

(82)

# Lewofloksacyna (Oftraquix) fluorochinolon nowej generacji w zapobieganiu zapalenia wnętrza gałki ocznej po niepowikłanych operacjach zaćmy – badanie Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (European Society of Cataract and Refractive Surgeons – ESCRS)

**Levofloxacin (Oftraquix) a fluoroquinolone of a new generation  
in prevention of the postoperative endophthalmitis following  
uncomplicated cataract surgery – the study of the European Society  
of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS)**

**Justyna Izdebska, Jacek P. Szaflik**

Z Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

**Summary:** Randomised multi-centre european clinical trial of antibiotic prophylaxis for endophthalmitis following cataract surgery – study has just begun in Poland. Poland is joining one of the largest prospective european clinical study of antibiotic prophylaxis and the largest in ophthalmology – the ESCRS endophthalmitis prophylaxis clinical trial. Up to 35 000 cataract patients are going to be recruited for this randomized, controlled, multi-centre study in 16 centres from 10 european countries. The goal is to reduce the incidence of endophthalmitis after cataract phacoemulsification in Europe to less than 0.05% (less than 1 per 2 000 surgeries). The patients will be divided into four groups; different regimes of two antibiotics: cefuroxime injected intra-camerally and levofloxacin eye drops topically will be compared.

**Słowa kluczowe:** zapalenie wnętrza gałki ocznej, endoftalmit, operacje zaćmy, badania kliniczne, ESCRS, cefuroksym, lewofloksacyna.

**Key words:** endophthalmitis, cataract surgery, clinical trial, ESCRS, cefuroxime, levofloxacin.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis) jest procesem zapalnym niszczącym struktury wewnętrzne oka. Wyróżnia się trzy typy zapalenia wnętrza gałki ocznej:

- ❖ pourazowy – kiedy do zakażenia dochodzi w wyniku wtargnięcia mikroorganizmów, zazwyczaj o wysokiej patogenności, z miejsca urazu; jest to najgroźniejszy typ zapalenia,

- ❖ endogenny – powstaje jako wynik przedostania się drobnoustrojów do gałki ocznej drogą krwionośną lub z otaczających tkanek. Zazwyczaj dotyczy pacjentów z obniżoną odpornością immunologiczną lub narkomanów.

- ❖ pooperacyjny – jest najczęstszym typem i stanowi ponad połowę wszystkich przypadków zapalenia (1-4).

Zapalenie wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy jest wciąż przyczyną trwałej utraty widzenia, według danych ESCRS u 0,5% operowanych. Ogromne ryzyko jego wystąpienia po operacji zaćmy, wynoszące na początku ubiegłego wieku jeszcze około 10%, uległo znacznemu ograniczeniu w erze operacji pozatorebkowego usunięcia zaćmy. Uważa się, że z zastosowaniem fakoemulsyfikacji oraz technik małego cięcia możliwe jest dalsze jego ograniczenie. Współczesne prace określają częstość występowania tego powikłania w Stanach Zjednoczonych od 0,22% (5) do 0,015% (6), w Niemczech – 0,148% (7), w Szwecji – 0,1% (8), we Francji – 0,3% (9). Jednocześnie doniesienie z 2000 roku z Tajlandii mówi o 9,4% (10).

Częstość zapalenia wnętrza gałki ocznej po zabiegach filtracyjnych jest na podobnym poziomie co przy niepowikłanych zabiegach usunięcia zaćmy, ale zwiększa się w przypadku wszczepów wtórnych i operacji zaćmy z witrektomią przednią (11-13).

W prospektywnych badaniach Endophthalmitis Vitrectomy Study (14) określono, że średni czas wystąpienia objawów zapalenia to 6 dni po zabiegu. Ponad ¾ pacjentów wykazuje objawy w ciągu 2 tygodni po operacji. Większość przypadków może być zakwalifikowana jako wczesne (do 6 tygodni po zabiegu) lub jako późne zapalenie.

Klasyczne objawy podmiotowe zapalenia wnętrza gałki ocznej to silny ból oka, obniżenie ostrości widzenia, światłowstręt, męty. Natomiast do typowych objawów przedmiotowych należą: obrzęk powiek i spojówek, nastrzyk rzęskowy, poziom ropy w komorze przedniej. Można także obserwować obrzęk rogówki i brak różowego refleksu z dna oka. Chorobę należy podejrzewać w każdym przypadku, w którym wystąpiło większe nasilenie odczynu zapalnego od spodziewanego w okresie pooperacyjnym. W przypadku zapalenia o późnym początku objawy mogą być znacznie słabiej nasilone.

Za znaczną większość przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej są odpowiedzialne bakterie. Najczęstszymi czynnikami patogennymi są koagulazo-ujemne szczepy *Staphylococcus* (44-47% przypadków), które są jednocześnie najczęstszymi mikroorganizmami kolonizującymi w worku spojówkowym (1,3,4,11,14-16). Badania DNA w zapaleniach wnętrza gałki ocznej wywołanych przez *Staphylococcus epidermidis* sugerują, że najczęstszym źródłem zakażenia może być własna flora bakteryjna pacjenta (15). Drugimi co do częstości występowania czynnikami patogennymi wczesnych pooperacyjnych zapaleń wnętrza gałki ocznej są szczepy *Streptococcus* (20-38% przypadków). Zatem 80-90% zakażeń jest wywołanych przez bakterie gram-dodatnie (16). W literaturze częstość zakażeń bakteriami gram-ujemnymi szacuje się na 7-15%, pałeczkami *Bacillus* – 3%, wieloczynnikowe zakażenia – 8-16%, a grzybami na 3% (1,3,4,11,14-17). W przypadku ujemnych wyników posiewów i testu PCR próbek z komory przedniej i ciała szklistego należy rozpoznać niezakaźne (sterylne) zapalenie. Jest ono rzadkim powikłaniem operacji usunięcia zaćmy, związanym ze wszczepem soczewki wewnątrzgałkowej, przypadkowym podaniem substancji toksycznej do komory przedniej, nadmierną odpowiedzią zapalną na pozostawione resztki mas korowych.

Obecne badanie kliniczne ESCRS, mające objąć 35 000 pacjentów, ma dostarczyć wiarygodnych dowodów naukowych dla opracowania optymalnego schematu postępowania i profilaktyki antybiotykowej przy operacji fakoemulsyfikacji. Będzie ono jednym z największych prospektywnych europejskich badań dotyczących profilaktyki antybiotykowej w chirurgii i największym w okulistyce.

Perspektywnym celem tych działań jest ograniczenie częstości występowania zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacji fakoemulsyfikacji zaćmy u pacjentów w Europie. Za możliwy do osiągnięcia poziom przyjęto mniej niż 0,05% (mniej niż 1 przypadek na 2 000 operacji).

Prospektywne badanie kliniczne zostało zaprojektowane jako randomizowane, maskowane, przeprowadzone z zastosowaniem grupy kontrolnej placebo wieloośrodkowe studium.

Badanie przeprowadzone zostanie w 16 wiodących ośrodkach klinicznych 10 krajów europejskich: Austrii, Belgii, Irlandii, Niemiec, Włoch, Portugalii, Polski, Hiszpanii, Turcji i Wielkiej Brytanii. Głównym celem badania jest stwierdzenie, czy opracowana niedawno w Szwecji metoda podawania antybiotyku dokomorowo (cefuroksym) pod koniec zabiegu daje korzystny efekt zapobiegający zapaleniu wnętrza gałki ocznej po operacji fakoemulsyfikacji zaćmy. Dotychczasowe dane z retrospektywnego badania bez grupy kontrolnej mówią o uzyskanej niskiej 0,06% częstości występowania zapaleń (18). Ta koncepcja leczenia zostanie porównana z innym schematem, w którym stosuje się krople z lewofloksacyną podawane do worka spojówkowego okołooperacyjnie, kombinacją obu schematów oraz ze schematem zastosowania lewofloksacyny podawanej do worka spojówkowego tylko po operacji. Pacjenci zostaną losowo przydzieleni do jednej z czterech grup; protokół postępowania w poszczególnych grupach A-D (liczących po 8 750 pacjentów) przedstawiony jest w tabeli I. Grupa pacjentów A będzie otrzymywała placebo kropli do oczu bez podawania dokomorowo cefuroksymu. Grupa B będzie otrzymywała placebo kropli do oczu i jednocześnie podanie dokomorowe cefuroksymu pod koniec zabiegu. Grupa C będzie otrzymywała okołooperacyjnie krople do oczu z lewofloksacyną bez podawania dokomorowo cefuroksymu. Grupa D będzie otrzymywała obydwa leki jednocześnie. Ponadto 5% roztwór povidone iodine w kroplach zostanie zastosowany jednorazowo u wszystkich pacjentów przed operacją. Wszyscy pacjenci otrzymają lewofloksacynę w kroplach w ciągu pierwszego tygodnia po operacji.

Taki podział badanych grup umożliwi analizę 8 par.

W dwóch grupach, każda po 17 500 pacjentów:

A&C z B&D – porównanie grup bez dokomorowej iniekcji cefuroksymu z grupami z dokomorową iniekcją cefuroksymu;

A&B z C&D porównanie kropli placebo z kroplami lewofloksacyny (podawanymi okołooperacyjnie).

W dwóch grupach, każda po 8 750 pacjentów:

A z B porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu z brakiem iniekcji dokomorowej;

A z C porównanie efektu kropli lewofloksacyny (podawanych okołooperacyjnie) z kroplami soli fizjologicznej;

C z D porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu w obecności kropli lewofloksacyny (podawanych okołooperacyjnie);

A z D porównanie połączonego efektu kropli lewofloksacyny (podawanych okołooperacyjnie) z dokomorową iniekcją cefuroksymu z brakiem obydwu;

B z C porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu z kroplami lewofloksacyny (podawanymi okołooperacyjnie);

B z D porównanie efektu kropli lewofloksacyny z placebo (podawanymi okołooperacyjnie) w obecności dokomorowej iniekcji cefuroksymu.

Innymi, ważnymi celami badania będą uzyskanie wiarygodnych danych dotyczących częstości pooperacyjnego występowania zapa-

A	B
Krople placebo x 5* Placebo vehicle drops x 5*	Krople placebo x 5* Placebo vehicle drops x 5*
Roztwór povidone iodine Povidone iodine preparation	Roztwór povidone iodine Povidone iodine preparation
Bez iniekcji dokomorowej NO intra-cameral injection	Dokomorowo cefuroxym 1mg Intra-cameral cefuroxime 1mg
Po operacji 0,5% lewowfloksacyna w kroplach (od dnia 1. do 6.) Post-op Levofloxacin 0.5% (from day 1 to 6)	Po operacji 0,5% lewowfloksacyna w kroplach (od dnia 1. do 6.) Post-op Levofloxacin 0.5% (from day 1 to 6)
C	D
Lewofloksacyna w kroplach 0,5% x 5* Levofloxacin drops 0.5% x 5*	Lewofloksacyna w kroplach 0,5% x 5* Levofloxacin drops 0.5% x 5*
Roztwór povidone iodine Povidone iodine preparation	Roztwór povidone iodine Povidone iodine preparation
Bez iniekcji dokomorowej NO intra-cameral injection	Dokomorowo cefuroxym 1mg Intra-cameral cefuroxime 1mg
Po operacji 0,5% % lewowfloksacyna w kroplach (od dnia 1. do 6.) Post-op Levofloxacin 0.5% (from day 1 to 6)	Po operacji 0,5% lewowfloksacyna w kroplach (od dnia 1. do 6.) Post-op Levofloxacin 0.5% (from day 1 to 6)

\* krople do worka spojówkowego 2 x przed operacją i 3 x bezpośrednio po operacji (co 5 min).

\* 2 drops given pre-op and 3 drops post-op (za Randomised Multi-Centre European Clinical Trial Of Antibiotic Prophylaxis For Endophthalmitis Following Cataract Surgery Study Protocol)

**Tab. I.** Badani pacjenci podzieleni na cztery grupy (A do D, każda po 8 750 pacjentów) poddani zostaną następującemu schematowi postępowania.

**Tab. I.** The following four groups (A to D), each of 8 750 patients, will be investigated.

lenia wnętrza gałki ocznej u chorych w Europie i ocena możliwych czynników ryzyka (cukrzyca, immunosupresja, czas trwania zabiegu, doświadczenie chirurga, rodzaj użytego sprzętu oraz wszczepionych implantów), szczególnie zaś porównanie techniki tunelu twarłowkowego z cięciem w przejrzystej rogówce. Wpływ dokomorowego podania cefuroksymu na profilaktykę zapalenia wnętrza gałki przy obecności każdego z czynników ryzyka zostanie poddany odrębnej analizie.

Antybiotyki stosowane podczas badania zostały wybrane ze względu na ich spektrum działania, własności farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz tolerancję.

Roztwór povidone iodine ma udowodniony wpływ na obniżenie częstości występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej (19) i zostanie zastosowany w tym samym schemacie u wszystkich pacjentów.

Cefuroksym jest cefalosporyną drugiej generacji, wyprodukowaną po raz pierwszy przed 27 laty przez firmę Glaxo. Charakteryzuje go dobra aktywność przeciw szczepom *staphylococcus* (poza MRSA – metycylino odpornym szczepem *Staphylococcus aureus*), *streptococcus* (poza *Enterococcus faecalis*), *corynebacterium*, *propionibacterium* i Gram-ujemnym pałeczek z wyłączeniem *Pseudomonas aeruginosa*

oraz niektórych szczepów pochodzących z otoczenia jak *Alcaligenes sp.*, które są odporne. Jego spektrum działania bardzo dobrze obejmuje florę bakteryjną powiek i spojówek odpowiedzialną za 85% przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Droga dokomorowego podania roztworu o stężeniu 1mg/0,1ml w czasie badania została wybrana z powodu sukcesu tej formy profilaktyki podczas wcześniejszych badań przeprowadzonych w Szwecji (18).

Lewofloksacyna jest syntetycznym antybiotykiem z rodzaju fluorochinolonów, lewoskrętnym izomerem ofloksacyny. Jest produkowana przez fińską firmę Santen, w handlu dostępna w postaci 0,5% kropli do oczu pod komercyjną nazwą Ofthaquix®.

W ostatnim czasie preparat został zarejestrowany w większości krajów europejskich. (Firma Santen współfinansuje badanie poprzez otwarty grant naukowy).

Lewofloksacyna działa na kompleks DNA-DNA-gyryza i topoisomerazę IV bakterii. Spektrum jej działania obejmuje *staphylococci* (z wyjątkiem MRSA), *streptococci* (średnia wrażliwość *Enterococcus faecalis*), *corynebacteria*, *propionibacteria*, bakterie Gram-ujemne, włączając *Pseudomonas aeruginosa*. Szczepy pochodzące z otoczenia jak np. *Alcaligenes sp.* mogą być także wrażliwe.

W badaniach *in vitro* wykazano dużą efektywność lewofloksacyny przeciw wyizolowanym szczepom bakterii, wywołującym zapalenie wnętrza gałki ocznej. Ponieważ większość infekcji pooperacyjnych wywołana jest przez florę bakteryjną pacjenta wrażliwą na lewofloksacynę, zakłada się z dużym prawdopodobieństwem, że jej zastosowanie okołoperacyjne obniży częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Stwierdzono, że lewofloksacyna stosowana w postaci kropli ocznych bardzo dobrze przenika do komory przedniej oka. Osiąga stężenie w cieczy wodnistej 9 razy wyższe niż ciprofloksacyna (5mg/ml), co jest wystarczające do działania bakteriobójczego na bakterie mogące wywołać zapalenia wnętrza oka (20).

Według badań laboratoryjnych za tak wysoką penetrację odpowiedzialny jest, oprócz biernego przenikania, także aktywny transport przez rogówkę za pomocą nośników (21).

Zatem dobra tolerancja, szerokie spektrum działania wobec bakterii G (+) (w tym szczepów *Streptococcus*) i G (-) oraz szybka i wysoka penetracja lewofloksacyny do komory przedniej oka sprawiły, że z tym nowym lekiem z grupy fluorochinolonów wiąże się duże nadzieje w profilaktyce zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacjach zaćmy.

Podczas trwania niniejszego badania pacjenci będą kontrolowani przez okres 6 tygodni po operacji.

W przypadkach wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej zostanie wykonana biopsja ciała szklistego z doszkliskowym podaniem antybiotyku, a uzyskany materiał będzie poddany posiewowi bakteriologicznemu oraz badaniu PCR. Przypadki te zostaną podzielone na kategorie: zapalenie wnętrza gałki ocznej ostre, podostre i tak zwany ropny *uveitis*.

Wszystkie ośrodki biorące udział w badaniu na bieżąco przekazują dane do ESCRS, gdzie są gromadzone i analizowane. Kompleksowy czas trwania badania zaplanowano na dwa lata. Większość ośrodków zakończy swój udział w badaniu z końcem 2005 roku, pozostałe w połowie 2006 roku. Po zakończeniu badań ESCRS sporządzi raport z wyników badań, który zostanie opublikowany w literaturze światowej, ale także w polskich czasopismach okulistycznych, aby wszyscy polscy okuliści mogli się zapoznać z wynikami tego zakrojonego na tak ogromną skalę badania klinicznego.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Fisch A., Salvanet A., Prazuck T.: *Epidemiology of infective endophthalmitis in France*. Lancet 1991; 338: 1373-1376.
2. Joosse M. V., Van Tilburg C. J. G., Mertens D. A. E.: *Endophthalmitis: incidence, therapy, and visual outcome in the period 1983-1992 in the Rotterdam Eye Hospital*. Doc Ophthalmol 1992; 82: 115-119.
3. Nobe J. R., Gomez D. S., Liggett P., Smith R. E., Robin J. B.: *Post-traumatic and postoperative endophthalmitis: a comparison of visual outcomes*. Br J Ophthalmol 1987; 71: 614-619.
4. Kent D. G.: *Endophthalmitis in Auckland 1983-1991*. Aust N Z J Ophthalmol 1993; 21: 227-232.
5. Menikoff J. A., Speaker M. G., Marmor M., Raskin E. M.: *A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis*. Ophthalmology. 1991 Dec; 98 (12): 1761-1768.
6. Williams D. L., Gills J. P.: *Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery*. Arch Ophthalmol. 1992 Jul; 110 (7): 913-921.
7. Schmitz S., Dick H. B., Krummenauer F., Pfeiffer N.: *Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey*. Ophthalmology. 1999 Oct; 106 (10): 1869-1877.
8. 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): 258-261.
9. Salvanet-Bouccara A., Forestier F., Coscas G., Adenis J. P., Denis F.: *Bacterial endophthalmitis. Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey*. J Fr Ophtalmol. 1992; 15 (12): 669-678.
10. Swaddiwudhipong W., Linlawan P., Prasantong R., Kitphati R., Wongwatcharapaiboon P.: *A report of an outbreak of postoperative endophthalmitis*. J Med Assoc Thai. 2000 Aug; 83 (8): 902-907.
11. Javitt J. C., Vitale S., Caner J. K.: *National outcomes of cataract extraction: endophthalmitis following inpatient surgery*. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1085-1092.
12. Kattan H. M., Flynn H. W. Jr., Pflugfelder S. C., Robertson C., Forster R. K.: *Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery*. Ophthalmology 1991; 98: 227-232.
13. Katz L. J., Cantor L. B., Spaeth G. L.: *Complications of surgery in glaucoma*. Ophthalmology 1985; 92: 959-966.
14. *Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis*. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1479-1496.
15. Speaker M. G., Milch F. A., Shah M. K., Eisner W., Kreiswirth B. N.: *The role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis*. Ophthalmology 1991; 98: 639-649.
16. Huges D. S., Hill R. J.: *Infectious endophthalmitis after cataract surgery*. B J Ophthalmol. 1994; 78: 227-232.
17. Sherwood D. R., Rich W. J., Jacob S., Hart R. J., Fairchild Y. L.: *Bacterial contamination of intraocular fluids during extracapsular cataract extraction*. Eye 1989; 3: 308-312.
18. Montan P. G., Wejde G., Koranyi G., Rylander M.: *Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery*. J Cataract Refract Surg. 2002 Jun; 28 (6): 977-981.
19. Ciulla T. A., Starr M. B., Masket S.: *Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update*. Ophthalmol 1991; 112: 278-282.
20. Colin J., Simonpoli S., Geldsetzer K., Ropo A.: *Corneal penetration of levofloxacin into the human aqueous humour: a comparison with ciprofloxacin*. Acta Ophthalmol Scand. 2003 Dec; 81 (6): 611-613.
21. Kawazu K., Midori Y., Shiono H., Ota A.: *Characterization of the carrier-mediated transport of levofloxacin, a fluoroquinolone antimicrobial agent, in rabbit cornea*. J Pharm Pharmacol. 1999 Jul; 51 (7): 797-801. Ophthalmology. 2002 Jan; 109 (1): 13-24.

Praca wpłynęła do Redakcji 30.03.2005 r. (744).

Zakwalifikowano do druku 06.04.2005 r.

II Sympozjum Sekcji Okulistyki Wojskowej PTO, Kraków 19–21.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Jacek P. Szaflik  
SPKSO  
ul. Sierakowskiego 13  
03-709 Warszawa