

הזרקות לחלל הזגוגית - פעולה קטנה לעין, קפיצה גדולה לרפואת העיניים

תקציר:

הזרקות תוך עיניות הן הפעולה הטיפולית השכיחה ביותר כיום ברפואת עיניים. באמצעות הזרקת תוך עינית ניתן להכניס לעין תרופות בעלות יעילות גבוהה בטיפול במגוון רחב של מחלות רשתית. הפעולה קצרה ופשוטה, בעלת פרופיל בטיחות מקומי ומערכתי מצוין, ומאפשרת שיפור ושימור של חדות ראייה במספר רב של מטופלים. הזרקות אלה נכנסו לשימוש שגרתי ברפואת עיניים רק לפני מעט יותר מעשור, אך הביאו למהפכה של ממש בזכות יעילותן הגבוהה וכיום הן חלק בלתי נפרד מהטיפול במחלות עיניים. בסקירה זו נדון בהתפתחות הטיפול בהזרקות תוך עיניות, נתאר את התרופות המוזרקות, את טכניקת ההזרקה וסיבוכיה האפשריים, וכן את פרוטוקולי הטיפול המקובלים כיום.

אלעד מויסייב¹
ענת לבנשטיין²

¹מחלקת עיניים, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא
²מחלקת עיניים, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

מילות מפתח: הזרקה לחלל הזגוגית; הזרקת תוך עינית; אבסטיין; לוסנטיס; איליאה, תרופות נוגדות VEGF.
:KEY WORDS Intravitreal injection; Avastin; Lucentis; Eylea; Anti-VEGF agents

הקדמה

הזרקות תוך עיניות של תרופות לחלל הזגוגית הפכו זה מכבר לפעולה הטיפולית השכיחה ביותר ברפואת עיניים, בישראל ובעולם. פעולה פשוטה וקצרה זו אחראית למהפכה של ממש בתחום רפואת העיניים, שהחלה לפני כעשור וכעת נמצאת בעיצומה. מטופלים רבים עוברים הזרקות תוך עיניות באופן שגרתי, ורופאים מכל התחומים מטפלים במטופלים כאלה ועשויים להישאל על הזרקות תוך עיניות. מטרת סקירה זו היא לשפוך אור על פעולה נפוצה זו, כולל סוגי התרופות המוזרקות, הוריות, משטרי הטיפול והשפעות לוואי אפשריות.

התפתחות הטיפולים במחלות רשתית

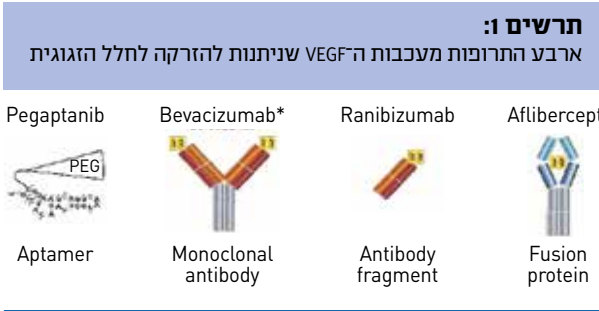
מחלות הרשתית השכיחות ביותר הן ניוון מקולרי על רקע גיל (נמ"ג¹, או Age Related Macular Degeneration, AMD), בצקת מקולרית משנית לרטינופתיה שמסוכרת (במר"ס²) (Diabetic Macular Edema, DME) וחסימות בוורידי הרשתית (retinal vein occlusions). נמ"ג הוא הגורם המוביל במדינות המערב לעיוורון באוכלוסייה המבוגרת מעל גיל 50 שנים ופוגע בכ-13% מהאנשים מעל גיל 65 שנים [2,1]. במר"ס היא הסיבה השכיחה לאובדן ראייה באוכלוסייה בגיל העבודה, ויכולה לקרות בכל שלב בחולי סוכרת ולא דווקא במצב מתקדם [4,3]. חסימות בוורידי הרשתית הן הגורם השלישי בשכיחותו לאובדן ראייה עקב מחלת רשתית, ואף הן משפיעות על מטופלים רבים [5].

בשנות השמונים של המאה הקודמת פורסמו לראשונה מחקרים מבוקרים רב מרכזיים שנקבעו בהם הטיפולים המיטביים למחלות הרשתית הנפוצות ביותר. הטיפול שהוצע לחולים באותן שנים היה טיפול בלייזר. מחקר ה-Branched Vein Occlusion Study (BVOS) העלה שטיפול בלייזר מביא לשיפור בבצקת המקולרית ובחדות הראייה של מטופלים עם חסימות בוורידי הרשתית [6]; מחקר ה-Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) העלה שטיפול בלייזר מביא לשיפור בבצקת המקולרית ובחדות הראייה וגם מונה באופן משמעותי סיבוכים הקשורים בירידה בראייה בחולי סוכרת [7]; ומחקר ה-Macular Photocoagulation Study (MPS) העלה שטיפול בלייזר מפחית משמעותית את הסיכון לאובדן ראייה קשה בחולים עם נמ"ג תפליטי ("רטוב") [8]. בהמשך הוחלף הטיפול בלייזר בנמ"ג בטיפול פוטודינמי (photodynamic therapy) [9]. בשנים הראשונות של העשור הקודם החלו מחקרים קליניים בתרופות שמוזרקות לחלל הזגוגית. התוצאות היו משמעותיות מאוד, והראו באופן עקבי שיפור משמעותי גדול יותר בחדות הראייה בהשוואה לטיפולים הקודמים שהיו מוצעים לחולים. לדוגמה, מחקרי ה-MARINA וה-ANCHOR היו הראשונים שהראו כי הזרקות לוסנטיס חודשיות במטופלים עם נמ"ג הביאו לשיפור ניכר בראייה לאורך זמן [10,11], ומחקרי ה-RESTORE וה-RESOLVE הראו כי טיפול זה הביא לשיפור משמעותי בראייה במטופלים עם נמ"ג ובאופן מובהק יותר מטיפול בלייזר [12,13]. יעילותן הרבה של ההזרקות התוך-עיניות, פשטות ביצוע הפעולה ופרופיל הבטיחות המצוין שלהן, הביאו לכך שתוך שנים ספורות הפכו לפעולה הטיפולית הנפוצה ביותר המבוצעת ברפואת עיניים כיום [14]. הזרקות אלה הן כיום הטיפול הראשוני והיעקרי בנמ"ג, בבצקת מקולרית משנית לרטינופתיה שמסוכרת וחסימות ורידים, אך גם במגוון רחב של מחלות רשתית נוספות.

¹נמ"ג - ניוון מקולרי על רקע גיל (AMD)

²במר"ס - בצקת מקולרית משנית לרטינופתיה שמסוכרת (DME)

התרופות המוזרקות



רובן הגדול של ההזרקות התוך עיניות הן של תרופות המעכבות VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). ציטוקין זה זוהה כגורם מפתח בעל חשיבות רבה במסלולי הפתופיזיולוגיים של מחלות רשתית רבות, ובהן נמ"ג, רטינופתיה שמסוכרת ובצקת מקולרית על רקע חסימות בוורידי הרשתית. השפעתו העיקרי היא דלף מכלי דם קיימים ועידוד יצירת כלי דם חדשים (ניארוסקולריזציה). התרופה הראשונה מקבוצה זו הייתה מקוגן (Pegaptanib Sodium, Macugen, Pfizer), שאושרה לטיפול בנמ"ג [15]. תרופה זו עיכבה רק אחת מהתצורות של VEGF-A isoform (VEGF-165), וכיוון שכך יעילותה לא הייתה מיטבית וכיום לא נעשה בה עוד שימוש. כיום נמצאות בטיפול קליני שלוש תרופות מעכבות VEGF: אבסטין (Bevacizumab, Avastin, Genentech), נוגדן מואנש (humanized) המכוון נגד כל תצורות VEGF-A, לוסנטיס (Ranibizumab, Lucentis, Genentech), שהוא רכיב Fab של נוגדן (ללא רכיב Fc) המכוון גם כן נגד כל תצורות VEGF-A ומיוצר באופן רקומביננטי, ואיליאה (Aflibercept, Eylea, Regeneron Pharmaceuticals) שהוא אפטמר המכוון נגד VEGF-A ו-VEGF-B אך גם VEGF-B ו-Placental Growth Factor (תרשים 1). התרופה שנמצאת בטיפול הנרחב ביותר היא האבסטין, שהיא למעשה תרופה שמאושרת לטיפול בממאיריות של מערכת העיכול ולא למחלות רשתית. השימוש בה הוא off-label, ונובע בעיקר משיקולים כלכליים שכן עלותה זולה בהרבה משל האחרות [16].

מהמטופל לעצום את העין בזמן ההזרקה. ניתן גם להשתמש בכיסוי סטרילי שמודבק על העפעפיים ומכסה את הריסים. לפני ההזרקה מבוצע חיטוי של שטח פני העין באמצעות תמיסת פולידין 4%. ההזרקה מבוצעת במרחק של 3.5-4.0 מ"מ מהגובלת (לימבוס). בנקודה זו מוחדרת המחט לחלל הזגוגית דרך החלק החלק של הגוף הציליארי (pars plana), ואינה פוגעת בחלקו העבה והקדמי יותר שאחראי על ייצור נוזל הלשכה (pars plicata) או ברשתית (תמונה 1). מקובל להשתמש במחטים דקות מאוד (29-30 gauge) ושאוּרְכָן קצר כך שלא יפגעו ברשתית מול מקום ההזרקה. בזמן ההזרקה מקובל שהרופא המזריק חובש מסיכה לכיסוי הפה או שמקפיד שלא לדבר, על מנת להימנע מפיזור חיידקים על אתר ההזרקה. עבור כל התרופות נוגדות VEGF המוזרקות לחלל הזגוגית, נפח ההזרקה הוא 0.05 מ"ל בלבד. לאחר ההזרקה מקובל לשים טיפה של אנטיביוטיקה, אך אין צורך בטיפול מתמשך לאחר הפעולה. הפעולה כולה אורכת זמן קצר מאוד – דקות ספורות בלבד.

סיבוכים אפשריים

השפעות הלוואי השכיחות ביותר של הזרקות תוך עיניות הן כאב קל בעת ההזרקה ואודם מקומי לאחריה. הכאב קל יחסית וחולף מהר, והאודם של ההזרקה נובע בדרך כלל מדימום תת-לחמיתי במקום הזרקה, שחולף תוך מספר ימים ואינו מחייב טיפול [17,18]. דימומים אלה קורים בשכיחות גבוהה יותר במטופלים שנוטלים

קבוצה נוספת של תרופות המוזרקות לזגוגית היא של הסטרואידים. תרופות אלו אינן יעילות לטיפול בנמ"ג, אך הן יעילות לטיפול בבמר"ס, בחסימות ורידים ובמחלות דלקתיות לא זיהומיות של העיניים. תרופות סטרואידיות הניתנות להזרקה תוך עינית כוללות triamcinolone acetonide, וכן שני סוגים של שתלים שמשחררים את התרופה בחלל הזגוגית באופן איטי ולאורך זמן: שתל האזורדקס (Ozurdex, Allergan) שמכיל dexamethasone שמופרש לאורך תקופה של עד שישה חודשים, ושתל האילוביאן (Iluen, Alimera Sciences) המכיל fluocinolonide ומופרש לאורך תקופה של עד שלוש שנים. תרופות נוספות שניתן להזריק לחלל הזגוגית כוללות אנטיביוטיקות (כגון ונקומיצין ופורטום) ותרופות נוגדות נגיפים (כגון גנציקלוביר ופוסקרנט), הניתנות כטיפול במצבים הנדירים יחסית של זיהומים תוך עיניים.

טכניקת ההזרקה

הזרקה תוך עינית היא פעולה המתבצעת במרפאה (office procedure) שמתבצעת תוך כדי שמירה על תנאים סטריליים. לפני ההזרקה מבוצע אלחוש מקומי של שטח פני העין באמצעות טיפות או ג'ל המכילים לידוקאין. מקובל להמתין 10-15 דקות לפני ההזרקה כדי לאפשר לאלחוש לפעול ולמנוע כאב בזמן ההזרקה. כאשר המטופל מוכן, הוא שוכב על מיטת הטיפולים או יושב בהטייה לאחור בכיסא הבדיקה. אל בין העפעפיים מוכנס ספקולום עדין שנועד לפתוח את העפעפיים, להסיט את הריסים משטח פני העין, ולמנוע

- **הזרקות לחלל הזגוגית הן הפעולה הטיפולית הנפוצה ביותר ברפואת עיניים כיום.**
- **באמצעות הזרקות לחלל הזגוגית ניתן לטפל במגוון רחב של מחלות רשתית, כולל המחלות הנפוצות ביותר: ניוון מקולרי על רקע גיל, בצקת מקולרית משנית לרטינופתיה שמסוכרת וחסיונות של ורידי הרשתית.**
- **להזרקות לחלל הזגוגית יעילות גבוהה בטיפול במחלות רשתית, עם השגת שיפור משמעותי בחדות הראייה תוך שמירה על פרופיל בטוחות מצוין.**

להערכת התגובה לטיפול. הבדיקה כוללת בדיקת של חדות הראייה, בדיקה של העין, ובדרך כלל גם צילום Optical Coherence Tomography (OCT), שמסוגל להדגים ואף לכמת את מידת השינוי שחל בהשפעת הטיפול. כל עוד יש עדות לתהליך פעיל של מחלת הרשתית, מקובל להמשיך בהזרקות חודשיות.

כאשר התגובה לטיפול אינה מספקת, ואם לאחר סדרה או שתיים (של 3 הזרקות כל אחת) אין שיפור בראייה או בממצאים בבדיקה וב-OCT, או שחלה החמרה תחת הטיפול – אז נשקלת החלפת התרופה. בישראל הטיפול הראשוני הוא לרוב באבסטיין, ואם התגובה אינה מספקת ניתן להחליף את הטיפול לאיליאה. במספר קטן יחסית של מחקרים השוואתיים נמצא, כי ההבדלים בייעילות בין התרופות השונות כאשר הן ניתנות על פי אותו פרוטוקול הם קטנים מאוד [24–26]. כמו כן, נמצא כי ברוב החולים התגובה לשלוש ההזרקות הראשונות מנבאת את מידת התגובה גם להמשך הטיפול, ואם אינה טובה – מומלץ לשקול את החלפת התרופה [27,28].

כאשר מושגת תגובה טובה לטיפול, קיימות מספר אפשרויות להמשך. הראשונה היא להמשיך בהזרקות מדי חודש, אך אפשרות זו אינה מקובלת כיוון שגורמת לעומס רב על המטופלים והמערכת, וכן כרוכה במספר גבוה של הזרקות שעלויות להיות מיותרות. האפשרות השניה היא להפסיק את ההזרקות ולהמשיך מעקב בלבד, עם חזרה להזרקות אם המחלה נשנתה. לשיטה זו מקובל לקרוא Pro Re Nata (PRN) – "לפי הצורך". אפשרות שלישית, שהפכה בשנים האחרונות למקובלת ביותר, נקראת "treat and extend". בשיטה זו לאחר השגה של תגובה מלאה לטיפול, ממשיכים בהזרקות תוך הארכה הדרגתית של המרווח ביניהן. יתרונה של שיטה זו טמון בכך שהיא מאפשרת השגת רציפות והמשכיות של הטיפול, תוך התאמה אישית של הטיפול לכל מטופל, ויחד עם זאת הקלה בעומס על המטופלים והמרפאות. לפי שיטה זו, מגדילים את המרווחים בכל פעם בשבועיים, ומבצעים הזרקה תוך עינית בכל ביקור. כך לדוגמה, מטופל עם תגובה טובה לאחר סדרת הזרקות חודשיות יקבל הזרקה נוספת, ויוזמן לבדיקת ביקורת והזרקה נוספת לאחר שישה שבועות. אם תישמר התגובה הטובה ללא הישנות המחלה, הוא יקבל הזרקה נוספת בכל מקרה שהמרווח יוגדל לשמונה שבועות. בשיטה זו מקובל להאריך את המרווחים בין ההזרקות עד 12 שבועות. אם חלה החמרה בעת הגדלת המרווחים, ניתן לצמצם אותם בחזרה למרווח המירבי ששימר את התגובה הטובה לפני כן [29,30].

סל הבריאות 2018

בישראל קו הטיפול הראשון במחלות רשתית הוא בהזרקות אבסטיין. קופות החולים שוקלות אישור החלפה של הטיפול ללוסנטיס, איליאה או אוזורדקס אם לא הייתה תגובה טובה לטיפול באבסטיין. החל משנת 2018 הונס לסל הבריאות השימוש בלוסנטיס, איליאה או אוזורדקס כקו שני למטופלים הלוקים בבמר"ס (DME) שלא הגיבו במידה מספקת לטיפול באבסטיין.

תמונה 1:

הזרקה לחלל הזגוגית. סדין סטרילי מכסה את הריסים, וספקולום מפשק את העפעפיים. ההזרקה מבוצעת באמצעות מחט 29 gauge המחוברת למזרק 1 מ"ל, כאשר החדירה לעין במרחק של 3.5 מ"מ מהלימבוס



תוך חלל הזגוגית במהלך ההזרקה ומצליחים להתרבות, מתפתח זיהום סוער בתוך העין שעלול לפגוע בכל רקמות העין. סימנים לזיהום תוך עיני הם אודם ניכר של העין, כאב עז וירידה חדה בראייה, שמתחילים בין 24–48 שעות לאחר ההזרקה. בכל פעם שמופיעים סימנים אלה, יש לפנות בהקדם לבדיקת עיניים דחופה, כיוון שזיהום תוך עיני הוא מצב חירום המחייב התערבות מהירה לטיפול בעין והצלת הראייה. עם זאת, שכיחותו של סיבוך קשה זה היא נמוכה ומוערכת בכ-0.05% בלבד (1 ל-2,000 הזרקות) [20,21].

תרופות נוגדות VEGF המוזרקות לחלל הזגוגית נספגות אל מחזור הדם ההיקפי. כיוון שכך, הן עלולות לגרום לסיבוכים פקתיים-תסחיפיים, כגון אוטם שריר הלב או אירוע מוח. מאחר שהכמות קטנות מאוד, הסיכון לסיבוכים אלה נמוך, אך מקובל להיזהר ולהימנע מהזרקות אלה בחולים בעלי סיכון גבוה או שעברו אירוע מסוג זה בשלושת החודשים האחרונים [22]. הספיגה אל מחזור הדם ההיקפי היא הגבוהה ביותר עבור אבסטיין, אחריו עבור איליאה והנמוכה ביותר עבור לוסנטיס [23].

סטרואידים המוזרקים לחלל הזגוגית קשורים בשיעור גבוה של התקדמות ירוד ועליית לחץ תוך עיני, גם במתן חד פעמי, אך בעיקר בטיפול ממושך לאורך זמן. במטופלים עם ברקית (גלאוקומה) מתקדמת מומלץ להימנע מטיפול בתרופות אלה.

פרוטוקולי טיפול

התרופות נוגדות VEGF ניתנות להזרקה מדי חודש. כאשר מתחילים את הטיפול, מקפידים על מרווח של ארבעה שבועות בין הזרקות כדי לשמר רמה טיפולית יעילה של התרופה בתוך העין. מקובל לטפל בסדרות טיפול של שלוש הזרקות חודשיות, ולאחריהן בודקים שוב את המטופלים

למהפכה טיפולית של ממש, עם השגת תוצאות מצוינות של שיפור בראייה בחלק גדול מהחולים. שמירה על פרוטוקולי מעקב וטיפול חוזר על פי התגובה מאפשרים שיפור ושימור של חדות ראייה תפקודית במטופלים רבים.

מחבר מכותב: אלעד מויסייב

מחלקת עיניים, מרכז רפואי מאיר

טשרניחובסקי 59, כפר סבא, 4428164

טלפון: 09-7471527, דוא"ל: elad_moi@netvision.net.il

לסיכום

הזרקות תוך עיניות הן פעולה פשוטה ומהירה, והן אמצעי למתן תרופה למגוון של מחלות רשתית המשיגות יעילות גבוהה תוך שמירה על פרופיל בטיחות עיני ומערכת מצוין. פעולה זו "כבשה בסערה" את עולם רפואת העיניים בו, והפכה תוך שנים ספורות לפעולה הנפוצה ביותר המבוצעת לטיפול במחלות עיניים. יעילותן הגבוהה של התרופות הניתנות בדרך זו במגוון רחב של מחלות רשתית הביאה

ביבליוגרפיה

1. Bressler NM, Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004; 291:1900-1901.
2. Wong WL, Su X, Li X & al, Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e106-116.
3. Prokofyeva E & Zrenner E, Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2012; 47: 171-188.
4. Lee R, Wong TY & Sabanayagam C, Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17.
5. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N & al, International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010 Feb;117(2):313-9.
6. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1984 Sep 15;98(3):271-82.
7. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
8. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1986 May;104(5):694-701.
9. Wachtlin J, Stroux A, Wehner A & al, Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisations in clinical routine outside the TAP study. One- and two-year results including juxtafoveal and extrafoveal CNV. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 May;243(5):438-45.
10. Brown DM, Kaiser PK, Michels M & al, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432-44.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS & al, MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
12. Massin P, Bandello F, Garweg JG & al, Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405.
13. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U & al, RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
14. Campbell RJ, Bronskill SE, Bell CM & al, Rapid expansion of intravitreal drug injection procedures, 2000 to 2008: a population-based analysis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:359-62.
15. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1508.e1-25.
16. Ciulla TA & Rosenfeld PJ, Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 20:166-74.
17. Moisseiev E, Regenbogen M, Bartfeld Y & Barak A, Evaluation of pain in intravitreal bevacizumab injections. *Curr Eye Res*. 2012 Sep;37(9):813-7.
18. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS & al, Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014 Dec;34 Suppl 12:S1-S18.
19. Bracha P, Moore NA, Ciulla TA & al, The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A review. *Surv Ophthalmol*. 2017 Sep 5. pii:S0039-6257 (17)30114-5.
20. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G & al, Antibiotrophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in

- Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS One. 2016 Jun 3;11(6):e0156431.
21. *Bhavsar AR, Googe JM Jr, Stockdale CR & al, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.* Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. Arch Ophthalmol. 2009;127:1581-1583.
22. *Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML & al, Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis.* JAMA Ophthalmol. 2014 Nov;132(11):1317-26.
23. *Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC & al, Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab.* Retina. 2017 Oct;37(10):1847-1858.
24. *Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS & al, Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials.* Ophthalmology. 2016 Aug;123(8):1751-1761.
25. *Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA & al, A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN).* Health Technol Assess. 2015 Oct;19(78):1-298.
26. *Wells JA, Glassman AR, Ayala AR & al, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1351-9.
27. *Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM & al, Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data.* Am J Ophthalmol. 2016 Dec;172:72-79.
28. *Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J & al, Switching treatment for neovascular age-related macular degeneration from bevacizumab to ranibizumab: Who is Likely to Benefit From the Switch?* Retina. 2015 Jul;35(7):1323-30.
29. *Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R & al, treat-and-extend regimens with anti-vegf agents in retinal diseases: a Literature Review and Consensus Recommendations.* Retina. 2015 Aug;35(8):1489-506.
30. *Lanzetta P & Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee.* Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jul;255(7):1259-1273.

כרוניקה

השפעה של התרכיב נגד שפעת בעונה 2017-2018 בארה"ב



שנה צפויים אלמלא התרכיב, ובקרב ילדים בגילים 6 חודשים עד 4 שנים, נמנעו 41% מהאשפוזים. המחברים מציינים כי כיסוי מתן התרכיבים באוכלוסייה היה 42% בלבד, ומוטרים כי בקרב האוכלוסייה בגיל שישה חודשים ומעלה, שהייתה זכאית לקבלת חיסון, אירעו כ-50 מיליון מקרי מחלה, כ-22 מיליון ביקורי רופאים, קרוב למיליון אשפוזים ו-79,000 מקרי תמותה. בקרב החולים, 15% היו בני 65 שנים ומעלה, עם 70% ממקרי האשפוז ו-90% מאירועי התמותה.

החוקרים מסכמים, כי למרות היעילות הכללית הנמוכה של 38% במניעת שפעת, עדיין התרכיב מנע מחלות וחסך משאבים משמעותית, וכי ודאי שרצוי לפתח תרכיבים יעילים יותר.

איתן ישראלי

עונת השפעת 2017-2018 בארה"ב הייתה חמורה והנגיף A (H3N2) היה הנפוץ ביותר. רולפס וחב' (Clinical Infectious Diseases), חקרו את יעילות התרכיב שניתן בעונה זו לאוכלוסייה במניעת מחלה, ביקורים אצל רופאים, אשפוזים ותמותה. הערכת יעילות התרכיב התבססה על נתונים לאומיים, מגובים בדיווחי רופאים ואישור המחלה על ידי מבחן PCR. הערכים שהתקבלו הצביעו על יעילות כללית של 38% במניעת המחלה ללא אשפוז, כאשר לגבי הזן 2N3 H היעילות הייתה 22%, לגבי זן 62% - H1N1 ולזן 50% - B.

החוקרים מעריכים כי התרכיב מנע 7.1 מיליון מקרי מחלה, 3.7 מיליון ביקורי רופא, 109,000 אשפוזים ו-8,000 מקרי תמותה. החוקרים מוסיפים כי התרכיב מנע 10% מהאשפוזים