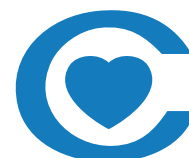




STANDARDY MEDYCZNE

pod patronatem



CENTRUM ZDROWIA DZIECKA

Reprint

Ocusept jako potencjalna alternatywa dla antybiotyków w leczeniu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek u dzieci

Mieszko Lachota, Wojciech Hautz



Ocusept jako potencjalna alternatywa dla antybiotyków w leczeniu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek u dzieci

Ocusept as a potential alternative to antibiotics in the treatment of acute infectious conjunctivitis in children.

Mieszko Lachota, Wojciech Hautz

Klinika Okulistyki, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Źródło finansowania: Badanie finansowane przez TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o.

STRESZCZENIE

Ostre infekcyjne zapalenie spojówek to zazwyczaj łagodna, samoograniczająca się choroba powszechna w populacji dziecięcej, charakteryzująca się narzrzykiem spojówkowym i obecnością wydzieliny. Chociaż płukanie worka spojówkowego solą fizjologiczną ma podobną skuteczność co miejscowe leczenie antybiotykami, te ostatnie są często nadmiernie przepisywane, co skutkuje rosnącą antybiotykoopornością. W tym kontekście Ocusept – nowy preparat łączący 0,02% chlorheksydyny z witaminą E TPGS – stanowi obiecującą alternatywę dla antybiotykoterapii. Wstępne badania wskazują na skuteczność Ocuseptu wobec najczęstszych patogenów powodujących zapalenie spojówek. W dobie rosnącej antybiotykooporności alternatywne metody leczenia oparte na antyseptykach takich jak chlorheksydyna mogą odgrywać kluczową rolę w leczeniu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek. Ze względu na obiecujące wstępne wyniki badań nad Ocuseptem dalsze badania kliniczne są niezbędne do potwierdzenia jego skuteczności.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2023 ■ T. 20 ■ DOI:10.17443/SMP2023.20.06

SŁOWA KLUCZOWE: ■ ZAPALENIE SPOJÓWEK ■ CHLORHEKSYDYNA ■ ANTYBIOTYKOOPORNOŚĆ ■ ANTYSEPTYKI ■ CZERWONE OKO

ABSTRACT

Acute infectious conjunctivitis is usually a mild self-limiting condition common in the pediatric population, characterized by conjunctival hyperemia and discharge. Although rinsing the conjunctival sac with saline was proven to have similar efficacy compared to antimicrobial treatment, antibiotics are often overprescribed, leading to increased antibiotic resistance. In this context, Ocusept, a novel formulation combining 0.02% chlorhexidine with vitamin E TPGS, emerges as a promising alternative to topical antibiotics. Preliminary studies indicate the effectiveness of Ocusept against the most common pathogens causing conjunctivitis. In the era of increasing antibiotic resistance, alternative treatment approaches based on antiseptics like chlorhexidine may play a pivotal role in the treatment of acute infectious conjunctivitis. Due to Ocusept's encouraging initial evaluation, further clinical studies are essential to confirm its efficacy.

Standardy Medyczne/Pediatrica ■ 2023 ■ T. 20 ■ DOI:10.17443/SMP2023.20.06

KEY WORDS: ■ CONJUNCTIVITIS ■ CHLORHEXIDINE ■ ANTIBIOTIC RESISTANCE ■ ANTISEPTICS ■ RED EYE

Wstęp

Ostre infekcyjne zapalenie spojówek to najczęstsza przyczyna występowania „czerwonego oka” u dzieci. Jest to stan zapalny spowodowany infekcją spojówki, błony śluzowej wyściełającej przednią część oka oraz powieki. Typowymi objawami są zaczerwienienie, pieczenie oraz obecność wydzieliny w worku spojówkowym^{1,2}.

Etiologia ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek jest zróżnicowana i obejmuje głównie infekcje bakteryjne i wirusowe. W populacji pediatrycznej, w przeciwieństwie do dorosłych, dominują infekcje bakteryjne. Tradycyjne leczenie w przypadku etiologii



GŁÓWNA TEZA

- W obliczu rosnącej antybiotykooporności i samoograniczającego się przebiegu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek konieczne jest ograniczenie miejscowego stosowania antybiotyków i zwrócenie uwagi na nowe, bezpieczne metody leczenia.

bakteryjnej opiera się na miejscowo stosowanych antybiotykach, podczas gdy w przypadku zakażenia wirusowego najczęściej zalecane jest wyłącznie leczenie objawowe^{1,2}. Należy pamiętać, że zapalenie spojówek u noworodków stanowi odrębną jednostkę

chorobową o innej etiologii, wymagającą intensywnego leczenia i nadzoru.

W ostatnich latach, z uwagi na rosnącą antybiotykooporność, środki antyseptyczne zyskały na znaczeniu jako metoda terapii infekcyjnego zapalenia spojówek, a także w profilaktyce zapalenia spojówek u noworodków^{3,4}. Jednym z takich środków jest chlorheksydyna, skuteczna wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, a także grzybów i pierwotniaków^{5,6}. Niniejszy artykuł ma na celu zwrócenie uwagi na Ocusept – preparat opierający się na połączeniu 0,02% chlorheksydyny z witaminą E TPGS (tokofersolanem) – w leczeniu ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek jako alternatywy dla powszechnie nadużywanych antybiotyków.

Etiologia

U dzieci ostre infekcyjne zapalenie spojówek przeważnie ma etiologię bakteryjną, stanowiącą ok. 86% wszystkich przypadków, podczas gdy etiologia wirusowa jest identyfikowana u pozostałych 14%. *Haemophilus influenzae* odpowiada za ok. 50% przypadków, *Streptococcus pneumoniae* – za 25%, natomiast *Moraxella catarrhalis* – za mniej niż 5%. Inne, mniej częste patogeny to m.in. *Staphylococcus aureus*. W sytuacjach gdy zapalenie spojówek towarzyszy ostremu zapaleniu ucha środkowego, najczęściej jest ono spowodowane przez *H. influenzae*, rzadziej przez *S. pneumoniae*⁷.

W rzadszych przypadkach za zapalenie spojówek odpowiedzialne są inne bakterie. *Neisseria gonorrhoeae* oraz *Chlamydia trachomatis* (serotypy D-K) są przyczyną choroby u seksualnie aktywnych nastolatków oraz ofiar przestępstw seksualnych. *Neisseria meningitidis* stanowi kolejne, choć rzadkie źródło bakteryjnego zapalenia spojówek⁷.

Etiologia wirusowa występuje u dzieci rzadziej niż u dorosłych. Najczęściej spotykane są adenowirusy powodujące gorączkę gardłowo-spojówkową (serotypy 3, 4, 5 i 7) oraz zapalenie spojówki i rogówki (*keratoconjunctivitis*) – serotypy 2, 8, 19 i 37. Wirus *Herpes simplex* (ang. *Herpes simplex virus*, HSV) może również być przyczyną *keratoconjunctivitis*. Pozostałe wirusy mogące wywołać zapalenie spojówek to m.in. enterowirusy, wirus odry, wirus grypy, wirus różyczki, *Moluscum contagiosum* oraz SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)⁷⁻⁹.

Epidemiologia

Ostre infekcyjne zapalenie spojówek występuje powszechnie na całym świecie. Szacunkowa częstość bakteryjnego zapalenia spojówek w Stanach Zjednoczonych wynosi 135 przypadków na 10 tys. ludności rocznie, co stanowi ok. 1% wszystkich konsultacji w podstawowej opiece zdrowotnej (POZ). Szacuje

się, że koszty związane z leczeniem zapalenia spojówek w USA rocznie wynoszą od 377 mln do 857 mln dolarów^{10,11}. Brak jest danych na temat kosztów leczenia zapaleń spojówek w Polsce, ale przez swoje rozpowszechnienie prawdopodobnie również są kosztowne dla systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Dzieci są szczególnie narażone na zapalenie spojówek, zwłaszcza w przedszkolach i szkołach. Częsta, bliska interakcja, brak odpowiednich praktyk higienicznych i pocieranie oczu rękoma mogą prowadzić do szybkiego rozprzestrzeniania się infekcji w tego typu placówkach.

Obraz kliniczny i diagnostyka

Obraz kliniczny jest częściowo zależny od etiologii. Ostre bakteryjne zapalenie spojówek zwykle ma nagły początek i rozwija się w jednym oku, z tendencją do zajęcia drugiego w ciągu 24-48 godz. Początkowe objawy obejmują łzawienie i podrażnienie oka. W ciągu 1 lub 2 dni pojawia się wydzielina ropna lub śluzowo-ropna, gromadząca się u podstawy rzęs i odpowiadająca za charakterystyczny objaw sklejanina powiek, szczególnie po przebudzeniu^{1,2,7}. Badanie okulistyczne ujawnia rozproszone zaczerwienienie spojówki gałkowej i powiekowej, określane jako powierzchowny nastrzyk spojówkowy. Częstym objawem jest także reakcja brodawkowa spojówki powieki dolnej i miękki obrzęk powiek. Zwykle brak jest limfadenopatii. Diagnostyka opiera się na obrazie klinicznym i wywiadzie. Badania laboratoryjne i konsultacja okulistyczna są konieczne wyłącznie w przypadkach z bardzo obfitą wydzieliną ropną, przy podejrzeniu etiologii *Neisseria gonorrhoeae* lub *Chlamydia trachomatis* oraz przy braku odpowiedzi na leczenie po 3-4 dniach^{1,2,7}.

Zapalenie spojówek o etiologii wirusowej podobnie cechuje się powierzchownym nastrzykiem spojówkowym, często na początku zajmującym 1 oko. W odróżnieniu od zapalenia bakteryjnego, wydzielina jest najczęściej wodnista, a reakcja spojówki powieki dolnej przybiera charakter pęcherzykowy. Może jej towarzyszyć miękki obrzęk powiek^{1,2,7}. Adenowirusowe zapalenie spojówek może być następstwem infekcji górnych dróg oddechowych lub kontaktu z osobą z taką infekcją. Wyczuwalne powiększenie węzłów chłonnych przyusznych może być pomocne w różnicowaniu etiologii, choć nie zawsze jest obserwowane^{1,2,7}.

Leczenie

Ostre infekcyjne zapalenie spojówek ma charakter samoograniczający się i najczęściej nie wymaga leczenia. Wyniki randomizowanych badań klinicznych sugerują, że w bakteryjnym zapaleniu spojówek u dzieci płukanie worka spojówkowego lub miejscowe stosowanie antybiotyku w kroplach lub

maści może skrócić czas trwania objawów o kilka dni w porównaniu z grupą kontrolną niepoddaną leczeniu^{12,13}. Porównanie antybiotyków i placebo, działającego dzięki płukaniu worka spojówkowego, wykazały brak różnicy lub nieznacznie krótszy czas trwania objawów w grupie poddanej antybiotykoterapii^{12,13}. W adenowirusowym zapaleniu spojówek najczęściej wymagane jest jedynie leczenie objawowe w postaci sztucznych łez i zimnych okładów. Pojawienie się błon rzekomych lub nacieków podnabłonkowych rogówki wymaga usunięcia błon i rozważenia miejscowego leczenia steroidami^{1,2,7}.

Obecny stan wiedzy nie daje podstaw do rutynowego stosowania miejscowej antybiotykoterapii jako leczenia pierwszego rzutu u dzieci z łagodnymi objawami ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek. Mimo to wielu lekarzy decyduje się na przepisanie kropli z antybiotykami, a niekiedy nawet skojarzenie antybiotyku ze steroidem. Taka decyzja często jest motywowana presją ze strony rodziców pacjenta, którzy nie akceptują wyłącznie leczenia objawowego¹⁴. W Stanach Zjednoczonych prawie 1/5 pacjentów otrzymuje połączenie antybiotyku i steroidu w leczeniu ostrego zapalenia spojówek¹⁴.

Podobnie jak w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych, nadużywanie antybiotyków w kroplach przyczynia się do rosnącej antybiotykooporności. Zaledwie 4 krople antybiotyku podane do worka spojówkowego wiążą się ze znaczącymi zmianami w jego florze bakteryjnej oraz ze wzrostem obecności szczepów wielolekoopornych^{15,16}. Stosowanie fluorochinolonów, najczęściej przepisywanej grupy antybiotyków, jest silnie związane z rosnącą opornością na fluorochinolony, a także ze wzrostem liczby gronkowca złocistego opornego na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) występującego na powierzchni oka, a tym samym zwiększeniem częstości zapalenia wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*) o etiologii MRSA¹⁷⁻¹⁹. Warto pamiętać, że oporność na antybiotyki może być przekazywana między bakteriami na drodze koniugacji, co sprawia, że antybiotykooporność bakterii worka spojówkowego ściśle koreluje z antybiotykoopornością innych bakterii wywołujących infekcje ogólnoustrojowe^{17,20}. W codziennej praktyce klinicznej spotykamy się z dziećmi wymagającymi pilnej wewnątrzgałkowej interwencji chirurgicznej, takiej jak operacja jaskry czy zaćmy wrodzonej. Niestety, z uwagi na występowanie szczepów antybiotykoopornych powstałych przy leczeniu nawracających zapaleń spojówek, część pacjentów wymaga długotrwałej poliantybiotykoterapii zapalenia aparatu ochronnego oka (powieki, spojówki) przed operacją. Ocusept to nowy preparat, który łączy szerokie spektrum działania chlorheksydyny (0,02%) z witaminą E TPGS, zwiększającą biodostępność i sku-



DO ZAPAMIĘTANIA

- W większości przypadków ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek antybiotykoterapia nie jest wymagana.
- Miejscowa antybiotykoterapia indukuje antybiotykooporność bakterii nie tylko w worku spojówkowym, lecz także w innych narządach.
- W obliczu rosnącej antybiotykooporności preparaty oparte na środkach antyseptycznych powinny stanowić pierwszą linię leczenia większości przypadków ostrego infekcyjnego zapalenia spojówek.

teczność chlorheksydyny w powierzchniowych warstwach rogówki. W badaniach klinicznych opartych na serii przypadków Ocusept został przetestowany w zapaleniach rogówki o etiologii *Acanthamoeba*²¹. Ma udowodnioną skuteczność *in vitro* zarówno wobec bakterii odpowiedzialnych za zapalenie spojówek, jak i grzybów oraz *Acanthamoeba*^{5,6,21}. Jego działanie antybakteryjne jest porównywalne z jodopowidonem, klinicznie przetestowanym w leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówek w badaniu z grupą kontrolną^{3,5}. Co ważne, chlorheksydyna jako środek antyseptyczny nie prowokuje wytwarzania przez bakterie mechanizmów oporności. Dodatkowo Ocusept charakteryzuje się silnym działaniem przeciwwirusowym w stosunku do adenowirusów (serotyp 2) oraz ludzkich koronawirusów (OC43)⁵. Obecnie brak jest klinicznych dowodów na skrócenie przez Ocusept czasu trwania wirusowego zapalenia spojówek.

Warto zwrócić uwagę, że jodopowidon, mający podobną aktywność przeciwadenowirusową, w połączeniu z 0,1% deksametazonem, wydaje się skracać czas trwania objawów adenowirusowego zapalenia spojówek²². Powoduje również zmniejszenie miana wirusa w wymazach z worka spojówkowego, potencjalnie obniżając ryzyko transmisji zakażenia na innych domownikach²². Należy jednak pamiętać, że steroidy są przeciwwskazane w większości przypadków zapalenia spojówek z uwagi na przedłużanie czasu trwania infekcji adenowirusowych i wzrost ryzyka reaktywacji latentnego zakażenia HSV^{23,24}. Stosowane regularnie podczas kolejnych epizodów choroby mogą się przyczynić do powstania zaćmy posterooidowej oraz wzrostu ciśnienia śródgałkowego i rozwoju jaskry²⁴.

W związku z obiecującymi wynikami badań nad Ocuseptem, dla potwierdzenia jego skuteczności w leczeniu ostrych infekcyjnych zapaleń spojówek u dzieci konieczne jest przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego.

Podsumowanie

Ostre infekcyjne zapalenie spojówek jest schorzeniem samoograniczającym się i przeważnie nie wy-

maga stosowania antybiotyku. Mimo to wielu lekarzy decyduje się na rozpoczęcie miejscowej antybiotykoterapii, często pod wpływem oczekiwań rodziców pacjenta. Taka praktyka prowadzi do wzrostu antybiotykooporności. W tym kontekście kluczem jest stosowanie zasady *primo non nocere* – przede wszystkim nie szkodzić. Ocusept, oparty na chlorheksydynie, dzięki bezpieczeństwu stosowania oraz działaniu przeciwbakteryjnemu i przeciwwirusowemu wydaje się być potencjalną alternatywą dla antybiotyków.

lek. Mieszko Lachota

✉ Klinika Okulistyki
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”
04-730 Warszawa, al. Dzieci Polskich 20

m.lachota@ipczd.pl

Autorstwo manuskryptu:

Mieszko Lachota – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Wojciech Hautz – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu.

PIŚMIENNICTWO

- Leibowitz HM. The Red Eye. *N Engl J Med* 2000;343:345-351.
- Alfonso SA, Fawley JD, Lu XA. Conjunctivitis. *Primary Care* 2015;42:325-345.
- Isenberg SJ, Apt L, Valenton M i wsp. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol* 2002;134:681-688.
- Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A Controlled Trial of Povidone-Iodine as Prophylaxis against Ophthalmia Neonatorum. *New England Journal of Medicine* 1995;332:562-566.
- Caruso C, Eletto D, Tosco A i wsp. Comparative Evaluation of Antimicrobial, Antiamebic, and Antiviral Efficacy of Ophthalmic Formulations. *Microorganisms* 2022;10:1156.
- Caruso C, Porta A, Tosco A i wsp. A Novel Vitamin E TPGS-Based Formulation Enhances Chlorhexidine Bioavailability in Corneal Layers. *Pharmaceutics* 2020;12:642.
- Chawla R, Kellner JD, Astle WF. Acute infectious conjunctivitis in childhood. *Paediatr Child Health* 2001;6:329-335.
- Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M i wsp. Conjunctivitis Due to the Human Adenovirus Type 2 Variant Identified during Epidemic Keratoconjunctivitis Surveillance in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2019;72:353-355.
- Scalinci SZ, Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases* 2020;20:e00774.
- Narayana S, McGee S. Bedside Diagnosis of the “Red Eye”: A Systematic Review. *Am J Med* 2015;128:1220-1224.
- Pepose JS, Sarda SP, Cheng WY i wsp. Direct and Indirect Costs of Infectious Conjunctivitis in a Commercially Insured Population in the United States. *Clin Ophthalmol* 2020;14:377-387.
- Honkila M, Koskela U, Kontiokari T i wsp. Effect of Topical Antibiotics on Duration of Acute Infective Conjunctivitis in Children: A Randomized Clinical Trial and a Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2022;5:e2234459.
- Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Br J Gen Pract* 2005;55:962-964.
- Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS i wsp. Antibiotic Prescription Fills for Acute Conjunctivitis among Enrollees in a Large United States Managed Care Network. *Ophthalmology* 2017;124:1099-1107.
- Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in Ocular Flora in Eyes Exposed to Ophthalmic Antibiotics. *Ophthalmology* 2013;120:937-941.
- Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic Antibiotic Use and Multidrug-Resistant Staphylococcus epidermidis: A Controlled, Longitudinal Study. *Ophthalmology* 2011;118:2035-2040.
- McDonald M, Blondeau JM. Emerging antibiotic resistance in ocular infections and the role of fluoroquinolones. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2010;36:1588-1598.
- Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM i wsp. Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *JAMA Ophthalmology* 2015;133:1445-1454.
- Sadaka A, Durand ML, Sisk R i wsp. Staphylococcus aureus and its Bearing on Ophthalmic Disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2017;25:111-121.
- Haas W, Pillar CM, Torres M i wsp. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol* 2011;152:567-574.
- Caruso C, Eletto D, Rinaldi M i wsp. Effectiveness and Safety of Topical Chlorhexidine and Vitamin E TPGS in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis: A Survey on 29 Cases. *J Clin Med* 2020;9:3775.
- Pepose JS, Narvekar A, Liu W i wsp. A randomized controlled trial of povidone-iodine/dexamethasone ophthalmic suspension for acute viral conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2019;13:535-544.
- Trousdale MD, Barlow WE, McGuigan LJ. Assessment of diclofenac on herpes keratitis in rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1664-1666.
- Renfro L, Snow JS. Ocular Effects of Topical and Systemic Steroids. *Dermatologic Clinics* 1992;10:505-512.

Notatki

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

wyrób medyczny

ocusept[®]Chlorheksydyna 0,02%
+ Witamina E TPGSPierwsza pomoc
w zapaleniu spojówek**Chlorheksydyna**
o silnym działaniu
przeciwdrobnoustrojowym¹**Witamina E TPGS**
wzmacnia przenikanie
chlorheksydyny do rogówki¹





Bakterie	Wirusy	Grzyby	Pasożyty
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> ²	<i>HAdV-2</i> , <i>HCoV-OC43</i> ²	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i> ¹	<i>Acanthamoeba castellanii</i> ²
			

Tabela 1. Spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego Ocuseptu



Dla dorosłych i dzieci.

CE 0425

1. Caruso C, et al. A Novel Vitamin E TPGS-Based Formulation Enhances Chlorhexidine Bioavailability in Corneal Layers. *Pharmaceutics* 2020, 12, 642 2 of 14
2. Caruso C, et al. Comparative Evaluation of Antimicrobial, Antiamoebic, and Antiviral Efficacy of Ophthalmic Formulations. *Microorganisms* 2022, 10, 1156