

Intravitreal Enjeksiyonlar ve Komplikasyonları

Mehmet Demir¹, Pınar Akarsu¹, Dilek Güven¹, Yekta Sendül¹, Sönmez Çınar¹

ÖZET:

Intravitreal enjeksiyonlar ve komplikasyonları

Amaç: Yapılan intravitreal enjeksiyonların nedenlerini, kullanılan intravitreal ilaçları ve onların komplikasyon oranlarını sunmak

Gereç ve Yöntem: Beş yıllık süre diliminde intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların kartları geriye dönük olarak incelendi. Intravitreal enjeksiyonların hangi sebeplerle yapıldığı, hangi etken madde nin verildiği, hastaların yaşı, cinsiyeti ve enjeksiyonların komplikasyonları değerlendirildi. Intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında topikal anestezi altında %5 povidon iyodin konjonktival alana damlatılıp serum fizyolojikle yıkandıktan sonra 27 Gauge (G) iğne ile üst temporal alanda pars planadan vitreus boşluğuna girilerek yapıldı. Bütün enjeksiyonlardan sonra 4x1 dozunda %0.3 ofloksasin damla 1 hafta boyunca kullanıldı. Intravitreal enjeksiyonlarda bevacizumab 1.25-2.5 mg, ranibizumab 0.5 mg, triamsinolon asetonid yalnız kullanıldığında 4 mg ve bevacizumab ile birlikte kullanıldığında 2 mg dozunda kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya 962 hasta (514 bayan, 448 erkek) alındı. Yaş ortalaması 65±20.3 (18-89) idi. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ) için 574 hasta, yaşa bağlı koroid neovaskularizasyonu için 143 hasta, retinal ven kök tıkanıklığı için 47 hasta, retinal ven dal tıkanıklığı için 107 hasta, proliferatif diyabetik retinopati (DR) yalnız veya eşlik eden intraoküler hemoraji için 83 hasta, santral seröz koroidopati için 5 hasta ve yetişkin vitelliform dejenerasyonu için 3 hasta olmak üzere toplam 962 hasta intravitreal enjeksiyon tedavisi almıştı. Beş yıllık süre zarfında 962 hastaya 4318 intravitreal enjeksiyon yapılmıştı. Intravitreal enjeksiyon'da kullanılan etken maddelerin isimleri ve kullanıma oranları şöyledi; bevacizumab (%57), ranibizumab (%17), triamsinolon asetonid (%16) ve triamsinolon asetonid+bevacizumab (%10).

Sonuçlar: En sık enjeksiyon nedeni DMÖ ve en sık kullanılan etken madde bevacizumab idi. Gelişen en ciddi komplikasyon endoftalmi olup 2 olguda gelişti. Endoftalmi oranı % 0.046 idi. Bir olguda kendiliğinden açılan vitreus içi hemoraji oluştu. Psödoendoftalmi bir olguda triamsinolon enjeksiyonu sonrasında gelişti. Retina dekolmanı izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, endoftalmi, intravitreal enjeksiyon, maküla, ranibizumab, triamsinolon asetonid

ABSTRACT:

Intravitreal injections and complications

Objective: To report the indications of intravitreal injections, intravitreal drugs used and their complications rate

Material and Method: The charts of patients who received intravitreal injection/s for 5 years period were reviewed retrospectively. Indications for intravitreal injections, which drug was used to intravitreally, age and gender of patients, and complications of intravitreal injections were evaluated. All intravitreal injections were performed under topical anesthesia with instillation of 5% povidone iodine and irrigation with saline solution at upper temporal area through the pars plana using 27 gauge needle in the operating room. Ofloxacin 0.3% drop was used 4x1 in all cases for one week. The amount and generic name of drugs used in intravitreal injections were 1.25-2.5 mg of bevacizumab, 0.5 mg of ranibizumab and 4 or 2 mg (combined with 1.25 mg bevacizumab) of triamcinolone acetonide.

Results: This study includes 962 patients (514 females, 448 males). The mean age was 65±20.3 (18-89) old. Intravitreal injections were performed in 574 patients for diabetic macular edema, in 143 patients for age-related choroidal neovascularization, in 47 patients central retinal vein occlusion, in 107 patients for branch retinal vein occlusion, in 83 patients for proliferative diabetic retinopathy with/ without intraocular hemorrhage, in 5 patients for central serous choroidopathy, and in 3 patients for adult vitelliform macular degeneration. Number of total injections was 4318 in 962 patients in 5 years. The name and ratio's of intravitreal agents were as follows; bevacizumab (57%), ranibizumab (17%), triamcinolone acetonide (16%) and bevacizumab + triamcinolone acetonide (10%).

Conclusion: The most common indication for intravitreal injections was diabetic macular edema and the most common drug that injected intravitreally was bevacizumab. The most serious complication that occurred in 2 cases was endophthalmitis. Endophthalmitis rate was 0.046%. A spontaneously cleared vitreous hemorrhage occurred in one eye. Pseudoendophthalmitis was occurred in one case after triamcinolone injection. Retinal detachment was not recorded.

Key words: Bevacizumab, endophthalmitis, intravitreal injection, macula, ranibizumab, triamcinolone acetonide

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):35-9



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul -Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mehmet Demir, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul -Türkiye

E-posta / E-mail: drmehmetfe@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 9 Temmuz 2014 / July 9, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Ağustos 2014 / August 29, 2014

GİRİŞ

İlk intravitreal enjeksiyon 1911 yılında retina dekolmanı tedavisi için vitreous içine hava verilmesiyle yapıldı (1). Günümüzde intravitreal enjeksiyonlar retina damar tıkanıklıkları, maküla ödemi, gözün neovasküler, ödematöz veya inflamatuvar patolojilerinde sıklıkla uygulanmaktadır (1-5). İntravitreal enjeksiyonlarda kullanılan maddeler kortikosteroidler ve “vasküler endotelial “growth” faktör” inhibitörleridir (anti- VEGF). Bu maddelerin yaş tip yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), diyabetik retinopati (DR) ve retina ven tıkanıklıklarına bağlı maküla ödemi tedavisinde etkin olduklarını saptayan birçok çalışma yapılmıştır (6-10). İntravitreal enjeksiyonlarda kullanılan madde ile ilgili olarak ya da uygulama esnasında gözde yapılan manipülasyona bağlı olarak göz içi basıncında (GİB) yükselme, katarakt, endoftalmi, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve retina damar tıkanıklığı gibi çeşitli göz komplikasyonları bildirilmiştir (11-16). Ayrıca intravitreal enjeksiyonların ani inme, tromboembolik patolojiler gibi ölüme sebep olabilecek sistemik komplikasyonları da mevcuttur (17). Bu çalışmanın amacı kliniğimizde uygulanan intravitreal enjeksiyonların nedenlerini, kullanılan ilaçları ve gelişen komplikasyonları ve oranlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2008-1.03.2013 yılları arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. ve 2. Göz Klinikleri’nde çeşitli nedenlerle intravitreal enjeksiyon yapılmış hasta dosyaları geriye yönelik olarak incelendi. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve/veya buna bağlı intravitreal hemoraji (IVH), retina vental tıkanıklığı ya da retina ven kök tıkanıklığı (RVKT), koroid neovaskularizasyonu (KNVM), santral seröz koroid retinopati (SSKR) ve yetişkin viteliform dejenerasyona (YVD) bağlı makülopati nedeniyle intravitreal enjeksiyon yapılan yetişkin hastalar çalışma kapsamına alındı. Endoftalmi, rubeozis iridis ve prematüre retinopatisi nedeniyle enjeksiyon yapılmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Takip süresi bir aydan az olan, verilen topikal antibiyotik damlasını kullanma-

yan, bilinen immün sistem baskılanması olan, kanser hastalığı ya da kanser hastalığı nedeniyle tedavi alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Intravitreal enjeksiyonların uygulama protokolü: Bütün enjeksiyonlar ameliyathane şartlarında topikal (proparakain HCL %0.5) anestezi altında yapıldı. Enjeksiyonlar göz kapaklarına blefarosta takılıp %5 povidon iyodinele konjunktiva yıkandıktan sonra üst temporalde limbusun 3.5-4.00 mm gerisinden 27 G iğne ile yapıldı.

Bütün enjeksiyonlardan sonra topikal %0.3 ofloksasin 4x1 dozunda bir hafta kullanıldı. İntravitreal enjeksiyonlarda kullanılan ilaç miktarları; bevacizumab 1.25-2.5 mg, ranibizumab 0.5 mg, triamsinolon asetonid ise bevacizumab ile kombine edildiğinde 2 mg, yalnız kullanıldığında ise 4 mg dozunda kullanıldı. Bu çalışma Helsinki bildirgesinde bildirilen kuralara uygun olarak ve hastane etik kurulundan onay alınarak (2013/293) yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 16.1 versiyonu kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 65±20.3 (18-89) olan 962 (514 kadın, 448 erkek) hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalara 4318 intravitreal enjeksiyon yapıldı. İntravitreal enjeksiyonlar için vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörleri olan bevacizumab ile ranibizumab ve triamsinolon asetonid kullanıldı. DMÖ için 574, yaşa bağlı koroid neovaskularizasyonu için 143, retina ven dal tıkanıklığı için 107, retina ven kök tıkanıklığı için 47, proliferatif diyabetik retinopati veya buna bağlı intravitreal hemoraji için 83, SSKR için 5 ve yetişkin viteliform dejenerasyon için 3 hasta olmak üzere toplam 962 hasta intravitreal enjeksiyon tedavisi almıştı. İntravitreal enjeksiyonda kullanılan preparatların kullanım sıklıkları bevacizumab için %57, ranibizumab için %17, triamsinolon asetonid için %16 ve triamsinolon asetonid+bevacizumab için %10 bulundu. Enjeksiyonu izleyen ilk hafta içinde iki olguda endoftalmi görüldü. Bu olguların mikrobiyolojik araştırmasında üreme olmadığından hiçbir olguda ajan patojen saptanamadı. Yapılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen bu olgularda görme keskinliği 0.3’ün altında kalarak vizüel prognoz önemli ölçüde etki-

Tablo 1: İntravitreal enjeksiyon endikasyonları, etken maddelerin kullanım sıklığı, takip süresi ve komplikasyonlar

Parametreler	n (sayı)	sıklık (%)
Hasta sayısı	962	
Enjeksiyon Yapılma Nedenleri		
DMÖ	574	59.7
KNVM	143	14.9
RVDT	107	11.1
RVKT	47	4.9
PDR/IVH	83	8.6
SSKR	5	0.5
YVD	3	0.3
Kullanılan Etken Maddeler		
Bevacizumab	2461	57
Ranibizumab	734	17
Triamsinolon	691	16
Bevacizumab+Triamsinolon asetonid	432	10
İntravitreal Enjeksiyon sayısı	4318	
Takip süresi (ay)	38.8±20.4 (1 -60)	
Komplikasyonlar		
Endoftalmi	2	
Psödoendoftalmi	1	
RD	0	
İVH	1	
İnme, tromboembolik olay	0	

DMÖ: diyabetik maküla ödemi, KNVM: koroid neovaskülarizasyonu, RVDT: retinal ven dal tıkanıklığı, RVKT: retinal ven kök tıkanıklığı, PDR: proliferatif diyabetik retinopati, İVH: intravitreal hemoraji, SSKR: santral seröz koroidopati, YVD: yetişkin viteliform dejenerasyon, RD: retina dekolmanı

lendi. Bir olguda gelişen psödoendoftalmi yoğun steroid baskısı altında tamamen geriledi. Hiçbir olguda retina dekolmanı, retinal vasküler patoloji ya da ve sistemik yan etkiler saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

İntravitreal enjeksiyon yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonları ve vasküler nedenli maküla ödemi tedavisi için günümüzde sıklıkla yapılan bir uygulamadır (18,19). Ancak bu enjeksiyonların görme kaybına neden olabilen retina dekolmanı, endoftalmi gibi ciddi komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir (20). Endoftalmi bu komplikasyonlar arasında görsel prognozu en kötü olanıdır. Retrospektif bu çalışmamızda endoftalmi sıklığı %0.046 (2 olguda) olarak tespit edildi. Nentwich ve ark. (21) retrospektif olarak yaptıkları çalışmada intravitreal enjeksiyon yapılan 20179 olguda endoftalmi sıklığını %0.3 olarak bildirmişlerdir. Literatürde bildirilen endoftalmi oranları

çalışmamızda saptanan orana benzerlik göstermektedir. İntravitreal enjeksiyonlardan sonra topikal antibiyotikli damla kullanılmasının endoftalmi riskini azalttığı bildirilmiştir (22). Bu çalışma kapsamında değerlendirilen intravitreal enjeksiyon yapılmış tüm olgularda endoftalmi profilaksisi amacıyla enjeksiyon sonrası topikal antibiyotikli damla kullanılmıştı. Olgularımızda endoftalminin %0.046 gibi düşük oranda görülmesinde bu uygulamanın önemli bir rolü olduğu düşüncesindeyiz. Katarakt ameliyatlarından sonra endoftalmi sıklığı %0.033-0.043 olarak bildirilmiştir (23,24). Katarakt ameliyatları intravitreal enjeksiyonlara kıyasla göziçinde daha çok cerrahi manipülasyon yapılan uygulamalardır. İntravitreal enjeksiyonların alınan tüm önlemlere rağmen katarakt ameliyatlarında görülen oranda endoftalmi riski taşıdığı anlaşılmaktadır. Bu sebeple çalışmamız intravitreal enjeksiyonların ciddi bir cerrahi girişim olduğunu ortaya koymaktadır.

Her iki olgumuzda da endoftalminin enjeksiyonunun ilk haftası içinde geliştiği görüldü. Her iki olguda da vizüel prognoz büyük ölçüde etkilendi ancak total görme kaybına gidilmedi. Hiçbir olguya evisserasyon ya da enükleasyon uygulanmadı. Yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda üreme olmayışı sıklıkla karşılaşılan bir klinik tablodur. Mathew ve ark. (25) çalışmalarında intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında evisserasyon ya da enükleasyona kadar giden olgular bildirmişler, ancak bu olguların yarısında ajan patojen tespit edememişlerdir. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası retina dekolmanı nadir gelişen diğer önemli bir komplikasyondur (26). Çalışmamızda hiçbir olguda retina dekolmanı izlenmedi. İntravitreal triamsinolon enjeksiyonları sonrası psödoendoftalmi bildirilmiştir (27). Çalışmamızda psödoendoftalmi sadece bir olguda oluştu. Yoğun steroid uygulanması sonucunda bu olgu tamamen düzeldi. İntravitreal enjeksiyonlar sonrası daha nadir olarak bildirilmiş olan ani inme, trombovasküler patolojiler, ölümle sonuçlanan kardiyak şok gibi komplikasyonlar anti-VEGF'lere bağlı sistemik yan etkiler olarak değerlendirilmiştir (28). Çalışmamıza dahil olan hiçbir olguda sistemik yan etki izlenmedi. İntravitreal enjeksiyon sonrası santral retina arter tıkanıklığı bildirilmiş olmakla birlikte bizim hiçbir olguda bu tür komplikasyon izlenmedi (29). Çalışmamızda kontrol grubu-

nun olmaması bu retrospektif araştırmanın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir. Ancak bu çalışmanın özelliği ülkemizde yapılmış olan intravitreal enjeksiyonların nedenleri, kullanılan ilaçları, gelişen komplikasyonları ve oranlarını bildirmesi açısından epidemiyolojik özellik taşımasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmayla kliniğimizde yapılan intravitreal enjeksiyonların en sık nedeni diyabetik

maküla ödemi ve bu enjeksiyonlarda en sık kullanılan etken maddenin bevacizumab olduğu saptandı. Çalışmamızda olgularımızda gelişen endoftalmi görülme oranı belirlenmiş olup bu ciddi komplikasyonun intravitreal enjeksiyonların ilk haftası içinde ortaya çıktığı ve intravitreal enjeksiyon yapılmış olgularının bu dönemde çok sıkı klinik takibinin önemi vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautlösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 79: 442-50.
2. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004; 24: 676-98.
3. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 195-99.
4. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013; 4: 295-302.
5. Xu J, Li Y, Hong J. Progress of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease: benefits and challenges. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1550-7.
6. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-73.
7. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-7.
8. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 24-7.
9. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 117-37.
10. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 1998; 273: 20556-67.
11. Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 178-83.
12. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 791-96.
13. Ozkaya A, Alkin Z, Karakucuk Y, Yasa D, Yazici AT, Demirok A. Bevacizumab versus Ranibizumab on As-Needed Treatment Regimen for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Turkish Patients. *ISRN Ophthalmol* 2013 Aug 29;2013:151027. doi: 10.1155/2013/151027.
14. Ramezani A, Esfandiari H, Entezari M, Moradian S, Soheilani M, Dehsarvi B, et al. Three intravitreal bevacizumab versus two intravitreal triamcinolone injections in recent onset central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013 Dec 26. doi: 10.1111/aos.12317.
15. Battaglia Parodi M, Iacono P, La Spina C, Berchicci L, Scotti F, Leys A, et al. Intravitreal bevacizumab for nonsubfoveal choroidal neovascularization associated with angioid streaks. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 374-7.
16. Gokce G, Sobaci G, Durukan AH, Erdurman FC. Intravitreal triamcinolone asetonide compared with bevacizumab for the treatment of patients with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Postgrad Med* 2013; 125: 51-8.
17. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Romano MR, Costagliola C. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 785-802.
18. Yüksel SB, Yeniad B, Tuncer S, Akarçay K, Kır K, Ovalı T. Klinik olarak anlamlı diyabetik maküla ödeminde intravitreal triamcinolone asetonid enjeksiyonu sonrası görsel sonuçlar ve komplikasyonlar. *TJO* 2009; 39: 205-10.
19. Demirçelik G, Önen M, Yazar Z, Evren Ö, Uçgun Nİ. İntravitreal bevacizumab enjeksiyonu ile ilişkili göze ait ve sistemik komplikasyonlar. *Journal of Retina-Vitreous* 2009; 17: 269-72.
20. Schwartz SG, Flynn HW Jr. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Curr Ophthalmol Rep* 2014; 2:1-5.
21. Nentwich MM, Yactayo-Miranda Y, Schwarzbach F, Wolf A, Kampik A, Mino de Kaspar H. Endophthalmitis after intravitreal injection: decreasing incidence and clinical outcome-8-year results from a tertiary ophthalmic referral center. *Retina* 2014; 34: 943-50.
22. Storey P, Dollin M, Pitcher J, Reddy S, Vojtko J, Vander J, et al. Post-Injection Endophthalmitis Study Team. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-9.
23. Yao K, Zhu Y, Zhu Z, Wu J, Liu Y, Lu Y, et al. The incidence of postoperative endophthalmitis after cataract surgery in China: a multicenter investigation of 2006-2011. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1312-7.
24. Lloyd JC, Braga-Mele R. Incidence of postoperative endophthalmitis in a high-volume cataract surgicentre in Canada. *Can J Ophthalmol* 2009; 44: 288-92.
25. Matthews JL, Dubovy SR, Goldberg RA, Flynn HW Jr. Histopathology of streptococcus mitis/oralis endophthalmitis after intravitreal injection with bevacizumab: a report of 7 patients. *Ophthalmology* 2014; 121: 702-8.

26. Alshareef RA, Garg SJ, Hsu J, Vander J, Park C, Spirm MJ. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema due to central retinal vein occlusion persisting despite multiple intravitreal bevacizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30: 512-6.
27. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Romano MR, Luna I. Repeated pseudoendophthalmitis after combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1403-4.
28. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Romano MR, Costagliola C. Thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 785-802.
29. Higashide T, Murotani E, Saito Y, Ohkubo S, Sugiyama K. Adverse events associated with intraocular injections of bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 603-10.