Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023000341

Datum 25 januari 2023
Betreft GVS-advies dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) oogdruppels

Onze referentie
2023000341

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 3 mei 2022 (CIBG-22-03786) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) oogdruppels onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het Farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Dexamethason/levofloxacine is geïndiceerd voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen. De aanbevolen dosering is elke 6 uur één druppel met een behandelduur van 7 dagen.

De registratiehouder vraagt opname aan van dexamethason/levofloxacine op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitkomst van de inhoudelijke beoordeling
Naar het voorkomen en behandelen van ontstekingen in het algemeen (het eerste deel van de geregistreerde indicatie) is geen onderzoek gedaan dus deze beoordeling richt zich op het voorkomen van infecties na staaroperaties.

Dexamethason/levofloxacine is een oogdruppel met een combinatie van een corticosteroïd en een antibioticum. De behandeling met dexamethason/levofloxacine bij het voorkomen van infecties na staaroperaties is onderzocht in een gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie en werd vergeleken met dexamethason/tobramycine (Tobradex®) oogdruppels. De resultaten uit deze studie laten zien dat dexamethason/levofloxacine ten opzichte van dexamethason/tobramycine op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer en op basis van de ongunstige effecten niet van elkaar verschillen. Endoftalmitis (een ernstige ontsteking aan het oog) kwam in beide behandel-armen niet voor. Op basis van deze studie kan worden geconcludeerd dat dexamethason/levofloxacine non-inferieur is aan

dexamethason/tobramycine. Dat betekent dat het geneesmiddel niet minder effectief en dus tenminste een gelijke effectiviteit heeft als dexamethason/tobramycine op de hierboven genoemde uitkomstmaten. Of dexamethason/levofloxacine een klinisch relevant effect heeft op de andere cruciale uitkomstmaten *toxic anterior segment* syndroom en cystoïd macula-oedeem (CMO), is niet onderzocht.

Hoewel dexamethason/levofloxacine oogdruppels al geruime tijd worden voorgeschreven na staaroperaties om infecties te voorkomen, is een combinatie oogdruppel van een corticosteroïd en een antibioticum na een staaroperatie niet meer opgenomen in de in 2021 herziene Nederlandse cataractrichtlijn. De richtlijn geeft nu het advies om aan het einde van een cataractoperatie intracameraal cefuroxim toe te dienen en na de operatie enkel preventief corticosteroïde oogdruppels te geven. Antibioticumdruppels, los of in combinatie met een corticosteroïd, zijn niet opgenomen in de richtlijn. Europese data suggereren daarnaast dat postoperatieve antibioticadruppels geen extra voordeel geven naast intracameraal cefuroxim om het risico op postoperatieve endoftalmitis te verlagen. Dexamethason/levofloxacine is niet onderzocht naast intracameraal cefuroxim en/of ten opzichte van corticosteroïdoogdruppels.

De beschikbare data tonen aan dat dexamethason/levofloxacine en dexamethason/tobramycine niet van elkaar verschillen op de beschreven uitkomstmaten. Dit is toereikend voor marktregistratie. Maar voor een aantal cruciale uitkomstmaten missen essentiële data. Daarnaast zijn voor zowel dexamethason/levofloxacine als dexamethason/tobramycine geen studies beschikbaar waarin is vergeleken met monotherapie van corticosteroïdoogdruppels. Het Zorginstituut heeft daarom, daarbij geadviseerd door haar Wetenschappelijke Adviesraad, geconcludeerd dat dexamethason/levofloxacine *niet* voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze indicatie.

Context van de beoordeling
Volgens de GIPdatabank gebruikten in 2021 144.760 verzekerden dexamethason/tobramycine oogdruppels. Ongeveer de helft van de uitgiftes zijn aan patiënten die in dat jaar ook een staaroperatie hebben gehad. Het is onduidelijk voor welke indicaties dexamethason/tobramycine oogdruppels nog meer worden voorgeschreven. De huidige beoordeling van dexamethason/levofloxacine betreft alleen de indicatie ‘het voorkomen van infecties na staaroperaties’. Hieruit blijkt dat zowel dexamethason/levofloxacine als dexamethason/tobramycine niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze indicatie. Er is niet beoordeeld of dexamethason/tobramycine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij indicaties anders dan na een staaroperatie.

Het veelvuldig voorschrijven van een geneesmiddel, terwijl dit niet overeenkomt met de huidige Nederlandse richtlijn, is een situatie die tijdens de beoordelingen van het Zorginstituut niet vaak voorkomt. Daarom is besloten om tijdens de beoordeling de beroepsgroep, het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG), uit te nodigen voor een overleg over de plaatsbepaling van deze oogdruppels. Dit overleg heeft plaatsgevonden. Hieruit kwam naar voren dat de beroepsgroep inderdaad geen plek meer ziet voor oogdruppels met een combinatie van een corticosteroïd en een antibioticum na een staaroperatie. Het tussentijds overleg

met de beroepsgroep heeft een langere doorlooptijd van de beoordeling met zich meegebracht.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 januari 2023

Onze referentie
2023000341

Advies over opname in het GVS
Gezien er geen meerwaarde is aangetoond voor het gebruik van oogdruppels met een combinatie van een corticosteroïd en een antibioticum na een staaroperatie en deze combinatieoogdruppels ook geen plaats meer hebben in de Nederlandse richtlijn, adviseert het Zorginstituut om dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) niet op te nemen in het GVS. Daarnaast adviseert het Zorginstituut om dexamethason/tobramycine (Tobramycine®) voor de indicatie 'het voorkomen van infecties na staaroperaties' niet meer aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en voor die indicatie niet langer op te nemen in het GVS. Daarom adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde van toepassing te laten zijn:
Voorwaarde dexamethason/tobramycine
Uitsluitend voor een verzekerde die dit geneesmiddel krijgt voorgeschreven voor een behandeling anders dan na een staaroperatie.

Om de beroepsgroep de tijd te geven het voorschrijfgedrag aan te passen, geven wij u in overweging een overgangsperiode in acht te nemen en de voorwaarde per juni 2023 op te nemen op bijlage 2.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma,
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 12 december 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020039719
Volgnummer	2022015149

Contactpersoon	mevr. drs. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9
1.1 Aanleiding 9
1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13
2.1 Vraagstelling 13
2.2 Zoekstrategie 15
2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17
3.1 Resultaten literatuursearch 17
3.2 Kenmerken geïncludeerde studie 17
3.3 Gunstige effecten interventie 18
3.4 Ongunstige effecten 20
3.5 Ervaring 21
3.6 Toepasbaarheid 21
3.7 Gebruiksgemak 22

4 Eindbeoordeling 23
4.1 Bespreking relevante aspecten 23
4.2 Eindconclusie 23

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 25
5.1 Oud advies 25
5.2 Nieuw advies 25

Bijlage 1: Zoekstrategie 27

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 29

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 31

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33

Bijlage 5: Baseline tabel 35

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 37

Literatuur 39

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BfArM	Duits federaal instituut voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMO	Cystoïd macula-oedeem
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
ESCRS	European Society of Cataract & Refractive Surgeons
FAS	Full analysis set
FU	Follow up
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NPAR	National public assessment report
NSAID	Non-steroïde anti-inflammatoire medicijnen
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SUN	Standardization of Uveïtis Nomenclature scale
TASS	Toxic anterior segment syndroom

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen. Dexamethason/levofloxacine is daarbij vergeleken met dexamethason/tobramycine op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van dexamethason/levofloxacine versus dexamethason/tobramycine bij het voorkomen van infecties na staaroperaties is onderzocht in één gerandomiseerde, multicenter, fase-III non-inferioriteitstudie. Dexamethason/levofloxacine is op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer na behandeling non-inferieur aan dexamethason/tobramycine. Endoftalmitis kwam in beide studie-armen niet voor. Er kan geen uitspraak gedaan worden over het verschil in incidentie van toxic anterior segment syndroom (TASS) en cystoid macula-oedeem (CMO) tussen de beide behandelingen omdat deze uitkomstmaten niet zijn meegenomen in de studie. De follow-upduur van de studie is daarnaast te kort om de incidentie van CMO te beoordelen. Dexamethason/levofloxacine is op basis van het aantal interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten non-inferieur aan dexamethason/tobramycine.

Een potentieel voordeel van dexamethason/levofloxacine ten opzichte van dexamethason/tobramycine is de behandelduur van 7 versus 14 dagen. Onduidelijk is echter hoeveel patiënten na behandeling met dexamethason/levofloxacine nog doorbehandeld moeten worden met dexamethason monotherapie.

Hoewel dexamethason/tobramycine in Nederland veel wordt ingezet, is in de in 2021 herziene Nederlandse cataractrichtlijn geen plaats voor postoperatieve behandeling met een combinatiedruppel van corticosteroïd/antibioticum. Europese data suggereren ook dat postoperatieve antibioticadruppels geen extra voordeel geven naast intracameraal cefuroxim om het risico op postoperatieve endoftalmitis te verlagen.

Op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer, het aantal interventiegerelateerde ongunstige effecten, en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is dexamethason/levofloxacine non-inferieur aan dexamethason/tobramycine. Er kan echter geen uitspraak gedaan worden over de drie andere cruciale uitkomstmaten endoftalmitis, TASS, en CMO. Ook is de kortere gebruiksduur van dexamethason/levofloxacine mogelijk geen voordeel wegens het gebruik van monotherapie dexamethason-oogdruppels na behandeling met het combinatiepreparaat. Er is geen plaats in de Nederlandse richtlijn voor behandeling met één van deze combinatiedruppels.

dexamethason/levofloxacine voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het

advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van dexamethason/levofloxacine.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 12 december 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) oogdruppels bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) oogdruppels 1 mg/ml en 5 mg/ml oplossing[1]
Geregistreerde indicatie: Ducressa® is geïndiceerd voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen[1].
Claim van de registratiehouder: De registratiehouder claimt een gelijke waarde van dexamethason/levofloxacine ten opzichte van dexamethason/tobramycine bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen.
Doseringsadvies: Iedere 6 uur één druppel toegediend in het conjunctivale zakje na de operatie. De duur van de behandeling is 7 dagen. Er moet op worden toegezien dat de therapie niet voortijdig wordt gestaakt. Het wordt aanbevolen om de patiënt na één week van therapie met dexamethason/levofloxacine oogdruppels opnieuw te evalueren om te bepalen of het nodig is om met de toediening van oogdruppels met corticosteroïden door te gaan als monotherapie.[1]
Samenstelling: oogdruppels, 1 mg/ml en 5 mg/ml oplossing[1]
Werkingsmechanisme: Levofloxacine, het werkzame L-isomeer van ofloxacine, is een antibacterieel middel uit de fluorchinolonengroep met een remmende werking op bacteriële topoisomerase type II: DNA-gyrase en topoisomerase IV. Levofloxacine richt zich bij voorkeur op het DNA-gyrase in gramnegatieve bacteriën en het topoisomerase IV in grampositieve bacteriën. Het werkingsspectrum tegen oculaire pathogenen omvat aerobe grampositieve micro-organismen (zoals *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* en streptokokken uit de viridans-groep), aerobe gramnegatieve bacteriën (zoals *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* (niet-klinische isolaten)) en andere organismen (zoals *Chlamydia trachomatis*).[1] Corticosteroïden zoals dexamethason onderdrukken adhesiemoleculen in vasculaire endotheelcellen, cyclo-oxygenase I of II en cytokine-expressie. Deze activiteit leidt tot een beperkte expressie van pro-inflammatoire mediatoren en onderdrukking van de adhesie van circulerende leukocyten aan het vasculaire endotheel, waardoor ze niet naar het ontstoken oculaire weefsel kunnen migreren. Dexamethason heeft een duidelijke ontstekingsremmende werking met een beperkte mineralocorticoïde werking in vergelijking met enkele andere steroïden en is een van de krachtigste ontstekingsremmers.[1]
Bijzonderheden: Ducressa® is nog niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De handelsvergunning is middels een decentrale procedure verkregen, waarbij Duitsland is opgetreden als referentieland.

1.2 Achtergronden

1.2.1 *Aandoening*

Staar, ook wel cataract genoemd, is een vertroebeling van de ooglens. Hierdoor gaat de patiënt wazig en 's nachts slechter zien, zijn kleuren minder helder en heeft de patiënt soms last van dubbelzien. Staar was een veelvoorkomende oorzaak van slechtziendheid, vooral onder ouderen. Met een oogoperatie kan de oogarts de troebele lens vervangen door een kunstlens. Het is bekend dat een cataractoperatie de kwaliteit van dagelijkse activiteiten (autorijden, werk, zelfredzaamheid, wandelen, sociale activiteiten) van een patiënt aanmerkelijk kan verbeteren. Ook zijn er aanwijzingen dat cataractoperatie de kans op valincidenten en verkeersongevallen verlaagt en de kwaliteit van leven in algemene zin verbetert. Een cataractoperatie is een veilige en effectieve behandeling, hetgeen resulteert in een kosteneffectief behandelingstraject vanuit patiënten- en maatschappelijk perspectief.[2]

Na een staaroperatie kunnen onder andere de complicaties endoftalmitis, toxic anterior segment syndroom (TASS) en cystoid macula-oedeem (CMO) optreden. Endoftalmitis is een intraoculaire ontsteking, TASS een steriele, niet-infectueuze ontstekingsreactie, en CMO een vochtophoping onder de gele vlek van het oog. In de Nederlandse richtlijn Cataract worden endoftalmitis en TASS onder infectieprofylaxe genoemd, en CMO onder ontstekingsprofylaxe. [Federatie van Medisch Specialisten 2021]

<u>Endoftalmitis</u>
Endoftalmitis is een weinig voorkomende, maar potentieel ernstige visusbedreigende ontsteking van het oog waarbij bacteriën, schimmels, of in zeldzame gevallen parasieten het oog binnen zijn gekomen tijdens of na de cataractoperatie[2, 3]. De meeste bacteriën die endoftalmitis veroorzaken in Westerse landen zijn grampositieve microben[3].

<u>Toxic anterior segment syndroom (TASS)</u>
TASS is een steriele postoperatieve ontstekingsreactie die wordt veroorzaakt door een non-infectueuze substantie en kan leiden tot toxische schade in het oog. TASS wordt vaak verward met endoftalmitis wegens het vergelijkbare klinische beeld (slecht zicht, hypopyon, fibrine). TASS heeft echter geen infectueuze oorsprong.[3]

<u>Cystoid macula-oedeem (CMO)</u>
CMO is een vochtophoping in de gele vlek die ontstaat door verhoogde vaatpermeabiliteit in de retina als gevolg van een postoperatieve ontstekingsreactie. Het is de belangrijkste oorzaak van suboptimale visus na een cataractoperatie.[2]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

<u>Endoftalmitis</u>
Het merendeel van de patiënten met acute postoperatieve endoftalmitis presenteert zich binnen 1-2 weken na de operatie met een snel progressieve intraoculaire ontsteking. Symptomen kunnen onder andere verslechtering van het zicht, pijn, rode ogen, en oogafscheiding zijn. 'Tekenen' die indicatief zijn voor endoftalmitis zijn onder andere hypopyon, wazige media, en alleen nog lichtperceptie hebben.[4]

De ernst en het klinische beloop van postoperatieve endoftalmitis zijn gerelateerd aan de virulentie en de inoculatie van de infecterende bacterie, de tijd tot diagnose, en de immuunstatus van de patiënt. Endoftalmitis kan leiden tot blijvende slechtziendheid of blindheid.[3]

TASS
Symptomen waarin TASS afwijkt van endoftalmitis zijn onder andere: vroeg optreden (vanaf 12-24 uur na de operatie); limbus-naar-limbus cornea-oedeem; irisschade; hoge intraoculaire druk; en de afwezigheid van vitritis.[3]

CMO
Symptomen van CMO zijn onder meer afname van de gezichtsscherpte, verlies van contrastgevoeligheid en het zien van kleuren, metamorfopsie, micropsie, en centraal scotoom.[5]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Per jaar worden ongeveer 174.000 caratactoperaties uitgevoerd [6].

Endoftalmitis
De incidentie van postoperatieve endoftalmitis in Nederland was in 2010 ongeveer 0,05% en is nu dalende. In 2015 was dit nog maar rond de 0,03% en in 2019 is het risico verder gezakt naar ongeveer 0,01%.[2]

TASS
Er zijn geen data gepubliceerd over de incidentie van TASS na een cataractoperatie in Nederland. In een grote case-series uitgevoerd in een ziekenhuis in India werd een incidentie na cataractchirurgie gevonden van 0,22%.[7]

CMO
De incidentie van CMO na een cataractoperatie is met de huidige operatietechnieken een stuk lager dan vroeger en ligt tussen de 0,1-2,35%.[2, 8].

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Endoftalmitis
Wegens de ernst van de aandoening zijn profylactische maatregelen geïndiceerd om endoftalmitis te voorkomen. In de richtlijn Cataract van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) uit 2021 wordt intracamerale toediening van cefuroxim aan het einde van een cataractoperatie aanbevolen om het risico op postoperatieve endoftalmitis te verlagen[2].

In de endoftalmitis-richtlijn van de European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) uit 2013 wordt intracamerale toediening van cefuroxim standaard aanbevolen aan het einde van een cataractoperatie. Het gebruik van andere antibiotica via een intracamerale injectie heeft verschillende nadelen. Vancomycine is zeer effectief tegen grampositieve bacteriën, maar ineffectief tegen gramnegatieve bacteriën. Gentamicine heeft activiteit tegen veel gramnegatieve stammen en sommige stafylokokken, maar is weinig effectief tegen streptokokken, een stam die vaak gevonden wordt bij endoftalmitis.[3]

TASS
De Nederlandse richtlijn Cataract noemt geen specifieke behandeling voor het voorkomen van TASS na een staaroperatie[2]. In de ESCRS-richtlijn wordt genoemd dat TASS behandeld wordt met corticosteroïdoogdruppels, waar endoftalmitis behandeld wordt met antibiotica[3].

CMO
In de richtlijn Cataract van het NOG wordt de combinatie van preventieve non-steroïde anti-inflammatoire medicijnen (NSAID)- en corticosteroïdenoogdruppels aanbevolen na een cataractoperatie ter preventie van CMO.[2]

Zowel corticosteroïden als NSAID-oogdruppels worden al lange tijd gebruikt om ontsteking na cataractchirurgie en inflammatoire aandoeningen aan het oog te behandelen. De belangrijkste bijwerking van corticosteroïden oogdruppels is een verhoogde oogdruk, welke binnen dagen tot weken optreedt. Patiënten met diabetes mellitus type 1, hoge myopie, openkamerhoekglaucoom, of glaucoom bij eerstegraadsfamilieleden hebben een hogere kans op het ontwikkelen van een steroïdgeïnduceerde hoge oogdruk. Andere bijwerkingen van topicale corticosteroïden zijn: vertraagde wondgenezing, activering of verergering van infecties (bijvoorbeeld herpes keratitis) en irritatie door het conserveringsmiddel. Mogelijke bijwerkingen van topicale NSAID's zijn vertraagde wondgenezing, cornea melting, en irritatie door het conserveringsmiddel.[2]

Vergelijkende behandeling
Hoewel de combinatiedruppel van een corticosteroïd en antibioticum geen plaats heeft in de Nederlandse en Europese cataractrichtlijnen zijn naast dexamethason/levofloxacine ook de oogdruppels met dexamethason/tobramycine geregistreerd voor het voorkomen en behandelen van een ontsteking en het voorkomen van een infectie na een cataractoperatie en voor deze indicatie opgenomen in het verzekerde pakket[9]. Oogdruppels met dexamethason/gentamicine zijn geregistreerd voor de bestrijding van ontstekingsverschijnselen en profylaxe van secundaire infecties na operaties onder strikt oogheelkundig toezicht, maar zijn zoals eerder omschreven niet effectief tegen streptokokken, een stam die vaak gezien wordt bij endoftalmitis[10]. Dexamethason/tobramycine werd in 2019 door 133.056 patiënten van 45 jaar en ouder gebruikt [11].

In dit rapport worden dexamethason/levofloxacine oogdruppels vergeleken met dexamethason/tobramycine oogdruppels.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van dexamethason/levofloxacine bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen vergeleken met dexamethason/tobramycine?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Patiënten bij wie een ontsteking van het oog voorkomen of behandeld moet worden en volwassen patiënten die een staaroperatie zijn ondergaan
Interventie	dexamethason/levofloxacine (Ducressa®) oogdruppels 1 mg/ml en 5 mg/ml oplossing
Controle-interventie	dexamethason/tobramycine (Tobradex®) oogdruppels 1 mg/ml en 3 mg/ml suspensie
Cruciale uitkomsten	• Endoftalmitis • Toxic anterior segment syndroom (TASS) • Postoperatieve ontsteking (cellen in de voorste oogkamer en tyndall/flare) • Cystoïd macula-oedeem (CMO) • Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten • Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	1 week (postoperatieve ontsteking in de voorste oogkamer), 4-6 weken (CMO)
Studiedesign	Een direct vergelijkende gerandomiseerde studie van dexamethason/levofloxacine oogdruppels en dexamethason/tobramycine oogdruppels is wenselijk.

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Het doel van de behandeling met dexamethason/levofloxacine oogdruppels is het voorkomen van infecties en ontstekingen. In de Nederlandse cataractrichtlijn worden voor infectieprofylaxe na een cataractoperatie endoftalmitis en TASS genoemd als cruciale uitkomstmaten. Voor ontstekingsprofylaxe worden postoperatieve ontsteking (cellen in de voorste oogkamer en tyndall/flare) en CMO als cruciale uitkomstmaten beschouwd.[2]

<u>Incidentie van endoftalmitis</u>

De incidentie van endoftalmitis wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Zoals eerder genoemd komt endoftalmitis erg weinig voor (0,01% in 2019), er zijn dus grote patiëntaantallen nodig om een verschil aan te kunnen tonen op basis van deze uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: In de Nederlandse richtlijn wordt voor endoftalmitis een absoluut risicoverschil van >0 of een risk ratio (RR) >1 als een klinisch relevant verschil gezien.

Toxic anterior segment syndroom (TASS)
De incidentie van TASS wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: In de Nederlandse richtlijn wordt voor TASS een absoluut risicoverschil van >0 of een risk ratio >1 als een klinisch relevant verschil gezien.

Aantal patiënten zonder postoperatieve ontsteking (cellen in de voorste oogkamer en tyndall/flare)
Het aantal patiënten zonder ontsteking in de voorste oogkamer in de week na de operatie wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. In de Nederlandse cataractrichtlijn wordt deze uitkomstmaat als volgt gedefinieerd:

- Cellen in de voorste oogkamer: het aantal cellen/0,075 mm3 of het aantal cellen gegradeerd volgens de Standardization of Uveïtis Nomenclature scale (SUN) scale: 0 (<1 cel); 0,5+ (1 tot 5 cellen); 1+ (6 tot 15 cellen); 2+ (16 tot 25 cellen); 3+ (26 tot 50 cellen); 4+ (>50 cellen)

- Flare in de voorste oogkamer (Tyndall-effect): in fotonen/ms of gegradeerd volgens de SUN scale: 0: geen/trace; 1+ Faint; 2+: moderate (iris en lens details clear); 3+: marked (iris and lens details hazy); Intense (fibrin or plastic aqueous)

Klinische relevantiegrens: In de Nederlandse richtlijn wordt voor ontstekingsactiviteit het optreden van cystoïd macula oedeem en een verschil van 10 µm in centrale retinale dikte, een verandering van één stap op de SUN scale, een verschil van 10 photonen/ miliseconde, een verschil van 6 cellen / 0,075mm3, een risk ratio van <0,80 of >1,25 voor aanwezigheid of afwezigheid van cellen gezien als een klinisch relevant verschil.

Cystoïd macula-oedeem (CMO)
Het aantal patiënten zonder CMO 4-6 weken na de operatie wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. In de Nederlandse cataractrichtlijn wordt deze uitkomstmaat gedefinieerd als:

- Central subfield thickness (µm);

- Wel/geen CMO; of

- Wel/geen klinisch significant macula-oedeem (CMO plus visusdaling)

Klinische relevantiegrens: In de Nederlandse richtlijn wordt voor ontstekingsactiviteit het optreden van cystoïd macula oedeem en een verschil van 10 µm in centrale retinale dikte, een verandering van één stap op de SUN scale, een verschil van 10 photonen/ miliseconde, een verschil van 6 cellen / 0,075mm3, een risk ratio van <0,80 of >1,25 voor aanwezigheid of afwezigheid van cellen gezien als een klinisch relevant verschil.

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten
Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd. Wanneer deze niet gerapporteerd zijn kiezen we voor interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten. Zijn die niet gerapporteerd, dan kiezen we voor interventiegerelateerde ongunstige effecten. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met dexamethason/levofloxacine en bij de vergelijkende

behandeling.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in april 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over dexamethason/levofloxacine bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de National Public Assessment Report (NPAR) van de European Medicines Agency (EMA) en BfArM.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Direct vergelijkende gerandomiseerde studies
2. Engelstalige artikelen

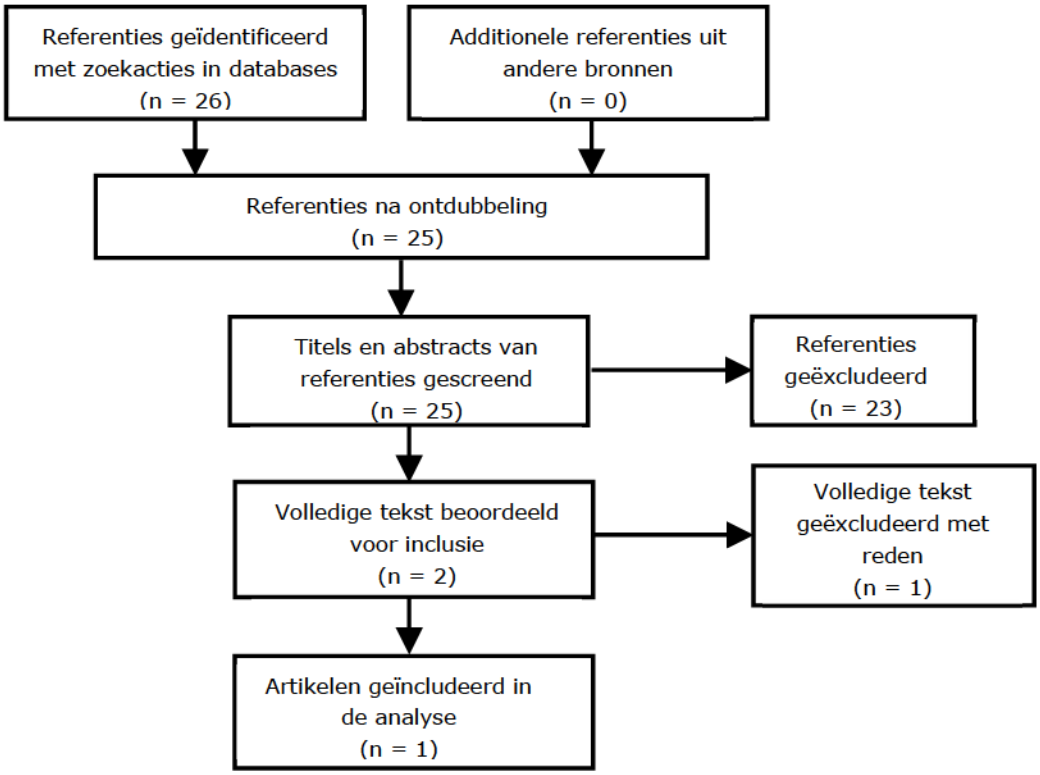
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 26 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studie zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studie is weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studie

LEADER-7 (Bandello et al. 2020)[12]

In een gerandomiseerde, multicenter, fase-III non-inferioriteitstudie werden de effectiviteit en veiligheid van dexamethason/levofloxacine oogdruppels vergeleken met dexamethason/tobramycine oogdruppels bij het voorkomen van infecties na staaroperaties. Patiënten met een geplande seniele of presentiele cataractoperatie in 53 centra in Italië, Duitsland, Spanje, en Rusland werden gerandomiseerd over postoperatief 7 dagen dexamethason/levofloxacine (1 mg/ml-5 mg/ml) gevolgd door 7 dagen enkel dexamethason (1 mg/ml) oogdruppels (N=404) of 14 dagen dexamethason/tobramycine (1 mg/ml-3 mg/ml, N=405). Van alle oogdruppels was de dosering 4 keer per dag 1 druppel. Wegens het verschil in formulering en uiterlijk tussen de behandelingen (dexamethason/levofloxacine is een oplossing, dexamethason/tobramycine een suspensie) werden de patiënten en behandelaren die niet geblindeerd. De arts die de studieparameters beoordeelde deed dit wel blind.

Patiënten moesten 40 jaar of ouder zijn, de staaroperatie ondergaan zijn zonder complicaties en geen vertoning hadden van ontsteking van de voorste kamer. Exclusiecriteria waren onder andere oogaandoeningen die de werkzaamheid- en/of veiligheidsevaluaties zouden kunnen verstoren, bilaterale cataractchirurgie, behandeling met prostaglandine-analogen of intravitreale injecties van geneesmiddelen tegen vasculaire endotheliale groeifactor, oogchirurgie in de 3 maanden voor de screening, monoculaire patiënten en een gezichtsscherpte <20/80 in het contralaterale oog.

De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten zonder ontsteking in de voorste oogkamer (som van cellen en flare-score = 0) op dag 15. Het aantal cellen in de voorste oogkamer werd als volgt gescoord: 0 = geen cellen; 1 = 1-5 cellen; 2 = 6-15 cellen, 3 = 16-30 cellen; 4 = >30 cellen. Flare in de voorste oogkamer (Tyndall-effect) werd als volgt gescoord: 0 = afwezig; 1 = spoor nauwelijks waarneembaar; 2 = milde intensiteit (iris- en lensdetails helder); 3 = matige intensiteit (iris- en lensdetails niet helder; 4 = sterke intensiteit (iris- en lensdetails niet zichtbaar en fibrine in de voorste oogkamer). Secundaire uitkomstmaten waren: endoftalmitis; het percentage patiënten zonder tekenen van ontsteking in de voorste oogkamer na 3 en 7 dagen behandeling; conjunctivale hyperemie na 3, 7 en 14 dagen behandeling; total ocular symptoms score (TOSS) na 3, 7 en 14 dagen behandeling; patiëntgerapporteerde oculaire symptomen (jeuk/brandend gevoel, hyperemie van de conjunctiva, en tranende ogen) na 3, 7 en 14 dagen behandeling; gebruik van rescue-therapie tijdens de behandeling; intra-oculaire druk; en incidentie van bijwerkingen. De effectiviteitsanalyses werden uitgevoerd in de full analysis set (FAS), bestaande uit alle gerandomiseerde patiënten die ten minste één dosis studiemedicatie hadden gebruikt (dexamethason/levofloxacine, N=395; dexamethason/tobramycine, N=393). Non-inferioriteit werd vastgesteld wanneer het onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van een behandelverschil minder was dan 10%.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie. De baselinekarakteristieken waren vergelijkbaar in de twee armen. Intracamerale toediening van cefuroxim aan het einde van de staaroperatie was toegestaan en werd uitgevoerd in 80% van de patiënten in beide behandelarmen. In beide armen gebruikte 8% van de patiënten gelijktijdig NSAID-oogdruppels.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6.

<u>Incidentie van endoftalmitis</u>
Geen van de patiënten ontwikkelde tijdens de LEADER-7-studie endoftalmitis. De studie was gepowered op de primaire uitkomstmaat, niet op de zeldzame uitkomstmaat endoftalmitis.

<u>TASS</u>
De incidentie van TASS was geen uitkomstmaat in de LEADER-7-studie. Geen van de patiënten in de LEADER-7-studie ontwikkelde TASS.

<u>Aantal patiënten zonder postoperatieve ontsteking (cellen in de voorste oogkamer en tyndall/flare)</u>
In de LEADER-7-studie hadden 376 patiënten (95,19%) in de

dexamethason/levofloxacine-arm en 373 patiënten (94,91%) in de controlearm geen tekenen van ontsteking van de voorste oogkamer op dag 15 na de staaroperatie. Het verschil in verhouding tussen de 2 groepen was 0,0028 (95% BI -0,027; 0,033).

Cystoïd macula-oedeem (CMO)
De incidentie van CMO was geen uitkomstmaat in de LEADER-7-studie. Geen van de patiënten in de LEADER-7-studie ontwikkelde CMO.

3.3.1 *Overige overwegingen*

Dexamethason/levofloxacine is op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer na behandeling non-inferieur aan dexamethason/tobramycine. Endoftalmitis kwam in beide studie-armen niet voor. Wegens de zeldzaamheid van de aandoening is een verschil in incidentie van endoftalmitis tussen de beide behandelingen lastig aan te tonen in studieverband. In een sensitiviteitsanalyse van de primaire uitkomstmaat waarin alle patiënten die stopten gezien werden als patiënten die een ontsteking kregen, werden vergelijkbare resultaten gevonden (verschil van 0,0028; 95% BI:-0,0282; 0,0338). Ook in de per-protocolanalyse werd er geen verschil gevonden tussen de twee behandelingen. De incidentie van TASS en CMO waren geen uitkomstmaten in de LEADER-7-studie. In de Nederlandse cataractrichtlijn wordt een follow-upduur van 4-6 weken voor het ontstaan van CMO genoemd. Een follow-upduur van 15 dagen is te kort om deze uitkomstmaat te kunnen beoordelen.

In de LEADER-7-studie werden de patiënten die gedurende de eerste 7 dagen behandeld werden met dexamethason/levofloxacine daarna nog 7 dagen doorbehandeld met dexamethasonoogdruppels. Dexamethason/levofloxacine is geregistreerd als een 7-daagse toediening, zonder de verplichting om profylaxe door te zetten met dexamethason. Uit de studie blijkt dat na 7 dagen 85,57% (N=338) van de patiënten in de dexamethason/levofloxacine-arm tegenover 86,77% (N=341) van de patiënten in de controlearm geen tekenen heeft van ontsteking in de voorste oogkamer. Onduidelijk is hoeveel patiënten in de praktijk na 7-daagse behandeling met dexamethason/levofloxacine nog baat hebben bij verdere behandeling met alleen dexamethasonoogdruppels.

Daarbij is het zo dat in de Nederlandse praktijk patiënten na 7 dagen niet terugkomen om de mate van ontsteking of infectie te beoordelen waarna zou kunnen worden besloten te switchen naar een andere oogdruppel. Deze argumenten tezamen maakt dat het argument van een kortere behandelduur in de Nederlandse behandelpraktijk niet haalbaar is.

Zowel de patiënten die alleen met dexamethason/levofloxacine behandeld worden als de patiënten die daarna nog dexamethasonoogdruppels krijgen worden maar 7 dagen behandeld met een antibioticum, ten opzichte van 14 dagen bij behandeling met dexamethason/tobramycine. De registratiehouder noemt het verband tussen de duur van een antibioticumbehandeling en het optreden van antibioticumresistentie en claimt dat dat deze kortere behandelingsduur kan bijdragen aan het verminderen van het resistentieprobleem. Resistentie wordt deels bepaald door de duur van een behandeling, maar ook door het soort antibioticum en de bacterie. Bij sommige antibiotica is het risico van resistentie groter dan bij andere. Korter behandelen is dus niet per definitie gunstiger wanneer je twee verschillende antibiotica vergelijkt.

In de studie kreeg 80% van de patiënten in beide behandelarmen intracameraal cefuroxim toegediend aan het einde van de operatie, en in beide armen gebruikte 8% van de patiënten NSAID-oogdruppels. Het gebruik van NSAID-oogdruppels had

geen significant effect op de cruciale uitkomstmaten. Europese data suggereren dat postoperatieve antibioticadruppels geen extra voordeel geven naast intracameraal cefuroxim om het risico op postoperatieve endoftalmitis te verlagen[13, 3]. In het rapport van het Zweedse cataractregister uit 2013 wordt er geen statistisch significant voordeel gezien van additionele antibiotica preoperatief, postoperatief, of beide wanneer intracamerale antibiotica waren toegediend[14]. In een studie van de ESCRS uit 2017 en een Noorse studie uit 2013 wordt ook geen statistisch voordeel gevonden van aanvullende lokale antibiotica, hoewel in de ESCRS-studie een kleine trend te zien was[15, 16].

Dexamethason/levofloxacine is geregistreerd voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen. De registratie is gebaseerd op één studie (LEADER-7-) naar het effect van dexamethason/levofloxacine op het voorkomen van infecties na een staaroperatie. Deze studie werd als voldoende beschouwd om de geregistreerde indicatie uit te breiden met 'het voorkomen en behandelen van ontstekingen'.[13]

3.4 Ongunstige effecten

In de SmPC van dexamethason/levofloxacine wordt vermeld dat in klinische onderzoeken in totaal 438 patiënten met dexamethason/levofloxacine zijn behandeld. Er zijn geen ernstige bijwerkingen voorgevallen. De meest voorkomende gemelde niet-ernstige bijwerkingen zijn irritatie van het oog, oculaire hypertensie, en hoofdpijn.[1]

Er werden geen ernstige oftalmische bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met dexamethason/tobramycine gerapporteerd in klinische studies. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gelokaliseerde oculaire toxiciteit en overgevoeligheid, waaronder jeuk en zwelling van het ooglid, en conjunctivaal erytheem. Deze bijwerkingen traden bij minder dan 4% van de patiënten op. Andere meest frequent gerapporteerde bijwerkingen die verband houden met de behandeling zijn oogpijn, verhoogde intraoculaire druk, oogirritatie, en oogpruritus. Deze bijwerkingen traden op bij minder dan 1% van de patiënten.[9]

De meest frequent optredende ongunstige effecten bij patiënten die behandeld werden met dexamethason/levofloxacine of dexamethason/tobramycine zijn gepresenteerd in Tabel 2.

Tabel 2: Frequentie van ongunstige effecten van dexamethason/levofloxacine vergeleken met dexamethason/tobramycine

	dexamethason/levofloxacine	dexamethason/tobramycine
Vaak (≥1/100, <1/10)		Hoofdpijn, oogpijn, oogirritatie, oculaire hyperemie, erytheem van het ooglid, abnormaal gevoel in het oog, postnasale drip
Soms (≥1/1.000, <1/100)	Hoofdpijn, dysgeusie, irritatie van het oog, abnormaal gevoel in het oog, oculaire hypertensie, jeuk, verhoogde intraoculaire druk (>6 mmHg)	Superinfectie met schimmels, herpesinfecties, bacteriële superinfectie, duizeligheid, verhoogde intraoculaire druk, oogpruritus, ongemak in het oog, conjunctivitis, oogallergie, conjunctivaal oedeem, glares (schitteringen), ooglid-oedeem, verhoogde tranenvloed, wazig zien, laryngospasme, rhinorroe, maskering van allergische verschijnselen, vertraagde wondgenezing

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten
De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de LEADER-7-studie. In zowel de dexamethason/levofloxacine-arm als de controlearm meldden 26 patiënten (6,58% en 6,62%) een ongunstig effect dat waarschijnlijk gerelateerd was aan de interventie. 4 patiënten (1,01%) in de dexamethason/levofloxacine-arm meldden een *serious* ongunstig effect, tegenover 2 patiënten (0,51%) in de controlearm. Bij 3 patiënten (0,76%) die behandeld werden met dexamethason/levofloxacine en geen van de patiënten in de controlearm werd een *severe* ongunstig effect gemeld. Eén patiënt in de dexamethason/levofloxacine-arm overleed wegens een myocardinfarct. Geen van de *serious* of *severe* ongunstige effecten was gerelateerd aan de behandelingen.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten
In de dexamethason/levofloxacine-arm stopten 4 patiënten (1,01%) met de behandeling wegens ongunstige effecten, tegenover 3 patiënten (0,76%) in de controlearm. Er is niet beoordeeld of deze ongunstige effecten interventiegerelateerd waren. Absoluut betekent dit dat per 100 patiënten die met dexamethason/levofloxacine behandeld worden, er 2 patiënten meer staken (van 5 minder tot 37 meer) wegens een ongunstig effect ten opzichte van 100 patiënten die met dexamethason/levofloxacine behandeld worden.

3.5 Ervaring

De ervaring met dexamethason/levofloxacine en dexamethason/tobramycine is weergegeven in Tabel 3. dexamethason/levofloxacine is sinds 2020 op de markt, de ervaring met dexamethason/levofloxacine is beperkt. De ervaring met dexamethason/tobramycine is ruim, dit product is sinds 1991 op de markt.

Tabel 3: Ervaring met dexamethason/levofloxacine vergeleken met dexamethason/tobramycine

	dexamethason/levofloxacine	*dexamethason/tobramycine*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's[1, 9]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Waarschuwingen en voorzorgen
Fluorchinolonen worden geassocieerd met overgevoeligheidsreacties, zelfs na één enkele dosis. Als er een allergische reactie op levofloxacine optreedt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet. Bij therapie met systemische fluorchinolonen zoals levofloxacine kan het voorkomen dat een pees opzwelt of scheurt, met name bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld. Daarom moet dexamethason/levofloxacine met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de behandeling met het geneesmiddel bij

de eerste tekenen van een peesontsteking worden stopgezet.[1]

Indien het lokaal toegepaste tobramycine tegelijkertijd met een systemisch toegepast antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden wordt gebruikt, dient voorzichtigheidshalve de serumconcentratie regelmatig te worden gecontroleerd. Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met een systemisch aminoglycoside werden behandeld. Bij gelijktijdig gebruik met systemische aminoglycosiden is voorzichtigheid geboden. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer dexamethason/tobramycine wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende neuromusculaire aandoeningen of bij patiënten waarbij dit vermoed wordt, zoals myasthenia gravis of de ziekte van Parkinson. Aminoglycosiden kunnen spierzwakte verergeren vanwege hun mogelijke effect op de neuromusculaire functie.[9]

Beide oogdruppels bevatten het conserveermiddel benzalkoniumchloride, wat oogirritatie en symptomen van droge ogen kan veroorzaken. De behandelduur van dexamethason/levofloxacine is korter dan die van dexamethason/tobramycine, waardoor de blootstelling aan benzalkoniumchloride ook minder lang is.[1, 9]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van dexamethason/levofloxacine ten opzichte van dexamethason/tobramycine is weergegeven in Tabel 4. dexamethason/levofloxacine hoeft gedurende 7 dagen gebruikt te worden, dexamethason/tobramycine gedurende 14 dagen. dexamethason/levofloxacine is daarmee gemakkelijker in het gebruik dan dexamethason/tobramycine.

Tabel 4: Gebruiksgemak van dexamethason/levofloxacine vergeleken met dexamethason/tobramycine[1, 9]

	dexamethason/levofloxacine	*dexamethason/tobramycine*
Toedieningswijze	Oogdruppels, oplossing	Oogdruppels, suspensie
Toedieningsfrequentie	Iedere 6 uur 1 druppel toegediend in het conjunctivale zakje gedurende 7 dagen na de operatie. Het wordt aanbevolen om de patiënt na één week van therapie met dexamethason/levofloxacine opnieuw te evalueren om te bepalen of het nodig is om met de toediening van oogdruppels met corticosteroïden door te gaan als monotherapie.	4-6 maal per dag 1-2 druppels toegediend in het conjunctivale zakje gedurende 14 dagen na de operatie.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van dexamethason/levofloxacine versus dexamethason/tobramycine bij het voorkomen van infecties na staaroperaties is onderzocht in één gerandomiseerde, multicenter, fase-III non-inferioriteitstudie (LEADER-7). Dexamethason/levofloxacine is op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer na behandeling non-inferieur aan dexamethason/tobramycine. Endoftalmitis kwam in beide studie-armen niet voor. Er kan geen uitspraak gedaan worden over het verschil in incidentie van TASS en CMO tussen de beide behandelingen omdat deze uitkomstmaten niet zijn meegenomen in de studie. Daarbij is de follow-upduur van de studie te kort om de incidentie van CMO te kunnen beoordelen. Dexamethason/levofloxacine is op basis van het aantal interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten non-inferieur aan dexamethason/tobramycine.

Een potentieel voordeel van dexamethason/levofloxacine ten opzichte van dexamethason/tobramycine is de behandelduur van 7 versus 14 dagen. Onduidelijk is echter hoeveel patiënten na behandeling met dexamethason/levofloxacine nog doorbehandeld moeten worden met dexamethason monotherapie. Daarnaast wordt er in de Nederlandse praktijk na 7 dagen niet beoordeeld of doorbehandeling nog nodig is.

Hoewel dexamethason/tobramycine in Nederland veel wordt ingezet, is in de in 2021 herziene Nederlandse cataractrichtlijn geen plaats voor postoperatieve behandeling met een combinatiedruppel van corticosteroïd/antibioticum. Europese data suggereren ook dat postoperatieve antibioticadruppels geen extra voordeel geven naast intracameraal cefuroxim om het risico op postoperatieve endoftalmitis te verlagen[13, 3].

Op basis van de LEADER-7 studie is dexamethason/levofloxacine non-inferieur aan dexamethason/tobramycine op basis van het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer, het aantal interventiegerelateerde ongunstige effecten, en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. Er kan echter geen uitspraak gedaan worden over de cruciale uitkomstmaten endoftalmitis, TASS, en CMO. Ook is het gesuggereerde voordeel van een kortere gebruiksduur van dexamethason/levofloxacine niet valide gezien het daarop volgende gebruik van monotherapie dexamethason-oogdruppels na behandeling van het combinatiepreparaat. Er is geen plaats in de Nederlandse richtlijn voor behandeling met één van deze combinatiedruppels.

4.2 Eindconclusie

Dexamethason/levofloxacine voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Profylaxe na cataractoperatie: Geef preventief NSAID- én corticosteroïdoogdruppels na een cataractoperatie ter preventie van cystoïd macula oedeem (CMO) en ontsteking. Dien aan het einde van een cataractoperatie intracameraal cefuroxim toe ter preventie van postoperatieve endoftalmitis. Zie voor meer informatie de modules 'Ontstekingsprofylaxe bij cataract' en 'Infectieprofylaxe bij cataract' van de NOG-Richtlijn Cataract (2021) op richtlijnendatabase.nl.

5.2 Nieuw advies

Niet van toepassing.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is uitgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juni 2022 met de volgende zoektermen:
"dexamethasone AND levofloxacin AND (eye OR ocular OR ophthalmic OR cataract)"

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
LEADER-7: Bandello 2020[12]	Fase 3 gerandomiseerde, multicenter, *blinded-assessor* studie Follow-upduur van de laatste meting: 15 dagen	Gerandomiseerd: 808 (404 levofloxacine/dexamethason; 405 tobramycine + dexamethason) FAS: 788 (395 levofloxacine/dexamethasone; 393 tobramycine + dexamethason)	Patiënten die een staaroperatie hebben ondergaan	**Interventie:** - levofloxacine (5 mg/ml) + dexamethason (1 mg/ml) oogdruppels gedurende 7 dagen - gevolgd door dexamethason oogdruppels (1 mg/ml) gedurende 7 dagen **Vergelijkende behandeling:** - tobramycine (3 mg/ml) + dexamethason (1 mg/ml) oogdruppels gedurende 14 dagen	**Primaire uitkomstmaten:** - Het aantal patiënten zonder teken van ontsteking van de voorste oogkamer (som van cellen en fakkel-score = 0) na 14 dagen behandeling. **Secondaire uitkomstmaten:** - Incidentie van endoftalmitis; - Percentage patiënten zonder tekenen van ontsteking in de voorste oogkamer na 3 en 7 dagen behandeling; - Conjunctivale hyperemiescore gelijk aan 0 na 3, 7, en 14 dagen behandeling; - TOSS gelijk aan 0, na 3, 7, en 14 dagen behandeling; - Oculaire pijn- of ongemakscore gelijk aan 0 na 3, 7, en 14 dagen behandeling; - Gebruik van noodbehandeling - Significante toename (> 6 mmHg) van de IOD na 3, 7, en 14 dagen behandeling; - Incidentie van bijwerkingen; - Globale evaluatie, brandend, stekend, wazig zicht zoals beoordeeld bij elk bezoek via vier-puntsschaal;	De studie was enkelblind wegens de verschillende formuleringen van de oogdruppels: de interventie is een oplossing en de vergelijkende behandeling een suspensie.

					- Aantal installaties zoals beoordeeld via patiëntendagboek.	

FAS, full analysis set, alle patiënten die ten minste één dosis studiemedicatie hebben gebruikt; IOD, intraoculaire druk; TOSS, total ocular symptoms score

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Reden van exclusie**
Aragona 2021[17]	Editorial over de LEADER-7-studie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[1]	2021	Samenvatting van de productkenmerken dexamethason/levofloxacine
EMA/BfArM[13]	2020	National Public Assessment Report (NPAR) dexamethason/levofloxacine
Nederlands Oogheelkundig Gezelschap[2]	2021	Richtlijn Cataract
European Society of Cataract & Refractive Surgeons[3]	2013	ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions

Bijlage 5: Baseline tabel

Table 1 Demographic and baseline clinical characteristics of the patients in the full analysis set.

Characteristic	Levofloxacin + dexamethasone ($N = 395$)	Tobramycin + dexamethasone ($N = 393$)	Total ($N = 788$)
Age (years)—mean ± SD	72.12 ± 8.55	71.84 ± 8.64	71.98 ± 8.59
Age distribution—no. pts (%)			
<65	70 (17.72)	71 (18.07)	141 (17.89)
65–74	157 (39.75)	154 (39.18)	311 (39.47)
≥75	168 (42.53)	168 (42.75)	336 (42.64)
Gender—no. pts (%)			
Male	166 (42.03)	154 (39.19)	320 (40.61)
Female	229 (57.97)	239 (60.81)	468 (59.39)
Race—no. pts (%)[a]			
White	393 (99.49)	391 (99.49)	784 (99.49)
Asian	1 (0.25)	1 (0.25)	2 (0.25)
American, Indian or Alaska Native	1 (0.25)	0 (0.0)	1 (0.13)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0)	1 (0.25)	1 (0.13)
Pts with co-morbidity—no. pts (%)	338 (85.57)	321 (81.68)	659 (83.63)
Cardiac disorders			
Not ongoing	20 (5.06)	18 (4.58)	38 (4.82)
Ongoing	47 (11.90)	66 (16.79)	113 (14.34)
Vascular disorders			
Not ongoing	8 (2.03)	6 (1.53)	14 (1.78)
Ongoing	232 (58.73)	229 (58.27)	461 (58.50)
Metabolism and nutrition disorders			
Not ongoing	–	–	–
Ongoing	137 (34.68)	138 (35.11)	275 (34.90)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Not ongoing	14 (3.54)	7 (1.78)	21 (2.66)
Ongoing	42 (10.63)	42 (10.69)	84 (10.66)
Endocrine disorders			
Not ongoing	11 (2.78)	7 (1.78)	18 (2.28)
Ongoing	46 (11.65)	35 (8.91)	81 (10.28)
Slit lamp examination—no. pts (%)			
No cells in anterior chamber	395 (100.00)	393 (100.00)	788 (100.00)
Absence of aqueous flare (Tyndall effect)	395 (100.00)	393 (100.00)	788 (100.00)
Conjunctival hyperaemia—no. pts (%)			
Absence of inflammation	382 (96.71)	378 (96.18)	760 (96.45)
Mild inflammation	13 (3.29)	14 (3.56)	27 (3.43)
Moderate inflammation	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (0.13)
Intraocular pressure (mmHg)—mean ± SD			
Eye to be operated	15.16 ± 2.48	15.12 ± 2.41	15.14 ± 2.44
Eye not to be operated	14.95 ± 2.45	14.90 ± 2.35	14.93 ± 2.40
Visual acuity (decimal)—mean ± SD			
Eye to be operated	0.41 ± 0.23	0.41 ± 0.26	0.41 ± 0.25
Eye not to be operated	0.74 ± 0.26	0.72 ± 0.24	0.73 ± 0.25

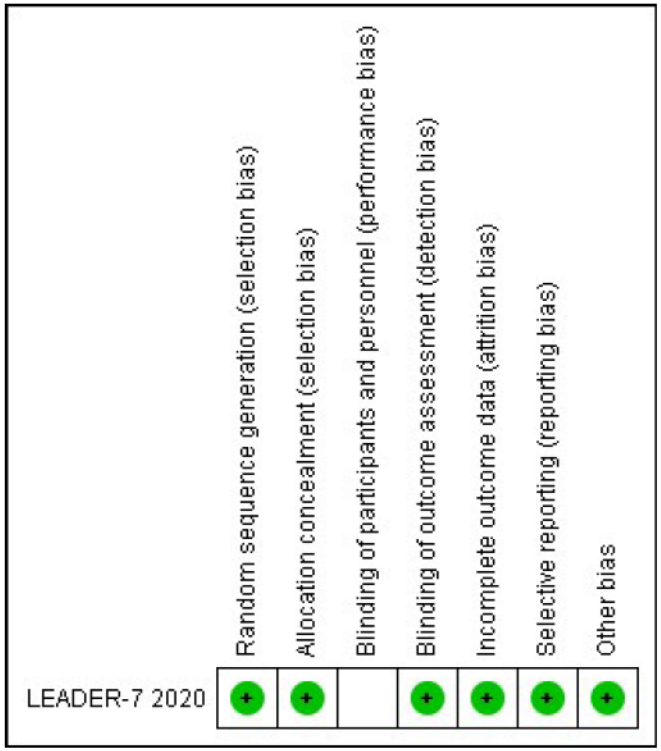
Table 1 (continued)

Characteristic	Levofloxacin + dexamethasone ($N = 395$)	Tobramycin + dexamethasone ($N = 393$)	Total ($N = 788$)
Cataract surgery/operated eye—no. pts (%)			
Right	205 (51.90)	199 (50.64)	404 (51.27)
Left	190 (48.10)	194 (49.36)	384 (48.73)
Intracameral antibiotic administered	316 (80.00)	315 (80.15)	631 (80.08)
Surgery completed without complications	395 (100.00)	393 (100.00)	788 (100.00)

[a]Race was self-reported.

SD, standaarddeviatie

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Blinding of participants and personnel: Patiënten en behandelaren waren niet geblindeerd, maar het is onwaarschijnlijk dat de resultaten over de cruciale uitkomstmaten hierdoor is beïnvloed.

Literatuur

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken Ducressa. 2021.
2. Federatie van Medisch Specialisten (2021). Cataract. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. from https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/cataract/startpagina_-_cataract.html.
3. Barry P, Cordovés L and Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. 2013.
4. Kamjoo S (2022). Endophthalmitis. American Academy of Ophthalmology. from https://eyewiki.aao.org/Endophthalmitis#Definition.
5. Garg PG (2021). Cystoid Macular Edema. American Academy of Ophthalmology. from https://eyewiki.aao.org/Cystoid_Macular_Edema.
6. Oogfonds. Nationale Rapportage Oogzorg 2018 - zicht op ogen 2018.
7. Sengupta S, Chang DF, Gandhi R, et al. Incidence and long-term outcomes of toxic anterior segment syndrome at Aravind Eye Hospital. J Cataract Refract Surg 2011; 37: 1673-8.
8. Zur D and Loewenstein A. Postsurgical Cystoid Macular Edema. Dev Ophthalmol 2017; 58: 178-90.
9. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken Tobradex. 2019.
10. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken Dexagenta-POS. 2020.
11. Zorginstituut Nederland/ GIP. Aantal uitgiftes per gebruiker naar leeftijd en geslacht voor ATC-code S01CA01 : Dexamethason met antimicrobiele middelen in 2019. from https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_03-lftgesl&geg=vs&spec=vs_gebr&item=S01CA01.
12. Bandello F, Coassin M, Di Zazzo A, et al. One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. Eye (Lond) 2020; 34: 2112-22.
13. BfArM. National public assessment report (NPAR) dexamethason/levofloxacine. 2020.
14. Friling E, Lundström M, Stenevi U, et al. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. J Cataract Refract Surg 2013; 39: 15-21.
15. Endophthalmitis Study Group and European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. J Cataract Refract Surg 2007; 33: 978-88.
16. Råen M, Sandvik GF and Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. Acta Ophthalmol 2013; 91: 118-22.
17. Aragona P, Postorino EI and Aragona E. Post-surgical management of cataract: Light and dark in the 2020s. In: (eds). Post-surgical management of cataract: Light and dark in the 2020s. United States: 2021. 31: 287-90 pagina's.