

LINEE GUIDA e RACCOMANDAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA INIEZIONE DI FARMACI PER VIA INTRAVITREALE (IV)

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo aggiornamento - Aprile 2011

Secondo Aggiornamento - Ottobre 2011

Terzo Aggiornamento - Ottobre 2014

Quarto Aggiornamento - Marzo 2017

Quinto Aggiornamento - Aprile 2020

Sesto Aggiornamento - Febbraio 2021

Premessa

L'iniezione intravitreale di farmaci è la procedura chirurgica oculare oggi più praticata: 6.000.000 di procedure nel 2016 in USA (1).

I farmaci comunemente usati per via intravitreale richiedono somministrazioni ripetute per mantenere gli effetti terapeutici.

Specifica attenzione va dedicata alla prevenzione dell'endofthalmitis e alle caratteristiche dei dispositivi d'iniezione.

L'iniezione intravitreale è una procedura di chirurgia oculare che necessariamente dev'essere effettuata con modello organizzativo ambulatoriale in sala operatoria oculistica.

Introduzione

L'iniezione intravitreale di farmaci presenta tipiche complicanze a carico delle strutture oculari tra cui l'infezione denominata endofthalmitis che conduce alla perdita della vista con rischio di enucleazione (asportazione dello stesso bulbo oculare). Il rischio di endofthalmitis è limitato dall'indicazione di eseguire l'intervento in sala operatoria sterile (2, 3, 4) anche utilizzando efficaci tecnologie per la riduzione delle particelle presenti in prossimità del campo operatorio quali i flussi d'aria laminari (5) o sistemi di filtrazione mobili (6).

I farmaci anti-VEGF intravitreali sono classificati in classe H/Osp perché provenienti da molecole impiegate in ambito oncologico che sottostanno a specifiche limitazioni d'utilizzo a tutela della sicurezza dei pazienti oncologici. SOI, data la concentrazione omeopatica di utilizzo di questi farmaci quando somministrati per via intravitreale, ritiene errato il posizionamento in fascia H/Osp e lo ritiene responsabile della limitazione del 70% di accesso a queste cure. SOI ritiene la limitazione introdotta da AIFA basata sull'organizzazione di inesistenti centri d'eccellenza, un'illegittima limitazione della libertà di cura dei medici oculisti oltre che una penalizzazione dell'accesso alla cura per i pazienti.

SOI attesta che ogni tipologia di farmacovigilanza obbligatoria per Legge applicata ai farmaci intravitreali fin dal 2007 non ha evidenziato eventi avversi sistemici significativi da responsabilità correlate all'utilizzo dei farmaci anti-VEGF.

Secondo le Norme della Farmacopea Internazionale la massima tolleranza di silicone nei sistemi d'iniezione (siringa + ago) è di 0,25 mg/cm².

In oculistica nei sistemi d'iniezione dei farmaci intravitreali non è tollerata la presenza di silicone.

Aflibercept (Eylea) è fornito sia in siringhe preriempite con 0,09 ml di farmaco sia in flaconcino da 0,10 ml di soluzione.

Brolucizumab (Beovu) e Ranibizumab (Lucentis) sono forniti sia in siringhe preriempite con 0,165 ml di farmaco sia in flaconcino da 0,23 ml di soluzione.

Bevacizumab (Avastin, Mvasi) è fornito in flaconi da 4 ml o da 16 ml e devono essere frazionati proporzionalmente in 0,20 ml di soluzione.

Quindi normalmente tutte le siringhe e gli aghi utilizzati per la somministrazione dei farmaci intravitreali non dovrebbero contenere silicone.

Ad oggi SOI ha potuto verificare che l'azienda Terumo produce siringhe e aghi senza silicone.

Anche le siringhe monouso "VitreJect" da 1ml. "luer-lock" (OcuJect – USA) sono prodotti silicon free.

La preparazione di siringhe preriempite monodose deve avvenire secondo le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Internazionale come previsto anche nell'Allegato 1 della Nota AIFA 98 (Determina n. DG/1379/2020). Il Farmacista preparatore ha la responsabilità d'utilizzare - per tutti i passaggi della preparazione - esclusivamente siringhe e aghi senza silicone.

Le siringhe preriempite monodose devono sempre prevedere la tracciabilità del frazionamento e del paziente.

Prima della chirurgia

Compilazione della cartella clinica, completa in ogni sua parte incluse le indagini specialistiche finalizzate all'esecuzione della terapia iniettiva come ad esempio l'OCT e il rilascio del consenso informato predisposto da SOI oltre a quello di riferimento della struttura.

Il giorno dell'intervento

1. controllo consenso informato
2. verifica delle condizioni generali del paziente e dell'assunzione delle terapie
3. verifica dell'assenza di processi infiammatori o infettivi oculari
4. verifica della tracciabilità del farmaco e del paziente
5. il personale di sala operatoria deve rispettare le norme d'ingresso in sala operatoria
6. preparazione del paziente prima dell'accesso alla sala operatoria:
 - a. preparazione per accedere alla sala operatoria rispettando le necessità di non contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, sovrascarpe e vestaglia monouso);
 - b. identificazione dell'occhio** da trattare e somministrazione dell'anestesia topica
 - c. la somministrazione di midriatico facilita l'osservazione e il controllo dell'atto chirurgico quando si utilizza il microscopio operatorio (7)
7. preparazione del paziente in sala operatoria:
 - a. posizionamento sul lettino operatorio in antitrendelemburg;
 - b. eventuale accesso venoso;**
 - c. monitoraggio cardiorespiratorio con ossimetro;
8. preparazione dell'occhio da operare:
 - a. disinfezione della cute perioculare e palpebrale e del sacco congiuntivale con soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico lasciata agire per almeno 30 secondi (8, 9);
 - b. apposizione di blefarostato** dopo aver applicato adesivo per il contenimento delle ciglia;
8. esecuzione dell'iniezione:
 - a. confermare se occhio destro o sinistro;**
 - b. confermare se occhio fatico o pseudofatico**
 - c. identificazione e misura della sede dell'iniezione**
 - d. esecuzione dell'iniezione intravitreale**
 - e. medicazione**
9. i dati identificativi della fiala del farmaco iniettato devono essere allegati alla cartella clinica; quando presente applicare adesivo con codice a barra

10. controllo da parte del personale di sala delle condizioni del paziente per trasferimento in sala attesa/dimissioni;

11. dimissione del paziente e istruzioni per il periodo postoperatorio: non vi sono evidenze che la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo preoperatorio e postoperatorio possa ridurre il rischio di endoftalmite (10, 11).

Nella prescrizione della terapia postoperatoria si deve considerare che trattandosi di procedure che devono essere ripetute regolarmente si induce antibiotico resistenza (12, 13, 14). Pertanto la prescrizione di collirio antibiotico è riservata a condizioni cliniche particolari da valutare caso per caso. Si sta diffondendo l'impiego di collirio a basse concentrazioni di iodopovidone nell'immediato periodo preoperatorio e postoperatorio dei trattamenti intravitreali con lo scopo di limitare l'utilizzo di colliri antibiotici e le conseguenti antibioticoresistenze.

12. rilascio d'istruzioni scritte per la gestione postoperatoria.

Dopo l'intervento

Verifica delle condizioni di salute generale e oculare entro 72 ore dalla procedura iniettiva.

Gli eventi avversi vanno comunicati alla competente autorità di Farmacovigilanza e al CTS della SOI ad apposito indirizzo email: cts.soi@sedesoi.com.

Requisiti strutturali

SOI fin dal 2007 ha evidenziato la necessità di eseguire le iniezioni intravitreali in sala operatoria di oculistica, al fine di contenere il rischio d'infezioni. L'oculistica ha da decenni messo a punto il più efficace modello organizzativo per la prevenzione dell'endoftalmite applicato all'intervento di cataratta, intervento chirurgico maggiormente eseguito al mondo e che rappresenta l'83% dell'attività di un centro chirurgico oculistico. Le iniezioni intravitreali presentano problematiche simili di prevenzione dell'endoftalmite. Per questo è ritenuto necessario utilizzare sale operatorie di oculistica abilitate alla chirurgia della cataratta.

Per rendere disponibili un maggior numero di sale operatorie per le iniezioni intravitreali, le sale operatorie oggi utilizzate per la chirurgia ambulatoriale oculistica al di fuori delle strutture ospedaliere necessitano di un aggiornamento basato sulla definizione di sala Operatoria di 1 e 2 livello.

La differenza sostanziale tra i due Livelli di Sala Operatoria consiste nella differente quantità di ricambi d'aria e nel non consentire interventi con penetrazione/apertura del bulbo nelle sale operatorie ambulatoriale di oculistica di 1 Livello, che presentano un livello di ricambi d'aria inferiore a 12.

SOI ritiene che l'introduzione di tecnologie idonee per la riduzione del numero di particelle sul campo operatorio rende idonee le sale operatorie oculistiche di 1 Livello all'esecuzione delle iniezioni intravitreali.

L'introduzione della verifica relativa alla quantità delle particelle per metro cubo d'aria presenti nelle sale operatorie ambulatoriali oculistiche di 1 Livello necessita l'adozione di appositi misuratori di particelle i cui risultati devono essere conservati in appositi registri come quelli dei test di sterilizzazione in autoclave in caso di operatività della sala.

Caratteristiche tecnologiche per implementazione filtrazione e flussi laminari nelle Sale Operatorie Ambulatoriali Oculistiche di 1 Livello

Flusso laminare orizzontale dotato di filtro HEPA14. Il numero massimo di particelle per l'area critica non deve superare 3520/m³ del diametro 0,5 micron che corrisponde alla classe ISO 5 (ISO 14644-1).

Distanziamento dei pazienti e numero degli interventi chirurgici

In seguito all'emergenza sanitaria legata alla CoViD-19 e alla necessità di distanziamento dei pazienti e alla presenza di un singolo paziente in sala operatoria e alle stringenti necessità di mantenimento delle condizioni di sterilità della sala, la SOI prendendo spunto dal protocollo di oculistica applicato nell'Ospedale di Wuhan, evidenzia l'opportunità di effettuare blocchi di 5 iniezioni con 30 minuti di stacco tra un blocco e l'altro in modo da garantire l'attuazione delle procedure di sanificazione della sala operatoria e il rispetto delle regole di distanziamento per il COVID-19.

Rispetto delle Linee Guida e Copertura Assicurativa SOI per la Responsabilità Professionale del Medico Oculista

Il rispetto delle presenti Linee Guida è un requisito necessario per la validità della copertura assicurativa SOI.

Bibliografia

- 1) Williams GA: Review of ophthalmology: IVT injections: health policy implications. www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48732 (accessed March 2016)
- 2) Casparis H, Wolfensberger TJ, Becker M, Eich G, Graf N, Ambresin A, et al: Incidence of presumed endophthalmitis after intravitreal injection performed in the operating room: a retrospective multicenter study. *Retina* 2014; 34: 12–17
- 3) Tabandeh H, Boscia F, Sborgia A, Ciraci L, Dayani P, Mariotti C, et al: Endophthalmitis associated with intravitreal injections: officebased setting and operating room setting. *Retina* 2014; 34: 18–23.
- 4) Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S: Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 773–781.
- 5) Freiberg FJ, Brynskov T, Munk MR, Sørensen TL, Wolf S, Wirth MA, Becker M, Michels S: Low endophthalmitis rates after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in an operation room: a retrospective multicenter study. *Retina* 2017; 37: 2341–2346
- 6) Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glélé LS, Creuzot-Garcher C; FRCR net (FRenCh Retina specialists net): Endophthalmitis after intravitreal injections: incidence, presentation, management, and visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2015; 160: 17–25.
- 7) Andrzej Grzybowski, Reinhard Told, Stefan Sacu, Francesco Bandello, Elad Moisseiev, Anat Loewenstein, Ursula Schmidt-Erfurth on behalf of the Euretina Board: 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* Published online: February 1, 2018 - DOI: 10.1159/000486145
- 8) Friedman DA, Mason JO 3rd, Emond T, Mc-Gwin G Jr: Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina* 2013; 33: 975–981.
- 9) Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, Elton RA, McLean J, Schmidt U, et al: Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 163–167.
- 10) Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al: Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24:S3–S19.
- 11) Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, et al: Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* 2014; 34:S1–S18
- 12) Schwartz SG, Flynn HW Jr: Update on the prevention and treatment of endophthalmitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2014; 9: 425–430.

- 13) Schwartz SG, Flynn HW, Grzybowski A: Controversies in topical antibiotics use with intravitreal injections. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 4703–4706.
- 14) Hunyor AP, Merani R, Darbar A, Korobelnik JF, Lanzetta P, Okada AA: Topical antibiotics and intravitreal injections. *Acta Ophthalmol* 2017, Epub ahead of print.