

# Infezioni in chirurgia oculare

## ENDOFTALMITI



Prof. Giovanni Gabutti  
Università degli Studi di Ferrara



**Università  
degli Studi  
di Ferrara**

# Infezioni e chirurgia

- La Chirurgia della cataratta rappresenta uno degli atti chirurgici più frequenti della pratica clinica oculistica ed è un intervento sicuro ed efficace
- Esiste però, se pur minimo, un rischio di complicanza infettiva: **L'ENDOFTALMITE**
- Si tratta di un'infezione ospedaliera: ovvero contratta durante la degenza ma che si manifesta generalmente o durante il ricovero o dopo la dimissione del paziente
- Circa il 90% delle endoftalmiti si sviluppa dopo la chirurgia della cataratta per il fatto che questa è la chirurgia oftalmica più praticata

# Incidenza e tipi di interventi correlati alle endoftalmiti

- Chirurgia della cataratta 0,32%
- Cheratoplastica perforante 0,13%-0,7%
- Chirurgia filtrante 0,5-1,8%
- Chirurgia ab externo del distacco di retina 0,02%-0,008%
- Vitrectomia 0,2%-0,4%
- Chirurgia dello strabismo 0,0003%
- Iniezione intravitreale 0,05%

# Definizione

- L' **ENDOFTALMITE** è un processo infiammatorio che interessa le strutture e le cavità interne dell'occhio (retina, camera vitrea e vitreo, coroide, iride, e camera anteriore).
- È una delle complicanze più gravi dell'intervento di cataratta.



*Endoftalmite acuta con ipopion*

# Classificazione

Le endoftalmiti possono essere classificate in base alla modalità di contaminazione in forme:

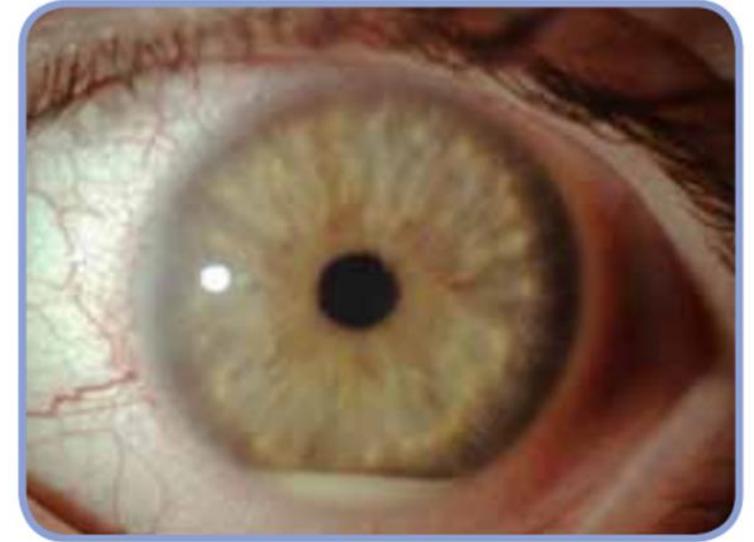


FIGURA 7. Endoftalmite cronica con ipopion ridotto, modesta iperemia.

- **ENDOGENE** (5-10%): quando l'infezione proviene direttamente da un focolaio infettivo localizzato distalmente all'occhio
- **ESOGENE** (90-95% dei casi): post-operatorie e post-traumatiche → penetrazione endoculare del patogeno causale attraverso una soluzione di continuo della parete oculare di natura traumatica, chirurgica (65-90% dei casi) o evolutiva

# Conseguenze

- La perdita della vista e la debilitazione che si verificano in un'ampia percentuale dei casi di endoftalmite post-operatoria possono essere gravi e irreversibili.
- La gravità e il decorso clinico dell'endoftalmite post-operatoria sono correlati alla virulenza e all'inoculo dei batteri infettivi, così come al momento della diagnosi e allo stato immunologico del paziente.

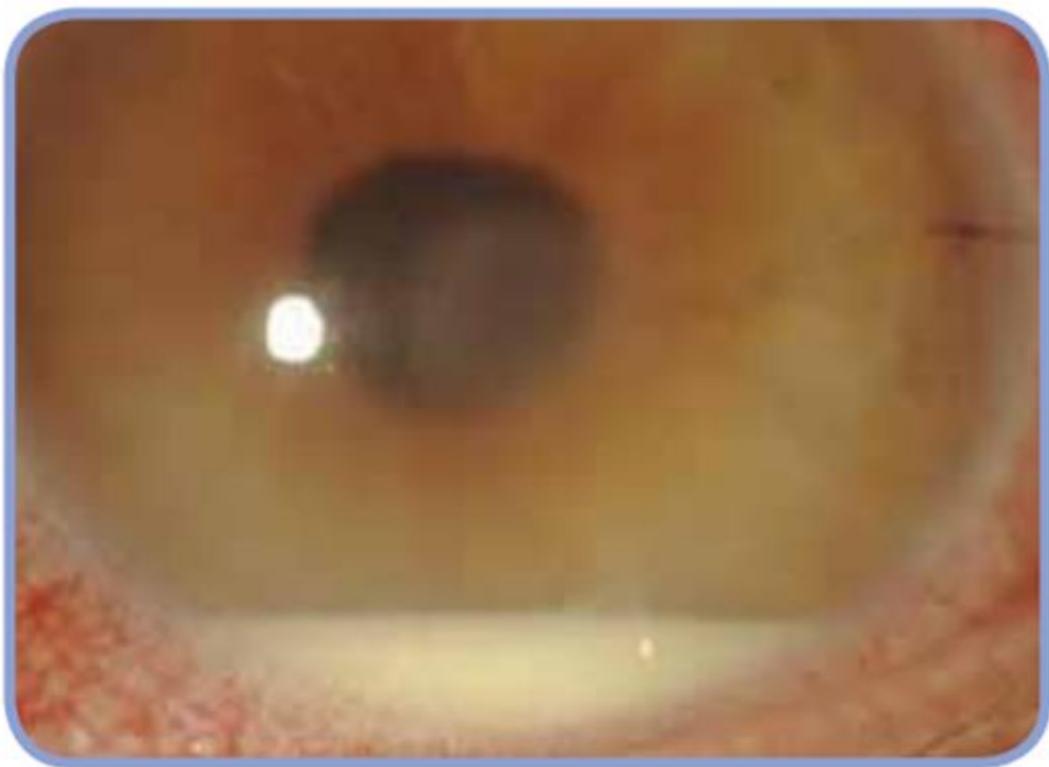
Grave danno visivo → 30%

Cecità → 28%

Distacco di retina → 8-10%

# Endoftalmite post-operatoria

- **Forma acuta immediata (o fulminante):** si manifesta entro 2-4 giorni dalla procedura chirurgica.
- **Forma acuta (ritardata):** si manifesta dopo 5-7 giorni dall'intervento.
- **Forma cronica:** si presenta non prima di 1 mese dallo stesso.



**FIGURA 1.** Endoftalmite acuta caratterizzata da ipopion  $>1.5$  mm, edema corneale e marcata iperemia limbare.



**FIGURA 6.** Endoftalmite cronica, manifestazione a 2 mesi dall'intervento, con ipopion  $>1$  mm, modesta iperemia della congiuntiva, ridotta sofferenza corneale.

# Endoftalmite post-operatoria

- L'endoftalmite riconosce in genere una **eziologia infettiva batterica** (60-90%)
- La maggior parte (94%) sono causate da cocchi Gram+ (Staphilococcus aureus, St. epidermidis)
- 6% da Gram- (pseudomonas aeruginosa)
- Le restanti da miceti (candida) e forme polimicrobiche
- I virus (herpes zoster, simplex, citomegalovirus), e i protozoi, pare siano responsabili di endoftalmiti in pz. immunodepressi o defedati.

# Eziologia

BATTERI 90%, MICETI, VIRUS, PROTOZOI, PARASSITI

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

# Problema MRSA

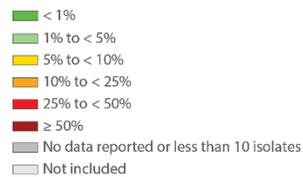
- MRSA → ceppo di Stafilococco aureo resistente alla meticillina, alla oxacillina, alla nafcillina, all'imipenem e alle cefalosporine. Gli MRSA non presentano, virulenza maggiore rispetto agli altri Stafilococchi, ma la loro diffusione in **ambito ospedaliero** rappresenta un **serio problema** relativamente agli interventi terapeutici.
- Serbatoio: In strutture sanitarie pazienti colonizzati o infetti.
- **PAZIENTI A RISCHIO:** sottoposti a procedure diagnostiche e terapeutiche ripetute ed invasive, o sottoposti a interventi chirurgici complessi, di lunga durata o altamente demolitivi.

# MRSA e endoftalmiti

- Responsabili del:
  - 18% dei casi colturo-positivi di endoftalmiti post-cataratta
  - 41% dei casi di endoftalmite da Stafilococco Aureo
- Opportuno ottenere colture microbiche nei casi di infezione della superficie oculare resistenti al trattamento di prima battuta
- La questione della potenziale infezione da MRSA sta ricevendo sempre più attenzione, in quanto questi ceppi stanno aumentando nell'ambito delle endoftalmiti

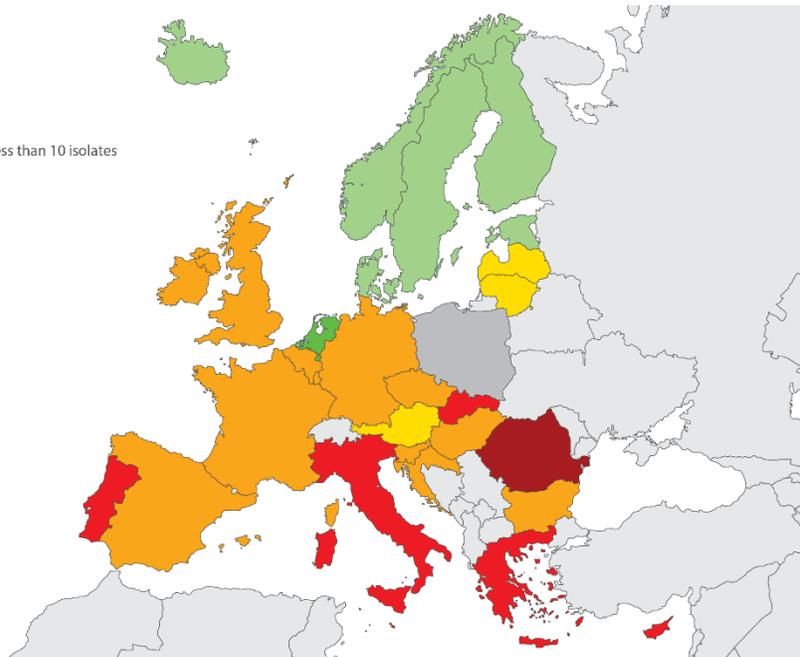
# MRSA

*Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2014



Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Source: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Stockholm: ECDC, 2015  
© European Centre for Disease Prevention and Control, 2015



Nel 2010, Major et al, negli USA, hanno segnalato la rilevazione di MRSA nel 41% dei 32 casi di endoftalmite causata da *Staphylococcus aureus* dopo interventi chirurgici oftalmici di vario tipo. Meno del 50% erano sensibili ai fluorochinoloni di 4° generazione.

L'incidenza osservata di MRSA nelle infezioni oculari varia a seconda delle regioni geografiche e un certo numero di report recenti indica percentuali relativamente alte in campioni congiuntivali.

La mappa illustra le percentuali dei casi isolati di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente individuati nei Paesi europei partecipanti.

# Contrastare l'infezione da MRSA

- Necessità di **test relativi alla sensibilità locale** e comprensione dei principi farmacocinetici/farmacodinamici relativi all'eradicazione batterica
- In Europa le misure per contrastare l'infezione da MRSA possono comprendere lo **screening** dei pazienti a rischio, come i pazienti ospedalizzati o cronici
- L'attuale farmaco di scelta per il trattamento delle infezioni da MRSA è la **vancomicina**, anche se il suo impiego profilattico è sconsigliato in quanto dovrebbe essere riservata al trattamento
- Tuttavia nel caso di pazienti noti per essere portatori di MRSA, e da sottoporre a intervento di cataratta, la vancomicina intracamerale, che è usata in alcuni centri, sembra essere giustificata

REVIEW ARTICLE

## ***Staphylococcus aureus* and its Bearing on Ophthalmic Disease**

Ama Sadaka, MD<sup>1,2</sup>, Marlene L. Durand, MD<sup>2,3</sup>, Robert Sisk, MD<sup>1</sup>, and Michael S. Gilmore, PhD<sup>2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Cincinnati Eye Institute, University of Cincinnati College of Medicine, Department of Ophthalmology, Cincinnati, Ohio, USA, <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, Massachusetts, USA, <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA, <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, and <sup>5</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

- Ridotta sensibilità agli antibiotici glicopeptidici come la vancomicina.
- Aumento della resistenza di *S. aureus* ai fluorochinoloni di nuova e vecchia generazione che sono comunemente usati per la profilassi dopo iniezioni intravitreali e interventi chirurgici intraoculari.

**«Nuovi approcci per la prevenzione e il trattamento delle infezioni da S. aureus sono stati testati in contesti sperimentali e utilizzati per il trattamento in altri siti anatomici.»**

- Daptomicina: agente lipoglicopeptidico battericida
- Wall teichoic acids (WTAs): componenti polimerici della parete cellulare di S. aureus, essenziali per l'espressione della virulenza in l'endoftalmite → gli inibitori possono essere utili dal punto di vista terapeutico

L'endoftalmite da MRSA rimane una delle principali minacce alla vista rendendo fondamentale la diagnosi precoce e il trattamento.

Con l'aumento del numero di procedure penetranti nella pratica oftalmologica e il parallelo aumento della resistenza agli antibiotici, la profilassi e la consapevolezza dei profili di resistenza antimicrobica rimangono cruciali e l'identificazione di nuovi antimicrobici è essenziale.

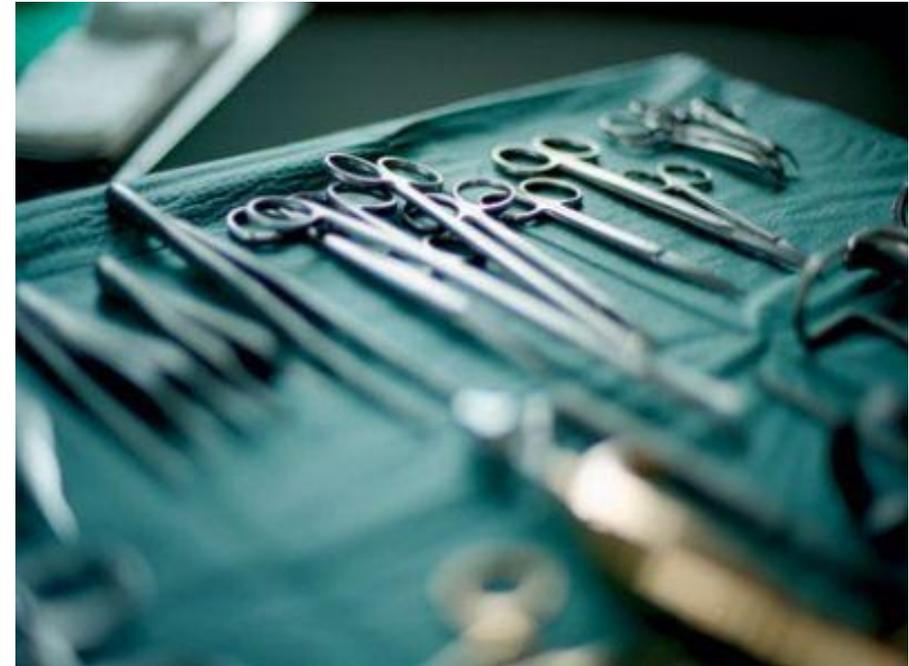
# Fattori di rischio

- **Le mani del paziente** sia durante le manovre di automedicazione sia quando toccano l'occhio nell'immediato post operatorio con mani non pulite
- Le soluzioni e **medicazioni** per uso intraoculare o superficiale
- Alcuni **materiali** delle IOL ed alcune sostanze viscoelastiche (idrossipropilmetilcellulosa, sodio ialuronato)



# Fattori di rischio

- Sostanze e strumenti chirurgici utilizzati prima, durante e dopo l'intervento sono una fonte di infezione
- I materiali medico-chirurgici
- Le superfici ambientali
- I sistemi di climatizzazione
- La lungodegenza



# Fattori di rischio

- **Anomalie degli annessi e della superficie oculare:** entropion, ectropion, blefarite, congiuntivite, canaliculite, ostruzione delle vie lacrimali, uso di lenti a contatto, uso di protesi oculare nell'occhio controlaterale.
- **I soggetti più a rischio sono:** quelli che hanno già avuto infezioni oculari, i soggetti immunodepressi (diabete, dialisi, terapia immunosoppressiva, terapia prolungata con antibiotici a largo spettro, processi infettivi in atto, chemioterapia, AIDS, epatopatie croniche, trapianto, linfomi..) ed i soggetti di età avanzata (>80 anni).

# Sintomi

La maggior parte dei pazienti sviluppa endoftalmite postoperatoria acuta entro 1-2 settimane dopo l'intervento, con segni e sintomi di infiammazione intraoculare a progressione rapida, la cronica non prima di 1 mese.

**Comparsa di sintomi generali:** cefalea, febbre, vomito e prostrazione fisica

**Sintomi locali:**

- Diminuzione dell'acuità visiva
- Dolore oculare
- Edema palpebrale
- Ipopion
- Rossore
- Fotofobia

# Diagnosi

Sintomatologica

Indagini strumentali

Indagini di laboratorio

# Terapia

Terapia antibiotica topica e/o sistemica

Iniezioni intravitreali di antibiotico

Vitrectomia

# Prevenzione

*La prevenzione e l'eliminazione dell'endoftalmite post-operatoria sono un obiettivo costante di ogni chirurgo oftalmico.*

*«Linee guida ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) per la prevenzione e il trattamento dell'endoftalmite secondaria a intervento di cataratta, 2013»*

# Premessa microbiologica

- La congiuntiva nel suo insieme (bulbare, tarsale e fornice) è una mucosa non sterile e popolata da batteri saprofiti → cocchi gram +
- Sono inoltre reperibili alcune specie gram - → pazienti diabetici
- Il margine palpebrale presenta invece una popolazione batterica più variegata → gram+, gram-

# Premessa farmacologica

- **Somministrazione sistemica:** L'ambiente intraoculare è un distretto "confinato" e "protetto" in cui i farmaci antibiotici non sono in grado di penetrare.
- **Somministrazione topica:** Anche qualora penetrino all'interno della Camera Anteriore non raggiungono concentrazioni efficaci ad impedire o bloccare la riproduzione batterica.

**Prevenzione della sterilità dell'ambiente intraoculare:**

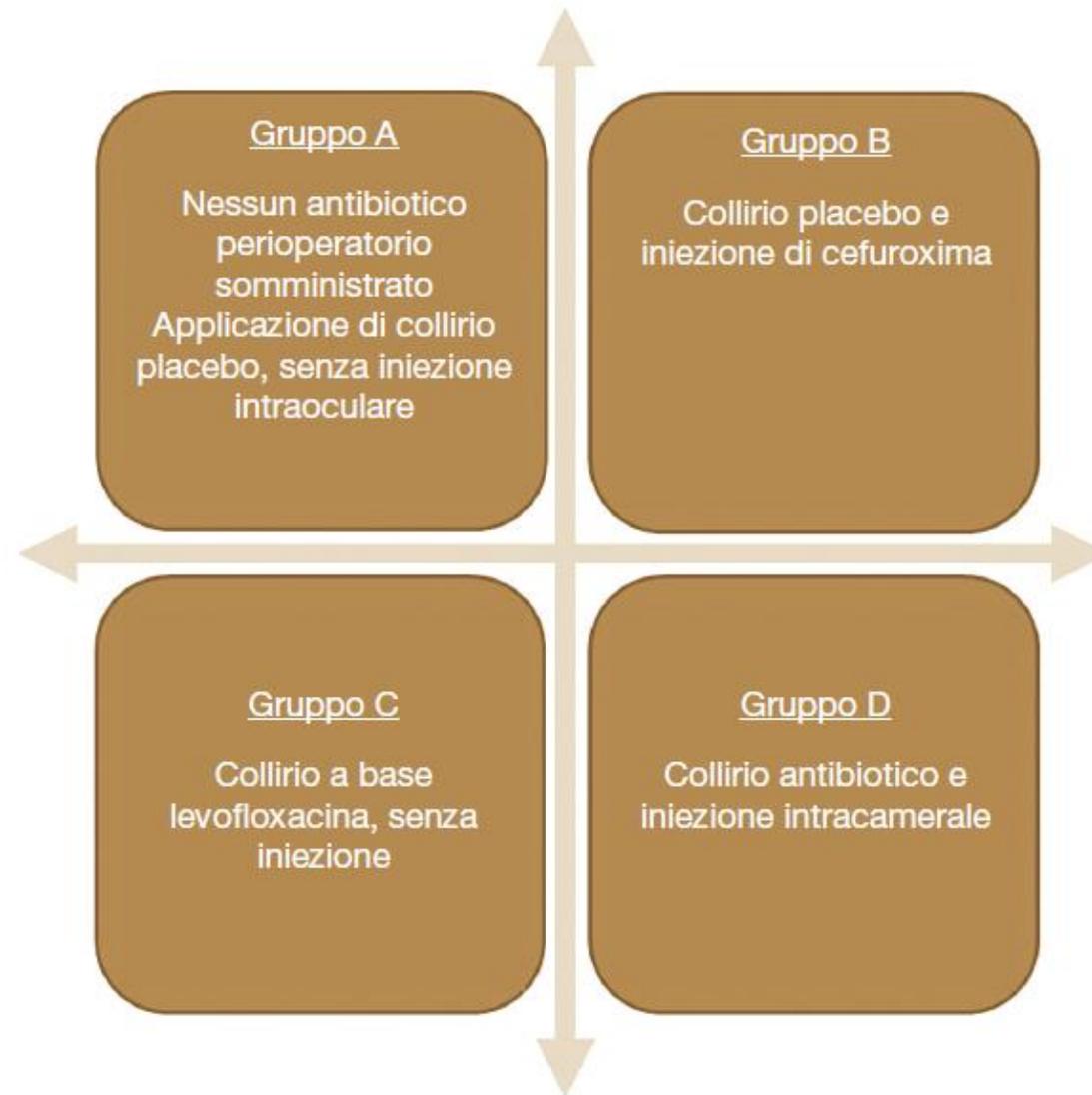
- Impedimento dell'ingresso dei batteri presenti nell'ambiente circostante
- Iniezione intracamerale dell'antibiotico

# Studio ESCRS sulla profilassi dell'endoftalmite secondaria a intervento di cataratta

- Lo studio è stato elaborato per rispondere a una domanda fondamentale: gli antibiotici perioperatori prevengono l'endoftalmite e, se sì, come dovrebbero essere somministrati (per via intracamerale o topica)?
- Si sono analizzati i tassi di endoftalmite in 4 gruppi di studio in cui si valutavano gli effetti di 4 diversi regimi profilattici perioperatori.
- Analizzati 16.000 pazienti in 23 centri medici, distribuiti in 9 Paesi europei

- Effetti di un'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento, comparando i tassi di endoftalmite postoperatoria con altri gruppi di studio che prevedevano l'uso di colliri antibiotici e controlli.

Tabella 10. Disegno fattoriale 2x2 dello studio ESCRS



- Lo studio ESCRS ha rilevato che il rischio di endoftalmite postoperatoria è risultato significativamente ridotto (di circa 5 volte) grazie all'iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento chirurgico ( $p=0,001$  per l'endoftalmite presunta;  $p=0,005$  per l'endoftalmite accertata).

Tabella 11. Incidenza dell'endoftalmite nei gruppi sperimentali dello studio ESCRS<sup>1</sup>

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

Il tasso d'incidenza minore è stato osservato nel GRUPPO D, trattato sia con cefuroxima intracamerale sia con levofloxacina topica perioperatoria

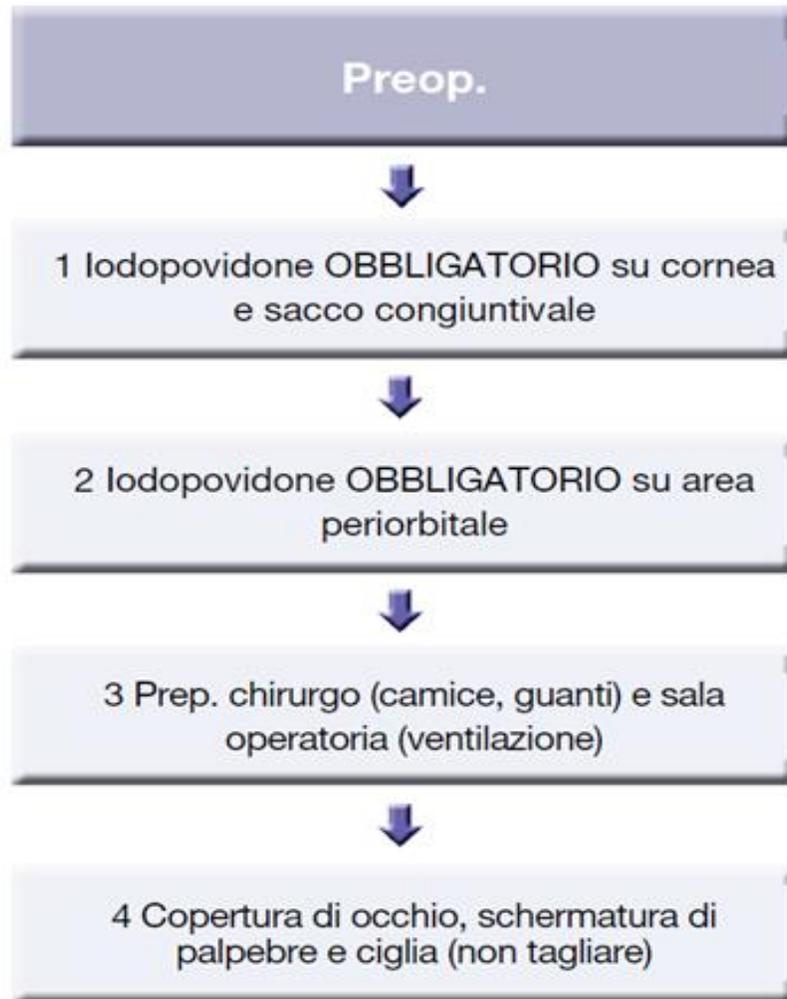
# Utilizzo della cefuroxima intracamerale come profilassi dell'endoftalmite postoperatoria

- Diversi Paesi hanno riportato benefici grazie alla cefuroxima intracamerale utilizzata come profilassi di routine durante gli interventi di cataratta. Infatti si nota una drastica riduzione dei tassi di endoftalmite dopo l'introduzione di questa pratica.
- Le linee guida pratiche, pubblicate nel 2011 dall'*American Academy of Ophthalmology*, affermano che "solo gli antibiotici intracamerale al termine dell'intervento possono garantire livelli antibiotici oltre la soglia per un periodo di tempo prolungato". (AAO)

# Pre-operatorio

- Evidenziare i fattori di rischio locali o sistemici nella cartella clinica
- Sospendere l'uso delle lenti a contatto, o della protesi oculare, prima dell'intervento.
- Nei soggetti in terapia immunosoppressiva è opportuno valutare insieme all'immunologo la durata dell'eventuale sospensione della terapia.
- Recenti report sottolineano non solo la mancanza di un chiaro beneficio da parte dei colliri antibiotici somministrati in sede preoperatoria, ma anche la possibile induzione di una resistenza batterica e l'impossibilità di un'eradicazione totale dei batteri dalla superficie oculare.

Tabella 15. Riepilogo delle procedure antisettiche preoperatorie fondamentali



# Iodopovidone

- Soluzione al 5-10% per deterzione cute palpebrale e perioculare
- Soluzione al 5% nel sacco congiuntivale per 2 minuti

IODOPOVIDONE rilascia iodio libero che ossida i microorganismi

Il meccanismo di ossidazione richiede tempo

Disinfezione con IODOPOVIDONE al 5-10% della cute perioculare prima dell'anestesia peribulbare



Instillazione di IODOPOVIDONE al 5% nel fornice congiuntivale e lasciare agire per 2 minuti prima di iniziare l'intervento



## Preparazione del chirurgo e della sala



## Copertura occhi e schermatura ciglia



# Intra-operatorio

- La sala operatoria deve essere dotata di sistemi di controllo della qualità standardizzati con percorsi sporco/pulito differenziati per tutto il personale e le attrezzature o materiali.
- L'impiego di "custom pack" precostituiti contenenti il materiale d'uso evita o riduce al minimo l'intervento del personale di sala e contribuisce a mantenere l'ambiente sterile.
- Sistemi di ventilazione: devono essere provvisti di filtri adeguati (HEPA) e devono essere sottoposti a manutenzione regolare
- Strumenti → sterilizzazione e uso singolo e cambio tubi d'infusione tra un intervento ed un altro



# Post-operatorio

- Somministrazione, a termine dell'atto chirurgico, dell'antibiotico (Beta-lattamici – Cefuroxima) direttamente in camera anteriore → **La profilassi con iniezione intracamerale di 1 mg di cefuroxima alla fine dell'intervento può ridurre di parecchie volte i tassi di endoftalmite postoperatoria.**
- Dati recenti (Moss et.al, 2009; He et.al, 2009) indicano che i colliri antibiotici postoperatori non offrono alcun beneficio aggiuntivo rispetto all'iniezione di cefuroxima intracamerale per quanto riguarda il controllo dell'endoftalmite postoperatoria.
- Necessità di visita oculistica di controllo entro 72 ore dalla procedura chirurgica (la comparsa di eventuali complicanze infettive deve essere segnalata).

# Cefuroxima

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

# Altri antibiotici

- L'uso di altri antibiotici mediante iniezione intracamerale è descritto nella letteratura, ma in molti casi esistono alcuni svantaggi.
- La vancomicina è altamente efficace contro i batteri Gram+, ma sostanzialmente inefficace contro i batteri Gram-. Questo importante antibiotico dovrebbe essere riservato ai ceppi Gram+ resistenti, come l'MRSA, e non usato in modo casuale o per una profilassi ad ampio spettro, anche se il suo impiego per via intracamerale è giustificato nei portatori di MRSA che devono essere sottoposti a intervento di cataratta.
- Talvolta, in caso di specifica necessità, si ricorre alla terapia combinata.

# Conclusioni

## **ENDOFTALMITE**

- Alto rischio di perdita funzionale e anatomica
- Alti costi di gestione

## **LA CHIRURGIA OFTALMICA RICHIEDE**

- Estrema perizia ed esperienza dell'equipe chirurgica
- Adozione di tutti i principi di sicurezza e sterilità degli ambienti, strumenti, accessori
- Impiego di adeguata profilassi farmacologica
- Diagnosi e terapia precoci (iniezione intravitreale)
- Aggiornamento nella scelta dei presidi medico-chirurgici



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**