

(22)

Powikłania po iniekcjach do komory ciała szklanego – doświadczenia własne

Complications of intravitreal injections – own experience

Agnieszka Jamrozy-Witkowska, Katarzyna Kowalska, Irmina Jankowska-Lech, Barbara Terelak-Borys, Agnieszka Nowosielska, Iwona Grabska-Liberek

Z Oddziału Klinicznego Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek

Streszczenie:

Cel: autorzy przedstawiają powikłania po iniekcjach do komory ciała szklanego wykonanych w Klinice Okulistyki CMKP.

Materiał i metody: badanie retrospektywne, przeprowadzone w okresie od stycznia 2006 r. do lipca 2009 r., pacjentom podano iniekcje doszkliskowe obejmujące octan triamcynolonu (Kenalog, 4 mg), ranibizumab (Lucentis, 0,5 mg), bevacizumab (Avastin, 1,25 mg) i pegaptanib (Macugen, 0,3 mg). Do leczenia kwalifikowano osoby z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, makulopatią cukrzycową, po zakrzepie żyły siatkówki, zapaleniu błony naczyniowej, z teleangiektazjami okołodolkowymi, zespołem Irvine'a-Gassa i chorioretinopatią surowiczą.

Wyniki: wykonano 943 zastrzyki do komory ciała szklanego. Najczęstszym powikłaniem było nastrożenie spojówki w miejscu podania iniekcji, odnotowano je w 36 % przypadków. Wzrost ciśnienia ocznego powyżej 21 mmHg odnotowano w 18 oczach (5%) w grupie pacjentów otrzymujących inhibitory VEGF, natomiast w grupie pacjentów, którym wstrzykiwano Kenalog, wystąpił on w 30 oczach (23,4%). Zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka stwierdzono w 16 przypadkach (1,7%) po iniekcji bevacizumabu (5 oczu) i ranibizumabu (3 oczu). Zapalenie błony naczyniowej odcinków oka – przedniego i tylnego – wystąpiło w 8 oczach (0,8%), w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej sterylne odnotowano w 4 przypadkach (0,4%) (w 3 po podaniu bevacizumabu i w 1 po podaniu ranibizumabu), zapalenie pseudoinfekcyjne w 1 przypadku (0,1%) (po iniekcji triamcynolonu), natomiast w 3 oczach (0,3%) objawy sugerowały obecność zapalenia bakteryjnego (w 1 po iniekcji triamcynolonu i w 2 po iniekcji bevacizumabu). Zapalenie wewnątrzgałkowe po podaniu octanu triamcynolonu było wtórne do zakażenia *Staphylococcus epidermidis* i doprowadziło do znacznego spadku ostrości wzroku. Rozwój lub progresję zaćmy odnotowano w sumie u 34 osób. W grupie oczu po zastrzyku z Kenalogu rozwój i postęp zaćmy stwierdzono w obserwacji 2-letniej w 23,4% oczu (30 przypadków). W grupie osób po iniekcji inhibitorów VEGF zanotowano 2 przypadki postępu zaćmy (0,6%) i 2 przypadki zaćmy jatrogennej. Z powikłań systemowych u jednej osoby rozwinęła się niewydolność nerek jako powikłanie cukrzycy, jedna osoba z cukrzycą przeżyła udar mózgu i jedna osoba z cukrzycą zmarła z powodu zawału serca.

Wnioski: odsetek poważnych powikłań po iniekcjach doszkliskowych jest niewielki. Najczęstszym efektem ubocznym było nastrożenie spojówki w miejscu podania iniekcji. Poważne powikłanie w postaci infekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej potwierdzone pozytywnym wynikiem biopsji wystąpiło w jednym przypadku – po zastrzyku z Kenalogu. Powikłania w postaci wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego i rozwoju zaćmy wystąpiły częściej po podaniu octanu triamcynolonu.

Słowa kluczowe:

Summary:

Purpose: Authors present complications associated with intravitreal injection performed in Ophthalmic Clinic CMKP.

Material and methods: retrospective study, between January 2006 and July 2009 we performed intravitreal injections with triamcinolone acetonide (Kenalog, 4 mg), ranibizumab (Lucentis, 0.5 mg), bevacizumab (Avastin, 1.25 mg) i pegaptanib (Macugen, 0.3 mg). We treated eyes with age-related macular degeneration, diabetic macular edema, after retinal venous occlusion, with uveitis, Irvine-Gass syndrome, idiopathic juxtafoveolar teleangiectasia and central serous retinopathy.

Results: 943 eyes received intravitreal injections. The most common ocular complication was subconjunctival hemorrhage which was seen in 36% cases. Temporary elevated intraocular pressure above 21 mmHg was noticed in 18 eyes (5%) after anti-VEGF agents injections and in 30 eyes (23.4%) after Kenalog injection. Anterior uveitis developed in sixteen cases (1.7%) from the Avastin (5 eyes) and Lucentis (3 eyes) group. Anterior-posterior inflammation occurred in 8 eyes (0.8%), including four eyes (0.4%) with sterile endophthalmitis (3 following bevacizumab and 1 following ranibizumab injection), one eye (0.1%) with pseudoendophthalmitis (after triamcinolone). There were three cases of suspected endophthalmitis (2 following bevacizumab and 1 following triamcinolone injection). The infectious endophthalmitis after triamcinolone injection was culture-proven and revealed *Staphylococcus epidermidis*. Cataract formation or progression was noted in 34 eyes totally. In Kenalog group progression of cataract was seen in 23.4% of eyes (30 cases) during 2-years of follow-up and in anti-VEGF agents group – in two cases (0.6%) and 2 cases of iatrogenic cataract. Three diabetic patients suffered systemic adverse events: one patient developed renal insufficiency, one patient developed cerebrovascular accidents and one suffered a myocardial infarction resulting in death.

Conclusions: Intravitreal injections are associated with a low incidence of serious adverse events. The most common ocular complication was subconjunctival hemorrhage. There was one case of serious complication – the culture-proven infectious endophthalmitis after Kenalog injection. Cataract formation and increase of intraocular pressure were more often observed following intravitreal triamcinolone injection.

Key words:

intravitreal injection, anti-VEGF agents, triamcinolone acetate, complications.

Od początku lat 90. minionego stulecia rośnie liczba iniekcji podawanych do komory ciała szklistego (KCS). Ostatnie 10 lat można określić jako „dekadę zastrzyków doszkliskowych”. Wiąże się to przede wszystkim z wprowadzeniem do leczenia chorób siatkówki i naczyniówki nowych substancji, głównie leków z grupy inhibitorów VEGF (śródbłonkowy naczyniowy czynnik wzrostu). Należą do nich ranibizumab (Lucentis, Genetech), bevacizumab (Avastin, Genetech) i pegaptanib (Macugen, OSI-Eyetech) (1-3). Steroidy, w tym octan triamcynolonu (OT), również stosuje się w zastrzykach dogąłkowych (4).

Podawanie leków do KCS może prowadzić do powikłań związanych z działaniem ogólnym lub miejscowym danej substancji, a także z procedurą samej iniekcji.

Cel

Celem pracy jest omówienie skutków ubocznych, miejscowych i systemowych, podawania do komory ciała szklistego zastrzyków z bevacizumabem, ranibizumabem, pegaptanibem i triamcynolonem, które wykonywano w Klinice Okulistyki CMKP.

Materiał i metody

Badanie retrospektywne przeprowadzono w okresie od stycznia 2006 r. do lipca 2009 r. Podawane substancje obejmowały bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis), pegaptanib (Macugen), octan triamcynolonu (Kenalog). Do leczenia kwalifikowano oczy z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, makulopatią cukrzycową, retinopatią cukrzycową proliferacyjną, obrzękiem plamki wtórnym do zakrzepu żyły siatkówki, zapaleniem błony naczyniowej i z teleangiektazjami okołodołkowymi, zespołem Irvine'a-Gassa i chorioretinopatią surowiczą. Z analizy wyłączono iniekcje doszkliskowe z antybiotykami, SF6, powietrzem i t-PA (tkankowy aktywator plazminogenu).

Wszystkie iniekcje wykonywano w sali operacyjnej zgodnie z obowiązującymi zasadami, tj. 10% roztworem jodiny myto skórę wokół oka, zakładano sterylną folię (opcjonalnie) i rozwórkę powiekową, stosowano znieczulenie kroplowe, irygację worka spojówkowego 5% roztworem jodiny, lek do komory ciała szklistego podawano przez część płaską ciała rzęskowego, tamponadę miejsca wkłucia wykonano patyczkiem nasączonym jodyną, co zapobiega refluksowi substancji z komory ciała szklistego, zastosowano ponowną irygację roztworem jodiny, podano antybiotyk miejscowo, założono opatrunek jałowy. Wszyscy pacjenci po iniekcji otrzymywali antybiotyk w kroplach (ofloksacynę lub lewofloksacynę) w dawce 4 razy dziennie przez 5 dni. Podanie antybiotyku przed zastrzykiem było zlecane w grupie pacjentów otrzymujących ranibizumab i pegaptanib (według zaleceń lekarzy prowadzących). Jedną godzinę po iniekcji u każdego pacjenta mierzono ciśnienie wewnątrzgałkowe (c.w.).

Pacjenci, którzy otrzymali Kenalog, byli badani w 1. lub 2. dniu, w 7., 28. dniu po zastrzyku, a następnie co 2 miesiące. Po zastrzykach leków Lucentis i Macugen kontrole odbywały się w 1. lub 2. dniu po zastrzyku, a następnie co 4 tygodnie. Natomiast po iniekcjach preparatu Avastin pacjent zgłaszał się na kontrole w 1. lub 2. dniu po zastrzyku, a następnie co 4-6 tygodni. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek powikłań pacjenci z każdej grupy byli badani częściej, w zależności od stanu miejscowego oka i wysokości c.w.

Przeciwwskazaniami miejscowymi do podania leków były rozległy krwotok podsiatkówkowy lub dogąłkowy w przebiegu AMD, ostry stan zapalny oka, ciężkie zapalenie brzegów powiek. Z grupy pacjentów, którym podawano inhibitory VEGF, wykluczono osoby po przebytych w ciągu ostatnich 6 miesięcy zawałe serca lub udarze mózgu, a także kobiety ciężarne. Osoby obciążone schorzeniami naczyniowymi musiały przedstawić zgodę lekarza prowadzącego na podanie bevacizumabu.

Preparaty Kenalog i Avastin były podawane do komory ciała szklistego poza wskazaniami rejestracyjnymi, tzw. off-label. Na stosowanie ich w chorobach ocznych uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej CMKP.

Wyniki

Od stycznia 2006 r. do lipca 2009 r. wykonano 943 zastrzyki do komory ciała szklistego. Podano 154 iniekcje z triamcynolonem (4 mg) 109 osobom (128 oczu), 560 iniekcji z bevacizumabem (1.25 mg) – 167 osobom (245 oczu), 220 iniekcji z ranibizumabem (0,5 mg) – 66 osobom (108 oczu), 9 iniekcji z pegaptanibem (0,3 mg) – 4 osobom (4 oczu). W sumie 64 osoby otrzymały zastrzyki do obojga oczu. Czas obserwacji wynosił od 5 do 47 miesięcy, najdłużej obserwowano pacjentów po wstrzyknięciu Kenalogu i preparatu Avastin. Jednokrotnie podano zastrzyk 132 osobom, dwukrotnie – 71 osobom, a trzykrotnie – 54 osobom. Maksymalnie u jednego pacjenta wykonano 12 iniekcji.

Najczęstszym powikłaniem było nastrzyknięcie spojówki w miejscu podania iniekcji, odnotowano je w 36% przypadków (po 340 iniekcjach). Masywny krwotok podspojówkowy był rzadko obserwowany: po 5 zastrzykach (0,5%) – 3 po iniekcji triamcynolonu i 2 po bevacizumabie. Podczas pierwszego badania kontrolnego 30% pacjentów skarżyło się na pieczenie oka po zabiegu w dniu iniekcji.

Wzrostowi c.w. w okresie poiniekcyjnym zapobiegano, podając standardowo każdemu pacjentowi 2 tabletki Diuramidu przed zastrzykiem. Wzrost ciśnienia ocznego powyżej 21 mmHg, stwierdzany w 1. lub 2. dobie po iniekcji, odnotowano w grupie osób otrzymujących inhibitory VEGF w 25 przypadkach (18 oczu, 5%), natomiast w oczach, do których wstrzykiwano Kenalog, wystąpił w 35 przypadkach po zastrzyku (30 oczu, 23,4%). Niektóre oczy wykazywały tendencję do wzrostu c.w. po każdej iniekcji. Leczenie zachowawcze kroplami obniżającymi ciśnienie oczne pozwoliło na jego unormowanie w ciągu miesiąca u pacjentów we wszystkich grupach. Najdłuższy czas leczenia kroplami przeciwjaskrowymi wynosił 5 miesięcy – w przypadku 4 pacjentów po iniekcji triamcynolonu. Osoby te już przed iniekcją miały c.w. powyżej statystycznej granicy normy (22-24 mmHg), bez cech neuropatii jaskrowej. Poza tym w 3 przypadkach rozpoznano jaskrę otwartego kąta (2 oczu po OT i 1 oko po bevacizumabie) i wdrożono stałe leczenie kroplami obniżającymi c.w.

Zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka odnotowano 16 razy (1,7% na 943 iniekcje) – po iniekcji bevacizumabu (11 razy, 5 oczu) i ranibizumabu (5 razy, 3 oczu). Ustąpiły one po leczeniu deksametazonem w kroplach w ciągu 7-10 dni. Zapalenie błony naczyniowej odcinków oka – przedniego i tylnego – wystąpiło osiem razy (0,8% na 943 iniekcje), w tym zapalenie wnętrza gałki ocznej sterylne odnotowano w 4 przypadkach

(0,4% na 943 iniekcje) (3 przypadki po podaniu bevacizumabu i 1 przypadek po ranibizumabie), zapalenie pseudoinfekcyjne – w 1 przypadku (0,1% na 943 iniekcje) (po iniekcji triamcynolonu), natomiast w 3 oczach (0,3% na 943 iniekcje) objawy sugerowały obecność zapalenia bakteryjnego (1 przypadek po iniekcji triamcynolonu i 2 przypadki po iniekcji bevacizumabu). U jednej pacjentki zapalenie sterylne wystąpiło dwukrotnie (po każdej iniekcji bevacizumabu). Zapalenia sterylne były leczone miejscowo steroidami (deksametazonem) przez 10-14 dni. Do 3 oczu z podejrzeniem zapalenia bakteryjnego podano dwu- lub trzykrotnie antybiotyki do komory ciała szklanego (wankomycynę + ceftazydym). W 2 oczach objawy zapalne wycofały się w ciągu 7 dni, a wyniki posiewu ciała szklanego były ujemne. Natomiast w jednym przypadku (po podaniu Kenalogu) posiew z ciała szklanego wykazał obecność *Staphylococcus epidermidis*. Pomimo wykonania kolejnych iniekcji doszkliskowych z antybiotykami i kilku witrektomii ostrość wzroku spadła do poziomu światłopoczucia bez lokalizacji (wyjściowa ostrość wzroku do dali $V = 0,5$ na tablicy Snellena).

W jednym przypadku (0,1%) doszło do krwotoku do komory ciała szklanego z otworopochodnym odwarstwieniem siatkówki (po bevacizumabie u pacjenta z AMD). Osiem tygodni po ostatnim podaniu bevacizumabu w jednym oku zaobserwowano krwotoczne odwarstwienie siatkówki.

Rozwój lub progresję zaćmy odnotowano w sumie w 34 oczach. W grupie oczu po zastrzyku z Kenalogu rozwój i postęp zaćmy jądrowej i zaćmy podtorebkowej tylnej stwierdzono w obserwacji 2-letniej w 23,4% oczu (30 przypadków), z czego 10 oczu było poddane operacji usunięcia zaćmy. W grupie osób, którym podawano iniekcje z inhibitorów VEGF, zanotowano 2 przypadki postępu zaćmy (0,6%). W 2 oczach doszło do rozwoju zaćmy jatrogennej na skutek uszkodzenia igłą soczewki w trakcie zabiegu.

Z powikłań systemowych u jednej osoby, która otrzymała 2 iniekcje z triamcynolonu, rozwinęła się niewydolność nerek jako powikłanie cukrzycy, 1 osoba z cukrzycą przeżyła udar mózgu 2 miesiące po iniekcji bevacizumabu i 1 osoba z cukrzycą zmarła z powodu zawału serca 11 miesięcy po iniekcji triamcynolonu.

Omówienie

Wprowadzenie do okulistyki nowych substancji z grupy inhibitorów VEGF spowodowało, zwłaszcza w ostatnich 4-5 latach, wzrost liczby iniekcji podawanych do komory ciała szklanego. Do najczęstszych poważnych powikłań poiniekcyjnych należą: zapalenie przedniego lub/ i tylnego odcinka oka, wzrost c.w. i rozwój zaćmy. W przeprowadzonej analizie retrospektywnej przedstawiliśmy liczbę powikłań u naszych pacjentów.

Jednym z najczęstszych objawów ubocznych było nastrzyknięcie spojówki w miejscu iniekcji, odnotowano je w 36% przypadków. W pojedynczych przypadkach po 5 iniekcjach (0,5%) doszło do rozwoju krwiaka podspojówkowego, który obejmował maksymalnie 2 kwadranty spojówki gałkowej. Powikłania takie według różnych autorów występują często. Wu i wsp. zaobserwowali pojawienie się krwotoczka podspojówkowego w 838 przypadkach (19,5%) (2). Ladas i wsp. odnotowali zaczerwienie w miejscu iniekcji w 64,75% przypadków (po 1295 iniekcjach) i zwrócili uwagę, że krwiak podspojówkowy po zastrzyku czę-

ściej pojawia się u osób zażywających kwas acetylosalicylowy (5). Skargi naszych pacjentów na pieczenie oka po zabiegu w dniu iniekcji i w 1. lub 2. dobie obserwacji były prawdopodobnie związane z drażniącym działaniem jodiny na nabłonek rogówki (5).

Poziom wzrostu c.w. zależał od rodzaju podawanego leku. Po wstrzyknięciu inhibitorów VEGF przejściowy wzrost c.w. > 21 mmHg podczas pierwszego badania kontrolnego odnotowano w 25 przypadkach (18 oczu, 5%), w ciągu miesiąca ustąpił po leczeniu zachowawczym. Rosenfeld podaje skok c.w. jedną godzinę po podaniu iniekcji w ok. 30% oczu (1). Pozostali badacze odnotowali przejściowy wzrost c.w. jako rzadkie powikłanie wynoszące od 0% do 8,2% (1,5-8). Kahook i wsp. opisali 6 przypadków długo utrzymującego się podwyższonego c.w. po iniekcji bevacizumabu, z powodu którego wprowadzono krople przeciwjaskrowe, a w jednym przypadku zastosowano leczenie operacyjne (trabekulektomię z mitomycyną) (9). Jalil i wsp. sugerują, że bevacizumab może gromadzić się w kącie przesączania, blokując siateczkę beleczkowania, co jest przyczyną skoków ciśnienia (10). Prawdopodobieństwo długotrwałego wzrostu ciśnienia w oku jest wyższe u osób z wcześniej rozpoznaną jaskrą (9).

W wielu pracach podkreśla się wpływ iniekcji octanu tramcynolonu na utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia ocznego (11-14). Nasze obserwacje wskazują na niższy odsetek liczby pacjentów ze skokiem ciśnienia niż obserwacje innych badaczy – wynosił on 23,4%. Jonas i Ciardella i wsp. podają wzrost c.w. > 21 mmHg po podaniu OT w ok. 40% oczu (11,12), Chieh i wsp. – w 37% oczu (13), Martidis i wsp. – w 36% oczu (14). Wzrost c.w. dobrze reaguje na leczenie miejscowe i tylko w pojedynczych przypadkach wymagane jest przeprowadzenie zabiegu filtracyjnego (11,15). W naszym badaniu wzrost c.w. po OT udało się skutecznie obniżyć kroplami hipotensyjnymi u wszystkich pacjentów. Jonas podaje, że zwykłe ciśnienia częściej obserwowano u osób młodych, a obecność jaskry nie predysponowała do poiniekcyjnych skoków c.w. Im wyższa ilość podawanego steroidu, tym dłuższy okres utrzymywania się podwyższonego ciśnienia w oku (4). Z kolei Cunningham i wsp. analizując zwyczki c.w. opisywane przez różnych autorów, doszli do wniosku, że ich wystąpienie jest niezależne od stosowanej dawki steroidu (16).

Odczyn zapalny w przednim odcinku oka, który pojawia się po iniekcjach doszkliskowych z ranibizumabu i bevacizumabu, szybko wycofuje się po miejscowym leczeniu kroplami steroidowymi, co również odnotowaliśmy w powyżej opisywanych grupach pacjentów (1,2,5,8).

Zapalenie wnętrza gałki ocznej jest najpoważniejszym powikłaniem. Odczyn zapalny ze strony ciała szklanego nie zawsze wskazuje na to, jaki typ zapalenia rozwija się w oku po iniekcji – infekcyjny, sterylne (odpowiedź immunologiczna oka na lek lub konserwanty) czy pseudoinfekcyjny (17). U naszych pacjentów w 3 przypadkach podejrzewaliśmy bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej. Do tych oczu podano antybiotyki doszkliskowo – w 2 przypadkach z dobrym efektem terapeutycznym, natomiast jedno oko (po podaniu Kenalogu) wymagało przeprowadzenia wielokrotnych zabiegów witrektomii z końcowym złym wynikiem funkcjonalnym. Pacjenci z zapaleniem sterylnym nie zgłaszali podczas badań kontrolnych żadnych dolegliwości ocznych,

natomiast w ciele szklistym obserwowano komórki zapalne na 2+ lub 3+. Ten typ zapalenia wycofywał się po miejscowym zastosowaniu steroidów. W jednym oku rozwinęło się zapalenie pseudoinfekcyjne w postaci pseudoroposteku w komorze przedniej złożonego z cząsteczek Kenalogu. Należy przeprowadzić właściwe różnicowanie opisanych typów zapalenia, tak aby nie wprowadzić zbyt późno leczenia, a jednocześnie żeby nie zastosować zbyt szybko leczenia inwazyjnego, któremu również mogą towarzyszyć różne powikłania (18).

Zapalenie bakteryjne związane z penetracją gałki ocznej jest wynikiem przemieszczenia flory bakteryjnej powierzchni oka i przydatków do wnętrza oka. Pewne stany, tj. noszenie soczewek kontaktowych, immunosupresja, cukrzyca, infekcje górnych dróg oddechowych czy zapalenie brzegów powiek, predysponują do rozwoju zapalenia wnętrza oka. Bakterie hodowane z biopsji ciała szklistego są genetycznie identyczne jak te, które są izolowane ze spojówki, powiek i nosa (19). Dlatego tak ważne jest sterylne podawanie leku. Jednakże niektórzy autorzy dokumentują taką samą liczbę zapaleń wnętrza gałki ocznej po zastrzykach wykonywanych w warunkach ambulatoryjnych jak po procedurze wykonywanej w sali operacyjnej (5,20,21).

Odsetek zapaleń infekcyjnych po iniekcjach z inhibitorów VEGF jest niski i wynosi: w badaniu VISION – 1,3% (12/ 7545 iniekcje pegaptanibu), MARINA – 0,05% (5/ 10443 iniekcji ranibizumabu), PIER – 0% (185 iniekcji ranibizumabu), PACORES – 0,16% (7/ 4303 iniekcje bevacizumabu) (1-3,8). W innych pracach Fintak i wsp. zaobserwowali zapalenia w 0,02% przypadków (4/ 26905 iniekcji bevacizumabu i ranibizumabu), Pili i wsp. – 0,03% (3/ 10254 iniekcji bevaciz-, ranibizumabu, pegaptanibu), Diago i wsp. – 0,08% (3/ 3875 iniekcji bevaciz-, ranibizumabu, pegaptanibu), Mason i wsp. – 0,02% (1/ 5233 iniekcji bevacizumabu), Fung i wsp. – 0,01% (1/ 7113 iniekcji bevacizumabu) (7,20-23). W naszym badaniu odnotowaliśmy 2 przypadki podejrzane o wystąpienie endoftalmitu infekcyjnego (0,2%) po wstrzyknięciu bevacizumabu.

Jager i wsp. przeanalizowali piśmiennictwo dostępne w bazie medycznej PubMed i doszli do wniosku, że odsetek wszystkich typów zapaleń wnętrza gałki ocznej po iniekcjach steroidów jest mniejszy niż po lekach przeciwwirusowych, ale jest większy w porównaniu do np. iniekcji gazów czy inhibitorów VEGF (17). Wynosi on 1,4%, w tym odsetek zapaleń bakteryjnych (po wykluczeniu sterylnych) stanowi 0,6% (17). W naszym badaniu odnotowaliśmy jeden taki przypadek na 154 iniekcje Kenalogu (1,8%). Wyższy odsetek posteroïdowych endoftalmi-tów może się wiązać z wytworzeniem lokalnej immunosupresji we wnętrzu oka (19).

Zapalenia sterylne, określane również jako zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka, po lekach blokujących VEGF i steroidach pojawiają się dosyć często. Są one odpowiedzią immunologiczną tkanek oka na podany lek lub konserwanty. Ladas i wsp. (5) odnotowali taki typ zapalenia w 0,4% przypadków (po bevaciz-, ranibizumabie), Wu i wsp. (2) – w 0,09% (po bevacizumabie), Jonas i wsp. (24) – 0,04% (po bevacizumabie), Roth i wsp. (18) – 0,6% (po OT), a w badaniu MARINA – 0,06% (po ranibizumabie) (1). Powyżej przytoczony odsetek zapaleń nie odbiega od naszych wyników – 0,4%.

Większość autorów stwierdza nieznaczny wpływ inhibitorów VEGF na progresję zaćmy. Fung i wsp. w pracy, której

celem było przedstawienie powikłań po podaniu preparatu Avastin, zebranych w ankiecie internetowej z udziałem lekarzy z 12 krajów, donoszą o jednym przypadku rozwoju zaćmy (0,01%) (7). Zaćmy jątrogenne zdarzają się w 0-0,7% oczu (1,3,5,7). U naszych pacjentów postęp zaćmy po podaży inhibitorów VEGF odnotowano w 2 przypadkach (0,6%), a zaćmę jątrogenną również w 2 oczach (0,6%). Iniekcje steroidów mogą mieć większy wpływ na rozwój i progresję zaćmy. Jonas i wsp. donoszą, że po doszkliskowym zastosowaniu wyższych dawek octanu triamcynolonu (20 mg) usunięto zaćmę w 13,9% przypadków, a podanie doszkliskowe wyższych dawek OT u osób starszych prowadzi do rozwoju zaćmy w 15-20% oczu w ciągu jednego roku od iniekcji (25). Gillies podaje, że w 54% oczu wykonano zabieg usunięcia zaćmy indukowanej triamcynolonem (15). Z naszych obserwacji wynika, że posteroïdowy rozwój zaćmy jest częstym powikłaniem i wynosi 23,4% w ciągu 2 lat, z czego 33,3% oczu wymagało przeprowadzenia zabiegu operacyjnego.

Pozostałe powikłania, tj. odwarstwienie siatkówki i krwotok do komory ciała szklistego, występują rzadko i wynoszą od 0% do 0,6% (1-3,5,7,24).

Poważne powikłania systemowe w naszym badaniu wystąpiły u 3 osób chorujących na cukrzycę. W dużych badaniach nad inhibitorami VEGF rzadko dokumentowano powikłania w postaci zawału serca, incydenty mózgowo-naczyniowe, tętniak, wzrost ciśnienia tętniczego, zakrzepicę (1-3,7), częstość ich występowania nie była większa niż w grupie *placebo*.

Wnioski

Wielokrotne iniekcje z bevacizumabu, ranibizumabu, octanu triamcynolonu i pegaptanibu są bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęstsze powikłanie stanowią: zaczerwienienie w miejscu zastrzyku, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także rozwój i progresja zaćmy. Dwa ostatnie powikłania występują częściej po zastrzyku z preparatem Kenalog. Poważne powikłania w postaci infekcyjnego zapalenia wnętrza gałki ocznej są rzadkie, ale mogą doprowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku.

Fragmety pracy zostały przedstawione na XXIX
Symposiumie Retinologicznym (Gdańsk, 16-18.04.2009).

Piśmiennictwo:

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. MARINA study group: *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2006, 355, 1419-1431.
- Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al.: *Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, 246, 81-87.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR: *VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004, 35, 2805-2816.
- Jonas JB: *Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm*. Ophthalmic Res 2006, 38, 218-245.
- Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I: *Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2000 injections*. Retina 2009, 29, 313-318.

6. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG et al.: *Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema. Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up.* Ophthalmology 2007, 114, 743-750.
7. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: *The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide.* Br J Ophthalmol 2006, 90, 1344-1349.
8. Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al.: *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1.* Am J Ophthalmol 2008, 145, 239-248.
9. Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, Ammar DA, Maycotte MA, Mandava N: *Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections.* Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2009, 40, 293-295.
10. Jalil A, Fenerty C, Charles S: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an reported complication.* Eye 2007, 21, 1541.
11. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampeter BA: *Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection.* Ophthalmology 2005, 112, 593-598.
12. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W et al.: *Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study.* Br J Ophthalmol 2004, 88, 1131-1136.
13. Chieh JJ, Roth DB, Liu M, Belmont J, Nelson M, Regillo C, Martidis A: *Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema.* Retina 2005, 25, 828-834.
14. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al.: *Intravitreal triamcinolone for refractory macular edema.* Ophthalmology 2000, 109, 920-927.
15. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM et al.: *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two year results of a double-masked, placebo-controlled randomized clinical trial.* Ophthalmology 2006, 113, 1533-1538.
16. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S: *Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present and the future.* Surv Ophthalmol 2008, 53, 139-149.
17. Jager RD, Aiello P, Patel SC, Cunningham ET: *Risks of intravitreal injection: a comprehensive review.* Retina 2004, 24, 676-698.
18. Roth DB, Chieh J, Spirm MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA: *Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection.* Arch Ophthalmol 2003, 121, 1279-1282.
19. Ta CN: *Minimizing risk of endophthalmitis following intravitreal injections.* Retina 2004, 24, 699-705.
20. Diago T, McCannel CA, Bakri SJ, Pulido JS, Edwards AO, Pach JM: *Infectious endophthalmitis after intravitreal injection of antiangiogenic agents.* Retina 2009, 29, 601-605.
21. Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, Klancnik J, Cooney M: *Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injection in an office setting.* Am J Ophthalmol 2008, 145, 879-882.
22. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, Hollands H, Sharma S: *Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab.* Retina 2008, 28, 1395-1399.
23. Mason JO 3rd, White MF, Feist RM, Thomley ML, Albert MA, Persaud TO, Yunker JJ, Vail RS: *Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection.* Retina 2008, 28, 564-567.
24. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F: *Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab.* Eye 2008, 22, 590-591.
25. Jonas JB, Degenring RF, Vossmerbaeumer U, Kampeter BA: *Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide.* Eur J Ophthalmol 2005, 15, 462-464.
26. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J et al.: *Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract.* Ophthalmology 2005, 112, 139-143.

Praca wpłynęła do Redakcji 05.10.2010 r. (1252)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Agnieszka Jamroz-Witkowska
Klinika Okulistyki CMKP, SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa
e-mail: ajamrozypoczta.fm

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA
i czasopisma KONTAKTOLOGIA
i OPTYKA OKULISTYCZNA**

e-mail: ored@okulistyka.com.pl