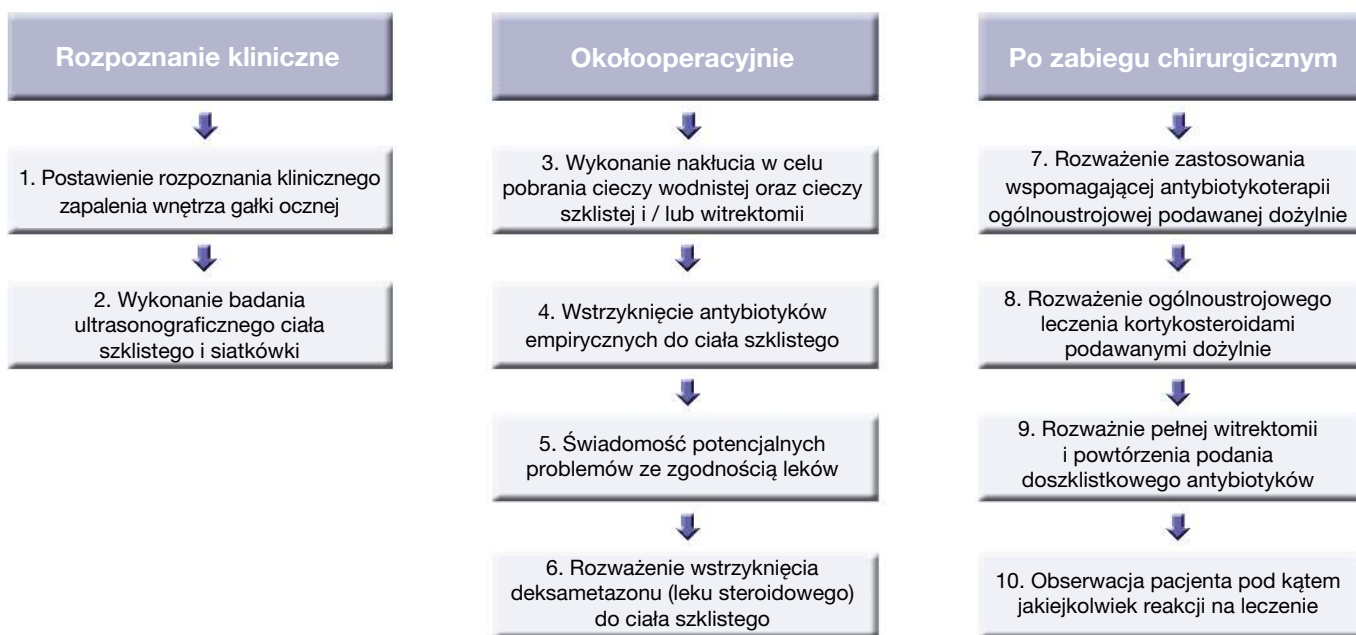
Tabela 20. Często stosowane dawki we wstrzyknięciach doszkliskowych antybiotyków

Antybiotyk	Dawka doszkliskowa* (µg)	Czas utrzymywania się (godz.)**	Okres półtrwania w ciele szklistym (godz.)
Amikacyna	400	24–48	24
Ampicylina	2000 (2 mg)	24	6
Amfoterycyna	5 lub 10	24–48	6,9–15,1
Cefazolina	2000 (2 mg)	16	7
Ceftazydym	2000 (2 mg)	16–24	16
Cefuroksym	2000 (2 mg)	16–24	
Klindamycyna	1000 (1 mg)	16–24	
Erytromycyna	500	24	
Gentamycyna	200	48	12–35
Metycylina	2000 (2 mg)	16–24	3–5
Mikonazol	5 lub 10	24–48	2
Moksyfloksacyna	50–160		1,72
Oksacylina	500	24	
Wankomycyna	1000 (1 mg)	48–72	30
Worykonazol	100		2,5

Na podstawie wybranego piśmiennictwa, w tym pracy autorstwa Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875–912. **

Czas utrzymywania się znaczących stężeń zgodnie z opisami w piśmiennictwie.

Tabela 21. Leczenie ostrej postaci pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej



F) PRZEWLEKŁE TOREBKOWE ZAPALENIE WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

Ta przewlekła lub późna postać zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji usunięcia zaćmy może wystąpić w ciągu tygodni, miesięcy lub nawet lat od zabiegu chirurgicznego, co sprawia, że jej rozpoznanie jest jeszcze trudniejsze. Klinicznie to schorzenie przyjmuje postać zdradliwego, przewlekłego oraz nawracającego ziarniniakowego zapalenia łąeczków i ciała rzęskowego, które początkowo poddaje się leczeniu podawanymi miejscowo lekami steroidowymi, lecz nawraca po zaprzestaniu stosowania steroidów. Niektóre objawy kliniczne to między innymi:

- duże precypitaty rogówkowe;
- mały ropostek;
- łagodne zapalenie przedniej części ciała szklistego (cecha charakterystyczna zakażenia *S. epidermidis*);
- białawy osad (resztkowy materiał soczewki oraz kolonie bakteryjne) w torebce soczewki (cecha charakterystyczna zakażenia *P. acnes*). Przewlekłe późne zapalenie wnętrza gałki ocznej często określa się mianem przewlekłego torebkowe zapalenia wnętrza gałki ocznej, gdyż mikroorganizmy znajdują się w torebce soczewki lub woreczku.

Zakaźny charakter tego późnego pooperacyjnego stanu zapalnego został po raz pierwszy opisany przez Meislera i współpracowników (1986 r.), którzy przedstawili szczegółową charakterystykę tej postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej.

W przypadku wystąpienia podstępnego stanu zapalnego po zabiegu chirurgicznym ważne jest odróżnienie przyczyn zakaźnych od jałowych, takich jak indukowane soczewką zapalenie błony naczyniowej oka lub stan zapalny związany z soczewką IOL, w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia [Ozdał 2003 r., LeBoyer 2005 r.].

Przewlekłe woreczkowe zapalenie wnętrza gałki ocznej jest zwykle wywołane przez mikroorganizmy o niskiej wirulencji, pochodzące z prawidłowej flory saprofitycznej pacjenta. Około dwóch trzecich przypadków jest spowodowanych przez bakterie

Propionibacterium acnes, jednak możliwy jest również udział między innymi bakterii *Staphylococcus epidermidis* (CNS), *Corynebacterium* spp. oraz grzybów. Hodowle należy prowadzić przez co najmniej 15 dni, ponieważ są to mikroorganizmy odporne.

Ze względu na zlokalizowany charakter tego zakażenia w torebce soczewki i zbyt niską liczbę wolnych bakterii umożliwiających konwencjonalne wykrycie za pomocą hodowli, bardzo przydatnym testem stała się reakcja PCR, gdyż umożliwia ona wykrycie niewielkich ilości DNA bakteryjnego. W badaniu autorstwa Lohmanna i współpracowników (2000 r.) patogen odpowiedzialny za zakażenie w przebiegu przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej został zidentyfikowany w 84% przypadków w cieczy wodnistej z użyciem reakcji PCR w porównaniu z wartością 0% w przypadku hodowli. W próbkach cieczy szklistej patogen został zidentyfikowany w 92% przypadków w reakcji PCR w porównaniu z 24% w przypadku hodowli.

W razie podjęcia decyzji o operowaniu tych pacjentów należy pobrać fragmenty torebki na potrzeby badań histopatologicznych i z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego, które mogą ujawnić obecność bakterii Gram-dodatnich wewnątrz komórek makrofagów znajdujących się na powierzchni torebki. Ten fakt, opisany po raz pierwszy w pracy Meislera i współpracowników (1986 r.), doprowadził do zaproponowania nowych alternatywnych metod terapeutycznych (omówionych dalej na kolejnej stronie). W przeciwieństwie do ostrej postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanowiącej nagły przypadek medyczny, w przypadku podejrzenia przewlekłego pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej mamy więcej czasu na postawienie prawidłowego rozpoznania i wybór opcji terapeutycznych. Pod uwagę należy wziąć kilka faktów:

W przewlekłym torebkowym zapaleniu wnętrza gałki ocznej mikroorganizmy są odizolowane w torebce soczewki i chronione biofilmem; mogą również znaleźć się we wnętrzu makrofagów, poza zasięgiem antybiotyków stosowanych powszechnie w leczeniu ostrej postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej. Jednak niektóre antybiotyki, takie jak klarytromycyna, wchłaniają się bardzo dobrze

po podaniu doustnym, dobrze penetrują do gałki ocznej, mają działanie skierowane przeciwko biofilmowi i ulegają koncentracji w granulocytach i makrofagach, gdzie są w większym stopniu zdolne do zabijania bakterii Gram-dodatnich znajdujących się we wnętrzu komórek. W niektórych badaniach [Warheker 1998 r., Karia 2001 r.] stwierdzono, że stosowanie klarytromycyny jest skuteczne, a zalecana dawka to 500 mg dwa razy na dobę przez 2–4 tygodnie. Dodanie irygacji torebki soczewki z użyciem wankomycyny poprawiło częstość reakcji na leczenie w przypadkach zakażeń wywołanych przez bakterie *Propionibacterium* spp. (Pellegrino 2005 r.).

Jeśli konieczne jest bardziej inwazyjne podejście, w przypadku leczenia przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej dostępnych jest kilka opcji chirurgicznych:

- irygacja torebki soczewki z użyciem antybiotyku podczas pierwszego nakłucia komory przedniej lub podczas kolejnej interwencji po uzyskaniu dodatniego wyniku hodowli;
- wstrzyknięcie doszkliskowe antybiotyków (ang. injection of intravitreal antibiotics, IOAB);
- witrektomia przez część płaską ciała rzęskowego (ang. pars plana vitrectomy, PPV) z IOAB;
- PPV z częściową kapsulotomią (ang. partial capsulectomy, PC) oraz IOAB;
- PPV z całkowitą kapsulotomią (ang. total capsulectomy, TC), IOAB, usunięciem lub wymianą soczewki IOL (IOLx).

W tabeli 22 przedstawiono częstość nawrotów przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej po każdym rodzaju leczenia (Deramo 2001 r., Aldave 1999 r., Clark 1999 r.). Widać w niej, że im bardziej agresywne leczenie, tym niższa częstość nawrotów. Jednak nie wydaje się, aby opóźnienie podjęcia bardziej agresywnego leczenia miało negatywny wpływ na końcowy wynik dotyczący wzroku, dlatego początkowo można podjąć próbę zastosowania bardziej zachowawczych metod terapeutycznych.

Tabela 22. Częstość nawrotów przewlekłego zapalenia wnętrza gałki ocznej po leczeniu

Metoda leczenia	Clark (n = 36)	Aldave (n = 25)	Ogółem (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%

Na podstawie: Deramo i wsp. 2001 r.

W oparciu o te fakty sugerowane przez nas podejście jest następujące:

- Określenie źródła drobnoustrojów; wykonanie nakłucia komory przedniej i pobranie 0,1 ml w celu przeprowadzenia hodowli i reakcji PCR. Należy rozważyć irygację torebki soczewki z użyciem wankomycyny (30 µg/ml) z próbą dotarcia do osadu w torebce, jeśli jest obecny. Nakłucia ciała szklanego zwykle nie wykonuje się na wejściu (nakłucie komory przedniej można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych), jednak w razie potrzeby można wykonać je chirurgicznie w późniejszym czasie.

- Rozpoczęcie leczenia doustnego klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 2–4 tygodnie. Należy rozważyć dodanie doustnej moksyflokscyny (400 mg na dobę przez tydzień), gdyż cechuje ją również dobra penetracja do wnętrza gałki ocznej i szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej.
- Gdy wyniki hodowli i reakcji PCR staną się dostępne (po 2 dniach lub nawet kilku tygodniach, w zależności od dostępności laboratorium), scenariusz może ulec zmianie:
 - Ujemny wynik reakcji PCR i hodowli: Prawdopodobnie niezakaźny, późny, pooperacyjny stan zapalny; przypadek należy ocenić ponownie w celu ustalenia potencjalnego źródła (indukcja wywołana implantacją IOL lub soczewki).
 - Ujemny wynik reakcji PCR i dodatni wynik hodowli: Prawdopodobnie zanieczyszczenie, gdyż fałszywie ujemne wyniki reakcji PCR są rzadkie; jednak należy zachować ostrożność. W przypadku niepowodzenia początkowego leczenia należy rozpocząć leczenie zgodnie z antybiotykoogramem hodowli.
 - Dodatni wynik reakcji PCR i dodatni wynik hodowli: Zakładając spójny wynik obu testów, mikroorganizm został zidentyfikowany wraz z wrażliwością na antybiotyki. Jeśli początkowe leczenie z użyciem klarytromycyny (oraz możliwych irygacji wankomycyną) zakończy się niepowodzeniem, można wdrożyć leczenie z użyciem dodatkowych antybiotyków (wewnątrzgałkowe i ogólnoustrojowe) zgodnie z antybiotykoogramem. Jeśli nie dojdzie do ustąpienia choroby, należy rozważyć opcje chirurgiczne.
 - Dodatni wynik reakcji PCR i ujemny wynik hodowli: W tej sytuacji zidentyfikowano mikroorganizm z pewnym podejrzeniem dotyczącym wzorca wrażliwości nawet bez swojego antybiotykoogramu dla tego szczepu. Można postępować podobnie, jak w przypadku dodatnich wyników reakcji PCR i hodowli.

Jeśli konieczne jest skorzystanie z opcji chirurgicznych, należy rozpocząć od PPV z częściową kapsulotomią, podejmując próbę eliminacji w możliwie jak największym stopniu białawego osadu bez naruszenia stabilności soczewki IOL. Należy podjąć próbę uzyskania próbek fragmentów torebki na potrzeby badań histologicznych, mikrobiologicznych i z użyciem mikroskopu elektronowego. Przez kolejny tydzień należy podawać doszkliskowo dodatkowe antybiotyki (wankomycynę, cefuroksym, cefazolinę — w zależności od antybiotykoogramu) oraz stosować leczenie ogólnoustrojowe (klarytromycyna, moksyflokscyna). Nie zaleca się samego podawania doszkliskowego antybiotyków ani stosowania samej witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego z powodu wysokiego współczynnika nawrotów.

Jeśli pierwszy zabieg chirurgiczny zakończy się niepowodzeniem, konieczne będzie usunięcie soczewki IOL, pobranie próbek fragmentów torebki i wykonanie pełnej witrektomii przez część płaską ciała rzęskowego z dojsciem przez trzy porty. (W tej sytuacji nie mamy do czynienia z ostrym zapaleniem wnętrza gałki ocznej związanym z kruchą i obrzękniętą siatkówką, lecz stanem przewlekłym). Można rozważyć zastosowanie soczewki IOL mocowanej do tęczęwki lub bruzdy. Podawane są dodatkowe antybiotyki.

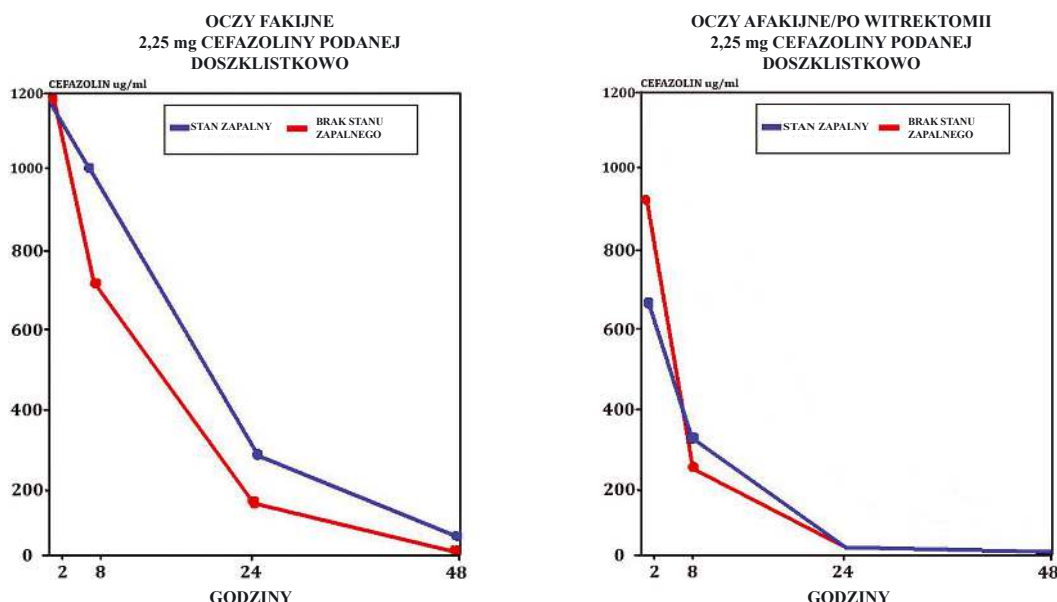
13 ANTYBIOTYKI PODAWANE DOSZKLISTKOWO

Wstrzyknięcie doszkliskowe uznaje się za standard opieki w leczeniu pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Jest to jedyna metoda umożliwiająca podanie wysokiego stężenia antybiotyku do komory szklistej. Ponieważ preferuje się pojedynczą interwencję doszkliskową, wybierane są możliwe najwyższe bezpieczne dawki, tak aby stężenie antybiotyku utrzymywało się przez jak najdłuższy czas powyżej wartości MIC bakterii. Leczenie, rozpoczynane możliwie jak najwcześniej, jest również ważne, gdyż bakterie w miarę namnażania mogą wytwarzać toksyny. Zmiany w mikrośrodowisku beznacyniowym ciała szklistego, np. zmiany wartości pH, mogą wpływać na skuteczność antybiotyków.

Wstrzyknięcie doszkliskowe umożliwia podanie najwyższego bezpiecznego bolusa, jednak stężenie antybiotyku w komorze szklistej wolno maleje w miarę upływu czasu; na tempo eliminacji wpływa status chirurgiczny oka, nasilenie stanu zapalnego oraz zastosowany antybiotyk.

Na ryc. 3 przedstawiono szybkość eliminacji antybiotyków z ciała szklistego w modelu zwierzęcym. Była ona wyższa w przypadku oczu afakijnych i poddanych witekтомii.

Ryc. 3. Prędkość eliminacji leków z ciała szklistego



Na podstawie: Ficker i wsp. 1990 r.

METODA PRZYGOTOWANIA WSTRZYKNIĘCIA DOSZKLISTKOWEGO

Instrukcje dotyczące prawidłowego rozcieńczenia antybiotyków sprzedawanych w dostępnych w handlu fiolkach w celu uzyskania dawek odpowiednich do podania doszkliskowego przedstawiono w załączniku I niniejszych wytycznych. Każdy produkt dostępny w handlu zawiera instrukcje dotyczące rozcieńczenia, z którymi należy się zapoznać przed przejściem do instrukcji w załączniku I. Należy zauważyć, że w instrukcjach załączanych przez producentów często znajduje się informacja, że początkowe rozcieńczenie zawartości fiołki można przeprowadzić z użyciem jałowej wody (a nie roztworu soli fizjologicznej). To początkowe rozcieńczenie z użyciem wody jest odpowiednie do odtworzenia wyższego stężenia w fiołce, ponieważ te produkty są przeznaczone do stosowania pozajelitowego, a substancja rozpuszczona odpowiada samodzielnie za toniczność odtworzonego roztworu.

W niniejszych wytycznych podczas wszystkich procedur rozcieńczenia mówi się o stosowaniu roztworu soli fizjologicznej (a nie początkowo wody jałowej). Ma to na celu uproszczenie stosowania i uniknięcie nieporozumień dotyczących tych dwóch różnych rozcieńczalników — jałowej wody i roztworu soli fizjologicznej. Należy mieć na uwadze, że po wielokrotnym rozcieńczeniu produktu dostępnego w handlu z użyciem roztworu soli fizjologicznej do znacznie niższego stężenia niż przeznaczone do wstrzyknięć ogólnoustrojowych różnice w toniczności zanikają. Jednak lekarz powinien być świadomy przyczyn uzasadniających początkowe rozcieńczenie z użyciem wody, a nie soli fizjologicznej; powinien także sprawdzić produkty przeznaczone do użycia. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z apteką szpitalną zaznajomioną z tego typu procedurami. (Nie zaleca się rozcieńczenia z użyciem roztworu BSS ze względu na obecność substancji rozpuszczonych w tym produkcie).

Wybór produktów z antybiotykami

W niektórych dostępnych w handlu produktach z antybiotykami znajdują się substancje konserwujące, takie jak alkohol benzylowy, których obecność nie jest pożądana w przypadku wstrzyknięć doszkliskowych. Dlatego też podczas sporządzania leków recepturowych na potrzeby wstrzyknięć doszkliskowych należy unikać tego typu produktów. Dostępne w handlu produkty przeznaczone do wstrzykiwania dokanałowego zwykle nie zawierają szkodliwych substancji konserwujących. Gdy to tylko możliwe, preferuje się ich stosowanie w przypadku wstrzyknięć doszkliskowych. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice w stężeniu pomiędzy produktami przeznaczonymi do wstrzyknięć pozajelitowych i dokanałowych.

Kilka ostrzeżeń

Nie istnieje skrócona droga przygotowywania prawidłowego rozcieńczenia, wyboru i separacji antybiotyków do wstrzyknięć doszkliskowych. W piśmiennictwie opisano próbę wykorzystania jednej strzykawki o pojemności 1 cm³ do pobrania małych ilości kilku leków do wstrzyknięcia doszkliskowego, wszystkich do jednej strzykawki. Ta praktyka jest nieprawidłowa, ponieważ dostępne w handlu produkty pozostają nierozcieńczone wraz z substancjami konserwującymi i innymi składnikami. Poza kwestiami dotyczącymi potencjalnego braku zgodności pomiędzy lekami bardziej prawdopodobne jest, że bezpośredni kontakt tych stężonych roztworów z wnętrzem oka może skutkować oddziaływaniem toksycznym.

We wnętrzu gałki ocznej należy stosować wyłącznie dawki i środki o udowodnionym bezpieczeństwie stosowania w przypadku oczu

(np. na podstawie wyników wcześniejszych badań w modelach zwierzęcych) i popartych stosowaniem klinicznym. W tych przypadkach nie ma miejsca na jakiegokolwiek „eksperymenty” czy „przenoszenie” dawek uznanych za prawidłowe ponieważ „podobne” związki podawano już w takich dawkach.

Ponieważ wszystkie leki recepturowe do wstrzyknięcia do gałki ocznej muszą spełniać standardy leków przeznaczonych do wstrzyknięcia, zaleca się, aby lekarz utrzymywał dobry kontakt ze specjalistami znającymi te leki i ich przygotowanie. W lokalizacjach centralnych, takich jak apteki szpitalne, znajdują się podręczniki z obszernymi danymi dotyczącymi zgodności i bezpieczeństwa leków przeznaczonych do wstrzyknięć pozajelitowych, które stanowią punkt początkowy podczas dostosowywania wykorzystania tych środków w odniesieniu do gałki ocznej. Ośrodki te bardzo chętnie udzielą profesjonalnej porady. Należy również kontaktować się z nimi w przypadku pytań dotyczących bezpieczeństwa proponowanej do wstrzyknięcia dawki, która nie została jasno określona w piśmiennictwie okulistycznym.

Apteki szpitalne dysponują podręcznikami referencyjnymi, zawierającymi szczegółowe informacje dotyczące zgodności lub braku zgodności mieszanin do wstrzykiwania w różnych stężeniach. Przykładowo wiadomo, że mieszanina ceftazydymu w stężeniu 1 mg/ml i wankomycyny w stężeniu 20 mg/ml jest zgodna (przy założeniu znanych nośników), natomiast po zwiększeniu stężenia ceftazydymu do poziomu 10, 50 lub 200 mg/ml może wystąpić fizyczna niezgodność i wytrącenie precypitatu. Zrozumienie takich zasad i ograniczeń ułatwia chirurgowi poruszanie się w ramach etapów koniecznych do przygotowania substancji podawanych do wnętrza gałki ocznej.

14. WSPOMAGAJĄCA ANTYBIOTYKOTERAPIA OGÓLNOUSTROJOWA

Wstrzyknięcie antybiotyków do ciała szkliste (wstrzyknięcie doszkliskowe) to podstawa leczenia pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Po wdrożeniu tej interwencji jako standardu opieki w leczeniu zapalenia wnętrza gałki ocznej poddano w wątpliwość wartość dodania ogólnoustrojowej antybiotykoterapii, gdyż w eksperymentach na zwierzętach wykazano, że antybiotyki penetrowały z krążenia ogólnoustrojowego do komory szklistej w bardzo małym stopniu, jeśli w ogóle.

W tych eksperymentach na zwierzętach często nie było możliwe odtworzenie warunków występujących we wnętrzu gałki ocznej po operacji zaćmy, tj. stanu zapalnego, afakii i witrektomii. Zwykle w powszechnie stosowanych modelach zwierzęcych nie udawało się również zmierzyć stężeń w cieczy szklistej po kilku dawkach lub kilku dniach leczenia dożylnego; zazwyczaj stężenia w cieczy szklistej były mierzone tylko po pojedynczej dawce.

Jednak w przypadkach odtworzenia warunków klinicznych w modelach zwierzęcych wyniki wykazały istotny wzrost stężeń wewnątrzszkliskowych antybiotyków w oczach afakijnych i poddanych witrektomii po kilku dawkach antybiotyku ogólnoustrojowego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na ryc. 4A i B stężenia antybiotyków w cieczy szklistej mogą wzrastać w ciągu jednego lub dwóch dni. Mogą także utrzymywać się na znaczących poziomach przez około 24-48 godzin.

W większości przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej podanie antybiotyków do cieczy szklistej w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia doszkliskowego zwykle wystarcza do wyleczenia zakażenia. Jednak w przypadku ciężkiego zakażenia chirurg może na podstawie własnej oceny zdecydować o dodaniu antybiotyków ogólnoustrojowych, początkowo o szerokim spektrum, a później w oparciu o wrażliwość bakterii oraz bezpieczeństwo pacjenta. Stosowanie wspomagającej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej omówiono w części 12 powyżej, z sugestią jej wykorzystania w przypadku ostrej, ropnej postaci zapalenia wnętrza gałki ocznej jako ogólnoustrojowego leczenia tymi samymi antybiotykami, które stosowane są w leczeniu doszkliskowym (zob. część 12, „Leczenie przeciwbakteryjne”).

Zgodnie z wynikami randomizowanego badania wielośrodkowego o nazwie „Endophthalmitis Vitrectomy Study” (EVS)¹⁰ antybiotyki podawane ogólnoustrojowo nie wykazywały żadnego wpływu na przebieg i wynik zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacjach zaćmy. Jednak projekt badania zakładał stosowanie ogólnoustrojowe innych leków (amikacyna i ceftazydym) niż podawane doszkliskowo (wankomycyna i ceftazydym), co nie przyczyniło się do utrzymania skutecznych stężeń antybiotyków w gałce ocznej. W 38% przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej stwierdzono obecność ziarniaków Gram-dodatnich, w odniesieniu do których ceftazydym ma ograniczoną aktywność; stosowanie wankomycyny mogło być bardziej skuteczne. Z tego powodu w leczeniu ostrych postaci bakteryjnego, wirulentnego zapalenia

wnętrza gałki ocznej zaleca się stosowanie wspomagającej antybiotykoterapii ogólnoustrojowej z użyciem tego samego antybiotyku, co podany doszkliskowo.

W przypadku zakażeń grzybiczych stosuje się zwykle podanie doszkliskowe amfoterycyny (5–10 µg) lub worykonazolu (100 µg) wraz z użyciem ogólnoustrojowym tego samego leku. Zapalenie wnętrza gałki ocznej wywołane przez grzyby jest szczególnie trudne do leczenia i często wymaga wykonania witrektomii oraz usunięcia soczewki IOL i torebki soczewki wraz ze skojarzoną chemioterapią oraz z alternatywnymi lekami przeciwgrzybiczymi.

Porównanie wstrzyknięcia domięśniowego i dożylnego antybiotyków

Podanie dożylnych antybiotyków skutkuje znacznie wyższymi, osiąganymi natychmiast stężeniami niż w przypadku podania domięśniowego. Ten wyższy gradient stężenia ułatwia przechodzenie antybiotyku do tkanek lub przestrzeni, takich jak komora szklista. Z tego powodu, jeśli możliwe jest okresowe (tzn. przerywane) podawanie dożylnie nie zaleca się wstrzyknięć domięśniowych.

Ryc. 4A, 4B



Na ryc. A przedstawiono słabą penetrację do ciała szklistego w przypadku oczu nieobjętych stanem zapalnym, lecz jej stopniowy wzrost w obecności zapalenia. Jednak afakia i witrektomia (ryc. B) zwiększają penetrację w jeszcze większym stopniu. Na podstawie: Martin i wsp. 1990 r.

15. DYLEMATY ZWIĄZANE Z PROFILAKTYKĄ POOPERACYJNEGO ZAPALENIA WNĘTRZA GAŁKI OCZNEJ

A) UCZULENIE NA CEFUROKSYM

Szacowana częstość występowania uczulenia na penicyliny jest zmienna, jednak często te szacunki uwzględniają pacjentów, którzy wyolbrzymiają charakter i częstość występowania prawdziwej reakcji alergicznej. Częstość występowania prawdziwego uczulenia na penicyliny, potwierdzonego testami skórными, u pacjentów twierdzących, że cierpią na takie uczulenie, wynosi zaledwie 10–20% [Salkind 2001 r.]. Niektóre objawy alergii mogą być łagodne, jednak ciężkie, prawdziwe uczulenie na penicyliny obejmuje odpowiedź immunologiczną mediowaną przez immunoglobuliny IgE, która może prowadzić do anafilaksji. Szacuje się, że częstość występowania reakcji anafilaktycznych w odpowiedzi na penicylinę mieści się w zakresie 0,015–0,004% [Idsoe 1968 r.].

Istnieje jednak zainteresowanie reaktywnością krzyżową pomiędzy penicylinami a cefalosporynami, a w szczególności ryzykiem potencjalnej nadwrażliwości krzyżowej na cefuroksym. Częstość występowania prawdziwej nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy penicylinami a cefalosporynami jest niższa niż sugerowano we wcześniejszych doniesieniach; jest także niższa w przypadku cefalosporyn od drugiej do czwartej generacji w porównaniu z cefalosporynami pierwszej generacji. Prawdziwą reaktywność krzyżową pomiędzy penicylinami i cefalosporynami wiąże się obecnie z molekularną konfiguracją określonych

związków. Gdy cefalosporyny mają łańcuchy boczne (R1) inne niż dana penicylina, szanse wystąpienia reaktywności krzyżowej są bardzo niskie lub nawet pomijalne.

Pewna liczba cefalosporyn, szczególnie pierwszej generacji z powodu podobieństwa łańcuchów bocznych, może wykazywać reaktywność krzyżową z penicyliną. Należą do nich dobrze znane leki, między innymi cefalotyna, **cefazolina**, cefaklor, cefaleksyna i cefalorydyna. Odpowiadają one za zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej w przypadku pacjentów z prawdziwym uczuleniem na penicyliny.

Jednak grupa cefalosporyn niezawierających łańcuchów bocznych podobnych do tych charakterystycznych dla penicyliny nie niesie ze sobą zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej ani nadwrażliwości krzyżowej. Należą do nich między innymi cefprozil, **cefuroksym**, **ceftazydym** i ceftriakson [Campagna 2012 r., Pichichero 2005 r., 2007 r.].

W Szwecji każdy pacjent poddawany operacyjnemu usunięciu zaćmy otrzymuje cefuroksym podawany do komory przedniej, chyba że występuje u niego stwierdzone uczulenie na cefalosporyny. Zatem uwaga skupia się na uczuleniu na cefalosporyny, a nie penicyliny.

Tabela 23. Częstość występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej w przypadku dodania/bez dodatku kropli z antybiotykiem

Pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej	Tylko antybiotyki do komory przedniej oka	+ Działające miejscowo krople z antybiotykiem przed zabiegiem*	+Działające miejscowo krople z antybiotykiem po zabiegu†	+ Działające miejscowo krople z antybiotykiem przed zabiegiem i po zabiegu‡
Przypadki/łącznie Odsetek	98/396 894 0,025%	8/47 574 0,017%§	2/10 382 0,019%¶	3/7307 0,041%

* Uwzględniono 1 z następujących leków: lewofloksacyna, gentamycyna, chloramfenikol, kwas fusydowy.

† Uwzględniono 1 z następujących leków: lewofloksacyna kwas fusydowy chloramfenikol.

‡ Uwzględniono chloramfenikol przed zabiegiem i po jego zakończeniu lub chloramfenikol przed zabiegiem i kwas fusydowy po jego zakończeniu.

§ Wartość $p = 0,29$ w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie do komory przedniej oka.

¶ Wartość $p = 0,73$ w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie do komory przedniej oka.

|| Wartość $p = 0,38$ w porównaniu z grupą otrzymującą wstrzyknięcie do komory przedniej oka.

Na podstawie: Friling i wsp. 2013 r., pozycja piśmiennictwa nr 3.

Wykonywanie badań skórnych w przypadku operacji zaćmy jest niepraktyczne. W przypadku podejrzenia/stwierdzenia uczulenia na penicyliny można podać cefuroksym do komory przedniej oka. W przypadku podejrzenia/stwierdzenia uczulenia na cefalosporyny nie należy stosować cefuroksymu; uzasadnioną opcją jest podanie do komory przedniej oka moksyflokscyny lub wankomycyny.

Zgłoszono wystąpienie dwóch przypadków anafilaksji po podaniu cefuroksymu do komory przedniej oka. U jednego pacjenta z uczuleniem na amoksycylinę w wywiadzie doszło do niedociśnienia i wystąpienia potów; po zastosowaniu leczenia reakcji anafilaktycznej objawy ustąpiły (Villada 2005 r.). W przypadku innego pacjenta, który zgłaszał uczulenie na penicyliny, wystąpiło zaczerwienienie i świąd rąk podczas pobytu na sali pooperacyjnej po zabiegu fakoemulsyfikacji, podczas którego podano 1 mg cefuroksymu. Objawy nasiliły się i doszło do spadku ciśnienia oraz trudności z oddychaniem; po leczeniu objawy ustąpiły [Moisseiev 2013 r.].

B) WYBÓR SCHEMATU LECZENIA POOPERACYJNEGO Z UŻYCIEM KROPLI

Istnieją nieliczne dane ułatwiające określenie najlepszej opcji dotyczącej podawania w okresie pooperacyjnym kropli z antybiotykiem, chociaż jest to temat warty zainteresowania. Szczególnie w przypadku wystąpienia powikłań operacyjnych, słabego gojenia rany lub ryzyka pooperacyjnego zakażenia szpitalnego stosowanie osłony antybiotykowej we wczesnym okresie pooperacyjnym może być uzasadnione.

Uzyskane niedawno dane sugerują, że pooperacyjne stosowanie działających miejscowo kropli z antybiotykiem nie wiąże się z dodatkową korzyścią jaką jest obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej (tabela 23). Doniesienie z 2013 r. pochodzące ze szwedzkiego krajowego rejestru przypadków zaćmy³ wskazało na brak istotnej statystycznie korzyści z dodania stosowania działających miejscowo kropli z antybiotykiem, zarówno przed operacją, po jej zakończeniu, jak również w obu punktach czasowych, przy jednoczesnym podaniu antybiotyków do komory przedniej oka.

W innych doniesieniach również nie wykazano zwiększenia obserwowanej częstości zapalenia wnętrza gałki ocznej w przypadku pominięcia pooperacyjnego stosowania kropli [Raen 2013 r.]. W badaniu ESCRS nie wykazano, aby schemat pulsacyjnego podawania kropli z antybiotykiem pod koniec operacji zaćmy (grupa C) przyniósł statystycznie istotne korzyści w porównaniu z grupą kontrolną (grupa A), a także nie spowodował

istotnej statystycznie korzyści w połączeniu ze wstrzyknięciem do komory przedniej oka (grupa D), choć obserwowano nieznaczny trend w tym kierunku. Następnie w badaniu symulującym pulsacyjny schemat podawania kropli z badania ESCRS [Sundelin 2009 r.] odnotowano najwyższe zgłoszone do tej pory stężenie w cieczy wodnistej (4,4 mikrograma/ml). (Porównanie stężeń w cieczy wodnistej po podaniu kropli o działaniu miejscowym oraz wstrzyknięciu do komory przedniej oka przedstawiono w załączniku II niniejszych wytycznych).

Jeśli krople z antybiotykiem podawane są we wczesnym okresie pooperacyjnym, wielu lekarzy preferuje początkowo podejście agresywne. Stosowanie przez pewien czas dużych dawek pomaga uniknąć rozwoju oporności na dany antybiotyk. Niektórzy chirurdzy często zalecają stosowanie antybiotyków w okresie pooperacyjnym w przypadku wystąpienia powikłań lub oczekiwanych problemów z gojeniem się rany. Należy zauważyć, że nie zaleca się miejscowego stosowania PVI po zakończeniu zabiegu chirurgicznego i przed ukończeniem gojenia się rany ze względu na ryzyko toksyczności wewnątrz gałki ocznej po przeniknięciu PVI przez ranę.

W chwili obecnej wybór antyseptyki pooperacyjnej zależy od decyzji lekarza, który jest w stanie ocenić w najlepszym stopniu środowisko pooperacyjne, wystąpienie powikłań i innych czynników ryzyka związanych z pacjentem lub procedurą. W niektórych rejonach obecnie preferowane są krople zawierające fluorochinolony z powodu ich względnie szerokiego spektrum, możliwości penetracji przez nabłonek rogówki oraz dostępności w handlu. Jednak częstość występowania oporności na te leki stale rośnie, a profile czasowe/eliminacji opisane w załączniku II niniejszych wytycznych przypominają, że podanie kropli do filmu łzowego jest z natury nieskuteczne i może nie być wystarczające do eliminacji bakterii, szczególnie z komory przedniej.

Porównanie moksyflokscyny i cefuroksymu

Wybór antybiotyku podawanego do komory przedniej: cefuroksym czy fluorochinolon?

W piśmiennictwie (Espirito 2007 r.), (Arbisser 2008 r.), (Lane 2008 r.) opisywane jest zastosowanie fluorochinolonu (FQ) (w szczególności moksyflokscyny) zamiast cefuroksymu ze względu na szersze spektrum aktywności, szczególnie przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, oraz ryzyko uczulenia na cefalosporyny. Problem nadwrażliwości na cefalosporyny omówiono powyżej i stwierdzono, że w przypadku cefuroksymu nie ma problemu z nadwrażliwością krzyżową z penicyliną. Zgłaszane są również przypadki reakcji anafilaktycznych na moksyflokscynę, jednak nie po wstrzyknięciach do komory

przedniej oka (stosowanie fluorochinolonów podawanych do komory przedniej oka nadal nie jest zbyt częste w porównaniu z cefuroksymem).

Jednak spektrum aktywności przyczyniło się do dyskusji dotyczącej profili czasowych/eliminacji tych różnych środków w odniesieniu do dawek, które można bezpiecznie podawać do komory przedniej oka. Dodatkowym czynnikiem jest rosnąca częstość występowania oporności na fluorochinolony, co omówiono powyżej.

Wybór moksyfloksacyny (lub jakiegokolwiek innego proponowanego antybiotyku) zamiast cefuroksymu do wstrzyknięcia do komory przedniej w postaci profilaktyki pod koniec operacji zaćmy powinien być przeprowadzony po rozważeniu listy poniższych kwestii:

Niska skuteczność w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych

Obecnie tylko w przypadku cefuroksymu wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej¹. W piśmiennictwie cytowana jest skuteczność moksyfloksacyny w wybranych badaniach, jednak nie opublikowano porównania z cefuroksymem. Nie było też randomizowanych badań klinicznych oceniających podawanie moksyfloksacyny do komory przedniej oka. Rosnąca baza danych w piśmiennictwie potwierdza skuteczność podania cefuroksymu do komory przedniej oka w obniżaniu częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej, co przedstawiono powyżej w niniejszych wytycznych.

Spektrum aktywności

Sformułowano krytyczną uwagę, że leki takie jak moksyfloksacyna mają szersze spektrum aktywności niż cefuroksym, w szczególności przeciwko drobnoustrojom Gram-ujemnym. Cytowana jest również częstość występowania szczepów MRSA/MRSE oraz bakterii *E. faecalis* w izolatach z przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Praktycznie mówiąc, można rozpocząć od rozważań, czy mikroorganizmy znajdujące się poza spektrum działania cefuroksymu, takie jak szczepy Gram-ujemne, w szczególności *Ps. aeruginosa*, szczepy metycylinooporne lub bakterie *E. faecalis* są eliminowane przez przedoperacyjne zastosowanie PVI, czy też będą to zanieczyszczenia śródoperacyjne lub pooperacyjne. Organizmy wywołujące zapalenie wnętrza gałki ocznej w okresie pooperacyjnym mogą się znacznie różnić między rejonami świata i zaleca się, aby chirurdzy byli świadomi tych trendów.

W przypadku podawania do wnętrza gałki ocznej kandydatami są jedynie leki bez chlorku benzalkoniowego (BAK), gdyż BAK jest toksyczny dla śródbłonna rogówki. Z tego powodu w tym miejscu omawiamy jedynie potencjalną skuteczność moksyfloksacyny, gdyż zgłaszano dostosowanie moksyfloksacyny do wstrzyknięć do komory przedniej oka z *pozbawionych konserwantów* kropli do oczu. W załączniku II opisano czasy eliminacji bakterii dla fluorochinolonów z zawartością BAK i bez niego. W przypadku moksyfloksacyny (bez BAK) czas ekspozycji konieczny do eliminacji drobnoustrojów często wywołujących zapalenie wnętrza gałki ocznej może być wydłużony. Nawet stężenie wynoszące 5000 mikrogramów/ml (=5 mg/ml) wymaga względnie długiego czasu do eliminacji określonych szczepów bakteryjnych, w tym szczepów metycylinoopornych. W chwili obecnej nie istnieją dowody, że dawki moksyfloksacyny podawanej do komory przedniej oka rzędu 100–500 mikrogramów są bardziej skuteczne niż cefuroksym w eliminacji organizmów często stwierdzanych w przypadku pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. W odniesieniu do innych drobnoustrojów będących

potencjalnymi patogenami brak jest dostępnych danych, które by wykazały, że dawki moksyfloksacyny rzędu 100–500 mikrogramów byłyby skuteczne po pojedynczym podaniu do komory przedniej oka.

Obecnie opisywane dawki dla moksyfloksacyny podawanej do komory przedniej oka mieszczą się w przedziale 100–500 mikrogramów; natomiast w przypadku cefuroksymu podawanego do komory przedniej wykazano, że w dawce 1 mg jest on co najmniej dwukrotnie bardziej bezpieczny i skuteczny niż moksyfloksacyna.

Chociaż brak jest danych opisujących profile czasowe/eliminacji moksyfloksacyny i cefuroksymu w dawkach lub ramach czasowych wykorzystywanych do wstrzyknięć do komory przedniej, wyniki badania ESCRS potwierdzają kliniczną skuteczność podawania cefuroksymu do komory przedniej oka w odniesieniu do szczepów bakteryjnych najczęściej stwierdzanych w przypadkach pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Dostępność w handlu i kontrola jakości produkcji

W ostatnim czasie cefuroksym do podawania do komory przedniej oka stał się dostępny w Europie pod postacią produktu leczniczego Aprokam[®], wskazanego do profilaktyki zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy. Ten produkt został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) i jest wytwarzany z przeznaczeniem do wstrzyknięć do komory przedniej oka. Nie istnieje jednak zatwierdzony produkt zawierający moksyfloksacynę do podawania do komory przedniej oka. W sytuacjach podawania moksyfloksacyny do komory przedniej oka lekarze korzystali z dostępnych w handlu kropli do oczu (w stężeniu 0,5%) i pobierali małą dawkę z zakraplacza w celu wykonania wstrzyknięcia do gałki ocznej. Chociaż te krople do oczu są jałowe przed otwarciem, inne specyfikacje dotyczące leków do wstrzyknięć nie mają w tym przypadku zastosowania. Z tego powodu w obecnej chwili dostępny jest jedynie cefuroksym do podawania do komory przedniej oka jako produkt zatwierdzony i wytwarzany z przeznaczeniem do podawania do komory przedniej oka. Ta kwestia może niepokoić w przypadku wystąpienia problemów natury medyczno-prawnej.

WYBÓR WSTRZYKNIĘCIA DO KOMORY PRZEDNIEJ OKA, WSTRZYKNIĘCIA PODSPOJÓWKOWEGO LUB KROPLI DO STOSOWANIA MIEJSCOWEGO

W załączniku II zamieszczono porównanie stężeń antybiotyków we łzach oraz cieczy szklistej w oku zdrowym po podaniu kropli działających miejscowo, wstrzyknięciu do komory przedniej oka i wstrzyknięciu podspojówkowemu. Podsumowując, wstrzyknięcie do komory przedniej oka umożliwia podanie antybiotyku bezpośrednio do cieczy wodnistej w stężeniu dużo wyższym niż osiągnąć po podaniu kropli o działaniu miejscowym lub wstrzyknięciu podspojówkowemu. Leczenie wspomagające z użyciem kropli lub wstrzyknięcia podspojówkowego zależy od decyzji chirurga, jednak wiedza na temat porównawczych stężeń leku i właściwości farmakokinetycznych niewątpliwie okazuje się pomocna w procesie decyzyjnym.

ZAŁĄCZNIK I PRZYGOTOWANIE DAWEK PODAWANYCH DOSZKLISTKOWO

Wszystkie antybiotyki powinny być przygotowywane przez aptekę szpitalną z wykorzystaniem protokołów dla leków stosowanych na oddziale okulistycznym oraz salach operacyjnych, na których wykonuje się zabiegi okulistyczne. Należy dopilnować, aby odzwierciedlały one leki dostępne w danym kraju, gdyż produkty do podawania pozajelitowego znajdujące się w handlu mogą różnić się pomiędzy krajami.

Jakkolwiek na potrzeby nagłych wypadków w tym załączniku zamieszczono wytyczne dotyczące rozcieńczania antybiotyków na sali operacyjnej.

Cały sprzęt musi być jałowy, a w odniesieniu do powierzchni jałowych należy stosować odpowiednie procedury. W celu uniknięcia spienienia leki należy mieszać, odwracając lub obracając butelkę 25 razy.

Ważne zalecenia:

- Nigdy nie należy przenosić rozcieńczonych leków z powrotem do oryginalnej fiołki w celu dalszego rozcieńczania.
- Nigdy nie należy rozcieńczać w stosunku większym niż 1 do 10.
- Do rozcieńczania należy stosować roztwór soli fizjologicznej bez konserwantów.
- Nie używać strzykawek więcej niż jeden raz.
- Nie wykorzystywać ponownie butelek.
- Należy w miarę możliwości unikać korzystania z leków zawierających substancje konserwujące.
- Nie należy wymieniać igieł przed wypchnięciem ze strzykawki dawki 0,1 ml na potrzeby wstrzyknięcia. (Pamiętaj, że w nasadce strzykawki może pozostawać roztwór — „przestrzeń martwa” — co może wpływać na zawartość produktu w strzykawce). Należy zawsze pobrać co najmniej 0,5 ml roztworu do strzykawki o pojemności 1 ml i usunąć z niej przy podłączonym porcie do ostatecznego podania całą objętość z wyjątkiem 0,1 ml, co spowoduje wstrzyknięcie całej dawki 0,1 ml do oka.
- Nie należy kierować igły w stronę siatkówki, lecz należy ustawić ją w przeciwnym kierunku i wykonać bardzo wolne wstrzyknięcie do środkowej części komory szklistej.
- Leki należy wstrzykiwać wolno, przez 1–2 minuty.

Przed przygotowaniem rozcieńczeń należy obowiązkowo sprawdzić ilość antybiotyku w fiołce, gdyż w każdym kraju UE dany antybiotyk może być sprzedawany w różnych mocach.

OGÓLNE UWAGI DOTYCZĄCE PROCEDUR ROZCIEŃCZANIA:

W tabeli na odwrocie strony przedstawiono procedury rozcieńczania oraz odpowiednie stężenia z końcową dawką doszkliskową. Aby uniknąć powtórzeń, w tych przykładowych instrukcjach dotyczących wankomycyny wymieniono strzykawkę, fiołki i sprzęt konieczny w tych procedurach:

Wankomycyna: dawka doszkliskowa = 1000 µg. Rozpuść zawartość jednej fiołki z 250 mg wankomycyny, dodając jałowy roztwór soli fizjologicznej do wstrzykiwań (0,9%) do objętości 10 ml w jałowej butelce z zakrętką. Dobrze wymieszaj. Pobierz dokładnie 2 ml i dodaj 3 ml jałowego roztworu soli fizjologicznej do jałowej butelki z zakrętką. Dobrze wymieszaj (stężenie wynosi w tej chwili 10 mg/ml). Użyj objętości 0,1 ml zawierającej dawkę doszkliskową równą 1000 µg.

Amfoterycyna B: konieczne jest użycie jałowej wody oraz wykonanie trzech serii rozcieńczeń jak poniżej:

- 1) Użyj fiołki ze stężeniem 50 mg/ml. Rozpuść zawartość z użyciem 10 ml jałowej wody do wstrzyknięcia. (Co spowoduje uzyskanie stężenia 5 mg/ml).
- 2) Pobierz 1 ml tego rozcieńczenia i dodaj 9 ml jałowej wody do wstrzykiwań. (Co spowoduje uzyskanie stężenia 500 mikrogramów/ml).
- 3) Pobierz 1 ml tego drugiego rozcieńczenia i dodaj 9 ml mieszaniny woda/dekstroza 5%. (Co spowoduje uzyskanie stężenia 50 mikrogramów/ml).

W objętości 0,1 ml ostatniego rozcieńczenia znajduje się dawka 5 mikrogramów. Uwaga, niektórzy lekarze korzystają z dawki 10 mikrogramów.

Jeśli dostępne są butelki z roztworem soli fizjologicznej o objętości 50 ml można skorzystać z następującej metody [Cordoves 2001 r.]:

Wankomycyna — wymieszaj zawartość fiołki zawierającej 500 mg z 5 ml roztworu soli fizjologicznej pobranymi z butelki o pojemności 50 ml, dobrze wymieszaj i przenieś z powrotem do butelki o pojemności 50 ml. Rozcieńczenie będzie skutkowało uzyskaniem stężenia 10 mg/ml (dawka 0,1 ml zawiera 1 mg).

Ceftazydym — wymieszaj zawartość fiołki zawierającej 1 g (1000 mg) z 5 ml roztworu soli fizjologicznej pobranymi z butelki o pojemności 50 ml, dobrze wymieszaj i przenieś z powrotem do butelki o pojemności 50 ml. Rozcieńczenie będzie skutkowało uzyskaniem stężenia 20 mg/ml (dawka 0,1 ml zawiera 2 mg).

Amikacyna — fiołka 500 mg/2 ml. Pobierz 0,8 ml (= 200 mg) i wstrzyknij do butelki o objętości 50 ml (w celu uzyskania dokładnego stężenia należy odciągnąć z butelki 0,8 ml soli fizjologicznej). Dobrze wymieszaj. Rozcieńczenie będzie skutkowało uzyskaniem stężenia 4 mg/ml (dawka 0,1 ml zawiera 400 µg).

Dodatkowe uwagi dotyczące dawek doszkliskowych:

Amfoterycyna B (5–7,5 µg), grzybobójczy antybiotyk dostępny do wstrzyknięcia doszkliskowych, była preferowanym środkiem o działaniu przeciwgrzybiczym w przypadku grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej, jednak jej spektrum nie pokrywa wszystkich grzybów. Worykonazol, triazol o szerszym spektrum aktywności przeciwgrzybiczej, dobrej dostępności biologicznej po podaniu doustnym oraz penetracji do wnętrza gałki ocznej i umożliwiający bezpieczne stosowanie we wstrzyknięciach doszkliskowych (100 µg), jest obecnie stosowany rutynowo jako leczenie przeciwgrzybicze pierwszej linii. Istnieją rosnące obawy dotyczące oporności na leki przeciwgrzybicze.

Grzybicze zapalenie wnętrza gałki ocznej często jest leczone z użyciem różnych środków przeciwgrzybiczych, a leczenie skojarzone jest powszechne. Chociaż zwykle konieczne jest wykonanie powtarzanych wstrzyknięć doszkliskowych, ich liczba oraz odstęp czasowy nie są wystandaryzowane, lecz zależą od odpowiedzi klinicznej. Wymagane jest również ogólnoustrojowe leczenie przeciwgrzybicze. Zasadniczo zaleca się leczenie trwające 6–12 tygodni. Konieczne jest zidentyfikowanie źródła zakażenia oraz podjęcie odpowiednich kroków.

PRZYGOTOWANIE ANTYBIOTYKÓW DO WSTRZYKNIĘCIA DOSZKLISTKOWEGO

Antybiotyk	Rozmiar fiołki	Ilość początkowego rozcieńczalnika, do/z objętości	Stężenie początkowe	Porcja	Dodanie do objętości roztworu soli fizjologicznej	Stężenie końcowe	Żądana dawka
AMIKACYNA	500 mg	do 10 ml (sól fizjologiczna)	50 mg/ml	0,8 ml	9,2 ml	4 mg/ml	400 mikrogramów AMIKACYNY
METODA 2	500 mg	z użyciem butelki 50 ml (zob. na odwrocie)					
AMFOTERYCINA^a	Zob. specjalna metoda na odwrocie						5 mikrogramów AMFOTERYCINY
CEFTAZYDYM	500 mg	do 10 ml (sól fizjologiczna)	50 mg/ml	2 ml	3 ml	20 mg/ml	2000 mikrogramów CEFTAZYDYMU
METODA 2	1 gram (= 1000 mg)	5 ml (sól fizjologiczna)/butelka 50 ml (zob. na odwrocie)					
KLINDAMYCINA	300 mg/2 ml	+1 ml soli fizjologicznej to objętość 3 ml	100 mg/ml	1 ml	9 ml	10 mg/ml	1000 mikrogramów KLINDAMYCINY
GENTAMYCINA							
METODA 1	3000 mikrogramów/ ml min., użyć 2 ml	+ 1 ml soli fizjologicznej do objętości 3 ml	2000 mikrogramów/ml	0,1 ml	-----	[2000 mikrogramów/ml]	200 mikrogramów GENTAMYCINY
METODA 2	40 mg/ml (bez konserwantów)	-----	-----	0,5 ml	9,5 ml	2 mg/ml	200 mikrogramów GENTAMYCINY
MIKONAZOL	10 mg/ml ampułka 1 ml	+ 9 ml (sól fizjologiczna)	1 mg/ml	1 ml	9 ml	100 mikrogramów/ml	10 mikrogramów MIKONAZOLU
WANKOMYCINA	250 mg	10 ml (sól fizjologiczna)	25 mg/ml	2 ml	3 ml	10 mg/ml	1000 mikrogramów
METODA 2	500 mg	5 ml (sól fizjologiczna)/butelka 50 ml (zob. na odwrocie)					

(Uwaga: jeśli dostępne są produkty do wstrzykiwania DOKANAŁOWEGO zwykle nie zawierają one substancji konserwujących i są preferowane zamiast produktów z konserwantami. Należy mieć na uwadze, że stężenia tych produktów mogą być inne od stężeń produktów do podawania pozajelitowego).

ZAŁĄCZNIK II FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA (PK/PD): podstawy umożliwiające zrozumienie działania antybiotyków w obrębie gałki ocznej

SŁOWO WSTĘPNE

Zagadnienia farmakokinetyczne/farmakodynamiczne są zasadniczo słabo rozumianym i niewykorzystanym w pełni narzędziem umożliwiającym podanie skutecznej dawki antybiotyków do gałki ocznej w celu leczenia lub profilaktyki zakażenia.

W powyższych częściach niniejszych wytycznych przedstawiono wyraźnie wpływ wstrzyknięcia do komory przedniej oka poparty przez dane oraz rosnącą liczbę doniesień o rozpoczęciu stosowania wstrzyknięć do komory przedniej oka lub dodanie tej techniki do innych schematów leczenia, które skutkuje dramatycznym obniżeniem częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

W wielu przypadkach władze regulacyjne do wydania zezwolenia na leczenie kliniczne wymagają wyników z dużych badań klinicznych, często w wielu sytuacjach trzeba odwrócić kolejność. Dotychczas podstawowe zasady naukowe oraz fundamentalnej logiki regulują jak leki będą współdziałać z narządami docelowymi, takimi jak oko. Badanie tych podstaw może zaoszczędzić dużo

czasu i pieniędzy, a także utworzyć drogę do dalszych spostrzeżeń, które mogą wesprzeć naszą sprawę. Dostarczają one przesłanek naukowych.

To pole jest szeroko otwarte i zaprasza do prowadzenia obecnie tego rodzaju badań naukowych w dziedzinie okulistyki. Żyjemy w czasach, gdy większy odsetek populacji na całym świecie będzie wymagał operacji usunięcia zaćmy, a lokalne wyzwania często są odmienne od naszych. Aby umożliwić dotrzymanie kroku tej dynamicznie zmieniającej się sytuacji, naszym tokiem myślenia powinny kierować podstawowe badania naukowe.

W niniejszym załączniku omówiono kilka prostych pojęć z dziedziny farmakokinetyki/farmakodynamiki, które mamy nadzieję wzbudzą dalsze zainteresowanie i pozwolą na uzyskanie pewności dotyczącej naszych możliwości zestawienia razem realiów naukowych i dostosowanie ich do naszych potrzeb, abyśmy byli w stanie lepiej określać schematy profilaktyki pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Dołączyliśmy tę część dotyczącą zagadnień PK/PD, gdyż ten temat pozostaje słabo zrozumiany i jest obszarem niewielkiej ilości badań w dziedzinie profilaktycznej antybiotykoterapii w przypadku oka. Podstawowe zasady naukowe opisujące sposób docierania antybiotyków do tkanek i przestrzeni gałki ocznej, a także sposób wpływu stężeń antybiotyków na eliminację drobnoustrojów są podstawowym elementem tworzenia jakiegokolwiek schematu profilaktyki w przypadku operacji zaćmy.

Należy uczciwie powiedzieć, że w zasadzie w żadnych badaniach nie podjęto próby odtworzenia w warunkach laboratoryjnych rzeczywistych okoliczności klinicznych związanych z zanieczyszczeniem gałki ocznej bakteriami podczas operacji zaćmy oraz ilościowego określenia koniecznych działań w celu podania antybiotyków w tych warunkach. Z tego powodu parametry PK/PD profilaktycznej antybiotykoterapii pozostają nieokreślone. Bez wątplenia istnieje wiele zmiennych i w tej sytuacji chirurg okulistycki musi spekulować lub przypuszczać, że wybrany empirycznie schemat antybiotykoterapii okaże się skuteczny. W tym załączniku przedstawiamy badaczom tego ważnego tematu podstawowe narzędzia ułatwiające interpretację piśmiennictwa oraz prowadzenie badań naukowych.

Jedną podstawową nieprawidłową koncepcją w ostatnich latach było założenie, że przykładowo utrzymanie stężenia w cieczy wodnistej powyżej określonej wartości MIC drobnoustrojów jest celem końcowym, który będzie skutkował eliminacją bakterii. To podstawowe założenie doprowadziło wielu badaczy do mierzenia „szczytowych” stężeń antybiotyków po zastosowaniu niezliczonej liczby podawanych przedoperacyjnie kropli z antybiotykiem. To były pierwsze ważne kroki w tworzeniu podstaw zrozumienia ograniczeń różnych dróg podawania antybiotyków do gałki ocznej. Na szczęście badania naukowe w ostatnich latach poszły dalej poprzez opisanie bakteryjnych profili czasowych/eliminacji i potwierdzenie, że często czas był czynnikiem równie ważnym co stężenie antybiotyku dla likwidacji bakterii z gałki ocznej.

Farmakokinetyka (PK) to nauka opisująca w sposób matematyczny dystrybucję leków w organizmie; opisywane parametry obejmują szybkość wchłaniania, dystrybucję w tkankach, stężenia szczytowe oraz szybkość eliminacji. „Farmakodynamika” (PD) opisuje farmakologiczny wpływ tych stężeń leków na docelowy element. W przypadku profilaktyki zakażeń w obrębie gałki ocznej parametry PK/PD opisują osiągnięte stężenia leków oraz prawdopodobny wpływ, który będą wywierać na bakterie i inne drobnoustroje. Jedną z przyczyn ograniczonej ilości danych w tym temacie jest fakt, że gałka oczna nie umożliwia wielokrotnego pobierania próbek, a opracowanie dokładnych modeli zwierzących jest trudne.

W związku z tym doniesienia w literaturze dotyczące „farmakokinetyki” antybiotyków w gałce ocznej są zwykle ograniczone do prostych pojęć szczytowych stężeń antybiotyków, mierzonych w możliwych do osiągnięcia punktach czasowych. Te wyniki są łączone ze zbiorczym zrozumieniem standardowych definicji laboratoryjnych „wrażliwości” lub „oporności” drobnoustrojów, jednak te standardy laboratoryjne nie zostały dostosowane do warunków gałki ocznej. Z tego powodu istnieje wiele przypuszczeń dotyczących faktycznych zdarzeń po podaniu antybiotyków w tradycyjny sposób do gałki ocznej.

W niniejszych wytycznych omawiamy te podstawowe pojęcia z dziedziny PK/PD, gdyż mogą one dotyczyć zwalczania bakterii zanieczyszczających oko podczas operacji zaćmy. Lepsze

zrozumienie tych podstawowych zasad oraz wykorzystanie informacji o mechanizmie działania antybiotyków, uzyskanych ze źródeł spoza dziedziny okulistyki, umożliwi nam w lepszym stopniu tworzenie bardziej logicznego podejścia oraz oczekiwań w kwestii profilaktyki pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Podstawowa analiza tego materiału rzuci światło na kwestię, dlaczego wstrzyknięcie do komory przedniej oka jest preferowaną drogą podania w tym punkcie czasowym i dlaczego znaczące zmniejszenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej opisane w niniejszych wytycznych jest potwierdzone w dużej mierze przez zasady farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

ELIMINACJA BAKTERII Z UŻYCIEM STOSOWANYCH MIEJSCOWO KROPLI Z ANTYBIOTYKIEM: PORÓWNANIE WSTRZYKNĘCIA DO KOMORY PRZEDNIEJ OKA Z PRZEDOPERACYJNYM PODANIEM KROPLI DZIAŁAJĄCYCH MIEJSCOWO, ZAGADNIENIA PK/PD

Ponieważ pobieranie wielu próbek z ludzkiego oka nie jest wykonalne, a modele eksperymentalne nie spełniają naszych potrzeb, zwracamy się do kilku badań klinicznych dostępnych wraz z niepotwierdzonymi doniesieniami w piśmiennictwie. Badanie ESCRS dotyczące profilaktyki zapalenia wnętrza gałki ocznej pozostaje do dnia dzisiejszego jedynym badaniem klinicznym, w którym przebadano wartość wstrzyknięcia do komory przedniej oka w profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy i w którym uwzględniono grupy otrzymujące przed operacją krople podawane pulsacyjnie, jak również iniekcje dokomorowe.

Wyniki badania ESCRS umożliwiają porównanie względnego wpływu wstrzyknięcia do komory przedniej oka w porównaniu do kropli o działaniu miejscowym; w kolejnym badaniu autorstwa Sundelina i współpracowników (2009 r.) powtórzono schemat pulsacyjnego podawania kropli z antybiotykiem przed operacją z badania ESCRS (grupa C), a także przeprowadzono analizę stężeń w cieczy wodnistej, które mogły zostać tam osiągnięte. Skuteczność w grupie C z badania ESCRS była niższa w porównaniu ze wstrzyknięciem do komory przedniej oka, a wyniki badania autorstwa Sundelina wykazały, że osiągnięto najwyższe doniesione do tej pory stężenie w cieczy wodnistej kropli lewofloksacyny, jednak nadal były one zdecydowanie mniej skuteczne niż wstrzyknięcie do komory przedniej oka. Poniższa dyskusja umożliwi rzucenie światła na zasady popierające ustalenia z obu badań.

Przeciwbakteryjne działanie w oku jest związane ze stężeniami antybiotyków osiąganymi w miejscu docelowym, jak również czasem utrzymywania się ich skutecznych poziomów. Inne czynniki, takie jak rozmiar inokulum, wirulencja drobnoustroju, odpowiedź układu odpornościowego gospodarza oraz gojenie rany, również odgrywają rolę, jednak w tym miejscu skupimy się na sposobie podawania oraz oczekiwanych rezultatach antybiotyków stosowanych w celu profilaktyki zakażenia po operacji zaćmy.

Krople do stosowania miejscowego

Podawane profilaktycznie w okresie przedoperacyjnym krople z antybiotykami są wkraplane do filmu łzowego mając na uwadze dwa cele: a) zmniejszenia liczebności flory drobnoustrojów na przedrogówkowym filmie łzowym przed operacją oraz b) w celu umożliwienia dyfuzji podanego miejscowo antybiotyku do komory przedniej w celu zwalczania bakterii w tym miejscu.

W profilaktycznej antybiotykoterapii podczas operacji zaćmy można rozróżnić trzy różne okresy: (1) okres przed operacją (kiedy to krople podawane miejscowo mają zredukować liczebność bakterii lub całkowicie wyeliminować je z powierzchni gałki ocznej); (2) okres śródoperacyjny (w czasie którego może dojść do zanieczyszczenia na skutek samego zabiegu chirurgicznego); (3) wczesny okres pooperacyjny, w czasie którego następuje gojenie rany, stosowana jest antyseptyka powierzchniowa, a czynniki środowiskowe nadal mogą wywołać infekcję.

a) Okres przedoperacyjny

Stosowane miejscowo krople z antybiotykiem są wkraplane w stężeniach znacznie wyższych niż stosowane w standardowych procedurach laboratoryjnych, w których określa się wrażliwość lub oporność bakterii. Jednak po wkropleniu do oka te stężenia ulegają natychmiastowemu rozcieńczeniu w filmie łzowym i są szybko eliminowane przez kanaliki nosowo-łzowe.

Ponieważ stężenia wkroplonych antybiotyków są bardzo wysokie w porównaniu z częstymi wartościami MIC bakterii, zakłada się, że bakterie są zabijane na powierzchni gałki ocznej po miejscowym podaniu kropli z antybiotykiem. Jednak w tym założeniu pomijany jest ważny element czasu, gdyż działania bakterioobójcze zwykle nie są natychmiastowe, lecz wymagają pewnego czasu kontaktu leku z drobnoustrojem w celu wywarcia wpływu bakterioobójczego.

W badaniach wykazano, że może być wymagany niespodziewanie długi „czas kontaktu” w celu eliminacji nawet powszechnie występujących szczepów bakterii odpowiedzialnych za pooperacyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej.

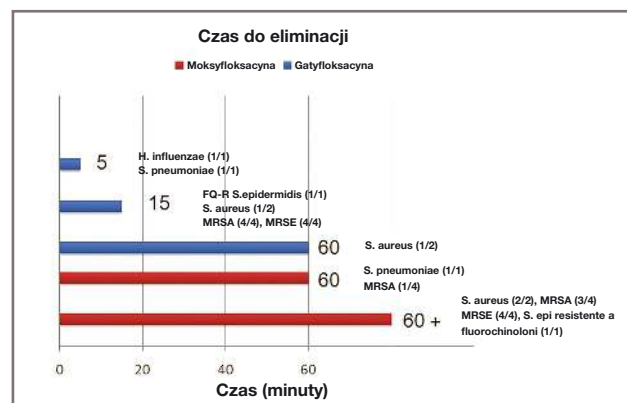
Na ryc. 1A i B przedstawiono, że nawet po narażeniu w warunkach in vitro na krople z antybiotykiem o pełnej mocy dostępnej w handlu, do zabicia drobnoustrojów konieczny był czas wynoszący co najmniej jedną godzinę [Callegan 2009 r., Hyon 2009 r.]. Produkt zawierający chlorek benzalkoniowy (BAK) w stężeniu 0,005% powodował szybszą eliminację bakterii niż produkt bez jego zawartości. (Należy mieć na uwadze, że badane stężenia były w rzeczywistości wyższe niż te osiągnięte we łzach ze względu na natychmiastowe rozcieńczenie po wkropleniu).

Te badania ujawniły zaskakujące ustalenie dotyczące czasu, a mianowicie, że czas kontaktu był kluczowym elementem w eliminacji bakterii, nawet w przypadku tak wysokich stężeń antybiotyków, które uznawano za środki „zależne od stężenia”. Te ustalenia sugerowały, że eliminacja bakterii z powierzchni gałki ocznej nie była *faktem dokonanym* nawet w przypadku

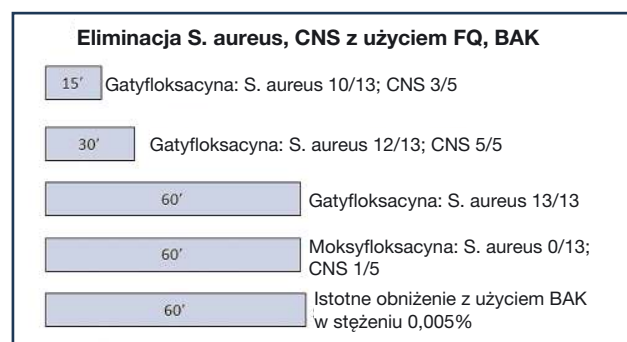
stosowania nowych kropli z fluorochinolonami. Biorąc po uwagę, że te krople zawierają stężenia antybiotyków (0,3% = 3000 µg/ml; 0,5% = 5000 µg/ml) zdecydowanie wyższe od wartości MIC szczepów bakteryjnych występujących powszechnie w obrębie gałki ocznej (często blisko 1–2 µg/ml), zdolność tych środków do „wyjaławiania” powierzchni gałki ocznej teraz wydaje się mniej pewna, a możliwość do eliminacji bakterii z wnętrza gałki ocznej (gdzie stężenia antybiotyków są zdecydowanie niższe niż we łzach) jeszcze mniej prawdopodobna.

W rzeczywistości w wielu badaniach wykazano, że mimo schematu intensywnego stosowania kropli z antybiotykiem powierzchnia gałki ocznej nie ulega widocznemu „wyjałowieniu” po zastosowaniu działających miejscowo kropli z antybiotykiem. Powidom jodny, co omówiono wcześniej, pozostaje najbardziej wiarygodną i potwierdzoną postacią przedoperacyjnej dezynfekcji powierzchni gałki ocznej (jednak nie powinien być stosowany we wnętrzu gałki ocznej z powodu toksyczności).

Ryc. 1A



Ryc. 1B



Ryc. 1A: na podstawie: Callegan i wsp. Adv Ther 2009;26:447. Bakterie zostały wystawione na działanie in vitro gatyflokscyny 0,3% lub moksyflokscyny 0,5% w postaci dostępnych w handlu kropli.

Ryc. 1B: na podstawie Hyon i wsp. J Cat Refract Surg 2009;35:1609.

Tabela 1. Zmienność między pacjentami po podaniu kropli o działaniu miejscowym

Duża zmienność między pacjentami po podaniu kropli: wartość szczytowa \pm SD, zakres (μ g/ml, gm)			
ŁZY			
Raizman i wsp., 2002 r.	lewofloksacyna	221,06	\pm 256,68
Akkan i wsp. 1997 r.	ciprofloksacyna	11,28	\pm 6,98
	norfloksacyna	13,28	\pm 8,78
Granvil i wsp. 2008 r.	besifloksacyna	610	\pm 540
CIECZ WODNISTA			
Sundelin i wsp., 2009 r.	lewofloksacyna	4,4	2,56–7,46
Koch i wsp. 2006 r.	lewofloksacyna	1,14	\pm 0,72
McCulley i wsp. 2006 r.	gatyfloksacyna	0,94	\pm 0,72
	moksyflokacyna	1,86	\pm 1,06
Lai i wsp. 2007 r.	moksyflokacyna	1,58	\pm 0,75
Stężenia odzwierciedlają pomiary przeprowadzone w różnych punktach czasowych.			

Stężenia we łzach po podaniu stosowanych miejscowo kropli z antybiotykiem

Mimo bardzo wysokiego stężenia antybiotyków wprowadzanych do łez poprzez stosowanie miejscowe kropli z antybiotykiem, kilka czynników ogranicza osiągnięcie znaczących stężeń antybiotyków we wnętrzu gałki ocznej po podaniu kropli.

Osobnicza zmienność: Pierwszym z nich jest znaczna zmienność między pacjentami w odniesieniu do odsetka podanych kropli utrzymywanych w worku spojówkowym. Tylko bardzo mała objętość płynu może zostać podana do worka spojówkowego i w nim utrzymana. Ponieważ objętość dostępnych w handlu kropli jest zdecydowanie większa od tej objętości, większość podanej kropli wylewa się z worka spojówkowego i jest tracona. Dodając do tego brak spójności w samodzielnym podawaniu kropli przez pacjenta, uzyskujemy ogólną niską skuteczność i wiarygodność kropli do stosowania miejscowego jako systemu podawania leku. Zmienność między pacjentami jest mierzona stężeniem antybiotyków we łzach po podaniu miejscowym kropli, co przedstawiono w tabeli 1, gdzie zmienność (SD, zakres) wynosi prawie 100% zmierzonych stężeń we łzach. Z tego powodu lekarz nie może mieć pewności, że dostarczona została zamierzona dawka antybiotyku podanych miejscowo w postaci kropli.

Szybka eliminacja: Drugim czynnikiem wpływającym na stężenia we łzach po miejscowym podaniu kropli jest szybkie usuwanie kropli z łez z powodu czasu obrotu łez i związanego z tym szybkiego obniżania się stężeń antybiotyków we łzach. Freidlander i współpracownicy (2006 r.) zmierzili spadek stężenia BAK we łzach po podaniu kropli z antybiotykiem zawierających 0,005% BAK (odpowiednik 50 μ g/ml BAK). Z wkroplonego stężenia 50 μ g/ml po 30 sekundach od podania we łzach pozostało jedynie 6,4 μ g/ml BAK; po 1 minucie stężenie to uległo dalszemu spadkowi do wartości 3,2 μ g/ml. Z tego powodu z wkroplonego „stężenia” 50 μ g/ml po zaledwie jednej minucie fizjologicznego obrotu we łzach pozostało tylko około 6%. Choć BAK może nie odzwierciedlać spadku stężenia we łzach każdego podanego leku (niektóre mogą odkładać się w sąsiadujących tkankach), wyniki tego badania podkreśliły ogromną stratę z łez jakiegokolwiek środka po podaniu w postaci kropli stosowanych miejscowo.

B) Okres śródoperacyjny

Stężenia antybiotyków w cieczy wodnistej po podaniu kropli stosowanych miejscowo

Zakłada się, że po podaniu miejscowym antybiotyki penetrują na drodze dyfuzji przez przedrogówkowy film łzowy i warstwy rogówki do komory przedniej. Pokazano stężenia w cieczy wodnistej po podaniu wielu różnych stosowanych miejscowo środków z pobraniem próbki cieczy wodnistej tuż przed nacięciem podczas operacji zaćmy i po zastosowaniu określonych schematów dawkowania przedoperacyjnego. W ten sposób oceniono wartość zwiększania intensywności lub zmiany schematów dawkowania przedoperacyjnego z założeniem osiągnięcia możliwie najwyższych stężeń antybiotyków w cieczy wodnistej.

Gdy tylko te zmierzone stężenia w cieczy wodnistej przekraczały powszechne wartości MIC bakterii, sugerowano „skuteczność” przeciwdrobnoustrojową. Jednak to założenie może być przedwczesne z następujących powodów:

- Prezentowane stężenia antybiotyków w cieczy wodnistej rzadko przekraczały 1–4 μ g/ml, bez względu na intensywność przedoperacyjnego schematu dawkowania (tabela 2) [Holland 2008 r., Ong-tone 2007 r., Katz 2005 r., Price 2005 r., McCulley 2006 r., Solomon 2005 r., Kim 2005 r., Hariprasad 2005 r., Sundelin 2009 r. i inni]. Z tego powodu te niskie stężenia ulegną jeszcze większemu obniżeniu na skutek tempa obrotu cieczy wodnistej (trwającego około 2 godzin), dlatego też stężenia antybiotyków, jak i czas kontaktu leku z drobnoustrojem są ograniczone, co sugeruje, że w tych okolicznościach może nie wystąpić działanie bakteriobójcze.
- Niezmiennie niskie stężenia antybiotyków mierzone w cieczy wodnistej po podaniu kropli o działaniu miejscowym również wykazują wysoki stopień zmienności między pacjentami; jest to zjawisko naturalne wynikające z wysokiej zmienności między pacjentami, obserwowanej w przypadku stężeń we łzach. Proces dyfuzji do cieczy wodnistej stabilizuje tę zmienność w pewnym stopniu, jednak zmienność szczytowych wartości w cieczy wodnistej nadal mieści się w przedziale około 50%, co wyraźnie widać w tabeli 1. Powtórnie lekarz nie może mieć pewności, że po miejscowym podaniu kropli z antybiotykiem, określone stężenia antybiotyków zostaną osiągnięte w cieczy wodnistej.
- I ostatni, chociaż nie mniej ważny, jest fakt, że bez względu na osiągnięte stężenia antybiotyków w cieczy wodnistej na skutek przedoperacyjnego podawania kropli, te poziomy ulegają obniżeniu w momencie nacięcia chirurgicznego, w związku z czym stężenia w cieczy wodnistej po zabiegu chirurgicznym, pochodzące z podania przedoperacyjnego kropli, są zasadniczo zerowe. (Udział jakiegokolwiek odkładania się antybiotyków w tkankach gałki ocznej jest minimalny do nieistotnego i nie będzie w stanie umożliwić utrzymania znaczących stężeń w cieczy wodnistej).

Podsumowując, po podaniu miejscowym kropli, prezentowane stężenia antybiotyków w cieczy wodnistej są bardzo niskie w porównaniu ze stężeniami we łzach; wykazują również wysoką zmienność między pacjentami, a ich potencjał przeciwbakteryjny jest tracony, gdyż są usuwane w momencie nacięcia chirurgicznego.

Tabela 2. Średnie stężenia fluorochinolonów w cieczy wodnistej po podaniu kropli o działaniu miejscowym

Moksyfloksacyna		Gatyfloksacyna		Lewofloksacyna
0,5%	0,3%	0,5%	1,5%	
		4,430		Sundelin 2009 r.
		1,619		Bucci 2004 r.
	0,0523		0,976	Holland 2007 r.
1,31	0,63			Solomon 2005 r.
1,18	0,48			Kim 2005 r.
1,74				Katz 2005 r.
	1,26			Price 2005 r.
2,28				Hariprasad 2005 r.
1,86				McCulley 2006 r.
2,16	0,82			Ong-Tone 2007 r.
0,9	0,3			Holland 2008 r.

C) Wczesny okres pooperacyjny

Istnieje niewielka ilość danych dotyczących tego okresu lub wyboru najlepszych środków profilaktycznych w tym momencie. Niektórzy lekarze stosują intensywne podawanie kropli z antybiotykiem we wczesnym okresie pooperacyjnym, a inni nie praktykują tej metody. Badania odnoszące się do częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej i pooperacyjnego podawania kropli z antybiotykiem przedstawiono powyżej w niniejszych wytycznych.

Po wstrzyknięciu do komory przedniej oka stężenia antybiotyków we wnętrzu gałki ocznej utrzymują się w cieczy wodnistej przez pewien czas. W badaniu przeprowadzonym przez Sundelina i współpracowników (2009 r.) odtworzono schemat intensywnego podawania kropli zastosowany w grupie C badania ESCRS, w przypadku której (jako uzupełnienie dwóch kropli podawanych przedoperacyjnie) stosowano trzy krople fluorochinolonu podawane pulsacyjnie na zakończenie operacji, w odstępach 5 minut. Ten schemat skutkowało uzyskaniem najwyższych prezentowanych do tej pory stężeń fluorochinolonów w cieczy wodnistej, jednak w grupie otrzymującej identyczny schemat leczenia w badaniu ESCRS (grupa C) odnotowano wyższą częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej niż w grupie otrzymującej cefuroksym podawany do komory przedniej (grupa B). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą jedynie krople podawane miejscowo (grupa C) i kontrolą (grupa A), chociaż w grupie D (w której wykonywano wstrzyknięcie do komory przedniej oka i podawano krople działające miejscowo) odnotowano pewne efekty dodatkowe. W niedawnym doniesieniu ze Szwecji³ nie stwierdzono korzyści wynikających z dodatkowo stosowanych przedoperacyjnie kropli do cefuroksymu podawanego do komory przedniej oka. Przedstawiono to szczegółowo wcześniej w niniejszych wytycznych (tabela 23).

Jednak ryzyko związane z operacją zaćmy sugeruje, że sama powierzchnia gałki ocznej może znaleźć się w centrum uwagi we wczesnym okresie pooperacyjnym. Lekarze muszą określić, czy stosowanie leczenia w odniesieniu do powierzchni gałki ocznej jest uzasadnione, zgodnie z powyższą dyskusją.

Następstwa farmakokinetyczne/farmakodynamiczne prezentowanych stężeń antybiotyków w cieczy wodnistej po podaniu miejscowym kropli

Ponieważ brak jest standardów laboratoryjnych odtwarzających warunki związane z podaniem kropli antybiotykowych do oka, trudno jest precyzyjnie określić wpływ na bakterie aktualnie stosowanych interwencji przeciwdrobnoustrojowych. Musimy polegać na łączeniu znanych i zrozumiałych danych naukowych pochodzących z różnych źródeł, w celu uzyskania logicznego obrazu oddziaływań w gałce ocznej. Do tych źródeł należą:

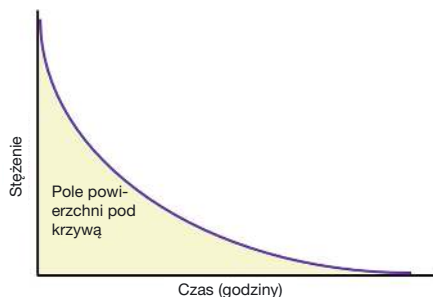
- Standardowe definicje laboratoryjne: Standardowe definicje laboratoryjne wrażliwości (czułości) lub oporności bakterii są dostępne w większości rejonów świata. Odzwierciedlają one nie tylko zaktualizowane dane dotyczące lokalnej wrażliwości bakterii, lecz również zmieniające się trendy w etiologii zakażeń w obrębie gałki ocznej.
- Dane z badań dotyczących nadzoru, takich jak Ocular TRUST (Tracking Resistance in U.S. Today — śledzenie aktualnej oporności na terenie USA), zapewniają wgląd w dane dotyczące wrażliwości bakterii *in vitro* (wartości MIC) z izolatów z gałki ocznej oraz trendów oporności bakteryjnej na antybiotyki. Lekarzy zachęca się do śledzenia na bieżąco podobnych doniesień w danym rejonie. W Europie sieć EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network — europejska sieć monitorowania oporności drobnoustrojów) wspierana przez Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control) utrzymuje bazę danych dotyczących ogólnych kierunków regionalnych oporności bakteryjnej.

Nie mniej jednak w tych doniesieniach zasadniczo wykorzystywane są standardowe definicje laboratoryjne wrażliwości lub oporności bakteryjnej, w których laboratoryjne czasy ekspozycji drobnoustroju na antybiotyk są dłuższe niż czas charakterystyczny dla warunków klinicznych w okulistyce.

- Dane farmakokinetyczne z piśmiennictwa: Parametry farmakokinetyczne opisujące profile eliminacji/czasowe bakterii
- AUC:** W piśmiennictwie znajdują się informacje dotyczące związku pomiędzy unicestwieniem bakterii a czasem trwania narażenia na antybiotyk opisane poprzez parametry farmakokinetyczne takie jak AUC (pole powierzchni pod krzywą; jak również AUC i inne). Wartość AUC określa stężenia antybiotyku w czasie (podobnie jak „roboczegodzinę”) (ryc. 2) i jest związana z eliminacją bakterii i (lub) powodzeniem klinicznym w dziedzinach innych niż okulistyka. Chociaż opublikowane dane opierają się w głównej mierze na obserwacjach antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo, oferują one wartościowe informacje dla lekarza okulisty.

Podczas analizy wpływu nowoczesnych antybiotyków, takich jak fluorochinolony (stosowanych powszechnie w leczeniu zakażeń układu oddechowego), pod kątem wartości AUC i unicestwienia bakterii stało się jasne, że współczynnik AUC/MIC (pole powierzchni AUC do bakteryjnej wartości MIC) jest ważnym czynnikiem określającym powodzenie leczenia [Wispełway 2005 r.], [Zelenitsky 2003 r.]. W wielu badaniach potwierdzono, że współczynnik AUC/MIC przekraczający wartość około 30 (w przypadku wielu bakterii Gram-dodatnich) i 100 (w przypadku bakterii Gram-ujemnych) był konieczny do eliminacji bakterii, a jeszcze wyższe wartości współczynników AUC/MIC były powiązane z uzyskaniem lepszych wyników.

Ryc. 2. Ilustracja „pola powierzchni pod krzywą”



(Stosowane jednostki: $\text{mg} \cdot \text{godz.} / \text{l} = \text{mikrogramy} \cdot \text{godz.} / \text{ml}$)

- **C_{max}/MIC:** Ten parametr opisuje aktywność przeciwdrobnoustrojową pod względem współczynnika osiąganego szczytowego stężenia (C_{max}) do bakteryjnej wartości MIC (C_{max}/MIC) i ma szczególne zastosowanie w przypadku antybiotyków uznanych za „zależne od stężenia” (np. fluorochinolonów, aminoglikozydów).

Współczynniki C_{max}/MIC ≥ 10 są przytaczane jako wskazane w przypadku fluorochinolonów [Odenholt, Cars] i są związane z lepszą eliminacją bakterii. Jednak tego współczynnika nie należy analizować niezależnie od współczynnika AUC/MIC, w przypadku którego potwierdzono w sposób wiarygodny zależność z eliminacją bakterii przez fluorochinolony.

- **T>MIC:** Ten parametr farmakokinetyczny opisuje okres (w odstępie dawkowania), w czasie którego stężenia antybiotyków pozostają powyżej bakteryjnej wartości MIC; jest związany z antybiotykami uznanymi za „zależne od czasu” (np. cefalosporyny, makrolidy). W przypadku tych antybiotyków w badaniach wykazano, że czas wynoszący około 50% odstępu dawkowania, w czasie którego stężenia antybiotyków są utrzymywane powyżej bakteryjnej wartości MIC, skutkuje optymalnymi rezultatami.

Bardziej szczegółowa dyskusja dotycząca tych parametrów wykracza poza zakres niniejszych wytycznych, gdyż w określaniu odpowiedzi na leki przeciwdrobnoustrojowe odgrywa rolę również odpowiedź układu immunologicznego gospodarza, inokulum bakteryjne, szczep bakterii, wiązanie białek i inne (nie zapominając o wpływie pojedynczej dawki w porównaniu z kilkoma dawkami antybiotyków). Należy pamiętać, że związek tych parametrów farmakokinetycznych z pomyślnymi wynikami w profilaktyce (lub leczeniu) zakażeń okulistycznych nie został określony, ponieważ modele badawcze są trudne do skonstruowania. Jednak świadomość tych podstawowych zasad PK/PD pomoże lekarzowi w dokonaniu szerokich porównań pomiędzy kroplami podawanymi miejscowo ze wstrzyknięciem do komory przedniej lub innymi drogami podania w rzeczywistych warunkach klinicznych.

Ponieważ podawanie kilku iniekcji antybiotyków do gałki ocznej nie jest brane pod uwagę i ponieważ szybkość obrotu też oraz cieczy wodnistej powoduje usuwanie antybiotyków z tych miejsc, najlepszą opcją jest maksymalizacja podawanej dawki antybiotyku, gdy to tylko możliwe, w celu eliminacji bakterii w komorze przedniej oka.

- d) Podsumowanie informacji dotyczących parametrów działania przeciwdrobnoustrojowego i PK/PD oczu

Wartość AUC i stężenia antybiotyków w cieczy wodnistej

W tabeli 3 zamieszczono kilka doniesień, w których zmierzono wartości AUC często stosowanych fluorochinolonów w cieczy wodnistej po przedoperacyjnym zastosowaniu kropli. Choć wartość AUC została opisana zaledwie dla pierwszych kilku godzin po podaniu dawki, widoczne jest, że w rzeczywistości po podaniu miejscowym kropli, nie jest możliwe osiągnięcie w cieczy wodnistej wysokich docelowych wartości współczynnika AUC/MIC (co najmniej 50–100) cytowanych w piśmiennictwie jako skuteczne i związane z pomyślnymi wynikami po ogólnoustrojowym podaniu antybiotyków.

Na ryc. 3 porównano wartości AUC w cieczy wodnistej po podaniu miejscowym kropli w porównaniu ze wstrzyknięciem do komory przedniej oka; wartość AUC po wstrzyknięciu do komory przedniej jest około 1000-krotnie wyższa niż po podaniu miejscowym kropli.

W tabeli 4 podsumowano porównanie różnych parametrów farmakokinetycznych w cieczy wodnistej po miejscowym podaniu kropli w porównaniu ze wstrzyknięciem do komory przedniej oka.

Tabela 3. Zgłaszane wartości AUC w cieczy wodnistej po podaniu kropli o działaniu miejscowym

Wartość AUC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) w cieczy wodnistej po miejscowym podaniu kropli z fluorochinolonami		
Lewofloksacyna 0–90 min	4,05	Sundelin i wsp. Acta Ophthalmologica 2009 r.
Moksyfloksacyna 0–3 godz.	4,41	Katz i wsp. Cornea 2005 r.
Moksyfloksacyna 0–2 godz.	1,2	Holland i wsp. Cornea 2008 r.
Gatyfloksacyna 0–2 godz.	0,4	

Ryc. 3. Porównanie względnych wartości AUC po wstrzyknięciu do komory przedniej, podaniu kropli

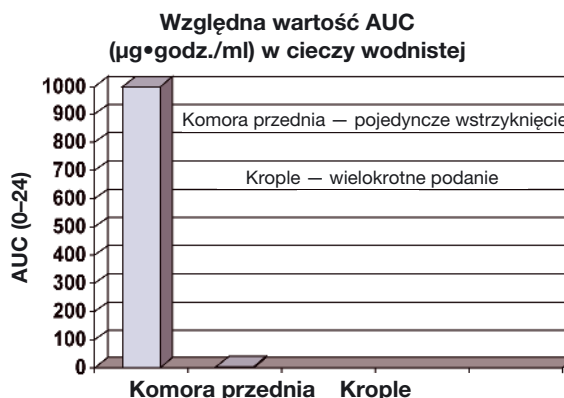


Tabela 4. Podsumowanie porównań parametrów PK w cieczy wodnistej pomiędzy kroplami i wstrzyknięciem do komory przedniej

Porównywalne stężenia w cieczy wodnistej		
	Krople (lewofloksacyna)	Do komory przedniej oka (cefuroksym)
Szczytowe stężenie w cieczy wodnistej (C _{max})	4,4 mikrogramów/ml Dawkowanie w badaniu ESCRS ^a	4000 mikrogramów/ml Badanie ESCRS ^b
Współczynnik C _{max} /MIC	35,2–0,73 (Zakres wartości MIC 0,125–6 mikrogramów/ml) ^c	125 000–1333 (Zakres wartości MIC 0,032–3 mikrogramów/ml) ^c
AUC	4 mg•godz./l ^a (t _{0–1,5 godz.})	4125 mg•godz./l (szacowany czas _{0–1,5 godz.}) ^d
Współczynnik AUC/MIC	32–0,6 ^a	688–33 000 (szacowany czas _{0–1,5 godz.}) ^d

a. Dane wg. Sundelin i wsp. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, podwójone dawkowanie w grupie C badania ESCRS.
b. Ekstrapolacja z danych badania ESCRS z 2007 r., J Cat Refract Surg 33:978, z użyciem dawki 1 mg cefuroksymu i objętości cieczy wodnistej wynoszącej 0,25 ml.
c. Wartości MIC uzyskane z badania ESCRS i pracy Seal D. i wsp. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439–50.
d. Z użyciem obliczonej, oszacowanej wartości AUC 0–1,5 godz. na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania ESCRS potwierdziły, że częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej w grupie badanej otrzymującej wstrzyknięcie do komory przedniej oka (grupa B) była niższa niż w grupie otrzymującej stosowane miejscowo krople z antybiotykiem (grupa C). Te ustalenia nabierają jeszcze większego znaczenia po uwzględnieniu faktu, że w badaniu ESCRS grupa C otrzymała podawane pulsacyjnie krople z fluorochinolonem pod koniec zabiegu (a nie tylko przed operacją), co umożliwiło bardziej bezpośrednie porównanie kropli podawanych miejscowo ze wstrzyknięciem do komory przedniej.

Porównanie wstrzyknięcia do komory przedniej ze wstrzyknięciem podspojówkowym

Oczekuje się, że wstrzyknięcie podspojówkowe spowoduje przekazanie do komory przedniej niższych stężeń antybiotyków niż podanie do komory przedniej, gdyż wstrzyknięcie podspojówkowe wymaga dyfuzji leku do komory przedniej oka. Jenkins oraz współpracownicy (1996 r.) zmierzili stężenia cefuroksymu po wstrzyknięciu podspojówkowym 125 mg cefuroksymu; średnie stężenie w cieczy wodnistej (12–24 minut po podaniu dawki) wyniosło 20,33 µg/ml. Natomiast wstrzyknięcie dokomorowe 1 mg cefuroksymu powoduje dostarczenie około 3300 µg/ml cefuroksymu do komory przedniej oka (zakładając objętość komory przedniej wynoszącą 0,3 ml) — co najmniej 100-krotnie więcej.

W jednym ośrodku opisano 3-krotne obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej po zaprzestaniu wstrzykiwania podspojówkowo 50 mg cefuroksymu na rzecz podawania 1 mg cefuroksymu do komory przedniej oka pod koniec operacji zaćmy [Yu-Wai-Man 2008 r.]. Związany dyskomfort odczuwany przez pacjenta jest dodatkową niedogodnością wstrzyknięcia podspojówkowego.

Jednak wiele ośrodków nadal korzysta z iniekcji podspojówkowego, gdyż umożliwia ono dostarczenie wyższego stężenia antybiotyku do komory przedniej niż krople. Jenkins oraz współpracownicy stwierdzili, że stosowanie miejscowe kropli z cefuroksymem w stężeniu 50 mg/ml skutkowało uzyskaniem stężeń w cieczy wodnistej mieszczących się w zakresie 0,18–2,16 µg/ml; w przeciwieństwie podspojówkowe wstrzyknięcie 25 mg cefuroksymu powodowało uzyskanie stężeń w cieczy wodnistej mieszczących się w zakresie 2,31–5,65 µg/ml.

Roztwory do irygacji

Roztwory do irygacji zapewniają przepływ antybiotyku w stałym stężeniu. Jednak te stężenia antybiotyku są zdecydowanie niższe niż stężenia uzyskiwane ze wstrzyknięcia do komory przedniej oka; nie istnieją również metody oceny ilościowej całkowitej ekspozycji na antybiotyk po irygacji. Dodatkowy czynnik czasu narażenia na antybiotyk również osłabia przydatności tych roztworów do irygacji. *Przeciwdrobnoustrojowa aktywność in vitro* wankomycyny jest obserwowana po około 3–4 godzinach, a pełna aktywność następuje po około 24 godzinach [Kowalski 1998 r., Caillon 1989 r., Gritz 1996 r., Keveline 2002 r.].

W jednym badaniu stwierdzono częstość zanieczyszczeń komory przedniej rzędu 5% w przypadku pacjentów leczonych z użyciem irygacji roztworem zawierającym wankomycynę i gentamycynę w porównaniu z częstością rzędu 12% w przypadku grupy otrzymującej placebo [Ferro 1997 r.], co sugeruje, że zanieczyszczeń komory przedniej mogą występować nadal mimo stosowania roztworów do irygacji. W niektórych doniesieniach opisano zmniejszenie częstości zakażeń po stosowaniu roztworów do irygacji [Mendivil 2001 r., Beigi 1998 r.], jednak informowano również braku wykrycia różnicy w częstości zakażeń po stosowaniu roztworów irygacyjnych zawierających wankomycynę [Feys 1997 r.]. W jednym badaniu informowano, że 90% (9/10) izolatów Gram-dodatnich pochodzących od przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej w dużym badaniu retrospektywnym było wrażliwych na cefuroksym, natomiast wszystkie (10/10) były odporne na gentamycynę, a 50% (4/8) na badane fluorochinolony. Wszystkie (3/3) izolaty Gram-ujemne były wrażliwe na cefuroksym, gentamycynę i fluorochinolony [Ness 2011 r.]. W trakcie okresu badania stosowano irygację gentamycyną i nie podawano antybiotyków do komory przedniej.

Podstawowe zasady są następujące: a) stężenia antybiotyków stosowanych w roztworach do irygacji są znacznie niższe niż we wstrzyknięciach do komory przedniej oka oraz b) nie występuje wystarczająco długi czas kontaktu leku z drobnoustrojem w przypadku roztworów do irygacji, poza samym niskim stężeniem w irygacji.

Nie powinniśmy również pomijać potencjalnej toksyczności w odniesieniu do siatkówki w przypadku obfitej irygacji niektórymi antybiotykami (w szczególności aminoglikozydami), jak również ryzyka wywołania oporności bakterii na skutek otwartej ekspozycji na antybiotyk w polu operacyjnym. Wydaje się, że nie istnieją rzeczywiste korzyści stosowania roztworów do irygacji w porównaniu z iniekcją do komory przedniej oka.

W szczególności stosowanie antybiotyków w roztworach do irygacji odradzają organizacje, takie jak Ośrodki Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Center for Disease Control, 1995 r.), Amerykańska Akademia Okulistyczna (American Academy of Ophthalmology, AAO-CDC 1999 r.), a także lekarze (May 2000 r.). Z tych kilku powodów i ze względu na brak udowodnionej przydatności antybiotyków w roztworach do irygacji nie zaleca się tej metody profilaktyki w niniejszych wytycznych.

NAJWAŻNIEJSZE POZYCJE PIŚMIENICTWA

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-Saenz 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*, w druku.

PIŚMIENICTWO

- 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, październik 1999 r.
- 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. Publikacja dostępna pod adresem: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Dostęp uzyskano 12 sierpnia 2013 r.
- 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. Publikacja dostępna pod adresem: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Dostęp uzyskano 12 sierpnia 2013 r.
- 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. Rütchel)
- 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. Publikacja dostępna pod adresem: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Dostęp uzyskano 12 sierpnia 2013 r.
- 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. *Curr 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, Angunawada 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 Ophtalmol* 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, Sheridah 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
- Karacsonji 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. *Zaprezentowano podczas XXIX kongresu 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 ceftazidime 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, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, 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 methicillin-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

Dodatkowa bibliografia na temat PK/PD

- 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 uninflamed 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.

