

Skuteczne działanie antyseptyczne w dobie antybiotykooporności w okulistyce

Efficient antiseptic prophylaxis in the era of antibiotic resistance



Joanna Adamiec-Mroczek, Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

STRESZCZENIE

Nadmierne stosowanie preparatów antybiotykowych w codziennej praktyce okulistycznej, często bez wyraźnych wskazań medycznych, doprowadziło do rozwinięcia się niebezpiecznych szczepów bakterii opornych na dostępne leki. Obecnie antybiotyki standardowo są stosowane nie tylko w leczeniu infekcji, ale także w profilaktyce okołoooperacyjnej, np. w zabiegu usunięcia zaćmy. Iniekcja doszkliskowa jest jedną z najczęściej wykonywanych procedur okulistycznych, podczas której do niedawna zalecano podawanie kropli o działaniu przeciwbakteryjnym. Współcześnie profilaktyczne zastosowanie miejscowej antybiotykoterapii w tej grupie chorych nie jest wskazane. W celu zapobiegania wystąpieniu powikłań infekcyjnych standardowo stosuje się jodopowidon oraz często preparaty łączące działanie antyseptyczne i łagodzące.

Słowa kluczowe: antybiotykooporność, profilaktyka, zapalenie wewnątrzgałkowe

NAJWAŻNIEJSZE

W celu zapobiegania powikłaniom infekcyjnym w procedurach standardowo niewymagających okołozabiegowej profilaktyki antybiotykowej, jakimi są np. iniekcje doszkliskowe, można rozważyć alterantywne stosowanie preparatów o działaniu antyseptycznym.

HIGHLIGHTS

In order to prevent infectious complications in procedures that do not standardly require perioperative antibiotic prophylaxis, such as intravitreal injections, the use of preparations with antiseptic action may be considered.

ABSTRACT

An excessive use of antibiotic preparations in daily practice frequently without clear medical indications has led to the development of dangerous strains of bacteria resistant to the available pharmaceutical drug. Today, antibiotics are used not only to treat infections, but also as preoperative infection prevention. Intravitreal injection is one of the most commonly performed ophthalmological procedures where, until recently, perioperative antibiotics prevention was recommended. Currently, antibiotics in this procedure are not advised at all. Nowadays, for anti-infective prophylaxis we use iodopovidone and preparations that combine antiseptic and soothing effects.

Key words: antibiotic resistance, prophylaxis, intraocular inflammation

WSTĘP

Jednym z przełomowych dla ludzkości odkryć XX w. jest antybiotykoterapia, która umożliwiła skuteczne leczenie wielu dotychczas nieuleczalnych schorzeń. Jednakże nadmierne, często bez jednoznacznych wskazań medycznych, wykorzystywanie w codziennej praktyce preparatów antybiotykowych doprowadziło do rozwoju opornych na dostępne leki groźnych szczepów bakterii. Kolejne stulecie medycyny zderza się niespodziewanie z narastającą antybiotykoopornością. Także w okulistyce coraz częściej obserwowane są trudne do leczenia infekcje wywoływane przez lekooporne szczepy bakterii [1].

EPIDEMIOLOGIA INFEKCJI OCZU

Analiza epidemiologiczna przyczyn zakażeń oka wskazuje, że do najczęstszych patogenów należą: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus epidermidis* jest bakterią najczęściej powodującą pooperacyjne zapalenie wewnątrzgałkowe [2]. *Pseudomonas aeruginosa* pozostaje natomiast główną przyczyną owrzodzeń rogówki, szczególnie u osób noszących soczewki kontaktowe [3]. Rzadziej spotykany patogen u tych chorych to *Acanthamoeba*.

Obok zmian o podłożu bakteryjnym obserwowane są również stany zapalne gałki ocznej wynikające z infekcji grzybiczych. Według wielu analiz epidemiologicznych to właśnie *Candida* pozostaje jednym z kluczowych patogenów odpowiadających za owrzodzenia rogówki oraz endogenne zapalenia wewnątrzgałkowe [4, 5].

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Współcześnie preparaty antybiotykowe wykorzystujemy nie tylko w leczeniu zakażeń, ale również jako okołoperacyjną profilaktykę infekcji. Takie postępowanie umożliwia zapobieżenie wystąpieniu ciężkich powikłań zapalnych i istotnie poprawia rokowanie pozabiegowe. W tych przypadkach zalecane jest stosowanie preparatów o spektrum działania obejmującym najczęściej występujące patogeny. Niestety, w okulistyce ostatnie 30 lat to czas nadużywania preparatów II i III generacji fluorochinolonów (cyprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna). Wykorzystywanie tej grupy leków w terapii częstych łagodnych schorzeń okulistycznych (np. zapalenia spojówek, erozji rogówki, infekcji wirusowych) doprowadziło do rozwoju narastającej antybiotykooporności [6, 7].

Do okulistycznych procedur najczęściej wykonywanych, w jakich do niedawna zalecano okołozabiegową profilaktykę antybiotykową, zaliczyć należy iniekcje doszklistkowe. Celem postępowania było ograniczenie ryzyka wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego. To właśnie w tej grupie chorych najłatwiej o izolację szczepów anty-

biotykoopornych, co wynika z dużej częstotliwości wykonywania procedur. Często comiesięczne iniekcje z zastosowaniem okołozabiegowym oraz profilaktycznym (kilka dni przed podaniem/po podaniu zastrzyku) miejscowej antybiotykoterapii w istotnym stopniu przyczyniły się do obserwowanych zmian stopnia wrażliwości patogenów na stosowane fluorochinolony [8, 9].

Z tego powodu pojawiła się konieczność ograniczenia zastosowania preparatów antybiotykowych do ścisłych wskazań medycznych przy jednoczesnym wdrożeniu do codziennej praktyki leków o działaniu antyseptycznym. Przykładem takiej ewolucji terapeutycznej może być właśnie okołozabiegowa procedura iniekcji doszklistkowych. Obecnie antybiotyki nie są zalecane wcale [10, 11]. Takie standardy wynikają z licznych analiz wskazujących na brak wpływu miejscowej antybiotykoterapii na częstość występowania zapalenia wewnątrzgałkowego. Także szacowane ryzyko wystąpienia *endophthalmitis* po zabiegu podania leku doszklistkowo jest stosunkowo niewielkie i wynosi według różnych publikacji od 0,019% do 0,07% w zależności od tego, czy procedura była wykonana na sali zabiegowej, operacyjnej czy też z wykorzystaniem jałowego nawiewu [12]. Każdy zabieg niesie jednak za sobą ryzyko stanu zapalnego.

Współcześnie najczęściej wykorzystywaną substancją o silnym działaniu antyseptycznym jest jodopowidon w zmiennym stężeniu w zależności od typu odkażanej tkanki (skóra, spojówka). Udowodniona wysoka skuteczność odkażająca jodopowidonu wiąże się jednak z silnym działaniem drażniącym, często prowadzącym do uszkodzenia komórek nabłonka rogówki i spojówki. Obok jodopowidonu wykorzystywana jest chlorheksydyna, szczególnie u pacjentów uczulonych na jod. W medycynie zastosowanie znalazł również diizotonian heksamidyny. W ramach profilaktyki przeciwniekcyjnej część autorów wskazuje na korzystny efekt zastosowania preparatów łączących działanie antyseptyczne z łagodzącym. Przykładem być może produkt zawierający diizotonian heksamidyny 0,05%, chlorowodorek poliheksanidu 0,0001%, wersenian disodowy, deksantanol 5%, alkohol poliwinylowy, metylosulfonylometan, dwuzasadowy fosforan sodu, jednozasadowy fosforan potasu, wodę oczyszczoną (Keratosept).

Żeby właściwie ocenić skuteczność powyżej opisanego farmaceutyku, należy przeprowadzić wnikliwą analizę opublikowanych wyników badań zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Efekt działania antyseptycznego preparatu wynika z obecności w jego składzie diizotonianu heksamidyny, chlorowodoru poliheksanidu i wersenianu disodowego. Najsilniejsze działanie spośród wymienionych substancji wywiera diizotonian heksamidyny, substancja od ponad pół wieku wykorzystywana w medycynie. Ten rozpuszczalny w wodzie środek kationowy ma udowodnioną sku-

teczność w zwalczaniu bakterii, pierwotniaków, a także grzybów, w tym drożdżaków. Mechanizm działania substancji nie został do końca poznany. Udowodniono, że ze względu na dodatni ładunek cząsteczek diizotionian heksamidyny wykazuje ona zdolność wiązania ujemnie naładowanej ściany komórkowej bakterii, co prowadzi do eradykacji tych organizmów na drodze zaburzeń wychwytu tlenu oraz przepływu aminokwasów.

Wysoką efektywność diizotionianu heksamidyny wykazano w usuwaniu takich drobnoustrojów jak *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Tsukamurella paurometabolum* [13, 14]. Co istotne, diizotionian heksamidyny jest efektywny w zwalczaniu wielu lekoopornych szczepów bakterii Gram-dodatnich [20]. Przeprowadzone przez Grare i wsp. badania *in vitro* udowodniły skuteczność diizotionianu heksamidyny w zwalczaniu 39 lekoopornych szczepów bakterii Gram-dodatnich (15 postaci *S. aureus*, 12 koagulazujących *Staphylococci*, 14 *Enterococcus spp.*) oraz 30 lekoopornych szczepów bakterii Gram-ujemnych (20 *Enterobacteriaceae*, 10 niefermentujących pałeczek) [15].

Opisana powyżej wysoka skuteczność diizotionianu heksamidyny została wykorzystana w preparacie łączonym. Jego działanie antyseptyczne zostało potwierdzone w badaniach *in vitro*, a wyniki obserwacji opublikowano w renomowanym czasopiśmie „Cornea” [16]. W programie badawczym oceniano efektywność wymienionego uprzednio farmaceutyku zawierającego w swoim składzie

diizotionian heksamidyny w eradykacji *Staphylococcus aureus* (w tym szczepów metycylinoopornych), lekoopornych postaci *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz szczepy *Candida* (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*). Jak wykazano, już po 1. minucie od podania nie wykazywano na płytkach doświadczalnych wzrostu *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* oraz badanych 5 szczepów *Candida*. Te wyniki są szczególnie istotne w kontekście terapii grzybiczego owrzodzenia rogówki wywołwanego właśnie przez szczepy *Candida* (tab. 1). Sprzeczne doniesienia literaturowe wskazują, iż najczęściej stosowany okołozabiegowo środek odkażający, jakim jest jodopowidon, ma ograniczone możliwości eradykacji niektórych odmian *Candida* [17]. Ze względu na wysoką skuteczność diizotionianu heksamidyny w usuwaniu najczęściej występujących postaci *Candida* optymalnym postępowaniem może być podanie kropli diizotionianu heksamidyny po wcześniejszym zastosowaniu standardowo wykorzystywanego 0,6% jodopowidonu. W przypadku *Pseudomonas aeruginosa* eradykację patogenu uzyskano po 24-godzinnej ekspozycji na działanie preparatu (tab. 1).

Zbliżone wyniki uzyskał w badaniach *in vitro* zespół Mencucci i wsp. [18]. Także w przypadku tego programu badawczego potwierdzono wysoką skuteczność w eradykacji *Staphylococcus aureus*, metycylinoopornego szczepu *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*,

TABELA 1

Skuteczność preparatu zawierającego diizotionian heksamidyny, chlorowodorek poliheksanidu, wersenian disodowy i deks pantenol w eradykacji patogenów powodujących najczęstsze stany infekcyjne powierzchni oka (zmodyfikowano za [16]).

PATOGEN	CZAS EKSPOZYCJI							
	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	24 h
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>S. aureus</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>S. epidermidis</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	brak wzrostu
<i>P. aeruginosa</i>	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	wzrost	brak wzrostu
<i>Candida albicans</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>Candida parapsilosis</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>Candida tropicalis</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>Candida glabrata</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu
<i>Candida crusei</i>	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu	brak wzrostu

Streptococcus pyogenes oraz *Streptococcus mitis*. Podobnie jak w obserwacjach Grare i wsp. zastosowany preparat łączony nie wykazywał działania antyseptycznego w przypadku *Pseudomonas aeruginosa* (czas inkubacji do 6 h). Interesującą częścią założonego badania była ocena wpływu produktu leczniczego zawierającego diizotonian heksamidyny, chlorowodorek poliheksanidu, wersenian disodowy i deksantanol na hodowlane ludzkie komórki nabłonka rogówki i spojówki. Preparaty komórkowe poddano inkubacji ze składnikami produktu leczniczego w dwóch różnych rozcieńczeniach: 1:1 oraz 1:10. Czas inkubacji wyniósł 5, 10 lub 15 min. Uszkodzenia ludzkich komórek nabłonka rogówki i spojówki były oceniane przez pomiar ilościowy rozpuszczalnego enzymu LDH (dehydrogenaza mleczanowa) uwalnianego do płynu pozakomórkowego w wyniku destrukcji analizowanych struktur komórkowych. Jak wykazano, efekt cytotoksyczny składowych badanego produktu w rozcieńczeniu 1:1 obserwowano dopiero po 15 min ciągłej ekspozycji. W przypadku stężenia 1:10 nie stwierdzono żadnych cech uszkodzenia komórek rogówki i spojówki. Kolejnym etapem badań była analiza stopnia reepitelizacji uszkodzonych komórek nabłonka w wyniku inkubacji preparatów w roztworze 5% D-pantenolu oraz 1,25% alkoholu poliwinylowego. Autorzy wskazują na pełną naprawę warstwy analizowanych struktur komórkowych po 24 h działania analizowanych składowych badanego preparatu łączonego. Dla porównania brak zastosowania tych substancji wydłużał dwukrotnie samoistny czas naprawy warstwy komórek nabłonka rogówki.

Przedstawione wyżej wyniki obserwacji *in vitro* jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność działania antyseptycznego diizotonianu heksamidyny. W dobie nadużywania preparatów antybiotykowych zastosowanie efektywnych środków odkażających o tak korzystnym profilu bezpieczeństwa wydaje się rozwiązaniem optymalnym. Dotyczy to zwłaszcza najczęściej wykonywanych procedur okulistycznych, do których zaliczane są iniekcje doszklistkowe.

Najpoważniejszym powikłaniem zabiegu pozostaje zapalenie wewnątrzgałkowe, którego wystąpienie wiąże się z koniecznością hospitalizacji, prowadzenia intensywnej antybiotykoterapii miejscowej oraz ogólnej i bardzo często z przeprowadzeniem witrektomii. Rokowanie co do poprawy ostrości widzenia jest złe. Do patogenów najczęściej wywołujących *endophthalmitis* zaliczyć należy *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium*, *Haemophilus* i *Neisseria*. W aktualnie obowiązujących standardach iniekcji doszklistkowych nie zaleca się stosowania kropli antybiotykowych jako pro-

filaktyki zapalenia wewnątrzgałkowego. Dostępne dane wskazywały bowiem nawet na większe ryzyko wystąpienia *endophthalmitis* u tych chorych ze względu na uzyskiwane wyjąłowanie naturalnej flory bakteryjnej worka spojówkowego, co sprzyjało rozwojowi szczepów bakterii najczęściej powodujących wewnątrzgałkowe stany zapalne [19]. Pełne działanie antyseptyczne ma być osiągnięte w wyniku zastosowania preparatu powidonu jodyny lub chlorheksydyny do worka spojówkowego przed wstrzyknięciem leku do komory ciała szklistego [20]. Do niedawna zalecana kilkudniowa miejscowa antybiotykoterapia w kroplach stała się przeciwwskazana. We współczesnych standardach brak jednak alternatywnych rozwiązań zmniejszających ryzyko rozwoju zapalenia wewnątrzgałkowego.

W 2023 r. ukazała się praca oceniająca *in vivo* efekt zastosowania przez 3 dni kropli zawierających diizotonian heksamidyny w stężeniu 0,05% lub 0,6% jodopowidonu po podaniu iniekcji doszklistkowych [21]. W ramach programu badawczego wykonywano wymaz w dniu wykonania zastrzyku oraz po 3 dniach stosowania miejscowego kropli odkażających. Oceniano nie tylko efektywność antyseptyczną stosowanych preparatów, ale również ich tolerancję przez pacjentów. Wykazano zbliżone działanie odkażające obu preparatów, ze szczególnym wskazaniem na bakterię najczęściej wywołującą zapalenie wewnątrzgałkowe, czyli *Staphylococcus epidermidis*. Zwraca jednak uwagę dużo lepsza tolerancja preparatu zawierającego diizotonian heksamidyny niż kropli 0,6% jodopowidonu.

PODSUMOWANIE

Należy zaznaczyć, iż istnieje konieczność stosowania efektywnych kropli o działaniu odkażającym w procedurach wewnątrzgałkowych, ze szczególnym wskazaniem na iniekcje doszklistkowe. Zastosowanie 5% jodopowidonu/0,05% chlorheksydyny (u osób uczulonych na jodynę) pozostaje obowiązkowym elementem zabiegu iniekcji doszklistkowej. Preparat zawierający diizotonian heksamidyny, chlorowodorek poliheksanidu, wersenian disodowy i deksantanol ma dużą skuteczność antyseptyczną oraz dobry profil bezpieczeństwa. W dobie walki z antybiotykoopornością lek ten stanowi doskonałą alternatywę dla kropli antybiotykowych stosowanych po podaniu leku do komory ciała szklistego. Zapalenie wewnątrzgałkowe powiązane z iniekcją doszklistkową pozostaje powikłaniem rzadkim, jednak często o dramatycznym przebiegu zakończonym trwałą utratą widzenia. Okresowe stosowanie preparatów zawierających diizotonian heksamidyny 0,05% zmniejsza ryzyko wystąpienia tego typu komplikacji przy pełnym zachowaniu komfortu pacjenta.

ADRES DO KORESPONDENCJI**dr n. med. Joanna Adamiec-Mroczek**

Katedra i Klinika Okulistyki,
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
 50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
 e-mail: joanna.adamiec-mroczek@umw.edu.pl

ORCID

Joanna Adamiec-Mroczek – ID – <http://orcid.org/0000-0002-6804-358X>
 Marta Misiuk-Hojło – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

Piśmiennictwo

1. Asbell PA, DeCory HH. Antibiotic resistance among bacterial conjunctival pathogens collected in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0205814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205814>.
2. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002; 109: 13-24.
3. Pinna A, Usai D, Sechi LA et al. Detection of virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from contact lens-associated corneal ulcers. *Cornea*. 2008; 27: 320-6.
4. Sengupta J, Khetan A, Saha S et al. *Candida* keratitis: emerging problem in India. *Cornea*. 2012; 31: 371-5.
5. Kreslov MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. 1998; 43: 193-224.
6. American Academy of Ophthalmology. Bacterial keratitis preferred practice patterns. <https://www.aao.org/preferredpractice-pattern/bacterial-keratitis-ppp-2018>.
7. Leaming DV. American Society of Cataract and Refractive Surgery: practice styles and preferences of ASCRS members: 2000 survey. *J Cataract Refract Surg*. 2001; 27: 948-955.
8. Kim SJ, Toma HS. Antimicrobial resistance and ophthalmic antibiotics: 1-year results of a longitudinal controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129: 1180-8.
9. Yin VT, Weisbrod DJ, Eng KT et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 456-61.
10. Phan ADT. Intravitreal Injection Procedure. <https://www.aao.org/education/basic-skills/intravitreal-injection-procedure>.
11. Uhr JH, Xu D, Rahimy E et al. Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina*. 2019; 3(8): 649-55. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.03.013>.
12. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations.
13. van Ketel WG. Allergic contact eczema by Hexamedine®. *Contact Dermatitis*. 1975; 1(5): 332.
14. Granel F, Lozniewski A, Barbaud A et al. Cutaneous infection caused by *Tsukamurella paurometabolum*. *Clin Inf Dis*. 1996; 23(4): 839-40.
15. Grare M, Dibama HM, Lafosse S et al. Cationic compounds with activity against multidrug-resistant bacteria: interest of a new compound compared with two older antiseptics, hexamidine and chlorhexidine. *Clin Microbiol Inf*. 2010; 16(5): 432-8.
16. Pinna A, Donadu MG, Usai D et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a New Ophthalmic Solution Containing Hexamidine Diisethionate 0.05% (Keratosept). *Cornea*. 2020; 39(11): 1415-8. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002375>.
17. Pinna A, Donadu MG, Usai D et al. In vitro antimicrobial activity of a new ophthalmic solution containing povidone-iodine 0.6% (IODIM). *Acta Ophthalmol*. 2020; 98: e178-80.
18. Mencucci R, Favuzza E, Bottino P et al. A new ophthalmic formulation containing antiseptics and dexpanthenol: In vitro antimicrobial activity and effects on corneal and conjunctival epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2020; 201: 108269. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108269>.
19. Hunyor AP, Merani R, Darbar A et al. Topical antibiotics and intravitreal injections. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 435-41.
20. Grzybowski A, Told R, Sacu S et al.; Euretina Board. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018; 239(4): 181-93. <https://doi.org/10.1159/000486145>.
21. Avogaro F, Florido A, Calandri A et al. Intravitreal injections primary prevention: a case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27(8): 3664-9. https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_32153.

For non-
commercial use
only

Wkład autorów:

Joanna Adamiec-Mroczek: przygotowanie publikacji; Marta Misiuk-Hojło: wsparcie merytoryczne.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

Joanna Adamiec-Mroczek: preparation of publications; Marta Misiuk-Hojło: content-related support.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.