

Randomizowane wieloośrodkowe europejskie badanie kliniczne nad profilaktyką antybiotykową zapalenia wnętrza gałki ocznej po zabiegach usunięcia zaćmy – badanie Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (ESCRS). Początek badań ESCRS w Polsce

Jacek P. Szaflik, Justyna Izdebska

W przededniu VII Międzynarodowego Sympozjum Sekcji Wszczępów Wewnątrzgałkowych i Chirurgii Refrakcyjnej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (Warszawa, 10-11 września 2004 r.) odbyło się posiedzenie rady naukowej powołanej do ustalania wytycznych postępowania okołoperacyjnego. Radę tę tworzą autorytety europejskiej okulistyki, takie jak m. in.: prof. Joseph Colin (Francja), prof. Peter Barry (Irlandia – skarbnik ESCRS), prof. Ulf Stenevi (Szwecja – poprzedni prezes ESCRS), prof. Jorge Alió (Hiszpania), prof. David Seal (Wielka Brytania), prof. Hans Reinhard Koch (Niemcy), prof. Stefano Bonini (Włochy) oraz prof. Alexander Bialasiewicz (Oman). Członkiem rady jest także prof. Jerzy Szaflik, prezes Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, specjalista krajowy w dziedzinie okulistyki. Wiodącymi tematami warszawskiego spotkania rady były profilaktyka i leczenie zapalenia wnętrza gałki ocznej – kontynuacja prac nad ustaleniem wytycznych. W trakcie spotkania poinformowano o zaproszeniu Katedry i Kliniki Okulistyki II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie pod kierownictwem profesora Jerzego Szaflika do zakrojonego na szeroką skalę, prowadzonego przez Europejskie Towarzystwo Chirurgów Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (ESCRS) programu badań nad antybiotykową profilaktyką zapalenia wnętrza gałki ocznej po operacjach zaćmy.

Zaćma pozostaje najważniejszą przyczyną upośledzenia widzenia i wynikającego z tego obniżenia aktywności i jakości życia osób starszych. Współczesna chirurgia zaćmy daje bardzo dobre wyniki, aczkolwiek związane jest z nią ryzyko wystąpienia powikłań, między innymi pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej. Zapalenie wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy jest wciąż przyczyną trwałej utraty widzenia, według danych ESCRS u 0,5% operowanych. Ogromne ryzyko wystąpienia endoftalmitu po operacji zaćmy, wynoszące na początku ubiegłego wieku jeszcze około 10%, uległo znacznemu ograniczeniu w erze operacji pozatęrebkowego usunięcia zaćmy; uważa się, że przy zastosowaniu fakoemulsyfikacji oraz technik małego cięcia możliwe jest dalsze jego ograniczenie. Współczesne prace określają częstość występowania tego powikłania w Stanach Zjednoczonych od 0,22% do 0,015%, w Niemczech – 0,148%, w Szwecji – 0,1%, we Francji – 0,3%. Jednocześnie doniesienie z 2000 roku z Tajlandii mówi o 9,4%.

Nowe badanie podjęte przez 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 chirur-

gii 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 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, 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 endoftalmitów (6). Schemat ten zostanie porównany ze schematem zastosowania kropli z lewofloksacyną podawanych do worka spojówkowego okołoperacyjnie, kombinacją obu schematów oraz ze schematem zastosowania lewofloksacyny podawanej do worka spojówkowego tylko po operacji. Pacjenci zostaną losowo przydzieleni do jednej z czterech grup.

1. grupa pacjentów będzie otrzymywała placebo kropli do oczu bez podawania dokomorowo cefuroksymu.
2. grupa będzie otrzymywała placebo kropli do oczu i jednocześnie podanie dokomorowo cefuroksymu pod koniec zabiegu.
3. grupa będzie otrzymywała okołoperacyjnie krople do oczu z lewofloksacyną bez podawania dokomorowo cefuroksymu.
4. grupa będzie otrzymywała obydwa leki jednocześnie. 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:

- 1.&3. z 2.&4. porównanie grup bez dokomorowej iniekcji cefuroksymu z grupami z dokomorową iniekcją cefuroksymu;
- 1.&2. z 3.&4. porównanie kropli placebo z kroplami lewofloksacyny (podawanymi okołoperacyjnie).

W dwóch grupach, każda po 8 750 pacjentów:

1. z 2. porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu z brakiem iniekcji dokomorowej;
1. z 3. porównanie efektu kropli lewofloksacyny (podawanych okołoooperacyjnie) z kroplami soli fizjologicznej;
3. z 4. porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu w obecności kropli lewofloksacyny (podawanych około operacyjnie);
1. z 4. porównanie połączonego efektu kropli lewofloksacyny (podawanych okołoooperacyjnie) z dokomorową iniekcją cefuroksymu z brakiem obydwu;
2. z 3. porównanie efektu dokomorowej iniekcji cefuroksymu z kroplami lewofloksacyny (podawanymi okołoooperacyjnie);
2. z 4. porównanie efektu kropli lewofloksacyny z placebo (podawanymi okołoooperacyjnie) w obecności dokomorowej iniekcji cefuroksymu. We wszystkich grupach podawano po operacji 0,5% lewofloksacynę w kroplach od 1. do 6. dnia (co 6 godzin).



Ryc. 1. Uczestnicy posiedzenia Santen Advisory Board na warszawskim Starym Mieście.

Innym, ważnym celem badania będą uzyskanie wiarygodnych danych dotyczących częstości pooperacyjnego występowania zapalenia 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 twardówkowego z cięciem w przejrzystej rogówce. Wpływ dokomorowego podania cefuroksymu na profilaktykę endoftalmitu 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 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 – metycilino 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 pokrywa florę powiek i spojówek odpowiedzialną za 85% przypadków pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki

ocznej. Droga dokomorowego podania 1 mg/0,1 ml roztworu w czasie badania została wybrana ze względu na sukces tej formy profilaktyki podczas wcześniejszych badań w Szwecji.

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 Oftaquix®.

W ostatnim czasie preparat został zarejestrowany w większości krajów europejskich.

Firma Santen współfinansuje badanie poprzez otwarty grant naukowy. Przedstawiciele Firmy Santen uczestniczyli w warszawskim spotkaniu rady naukowej (ryc. 1, 2).

Lewofloksacyna działa na kompleks DNA-DNA-gyryza i topoiomerazę 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 wywołanych jest przez florę bakteryjną pacjenta wrażliwą na lewofloksacynę, zakłada się z dużym prawdopodobieństwem, że jej zastosowanie okołoooperacyjne obniży częstość występowania pooperacyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Stwierdzono, że lewofloksacyna w postaci kropli ocznych przenika do komory przedniej oka w stężeniu wystarczającym do działania bakteriobójczego na bakterie mogące wywołać wewnętrzne zapalenia oka.



Ryc. 2. Profesor Jerzy Szaflik wita doktora Klaus Geldsetzera, przedstawiciela firmy Santen – producenta lewofloksacyny – współfinansującej program badań ESCRS nad profilaktyką zapaleń wnętrza gałki ocznej po operacji zaćmy w Samodzielnym Publicznym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym, Katedrze i Klinice Okulistyki II Wydziału Lekarskiego AM w Warszawie.

Według badań laboratoryjnych za tak wysoką penetrację odpowiedzialny jest oprócz biernego przenikania także aktywny transport przez rogówkę.

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

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

Kompleksowy czas trwania badania zaplanowano na dwa lata.