

(08)

Azytromycyna w profilaktyce okołoiniekcyjnej chorych z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem

Azithromycin in prophylaxis of intravitreal injections in patients with wet age-related macular degeneration

Małgorzata Figurska

Z Kliniki Okulistyki Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary:

Endophthalmitis is one of the most dangerous complications after intravitreal drug injection. Preparing a patient to the injection general and topical endophthalmitis development risk factors should be eliminated. Antibiotic injection prophylaxis is still an important issue.

Purpose: This research has to evaluate effectiveness and tolerance of Azithromycin (Azyter, Thea), in injection as an antibiotic prophylaxis in patients suffering from age-related macular degeneration (AMD).

Material and methods: The study was conducted in Ophthalmology Department (Medical Military Institute, Warsaw, Poland), in the group of 52 patients, who underwent 52 intraocular injections of anti-VEGF because of AMD. Topical Azithromycin had been administered twice a day to both eyes in 2 days before injection. On the third day injection was performed in aseptic conditions. One drop of Azithromycin had been administered to each eye directly before injection and one drop after the procedure. At that moment antibiotic prophylaxis was terminated.

Results: Topical tolerance and effectiveness were evaluated. In 2 cases (3.8%) intensive allergic reaction was reported (significant conjunctives oedema, itch, bloodshot), what caused change of antibiotic.

In 5 cases (9%) light bloodshot was reported. 12 patients (23%) reported light or moderate foreign body sensation and in 2 cases (3.8%) the sensation was significant. No reaction of ophthalmic inflammation was reported 5 days after injection, moreover foreign body sensation and bloodshot were absent. 30 patients (57%) were satisfied with new and simpler scheme of antibiotic injection prophylaxis (twice a day for 3 days).

Conclusions: Azithromycin is a comfortable alternative for other topical antibiotics, especially in repetitive procedures like anti-VEGF injections. High Azithromycin concentration in tissues, tear film, and on the ophthalmic surface, protects injection site and inhibits growth of primary and mutual bacterial colonies. Short-term exposition to Azithromycin decreases risk of drug resistance development.

Słowa kluczowe:

wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. AMD), doszkliskowe iniekcje, azytromycyna, profilaktyka zapalenia wewnątrzgałkowego.

Key words:

wet form of age-related macular disease (AMD), intravitreal injections, azithromycin, prophylaxis of endophthalmitis.

Zapalenie wewnątrzgałkowe stanowi jedno z najgroźniejszych powikłań po iniekcji leku do komory ciała szklistego. Obserwacje wieloośrodkowe pokazują, jak częsty jest to problem. I tak w badaniu MARINA zapalenie wnętrza gałki wystąpiło u 5 chorych (1,0% chorych – trzy przypadki w pierwszych 12 miesiącach, dwa w kolejnych, co daje ryzyko 0,05% na iniekcję) (1). W badaniu ANCHOR w 12-miesięcznej obserwacji 227 chorych zapalenie wnętrza gałki rozwinęło się u dwóch chorych, zapalenie błony naczyniowej u jednego chorego, a poważne działania niepożądane pojawiły się u mniej niż 1,0% chorych (2).

Przygotowując chorego do iniekcji wewnątrzgałkowej, należy wyeliminować czynniki ryzyka rozwoju zapalenia: ogólnoustrojowe, takie jak niekontrolowana cukrzyca, przewlekła steroidoterapia lub immunosupresja, oraz miejscowe, czyli przewlekłe bakteryjne zapalenie brzegów powiek, zapalenie bakteryjne spojówek, ostry zespół suchego oka, niedrożność dróg

łzowych. Ważną kwestią pozostaje okołoiniekcyjna profilaktyka antybiotykowa.

Cel

Celem pracy jest ocena skuteczności i tolerancji azytromycyny w profilaktyce okołoiniekcyjnej chorych z wysiękowym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem (ang. age related macular degeneration – AMD).

Material i metodyka

Badanie przeprowadzono w Klinice Okulistycznej WIM, uczestniczyło w nim 52 chorych, u których w okresie dwóch miesięcy wykonano 52 iniekcje inhibitorów naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGF) z powodu aktywnej wysiękowej postaci AMD. Z badania wykluczono chorych leczonych immunosupresyjnie, poddanych steroidoterapii,

z nieuregulowaną cukrzycą, objawami infekcji w obrębie aparatu ochronnego oka.

Przed każdą iniekcją obowiązywało przygotowanie chorego do zabiegu – w tym celu do obojga oczu podawano miejscowo azytromycynę (Azyter, Thea Laboratories) 2 x dziennie przez dwa dni, trzeciego dnia wykonywano iniekcję w warunkach aseptycznych. Bezpośrednio przed zabiegiem podawano do worka spojówkowego kroplę Azyteru. Po zabiegu ponownie podawano azytromycynę i kończono profilaktykę antybiotykową.

W trzecim dniu podawania Azyteru, a więc w dniu, w którym wykonywano iniekcję, oceniano miejscową tolerancję preparatu poprzez określenie ewentualnej obecności: a. przekrwienia spojówek, b. obrzęku, c. świądu, d. łzawienia, e. pieczenia, f. odczucia ciała obcego. Aby określić stopień zaawansowania objawów niepożądanych, stosowano skalę: 1. – niewielkie nasilenie, 2. – umiarkowane nasilenie, 3. – znaczne nasilenie.

W dwóch przypadkach (3,8%) odnotowano intensywną reakcję alergiczną (znacznie nasilony obrzęk spojówek, świąd, przekrwienie), konieczne były odstawienie Azyteru i zmiana antybiotyku. W pięciu przypadkach (9%) zaobserwowano niewielkie przekrwienie spojówek. Niewielkie lub umiarkowane odczucie ciała obcego (natłuszczenia) podawało 23% chorych (12 spośród 52), znaczne nasilenie uczucia ciała obcego zaś – 3,8% chorych (2 spośród 52).

Piątego dnia po iniekcji podczas wizyty kontrolnej oceniano oczy poddane iniekcji pod kątem ewentualnego odczynu zapalnego. Zwracano uwagę na wystąpienie przekrwienia spojówkowego, odczynu zapalnego w komorze przedniej oraz w cieleszklwym. W żadnym przypadku nie odnotowano objawów odczynu zapalnego, uprzednio zgłaszane dolegliwości o typie uczucia ciała obcego, przekrwienia spojówek ustąpiły. Zadowolenie z powodu zamiany okołoiniekcyjnej profilaktyki antybiotykowej na prostszy schemat (2 x dziennie przez 3 dni) zgłaszało 57% chorych (30 spośród 52).

Omówienie

Stosowanie okołoiniekcyjnej profilaktyki antybiotykowej ma na celu zmniejszenie liczby kolonii bakterii w worku spojówkowym oraz na brzegach powiek, a także zabezpieczenie miejsca iniekcji, bakterie bowiem wnikają do gałki ocznej w momencie wprowadzania igły. Gdy nie przestrzega się schematów dawkowania antybiotyku miejscowo i niesystematycznie się go zakrapla, wzrasta ryzyko proliferacji bakteryjnej. Dlatego w celu profilaktyki okołoiniekcyjnej, kiedy zabiegi wymagają częstego powtarzania, poszukuje się leku skutecznego, ale o łatwym i krótkim dawkowaniu.

Preparat Azyter (azytromycyna, 1,5% krople do oczu) należy do makrolidów nowej generacji – azalidów. W cząsteczce erytromycyny w pierścieniu laktonowy wbudowany został podstawiony grupą metylową atom azotu (w cząsteczce obecnych jest 15 atomów węgla). Dzięki zwiększonemu w ten sposób dodatniemu ładunkowi wzrasta zdolność penetracji leku do wnętrza komórek i poprawia się jego skuteczność przeciwko bakteriom Gram-ujemnym. Cząsteczki Azyteru o dużej lipofilności szybko przedostają się do komórek, również fagocytujących, i kumulują się w nich wewnątrz. Azytromycyna przyłącza się do podjednostki 50S rybosomu komórki bakteryjnej i hamuje w ten sposób syntezę białek zachodzącą z udziałem rRNA (3,4). Substancja pomocnicza Azyteru

– Miglyol, czyli trójgliceryd o średniej długości łańcucha – zapewnia preparatowi stabilne działanie w różnych temperaturach, długi czas utrzymywania się i łatwe rozprowadzanie na powierzchni gałki ocznej oraz na brzegach powiek (5).

Azytromycyna wykazuje duży zakres aktywności przeciwbakteryjnej przeciwko szczepom bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), bakteriom Gram-ujemnym (*Haemophilus influenzae*, szczepom *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoeae*) oraz patogenom wewnątrzkomórkowym, takim jak *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* (6).

Miejscowe stężenie azytromycyny podanej do worka spojówkowego zawsze jest bardzo wysokie i znacznie przekracza wartości MIC (minimalne stężenie hamujące). Azytromycyna wnika do wnętrza komórek, a następnie jest z nich powolnie uwalniana. Czas utrzymywania się MIC (w badaniach doświadczalnych) dla wrażliwych patogenów we łzach, w spojówce i rogówce to ponad 24 h (7). Po podaniu wielokrotnym resztkowy poziom azytromycyny zaobserwowany 7 dni po podaniu ostatniej dawki leku pozostaje powyżej poziomu progowego MIC wynoszącego 0,5 µg/g w spojówce i rogówce (7,8). Badania nad farmakokinetyką Azyteru u zdrowych ochotników wykazały, że jego stężenie w spojówce przekracza poziom progowy MIC 0,5 µg/ml dla mikroorganizmów we wszystkich próbkach (9). Stężenie w spojówce powyżej poziomu progowego MIC 4 µg/ml dla organizmów mniej wrażliwych odnotowano w 58% próbek. Stężenie we łzach powyżej wartości MIC 50% (minimalne stężenie hamujące, w wyniku jego osiągnięcia zabijanych jest 50% bakterii) wynoszącej 0,5 µg/ml stwierdzono u wszystkich badanych zdrowych ochotników. Azytromycyna wykazuje działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne zależne głównie od czasu stosowania i względnie niezależne od stężenia. Przeprowadzone przez nas badania wykazały dobrą miejscową tolerancję Azyteru.

Oprócz antybiotykowej profilaktyki okołoiniekcyjnej kluczową rolę w zapobieganiu powikłaniom zapalnym odgrywa aseptyka, czyli: przygotowanie strzykawki z lekiem ściśle według zasad zawartych w ulotce, mycie powiek 5% lub 10% roztworem powidonu jodyny, sterylne obłożenie i rozwórka oraz inne narzędzia, płukanie worka spojówkowego 5% roztworem powidonu jodyny i pozostawienie go na 90 sekund w miejscu planowanego wkłucia. W naszym badaniu ściśle przestrzegano wszystkich tych zasad.

Najczęściej (w 94%) endoftalmity jest wywoływane Gram-dodatnimi ziarniakami, z czego 70% to *Staphylococcus epidermidis*, znaczenie ma także naturalna flora bakteryjna spojówki, brzegów powiek, worka łzowego, nosa. W niektórych przypadkach flora bakteryjna pochodzi z powierzchni materiałów i narzędzi używanych podczas iniekcji (10).

Doszklistkowe iniekcje stały się w ostatnim czasie powszechnie stosowaną metodą podawania leków w terapii zmian tylnego bieguna, włącznie z wysiękową postacią AMD, retinopatią cukrzycową i obrzękiem plamki. W jednym z badań – wykonano 10254 iniekcje anty-VEGF – częstość występowania jałowego endoftalmity oszacowano na 0,029% (3 przypadki) (11). Rozpowszechnienie techniki doszklistkowego podawania leków oraz niska częstość występowania zapaleń wewnątrzgałkowych zmuszają do zastanowienia się nad zasadnością profilaktycznego miejscowego stosowania antybiotyków w celu zminimalizowania

ryzika wystąpienia poiniekcyjnego endoftalmitu. Określono wytyczne dotyczące aseptyki podczas zabiegów iniekcji doszkliskowych w celu zminimalizowania powikłań i zoptymalizowania efektów leczniczych. Nie praktykuje się podawania antybiotyków wewnątrzgałkowo podczas iniekcji doszkliskowych, tak jak to ma miejsce w innych procedurach. Wyniki Bhavsar i wsp. potwierdzają, że niska częstość występowania endoftalmitu po iniekcjach jest efektem stosowania powidonu jodiny i aseptyki, a antybiotykowa profilaktyka okołoiniekcyjna nie jest niezbędna (12). Także Mason i wsp. podają, że endoftalmit jest potencjalnie rzadkim powikłaniem po iniekcji doszkliskowej, kiedy zachowana jest aseptyka i używa się jodowanego powidonu. W omawianym badaniu endoftalmit rozwinął się u jednego spośród 5233 chorych poddanych iniekcjom bevacizumabu, czynnikiem sprawczym był koagulazo-ujemny *Staphylococcus* (13). W kolejnych retrospektywnych, wielośrodkowych badaniach odsetek endoftalmitów powstałych po wykonaniu kilkunastu tysięcy iniekcji doszkliskowych bevacizumabu i ranibizumabu określono na 0,02 (14). W 50% przypadków endoftalmitu posiewy materiału z ciała szklistego były dodatnie. W poszukiwaniu potencjalnych nośników bakterii de Caro i wsp. zbadali igły do iniekcji doszkliskowych i wykonali posiewy z worków spojówkowych (15). Okazało się, że 2% igieł było zakażone bakteriami. Obecność bakterii na powierzchni spojówki stwierdzono w 43% oczu bez miejscowej okołoiniekcyjnej profilaktyki antybiotykowej i w 13% oczu, które takiej profilaktyce poddano ($P < 0,0001$). Koagulazo-ujemny *Staphylococcus* był obecny w posiewach z worków spojówkowych pacjentów w obu grupach. W przedstawionym przez nas materiale podczas stosowania profilaktyki azytromycyną nie odnotowano zapalnych powikłań poiniekcyjnych.

Osobnym zagadnieniem pozostaje wybór antybiotyku. Fluorochinolony (ciprofloksacyn, ofloksacyn, lewofloksacyn, gatifloksacyn, moxifloksacyn) to aktualnie najczęściej stosowane miejscowo antybiotyki w okulistyce. Działają one blokująco na dwa enzymy *Staphylococcus* – topoizomerazę IV i gyrazę DNA. Powstaje jednak oporność bakterii na działanie opisywanych antybiotyków miejscowych (16). Dodatkowo produkcja przez bakterie biofilmu może ograniczyć zdolność przenikania fluorochinolonów do ich komórek. W ostatnich 5 latach badania odnotowano znaczny wzrost oporności (17,18). Pojawiają się doniesienia, że stosowanie fluorochinolonów miejscowo w porównaniu ze stosowaniem aseptyki i jodowanego powidonu nie przynosi dodatkowych korzyści w profilaktyce okołoiniekcyjnej (19).

Wnioski

1. Dzięki szybkiej dystrybucji do tkanek, dobrej penetracji wewnątrzkomórkowej, podtrzymywaniu stężenia, długiemu okresowi półtrwania i dużemu zakresowi działania azytromycyna jest wygodnym antybiotykiem o krótkim okresie podawania.
2. Azyter stanowi wygodną alternatywę dla innych antybiotyków podawanych miejscowo w profilaktyce okołoiniekcyjnej, zwłaszcza że są to zabiegi wielokrotnie powtarzalne.
3. Osiągane wysokie stężenie azytromycyny podawanej miejscowo w komórkach, filmie łzowym i na powierzchni gałki ocznej zabezpiecza miejsce iniekcji oraz hamuje wzrost bakterii populacji pierwotnej i mutantów.
4. Krótka ekspozycja na azytromycynę wynikająca z krótkiego okresu leczenia zmniejsza ryzyko rozwoju lekooporności.

5. W celu dalszego uproszczenia antybiotykowej profilaktyki okołoiniekcyjnej należy rozważyć zasadność jej podania do worka spojówkowego jedynie bezpośrednio przed iniekcją i po iniekcji. Farmakokinetyka Azyteru zapewnia jego właściwe stężenie przeciwbakteryjne podczas stosowania takiego schematu podania.

Piśmiennictwo:

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al.: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2006, 355, 1419-1431.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al.: *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2006, 355, 1432-1444.
3. Peters DH, Friedel HA, Mc Tavish D: *Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy*. Drugs 1992, 44(5), 750-799.
4. Retsema J, Girard A, Schelkly W et al.: *Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms*. Antimicrob Agents Chemother 1987, 31, 1939-1947.
5. Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasart T et al.: *Distribution of azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid and aqueous humor of the eye*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996, 40(3), 825-826.
6. Gross RD, Hoffman RO, Lindsay RN: *A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children*. Clin Pediatr (Phila) 1997, 36, 435-444.
7. Freeman CD, Nightingale CH, Nicolau DP et al.: *Intracellular and extracellular penetration of azithromycin into inflammatory and noninflammatory blister fluid*. Antimicrob Agents Chemother 1994, 38(10), 2449-2451.
8. Amar T, Caillaud T, Elena PP: *Ocular pharmacokinetic study following single and multiple azithromycin administrations in pigment rabbits*. Curr Eye Research 2008, 33, 149-158.
9. Chiambaretta F, Garraffo R, Elena PP et al.: *Tear concentrations of azithromycin following topical administration of a single dose of azithromycin 0,5%, 1,0% and 1,5% eyedrops (T1225) in healthy volunteers*. Eur J Ophthalmol 2008, 18(1), 13-20.
10. *Endophthalmitis Vitrectomy Study*. Am J Ophthalmol 1996, 122, 830-846.
11. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF et al.: *Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting*. Am J Ophthalmol 2008, 145(5), 879-882.
12. Bhavsar AR, Glassman AR: *DRCRnet and the SCORE Study Groups. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials*. Am J Ophthalmol 2007, 144(3), 454-456.
13. Mason JO 3rd, White MF, Feist RM et al.: *Incidence of acute anset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection*. Retina 2008, 28(4), 564-567.
14. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ et al.: *Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab*. Retina 2008, 28(10), 1395-1399.
15. De Caro JJ, Ta CN, Ho HK et al.: *Bacterial contamination of ocular surface and needles in patients undergoing intravitreal injections*. Retina 2008, 28(6), 877-883.

16. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D: *Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones*. Ophthalmology 2000, 107, 1497-1502.
17. Yamada M, Yoshida J, Hatou S, Yoshida T, Minagawa Y: *Mutations in the quinolone resistance determining region Staphylococcus epidermidis recovered from conjunctiva and their association with susceptibility to various fluoroquinolones*. Br J Ophthalmol 2008, 92, 848-851.
18. Yuichi H, Nakazawa T, Maeda N et al.: *Susceptibility comparisons of normal preoperative conjunctival bacteria to fluoroquinolones*. J Cataract Refract Surg 2009, 35, 475-479.
19. Moss JM, Sanislo SR, Ta CN: *A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections*. Ophthalmology 2009, 116(8), 1498-1501.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.06.2010 r. (1226)
Zakwalifikowano do druku 22.12.2010 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Małgorzata Figurska
Klinika Okulistyki WIM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
e-mail: malgorzata-figurska@wp.pl



Komitet Organizacyjny
III Sympozjonu Sekcji Neurookulistyki
i Elektrofizjologii Klinicznej,
X Sympozjonu Sekcji Ergoftalmologii,
oraz XIII Sympozjonu Sekcji Zapobiegania Ślepotcie
i Rehabilitacji Słabowidzących
Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Katedra i Klinika Okulistyki PUM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
tel. (091) 4661293 fax (091) 4661294
e-mail: oko@pum.edu.pl
www.pum.edu.pl/oko



Serdecznie zapraszamy do wzięcia udziału
w III Sympozjonie Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej
wraz z X Sympozjonem Sekcji Ergoftalmologii
oraz XIII Sympozjonem Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji
Słabowidzących PTO,
które odbędą się w dniach
8-10 września 2011 roku w Międzyzdrojach

TEMATY GŁÓWNE

III Sympozjon Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej

- Ocena funkcji bioelektrycznej siatkówki i nerwu wzrokowego we wrodzonych i nabytych schorzeniach narządu wzroku.
- Rola badań okulistycznych w diagnostyce zmian centralnego układu nerwowego.

X Sympozjon Sekcji Ergoftalmologii

- Nowoczesne metody korekcji wad refrakcji a jakość życia pacjenta.
- Wpływ monitorów na narząd wzroku.

XIII Sympozjon Sekcji Zapobiegania Ślepotcie

- Przyczyny obniżenia funkcji narządu wzroku u dzieci i dorosłych.

KOMITET ORGANIZACYJNY

Przewodnicząca
Prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz
Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
tel. (91) 4661293, faks (91) 4661294; e-mail: sympozjon@pum.edu.pl

MIEJSCE OBRAD

Hotel „Amber Baltic”, Promenada Gwiazd 1, 72-500 Międzyzdroje
tel. (91) 322 8500; faks (91) 328 1022

INFORMACJE ORGANIZACYJNE

Zgłoszenia uczestnictwa można dokonać w formie elektronicznej na stronie internetowej www.pum.edu.pl/oko lub przesyłając faksem wypełniony formularz do dnia 31.08.2011 r. Zgłoszenia pracy/ plakatu zawierające nazwiska autorów, tytuł, streszczenie w językach polskim i angielskim (maksymalnie 200 słów) wyłącznie w formie elektronicznej prosimy przysłać do dnia 30.06.2011 r. na adres: sympozjon@pum.edu.pl

Informacje o opłatachjazdowych, formularze rejestracyjne oraz bieżące informacje dotyczące Sympozjonów będą dostępne na stronie internetowej www.pum.edu.pl/oko