

# Endoftalmitt etter kataraktkirurgi: vurdering av topikal postoperativ antibiotika og førstedagskontroll

Av Marianne Råen

En avhandling innlevert til Høgskolen i Buskerud for graden  
Master i synsvitenskap.

År 2011

Avdeling for optometri og synsvitenskap.  
Kongsberg

© Copyright Marianne Råen (2011)

## **Erklæring**

Ingen del av arbeidet nevnt i denne avhandlingen er innlevert til støtte for en søknad om en annen grad, eller kvalifisering av denne, eller til en annen Høgskole, eller en annen institusjon for læring.

## Opphavsrett

- i. Forfatteren av denne avhandlingen (inkludert eventuelle vedlegg og/eller tidsplaner til denne avhandlingen) eier opphavsrett eller beslektede rettigheter i det hun har gitt Høgskolen i Buskerud visse rettigheter til å bruke slik opphavsrett, herunder for administrative formål. Dette er regulert i inngått avtale om veiledning (Veiledningsavtale for masterstudenter ved Høgskolen i Buskerud).
- ii. Kopier av denne avhandlingen, fullstendig eller i utdrag, trykkede eller elektroniske, kan kun gjøres i henhold til lov av 12.mai 1961 om opphavsrett i litterære, vitenskapelige og kunstneriske arbeider [Lov om opphavsrett til åndsverk mv (Åndsverkloven)] og forskrifter gitt under den eller, eventuelt, i samsvar med lisensavtaler som Høgskolen har fra tid til annen. Denne siden skal være en del av slike kopier.
- iii. Eierskap til opphavsrett, patenter, design, varemerker og andre åndsprodukter og alle reproduksjoner av opphavsrettbeskyttende arbeider, for eksempel grafer og tabeller, som kan bli beskrevet i denne avhandlingen, og ikke eies av forfatteren og som kan være eid av tredjeparter må ikke gjøres tilgjengelig for bruk uten skriftlig tillatelse fra eieren(e) av relevante åndsprodukter og/eller reproduksjoner.

## Takk

- \* Veileder Professor Liv Drolsum, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus
- \* Veileder Førsteamanuensis Hanne-Mari Schiøtz Thorud, Avdeling for optometri og synsvitenskap, Høgskolen i Buskerud
- \* Geir Aksel Qvale, Førstekonsulent, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus
- \* Gunhild F. Sandvik, Forskningsoptiker, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus
- \* Professor Leiv Sandvik, Kompetansesenteret for klinisk forskning, Oslo universitetssykehus

## Sammendrag

**Avhandling innlevert til Høgskolen i Buskerud for graden Master i synsvitenskap. Høst 2011.**

**Avhandlingens tittel:** Endoftalmitt etter kataraktkirurgi: vurdering av topikal postoperativ antibiotika og førstedagskontroll

**Kandidat:** Marianne Råen

---

**Formål:** Hovedmålet med studien var å undersøke om forekomsten av postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi endret seg etter bortfall av topikal postoperativ antibiotika (Kloramfenikol øyedråper). Delmål ved studien var å vurdere om eksklusjon av kontroll første postoperative dag har ført til forsinket diagnostisering og behandling av PE. I tillegg ønsket vi å kartlegge forekomsten av PE ved vår avdeling, og se på om denne forekomsten samsvarer med andre publiserte funn.

**Setting:** Dagkirurgen 1.etasje, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Oslo, Norge.

**Metode:** Vi gjennomførte en retrospektiv studie hvor vi ved hjelp av operasjonsprotokoller og dataverktøy så på alle pasienter som ble katarakterert ved Dagkirurgen, 1.etasje på Ullevål (Dagkirurgen, Oslo Universitetssykehus (OUS)) i tidsperioden januar 2004 til desember 2010. Fra januar 2007 ble de postoperative rutineene ved avdelingen endret da man valgte å ta vekk postoperativ topikal antibiotika (Kloramfenikol øyedråper). Samtidig valgte man å utsette førstedagskontrollene til 1 uke postoperativt. Pasienter med PE etter kataraktoperasjon ved Dagkirurgen, OUS, ble inkludert i studien og forekomsten før og etter de postoperative endringene ble analysert. Ingen andre rutiner bortsett fra dilatasjonsrutineene, ble endret i studieperioden. Tilfeller med kraftig inflammerte øyne hvor det øyeblikkelig ble besluttet å ta intraokulære mikrobiologiske prøver for dyrkning ble definert som endoftalmitt.

**Resultater:** Totalt ble det utført 15 254 kataraktoperasjoner i tidsperioden januar 2004 til desember 2010. I gruppe 1 (fra januar 2004 til desember 2006) ble det utført 7123 operasjoner og i gruppe 2 (januar 2007 til desember 2010) ble det utført 8131 operasjoner. Fem tilfeller av endoftalmitt ble diagnostisert i gruppe 1 (0,070 %) og 4 tilfeller i gruppe 2 (0,049 %). Den totale forekomsten av PE for hele studieperioden var 0,059 %. Median tid for symptomdebut var 6 dager i gruppe 1 og 4,5 dager i gruppe 2. Median tid for intervensjon var henholdsvis 7 dager i gruppe 1 og 5 dager i gruppe 2.

**Konklusjon:** I studien finner vi lav forekomst av PE både før og etter endring av de postoperative rutineene vedrørende topikal postoperativ antibiotika (Kloramfenikol øyedråper). Denne lave forekomsten samsvarer godt med andre publiserte studier. Bortfall av kontroll første postoperative dag ser ikke ut til å ha ført til forsinket diagnostisering og behandling av PE.

**Nøkkelord:** Endoftalmitt, kataraktkirurgi, postoperativ topikal antibiotika, Kloramfenikol, førstedagskontroll, antibiotikaresistens

# Innholdsfortegnelse

Erklæring.....	2
Opphavsrett .....	3
Takk .....	4
Sammendrag.....	5
Innholdsfortegnelse .....	6
Liste over tabeller og figurer.....	7
1.0 Introduksjon .....	8
1.1 Linsen.....	8
1.2 Katarakt.....	10
1.3 Kataraktkirurgi og kataraktkirurgiens historie.....	11
1.4 Komplikasjoner etter kataraktkirurgi.....	14
1.5 Endofthalmitt .....	15
1.5.1 Epidemiologi.....	15
1.5.2 Symptomer og funn.....	16
1.5.3 Behandling .....	17
1.5.4 Differensialdiagnoser .....	18
1.5.5 Profylakse.....	18
1.6 Førstedagskontroll.....	22
1.7 Hovedmål og delmål .....	22
2.0 Metoder .....	23
2.1 Statistikk.....	26
3.0 Resultat.....	28
4.0 Diskusjon .....	30
4.1 Profylaktiske tiltak/risikofaktorer .....	31
4.2 Operative risikofaktorer .....	35
4.3 Postoperativ topikal antibiotika.....	37
4.2 Førstedagskontroll.....	42
5.0 Konklusjon .....	46
6.0 Referanser .....	48

**Antall ord: 15 128**

## Liste over bilde, figurer og tabeller

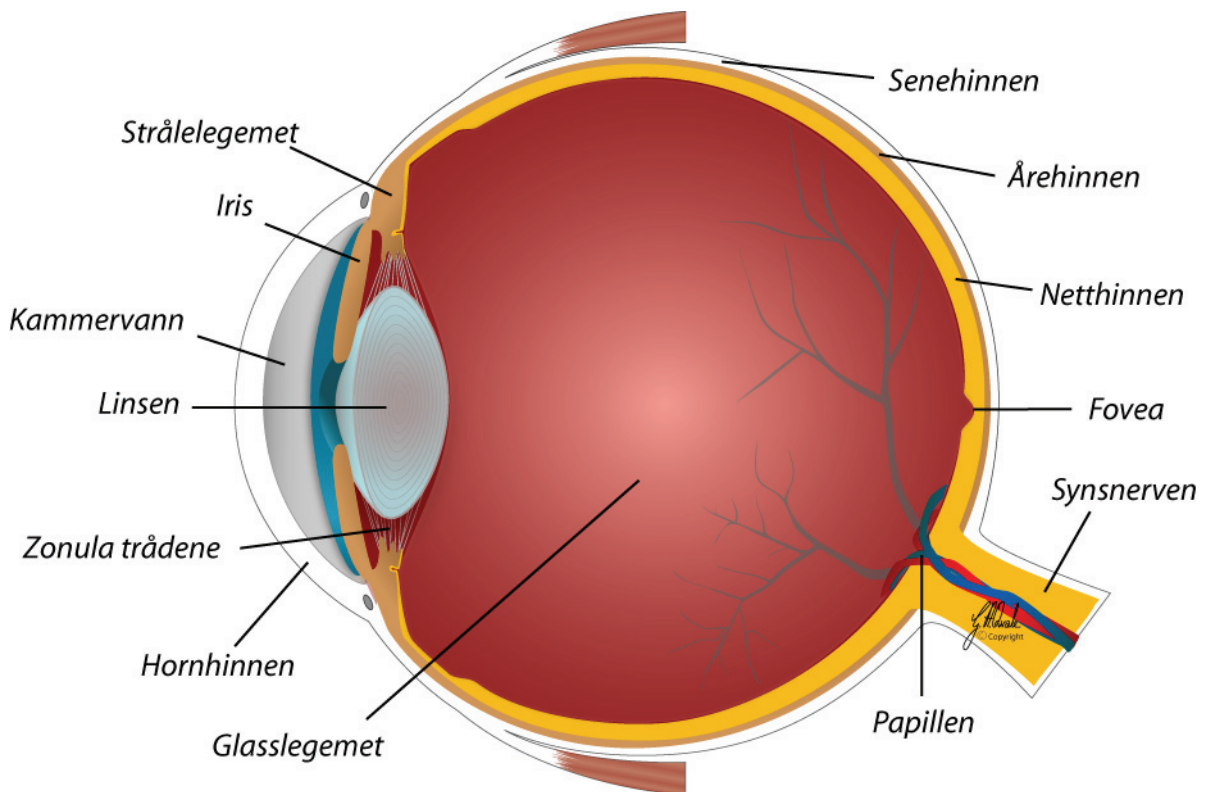
<b>Bilde 1:</b> Øye med infeksiøs postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi, med typiske funn som kraftig reaksjon i fremre kammer, konjunktival hyperemi og hypopyon. Bilde tatt av Liv Drolsum, Dagkirurgen 1.etasje, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus.....	16
<b>Figur 1:</b> Anatomisk fremstilling av øyet.....	8
<b>Figur 2:</b> Anatomisk fremstilling av linsen.....	9
<b>Figur 3:</b> Ulike typer katarakt og deres lokalisasjon i linsen.....	11
<b>Figur 4:</b> Illustrasjon av ulike typer intraokulære linser (IOL), og deres plassering i fremre kammer.....	13
<b>Figur 5:</b> Illustrasjon av intraokulær linse (IOL), med oversikt over de vanligste materialer som blir brukt i dagens moderne IOLs.....	14
<b>Figur 6:</b> Illustrasjon av ulike medikamentelle administrasjonsmåter som blir brukt profylaktisk og til behandling av postoperativ endoftalmitt.....	20
<b>Tabell 1:</b> Oversikt over ulike grampositive og gramnegative bakterier som kan forårsake endoftalmitt.....	16
<b>Tabell 2:</b> Oversikt over ulike typer antibiotikum som benyttes profylaktisk eller til behandling av postoperativ endoftalmitt og deres virkningsmekanisme.....	19
<b>Tabell 3:</b> Oversikt over noen medikamentelle profylaktiske tiltak, og administrasjonsmåter, i forbindelse med postoperativ endoftalmitt og kataraktkirurgi.....	20
<b>Tabell 4:</b> Oversikt over ulike risikofaktorer som kan disponere for utvikling av postoperativ endoftalmitt (PE). IOL = intraokulær linse.....	21
<b>Tabell 5:</b> Oversikt over pre-, intra- og postoperative rutiner ved kataraktkirurgi, som følges ved Dagkirurgen, 1.etasje, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus (OUS).....	25
<b>Tabell 6:</b> Viser kliniske karakteristika hos de inkluderte pasientene i studien med postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi. BCVA = Beste korrigerte visus.....	28
<b>Tabell 7:</b> Viser kirurgiske parametere hos de inkluderte pasientene i studien med postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi. IOL = intraokulær linse. ....	29

## 1.0 Introduksjon

Katarakt defineres som uklarheter i øyets linse. Det er estimert at hos pasienter eldre enn 75 år har over 75 % uklarheter i linsen og disse uklarhetene kan enkelt fjernes ved kataraktoperasjon (1). Til tross for at dette i dag er et enkelt, raskt og effektivt kirurgisk inngrep er katarakt fortsatt den ledende årsaken til blindhet (definert som synsskarphet dårligere enn 0,05). I følge en artikkel utgitt på vegne av Verdens helseorganisasjon (WHO) i 2004, utgjør blindhet som følge av katarakt hele 47,8 % av tilfellene av blindhet på verdensbasis, en økning på 6 % fra 1995. Det er store skiller rundt om i verden, og de fleste tilfellene av blindhet på bakgrunn av katarakt finnes i utviklingsland (2;3).

### 1.1 Linsen

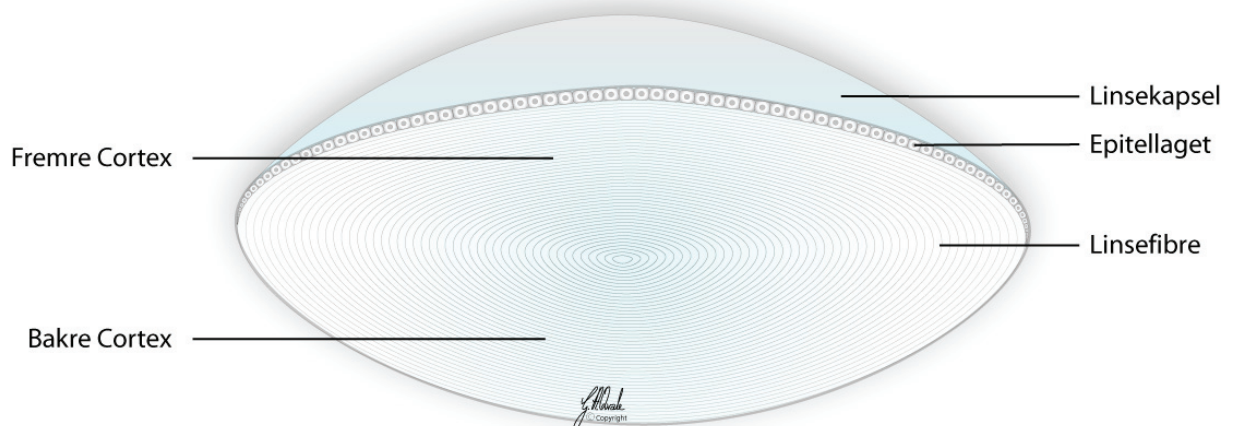
Linsen er en transparent, bikonveks struktur som ligger framtil i øyet, bak hornhinnen (kornea) og iris, foran glasslegemet (korpus vitreum)(Figur 1). Linsen er 9-10 mm i diameter, 4-5 mm på sitt tykkeste og er festet til strålelegemet (corpus ciliare) ved hjelp av zonulatrådene.



**Figur 1.** Anatomisk fremstilling av øyet.



Linsen består av en linsekapsel som omgir hele linsen, et tynt lag med linseepitel og linsefibre (Figur 2). Linsefibrene fyller hele linsen, disse er nøye og presist organisert og består av en høy konsentrasjon av proteiner (krystalliner). Denne presise organiseringen er viktig for at linsen skal være transparent og kunne føre lyset videre bak til netthinnen. Hele 90 % av linsen består av proteiner og denne høye proteinkonsentrasjonen gir linsen en høy refraktiv indeks i forhold til omkringliggende væske. I linsen skjer 1/3 (20D) av den totale brytningen til øyet. Linsen har også evnen til å endre form, akkomodere, slik at bilder kan fokuseres skarpt på netthinnen. Ved nærfokusering blir linsen rundere i formen, mens den ved fokusering på avstand avflates noe. På grunn av viktigheten av en klar og transparent linse for god synsfunksjon er linsen avaskulær og ernæres via kammervannet. Linsen utvikler seg med alderen, den blir stivere, tykkere og evnen til å endre form avtar. I tillegg skjer det cellulære forandringer (4;5). Dette er et tema som stadig forskes på og patogenesen er fortsatt ikke fullstendig klarlagt. Studier trekker fram oksidativt stress som en viktig faktor for celleødeleggelse i linsen. Oksidativt stress oppstår da det blir kjemisk ubalanse i et vev. Antioksidantforsvaret klarer ikke å bryte ned de frie radikalene som dannes og dette kan føre til ødeleggelse av ulike celledfunksjoner og strukturer, da spesielt linseproteiner og lipider. Disse cellulære forandringene kan resultere i ødeleggelse av den regelmessige organiseringen til linsefibrene, og uklarheter i linsen oppstår: Katarakt (6;7).



**Figur 2.** Anatomisk fremstilling av linsen.

## 1.2 Katarakt

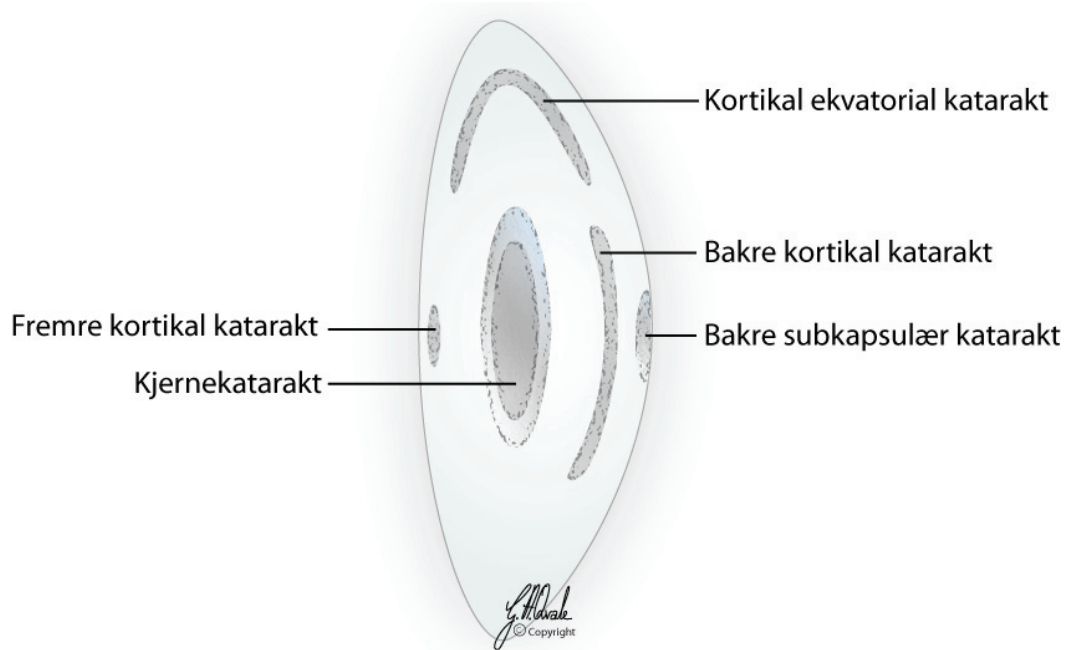
Katarakt defineres som enhver form for uklarheter i linsen og kan variere fra små uklarheter som ikke gir redusert syn, til helt uklar linse og påfølgende blindhet.

Avhengig av lokalisasjon og tetthet på uklarhetene påvirkes pasientenes synsfunksjon i ulik grad. Det finnes ulike typer og årsaker til katarakt; medfødt katarakt, traumatisk katarakt, katarakt som følge av systemiske sykdommer (f.eks. diabetes), sekundært til andre øyesykdommer (f.eks. glaukom og uveitt), eller kan oppstå som følge av langvarig medikamentbruk (steroider). Den viktigste og vanligste formen for katarakt er aldersrelatert katarakt som kommer som en følge av de cellulære forandringene som skjer i linsen etterhvert som man blir eldre.

Aldersrelatert katarakt rammer den eldre del av befolkningen, men forandringene kan hos enkelte komme tidlig og gi problemer allerede ved 40-års alder (presenil katarakt). Katarakten klassifiseres ut ifra hvor i linsen den ligger og deles gjerne inn i 3 grupper; subkapsulær katarakt (fremre eller bakre), kjernekatarrakt (nukleær katarakt) og kortikal katarakt (fremre, bakre eller ekvatorial)(Figur 3). Kortikal katarakt er den vanligste typen. Ved kortikal katarakt ligger som regel uklarhetene i periferien av linsen, slik at det kan gå mange år før pasientene opplever symptomer og problemer med synet. Uklarhetene fører til at lyset spres. Typiske symptomer er økende nærsynthet, blinding, tåkesyn, nedsatt synskomfort i mørket, haloer omkring gjenstander, nedsatt kontrastfølsomhet, dobbeltsyn, endret fargeoppfatning og behovet for sterkere lys ved nærarbeid oppstår. Symptomene pasienten opplever avhenger av hvor i linsen katarakten er lokalisert (4;8).

Ikke minst på grunn av det globale problemet med blindhet som følge av katarakt, og en økende andel eldre i befolkningen, pågår det mye forskning på hva som kan disponere for og påvirke utviklingen av katarakt. Artikler fastslår alder og arvelighet som de viktigste predisponerende faktorene. Røyking, UV-stråling, diabetes og steroidebruk er også vist å disponere for utviklingen av katarakt (9;10).

Etterhvert som uklarhetene i linsen blir større og tettere vil pasientene gradvis få symptomer og nedsatt syn. Eneste behandlingsmetode er kirurgi. Vanlig praksis i Norge er at dette gjøres på det tidspunktet da linsen blir såpass uklar at pasienten selv opplever problemer med synet i det daglige.



**Figur 3.** Ulike typer katarakt og deres lokalisasjon i linsen.

### 1.3 Kataraktkirurgi og kataraktkirurgiens historie

Ved kataraktkirurgi fjerner man den uklare linsen, og i de fleste tilfeller settes det inn en kunstig intraokulær linse (IOL). Dette er en rask og effektiv prosess som gir pasientene synet tilbake nesten umiddelbart etter operasjonen. Det er ikke uvanlig at pasientene har full synsfunksjon allerede første postoperative dag. Kataraktkirurgi har blitt gjort langt tilbake i tiden. Det er noe usikkert når de første operasjonene ble utført, men man antar at babylonerne opererte katarakt så langt tilbake som 2250 år f. Kr ved hjelp av ”couching” – stærstikking. En nål ble stukket inn gjennom kornea og sklera for å løsne linsen og man presset linsen ned og bak i glasslegemets hulrom (11).

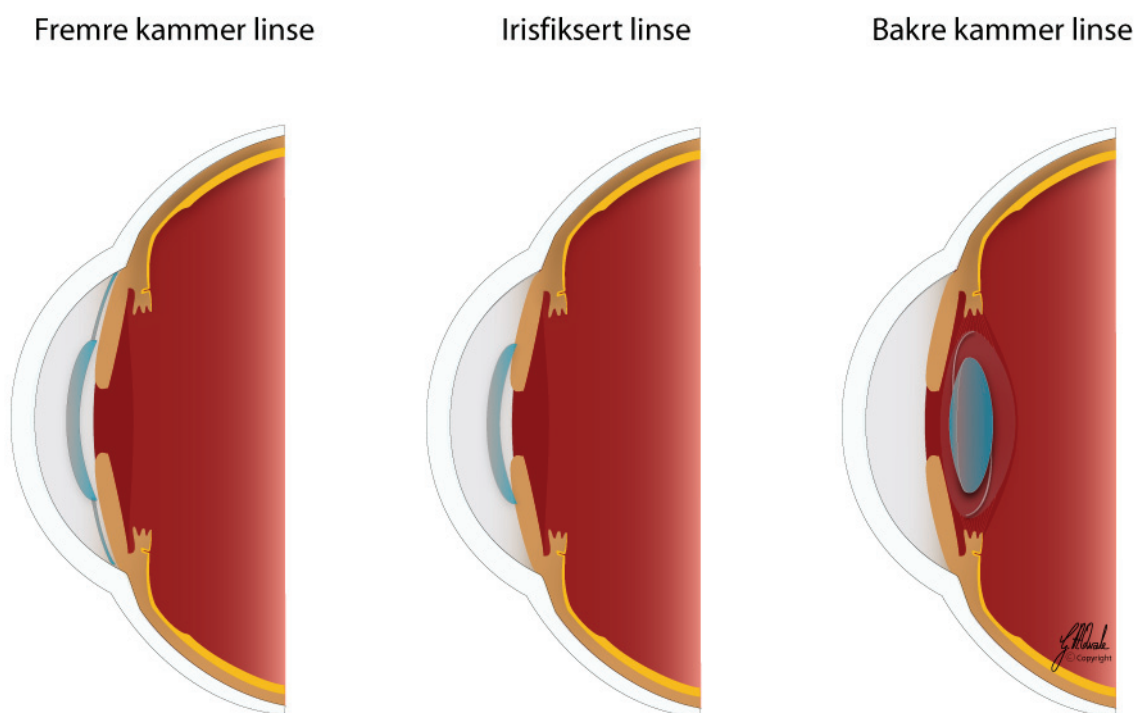
Jaques Daviel (1669-1762) var den første moderne europeiske legen som fjernet katarakt fra et øye. Selve operasjonen utførte han 8.april 1747, men metoden ble først offentliggjort i 1753. Han presset linseinnholdet ut gjennom et limbalt snitt, og lot bakre linsekapsel være igjen i øyet. Dette var starten på den ekstrakapsulære kataraktekstraksjons teknikken (ECCE) (11;12). Komplikasjoner som dårlig tilheling av hornhinnen, inflammasjon av iris og infeksjoner var forholdsvis hyppig (11).

På 1860-tallet innførte den britiske kirurgen Joseph Lister (1827-1912) antiseptikken (karbolsyre 5 %). Innføringen av karbolsyre til rengjøring av kirurgiske sår førte til bedre operasjonsresultater, og den ekstrakapsulære operasjonsmetoden ble etter hvert rutine i de fleste land (13).

Den ekstrakapsulære teknikken ble etter hvert erstattet med en intrakapsulær operasjons teknikk (ICCE). Ved denne teknikken fjerner man hele linsen fra øyet, inkludert bakre linsekapsel (11). I løpet av de første tiårene på 1900-tallet ble den intrakapsulære teknikken bedret og i løpet av 1940-tallet var ICCE den mest brukte teknikken. I 1960 offentliggjorde polakken Krawicz sin kryoekstraksjonsteknikk, en teknikk hvor man brukte et nedkjølt metallinstrument som man plasserte mot linsens forflate, for så å lett kunne løfte linsen ut fra øyet. Dette forenklet den intrakapsulære teknikken betraktelig, og det ble også vanlig med operasjon under mikroskop (mikrokirurgi) (14). Kirurgene oppnådde gode postoperative resultater, men et stort problem var at pasientene måtte bruke stærbriller (sterke plussbriller, ca +12 D) etter operasjonen for å oppnå optimal synsfunksjon. Disse brillene var tunge, tykke, ga fordreining, abberasjoner, og i tillegg ga det problemer med samsynet ved unilaterale operasjoner.

Oppdagelsen og introduksjonen av IOL var derfor et viktig gjennombrudd, og da spesielt for pasientene som fikk en mye bedre synskomfort postoperativt. Harold Ridley (1906-2001) var den første kirurgen som implanterte en intraokulær linse i et menneskeøye. Dette skjedde i 1949. Ridley-linsen var en bakre kammer linse, det vil si at linsen ligger plassert bak iris, støttet av bakre kapsel og zonulatrådene. Denne linsen krevde derfor at man opererte med ekstrakapsulær teknikk. Ridley møtte sterk motstand blant sine kollegaer og mange oftalmologer var svært kritiske til Ridleys arbeid. Det gikk derfor mange år før implantasjon av IOL ble vanlig klinisk praksis ved kataraktkirurgi. På begynnelsen av 1950-tallet kom forkammer linsen, og på slutten av 1950-tallet dukket irisfikserte linser opp. Figur 4 viser hvordan de ulike linsetypene plasseres i øyet, og man ser at ved bruk av fremre kammer- og irisfiksert linse benyttes en intrakapsulær operasjonsteknikk (hele linsen inkludert bakre kapsel er fjernet) (11;15). Den første suksessfulle forkammer linsen ble utviklet av Peter Choyce (1919-2001) i 1963 (16). Denne linsen ble brukt langt inn på 1980-tallet, men også her opplevde man komplikasjoner. Kirurger erfarte at bakre kammer linser,

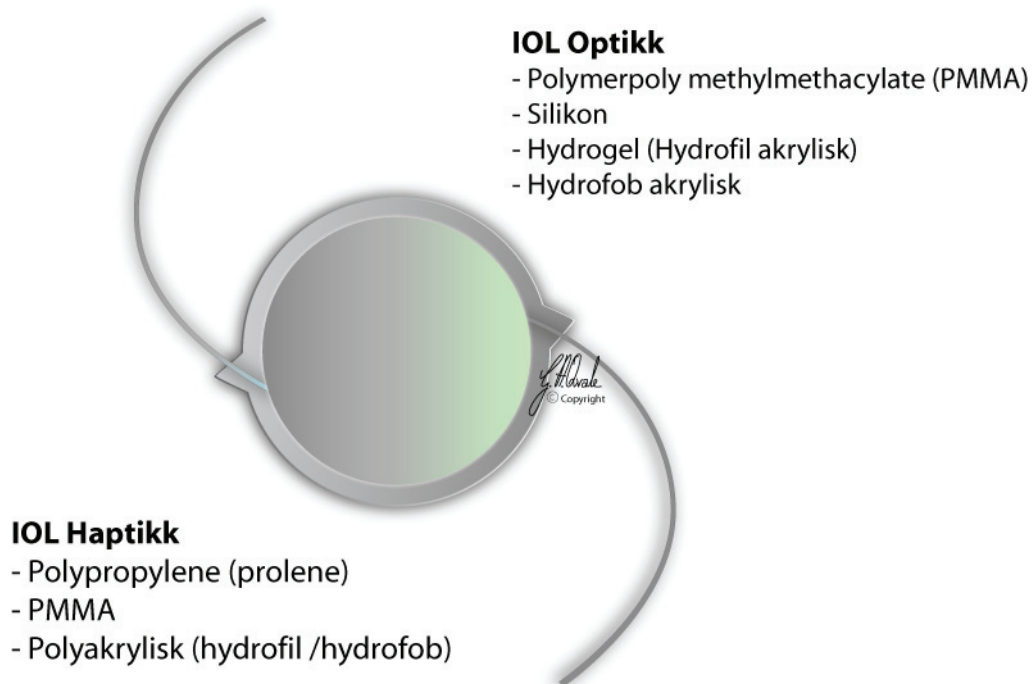
hvor linsen da ble plassert der hvor den fra naturens side opprinnelig var plassert ga mindre komplikasjoner, samt var lettere å implantere. Implantasjon av linser i bakre kammer krevde intakt bakre linsekapsel og derfor ble igjen den ekstrakapsulære operasjonsteknikken aktuell.



**Figur 4.** Illustrasjon av ulike typer intraokulære linser (IOL), og deres plassering i fremre kammer.

I 1967 introduserte Charles Kelman (1930-2004) fakoemulsifikasjonsteknikken, en ekstrakapsulær operasjonsteknikk hvor man benyttet seg av et penneformet instrument som ved hjelp av ultralyd fragmenterte kjernen i linsen slik at linsemateriale lett kunne suges ut. Dette var et stort gjennombrudd innen kataraktkirurgien. Den store fordelen med denne teknikken var at den kun krevde et lite snitt (2-3 mm) for å få fjernet linsen fra øyet, i motsetning til 10-12 mm ved tradisjonell ECCE. Lite snitt ga mindre induisert astigmatisme (skjev hornhinne), liten fare for ruptur av snittet og kort rekonvalesens for pasientene (17). Allikevel var det ikke før på slutten av 1980 tallet at fakoemulsifikasjonsteknikken var den dominerende teknikken fremfor tradisjonell ECCE. Videre forbedringer av teknikken inkluderer bruk av viskoelastisk materiale under operasjonen (18), og overgang til operasjon med en spesiell rhexisteknikk (continuous circular capsulorhexis), for å lage åpning i fremre linsekapsel (8;19;20). Innføringen av foldbare IOLs, samt

hvilket materiale disse består av er også vist å være en viktig faktor for vellykket operasjonsresultat, og lav infeksjonsrisiko (21-24). Figur 5 illustrerer en enkel IOL, og viser de vanligste IOL-materialer som er aktuelle i dag (25). Mer om dagens moderne operasjonsteknikk og metode vil bli omtalt under diskusjonskapittelet i denne rapporten.



*Figur 5. Illustrasjon av intraokulær linse (IOL), med oversikt over de vanligste materialer som blir brukt i dagens moderne IOLs.*

#### 1.4 Komplikasjoner etter kataraktkirurgi

Utviklingen innen kataraktkirurgien har vært betydningsfull, både med tanke på operasjonsteknikk, anestesi under operasjon samt pre- og postoperativ medikamentell behandling. De fleste pasienter opereres i dag dagkirurgisk under lokalbedøvelse. De oppnår klart syn omtrent umiddelbart og komplikasjonsrisikoen er lav. En studie utført ved Rikshospitalet, Oslo, Norge, av Drolsum og Haaskjold i perioden 1990-1993 viste at 99 % av de opererte øynene ble operert med suksess, og hadde oppnådd god postoperativ visus ved kontroll etter 4 måneder. Årsaker til redusert visus hos noen av pasientene (14 av 1237 øyne) var operasjonskomplikasjoner med korpus tap og påfølgende cystoid makula ødem (uspesifikk inflammasjon i makula området som gir ødem og redusert syn), forverring av aldersrelatert makula degenerasjon, blødning i korpus og keratitt (26). En review-artikkel fra 2010 fastslår at moderne kataraktkirurgi er vellykket hos over 95 % av pasientene. Den vanligste

komplisjonen som oppstår under operasjon er ruptur i bakre kapsel. Den vanligste postoperative komplisjonen er at det oppstår uklarheter i den intakte bakre linsekapselen (etterstær) (27). Disse uklarhetene kan enkelt fjernes ved YAG-kapsulotomi, hvor man benytter en laser som ved hjelp av tryggbølger lager en åpning i den bakre linsekapselen, slik at pasienten igjen kan se klart (28). Mer alvorlige postoperative komplisjoner er økt intraokulært trykk, dekompensasjon av kornea, cystoid makula ødem, netthinneavløsning og kanskje den mest fryktede av dem alle: postoperativ endoftalmitt (PE) (27).

## **1.5 Endoftalmitt**

### **1.5.1 Epidemiologi**

Endoftalmitt er en kraftig infeksjon eller inflammasjon i øyets hulrom. Endoftalmitt kan oppstå etter intraokulær operasjon (postoperativ endoftalmitt), etter traume, eller ved at bakterier kommer intraokulært via blodbanen og fører til infeksjon (endogen endoftalmitt). Endoftalmitt er en sjelden, men fryktet og alvorlig komplisjon som i verste fall kan føre til blindhet. Man antar at 2/3 av endoftalmitt tilfellene verden over skyldes postoperativ infeksjon etter øyekirurgi, og da hovedsakelig kataraktkirurgi (29-31). De fleste tilfeller er forårsaket av bakterier. Ulike studier rapporterer at 55-80% av alle PE tilfeller skyldes infeksjon med grampositive bakterier, som for eksempel stafylokokker og streptokokker. Blant de grampositive bakteriene er infeksjon med koagulase-negative stafylokokker (CNS) vanligst, og blant de gramnegative bakteriene er *Proteus mirabilis* og *Pseudomonas aeruginosa* de mest vanlige (30;32-34). Tabell 1 viser en oversikt over typiske grampositive og gramnegative bakterier som kan forårsake PE. Det er vist at grampositive, koagulase negative bakterier ser ut til å gi mindre alvorlige infeksjon enn mer virulente grampositive organismer og gramnegative organismer, og at ved infeksjon med mer virulente bakterier får pasienten kliniske symptomer tidligere (35). Patogenesen for utviklingen av endoftalmitt etter kataraktkirurgi er fortsatt ikke helt kjent, men ulike studier har vist at den viktigste årsaken til bakteriell spredning skyldes pasientens egen bakterieflora fra konjunktiva og øyelokk, som kommer intraokulært under operasjonen eller bakterier som introduseres til øyet under operasjonen via operasjonspersonell eller utstyr (36-40).

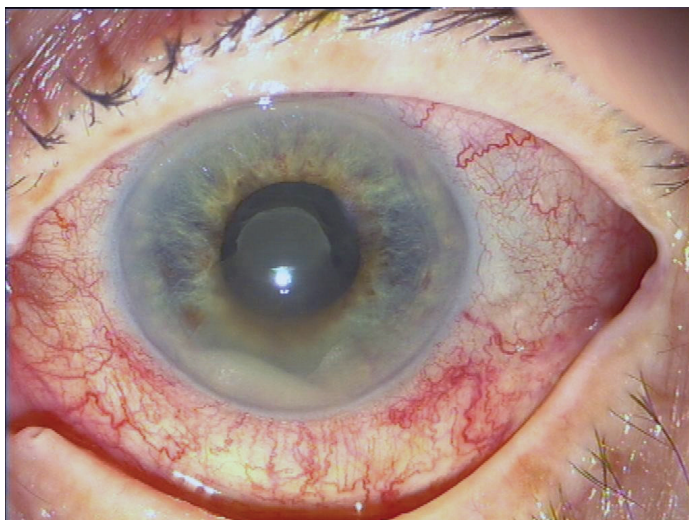
Grampositive bakterier	Gramnegative bakterier
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stafylokokk-bakterier</b> Koagulasepositive - bla <i>S.aureus</i> Koagulasenegative - bla <i>S.epidermidis</i></li> <li>• <b>Streptokokk-bakterier</b> inkl Enterococci, eks <i>E.faecalis</i></li> <li>• <b>Bacillus</b></li> <li>• <b>Listeria</b></li> <li>• <b>Actinomyces</b></li> <li>• <b>Propionebakterier</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Enterobacteriaceae</b> <i>Proteus Mirabilis</i> , <i>Serratia</i> <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i></li> <li>• <b>Pseudomonas aeruginosa</b></li> <li>• <b>Legionella pneumophila</b></li> <li>• <b>Haemophilus influenzae</b></li> <li>• <b>Campylobacter</b></li> <li>• <b>Helicobacter</b></li> </ul>

*Tabell 1 Oversikt over ulike grampositive og gramnegative bakterier som kan forårsake endoftalmitt.*

På bakgrunn av bedre operasjonsteknikker og bedre profylakse har insidensen av endoftalmitt sunket betraktelig de siste tiårene og studier viser nå en variende insidens på mellom 0,04 % til 0,44 % (22;30;37;41;42).

### 1.5.2 Symptomer og funn

Endoftalmitt etter kataraktkirurgi gir gjerne symptomer 2-6 dager postoperativt. Pasienten er som regel sterkt smertepåvirket og i tillegg er synsskarpheten kraftig redusert. Typiske funn er kraftig konjunktival hyperemi, uttalt intraokulær reaksjon med lysvei i fremre kammer og korpus vitreum, og gjerne et stort hypopyon (pussansamling - leukocytter i fremre kammer). Ved mildere angrep er symptomene stort sett de samme, men de kommer gjerne mer gradvis og er ofte ikke like intense (30;35;37). Bilde 1 viser et øye med infeksiøs postoperativ endoftalmitt etter kataraktkirurgi.



*Bilde 1. Øye med infeksiøs postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi, med typiske funn som kraftig reaksjon i fremre kammer, konjunktival hyperemi og hypopyon. Bilde tatt av Liv Drolsum, Dagkirurgen 1.etasje, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus.*



### 1.5.3 Behandling

For å gjøre prognosene så gode som mulig er det svært viktig med rask og rett behandling. Det er derfor viktig at det blir tatt mikrobiologiske prøver fra forkammer og korpus vitreum så raskt som mulig, slik at intensiv antibiotikabehandling kan iverksettes og sjansene for at øyet går tapt reduseres (37;43). The European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) har utgitt retningslinjer for hvordan man blant annet bør behandle akutt infeksøs endoftalmitt. Ved Øyeavdelingen, OUS, følger man disse retningslinjene. Dersom man mistenker endoftalmitt tas det straks bakteriologiske prøver fra fremre kammer og korpus vitreum, som sendes til mikrobiologisk avdeling umiddelbart. I samme prosess injiserer man antibiotika (Vancomycin 1 mg/0,1 ml + Ceftazidim 2,25 mg/0,1 ml) intravitrealt. Vancomycin og Ceftazidim må installeres via to forskjellige beholdere og er vist å ha en god effekt mot grampositive og gramnegative bakterier (44;45). Studier har vist at man ved intravitreal injeksjon oppnår høyest mulig konsentrasjon av antibiotika intraokulært og at systemisk antibiotika i tillegg ikke vil ha noen ytterligere effekt på å bekjempe infeksjonen, men heller bør unngås med tanke på å redusere toksiske bivirkninger, utvikling av resistens, redusere kostnader og redusere behovet for sykehusinnleggelse (35). Hvis det ikke er klinisk bedring innen 24-48 timer etter intravitreal injeksjon vurderer man ny injeksjon og eventuell vitrektomi om ikke dette alt er gjort. I tillegg gis det topikal antibiotika, gjerne Gentamycin og Cefuroxime øyedråper som timesdrypp, første 1-2 døgnene inntil man ser at infeksjonen begynner å avta. Man vurderer også steroider for å redusere inflammasjon, og mulige destruktive effekter på retina. Steroider gis enten topikalt, intravitrealt eller peroralt. Ved Øyeavdelingen, OUS, gir man gjerne steroider peroralt (Prednisolon), 40-60 mg avhengig av vekt og hva pasienten tåler. Det har vært uenighet om hvorvidt det bør gjøres vitrektomi rutinemessig ved alle endoftalmitt tilfeller eller ikke. Fordelen med å utføre en vitrektomi er at man da muligens kan få fjernet den infeksøse organismen og dens assosierte toksiner. På bakgrunn av studier har man kommet frem til at vitrektomi bør gjøres dersom synsfunksjonen ved innkomst er redusert ned til lyssans og at et vitrektomi vil gi bedre prognoser for disse pasientene, men ikke dersom synsfunksjon er håndbevegelse eller bedre (35). På bakgrunn av de bakteriologiske prøvesvarene gis intravitreal antibiotika tilpasset dyrkningssvarene. Prognosen avhenger av bakteriekultur (bedre prognose for negative kulturer), tid mellom operasjon og

symptomdebut (bedre prognoser ved late-onset tilfeller) og virulensen til bakenforliggende organisme. Dårligst prognose har man sett etter infeksjon med ulike arter av streptokokkbakterien og gramnegative bakterier (29;31;35;46;47).

#### **1.5.4 Differensialdiagnoser**

Andre kraftige inflammasjoner i øyet kan feiltolkes som endoftalmitt. De vanligste differensialdiagnosene er kraftig fremre uveitt som følge av gjenværende linsematriale i fremre kammer eller korpus, toksisk reaksjon i forbindelse med væsker/matriale som ble introdusert til øyet under operasjonen, eller corneaødem og uveitt som følge av komplisert og langvarig operasjon (8).

#### **1.5.5 Profylakse**

Begrepet antibiotikum ble innført av amerikaneren Selman A. Waksman i 1943, etter oppdagelsen av Streptomycin (48). Ønsket virkning av et antibiotikum er at middelet skal skade den inntrengende mikroben, uten at det skader vertens egne celler (selektiv toksisitet). Man deler de gjerne inn i bakteriostatiske (midlene stopper mikrobenes vekst og formering uten at bakteriene drepes direkte) og bakteriocide (dreper mikroben direkte). Ofte er det en glidende overgang, og flere antibiotikum blir bakteriocide ved høy nok dose. Ulike virkningsmekanismer er blant annet hemming av celleveggsyntesen hos mikroben, hemming av protein- eller nukleinsyresyntesen hos mikroben, eller ved at det virker direkte på mikrobens cellemembran. Tabell 2 viser en oversikt over noen ulike typer antibiotikum som gjerne benyttes profylaktisk eller til behandling av PE, og deres virkningsmekanisme (49).

For å unngå endoftalmitt må man forhindre at bakterier kommer intraokulært, eller dersom de først har kommet intraokulært forhindre at de kan formere seg og forårsake infeksjon. Det er en sterk relasjon mellom bakteriekultur hos pasienten og risiko for infeksjon. I følge WHO's retningslinjer for ervervede sykehusinfeksjoner er risikoen for infeksjon signifikant økt dersom antallet infeksjonsdyktige bakterier overstiger 700-1800 bakterier per kubikkmeter og signifikant redusert dersom antallet bakterier er under 180 per kubikkmeter (50).

Antibiotikagruppe	Antibiotikum	Virkningsmekanisme
• Aminoglykosider	Gentamicin Neomycin Streptomycin	Virker ved å hemme bakteriens proteinsyntese
• Cefalosporiner	Cefazolin Cefuroxime	Virker ved å hemme syntesen av celleveggkomponenter
• Fluorokinoloner	Ciprofloxacin (2.generasjons) Ofloxacin (2.generasjons) Levofloxacin (3.generasjons) Moxifloxacin (4.generasjons) Gatifloxacin (4.generasjons)	Virker ved å hemme enzymet DNA-gyrase (topoisomerase II), som spiller en rolle for spiraleringen av DNA. (4.generasjons fluorokinoloner hemmer også enzymet topoisomerase IV)
• Glykopeptid antibiotika	Vancomycin	Virker ved å hemme syntesen av celleveggkomponenter(raskere virkning enn cefalosporinene)
• Kloramfenikol	Kloramfenikol	Virker ved å binde seg til bestemte deler av bakteriens kromosom, og hemme proteinsyntesen

**Tabell 2.** Oversikt over ulike typer antibiotikum som benyttes profylaktisk eller til behandling av postoperativ endoftalmitt og deres virkningsmekanisme.

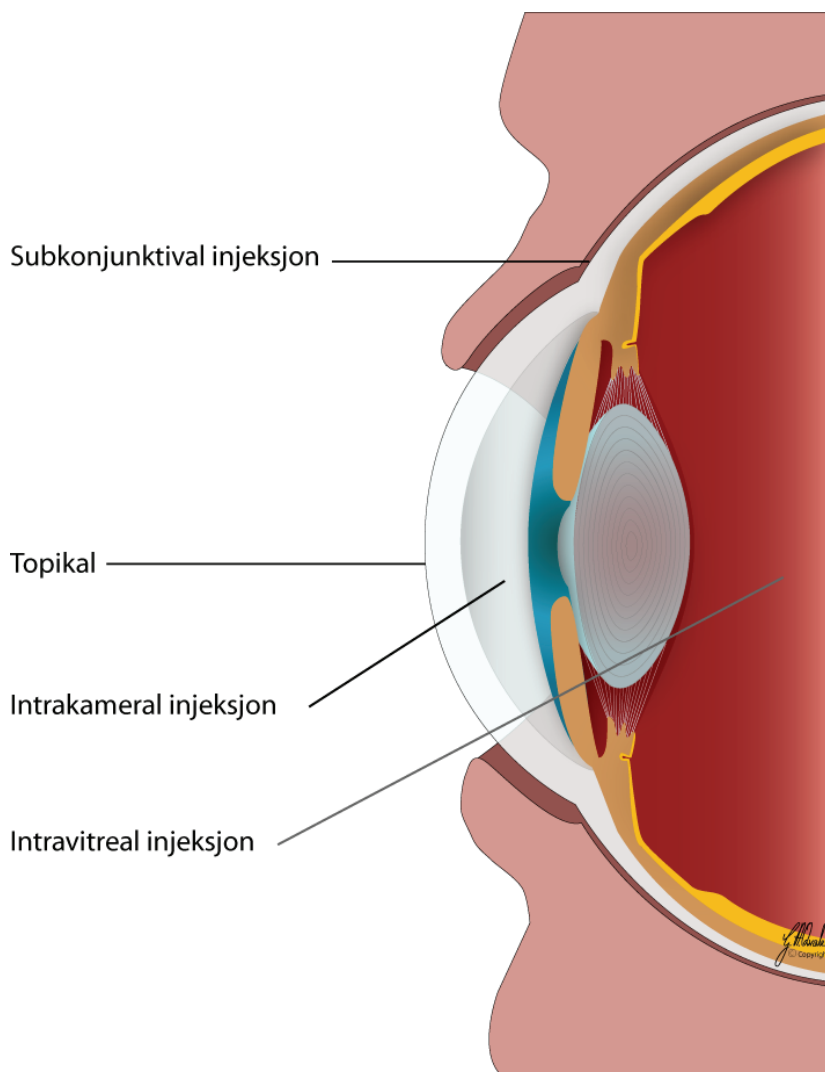
De siste årene har de pre- og postoperative rutinene rundt kataraktoperasjoner blitt studert, men det er fortsatt stor variasjon på hva som gjøres av profylaktiske tiltak rundt om på ulike øyeklinikker. I løpet av 1980-tallet viste flere studier (51;52) at topikal povidone-iodine brukt preoperativt omkring øyeområdet, reduserte antallet overflatebakterier betraktelig. På bakgrunn av nyere studier som også dokumenterer denne raske og effektive bakteriedrepende virkningen er det nå vanlig praksis i de fleste land å bruke topikal povidone-iodine preoperativt på kornea og konjunktiva for å sterilisere området rundt øynene (22;53).

Nyere studier viser også at injeksjon av intrakameral antibiotika (hovedsakelig Cefuroxime) ved operasjonsslutt ser ut til å redusere risikoen for utvikling av PE ytterligere (22;54-56). Annen pre-, intra- og postoperativ profylakse som preoperativ topikal antibiotika, antibiotika tilsatt skyllevannet under operasjonen, subkonjunktival antibiotika og topikal postoperativ antibiotika er omdiskutert (53). Tabell 3 viser en oversikt over noen medikamentelle profylaktiske tiltak som er aktuelle og de vanligste midlene som blir brukt i Europa og USA.

	<b>Administrasjonsmåte</b>	<b>Medikament</b>
<b>Preoperativ profylakse</b>	• Subkonjunktivalt, antiseptikk	Povidone-iodine, 5 % løsning (Betadine)
	• Topikal antibiotika	Fluorokinoloner (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin) Kloramfenikol, Neomycin
<b>Intraoperativ profylakse (ved operasjonsslutt)</b>	• Antibiotika i skyllevannet under operasjon	Vancomycin, Gentamicin
	• Subkonjunktival antibiotika	Gentamicin, Cefuroxime, Vancomycin
	• Intrakameral antibiotika	Cefuroxime, Cefazolin
<b>Postoperativ profylakse</b>	• Topikal antibiotika	Fluorokinoloner (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin) Kloramfenikol, Neomycin

**Tabell 3.** Oversikt over noen medikamentelle profylaktiske tiltak, og administrasjonsmåter, i forbindelse med postoperativ endoftalmitt og kataraktkirurgi.

Figur 6 viser hvordan de ulike midlene injiseres til øyet (topikalt, subkonjunktivalt, intrakameralt og intravitrealt).



**Figur 6.** Illustrasjon av ulike medikamentelle administrasjonsmåter som blir brukt profylaktisk og til behandling av postoperativ endoftalmitt.

Ulike kirurgiske parametre er også studert i forbindelse med risikoen for utviklingen av PE. Blant annet type snitt (korneal/limbalt snitt versus skleralt lommessnitt), intraoperative komplikasjoner, IOL materiale og konstruksjon, bruk av injektor, erfaren kirurg versus uerfaren kirurg. Bruken av foldbare IOLs er vist å redusere forekomsten av PE (23). I en stor multisenter studie utført av ESCRS publisert i 2007 finner man at bruken av silikon IOLs samt korneale snitt ser ut til øke risikoen for utvikling av PE, dette er det også konkludert med i andre studier (22;24;57). Det er også vist i studier at intraoperative komplikasjoner med kapselruptur og påfølgende korpustap, gir økt risiko for utvikling av PE (58;59). Ulike studier har også sett på ulike operasjonsteknikker og risikoen for utvikling av PE (47;60;61). Tabell 4 viser en oversikt over noen faktorer som er vist å kunne påvirke risikoen for utviklingen av PE. Flere av disse vil bli omtalt mer detaljert under diskusjonskapittelet.

Preoperative risikofaktorer	Operative risikofaktorer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lokale risikofaktorer</b> Bakteriell blefaritt, aktiv konjunktivitt, topikal bruk av steroider, anatomiske abnormaliteter (f.eks. ektropion)</li> <li>• <b>Systemiske risikofaktorer</b> Diabetes Mellitus, autoimmun sykdom, immunsuppressiv medikamentasjon, kronisk infeksjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usterilt operasjonslokale, operasjonsutstyr eller operasjonspersonale</li> <li>• Intraoperativ komplikasjon med ruptur i bakre kapsel og kommunikasjon med korpus vitreum</li> <li>• Lang operasjonstid</li> <li>• Bruk av foldepinsett fremfor injektor ved implantasjon av IOL</li> <li>• Bruk av silikon IOL</li> <li>• IOL haptikk av Propylene-materiale</li> </ul>

**Tabell 4.** Oversikt over ulike risikofaktorer som kan disponere for utvikling av postoperativ endoftalmitt (PE). IOL = intraokulær linse.

I tillegg til povidone-iodine preoperativt og injeksjon med intrakameral Cefuroxime ved operasjonsslutt har det vært vanlig i Norge, og i de fleste land i Europa, at det gis både topikale kortikosteroider (i Norge og Sverige; dexamethason (Spersadex)) og topikal antibiotika (i Norge; Kloramfenikol) postoperativt. Dette for å prøve forhindre en eventuell bakterievekst eller hemme veksten til bakterier som alt har kommet intraokulært under operasjonen eller via operasjonssnittet postoperativt. I tidligere studier har man ikke kunnet påvise sikkert at profylaktisk bruk av topikal antibiotika har en forebyggende effekt mot utviklingen av endoftalmitt (29;53;62-64). Økende bruk av antibiotika og utvikling av antibiotikaresistens er et økende globalt problem. Dersom profylaktisk bruk ikke har noen forebyggende effekt er det viktig at man unngår unødvendig bruk av slike midler både med tanke på

resistensutvikling og økonomi (65). Svenske kirurger har lenge hatt postoperative rutiner som ikke inkluderer bruk av topikale antibiotika og Sverige har en lav forekomst av endoftalmitt (41;57;66;67). Det er grunn til å tro at bruken av profylaktisk antibiotika hovedsakelig er basert på gamle tradisjoner og en innarbeidet rutine om å gjøre alt som står i ens makt for å redusere utviklingen av PE, i stedet for vitenskapelig baserte bevis (64).

## 1.6 Førstedagskontroll

Tradisjonelt har alle pasienter blitt tilsett første dag etter operasjonen, i hovedsak for å se etter tegn til infeksjon. Symptomdebut for endoftalmitt etter kataraktkirurgi er gjerne 2-6 dager etter operasjonen og er derfor sjelden mulig å oppdage ved førstedagskontroll. Studier har vist at man trygt kan utsette denne kontrollen til 1-2 uker postoperativt uten at det vil føre til forsinket diagnostisering og behandling av pasienter som utvikler PE (68-70).

## 1.7 Hovedmål og delmål

På bakgrunn av studier og andres erfaringer fant vi det etisk forsvarlig å kutte ut bruken av profylaktisk topikal antibiotika postoperativt ved vår avdeling. På samme tidspunkt valgte vi også å ta bort førstedagskontrollene ved avdelingen.

### Hovedmål:

- ⊗ Vi ønsket å undersøke om forekomsten av PE ved avdelingen endret seg etter bortfall av topikal postoperativ antibiotika (Kloramfenikol øyedråper)

### Delmål:

- ⊗ Å kartlegge forekomsten av PE ved vår avdeling, og se på om denne samsvarer med andre publiserte funn
- ⊗ Å vurdere om eksklusjon av førstedagskontrollene kan ha ført til en forsinket diagnostisering og behandling av PE for våre pasienter

## 2.0 Metoder

I studien ønsket vi å undersøke om endringer i de postoperative rutineene etter kataraktkirurgi har påvirket forekomsten av PE ved avdelingen. Studieperioden var fra januar 2004 til desember 2010. Fram til januar 2007 fikk alle pasienter ved Dagkirurgen, OUS, en blanding av topikale kortikosteroider (Spersadex 1 mg/ml) og antibiotika (Kloramfenikol 5 mg/ml) postoperativt. Behandlingsregime var 5 ganger daglig første uken, deretter 3 ganger daglig de neste 2 ukene. Fra januar 2007 endret man den postoperative medikasjonen til kun Spersadex 1 mg/ml og doseringen til 3 ganger daglig første uken og deretter 2 ganger daglig de neste 2 ukene. Ved samme tidspunkt valgte man også å ekskludere den ordinære kontrollen første postoperative dag og i stedet kalle pasienter direkte inn til kontroll ca 1 uke postoperativt.

Prosjektet ble i 2009 godkjent av forskningsutvalget for Kreft- og kirurgidivisjonen (nå Klinikk for kirurgi og nevrofag) på Oslo universitetssykehus (OUS). Prosjektet er blitt formalisert av personvernombudet på OUS, ved Heidi Thorstensen. Det ble også sendt søknad til Regional etisk komité for forskningsetikk (REK), men etter Helsepersonelloves § 26, 1.ledd sees dette på som kvalitetssikring av et allerede etablert behandlingstilbud, og videre retningslinjer i forhold til studiet og gjennomføringen ble derfor gitt av personvernombudet. På bakgrunn av dette, samt at seksjonsleder for fremre segment som er ansvarlig for behandlingen av denne pasientgruppen også er delaktig i studien, trengte man ikke å innhente samtykke fra de 9 inkluderte pasientene.

For å kunne vurdere i forekomsten av PE etter endring av profylaktisk regime måtte vi finne alle pasienter som var blitt diagnostisert og behandlet for endoftalmitt i tidsperioden januar 2004 til desember 2010. Ved hjelp av dataverktøyet Lisus (Nå OUS Lisus), som er et styrings og dataverktøy tilgjengelig på sykehuset, søkte man opp pasienter med diagnosekode H.44.0. Dette er ICD-10 kodingen (klassifikasjons og diagnosesystem utgitt av WHO) for endoftalmitt. Vi fikk en utvidet midlertidig tilgang til dette programmet slik at vi kunne gå inn i journalene til de aktuelle pasientene og sjekke at alle lå inne med riktig diagnosekode, og at disse pasientene faktisk var behandlet for postoperativ endoftalmitt. Pasienter med annen type

endoftalmitt, og pasienter operert for katarakt inneliggende ved avdelingen eller ved andre avdelinger ble ekskludert fra studien. Dette for å forsikre oss om at alle pre- og postoperative rutiner og omgivelser (operasjonspersonell, operatører, rutiner vedrørende sterilisering og drypping pre- og postoperativt) var så identiske som mulig.

For å finne det totale antallet kataraktoperasjoner for samme tidsperiode måtte vi inn å se i operasjonsprotokollene fra Dagkirurgen, OUS. Alle planlagte operasjoner blir notert ned i egne protokoller hvor det noteres navn og fødselsdato på pasient, type katarakt, operatør, hvilket øye som skal opereres, prosedyrekode og det klistres også inn en etikett med informasjon om valgt linsetype og styrke. Alle operasjonsprotokoller fra 2004 til og med 2010 ble nøye gjennomgått manuelt av kandidaten. Alle operasjoner med prosedyrekode CJE 10 - "Fakoemulsifikasjon med implantasjon av kunstig linse i fremre kammer" eller CJE 20 - "Fakoemulsifikasjon med implantasjon av kunstig linse i bakre kammer" ble registrert. Tilfeller med annen type kataraktoperasjon (f. eks implantasjon av ICL – intraocular contact lens), sekundær implantasjon av linse, eller tilfeller hvor den planlagte operasjonen var avlyst ble ikke inkludert i det totale antallet. Vi satt til slutt igjen med det utvalget vi ønsket å se nærmere på; de pasientene som hadde utviklet postoperativ endoftalmitt etter kataraktkirurgi ved Dagkirurgen, OUS.

Pasientene ble delt inn i to grupper; pasienter operert mellom januar 2004 og desember 2006 (gruppe 1), og pasienter operert mellom januar 2007 og desember 2010 (gruppe 2). Det ble hos de inkluderte pasientene registrert en rekke variabler, som alder, kjønn, symptomdebut, visus ved ankomst og visus ved siste oppfølging ved avdelingen. Enkelte operasjonsdata ble også registrert; linsetype, bruk av injektor og eventuelle intraoperative komplikasjoner.

Tilfeller med kraftig inflammerte øyne hvor det øyeblikkelig ble besluttet å ta intraokulære mikrobiologiske prøver for dyrkning ble definert som endoftalmitt.



Før kataraktoperasjonen fulgte alle pasienter de samme rutinene. Ved oppmøte på Dagkirurgen, OUS ble pasientene tatt i mot av sykepleier hvor de fikk på seg beskyttende operasjonsfrakk, skotrekk og operasjonslue. Pasientene ble videre fulgt inn på drypperommet hvor all preoperativ desinfeksjon og medikasjon ble gitt. Øyeområdet ble desinfisert med Klorhexidin og de fikk topikal lokal anestetika (Proxymetacaine). Underveis i studieperioden endret man litt på dilatasjonsrutinene. Dette på bakgrunn av nye studier som viste at man effektivt og sikkert kunne gi dilaterende medikamenter som en intrakameral injeksjon (71). Fram til januar 2008 fikk alle pasienter topikal cycloplegikum og mydriatika (Cyclopentolat og Fenylefrin) dryppet 30-60 minutter preoperativt (begge dråper dryppet etter hverandre, 2-3 omganger med ca 10 minutters mellomrom). Pasienter operert fra 2008 fikk kun Cyclopentolat preoperativt og ved oppstart av operasjonen en miks (0,15-0,30 ml) av lokalanestetika (Lidokain) og mydriatika (Fenylefrin) intrakameralt. I tillegg fikk alle pasienter povidone-iodine 5 % dråper (Betadine, Alcon) subkonjunktivalt med virketid 2 minutter. Deretter skylling med saltvann. Ved operasjonsslutt ble det injisert 0,1 ml antibiotika (Cefuroxime 10 mg/ml) intrakameralt, med mindre pasienten var overfølsom mot antibiotika. Postoperativ medikasjon endret seg som beskrevet over fra topikal antibiotika og steroider til kun topikale steroider fra og med januar 2007. Pre-, intra- og postoperative rutiner ved Dagkirurgen, OUS, vises i Tabell 5. Fra 2004 til 2011 ble det ikke gitt systemisk antibiotika eller NSAIDs pre- eller postoperativt.

<b>Preoperative rutiner</b>	<b>Medikament og dosering</b>
• Desinfisering av øyeområde	Klorhexidin 5 mg/ml
• Topikal lokal anestetikum	Proxymetacaine 0,5% * 2
• Mydriatika øyedråper subkonjunktivalt	Cyclopentolat 10 mg/ml * 1
• Antiseptisk skylling subkonjunktivalt	Betadine 5%, virketid 2 minutter
• Skylling med saltvann	Nacl 9mg/ml
<b>Intraoperative rutiner</b>	
• Intrakameral injeksjon, mydriatika og lokal anestetikum	Fenylefrin 15 mg/ml Lidokain 10 mg/ml
• Intrakameral antibiotika	Cefuroxime 10 mg/ml
<b>Postoperative rutiner</b>	
• Topikale kortikosteroider	Spersadex 1mg/ml, 3 ganger daglig 1 uke, 2 ganger daglig neste 2 uker

**Tabell 5.** Oversikt over pre-, intra- og postoperative rutiner ved kataraktkirurgi, som følges ved Dagkirurgen, 1.etasje, Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus (OUS).

Alle pasienter ble operert med kornealt snitt, enten temporalt eller i krummeste akse. Størrelsen på snittene var ca 2,75 mm og kirurgene la gjerne to hjelpesnitt på ca 1,5 mm hver. Ved komplikasjoner måtte man gjerne utvide dette snittet noe og eventuelt sette sutur. Vanlig praksis ved ukompliserte kataraktoperasjoner er at ingen snitt blir sydd. Det ble utført fakoemulsifikasjon med implantasjon av IOL. Vanlig praksis ved ukompliserte kataraktoperasjoner er implantasjon av en foldbar akrylisk, hydrofob IOL i bakre kapsel, som implanteres til øyet ved hjelp av en steril injektor. Ved operasjonsslutt ble alle snitt sjekket for eventuell lekkasje (sjekket at snittene var tette). Det ble ikke brukt skjold/lapp postoperativt.

## 2.1 Statistikk

I studien ble pasienter fra og med januar 2004 inkludert. Begrunnelsen for dette var at det var på det tidspunktet øyeavdelingene på Rikshospitalet og Ullevål ble slått sammen og all øyekirurgi ble samlet på Ullevål. Man kan ikke inkludere pasienter lengre tilbake i tid med tanke på endring av viktige rutiner som kan påvirke resultatet. Siden man endret de postoperative rutine fra og med januar 2007 ble tallmaterialet i studiet lite, men vi ønsket likevel å gjøre en retrospektiv studie for å få en indikasjon på om endringen av de postoperative rutine har ført til endret forekomst av PE og eventuelt ført til forsinket diagnostisering og behandling av pasientene ved avdelingen.

Til de statistiske analysene fikk vi veiledning av Professor Leiv Sandvik ved Kompetansesenteret for klinisk forskning, OUS. For statistisk analyse benyttet vi OpenEpi, versjon 2.3.1. Siden det var få postoperative endoftalmittter i hver av gruppene valgte vi å bruke Fisher's eksakte t-test i stedet for chi-kvadrat test. Dette er en ikke-parametrisk test som sammenligner 2 uavhengige variabler i en 2\*2 kontingenstabell. Det totale antallet kataraktoperasjoner for hver av periodene ble også plottet inn og forekomsten for de to gruppene ble sammenlignet

I studien er det for få inkluderte pasienter til at man kan få statistiske signifikante resultater. En styrkeberegning (power-analyse) ble kjørt for å se hvor mange inkluderte pasienter man eventuelt måtte hatt for å kunne få signifikante resultater.

Vi benyttet også her OpenEpi, versjon 2.3.1. Vi utførte en utvalgsstørrelsestest hvor vi ønsker 80 % teststyrke og brukte et konfidensintervall på 95 %. Forekomsten av PE i % i de to gruppene ble plottet inn som henholdsvis ”exposed” og ”unexposed” verdier. Vi fikk da en oversikt over antall pasienter som måtte inkluderes for at studiet skulle oppfylle kriteriene i forhold til styrke og konfidensintervallnivå. I vårt tilfelle er dette som antatt et meget høyt antall. Med en teststyrke på 80 % vil vi trenge 221 318 pasienter (kataraktoperasjoner) i hver av gruppene. Regnet ut fra forekomsten for endoftalmitt i gruppe 2 (0,049 %) vil dette si at man da vil ha ca 108 tilfeller av PE.

### 3.0 Resultat

I løpet av hele studieperioden (januar 2004 til desember 2010) ble det utført 15 254 katarakteroperasjoner ved Dagkirurgen, OUS, fordelt på 7123 operasjoner i gruppe 1 og 8131 operasjoner i gruppe 2. Totalt 9 tilfeller av PE ble diagnostisert (0,059 %), fordelt på 5 tilfeller i gruppe 1 (0,070 %) og 4 tilfeller i gruppe 2 (0,049 %).

Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant ( $p=0,8383$ ).

Median alder på de 9 pasientene var 84 år ved diagnosetidspunktet, variasjon 56 til 94 år. Av disse pasientene var det 5 kvinner og 4 menn. 7 av de 9 pasientene var medisinerert for systemiske sykdommer, 2 pasienter for hypertensjon, 3 pasienter for både hypertensjon og diabetes, og 2 pasienter for hyperkolesterolemi.

Median tid mellom katarakteroperasjon og debut av symptomer var 6 dager (variasjon 1 til 8 dager), og median tid for intervensjon var 7 dager postoperativt (variasjon 1 til 11 dager), for begge gruppene sett under ett. Ved ankomst på sykehuset var alle pasientene sterkt smertepåvirket og visus var kraftig redusert. Syv pasienter hadde kun lyssans, og to pasienter fingertelling (tabell 6). De fleste hadde også kraftige inflammerte øyne med konjunktival hyperemi, uttalt intraokulær reaksjon med lysvei i både fremre kammer og korpus vitreum, chemose (ødem i sklera) og hypopyon.

Px	Symptom-debut (dgr)	Ankomst klinikk (dgr)	Visus v/ankomst	Bakteriekultur	Oppfølging (mnd)	Endelig BCVA
1	3	4	Fingertelling	Staphylococcus aureus	7	0,3
2	7	10	Lyspersepsjon	Negativ kultur	1	0,6
3	8	11	Fingertelling	Actinomyces	0,5	0,4
4	3	3	Lyspersepsjon	Staphylococcus epidermidis	45	Ikke lyspersepsjon
5	6	7	Lyspersepsjon	Staphylococcus epidermidis	1	0,3
6	2	2	Lyspersepsjon	Enterococcus faecalis	11	Ikke lyspersepsjon
7	1	1	Lyspersepsjon	Enterococcus faecalis	0,5	Fingertelling
8	8	8	Lyspersepsjon	Streptococcus defectivus	2	Fingertelling
9	7	9	Lyspersepsjon	Alpha-hemolytic streptococcus	5	Lyspersepsjon

**Tabell 6.** Viser kliniske karakteristika hos de inkluderte pasientene i studien med postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi. BCVA = Beste korrigerede visus.

I åtte av tilfellene var det positiv oppvekst på de bakteriologiske prøvene. Kulturene viste 3 tilfeller av stafylokokk bakterier (2 tilfeller av S epidermis og 1 tilfelle av S

aureus), 4 tilfeller av streptokokk bakterier (2 tilfeller av *Enterococcus faecalis*, 1 tilfelle av *S defectivus* og 1 tilfelle av alfa-hemolytisk streptokokk) og 1 tilfelle av *actinomyces* (usikkert hvilken art). I en av prøvene fikk man ikke oppvekst (tabell 6).

Siden mange av pasientene ble fulgt opp av sin egen øyelege utenfor sykehuset er det stor spredning i tidspunkt for siste oppfølging ved Dagkirurgen, OUS. Median tid er 2 måneder (variasjon 0,5 til 45 måneder) og visus ved siste kontroll varierer fra null lyspersepsjon opp til 0,6 (snellen). Det var generelt dårlig sluttvisus (beste korrigerende visus), to pasienter med null lyspersepsjon, en pasient med lyspersepsjon, to pasienter med fingertelling og fire pasienter med visus fra 0,3 til 0,6 (tabell 6).

Kirurgiske parametere for de inkluderte pasientene er presentert i Tabell 7. I alle tilfellene ble operasjonen utført av erfaren kirurg. En foldbar hydrofobisk IOL ble implantert i bakre kapsel i alle tilfeller. Ingen snitt ble suturert. I fire tilfeller ble det i stedet for en injektor brukt foldepinsetter for implantasjon av IOL. Komplikasjoner under operasjonen oppsto i tre tilfeller. I to av disse tilfellene oppsto det rift i bakre kapsel, ett tilfelle med påfølgende korpustap og ett tilfelle uten korpustap.

Px	Gruppe	Erfaren kirurg	IOL type	Injektor	Komplikasjoner
1	1	Ja	Alcon MA60BM	Nei	Nei
2	1	Ja	Alcon SN60WF	Ja	Nei
3	1	Ja	Alcon SA60AT	Ja	Liten descemetocele i tilslutning til hovedsnittet
4	1	Ja	Alcon MA60AC	Nei	Rift i bakre kapsel, vitrektomi, korpustap
5	1	Ja	Alcon MA60BM	Nei	Nei
6	2	Ja	Alcon SN60WF	Ja	Nei
7	2	Ja	Alcon SN60WF	Ja	Nei
8	2	Ja	Alcon MA60AC	Nei	Rift i bakre kapsel, ikke korpustap
9	2	Ja	Alcon SA60AT	Ja	Nei

**Tabell 7.** Viser kirurgiske parametere hos de inkluderte pasientene i studien med postoperativ endoftalmitt (PE) etter kataraktkirurgi. IOL = intraokulær linse.

## 4.0 Diskusjon

Endoftalmitt er en kraftig inflammasjon i øyets hulrom og man antar at ca 2/3 av alle endoftalmitt tilfeller skyldes postoperativ infeksjon etter kataraktkirurgi (29-31). I vår retrospektive studie, som inkluderer 15 254 kataraktoperasjoner, utført i tidsperioden januar 2004 til desember 2010, finner vi en total forekomst av PE på 0,059 %. Fordelt på 5 tilfeller i gruppe 1 (0,070 %) og 4 tilfeller i gruppe 2 (0,049 %). Dette er i samsvar med tidligere studier som viser en insidens på 0,04 % til 0,44 % (22;30;37;41;42). Med tanke på alle kataraktoperasjoner som gjøres daglig verden over er allikevel antallet som rammes av PE forholdsvis stort. I Norge utføres omkring 40 000 kataraktoperasjoner årlig. Med bakgrunn i insidensen over vil dette si at anslagsvis 16-176 personer rammes av PE hvert år. Om man går ut fra en forekomst på 0,059 % (som er den totale forekomsten av PE i vår studie), indikerer dette at ca 24 pasienter i løpet av et år vil rammes av PE på landsbasis.

Det er vanskelig å finne eldre studier som kan si noe sikkert om forekomsten av endoftalmitt. Dette fordi det gjerne var problemer med å stille rett diagnose, samt at slike postoperative infeksjoner sjelden ble rapportert i litteraturen. I en studie fra 1964 skriver man at insidensen før 1950 var på 1,1 % (variasjon 0,11 til 3,16 % i ulike studier), og falt til 0,2 % etter 1950 (variasjon 0,079 til 0,7 %). Man kan anta at bakgrunnen for denne reduksjonen i antallet postoperative infeksjoner skyldes bedre operasjonsteknikker, samt bedre profylaktiske rutiner både med tanke på sterile operasjonslokaler, sterile operasjonsteknikker, og bruken av preoperativ desinfisering rundt øyeområdet og bruken av antibiotika (72).

Siden PE i dag er en såpass sjelden komplikasjon etter kataraktkirurgi (en forekomst på 0,059 % for hele studieperioden i vårt tilfelle) er det vanskelig å utføre studier med nok styrke til at man får statistisk signifikante resultater. Mange studier på området er små studier, gjerne retrospektive som vurderer en mulig predisponerende faktor opp mot en annen, mens andre kanskje vel så viktige faktorer ikke er tatt med i vurderingen. Det er mange faktorer som er diskutert i forbindelse med PE, både risikofaktorer med tanke på operasjonsteknikker og metoder, samt profylaktiske tiltak. I en stor review-artikkel utgitt av Ciulla et. al i 2002 har man vurdert en rekke

studier publisert via MEDLINE i tidsperioden 1966 til 2000. Åttiåtte studier vedrørende bakteriell profylakse og PE etter kataraktkirurgi ble vurdert. I denne review-artikkelen ble det konkludert med at det kun var studier vedrørende bruken av preoperativ povidone-iodine som var sterke nok til at man kunne konkludere med at denne bruken bør anbefales til klinisk praksis. Dette sier mye om hvor vanskelig det er å få til gode, kliniske studier på dette området, og at det derfor er stor variasjon på hvilke prosedyrer og rutiner vedrørende profylakse som følges rundt i forskjellige land (53).

#### **4.1 Profylaktiske tiltak/risikofaktorer**

Til tross for bedre profylaktiske rutiner, og redusert forekomst av PE siste tiår, fortsetter endoftalmitt å oppstå. Selv om antallet som rammes er kraftig redusert, forskes det stadig på nye og bedre rutiner i forhold til profylaktisk behandling, og eventuelle profylaktiske tiltak som kan redusere infeksjonsrisikoen ytterligere. På grunn av mangelen på gode, statistisk signifikante studier er mange rutiner vedrørende profylakse basert på erfaringer og tradisjon, og man mangler gode data som støtter opp om den positive fordelene ved praktisering av mange av disse tiltakene. Vanlig praksis ved Dagkirurgen, OUS, er desinfisering av øyeområdet med Klorhexidin, og antiseptisk skylling av konjunktiva med Betadine preoperativt for å redusere antallet bakterier i og rundt øyet så godt som mulig før operasjonen. All kirurgi foretas i sterile lokaler, og ved bruk av sterile teknikker. I tillegg gis det Cefuroxime intrakameralt ved operasjonsslutt (Tabell 5).

I vår studie fikk vi hos én pasient negativ oppvekst på den mikrobiologiske prøven. Hos de åtte andre pasientene fikk man oppvekst av grampositive bakterier. Av disse åtte var det to tilfeller av CNS, og i fire tilfeller fikk man oppvekst av ulike streptokokkarter (Tabell 6). Dette stemmer med annen forskning som viser at de fleste tilfeller av PE skyldes infeksjon av grampositive bakterier. Sopp og parasitt kan også være årsak til utvikling av PE (30-33;73;74).

Man kan i hovedsak beskytte mot infeksjon i øyet på 3 ulike måter: 1) ved å redusere antallet overflate bakterier i øyeområdet før operasjon, 2) sørge for at bakterier ikke

introduseres til øyet under operasjonen og 3) drepe bakteriene, og hindre bakteriell spredning dersom bakterier har kommet intraokulært. Tilstedeværelsen av bakterier intraokulært etter operasjonen er i seg selv ikke tilstrekkelig til å forårsake en infeksjon. Bakteriell spredning til flere celler intraokulært er nødvendig for at bakterien skal overleve kampen mot vertens egen forsvarsmekanisme (immunforsvaret) som aktiveres umiddelbart dersom ukjente mikrober kommer intraokulært. I studier har man blant annet tatt prøver fra fremre kammer og konjunktiva postoperativt (straks etter operasjonsslutt), og sett at hos opp til 35 % av alle opererte pasienter finner man spor av bakterier (75;76). Om man sammenligner dette med en forventet forekomst av PE på 0,04-0,4 % ser man det er relativt sjelden bakteriene forårsaker infeksjon (22;30;37;41;42).

Studier har vist at miljøet rundt pasient og operatør kan være kilde for bakteriell spredning til øyet. Bakterier kan introduseres til øyet via operasjonspersonell og operasjonsutstyr så gode rutiner vedrørende sterilisering er meget viktig (38-40). Enkelte studier har også rapportert at sopp kan spres via ventilasjons- og aircondition systemer og forårsake PE (77;78). Bakteriell spredning til øyet skjer derimot oftest via pasientens egen bakterieflora som kommer intraokulært under operasjonen (34;37).

I vår studie var sju av de ni pasientene medisinerert for systemiske sykdommer, tre av disse for diabetes mellitus. Det er vist i studier at pasienter med enten lokale og -/ eller systemiske risikofaktorer er mer utsatt for å få postoperative infeksjoner på grunn av endret bakteriell flora, redusert immunforsvar eller økt resistens mot antibiotika (79). Lokale faktorer som er sett på er blant annet daglig bruk av topikal øyemedikasjon, bruk av topikale kortikosteroider, linsebruk, blefaritt (øyelokksbetennelse), konjunktivitt (betennelse i konjunktiva) og anatomiske abnormaliteter som for eksempel ektropion (utadvregning av øyelokket). Systemiske risikofaktorer er blant annet immunsuppressiv medikasjon (steroider, cellegift), diabetes mellitus, autoimmune sykdommer (revmatoid artritt, ulike hudsykdommer), astma eller kronisk infeksjon (f.eks. HIV). Man har blant annet sett på bakterielle prøver tatt fra konjunktiva, og sett at hos risikopasienter har man en større oppvekst av bakterier enn hos friske pasienter. Det er også vist at pasienter med enten lokale og -/ eller systemiske risikofaktorer oftere har en konjunktival bakterieflora som er



resistent mot flere typer antibiotika (resistens mot flere enn 4 ulike typer antibiotika), noe som også kan være en del av forklaringen på at PE oppstår lettere hos denne gruppen pasienter (80;81).

En av de tre pasientene med diabetes mellitus hadde kultur-negativ endoftalmitt, og oppnådde god sluttvisus (visus 0,6). De 2 andre pasientene med diabetes mellitus hadde oppvekst av henholdsvis *Stafylococcus epidermidis* og *Enterococcus faecalis*. Hos disse pasientene var visus ved ankomst til avdelingen lyssans, og ved siste oppfølging, etter henholdsvis 45 og 11 måneder ikke-lyssans. Disse funnene samsvarer med funn publisert i en stor multisenter studie utført av Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (EVS). I denne studien så man en tendens til at diabetespasienter er mer utsatt for infeksjon med mer virulente organismer, og er mer disponible for å ha kultur-negativ endoftalmitt. Man så også i denne studien at de synsmessige prognosene var dårligere for diabetespasientene, kun 56 % av pasientene oppnådde visus 0,2 i motsetning til 77 % av pasientene uten diabetes, ved siste oppfølging etter 9 måneder (82).

I vår studie var median alder på de inkluderte pasientene 84 år. Studier har vist at dersom man tar bakteriologiske prøver fra konjunktiva får man en større oppvekst av bakterier hos eldre pasienter (pasienter over 60 år), og dette kan gi økt risiko for utvikling av PE (81).

En god og nøyaktig anamnese og eventuelt behandling av lokale tilstander i og rundt øyet preoperativt er derfor viktig. Tidligere var det vanlig praksis at man før kataraktkirurgi klippet øyevippene, skylte og rensset tåreveiene og også brukte skjold over øyet det første døgnet postoperativt for beskyttelse. På Dagkirurgen, OUS, sluttet man med dette på 90-tallet. Studier har vist at disse tiltakene ikke har noen forebyggende effekt mot utviklingen av PE (83;84). I moderne kataraktkirurgi bruker man nå steril tape for tildekking av øyelokk og øyevipper, og det er dette som gjøres ved Dagkirurgen, OUS.

Studiene beskrevet ovenfor viser at bakteriell spredning til øyet ofte skyldes pasientens egen bakterielle flora som kommer intraokulært under operasjonen. Med tanke på dette er det svært viktig med god preoperativ sterilisering for å redusere

antallet overflate bakterier på konjunktiva og i øyelokksområdet så godt som mulig preoperativt. Ved Dagkirurgen, OUS, brukte man tidligere Klorhexidin til preoperativ bakteriell sterilisering av konjunktiva, men nå brukes Betadine, eventuelt Klorhexidin dersom pasienten er allergisk mot Jod (som finnes i Betadine). Mange kirurger tror at Klorhexidin har en like god bakteriedrepende virkning som Betadine, men man mangler studier som sammenlignet disse to medikamentene, og Betadine er mer vitenskapelig utprøvd. Preoperativ profylakse med povidone-iodine er nå praksis i de fleste land. Middelet ble tatt i bruk allerede på 1980-tallet og flere studier har vist signifikante resultater på forekomsten av PE med og uten denne profylaksen (22;51-53;83). I tillegg til povidone-iodine gir noen oftalmologer også topikal preoperativ antibiotika, enten fra 3-4 dager før operasjonen eller kun de siste timene før operasjon. Bruk av preoperativ antibiotika har ikke vært praksis ved Dagkirurgen, OUS. I USA er det en utbredt bruk av fluorokinoloner preoperativt. Man bruker gjerne samme type topikale antibiotika pre og postoperativt, og de siste årene har det vært en enorm økning i bruken av 4.generasjons fluorokinoloner som Moxifloxacin og Gatifloxacin (85;86). I Europeiske land brukes gjerne Neomycin eller Kloramfenikol, dersom det gis preoperativ antibiotika (87). Studier har vist at denne profylaktiske bruken av preoperativ antibiotika ikke gir signifikante resultater på forekomsten av PE. I en stor review-artikkel fra 2002 konkluderes det blant annet med at bruken av povidone-iodine på konjunktiva preoperativt senker den mikrobiologiske forekomsten ned til nivåer lik det som oppnås ved bruken av preoperative topikal antibiotika (53).

Dersom bakterier til tross for god preoperativ profylakse finner veien inn i øyet, er det en fordel at man har gitt antibiotika under eller etter operasjonen, som raskt og effektivt kan hindre videre vekst av eventuelle inntrengere. Man kan gi antibiotika subkonjunktivalt eller intrakameralt ved operasjonsslutt. Noen tilsetter også antibiotika i skyllevannet (vannet som renner gjennom fakoemulsifikasjonsskiftet og inn i øyet under operasjon). Bruk av antibiotika i skyllevannet (Gentamicin) var vanlig praksis ved Dagkirurgen, OUS, tidligere. Studier har vist at bruken av Gentamicin og Vancomycin i skyllevannet effektivt reduserer forekomsten av bakterier i fremre kammer og gir en bedre profylakse mot PE enn blant annet preoperativ topikal antibiotika gitt fra dag en preoperativt (75;88;89). På bakgrunn av studier som viste at intrakameral antibiotika var effektivt for å forhindre PE, gikk

man på begynnelsen av 2000-tallet i stedet over til å gi antibiotika intrakameralt ved operasjonsslutt. Flere studier har sett på forekomsten av PE ved intrakameral injeksjon av antibiotika (Cefuroxime og Cefazolin), og konkludert med at antibiotika gitt intrakameralt ved operasjonsslutt effektivt reduserer risikoen for utvikling av PE. Ved denne injeksjonsmåten oppnår man høye konsentrasjoner av antibiotika i fremre kammer, uten at det er påvist toksiske skader på kornea eller retina (22;54-56). Subkonjunktival antibiotika er også vist å redusere risikoen for utvikling av PE (90). I en studie publisert i 2008 sammenlignet Yu-Wai-Man et. al forekomsten av PE ved bruken av intrakameral Cefuroxime versus subkonjunktival Cefuroxime, og konkluderte med at intrakameral Cefuroxime var mest effektivt for å redusere risikoen for utvikling av PE (Odds Ratio 3,01) (55).

## **4.2 Operative risikofaktorer**

Forbedring av operasjonsteknikker har også påvirket komplikasjonsrisikoen ved kataraktkirurgi, og forekomsten av PE. Ved Dagkirurgen, OUS, opereres alle pasientene med fakoemulsifikasjonsteknikk. Ved denne moderniserte formen av ECCE, brukes et lite snitt (1,8-3,0 mm) som i forhold til bruken av større snitt, gir redusert fare for ruptur av snittet, mindre induert astigmatisme, kortere rekonvalesens for pasientene, og sannsynligvis også mindre fare for komplikasjoner (17). Ved all kataraktkirurgi bruker man nå viskoelastikum (natriumhyaluronat – Healon) under operasjon. Dette middelet ble introdusert til bruk under kataraktkirurgi i 1979, og middelet plasseres intrakameralt under operasjonen. Bruken av viskoelastikum under operasjonen gjør inngrepet lettere, og beskytter hornhinnens svært sårbare endotel (8;18).

Nyere måter å lage åpning i fremre linsekapsel på, har også hatt stor betydning for resultatet etter kataraktoperasjon. Tidligere laget man hull i kapselen via en såkalt ”can-opener” teknikk (man bruker en smal, bøyd ”nål”, og lager små snitt rundt hele forflaten på fremre linsekapsel). Dette medførte at kapselen ofte sprakk ytterligere opp, og ga økt risiko for kapselrift og korpustap under operasjonen. I tillegg medførte det også at den kunstige linsen ikke lå stabilt sentrert i kapselen, og kunne lett havne utenfor kapselen (i sulcus). På 90-tallet ble den såkalte rhexis teknikken innført. Ved

denne teknikken river man en sirkulær åpning i fremre kapsel (continuous circular capsulorhexis), dermed får man mer stabile forhold under operasjonen med mindre fare for kapselrift, linsen kan mye lettere implanteres i bakre kapsel (linsebagen), og linsen sentreres mer stabilt (8;19;20).

Ved alle ordinære kataraktoperasjoner som utføres ved Dagkirurgen, OUS, implanterer man nå en foldbar IOL i linsens bakre kapsel. Det var først i 1985 at Thomas Mazzocco utviklet og implanterte den første foldbare intraokulære linsen. Den store fordelen med denne linsen var at man kunne folde den sammen idet den ble ført inn i øyet slik at man kunne klare seg med et lite snitt, for så å folde den ut igjen da den var ført inn i øyet (21). Det er vist at bruken av foldbar IOL reduserer risikoen for utvikling av PE. Disse linsene implanteres vanligvis til øyet via et minimalt snitt, og ved hjelp av en steril injektor. Bruken av injektor gjør at man ikke er i kontakt med området rundt øynene og muligheten for bakteriell adhesjon til linse eller injektor er minimal. Disse linsene er også lette å implantere og operasjonstiden er derfor kort (23). Til tross for at det vanligvis brukes en injektor ved kataraktoperasjoner ved avdelingen, ble det i studien brukt en foldepinsett for å implantere linsen i så mange som fire av ni tilfeller. Kanskje kan dette ha økt risikoen for utvikling av PE hos disse pasientene.

På Dagkirurgen, OUS, bruker man, ved ordinære kataraktoperasjoner en foldbar, akrylisk hydrofob IOL. Disse linsene er vist å være veldig vevsvennlige, bakterier adherer seg ikke lett til dette materialet, de folder seg enkelt ut og har en høy refraktiv indeks (25). Studier har vist en økt risiko for PE ved bruk av silikon linser (22;24). Det er også vist økt risiko for PE ved bruk av IOL med propylene (Prolene) haptikk. Det er vist at bakterier lettere adherer seg til dette materialet enn til andre materialer (25;91;92).

I de fleste vestlige land opererer man nå med fakoemulsifikasjonsteknikk. Flere studier har sammenlignet denne teknikken med ordinær ekstrakapsulær teknikk, hvor man bruker større snitt og hvor snittet gjerne må sutureres. I en artikkel publisert i 2009 av Al-Mezaine et. al finner man en økt risiko på 1,73 for PE ved bruken av fakomulsifikasjonsteknikk versus ECCE, men den synsmessige gevinsten er dårligere ved ECCE (47). Andre studier finner at komplikasjoner oppstår med lik

frekvens ved bruk av fakoemulsifikasjonsteknikk og ECCE (60;61). Noen studier har også foreslått at bruken av korneale snitt gir en økt fare for PE versus limbale lommesnitt (22;57), mens andre studier ikke finner signifikante forskjeller på dette (90).

I alle våre tilfeller med PE ble kataraktoperasjonene utført av erfaren kirurg (overlege). I studier er det diskutert om operasjoner utført av uerfarne kirurger kan gi en økt risiko for PE. Dette kunne man kanskje i teorien tenke seg siden uerfarne kirurger gjerne har en noe økt forekomst av intraoperative komplikasjoner, men det er ikke funnet signifikante forskjeller på at PE oppstår hyppigere hos uerfarne kirurger versus erfarne kirurger (22;93).

Komplikasjoner under operasjon oppsto hos tre av våre pasienter med PE (tabell 7). Hos to av disse oppsto det komplikasjon med ruptur av bakre kapsel. I ett av tilfellene ble det utført vitrektomi, og dermed korpustap. Denne pasienten hadde ikke lyssans ved siste oppfølging (etter 11 mnd). I det andre tilfellet med ruptur av bakre kapsel, oppnådde man fingertelling ved siste oppfølging (etter 2 mnd). Hos begge disse pasientene ble det brukt en foldepinsett i stedet for injektor ved implantasjon av IOL. Intraoperative komplikasjoner med ruptur av bakre kapsel og kommunikasjon med korpus vitreum er vist å øke risikoen for PE betraktelig (58;59;91). Slike komplikasjoner fører gjerne til lengre operasjonstid og flere instrumenter er i kontakt med øyet. I en studie fra 2009 estimerer Hatch et. al at risikoen for utvikling av PE etter komplisert kataraktoperasjon med kapselruptur og kommunikasjon med korpus vitreum vil være hele 10 ganger høyere enn ved ukomplisert kataraktoperasjon (58).

### **4.3 Postoperativ topikal antibiotika**

På Dagkirurgen, OUS, valgte man i 2007 å endre de postoperative rutinene vedrørende topikal postoperativ antibiotika (Kloramfenikol øyedråper). Dette på bakgrunn av studier som stiller seg kritiske til effekten man faktisk oppnår ved bruken av topikal postoperative antibiotika (62-64). Det å gi postoperativ antibiotika er vanlig profylakse i flere land. Selv om alle øyekirurger ønsker å redusere forekomsten av PE så godt som overhodet mulig, er det viktig at man ikke tvivholder

på gamle innarbeidede rutiner, som kanskje ikke har klinisk holdbarhet, eller er vitenskapelig bevist. Flere øyeklinikker i Sverige har ikke gitt topikal antibiotika postoperativt de siste årene og svenske kirurger har publisert flere artikler på deres lave forekomst av PE (41;57;66;67). I studien vår er forekomsten av PE 0,070 % for gruppe 1 og 0,049 % for gruppe 2. Vår studie er over en kort periode, og har derfor få inkluderte pasienter, men kan kanskje gi oss en pekepinn på at forekomsten av PE ikke endrer seg i negativ retning ved bortfall av postoperativ topikal antibiotika.

Bakgrunnen for at mange oftalmologer velger å gi antibiotika profylaktisk postoperativt, er at man håper dette reduserer antallet overflatebakterier i og rundt øyet ytterligere. I tillegg håper man å oppnå en viss konsentrasjon av antibiotika i fremre kammer som er høy nok til å kunne hindre eventuell bakterievekst av bakterier som befinner seg i øyet etter en operasjon (94). Det er derimot få studier som støtter denne bruken av postoperativ topikal antibiotika (64).

Det er dessverre vanskelig å utføre prospektive, kontrollerte, randomiserte studier som sammenligner bruken av forskjellige typer profylaktiske antibiotika ved katarakt kirurgi og utviklingen av PE. Slike studier trenger et stort antall inkluderte pasienter og i løpet av inklusjonstiden kan viktige faktorer endre seg. For å få et stort antall inkluderte pasienter kunne man tenke seg kjøre multisenter studier, men dette er vanskelig å standardisere, de er kostbare, og kan gi opphav til flere feilkilder. På bakgrunn av disse problemstillingene er mange studier vedrørende profylaktisk antibiotika basert på in vitro modeller, hvor man blant annet vurderer antibiotikaenes potensial, og evne til å trenge inn i fremre kammer (95-97). En annen måte å undersøke antibiotikaenes effekt og virkning på er via ulike dyreforsøk (98-100).

Ulike topikale medikamenter har blitt studert og undersøkt de siste årene (96;97;101). Man er spesielt interessert i effekten mot grampositive bakterier og da helst CNS, siden disse bakteriene oftest er årsaken til utvikling av PE (30;32;34;73;102).

I USA er det vanlig at oftalmologer bruker fluorokinoloner som profylaktisk topikal postoperativ antibiotika (103). Tidligere var det vanlig praksis å bruke 2. og 3.generasjons fluorokinoloner som Ciprofloxacin, Ofloxacin og Levofloxacin både

pre – og postoperativt. Utbredt bruk av antibiotika har ført til økt resistensproblematikk, og da spesielt resistens mot grampositive bakterier (104;105). I 2003 ble 4.generasjons fluorokinoloner (Gatifloxacin og Moxifloxacin) introdusert til klinisk bruk (86). Studier har vist lovende prognoser ved bruken av disse antimikrobielle midlene. Disse er vist å skulle dekke et bredere spektrum av bakterier, ha bedre potens mot grampositive bakterier, og ha en bedre penetrasjon inn til fremre kammer enn 2.og 3.generasjons fluorokinoloner. I tillegg har de en teoretisk lavere tilbøyelighet til å fremme utvikling av resistens på bakgrunn av deres spesielle strukturelle oppbygging (106-108). Men til tross for økt bruk av 4.generasjons fluorokinoloner fortsetter PE å oppstå. Man ser at det bakteriologiske spekteret fortsatt er det samme, med CNS som den vanligste forårsakende bakterien. I en studie publisert i 2007 uttrykker Moshirfar et. al bekymring for den økende bruken av 4.generasjons fluorokinoloner. Han mener det er urovekkende å se tendenser til den samme økende trenden med resistensproblematikk, som man erfarte etter den utbredte og ukritiske bruken av 2.og 3.generasjons fluorokinoloner (86). I en studie som nylig ble publisert (2011) av Melo et. al ser man at flere av PE tilfellene, forårsaket av CNS viser resistens mot 4.generasjons fluorokinoloner ved in vitro testing (73). Dette er også vist av Miller et. al i en artikkel fra 2006 (109). I en annen nylig publisert studie (2010), hvor man ser på sammenhengen mellom bakteriekultur i fremre kammer og korpus vitreum, finner man også at grampositive bakterier viser en in vitro resistens mot Moxifloxacin og Gatifloxacin på henholdsvis 47,1 og 36,8 % (110).

I følge Norsk legemiddelhåndbok er fluorokinoloner den gruppen antimikrobielle midler som har størst økoskygge (brytes sent ned i naturen, økt fare for resistens og bivirkninger), og bruken bør derfor begrenses til et minimum. I Norge og flere andre europeiske land bruker oftalmologer Kloramfenikol også profylaktisk postoperativt etter kataraktkirurgi (87). I følge Norsk legemiddelhåndbok har Kloramfenikol lav økoskygge og har et bredt antimikrobielt spektrum både mot grampositive og gramnegative bakterier. Det er vist at Kloramfenikol har like god effekt mot CNS som fluorokinoloner (102). I en studie fra 2011 testet man ulike antibiotikum og deres effekt mot blant annet CNS, hos pasienter med PE (prøver tatt fra kammervannet eller korpus vitreum). Her finner man at Kloramfenikol dekker 91,8 %, mens Gatifloxacin og Moxifloxacin dekker henholdsvis 79,5 % og 89,5 %. Alle

midlene har god dekning mot streptokokk-artene som blir testet, men Kloramfenikol har en redusert virkning mot *Pseudomonas aeruginosa* (73). Kloramfenikol er i tillegg til å være bedre med tanke på økoskygge også billigere enn fluorokinoloner (87).

Tidligere studier har ikke kunnet si med sikkerhet at topikal profylaktisk bruk av antibiotika har noen effekt mot PE (53;62;63). En Canadisk studie viste nylig (publisert 2010) at det virker som det er en manglende sammenheng mellom bakteriekulturer i fremre og bakre kammer, og at bruk av bredspektret antibiotikum derfor ikke vil virke forbyggende mot PE (110). Økende bruk av profylaktisk antibiotika og den økende trenden med antibiotika resistens er et globalt problem som må bekjempes på alle mulige måter. Det er derfor viktig at alt helsepersonell, inkludert oftalmologiske kirurger, fokuserer på optimal og vitenskapelig basert behandling, og samtidig også har den økende resistensutviklingen i tankene. Redusert bruk av antimikrobielle midler vil også gi en økonomisk fordel for samfunnet. I USA har man antydnet at det med bruk av de nye antimikrobielle midlene (4.generasjons fluorokinoloner) vil koste ca \$100 for behandling av et enkelt øye med topikal antibiotika før og etter kataraktoperasjon. I et land hvor det foretas ca 3 millioner kataraktoperasjoner hvert år vil dette på sikt utgjøre et enormt pengebeløp (64). Selv om man i Norge bruker billigere midler, og har langt færre kataraktoperasjoner hvert år, vil man også her få en økonomisk innsparing. I tillegg vil det være enklere for pasientene postoperativt, ved at de kun trenger en type medikasjon (Spersadex).

Vår studie er forholdsvis liten, og mangler statistisk holdbarhet. Dette er som nevnt tidligere i diskusjonen et stort problem for de fleste studier vedrørende profylakse og PE. Mange faktorer kan lett påvirke hverandre, og det kan være vanskelig å skille de ulike disponerende faktorene fra hverandre. Typisk har pasientene som rammes av PE, flere bakenforliggende årsaker som kan disponere for utvikling av PE. Et godt eksempel på dette er en av diabetespasientene i vår studie. Hos denne pasienten oppstår det intraoperative komplikasjoner med påfølgende korpustap. I tillegg blir det brukt en foldepinsett i stedet for injektor ved implantasjon av IOL. Pasienten har altså fire predisponerende faktorer (høy alder, diabetes mellitus, intraoperativ komplikasjon med korpustap, samt bruk av foldepinsett) som er vist å kunne påvirke



til økt risiko for utvikling av PE. De fleste studier på området er også retrospektive. Disse studiene er enkle og billige å gjennomføre, da all informasjon man gjerne trenger er lagret i journal. I tillegg til problemet med størrelsen på disse studiene er problemet med feilkilder gjerne større enn ved prospektive, kontrollerte studier.

En fordel med vår studie er at i løpet av studieperioden er rutiner vedrørende dilatasjon, de eneste rutinene som er blitt endret. Man har i løpet av studietiden hatt en stabil operasjonsstab, samme operasjonslokaler og rutiner. Alle operasjonsprotokoller er kontrollert både ved hjelp av dataverktøy, og manuell telling og man går derfor ut fra at man sitter igjen med et reelt antall, både med tanke på antall kataraktoperasjoner som er utført i studieperioden, og tilfeller av PE. En annen fordel med studien er at man ganske sikkert kan si at alle pasientene med PE etter kataraktkirurgi ved Dagkirurgen, OUS, er fanget opp. Dette fordi alle pasienter bosatt i Oslo og Akershus vil bli sendt hit fra andre øyeklinikker/øyeleger dersom det er mistanke om endoftalmitt postoperativt.

For å få statistisk signifikante resultater vedrørende endoftalmitt og profylakse må et stort antall pasienter inkluderes. En måte å inkludere mange pasienter på er å kjøre store multisenterstudier hvor man inkluderer flere sentre/klinikker, gjerne på tvers av landegrenser. En slik multisenterstudie ble gjennomført av ESCRS fra 2003 til 2006. Studien skulle i utgangspunktet inkludere 24 oftalmologiske klinikker i Europa (fra 9 ulike land), og 30 000 pasienter. Studien var en prospektiv, randomisert, og delvis placebo-kontrollert studie hvor man ønsket å undersøke forekomsten av PE ved bruk av preoperativ topikal antibiotika (Levofloxacin) og intrakameral antibiotika (Cefuroxime). En rekke andre risikofaktorer ble også registrert. Studien ble avsluttet da 16 603 pasienter var inkludert. Dette på bakgrunn av at man alt hadde oppnådd signifikante forskjeller i de to gruppene, som viste en klar reduksjon i forekomsten av PE ved bruk av intrakameral Cefuroxime, og det ville derfor være uetisk å fortsette studien. Slike studier er gode og nyttige, men ulempen er at de kun konsentrerer seg om en faktor (og et spesielt medikament), og hvordan denne påvirker sykdomsutfallet. Man kan ikke si med sikkerhet at f.eks. en annen type topikal antibiotika gitt preoperativt, eller intrakameralt, eller annen type administrasjonsmåte ville vært nevneverdig dårligere enn akkurat de aktuelle medikamentene og administrasjonsmåtene som er undersøkt. I denne studien ble det

brukt povidone-iodine 5 % preoperativt hos alle pasienter (virketid minst 3 minutter), og alle pasienter fikk postoperativ topikal antibiotika (Levofloxacin), fire ganger daglig i seks dager fra første postoperative dag.

Skal man gjennomføre sterke kliniske studier vedrørende postoperativ behandling bør man kjøre prospektive, randomiserte, placebo-kontrollerte studier hvor pasientene gis ulik postoperativ behandling, og deretter se på og sammenligne forekomsten av PE i de ulike gruppene (slik som i ESCRS-studien). De ulike gruppene bør være like med tanke på eventuelle predisponerende faktorer som også kan påvirke risikoen for utvikling av PE. Ved vår avdeling vil det være umulig å gjennomføre en slik studie med tanke på antallet pasienter man må inkludere for å få statistiske signifikante resultater (over 200 000 pasienter). Vår studie og eventuelt fremtidige studier vedrørende postoperativ behandling etter kataraktkirurgi, som ikke er store nok til å gi statistisk signifikante resultater, vil derfor kun gi oss en indikasjon på at endringer i rutinene ikke fører til økt forekomst av PE. På bakgrunn av den lave forekomsten av PE ved vår avdeling kan vi også si at behandlingen ved avdelingen her er god, og risikoen for utvikling av PE etter kataraktkirurgi ved vår avdeling er lav. Vi ønsker å publisere funnene i denne studien til tross for at de ikke er statistisk signifikante, slik at kirurger både i Norge og andre land kan revurdere sine egne postoperative rutiner, og kanskje kan man på sikt få større internasjonale multisenterstudier som ser på bruken og effekten av topikal postoperativ antibiotika. En artikkel med bakgrunn i denne studien er skrevet, og sendt til *Acta Ophthalmologica*. Artikkelen ble akseptert for publisering 17.oktober 2011, og vil bli publisert online innen utgangen av året, med tittelen: "Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops".

## **4.2 Førstedagskontroll**

På Dagkirurgen, OUS, valgte vi også å ekskludere førstedagskontrollene på samme tidspunkt som man endret de postoperative rutinene vedrørende topikal antibiotika. Dette valgte man å gjøre på bakgrunn av studier hvor det er foreslått at man trygt kan utsette denne kontrollen til 1-2 uker postoperativt uten at det vil påvirke forekomsten og behandlingen av alvorlige komplikasjoner som blant annet PE (69;70).

Hovedgrunnen til at man tidligere ønsket å se pasientene første postoperative dag, var for å oppdage potensielt alvorlige komplikasjoner som iris prolaps, og eventuell lekkasje i snittet. Disse komplikasjonene oppsto lettere ved tradisjonell ECCE-teknikk hvor man brukte store snitt og hvor snittene måtte sutureres, men inntreffer derimot sjelden ved ukompliserte kataraktoperasjoner, hvor det benyttes fakoemulsifikasjonsteknikk. Den vanligste postoperative komplikasjonen som sees første postoperative dag er økt intraokulært trykk, trolig på grunn av gjenværende rester av viskoelastisk materiale i fremre kammer etter operasjonen. Postoperativ trykkstigning skjer oftest noen timer etter operasjonen, og går oftest over av seg selv uten behandling. Andre komplikasjoner kan være hyphema (blodansamling i fremre kammer), fremre uveitt eller skade på hornhinnens epitel. Disse tilstandene vil gi pasientene symptomer med smerter og redusert syn (70). Etter at man valgte å ta vekk denne førstedagskontrollen blir derfor alle pasienter nøye instruert om symptomer for eventuelle komplikasjoner, og bedt om å ringe avdelingen straks ved opplevelse av smerter eller redusert syn. Disse vil da komme inn til en ekstra kontroll. I tilfeller hvor det oppstår komplikasjoner under operasjonen er det alltid rutine med kontroll første postoperative dag. I tillegg vurderer også kirurgen i hvert enkelt tilfelle om det til tross for ukomplisert operasjon vil være ønskelig med en førstedagskontroll. Tidligere studier har også vist at for eksempel en telefon til pasienten første postoperative dag i stedet for kontroll, ikke vil føre til forsinkelse i diagnostiseringen og behandlingen av komplikasjoner etter katarakt kirurgi (68).

I vår studie var median tid for debut av symptomer 6 dager og innleggelse med bakterietaking 7 dager postoperativt for hele gruppen sett under ett. En pasient (nummer 7, gruppe 2) fikk symptomer med smerter og nedsatt syn ved midnatt første postoperative dag. Ved en eventuell kontroll tidligere på dagen ville man antageligvis ikke ha oppdaget infeksjonen. Pasienten kom til avdelingen straks etter telefonsamtalen og det ble startet aktiv behandling samt foretatt prøvetaking. Disse prøvene viste oppvekst av den aggressive enterococcer bakterien, som ofte er forbundet med dårlig synsmessig prognose (37;46).

Tidligere var det vanlig at pasientene ble tilsett første postoperative dag (de overnattet gjerne på sykehuset både en og flere netter), etter 1 uke, etter 1 måned og etter 3 måneder. Da opererte man med store snitt som måtte sutureres, og den siste

kontrollen ved 3 måneder var for å fjerne disse suturene. Disse 3-måneders kontrollene gikk man bort fra da man gikk over til fakoemulsifikasjonsteknikk på begynnelsen av 90-tallet. Noen år senere gikk man også bort fra 3-ukers kontrollene. Kataraktoperasjon er i dag et dagkirurgisk inngrep, og de fleste pasientene opereres kun under lokalanestesi. Dette har ført til en enorm effektivisering, antallet pasienter som kan opereres per år er vesentlig høyere, og man har fått reduserte kostnader med tanke på bortfall av kontroller og inneliggende pasienter.

Bortfall av førstedagskontrollene fra 2007 på denne avdelingen, vil gi en ytterligere fordel både for pasienten selv og staten. Pasientene er ofte gamle, mange bor på sykehjem, har vanskeligheter for å bevege seg, og har gjerne også lang reisevei. Det vil derfor være en fordel for pasientene å slippe måtte komme til sykehuset to påfølgende dager. Pasienter uten frikort betaler selv for kontroll på sykehuset, en egenandel på 307 kroner. I tillegg kan man anta at ca 90 % av pasientene trenger taxi tur/retur sykehuset, og uten frikort utgjør dette en egenandel på 130 kroner per tur, det resterende dekkes av staten. Pasientene vil altså få en total innsparing på 567 kroner per kontroll. Det overskytende dekkes av staten. Staten har fastsatt en DRG - takst på 370 kroner for en slik poliklinisk kontroll (hos spesialist). Man kan anta at hver taxitur (en vei) koster i snitt ca 500 kroner, da mange av pasientene kommer fra steder utenfor Oslo. Den estimerte totale kostnaden for staten vil da bli 803 kroner per kontroll (totalt 1370 kroner, 567 betaler pasienten selv). En visst prosent andel av de opererte pasientene opereres med teknikker som gjør det nødvendig med kontroll første postoperative dag, og det samme for pasienter hvor komplikasjoner oppstår under eller etter operasjonen. Dersom man antar at 10 % kommer til kontroll første postoperative dag, samt at 90 % av pasientene tar taxi tur/retur sykehuset vil man i løpet av perioden 1.januar 2007 til 31.desember 2010 (8131 kataraktoperasjoner utført) ha spart ca 9,3 millioner kroner på bortfall av førstedagskontrollene (fordelt på 3,96 millioner kroner spart for pasientene selv, og 5,34 millioner kroner for staten). Siden jeg i min studie ikke har konkrete tall på antall pasienter som tar taxi, hvor mye hver taxitur koster og den eksakte prosentandelen som kommer til kontroll første postoperative dag, er det viktig å påpeke at dette kun er estimerte tall. Ofte har pasientene også frikort, og det er da staten som betaler for både kontroll og reise. På landsbasis utfører man omkring 40 000 kataraktoperasjoner hvert år, og den økonomiske innsparingen ved bortfall av disse kontrollene vil være stor.

Ved bortfall av førstedagskontrollene vil man ikke bare få en økonomisk innsparing, men også økt effektivisering ved avdelingen. I løpet av tidsperioden januar 2007 til desember 2010 har det blitt utført 8131 kataraktoperasjoner, et snitt på 2032 operasjoner per år. Hver kontroll tar ca 15 minutter, og i løpet av et år vil det si at man bruker ca 508 timer til disse kontrollene (ca 70 arbeidsdager). Denne tiden vil nå være frigitt til andre operasjoner, eller nødvendige kontroller hos andre pasientgrupper, noe som igjen vil føre til reduserte ventelister.

## 5.0 Konklusjon

Under studieperioden var rutinene vedrørende dilatasjon de eneste rutinene som ble endret, og man går ut fra at ved hjelp av både koderegistrering og manuell telling har man funnet fram til det riktige antallet PE for de to gruppene. Allikevel kan man, sammenlignet med en prospektiv, randomisert studie aldri være helt sikker på om uidentifiserbare faktorer har påvirket resultatet. Studien har for få inkluderte pasienter til at man kan få statistiske signifikante resultater vedrørende behovet for profylaktisk topikal antibiotika. I hele studieperioden har vi en total forekomst på 0,059 %, fordelt på 0,070 % i gruppe 1 og 0,049 % i gruppe 2. På bakgrunn av dette kan man indikere at forekomsten av PE i vår studie ikke endrer seg i negativ retning ved at man ikke gir postoperativ topikal antibiotika. Nyere studier, publisert i 2009-2011 rapporterer en forekomst av PE på mellom 0,043 % til 0,30 % (56;111-113). Sammenlignet med forekomsten av PE i disse studiene, samt tidligere insidensstudier, er forekomsten av PE ved Dagkirurgen, OUS, i denne studien veldig lav. Dette gir oss en indikasjon på at de rutinene vi har ved Dagkirurgen, OUS, vedrørende profylakse fungerer, og er effektive mot å forhindre utvikling av PE. Allikevel ønsker man alltid å redusere forekomsten ytterligere, dersom dette er mulig. På bakgrunn av denne studien, og andre tilsvarende studier kan det være interessant å utføre en prospektiv, randomisert studie hvor man ser på ulike postoperative topikale antibiotika kontra ingen antibiotika.

Det kan være nødvendig å understreke viktigheten av at alle leger, eller helsepersonell som rekvirerer antibiotika tenker på det økende globale problemet med utvikling av antibiotika resistens, og har et reflektert syn på bruken av antimikrobielle midler. Kritisk, og dermed kanskje redusert bruk av antibiotika er et av de viktigste forebyggende tiltakene man kan gjøre for å redusere utvikling av antibiotika resistens. Det er viktig å huske at slike antimikrobielle midler i hovedsak skal brukes som et våpen i behandling av allerede oppstått infeksjon, fremfor profylaktisk.

Studien vår indikerer også at førstedagskontrollene trygt kan utsettes til ca en uke postoperativt, uten at dette påvirker diagnostiseringen og behandlingen av PE. Bortfall av førstedagskontrollene vil gjøre det enklere for pasientene, gi en økonomisk innsparing både for pasientene selv og staten, samt føre til økt effektivisering ved avdelingen.

## 6.0 Referanser

### Reference List

- (1) Congdon N, Vingerling JR, Klein BE, West S, Friedman DS, Kempen J, et al. Prevalence of cataract and pseudophakia/aphakia among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004 Apr;122(4):487-94.
- (2) Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995;73(1):115-21.
- (3) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004 Nov;82(11):844-51.
- (4) Kaufman PL, Alm A, Adler FH, Hart WM. *Adler's physiology of the eye: clinical application: The Lens*. 11th ed. ed. St. Louis: Mosby; 2011. p. 131-63.
- (5) Oyster CW. *The human eye: structure and function; The Lens and the Vitreous*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates; 1999. p. 491-527.
- (6) Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Res* 2010;44(3):155-65.
- (7) Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 1995 Sep;9(12):1173-82.
- (8) Kanski JJ. *Lens. Clinical ophthalmology: a systematic approach*. Edinburgh: Butterworth-Heinemann Elsevier; 2005. p. 162-91.
- (9) Robman L, Taylor H. External factors in the development of cataract. *Eye (Lond)* 2005 Oct;19(10):1074-82.
- (10) West S. Epidemiology of cataract: accomplishments over 25 years and future directions. *Ophthalmic Epidemiol* 2007 Jul;14(4):173-8.
- (11) Jaffe NS. History of cataract surgery. *Ophthalmology* 1996 Aug;103(8 Suppl):S5-16.
- (12) Obuchowska I, Mariak Z. [Jacques Daviel--the inventor of the extracapsular cataract extraction surgery]. *Klin Oczna* 2005;107(7-9):567-71.
- (13) Tan SY, Tasaki A. Joseph Lister (1827-1912): father of antisepsis. *Singapore Med J* 2007 Jul;48(7):605-6.



- (14) Krwawicz T. INTRACAPSULAR EXTRACTION OF INTUMESCENT CATARACT BY APPLICATION OF LOW TEMPERATURE. *Br J Ophthalmol* 1961 Apr;45(4):279-83.
- (15) Apple DJ, Sims J. Harold Ridley and the invention of the intraocular lens. *Surv Ophthalmol* 1996 Jan;40(4):279-92.
- (16) Choyce DP. The evolution of the anterior chamber implant up to, and including, the Choyce Mark IX. *Ophthalmology* 1979 Feb;86(2):197-206.
- (17) Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration. A new technique of cataract removal. A preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1967 Jul;64(1):23-35.
- (18) Pape LG, Balazs EA. The use of sodium hyaluronate (Healon) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology* 1980 Jul;87(7):699-705.
- (19) Assia EI, Apple DJ, Barden A, Tsai JC, Castaneda VE, Hoggatt JS. An experimental study comparing various anterior capsulectomy techniques. *Arch Ophthalmol* 1991 May;109(5):642-7.
- (20) Colvard DM, Dunn SA. Intraocular lens centration with continuous tear capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1990 May;16(3):312-4.
- (21) Mazzocco TR. Early clinical experience with elastic lens implants. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104 ( Pt 5):578-9.
- (22) Endophthalmitis study group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007 Jun;33(6):978-88.
- (23) Mayer E, Cadman D, Ewings P, Twomey JM, Gray RH, Claridge KG, et al. A 10 year retrospective survey of cataract surgery and endophthalmitis in a single eye unit: injectable lenses lower the incidence of endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2003 Jul;87(7):867-9.
- (24) Bainbridge JW, Teimory M, Tabandeh H, Kirwan JF, Dalton R, Reid F, et al. Intraocular lens implants and risk of endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1998 Nov;82(11):1312-5.
- (25) Chehade M, Elder MJ. Intraocular lens materials and styles: a review. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997 Nov;25(4):255-63.
- (26) Drolsum L, Haaskjold E. Causes of decreased visual acuity after cataract extraction. *J Cataract Refract Surg* 1995 Jan;21(1):59-63.
- (27) Chan E, Mahroo OA, Spalton DJ. Complications of cataract surgery. *Clin Exp Optom* 2010 Nov;93(6):379-89.
- (28) Aslam TM, Devlin H, Dhillon B. Use of Nd:YAG laser capsulotomy. *Surv Ophthalmol* 2003 Nov;48(6):594-612.

- (29) Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998 Nov;43(3):193-224.
- (30) Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina* 2007 Jul;27(6):662-80.
- (31) Somani S, Grinbaum A, Slomovic AR. Postoperative endophthalmitis: incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome. *Can J Ophthalmol* 1997 Aug;32(5):303-10.
- (32) Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996 Jul;122(1):1-17.
- (33) Kunitomo DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan U, et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999 Aug;128(2):240-2.
- (34) Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA. 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 Mar;115(3):357-61.
- (35) The 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. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995 Dec;113(12):1479-96.
- (36) Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991 May;98(5):639-49.
- (37) Speaker MG, Menikoff JA. Postoperative endophthalmitis: pathogenesis, prophylaxis, and management. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33(1):51-70.
- (38) Zaluski S, Clayman HM, Karsenti G, Bourzeix S, Tournemire A, Faliu B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis caused by contamination of the internal fluid pathways of a phacoemulsifier. *J Cataract Refract Surg* 1999 Apr;25(4):540-5.
- (39) Mino de KH, Grasbon T, Kampik A. Automated surgical equipment requires routine disinfection of vacuum control manifold to prevent postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000 Apr;107(4):685-90.
- (40) Cookson B, Peters B, Webster M, Phillips I, Rahman M, Noble W. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1989 Jul;27(7):1471-6.

- (41) Behndig A, Montan P, Stenevi U, Kugelberg M, Lundstrom M. One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011 Aug;37(8):1539-45.
- (42) Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005 May;123(5):613-20.
- (43) Verbraeken H. Treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmologica* 1995;209(3):165-71.
- (44) Haider SA, Hassett P, Bron AJ. Intraocular vancomycin levels after intravitreal injection in post cataract extraction endophthalmitis. *Retina* 2001;21(3):210-3.
- (45) Irvine WD, Flynn HW, Jr., Miller D, Pflugfelder SC. Endophthalmitis caused by gram-negative organisms. *Arch Ophthalmol* 1992 Oct;110(10):1450-4.
- (46) The Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Microbiologic factors and visual outcome in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am J Ophthalmol* 1996 Dec;122(6):830-46.
- (47) Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Assiri A, Al-Rajhi AA. Acute-onset nosocomial endophthalmitis after cataract surgery: incidence, clinical features, causative organisms, and visual outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2009 Apr;35(4):643-9.
- (48) Sakula A. Selman Waksman (1888-1973), discoverer of streptomycin: a centenary review. *Br J Dis Chest* 1988 Jan;82(1):23-31.
- (49) Schøyen R. Antimikrobiell kjemoterapi. *Mikroorganismer og sykdom*. 8 ed. 2002. p. 171-92.
- (50) World Health Organization. Hospital Acquired Infections: Guidelines to laboratory methods. WHO Regional Publications European. Copenhagen. 1978. Report No.: Series No.4.
- (51) Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989 Mar;96(3):289-92.
- (52) Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985 Sep;103(9):1340-2.
- (53) Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002 Jan;109(1):13-24.

- (54) Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002 Jun;28(6):977-81.
- (55) Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008 Mar;34(3):447-51.
- (56) Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodriguez-Caravaca G, Banuelos JB. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery Ten-year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010 Feb;36(2):203-7.
- (57) Lundstrom M, Wejde G, Stenevi U, Thorburn W, Montan P. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007 May;114(5):866-70.
- (58) Hatch WV, Cernat G, Wong D, Devenyi R, Bell CM. Risk factors for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population-based study. *Ophthalmology* 2009 Mar;116(3):425-30.
- (59) Wong TY, Chee SP. The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population. *Ophthalmology* 2004 Apr;111(4):699-705.
- (60) Pershing S, Kumar A. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction: where do we stand? *Curr Opin Ophthalmol* 2011 Jan;22(1):37-42.
- (61) Schein OD, Steinberg EP, Javitt JC, Cassard SD, Tielsch JM, Steinwachs DM, et al. Variation in cataract surgery practice and clinical outcomes. *Ophthalmology* 1994 Jun;101(6):1142-52.
- (62) DeCroos FC, Afshari NA. Perioperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 Jan;19(1):22-6.
- (63) Ng JQ, Morlet N, Bulsara MK, Semmens JB. Reducing the risk for endophthalmitis after cataract surgery: population-based nested case-control study: endophthalmitis population study of Western Australia sixth report. *J Cataract Refract Surg* 2007 Feb;33(2):269-80.
- (64) Raizman MB. Determining the role for antibiotics in the prevention of endophthalmitis after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 2011 Apr;129(4):501-2.
- (65) Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008 Dec;14 Suppl 6:2-8.

- (66) Montan P, Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden. The 1998 national prospective survey. *Acta Ophthalmol Scand* 2002 Jun;80(3):258-61.
- (67) Wejde G, Montan P, Lundstrom M, Stenevi U, Thorburn W. Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey 1999-2001. *Acta Ophthalmol Scand* 2005 Feb;83(1):7-10.
- (68) Mandal K, Dodds SG, Hildreth A, Fraser SG, Steel DH. Comparative study of first-day postoperative cataract review methods. *J Cataract Refract Surg* 2004 Sep;30(9):1966-71.
- (69) Saeed A, Guerin M, Khan I, Keane P, Stack J, Hayes P, et al. Deferral of first review after uneventful phacoemulsification cataract surgery until 2 weeks: randomized controlled study. *J Cataract Refract Surg* 2007 Sep;33(9):1591-6.
- (70) Tan JH, Newman DK, Klunker C, Watts SE, Burton RL. Phacoemulsification cataract surgery: is routine review necessary on the first post-operative day? *Eye (Lond)* 2000 Feb;14 ( Pt 1):53-5.
- (71) Lundberg B, Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2003 Dec;29(12):2366-71.
- (72) ALLEN HF, MANGIARACINE AB. BACTERIAL ENDOPHTHALMITIS AFTER CATARACT EXTRACTION. A STUDY OF 22 INFECTIONS IN 20,000 OPERATIONS. *Arch Ophthalmol* 1964 Oct;72:454-62.
- (73) Melo GB, Bispo PJ, Yu MC, Pignatari AC, Hofling-Lima AL. Microbial profile and antibiotic susceptibility of culture-positive bacterial endophthalmitis. *Eye (Lond)* 2011 Mar;25(3):382-8.
- (74) Ta CN, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Shriver EM, Blumenkranz MS, et al. Antibiotic resistance patterns of ocular bacterial flora: a prospective study of patients undergoing anterior segment surgery. *Ophthalmology* 2003 Oct;110(10):1946-51.
- (75) 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 (Lond)* 1998;12 ( Pt 3a):390-4.
- (76) Mistlberger A, Ruckhofer J, Raithel E, Muller M, Alzner E, Egger SF, et al. Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997 Sep;23(7):1064-9.
- (77) Fridkin SK, Kremer FB, Bland LA, Padhye A, McNeil MM, Jarvis WR. *Acremonium kiliense* endophthalmitis that occurred after cataract extraction in an ambulatory surgical center and was traced to an environmental reservoir. *Clin Infect Dis* 1996 Feb;22(2):222-7.

- (78) Kelkar U, Bal AM, Kulkarni S. Fungal contamination of air conditioning units in operating theatres in India. *J Hosp Infect* 2005 May;60(1):81-4.
- (79) Montan PG, Koranyi G, Setterquist HE, Stridh A, Philipson BT, Wiklund K. Endophthalmitis after cataract surgery: risk factors relating to technique and events of the operation and patient history: a retrospective case-control study. *Ophthalmology* 1998 Dec;105(12):2171-7.
- (80) Mino de KH, Shriver EM, Nguyen EV, Egbert PR, Singh K, Blumenkranz MS, et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 Sep;241(9):730-3.
- (81) Mino de KH, Ta CN, Froehlich SJ, Schaller UC, Engelbert M, Klauss V, et al. Prospective study of risk factors for conjunctival bacterial contamination in patients undergoing intraocular surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009 Sep;19(5):717-22.
- (82) Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF, Fitzgerald SG. Diabetes and postoperative endophthalmitis in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2001 May;119(5):650-6.
- (83) Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Pfeiffer N. Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* 1999 Oct;106(10):1869-77.
- (84) Perry LD, Skaggs C. Preoperative topical antibiotics and lash trimming in cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1977 Oct;8(5):44-8.
- (85) Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006 Nov;142(5):721-5.
- (86) Moshirfar M, Feiz V, Vitale AT, Wegelin JA, Basavanthappa S, Wolsey DH. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation fluoroquinolones: a retrospective observational case series. *Ophthalmology* 2007 Apr;114(4):686-91.
- (87) Gordon-Bennett P, Karas A, Flanagan D, Stephenson C, Hingorani M. A survey of measures used for the prevention of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2008 May;22(5):620-7.
- (88) Adenis JP, Robert PY, Mounier M, Denis F. Anterior chamber concentrations of vancomycin in the irrigating solution at the end of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997 Jan;23(1):111-4.
- (89) Srinivasan R, Gupta A, Kaliaperumal S, Babu RK, Thimmarayan SK, Belgode HN. Efficacy of intraoperative vancomycin in irrigating solutions on aqueous contamination during phacoemulsification. *Indian J Ophthalmol* 2008 Sep;56(5):399-402.

- (90) Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2000 Dec;35(7):373-8.
- (91) Menikoff JA, Speaker MG, Marmor M, Raskin EM. A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991 Dec;98(12):1761-8.
- (92) Raskin EM, Speaker MG, McCormick SA, Wong D, Menikoff JA, Pelton-Henrion K. Influence of haptic materials on the adherence of staphylococci to intraocular lenses. *Arch Ophthalmol* 1993 Feb;111(2):250-3.
- (93) Hollander DA, Vagefi MR, Seiff SR, Stewart JM. Bacterial endophthalmitis after resident-performed cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2006 May;141(5):949-51.
- (94) Liesegang TJ. Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. *Curr Opin Ophthalmol* 2001 Feb;12(1):68-74.
- (95) Donnenfeld ED, Comstock TL, Proksch JW. Human aqueous humor concentrations of besifloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin after topical ocular application. *J Cataract Refract Surg* 2011 Jun;37(6):1082-9.
- (96) Egger SF, Ruckhofer J, Alzner E, Hell M, Hitzl W, Huber-Spitzy V, et al. In vitro susceptibilities to topical antibiotics of bacteria isolated from the surface of clinically symptomatic eyes. *Ophthalmic Res* 2001 Mar;33(2):117-20.
- (97) Jensen HG, Felix C. In vitro antibiotic susceptibilities of ocular isolates in North and South America. In Vitro Antibiotic Testing Group. *Cornea* 1998 Jan;17(1):79-87.
- (98) Girgis DO, Reed JM, Monds KS, Dajcs JJ, Marquart ME, Thibodeaux BA, et al. Pathogenesis of *Staphylococcus* in the rabbit anterior chamber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 Apr;46(4):1371-8.
- (99) Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Gordon YJ. Topical prophylaxis with moxifloxacin prevents endophthalmitis in a rabbit model. *Am J Ophthalmol* 2004 Jul;138(1):33-7.
- (100) Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Sasaki H, Fukuda M, Gordon YJ. A comparison of moxifloxacin and levofloxacin topical prophylaxis in a fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit model. *Jpn J Ophthalmol* 2008 May;52(3):211-6.
- (101) Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004 Aug;49(2):109-14.

- (102) Arantes TE, Cavalcanti RF, Diniz MF, Severo MS, Lins NJ, Castro CM. Conjunctival bacterial flora and antibiotic resistance pattern in patients undergoing cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2006 Jan;69(1):33-6.
- (103) Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM, Nichamin LD, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg* 2007 Oct;33(10):1801-5.
- (104) Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000 Aug;107(8):1497-502.
- (105) Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999 Jul;106(7):1313-8.
- (106) Hwang DG. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. *Surv Ophthalmol* 2004 Mar;49 Suppl 2:S79-S83.
- (107) Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2002 Apr;133(4):463-6.
- (108) Scoper SV. Review of third-and fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther* 2008 Oct;25(10):979-94.
- (109) Miller D, Flynn PM, Scott IU, Alfonso EC, Flynn HW, Jr. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006 Apr;124(4):479-83.
- (110) Almeida DR, Miller D, Alfonso EC. Anterior chamber and vitreous concordance in endophthalmitis: implications for prophylaxis. *Arch Ophthalmol* 2010 Sep;128(9):1136-9.
- (111) Melo GB, Bispo PJ, Regatieri CV, Yu MC, Pignatari AC, Hofling-Lima AL. Incidence of endophthalmitis after cataract surgery (2002-2008) at a Brazilian university-hospital. *Arq Bras Oftalmol* 2010 Dec;73(6):505-7.
- (112) Ravindran RD, Venkatesh R, Chang DF, Sengupta S, Gyatsho J, Talwar B. Incidence of post-cataract endophthalmitis at Aravind Eye Hospital: outcomes of more than 42,000 consecutive cases using standardized sterilization and prophylaxis protocols. *J Cataract Refract Surg* 2009 Apr;35(4):629-36.
- (113) Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011 Sep;37(9):1715-22.