

deomed®

Deomed Yayıncılık

Holz / Spaide

**Medikal Retina / Patogenez, Tanı ve Tedavi Güncellemeleri**

Türkçe Editörü / Gülpekk Müftüođlu

Çeviri / İrem Hamamcıoğlu

27 Yazar Katılımyla

16.5 x 24 cm, XII + 228 Sayfa

55 Şekil, 13 Tablo

ISBN 978-975-8882-25-0

Türkçe birinci baskı © Deomed, 2011.

www.deomed.com

# İntravitreal Enjeksiyonlar: Teknikler ve Sekeller

## Temel Mesajlar

- Eksüdatif senil maküla dejeneresansı tedavisinde yeni stratejilerin ortaya çıkmasıyla, intravitreal enjeksiyonların sayısı son yıllarda oldukça artmıştır. Bu yöntem büyük olasılıkla kısa bir süre içerisinde oftalmolojide en sık uygulanan yöntem haline gelecektir.
- İntraoküler enjeksiyonlar sonrası meydana gelen ciddi oküler olumsuz etkiler ender olmasına karşın, intraoküler girişimlerde belli standartlar izlenmediği takdirde bu oran yükselebilir. Son yıllarda intravitreal enjeksiyon tekniklerine ilişkin birkaç kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuzlara tam olarak uyulması önerilmektedir.
- İntravitreal enjeksiyonların en sık komplikasyonu endoftalmidir. Bu durum genellikle enjeksiyon sırasında veya hemen sonrasında oluşan bakteriyel kontaminasyon sonucu gelişir ve enjeksiyonların %0.1'inde, tekrarlayan enjeksiyon yapılan hastaların ise %1'inde meydana gelir.
- Anti-VEGF tedavisi sonrası glokom veya katarakt gelişimi tipik değildir.
- Mevcut çalışmalara ve verilere dayanarak, kullanılmakta olan anti-VEGF ilaçların risk profillerinde büyük farklılıklar bulunmadığı söylenebilir.
- Triamsinolon kullanımı sonucu glokom gelişimi (%40) ve glokom cerrahisi gereksinimi (%1), anti-VEGF ajanlardan daha fazladır. Ayrıca tedavinin ilk yılında hastaların %40'ında daha hızlı katarakt gelişimi söz konusudur.

## 5 / İntravitreal Enjeksiyonlar: Teknikler ve Sekeller

### 5.1 / Giriş

Senil maküla dejeneresansı (SMD) tedavisinde yeni ilaçların ortaya çıkması, oftalmoloji uygulamalarında belirgin değişikliklere yol açmıştır. Birkaç yıl öncesine kadar, intravitreal enjeksiyonlar, sadece birkaç ender hastalık için kullanılmaktaydı (örn. endoftalmi, viral retinit). Kısa bir süre içerisinde, yapılan enjeksiyon sayısı hızla artmıştır ve şu anda Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki üçüncü basamak merkezlerde, katarakt cerrahisinden sonra en sık uygulanan tedavi haline gelmiştir. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) benzeri etkileri olan intravitreal enjeksiyonların, yakın bir zamanda dünya çapında en sık uygulanan intraoküler işlem haline gelmesi olasıdır. İntraoküler enjeksiyonlarda, belli bir ilaçla, minimum sistemik etki ile yüksek oküler konsantrasyonlar elde edebilmektedir.

Bu büyük ve hızlı değişim, oftalmoloji birimleri için ciddi bir zorluk teşkil etmektedir; intraoküler enjeksiyonlar, tekrar uygulanan enjeksiyonlar ve takip muayenelerinin oluşturduğu gittikçe büyüyen iş yükü, hastaların güvenliğini tehlikeye atmadan, günlük rutine oturtulmalıdır. Dolayısıyla, tüm enjeksiyonlar sırasında, gereksiz ve masraflı muayeneler ve güvenlik ölçütlerinden kaçınılırken, hayati öneme sahip güvenlik standartları mutlaka korunmalıdır. Tedavi uygulanabilen hasta sayısını arttırmak için, tedavi birimi içerisinde, her hastanın oluşturduğu iş yükü en aza indirgenmelidir; dolayısıyla giderek daha fazla sayıda ameliyat öncesi ve sonrası muayene, enjeksiyonların yapıldığı merkezlerin dışına kayacaktır. Kısa bir süre içerisinde, şu anda intraoküler enjeksiyon yapma-

yan oftalmologlar ve optometristler, intravitreal enjeksiyonlar uygulanmış çok sayıda hastayla karşılaşacaklardır. Bu bölümde intravitreal enjeksiyonlarla ilgili teknikler, komplikasyonlar ve kılavuzlar gözden geçirilmektedir. İntravitreal ilaçların uygulamasındaki kaymalar dolayısıyla, bu bölüm anti-VEGF maddeler ve triamcinolon üzerinde yoğunlaşmaktadır.

### 5.2 / İntravitreal Enjeksiyonların Komplikasyonları

Doğru bir teknikle, intravitreal ilaç enjeksiyonu, ciddi komplikasyon gelişme oranı düşük olan basit bir cerrahi işlemdir (Tablo 5.1). Ancak ilk yayınlanan çok merkezli çalışma, intraoküler cerrahinin temel standartlarının uygulanmaması durumunda, girişim sonucu gelişen komplikasyon oranının hızla kabul edilemez değerlere tırandığını ortaya koymuştur. VISION çalışmasının ilk evrelerinde, bakteriyel endoftalmi oranları, rutin katarakt cerrahisinden sonra görülenlerden 4 kat daha fazlaydı.<sup>8,14</sup> Hastaların %19'unda ciddi olumsuz etkiler oluşmakla beraber (892 hastadan 169'unda), plasebo tedavisi alanların da %15'inde ciddi olumsuz etkiler gözlenmiştir (289 hastadan 45'inde).<sup>8</sup> Bu sayılar, intravitreal enjeksiyonların birer intraoküler cerrahi olarak değerlendirilmesi ve tüm intraoküler işlemlerde uygulanan standartlara (örn. operasyon alanının asepti koşullarına uygun olması ve işlem boyunca steril bir teknik kullanılması) uygun olarak yürütülmesi gerekliliğini vurgulamıştır. Azami dikkate karşın, intravitreal enjeksiyonlarla ilişkili komplikasyonlar tam olarak engellenememektedir; bununla beraber, yeni büyük prospektif çalışmaların da gösterdiği gibi, zamanında ve doğru müdahale edilmesi durumunda, komplikasyon gelişen bu olguların sadece çok az bir kısmında, görme keskinliğinde kalıcı bozulma gelişmekte veya tedavinin sona erdirilmesi gerekmektedir.<sup>4,8,14,29</sup>

**Tablo 5.1.** İntravitreal enjeksiyonların komplikasyonları.

Komplikasyon	Perioperatif	Erken (<7 gün)	Geç (>7 gün)	İnsidans	Enjekte edilen maddeyle ilişkili
Konjunktival kanama	X	X		~20–40%	—
Konjunktival nedbe			X		
Punktat keratit	X	X		~30%	—
Ağrı	X	X		~30%	
Travmatik katarakt	X	X	X	<1%	—
Katarakt gelişimi			X	İlk yılda: ~15% ~40% (triamsinolon)	X
Santral retina arteri tıkanıklığı	X	X		<1%	—
Vitreus reflüsü	X	X		~20%	—
Vitreus kanaması	X	X	X	<1%	—
Vitreusta yüzen cisimler	X	X	X	~30%	X
Intraoküler enflamasyon	X	X		~20%	X
Üveit/psödoendofalmi		X		~1%	X
Endofalmi		X	X	Her enjeksiyon için ~%0.15. Tekrarlayan enjeksiyonlar yapılan hastalar için ~%1	X
Retina dekolmanı		X	X	<1%	—
Oküler hipertansiyon	X	X	X	Triamsinolon ~40%	X

### 5.2.1 / Metodoloji

Bu bölümde, intraoküler enjeksiyonların komplikasyonları gözden geçirilmiştir. Metodolojik yaklaşım birkaç sorun ortaya koymuştur:

1. Anti-VEGF ajanların intravitreal enjeksiyonu ile oluşan en ciddi yan etkilerin (örn. endofalmi, retina dekolmanı, glokom, katarakt) görülme sıklığı oldukça düşüktür ve tekrarlayan enjeksiyonlar, uygulanan hastaların %1-2'sinde görülür. Sadece çok sayıda hasta üzerinde yapılan randomize prospektif çalışmalar, incelenen ilacın ve uygulanan tedavi protokolünün gerçek komplikasyon oranını yansıtabilir. Pegap-

tanib ve ranibizumab için böyle çalışmalar yayınlanmıştır (Tablo 5.2).<sup>4,8,14,29</sup>

2. En sık kullanılan diğer iki ilaç, bevacizumab ve triamsinolon için bu tip çalışmalar yapılmamıştır ve yakın gelecekte bu durum değişecektir.
3. Enjeksiyonla ilişkili görmeyi tehdit eden komplikasyonlar, intraoküler enflamasyon, katarakt gelişimi ve göz içi basınç artışıdır (IOP). Muayene yöntemleri, zamanlamalar, bu komplikasyonların tanımları, çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir.



4. İntravitreal enjeksiyon işlemleri için farklı protokoller kullanılmıştır. Farklı enjeksiyon teknikleri (örn. subkonjunktival anestezi, perioperatif ilaç tedavisi vb.), komplikasyon oranını anlamlı seviyede etkileyebilir.

### 5.2.2 / Perioperatif Komplikeasyonlar

İntravitreal enjeksiyonlardan sonra görülen komplikeasyonlar, perioperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif olarak sınıflandırılabilir (Tablo 5.1). Buna ek olarak, intraoküler enjeksiyon işleminin kendisinden kaynaklanan komplikeasyonlar, enjekte edilen maddenin olası biyolojik yan etkilerinden ayırt edilmelidir.

#### 5.2.2.1 / Konjunktival Kanama

Konjunktival kanama, enjeksiyon sırasında meydana gelen travma ile ilişkilidir (örn. forseps veya iğne yaralanmaları). Subkonjunktival anestezi kullanıldığında, iki enjeksiyon yapılması gerekliliğinin bu komplikeasyonun görülme sıklığını arttırdığı açıktır. Bir seride, intravitreal enjeksiyon sırasında topikal anestezi uygulanan hastaların %18'inde subkonjunktival kanama görülmesine karşılık, subkonjunktival anestezi yapılan hastaların %40'ında bu komplikeasyon gelişmiştir.<sup>23</sup> Bununla beraber, topikal anestezi ile bile hastaların %37'sinde kanama görülebilir.<sup>7</sup>

Olguların büyük çoğunluğunda konjunktival kanamalar sağlık açısından zararlı olmaktan çok kozmetik olarak rahatsız edicidir. 7-14 gün içerisinde kendiliğinden geriler ve herhangi bir tedavi gerektirmez. Çok ender olarak, cerrahi girişim gerektirecek ön segment sorunları oluşturacak kadar ilerleyebilir. Anti-koagülan tedavi alan hastalarda (örn. warfarin), ciddi konjunktival kanama riski artmıştır.<sup>15</sup> Olguların çoğunda herhangi bir sorun

oluşturmamasına karşın, konjunktival kanama çoğu zaman hasta açısından ciddi bir yan etki gibi algılanır. Özellikle kısa dönem takip muayenesi planlanmayan poliklinik şartlarında, hastalar bu lezyonların görünüşleri ve doğal seyri hakkında bilgilendirilmelidirler. Bunların insidansını azaltmaya yönelik stratejiler arasında subkonjunktival anestezi yerine topikal anestezi kullanımı ve konjunktivanın manipülasyonu sırasında forseps yerine pamuklu çubuk kullanılması sayılabilir.

#### 5.2.2.2 / Konjunktival Nedbe Dokusu Oluşumu

Özellikle subkonjunktival anestezi kullanımı ile uygulanan tekrarlayan enjeksiyonlar, konjunktival nedbe dokusu oluşumuna yol açmaktadır. Tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar sonrasında belirgin konjunktival nedbe dokusu oluşumu, şu ana kadar büyük çalışmalarda bildirilmemiştir. Bununla beraber, tekrarlayan enjeksiyonların gerekli olduğu durumlarda, enjeksiyon yerinin kaydedilmesi ve mümkünse aynı yerin tekrar kullanılmaması önerilmektedir.

#### 5.2.2.3 / Ağrı

Ağrı, anesteziyle, iğnenin konjunktiva ve skleradan geçişiyle ve enjeksiyon sonrası IOP artışı ile ilişkili olabilir. Subkonjunktival anestezi kullanıldığında, hastalar subkonjunktival enjeksiyonda daha fazla acı, iğnenin arka segmente geçişinde ise daha az acı hissetmektedirler. VISION çalışmasında, kontrol hastalarının %28'ine karşılık (subkonjunktival anestezi ve plasebo enjeksiyonu), %34 hasta ağrı duyduğunu belirtmiştir (subkonjunktival anestezi ve intravitreal enjeksiyon).<sup>8</sup> Topikal anestezi kullanımı ile, subkonjunktival enjeksiyonun oluşturduğu ağrı engellenebilirken, intravitreal enjeksiyon sırasında daha fazla acı

hissedilmiştir.<sup>22</sup> Genelde hastaların ağrı ve rahatsızlığa ilişkin beklentileri, gerçekte hissettiklerinden çok daha fazladır.<sup>30</sup>

#### 5.2.2.4 / Punktat Keratit ve Kornea Ödemi

Punktat keratit VISION çalışmasındaki hastaların %32'sinde, kontrollerin ise %27'sinde gözlenmiştir.<sup>8</sup> Diğer çalışmalarda ise böyle bir komplikasyon bildirilmemiştir. Bu durumun ortaya çıkışına ilişkin en olası açıklama, göz yüzeyine uygulanan anestezi ve korneal anestezi sonrasında göz kırpmaya refleksinin azalması, kornea yüzeyinin antiseptik solüsyon ile yıkanması, enjeksiyon sırasında korneanın uzun süre açık kalması ve enjeksiyon sonrası göz yüzeyinde oluşan düzensizlikler gibi sebeplerin bir araya gelmesidir.

Bu faktörlerin bir araya gelmesi ve IOP'deki geçici artış, kornea ödemi neden olur; VISION çalışmasındaki hastaların %9'unda bu durum gözlenmiştir.<sup>8</sup> Bununla beraber, kornea yüzeyinin veya kornea endotelinin, enjekte edilen maddenin doğrudan toksik etkisinden etkilenebildiklerine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Kornea epitelinin zarar görmesini engellemek amacıyla, topikal anestezi sonrasında, gözün açık kalma süresi en aza indirgenmelidir. Alternatif olarak, işlem sonrasında göz kayganlaştırıcıları (oküler lubrikanlar) da kullanılabilir.

#### 5.2.2.5 / Vitreus Reflüsü

0.1 ml sıvının intravitreal enjeksiyonu, 45 mmHg IOP artışına sebep olmaktadır.<sup>3</sup> İğnenin geri çekilmesi sırasında, vitreus, sıvılaşmış vitreus veya sıvı, iğnenin oluşturduğu yolu izleyerek arka kamarayı terk ederek, subkonjunktival alana veya transkonjunktival olarak göz yüzeyine ulaşabilir. Bu olay, enjeksiyonların %20'sinde gözlenmektedir.<sup>3</sup> Vitreus prolapsusu iki soruna yol açabilir:

1. Enjekte edilen ilacın büyük bir kısmı dışarı çıkabilir.
2. "Vitreus tıkaç" bakterilerin göz yüzeyinden içeri girmesi için bir giriş noktası oluşturabilir ve postoperatif endoftalmi riskini anlamlı oranda artırabilir.<sup>5</sup>

Vitreus reflüsünün sıklığı, iğneye, enjekte edilen hacme, IOP'de meydana gelen artışa ve kullanılan enjeksiyon tekniğine bağlıdır. Vitreus reflüsü, keskin ince iğneler kullanılarak (örn. 27, 30 veya 31 gauge) ve/ya konjunktivayı enjeksiyon alanının üstüne doğru çekilmesi ve enjeksiyon iğnesinin skleraya, hafif bir açıyla, kısa bir skleral tünel oluşturacak şekilde batırılmasıyla önenebilir.

#### 5.2.2.6 / Travmatik Katarakt

Enjeksiyon yapan cerrahların doğru enjeksiyon teknikleri konusunda eğitilmeleriyle, travmatik katarakt oranı çok düşük olmalıdır. Ancak hastanın başını aniden hareket ettirmesi veya iğne ucunun yanlışlıkla lense doğru hareket ettirilmesi hiçbir zaman tam olarak engellenemez, hatta intralenticüler enjeksiyonlar bile bildirilmiştir.<sup>19</sup>

VISION çalışmasında, travmatik katarakt oranı %0.07 olarak bildirilmiştir (892 hastadan 5'i).<sup>8</sup> Doğru enjeksiyon tekniğinin önemi, 5 lens hasarının ikisinin aynı gün içerisinde aynı merkezde gerçekleştiği söylenerek vurgulanabilir.<sup>8</sup> MARINA çalışmasında lens hasarı oranı %0.2'dir (477'de 1).<sup>27</sup> ANCHOR çalışmasında, tekrarlayan enjeksiyonlar yapılan 277 hastada, ilk yıl içerisinde hiç lens hasarı bildirilmemiştir.<sup>4</sup>

#### 5.2.2.7 / Katarakt Gelişimi

Herhangi bir göz içi girişiminin zaman içerisinde katarakt oluşumunda artışa yol açması olasıdır. Bu komplikasyonun analizi birkaç nedenden dolayı zordur: