

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CEFUROXIMA ATC S01AA27

APROKAM®

Presentata da Prof. Maurizio Fossarello Direttore Clinica Oculistica AOU Cagliari

In data aprile 2013

Per le seguenti motivazioni:

“Profilassi antibiotica di endoftalmite postoperatoria dopo chirurgia della cataratta”

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'endoftalmite è una reazione infiammatoria che si verifica subito dopo l'intervento chirurgico (endoftalmite acuta generalmente nella prima settimana post cataratta) ed è il risultato della colonizzazione intraoculare di batteri, funghi o raramente parassiti. È una delle complicanze post-intervento più temute, perché in alcuni casi è necessaria l'enucleazione dell'occhio dolente e cieco, o comunque può determinare un importante deficit visivo di 20/200 che si verifica nel 15-50% dei casi.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Profilassi antibiotica intracamerale utilizzando off-label cefalosporine di prima generazione (cefazolina o cefuroxima), glicopeptidi (vancomicina), o fluorochinoloni (moxifloxacina o levofloxacina) a partire dalla polvere per uso endovenoso.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Profilassi antibiotica di endoftalmite postoperatoria dopo chirurgia della cataratta

Somministrazione

Aprokam® deve essere somministrato dopo ricostituzione mediante iniezione intraoculare nella camera anteriore dell'occhio (somministrazione intracamerale), da un chirurgo oftalmico, nelle condizioni asettiche raccomandate per la chirurgia della cataratta.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Un primo studio aveva come obiettivo quello di identificare i fattori di rischio e descrivere gli effetti della profilassi antibiotica sull'incidenza di endoftalmite dopo un intervento di cataratta in base all'analisi dei risultati ottenuti dall'European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) in uno studio multicentrico (24 ospedali in 9 Stati).

Lo studio prospettico randomizzato, multicentrico, parzialmente in cieco, ha reclutato 16.603 pazienti che hanno subito un intervento di cataratta. Tutti i pazienti reclutati per lo studio sono stati sottoposti a focomulsificazione per la rimozione della cataratta con il posizionamento di una lente intraoculare in un singolo intervento.

Durante lo studio sono stati valutati gli effetti di 2 tipi di intervento di profilassi:

1. Un'unica iniezione nella camera anteriore alla fine dell'intervento di 1mg/0,1ml di Cefuroxima;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

2. Levofloxacin 0,5% collirio: 3 gocce, a intervalli di 5 minuti, subito dopo la fine dell'intervento; 1 goccia 30 minuti dopo l'intervento e 1 goccia 1 ora dopo l'intervento.

I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi:

- Gruppo A: non ha ricevuto alcuna profilassi antibiotica durante l'intervento (4.054 pazienti);
- Gruppo B: ha ricevuto solo il trattamento con la Cefuroxima (4.056 pazienti);
- Gruppo C: ha ricevuto solo il trattamento con Levofloxacin 0,5% (4.049 pazienti);
- Gruppo D: ha ricevuto sia il trattamento con Cefuroxima sia il trattamento con Levofloxacin 0,5% (4.052 pazienti).

Dei 16.603 pazienti reclutati, 324 (2%) sono stati persi al follow-up, altri 68 sono stati persi perché non hanno subito l'intervento o perché hanno revocato il consenso, alla fine i dati ottenuti sono stati valutati su 16.211 pazienti; la maggior parte dei quali erano donne con un'età media di 75 anni (58%) il resto uomini con un'età media di 73 anni.

Durante lo studio si sono verificati 29 casi (20 comprovati) di endoftalmite nei 4 gruppi:

- Gruppo A i casi totali di endoftalmite sono stati 14 (0.345%-CI 95%, 0,119-0,579) i casi comprovati sono stati 10 (0,247%- CI 95%, 0,118-0,453);
- Gruppo B i casi totali di endoftalmite sono stati 3 (0.074%-CI 95%, 0,015-0,216) i casi comprovati sono stati 2 (0,049%- CI 95%, 0,006-0,178);
- Gruppo C i casi totali di endoftalmite sono stati 10 (0.247%-CI 95%, 0,119-0,454) i casi comprovati sono stati 7 (0,173%- CI 95%, 0,070-0,356);
- Gruppo D i casi totali di endoftalmite sono stati 2 (0,049%- CI 95%, 0,006-0,178) i casi comprovati sono stati 1 (0,025%- CI 95%, 0,001-0,137);

I potenziali fattori di rischio sono stati identificati attraverso un'analisi di regressione logistica, tutti i fattori avevano una probabilità test $p \leq 0,25$; oltre a questi sono stati considerati solo due fattori di tipo demografico (l'età e il sesso). I fattori di rischio considerati nello studio sono stati: sito d'incisione (si sono verificati il 5,88% (CI 95% - 1,34-25,9) di casi in più nei pazienti che erano stati sottoposti a incisione della cornea chiara rispetto a quelli che erano stati sottoposti a intervento attraverso l'apertura di un tunnel nella sclera), le complicazioni durante l'intervento (il 4,95% (CI 95% - 1,68-14,6) di casi in più tra i pazienti che hanno avuto complicazioni durante l'intervento rispetto a chi non ha avuto complicazioni), iniezione di Cefuroxima (il 4,92% (CI 95% - 1,87-12,9) in più di casi tra i pazienti che non hanno ricevuto Cefuroxima rispetto a chi l'ha ricevuta), il materiale di composizione della lente intraoculare (IOL) (il 3,13% (CI 95% - 1.47-6.67) di casi in più tra i pazienti che hanno ricevuto una lente in silicone rispetto a quelli che hanno ricevuto la lente in acrilico).

Dall'analisi dei dati emersi da questo studio l'uso di un antibiotico intracamerale a base di Cefuroxima 1 mg/0,1ml, alla fine dell'intervento, riduce dello 0,08% il rischio di endoftalmite in seguito all'intervento di cataratta attraverso la focoluulsificazione. In aggiunta alla terapia antibiotica un altro importante fattore associato alla riduzione del rischio di endoftalmite è l'uso di lenti intraoculari in acrilico e effettuare l'intervento con la tecnica del tunnel nella sclera.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il secondo studio ha valutato l'efficacia dell'uso di cefuroxima intracamerale nella prevenzione dell'endofthalmitis dopo l'intervento di cataratta. In questo studio retrospettivo sono stati valutati i pazienti sottoposti a intervento di cataratta presso il l'University Hospital Fundatiòn Alcorcòn di Madrid (Spagna) dal gennaio 1999 al dicembre 2008 (10 anni).

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'incidenza dei casi di endofthalmitis prima e dopo l'utilizzo di cefuroxima come profilassi post operatoria.

Durante i 10 anni dello studio sono stati sottoposti a intervento di cataratta 13.652 pazienti, questi sono stati divisi in due gruppi:

- Gruppo A costituito da 6.595 pazienti che sono stati sottoposti a intervento di cataratta tra il gennaio 1999 e il settembre 2005. A questi pazienti non è stata somministrata la cefuroxima in seguito all'intervento.
- Gruppo B costituito da 7.057 pazienti che sono stati sottoposti a intervento di cataratta tra l'ottobre 2005 e il dicembre 2008). Questi pazienti hanno ricevuto la cefuroxima dopo l'intervento.

Dal 1999 al 2008 si sono verificati 42 casi di endofthalmitis. Il tasso medio è stato dello 0,30% (95% CI, 0,26-0,35%), l'incidenza dei casi variava di anno in anno, con valori compresi tra 0% e 92%. Nel Gruppo A si sono verificati 39 casi di endofthalmitis, lo 0,590% dei casi totali (95% CI, 0,50-0,70%); mentre nel Gruppo B si sono verificati 3 casi di endofthalmitis, lo 0,043% dei casi (95% CI, 0,02-0,06%).

L'incidenza di endofthalmitis del Gruppo A è significativamente maggiore, da un punto di vista statistico, rispetto ai pazienti del gruppo B (RR 0,072%; 95% CI, 0,022-0,231;P<0,05).

In conclusione l'uso di farmaci antibiotici è una delle misure che si può adottare per ridurre l'incidenza dei casi di endofthalmitis dopo l'intervento di cataratta.

Il terzo studio ha coinvolto 4.281 pazienti sottoposti a intervento di cataratta dall'ottobre 2003 al settembre 2008, con l'obiettivo di mostrare l'efficacia della Cefuroxima come profilassi per l'endofthalmitis post-operatoria, nella pratica clinica.

Tutti i pazienti sono stati operati con la tecnica della focoloemulsificazione e hanno ricevuto l'impianto di lenti intraoculari. A tutti i pazienti è stata fatta un'iniezione intraoculare di Cefuroxima 1mg/0,1ml dopo l'intervento, eccetto ai pazienti allergici a penicilline e cefalosporine fino al settembre 2007, e dopo solo quelli allergici alla Cefuroxima, che sono stati esclusi dallo studio.

Durante i 5 anni dello studio si sono verificati 5 casi di endofthalmitis post-operatoria (0,11%), prima dell'utilizzo della Cefuroxima nella profilassi post operatoria il tasso di infezione era dello 0,5%.

In nessuno dei 5 casi verificatisi durante i 5 anni dello studio ci sono state delle complicazioni durante l'intervento; essi sono risultati positivi a culture batteriche di: *Pseudomona aeruginosa* (Cefuroxima resistente), *E. Coli* (Cefuroxima sensibile), *Corynebacterium sp* e *Staphylococcus Epidermidis*.

In base ai dati ottenuti e alla luce anche dello studio ESCRS pubblicato nel 2007 gli autori hanno concluso che l'iniezione di Cefuroxima nella camera anteriore dell'occhio è un'efficace misura preventiva per l'endofthalmitis post-operatoria, che non allunga i tempi di intervento, con un aumento minimo della spesa farmaceutica.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il quarto studio retrospettivo, osservazionale e non-controllato è stato condotto nel Dipartimento di Oftalmologia presso il St.Eriks Hospital di Stoccolma (Svezia) tra il gennaio 1996 e il dicembre 2000.

Dal gennaio 1996 nella profilassi del intervento di cataratta è stato aggiunto 1mg di Cefuroxima, lo studio ha valutato l'incidenza dell'endoftalmite associata a questo tipo di protocollo e ha comparato i dati con l'incidenza dell'endoftalmite post-operatoria dal 1990 al 1995.

In totale, tra il 1996 e il 2000, si sono verificati 20 casi di endoftalmite, 13 dei quali sono risultati positivi a determinate colture batteriche, su 32.180 interventi di cataratta (0,06%); tasso nettamente inferiore rispetto agli 89 casi che si sono verificati tra il 1990 e il 1995 su 34.102 interventi.

I principali agenti patogeni che hanno causato l'infezione sono l'*Alcaligenes xylosoxidans*, lo *Staphylococcus aureus*, un batterio appartenente alla specie dell'*Agrobacterium* e gli *Enterococchi*.

Per ridurre al minimo la distorsione dei dati ottenuti è stato analizzato un sottogruppo di interventi, che considerava esclusivamente i pazienti che erano stati sottoposti a focoemulsificazione e a cui era stata impiantata una lente intraoculare in silicone.

In questo sottogruppo sono emersi 18 casi di endoftalmite tra il 1990 e il 1995 su 3.742 (0,48%) interventi e 11 casi tra il 1996 e il 2000 su 12.245 (0,09%) interventi ($P<0.01$).

In conclusione l'iniezione di cefuroxima intracamerale ha mostrato un efficace inibizione dei ceppi batterici sensibili con conseguente diminuzione dei casi di endoftalmite postoperatoria. Per i casi resistenti in futuro si dovrà valutare una revisione del protocollo.

Nel quinto studio è stata valutata l'epidemiologia dell'endoftalmite post-operatoria in seguito all'intervento di cataratta. Lo studio è stato condotto tra il 1999 e il 2001 in Svezia usando i dati raccolti dallo Swedish National Cataract Register.

Tra il 1999 e il 2001 sono stati eseguiti 188.151 interventi di cataratta e sono stati diagnosticati 112 casi di Endoftalmite Postoperatoria (POE) (0,0595%); di questi 153.041 interventi e 91 casi di POE si sono verificati centri ospedalieri pubblici (0,0595%), mentre 35.110 interventi e 21 casi di POE si sono verificati in strutture private (0,0598%). Sono stati valutati solo 109 dei 112 casi di POE diagnosticata, perché 3 pazienti si sono persi al follow-up. È emerso che la latenza media, tra l'operazione e la diagnosi, è di circa 6 giorni e che nell'84,6% dei casi l'infezione è stata causata da batteri Gram Positivi, il 25,3 dei quali erano Enterococchi.

Nelle cliniche dove gli interventi venivano eseguiti sempre con lo stesso protocollo per tutti i pazienti, la frequenza dei casi di POE nei pazienti che hanno ricevuto la profilassi antibiotica è di 81 casi su 151.874 interventi (0,053%) e 15 casi su 6.805 interventi (0,22%; $p<0.001$) nei pazienti che non hanno ricevuto l'antibiotico. Non sono emersi ulteriori fattori di rischio (età, sesso, tipo di intervento, materiale di composizione delle lenti) associati allo sviluppo dell'endoftalmite.

In un ultimo studio è stata valutata l'incidenza dei casi di endoftalmite postoperatoria in relazione al tipo di incisione e ad altri fattori di rischio. Nello studio di tipo prospettico osservazionale, multicentrico, comparativo e non randomizzato sono stati analizzati tutti gli interventi di cataratta che sono stati effettuati in Svezia dal gennaio 2002 al dicembre 2004.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Attraverso un modulo standard inviato allo Swedish National Cataract Register (NCR) sono stati raccolti i dati relativi a tutti gli interventi: dati del paziente, tecnica chirurgica, tipo di materiale della lente intraoculare (IOL), presenza di altri fattori di rischio che possono causare la perdita della vista (degenerazione maculare, diabete, retinopatia e glaucoma).

Sono state raccolte anche informazioni sul tipo di incisione (sclerocorneale o corneale) e la localizzazione (mediana o superiore), sull'uso di iniettori per inserire la IOL, sull'iniezione intracamerale di Cefuroxima 1mg/0,1ml come profilassi alla fine dell'intervento e sulla comunicazione durante l'intervento tra la camera anteriore e quella vitrea. Per i casi di endoftalmite venivano inviati due ulteriori report: il primo, stilato al momento alla diagnosi, includeva le informazioni del paziente (nome e età) e del medico che aveva eseguito l'intervento, la data, il numero di registro dell'intervento, e il tipo di coltura batterica trovata nell'esame intraoculare (Gram+, Gram- o niente); il secondo, inviato circa 3 mesi dopo, specificava la data e il tipo di organismo isolato, il protocollo di profilassi seguito e il tipo di danno visivo subito dal paziente.

Durante i tre anni valutati nello studio sono stati eseguiti 225.471 interventi di cataratta e sono stati segnalati 109 casi di endoftalmite postoperatoria (0,048%). Di questi 109 casi, 88 (89,8%) sono stati causati da batteri Gram+ il 28,4% dei quali enterococchi. Il tempo di latenza tra l'intervento e la diagnosi è stato in media di 7 giorni.

La tecnica chirurgica utilizzata nel 97,9% dei casi è stata quella della focomulsificazione, ma il dato relativo all'incidenza dei casi di endoftalmite non è utile ai fini statistici; un dato importante è relativo all'incidenza di endoftalmite legato al sito di incisione 80/151.182 (0,053%) hanno subito incisione della cornea, mentre 24/74.087 (0,036%) hanno subito un'incisione sclerocorneale mediana ($p=0,09$).

I fattori di rischio più significativi sono stati:

- L'età del paziente 76/187.797 (0,040%) erano pazienti con un'età compresa tra 0-84 anni, mentre 32/37673 (0,085%) avevano più di 85 anni ($p<0,001$).
- La comunicazione tra la camera vitrea e la camera anteriore non è avvenuta in 93/219.655 casi (0,042%) vs 14/5790 (0,242%) ($p<0,001$).
- La profilassi post-operatoria con l'iniezione di cefuroxima, hanno sviluppato l'endoftalmite 100/223.156 (0,045%) pazienti che hanno ricevuto la profilassi rispetto agli 8/2315 (0,350%) che non hanno ricevuto il farmaco ($p<0,001$).

In conclusione l'endoftalmite post-operatoria è una rara complicazione che si sviluppa in seguito all'intervento di cataratta; in Svezia dal 1998 al 2004 il tasso di incidenza è calato passando dal 0,1% al 0,048%; si è ipotizzato che il principale fattore che ha permesso di ottenere questo risultato sia stato l'uso profilattico intracamerale di cefuroxima.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

La terapia alternativa all'uso di Aprokam® è stato l'uso off-label di specialità per uso endovenoso di cefuroxima attraverso una serie di diluizioni multiple del prodotto, che se pur effettuate secondo un protocollo scritto di preparazione non possono scongiurare rischi di:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- Errori di diluizione: questo tipo di errore può comportare il pericolo di iniettare una dose eccessiva di cefuroxima e determinare la sindrome tossica del segmento anteriore (TASS) o effetti acuti come scarsa visibilità, infiammazione oculare, edema maculare, ERG anormale che permangono per settimane.
- Contaminazione: la diluizione di cefuroxima potrebbe essere fatta in un ambiente inadatto, con attrezzature inadeguate o da personale non preparato a garantire che la preparazione iniettabile inizialmente sterile rimanga tale fino alla somministrazione al paziente.
- Incertezza sulla stabilità del principio attivo al momento dell'iniezione.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La disponibilità di una specialità medicinale in formulazione e concentrazione idonea per la somministrazione di 1mg/0,1ml di cefuroxima intracamerale (Aprokam[®]) permette una più efficace e sicura profilassi dell'endofthalmitis post-cataratta.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Aprokam[®] 50mg prezzo al pubblico 15,00€, prezzo massimo di cessione ospedaliera 6,81€, costo per ciclo di terapia 6,81€ fascia C

Oftaquir[®] 0,5% 5ml (levofloxacina) collirio prezzo al pubblico 13,80€ fascia C

Oftaquir[®] 0,5% 0,5ml (levofloxacina) 20fl collirio prezzo al pubblico 16,90€ fascia C

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

La disponibilità di una specialità medicinale in formulazione e concentrazione idonea per la somministrazione di cefuroxima intracamerale permette una più efficace e sicura profilassi dell'endofthalmitis post-cataratta.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ESCRS Endophthalmitis Study Group; "Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: Result of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors"; J Cataract Refract Surg 2007; 33:978-988
2. García-Sàenz M.C.; Arias-Puente A.; Rodríguez-Caravaca G.; Bañuelos J.B. "Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery-ten year comparative study"; J Cataract Refract Surg 2010; 36: 203-207
3. Díez Mr.; De La Rosa G.; Pascual R.; Girón C.; Arteta M.; "Prophylaxis of postoperative endophthalmitis with intracameral cefuroxime: a five years' experience"; ARCH SOC ESP OFTALMOL 2009; 84:85-90
4. Montan G.; Wejde G.; Koranyi G.; Rylander M.; "Prophylactic intracameral cefuroxime – Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery"; J Cataract Refract Surg 2002; 28: 977-981
5. Wejde G.; Montan P.; Lundström M.; Stenevi U.; Thorburn W.; "Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: National prospective survey 1999-2001"; Acta Ophthalmol. Scand. 2005; 83: 7-10
6. Lundström 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;114:866-870
7. Barry P.; Beherens-Baumann W.; Player U.; Seal D.; "ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative Endophthalmitis " ESCRS 2007; version 2:1-37
8. Colin X.; Berdeaux G.; Lafuma A.; Salvanet-Bouchara A.; Kodjikian L.; "Inpatient Costs of Endophthalmitis Evaluated for the Whole of France" Appl.Health Econ Health Policy 2010; 8(1), 53-60
9. Sharifi E.; Porco T.C.; Naseri A.; "Cost Effectiveness Analysis of Intracameral Cefuroxime Use for Prophylaxis of Endophthalmitis after Cataract Surgery"; Ophthalmology 2009; 116:1887-1896
10. Cassano G. "Responsabilità del medico durante l'intervento chirurgico" ; Trib. Di Bari, sez II 10 marzo 2009