

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Bacterial and sterile endophthalmitis after intravitreal injections, treatment options and outputs: literature review

Ieva Kunickaitė¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

Abstract

Introduction. In the last 2 decades, vitreous injections have become increasingly used in treatment of intraocular diseases, especially posterior segment disorders. It is estimated that 5.9 million of these injections were performed in the United States alone in 2016, and that number is growing at least 10% annually. Acute bacterial or sterile endophthalmitis can occur after intravitreal injections.

Aim. Based on the latest scientific literature, summarize and present information on the occurrence of bacterial and sterile endophthalmitis after vitreous injections, treatment options and outcomes.

Methods. The literature review was performed using PubMed and ScienceDirect databases. Scientific articles were analyzed by keywords and their combinations: bacterial endophthalmitis, sterile endophthalmitis, intravitreal injections. Exclusion criteria were applied to articles related to fungal endophthalmitis. 23 publications were examined. Only articles written in English were selected.

Results. The incidence of endophthalmitis of vascular endothelial growth factor inhibitors (*anti-VEGF*) is 0,131%. The incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal injections is uncommon, ranging from 0.09% to 1.1%. The primary treatment for endophthalmitis is vitreous injection of antibiotics and / or pars plana vitrectomy (PPV).

Conclusions. The main clinical differences between bacterial and sterile endophthalmitis are the onset of endophthalmitis (bacterial usually occurs more than 3 days after intervention and sterile within the first 3 days) and the absence of eye pain in sterile endophthalmitis. It has been reported in the literature that sterile endophthalmitis usually resolves spontaneously, but antimicrobial therapy with PPV is used as the disease progresses.

Keywords. Bacterial endophthalmitis, sterile endophthalmitis, intravitreal injections.

Bakterinio ir sterilaus endoftalmito pasireiškimas po injekcijų į stiklakūnį, gydymo galimybės ir išeitys: literatūros apžvalga

Ieva Kunickaitė¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Per pastaruosius 2 dešimtmečius injekcijos į stiklakūnį vis dažniau naudojamos gydant daugelį intraokulinių ligų, ypač užpakalinio segmento sutrikimus. Skaičiuojama, kad vien Jungtinėse Amerikos Valstijose 2016 metais atlikta 5,9 milijonai šių injekcijų ir kasmet šis skaičius auga bent 10%. Viena iš galimų injekcijos į stiklakūnį komplikacijų - ūmus bakterinis arba sterilus endoftalmitas.

Tikslas. Remiantis naujausia mokslinė literatūra, apibendrinti ir pateikti informaciją apie bakterinio ir sterilaus endoftalmito pasireiškimą po injekcijų į stiklakūnį, gydymo galimybes ir išeitis.

Metodai. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed, ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: bakterinis endoftalmitas, sterilus endoftalmitas, injekcijos į stiklakūnį. Atmetimo kriterijus buvo taikomas straipsniams susijusiems su grybeliniu endoftalmitu. Išnagrinėtos 23 publikacijos. Literatūros paieška atlikta anglų kalba.

Rezultatai. Literatūroje minima, kad endoftalmitų atvejų dažnis po endotelio augimo faktorių inhibitorių (*anti-KEAF*) injekcijų į stiklakūnį buvo 0,131%, t.y. 27 pacientams išsivystė bakterinis endoftalmitas. Literatūroje minima, kad sterilaus endoftalmito pasireiškimas po injekcijų į stiklakūnį yra nedažnas - nuo 0,09% iki 1,1%. Pirminis endoftalmito gydymas – antibiotikų suleidimas į stiklakūnį ir/arba pars plana vitrektomija (*PPV*). Išeitys labai priklauso nuo pradinio regėjimo aštrumo, endoftalmito sunkumo ir išsivystimo mechanizmo.

Išvados. Pagrindiniai bakterinio ir sterilaus endoftalmito klinikiniai požymių skirtumai yra endoftalmito pradžia (bakterinis dažniausiai pasireiškia praėjus daugiau nei 3 dienoms po intervencijos, o sterilus - per pirmas 3 dienas) ir akies skausmo nebuvimas esant steriliam endoftalmitui. Literatūroje teigiama, kad sterilus endoftalmitas dažniausiai išnyksta savaime, tačiau esant ligos progresavimui taikomas antimikrobinis gydymas su PPV.

Raktažodžiai: bakterinis endoftalmitas, sterilus endoftalmitas, injekcijos į stiklakūnį.

Ivadas

Per pastaruosius 2 dešimtmečius injekcijos į stiklakūnį vis daugiau naudojamos gydant daugelį intraokulinių ligų, ypač užpakalinio segmento sutrikimus [3]. Pavyzdžiui, endotelio augimo faktorių inhibitorių (*anti-VEGF*) (ranibizumabo ir bevacizumabo) injekcijos į stiklakūnį yra taikomos esant amžinės makulos degeneracijos (*AMD*), diabetinės makulos edemos gydymui [2]. Skaičiuojama, kad vien Jungtinėse Amerikos Valstijose 2016 metais atlikta 5,9 milijonai šių injekcijų ir kasmet šis skaičius auga bent 10% , o kartu didėja ir nepageidaujamų reiškinių dažnis [4]. Viena iš galimų IVT injekcijos komplikacijų - endoftalmitas [3]. Literatūroje minimi ūmaus bakterinio ir sterilaus endoftalmito pasireiškimai.

Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazes. Mokslinių straipsnių paieška atlikta pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: bakterinis endoftalmitas, sterilus endoftalmitas, injekcijos į stiklakūnį. Atmetimo kriterijus buvo taikomas straipsniams susijusiems su grybeliniu endoftalmitu. Šiame darbe pateikta bei apibendrinta informacija remiantis 23 publikacijomis. Literatūros paieška atlikta anglų kalba.

Rezultatai

Endoftalmito etiologija

Endoftalmitas yra retas, akies vidinių audinių ir terpių uždegimas, galintis sukelti regos praradimą [1]. Endoftalmitai pagal infekcijos kilmę skirstomi į egzogeninius ir endogeninius [5]. Egzogeninis endoftalmitas dažniausiai siejamas su mikroorganizmų patekimu dėl chirurginių intervencijų ar traumos, ir tik retais atvejais – išplitus akies dangalų infekcijai [6]. Endogeninis yra retesnis ir dažniausiai išsivysto, kai mikroorganizmai krauju diseminuoja į akį iš kitų

infekcijos šaltinių organizme [7]. Pagal sukėlėjus endoftalmitai gali būti bakteriniai arba grybeliniai [7]. 2016 metais Fang Duan ir kolegų atliktame 5 metų retrospektyviniame tyrime buvo analizuota infekcinių endoftalmitų priežastys bei sukėlėjai. Nustatyta, kad 58,5 proc. buvo potrauminiai (dominavo gram-teigiamos bakterijos, pavieniai gram-neigiamų bakterijų ir grybelių atvejai), 20,3 proc. pooperaciniai (visos infekcijos buvo bakterinės kilmės) ir 18,5 proc. endogeniniai (dominavo gram-neigiamos bakterijos, pavienės grybelių ir gram-teigiamų bakterijų infekcijos) endoftalmitai [9]. Taip pat literatūroje išskiriami sterilūs endoftalmitai, kurių etiologija nėra pilnai aiški [8].

Bakterinio endoftalmito pasireiškimai

2018 metais Chitaranjan Mishra ir kt. publikuotoje retrospektyvinėje analizėje buvo skaičiuotas endoftalmitų atvejų skaičius po anti-VEGF injekcijų į stiklakūnį. Nustatyta, kad endoftalmito dažnis buvo 0,131% – iš 20 566 atliktų injekcijų – 27 pacientams išsivystė bakterinis endoftalmitas [10]. Daugumos pacientų, sergančių bakteriniu endoftalmitu, pagrindinis nusiskundimas – suprastėjęs regėjimas, praėjus trims dienoms nuo injekcijos į stiklakūnį. Taip pat pacientai skundėsi ir vienos ar abiejų akių diskomfortu ar skausmu, perštėjimu, paraudimu [7,11]. Pirminės apžiūros metu 84 proc. pacientų buvo rastas ragenos paburkimas, 48 proc. – hipopionas, 88 proc. – vitreitas [12]. Sukėlėjo patvirtinimui taip pat reikalingi stiklakūnio ir/ar priekinės kameros skysčio pasėlis bei jautrumo antibiotikams tyrimai.

Sterilaus endoftalmito pasireiškimai

Literatūroje minima, kad sterilaus endoftalmito pasireiškimai po injekcijų į stiklakūnį yra nedažnas - nuo 0,09% iki 1,1% [13,14]. Endoftalmitas laikomas steriliu, kai nėra randamas sukėlėjas atlikus stiklakūnio ar priekinės kameros skysčio

pasėli. Ūmus endoftalmitas dažniausiai pasireiškia praėjus 48 val., tačiau ne vėliau nei 3 dienos po intervencijos [14]. Sterilaus endoftalmito etiopatogenezė nėra iki galo aiški. Literatūroje minimi kelios patogenezės hipotezės, viena iš jų - injekciniuose tirpaluose bakterinių endotoksinų persistavimo galimybė, kurie sukelia uždegiminį procesą stiklakūnyje [15]. Taip pat galimas netinkamas vaistų transportavimas, neužtikrintos laikymo sąlygos bei paruošimas prieš injekcijas. Dėl šių priežasčių susidarę baltymų agregatai gali daryti įtaką akių terpių uždegimo išsivystime [16]. Pagrindiniai nusiskundimai lydintys sterilų endoftalmitą - regos aštrumo sumažėjimas be akies skausmo. Biomikroskopijos metu stebėta, kad 77% endoftalmito apima priekinį akies segmentą, 80% - stiklakūnį [14]. Priekinėje akies kameroje gali būti stebimas hipopionas, o stiklakūnyje - drumstys, dėl kurių gilesnės terpės gali būti neįžiūrimos.

Bakterinio ir sterilaus endoftalmito gydymo galimybės

Pirminis endoftalmito gydymas – antibiotikų suleidimas į stiklakūnį ir/arba pars plana vitrektomija (PPV). Remiantis endoftalmitų vitrektomijos studijos (EVS) duomenimis, bakterinio egzogeninio endoftalmito atvejais empirinei antibiotikoterapijai buvo rekomenduojama naudoti plataus spektro vankomicino 1 mg/0,1 ml ir amikacino 0,4 mg/0,1 ml injekcijas į stiklakūnį [17]. Vėlesnėse analizėse teigiama, jog empirinei antibiotikoterapijai tinkamesnės vankomicino ir ceftazidimo injekcijos, ypač dėl didėjančio rezistentiškumo antibiotikams [18,19]. Ki Yup Nam ir kt. Pietų Korėjoje atliktoje daugiacentrinėje studijoje buvo tirti 197 endoftalmito atvejai. Nustatyta, kad pirminiam gydymui 65,5 proc. atvejų buvo taikyta PPV kartu su antibiotikų suleidimu į stiklakūnį. Tik AB suleidimas taikytas 17,3 proc. atvejų [20].

Sterilus endoftalmito gydymas išlieka kontraversiškas. Literatūroje minima, kad sterilus endoftalmitas po injekcijų į stiklakūnį dažniausiai išnyksta savaime per 3-4 savaites [21]. Tačiau akių vidaus terpių uždegimas yra itin pavojinga būklė. Todėl kiti autoriai teigia, kad, jei paciento regos aštrumas lygus šviesos suvokimui ar mažiau (0), arba jeigu per 48h endoftalmitas intensyviai progresuoja, rekomenduojama atlikti *pars plana* vitrektomiją su antibiotikų injekcija į stiklakūnį [22].

Išėitys labai priklauso nuo pradinio regėjimo aštrumo, endoftalmito sunkumo ir išsivystimo mechanizmo. Remiantis literatūra nustatyta, kad pradinis regėjimo aštrumas pacientams sergantiems bakteriniu endoftalmitu po injekcijų į stiklakūnį 8,8% pacientų buvo daugiau arba lygus 0,05, o galutinis regėjimo aštrumas >0,5 pasiektas 51,6% atvejų [23].

Išvados

Mokslinėje literatūroje aprašomas retas (iki 1,1%) ūmaus endoftalmito po injekcijų į stiklakūnį pasireiškimas. Ūmius bakterinius endoftalmitus po invazyvių procedūrų dažniausiai sukelia gram teigiamos bakterijos. Tačiau, literatūroje aprašomi sterilaus endoftalmito klinikiniai atvejai po anti-KEAF injekcijų į stiklakūnį, kurių etiopatogenezė nėra tiksliai aiški. Pagrindiniai bakterinio ir sterilaus endoftalmito klinikiniai požymių skirtumai yra endoftalmito pradžia (bakterinis dažniausiai pasireiškia praėjus daugiau nei 3 dienoms po intervencijos, o sterilus - per pirmas 3 dienas) ir akies skausmo nebuvimas esant steriliam endoftalmitui. Terapijos metodai taikomi bakterinio endoftalmito gydyme yra paremti antibiotikų terapija arba PPV. Literatūroje teigiama, kad sterilus endoftalmitas dažniausiai išnyksta savaime, tačiau esant ligos progresavimui taikomas antimikrobinis gydymas su PPV.

Literatūros šaltiniai

1. Sheu S-J. Endophthalmitis. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2017;31(4):283.
2. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, Agrawal R, Balne PK, Iswarya M, Kannan NB, Ramasamy K. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocular immunology and inflammation*. 2018 May 19;26(4):559-68.
3. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham Jr ET. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004 Oct 1;24(5):676-98.
4. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181–93.
5. Endophthalmitis [Internet]. Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/799431-overview>
6. Weng T-H, Chang H-C, Chung C-H, Lin F-H, Tai M-C, Tsao C-H, et al. Epidemiology and Mortality-Related Prognostic Factors in Endophthalmitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(6):2487.
7. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(3):597–613.
8. Prieiga per internetą: https://eyewiki.org/Sterile_Endophthalmitis_with_Intravitreal_Injections
9. Duan F, Wu K, Liao J, Zheng Y, Yuan Z, Tan J, et al. Causative Microorganisms of Infectious Endophthalmitis: A 5-Year Retrospective Study. *Journal of Ophthalmology*. 2016; 2016:1–7.
10. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, Agrawal R, Balne PK, Iswarya M, et al. Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injections: Risk Factors, Microbiology Profile, and Clinical Outcomes. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2018;1–10.
11. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(3):597–613.
12. Chen Y-H, Chen J-T, Tai M-C, Chou Y-C, Chen C-L. Acute postcataract endophthalmitis at a referral center in northern Taiwan. *Medicine*. 2017;96(49).
13. M. Georgopoulos, K. Polak, F. Prager, C. Prunte, and U. Schmidt-Erfurth, “Characteristics of Severe Intraocular Inflammation Following Intravitreal Injection of Bevacizumab (Avastin),” *British Journal of Ophthalmology*, Vol. 93, No. 4, Pp. 457–462, 2009.
14. D. Y. Chong, R. Anand, P. D. Williams, J. A. Qureshi, and D. G. Callanan, “Characterization of Sterile Intraocular Inflammatory Responses after Intravitreal Bevacizumab Injection,” *Retina*, Vol. 30, No. 9, Pp. 1432–1440, 2010.
15. Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, Davis JL, Raja J, Feuer W. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina*. 2009 Feb 1;29(2):207-13.
16. Anderson WJ, da Cruz NFS, Lima LH, Emerson GG, Rodrigues EB, Melo GB. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous*. 2021 May 7;7(1):37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7. PMID: 33962696; PMCID: PMC8103589.
17. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(12):1479.
18. Liu C, Ji J, Li S, Wang Z, Tang L, Cao W, et al. Microbiological Isolates and Antibiotic Susceptibilities: A 10-Year Review of Culture-

Proven Endophthalmitis Cases. *Current Eye Research*. 2016;42(3):443–7.

19. Baig R, Mal P, Ahmed K, Sadiq S, Zafar S, Jabeen G, et al. Microbial profile and antibiotic susceptibility trend in postoperative endophthalmitis: a 12-year review. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019;1.

20. Nam KY, Lee JE, Lee JE, Jeung WJ, Park JM, Park JM, et al. Clinical features of infectious endophthalmitis in South Korea: a five-year multicenter study. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1).

21. Mahjoub A, Abdesslem NB, Abderrazek AB, Zaafrane N, Mahjoub A, Aoun H, Jabri A, Krifa F, Ghorbel M, Mahjoub H. Sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection: A case report series. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 Mar 28:103537.

22. Floney GD, Pecan PE, Cathcart JN, Palestine AG. Trends in treatment strategies for suspected bacterial endophthalmitis. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(4):833–8.

23. Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA, Rentenaar R, Crama N. Acute Endophthalmitis After Cataract Surgery: 250 Consecutive Cases Treated at a Tertiary Referral Center in the Netherlands. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(3).