

Istituto Clinico Sant' Ambrogio - Milano
Responsabile: Dott. S. Accetta

QUALE PROFILASSI IN CHIRURGIA OFTALMICA

Dott. S. Accetta

Dott. A. Gariazzo, Dott. L. Marchi

Congresso SOL - Brescia 15-16 Dicembre 2006

PREVENZIONE PRIMARIA

“Insieme di interventi, attività ed opere che tendono, attraverso il potenziamento dei fattori utili alla salute o l’allontanamento e la correzione dei fattori causali delle malattie, al conseguimento di uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale dei singoli e della collettività’ o quanto meno ad evitare l’insorgenza di condizioni morbose”

PREVENZIONE PRIMARIA

- Potenziamento dei fattori utili alla salute (I livello)= potenziamento dei poteri di difesa dell'individuo nei confronti delle infezioni (vaccinazioni, sieri immuni, farmaci)
- Allontanamento e/o correzione dei fattori causali e/o di rischio delle malattie (II livello)= sterilizzazione, disinfezione, asepsi, antisepsi, tecnica chirurgica
- Selezione e trattamento degli stati e condizioni di rischio preoperatorie (III livello)= diabete, stati di immunocompromissione (trapiantati d'organo, neoplastici, AIDS, pz in trp steroidea prolungata, dializzati), terapia antibiotica generale prolungata, fattori di rischio locali

I° LIVELLO DI PREVENZIONE
PROFILASSI CON ANTIBIOTICI

- Pre-operatoria
- Intra-operatoria
- Post-operatoria

ANTIBIOTICI TOPICI PRE-OPERATORI: EFFICACIA

- Riduzione della presenza di potenziali patogeni nel sacco congiuntivale dopo 2 giorni di somministrazione (Burns RP, 1972; Debnath SC, 1985)
- Riduzione della prevalenza di endoftalmiti in una serie di 20.000 occhi (da 0,75% a 0,08%) (Shapiro M, 1982)
- La somministrazione di fluorochinoloni per 3 giorni consente di avvicinare i livelli MIC90 in C.A. per il 75% degli agenti responsabili delle endoftalmiti
- Secondo un'analisi evidence-based (Ciulla TA, Ophthalmology 2002) il livello di evidenza che giustifica la pratica è molto basso
- ESCRS: l'uso degli antibiotici preoperatori topici si associa ad una riduzione delle endoftalmiti ma in modo non statisticamente significativo !!

ANTIBIOTICI TOPICI PRE-OPERATORI: DIFFUSIONE

In letteratura è riportato l'utilizzo della terapia antibiotica topica preoperatoria in percentuale variabile dal 10 all' 80% !!

ANTIBIOTICI TOPICI PRE-OPERATORI: SVANTAGGI

- Possibile induzione di reazioni allergiche (colliri monodose)
- Sviluppo di ceppi resistenti quindi:
 - periodo breve di 1-2 gg di profilassi per ridurre la possibilità' di sostituzione della flora batterica con Gram negativi ed opportunisti patogeni
 - alti dosaggi di antibiotico per ottenere effetto battericida e non batteriostatico e quindi per evitare possibili mutazioni

ANTIBIOTICI TOPICI PRE-OPERATORI: SCELTA DELL'ANTIBIOTICO

- Ampia efficacia nei confronti degli agenti patogeni più frequenti (Gram + e Gram -)
- Assenza di tossicità locale e sistemica

Nessun antibiotico possiede tutte queste caratteristiche, tuttavia i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi sono i farmaci generalmente più utilizzati:

- per la loro attività ad ampio spettro nei confronti di Gram+ e Gram-
- per la potente proprietà battericida
- per la capacità di raggiungere livelli terapeutici in CA (solo per i fluorochinoloni)
- per la loro buona tollerabilità

Sono in aumento le segnalazioni di resistenze batteriche

FLUOROCHINOLONI

- Seconda generazione
 - OFLOXACINA 0,3%
 - NORFLOXACINA (anche monodose)
 - CIPROFLOXACINA
- Terza generazione
 - LEVOFLOXACINA
- Quarta generazione (non disponibili in Italia)
 - AMOXIFLOXACINA (Vigamox Alcon, monodose)
 - GATIFLOXACINA (Allergan)
- Levofloxacinina 0,5% ha dimostrato, grazie all'elevata solubilità, di avere una concentrazione corneale e nell'umor acqueo 4 volte maggiore rispetto agli altri fluorochinoloni ed un'efficacia maggiore in età pediatrica

FLUOROCHINOLONICI DI IV GENERAZIONE

- La II° e III° generazione dei fluorochinoloni inibiscono selettivamente l'enzima DNA girasi nei Gram - e l'enzima topoisomerasi IV nei Gram + mentre quelli di IV° generazione inibiscono entrambi questi enzimi sia nei Gram+ che nei Gram-: teoricamente meno resistenze perché dovrebbe verificarsi una spontanea mutazione di entrambi questi enzimi !
- Incremento spettro di azione verso Gram +/- , micobatteri atipici e pseudomonas
- Essendo molto solubili hanno una migliore penetrazione oculare e non precipitano in cristalli nella cornea (MIC90 più basse)
- Anche monodose

FLUOROCHINOLONICI DI IV GENERAZIONE

- Recenti lavori (Brett Am J Ophth Nov 2006) hanno dimostrato in vitro un tasso elevatissimo di resistenza (dal 71 al 94%) dello stafilococco aureus oculare meticillino resistente a tutte le generazioni di fluorochinolonici (anche alla quarta !!) mentre è ancora riconosciuta l' elevata efficacia di vancomicina e gentamicina verso questo agente patogeno (resistenza 0-3%).
- Microrganismi Gram + , come lo stafilococco coagulasi negativo frequentemente coinvolti nelle endoftalmiti, sono spesso risultati in vivo resistenti a tutti i tipi di fluorochinolonici, compresi quelli di quarta generazione (Vincent Am J Ophthalmol 2006).

FLUOROCHINOLONICI

- Non efficaci sui Gram + come lo Staphilococcus aureus meticillino resistente e lo Staphilococcus epidermidis (verso i quali sono efficaci la netilmicina, la vancomicina e la gentamicina)

NETILMICINA

- Aminoglicoside semisintetico di terza generazione ha:
 - ampio spettro di azione
 - disponibile monodose
 - penetra meno dei fluorochinolonici in CA essendo idrofilo !!

ANTIBIOTICI PRE-OPERATORI PER VIA GENERALE

Solo l' 1% dell'antibiotico dato per via sistemica arriva a livello oculare !!!

Indicazione solo in casi selezionati (in cui vi è rottura della barriera emato-retinica):

- Esiti di recenti traumi perforanti
- Chirurgia in pazienti con fattori di rischio (diabete)
- Chirurgia su un occhio già operato

Motivi medico legali !!!!

ANTIBIOTICI INTRACAMERULARI (nel liquido d'infusione)

- Efficacia non provata statisticamente (Montan PG, 2002)
- I farmaci più utilizzati sono aminoglicosidi e cefalosporine (Gentamicina, Vancomicina) che non andrebbero utilizzati per la profilassi di routine in quanto farmaci di “riserva”
- Svantaggi:
 - Insorgenza di numerose resistenze
 - Scarso effetto terapeutico (un'esposizione inferiore a due ore non consente l'ottenimento della MIC90 nei confronti della maggior parte dei patogeni; Ferro JF, 1997; Forster RK, 1994)
 - Costo elevato dell'uso routinario
 - Possibilità di errori umani nella preparazione della soluzione (diluizione, sterilità)

ANTIBIOTICI INTRACAMERULARI (a fine intervento)

- Nella chirurgia della cataratta l'utilizzo routinario a fine intervento di 1mg di CEFUROXIMA in 0,1ml sol.salina (cefalosporina di 2° generazione) riduce di 5 volte l'incidenza di endoftalmiti soprattutto da streptococchi (meno di 5 casi su 10000 interventi – studio ESCRS)
- *Cefuroxima* non efficace nei confronti di *stafilococchi* e *streptococchi meticillino-resistenti* e di *Pseudomonas*
- Trattamento off-label
- Possibili errori di diluizione (sindrome tossica sul segmento anteriore) e di sterilità nel corso della preparazione (sensibilizzare Ditte Farmaceutiche)

INIEZIONE SOTTOCONGIUNTIVALE DI ANTIBIOTICI

- Studi clinici hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza dell'endoftalmiti ma non statisticamente significativa (Schimtz S, 1999; Lehmann OJ, 1997)
- Risultati controversi dall'utilizzo di gentamicina (tossica per la macula e non attiva su *Streptococco*, *clamidie* e *anaerobi*) e cefazolina
- Utilizzo di 125mg di *Cefuroxima* s.c. non permette di raggiungere una concentrazione adeguata in camera anteriore (20 µg/ml vs 3000 µg/ml ottenibili con l'iniezione intracamerulare)

ANTIBIOTICI TOPICI POST-OPERATORI

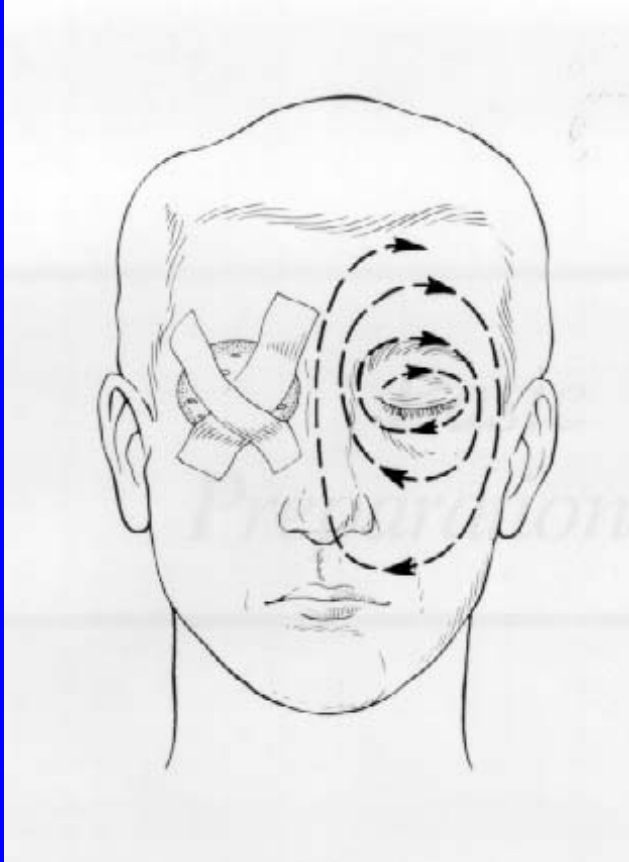
- Razionale:
 - riduzione della contaminazione batterica sulla superficie oculare
 - raggiungimento di livelli al di sopra della MIC90 in camera anteriore
- Diffusione: 98% dei chirurghi (ASCRS, UK)
- Utilizzo di *fluorochinolonici* o *cloramfenicolo* 4 volte al giorno per una settimana associati a Fans o steroidi
- Le associazioni fisse migliorano la compliance, le monodosi riducono le contaminazioni del prodotto e gli effetti collaterali da conservanti
- ESCRS: l'uso di antibiotici topici post intervento è raccomandato ma non ne è provata scientificamente la sua efficacia

II° LIVELLO DI PREVENZIONE

ANTISEPSI

- La flora batterica congiuntivale e' la prima causa di endoftalmite: importanza dell'effetto battericida del povidone-iodine (PI) sulla superficie oculare (Zamora JL, 1986)
- L'uso pre-operatorio routinario di PI ha ridotto la prevalenza di E dallo 0,24% allo 0,06% su 4000 pazienti (Speaker MG, 1991)
- L'antisepsi con PI ha un elevato livello di raccomandazione secondo la medicina evidence-based (Ciulla TA, 2002)
- Utilizzo di Clorexidina se PI controindicato (allergia allo iodio o ipertiroidismo): attenzione alla tossicità sull'epitelio corneale degli antisettici alcolici per la cute

ANTISEPSI: TECNICA



Impregnare una garza sterile con iodopovidone al 10% e detergere la regione periorbitale iniziando da ciglia e margini palpebrali, quindi allargarsi alla cute circostante (per 3 volte), poi posizionare il blefarostato e irrigare per 2 minuti cornea, congiuntiva e fornici con Iodopovidone al 5%, infine risciacquare delicatamente il fornice con BSS (attenzione alla tossicità epiteliale ed endoteliale dello iodopovidone): instillare una goccia di PI 5% nel fornice anche a fine intervento.

ASEPSI

- Rispetto di regole concernenti i locali di S.O. ed il comportamento del personale afferente (segnatempo 10' nella washing room)
- Eventuale tricotomia per mantenere le ciglia al di fuori del campo operatorio o meglio accurata copertura del margine palpebrale con telo adesivo
- Utilizzo di materiale chirurgico monouso (differenza statisticamente significativa sull'incidenza di endoftamiti- Adams 1994)

TECNICA CHIRURGICA: fattori di rischio

- Chirurgia prolungata (oltre 60 minuti)
- Nell'intervento di cataratta:
 - Taglio in cornea chiara: 65% di probabilita' di endoftalmite in piu' rispetto al tunnel sclero-corneale (Cooper 2003, Schimtz 1999)
 - Tunnel temporale aumenta di 5 volte l'incidenza di endoftalmite rispetto al tunnel superiore (Nagaki 2003)
 - Sutureless maggior incidenza di endoftalmite per possibili microdiastasi della ferita e per possibile meccanismo a valvola (Stonechipper 1991)

TECNICA CHIRURGICA: fattori di rischio

- Rottura della capsula posteriore con perdita di vitreo aumenta di 14 volte il rischio di endoftalmite (passaggio batteri in camera vitrea)
- Impianto di IOL in silicone (incidenza endoftalmite 3 volte > rispetto uso di IOL in acrilico; evidenza statisticamente significativa – 24 Congresso ESCRS Londra 9/2006)
- Suture non infossate, diastasi accessi operatori, incarceramento vitreo negli accessi, rimozione suture
- Manovre di preparazione e tecnica di impianto della IOL (meglio lenti iniettabili- Mayer 2003- e ancor meglio se pre-caricate): evitare contatto tra IOL e cornea, congiuntiva, cute, ciglia

III° LIVELLO DI PREVENZIONE

RISOLUZIONE PRE-OPERATORIA DEI FATTORI DI RISCHIO

- **Fattori di rischio generali**
 - attendere la risoluzione di stati di immunocompromissione temporanea (chemioterapia)
 - ricerca del compenso glico-metabolico pre operatorio nel diabetico (il 14-21% delle endoftalmiti acute post op avvengono nei diabetici)

RISOLUZIONE PRE-OPERATORIA DEI FATTORI DI RISCHIO

- **Fattori di rischio locali**

- blefariti, congiuntiviti (vedere i pazienti la mattina dell'intervento prima che vengano dilatati con fenilefrina)
- canaliculiti, dacriocistiti, ostruzioni dotto lacrimale (non lavaggi vie lacrimali contestuali all'intervento per evitare mobilizzazione batterica: eventuale DCRS o plug provvisori)
- portatori LAC
- portatori protesi oculari occhio adelfo
- cheratocongiuntivite secca (rottura della superficie oculare che rappresenta una barriera anatomica naturale alle infezioni)

RISOLUZIONE PRE OPERATORIA DEI FATTORI DI RISCHIO LOCALI

- Blefariti/meibomiti (presenti nel 10% dei candidati a chirurgia oculare): ERITROMICINA o BACITRACINA per via topica per due settimane
- Acne rosacea/dermatite seborroica: DOXICICLINA 100mg/die per una settimana
- Dacriocistiti/ostruzioni dei dotti lacrimali: PENICILLINE o CEFALOSPORINE per os per una settimana;

FATTORI DI RISCHIO POST-OPERATORI

- Utilizzo di colliri inquinati (meglio confezioni monodose)
- Manovre improprie del paziente

Importante informare ed educare il
paziente

CONCLUSIONI

- La sola misura di profilassi con evidenza scientifica comprovata è l'utilizzo di IODOPOVIDONE per la detersione del fornice congiuntivale e
- l'uso di CEFUROXIMA in C.A. a fine intervento nella chirurgia della cataratta (off-label) che riduce l'incidenza di endoftalmite di 5 volte (*J Cataract Refract Surg 3/2006 - studio ESCRS*)
- L'utilizzo di antibiotici pre-operatori non influisce in modo statisticamente significativo sull'incidenza di endoftalmite ed è anzi associato ad una crescente resistenza batterica (soprattutto dei fluorochinoloni rispetto agli aminoglicosidi)

CONCLUSIONI

Non esiste l'antibiotico di profilassi ideale, ma se il Povidone iodine rappresenta il cardine della profilassi delle endoftalmiti allora per la profilassi antibiotica locale, qualora serva effettivamente farla, ci si domanda se sia più importante l'elevata capacità di penetrazione in CA del principio attivo o il suo ampio spettro di azione sulla superficie oculare (tenendo conto anche del fatto che probabilmente in futuro alla fine dell'intervento inietteremo già un antibiotico intracamerulare come il Cefuroxima).

“...TAKE HOME”

Uno studio retrospettivo effettuato su 215 studi su PubMed (3.140.650 estrazioni di cataratta in un periodo di 40 anni) ha posto in evidenza che l'incidenza di endoftalmite nella chirurgia della cataratta ha avuto un incremento nel periodo 2000-2003 (0,26% vs 0,08% anni '70) e questo trend ascendente coincide temporalmente con lo sviluppo e l'espansione delle incisioni in cornea chiara in sede temporale “sutureless” (**tunnel temporale aumenta di 5 volte l'incidenza di endoftalmite rispetto al tunnel superiore!!!**)

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

