

Intérêt des faibles doses de rt-PA dans les syndromes inflammatoires et hémorragiques du segment antérieur : étude clinique et revue de la littérature

J.-F. Le Rouic, F. Behar-Cohen, M.-H. Nghiem, G. Renard, D. Chauvaud

Service d'ophtalmologie Hôtel-Dieu de Paris.

Correspondance : J.-F. Le Rouic, Service d'ophtalmologie, Hôtel-Dieu de Paris, 1, place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris.

Reçu le 28 février 2000. Accepté le 7 août 2000.

Treatment of anterior segment fibrinous reactions and hemorrhage with intracameral low dose rt-PA

J.-F. Le Rouic, F. Behar-Cohen, M.-H. Nghiem, G. Renard, D. Chauvaud

J. Fr. Ophthalmol., 2000 ; 23, 10 : 977-983

Purpose: to evaluate the efficacy and the safety of low dose intraocular tissue plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of traumatic hyphema and postoperative fibrinous membrane.

Methods: Six μg to 10 μg of rt-PA was injected into the anterior chamber to treat severe fibrinous postoperative membranes and total traumatic hyphemae.

Results: Thirteen eyes of 13 patients were treated. Four cases of traumatic hyphema and 9 cases of fibrinous membranes were included. Complete fibrinolysis within 24 hours was observed in 4 cases (30.8%). A partial success was noted in 7 eyes (53.8%). No beneficial effect was observed in two cases of traumatic hyphema associated with intravitreal hemorrhage after penetrating trauma. No side effect attributable to rt-PA occurred.

Conclusion: Low dose intraocular rt-PA appears to be safe and effective in the treatment of postoperative fibrinous membrane and endocular hemorrhage limited to the anterior chamber.

Key-words: Hyphema, postoperative complication, eye infection, tissue plasminogen activator, fibrinolytic therapy.

Intérêt des faibles doses de rt-PA dans les syndromes inflammatoires et hémorragiques du segment antérieur : étude clinique et revue de la littérature

Objectif : Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sûreté du traitement par de faibles doses de rt-PA intracamerulaire pour les hyphémas traumatiques et les réactions fibrineuses postopératoires.

Matériel et méthodes : Une dose de 6 à 10 μg de rt-PA a été injectée en chambre antérieure afin de lyser des exsudats fibrineux postopératoires et des hyphémas traumatiques.

Résultats : Treize yeux de 13 patients ont été étudiés. Quatre cas d'hyphéma et 9 exsudats fibrineux ont été inclus. Une fibrinolyse complète, dans les 24 heures, a été observée dans 4 cas (30,8 %). Un succès partiel a été noté dans 7 cas (53,8 %). Le rt-PA n'a eu aucun effet bénéfique dans 2 cas d'hyphéma traumatique associés à une hémorragie intravitréenne après traumatisme perforant. Aucun effet secondaire directement lié au rt-PA n'est survenu.

Conclusion : L'administration intracamerulaire de faibles doses de rt-PA semble être un traitement sûr et efficace des membranes fibrineuses postopératoires et des hémorragies limitées au segment antérieur.

Mots-clés : Hyphéma, complication postopératoire, infection oculaire, tissue plasminogen activator, thérapeutique fibrinolytique.

INTRODUCTION

Les exsudats de fibrine dans la chambre antérieure apparus en postopératoire peuvent être dus au traumatisme chirurgical, à une infection, à une inflammation liée à un implant intraoculaire ou à des masses cristalliniennes résiduelles [1]. Ces réactions fibrineuses sont responsables d'une opacification des milieux et peuvent être source de décentrement d'implant intraoculaire, de blocage pupillaire et d'hypertonie oculaire. Quant aux hyphémas traumatiques, ils peuvent se compliquer d'hypertonie oculaire, voire d'hématocornée. L'utilisation des fibrinolytiques dans les hémorragies intraoculaires a été proposée depuis les années 50 [2]. L'impureté des préparations a cependant limité leur utilisation [3, 4]. Plus récemment, la technologie de synthèse par recombinaison génétique a permis de produire deux fibrinolytiques : l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) et l'urokinase (u-PA) qui ont été utilisés en ophtalmologie [5]. L'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) induit une fibrinolyse en transformant le plasminogène en plasmine qui elle-même transforme la fibrine en produits de dégradation de la fibrine solubles [4]. Quand il adhère à la fibrine, le rt-PA voit son affinité pour le plasminogène augmenter de telle sorte que l'activation du plasminogène se limite à la surface du caillot de

fibrine [6, 7]. L'administration intra-oculaire de rt-PA a été proposée avec succès dans le traitement des réactions fibrineuses post-opératoires et des hyphémas traumatiques [8-21]. Cependant, dans la majorité des séries publiées, de fortes doses de rt-PA, parfois à la limite de la dose toxique, ont été employées. Nous rapportons notre expérience de l'utilisation du rt-PA intracaméculaire à faible dose pour les syndromes inflammatoires sévères après chirurgie endoculaire et les hyphémas post traumatiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

Entre mars 1999 et décembre 1999, il a été proposé aux patients présentant une réaction inflammatoire fibrineuse sévère de la chambre antérieure après intervention endoculaire ou un hyphéma post traumatique, un traitement par injection intracaméculaire de rt-PA en complément du traitement local ou général anti-inflammatoire. Les indications du rt-PA étaient : un hyphéma post traumatique total masquant tous les détails de la chambre antérieure, une réaction inflammatoire post opératoire sévère, infectieuse ou non, après chirurgie endoculaire avec formation d'un exsudat de fibrine en chambre antérieure empêchant la visualisation du fond d'œil ou responsable d'un blocage pupillaire.

Les conditions d'exclusions étaient : patient monophthalme, suspicion de néovascularisation oculaire (telle que rétinopathie diabétique, néovascularisation sous rétinienne connue, occlusion veineuse rétinienne, drépanocytose etc...).

Les yeux ont été examinés à la lampe à fente et photographiés et la pression intra-oculaire a été mesurée au tonomètre de Goldmann dans les 6 heures précédant l'injection de rt-PA. Ils ont été de nouveau examinés et photographiés le lendemain et le surlendemain de l'acte puis en fonction de l'évolution clinique.

L'exsudat fibrineux était considéré comme sévère s'il était visible à l'œil nu ou associé à des synéchies postérieures [1]. L'hyphéma était coté en fonction de la hauteur de son niveau en chambre antérieure. Le suivi allait de 3 semaines à 6 mois (moyenne : 2 mois).

Préparation et injection du rt-PA

Le rt-PA (Actilyse®, Boehringer Mannheim) a été reconstitué dans le bloc opératoire juste avant l'injection intracaméculaire à partir d'un flacon contenant 10 mg à diluer dans 10 ml d'eau distillée. Il a ensuite été dilué à une concentration de 0,01 mg/ml dans du B.S.S. puis injecté dans la chambre antérieure au limbe temporal, sous anesthésie topique par tétracaïne, grâce à une seringue de 1 ml équipée d'une aiguille 30 gauge après désinfection à la polyvidone iodée et mise en place d'un blépha-

rostat. La dose injectée variait de 6 à 10 µg. La surface oculaire a ensuite été lavée au B.S.S. puis une goutte de collyre corticoïde et antibiotique a été appliquée.

RÉSULTATS

Treize yeux de 13 patients, 8 hommes et 5 femmes, de 8 ans à 77 ans (moyenne : 51,7 ans) ont bénéficié de l'administration intracaméculaire de rt-PA. Quatre cas d'hyphémas ont été inclus : 2 après traumatisme contusif, 2 après réouverture traumatique d'une incision cornéenne d'extraction extra-capsulaire. Neuf cas de réaction fibrineuse postopératoire, dont 2 cas d'endophtalmie ont été inclus. Dans tous les cas, l'acuité visuelle avant injection était comprise entre « perception lumineuse positive » et 1/10^e.

Les résultats cliniques sont présentés dans le *tableau 1*. Un succès total, c'est-à-dire une fibrinolyse complète de l'exsudat ou de l'hyphéma dans les 24 heures suivant l'injection a été notée dans 4 cas (30,7 %) (*figures 1 et 2*). Un succès partiel, c'est-à-dire une diminution notable de la taille sans résorption complète de l'exsudat ou de l'hémorragie le lendemain de l'injection a été noté dans 7 cas (53,8 %) (*figures 3 et 4*). Dans tous ces cas, l'exsudat ou l'hyphéma se sont entièrement résorbés en trois semaines. Un échec du traitement par rt-PA a été constaté dans 2 cas (15,4 %). Dans ces 2 cas, la persistance de l'hyphéma et d'une hémorragie intravitréenne, objectivée par échographie B, a fait proposer un lavage chirurgical de l'hyphéma associé à une vitrectomie. Dans un de ces cas, la persistance de l'hyphéma s'est compliquée d'hématocornée. Dans tous les autres cas, aucune hémorragie ou récurrence hémorragique n'a été observée. Aucun cas d'œdème cornéen ou d'aggravation d'un œdème cornéen préexistant n'est survenu. Aucun cas de réaction fibrineuse récidivante n'est survenu. Deux cas d'élévation de la pression intraoculaire 6 semaines et 8 semaines après l'injection ont été notés. Aucune infection secondaire à l'administration de rt-PA n'est survenue. Aucune réinjection de rt-PA n'a été réalisée.

DISCUSSION

Les membranes fibrineuses modérées peuvent régresser spontanément ou sous l'effet d'un traitement corticoïde local ou général. Cependant, lorsque la membrane fibrineuse est épaisse, empêchant l'accès au fond d'œil, cette résorption nécessite généralement plus d'une semaine et peut être responsable d'un blocage pupillaire. De même, les hyphémas disparaissent souvent d'eux-mêmes, mais lorsqu'ils perdurent, ils peuvent se compliquer d'hématocornée et d'hypertonie oculaire. Dans notre série, l'administration intracaméculaire d'une dose unique de rt-PA à faible dose à permis,

Tableau I
Résultats cliniques

Patient	Indication	Durée d'évolution	Synéchie postérieure	Résultat J1	PIO ^b J0 (mmHg)	PIO J1 (mmHg)	AV ^c à J0	AV à J1	Dose/volume injectés	Traitement associé
1	exsudat de fibrine après trabéculéctomie	8 J	oui	succès complet	25	16	VLMB ^d	CLD ^e	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
2	endophtalmie après phakoémulsification	8 J	non	succès partiel	16	15	VLMB	VLMB	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes, ATB ^g et stéroïdes per os
3	endophtalmie après ablation d'huile de silicone	9 J	non	succès partiel	6	8	PL ^f	VLMB	10 µg/100 µl	collyres corticoïdes et stéroïdes per os
4	exsudat de fibrine après vitrectomie	2 J	oui	succès partiel	42	27	VLMB	CLD	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
5	exsudat de fibrine après vitrectomie	1 J	non	succès partiel	14	17	CLD	CLD	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
6	exsudat de fibrine après traumatisme oculaire perforant	6 J	oui	succès partiel	29	16	CLD	1/20 ^e	6 µg/60 µl	corticoïdes collyres et stéroïdes per os
7	exsudat de fibrine après vitrectomie	1 J	oui	succès partiel	35	26	CLD	CLD	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
8	exsudat de fibrine après vitrectomie	4 semaines	non	succès partiel	?	?	CLD	CLD	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
9	exsudat de fibrine après phakoémulsification	2 J	oui	succès complet	13	12	VLMB	CLD	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
10	hyphéma post-contusif	2 J	non	succès complet	16	14	VLMB	CLD	6 µg/60 µl	transfusion de plaquettes
11	hyphéma post-contusif	5 J	non	succès complet	29	12	VLMB	CLD	8 µg/80 µl	collyres hypotonisants
12	hyphéma après traumatisme perforant	6 J	non	échec	23	19	VLMB	VLMB	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes
13	hyphéma après traumatisme perforant	7 J	non	échec	4	4	PL	PL	6 µg/60 µl	collyres corticoïdes

Légende : a, J = jour ; b, PIO = pression intraoculaire ; c, AV = acuité visuelle ; d, VLMB = voit la main bouger ; e, CLD = compte les doigts ; f, PL = perception lumineuse ; g = ATB : antibiotiques

en complément du traitement anti-inflammatoire préalablement prescrit, une fibrinolyse complète ou partielle en 24 heures dans 11 cas (84,6 %). Dans les 7 cas (53,8 %) de fibrinolyse partielle, la membrane fibrineuse ou l'hyphéma se sont entièrement résorbés dans les trois semaines suivant l'injection. Ces résultats sont

en accord avec les séries préalablement publiées [8, 21] et suggèrent que l'administration intracaméculaire de faibles doses rt-PA est un moyen efficace pour traiter les hyphémas et les membranes fibrineuses postopératoires. L'efficacité de l'administration intra-caméculaire de rt-PA pour lyser les exsudats fibrineux survenant

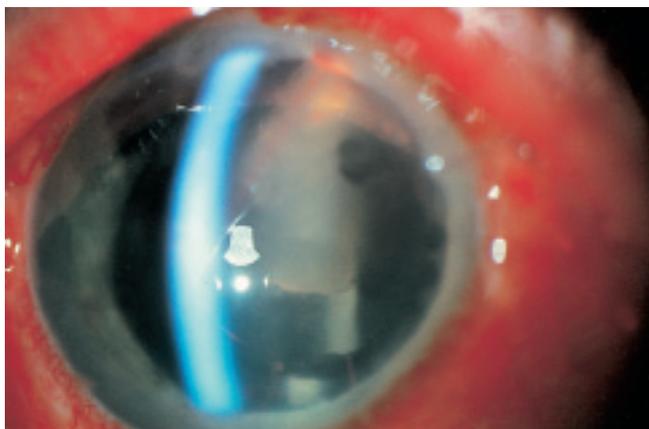


Figure 1 : Patient n° 1 avant injection de rt-PA.

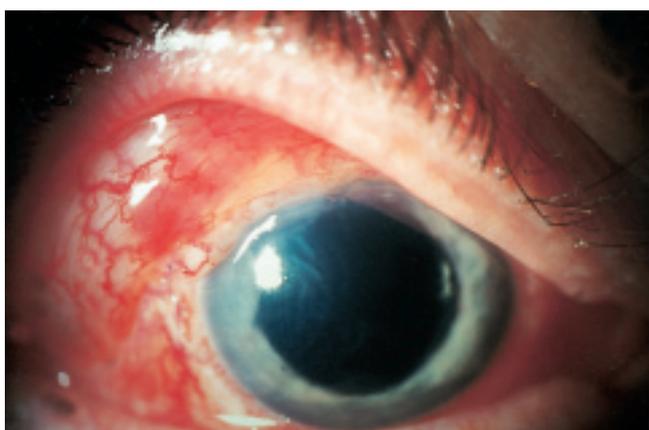


Figure 2 : Patient n° 1 le lendemain de l'injection de rt-PA.



Figure 3 : Patient n° 2 avant injection de rt-PA.

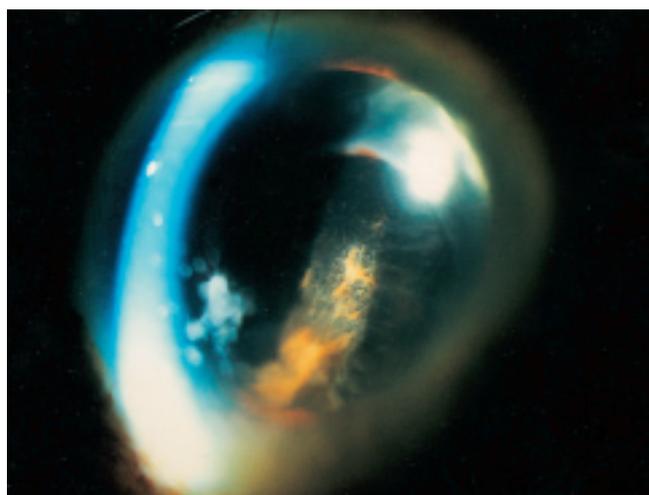


Figure 4 : Patient n° 2 le lendemain de l'injection de rt-PA.

après des interventions endoculaires a été rapportée, le plus souvent avec des doses importantes allant de 16 à 25 μg [1, 8-9, 11-16], plus rarement avec des doses plus faibles allant de 4 à 10 μg [17-19]. Ainsi, Wedrich *et al.*, [8] ont obtenu la lyse d'un exsudat fibrineux dans 83 % des cas en un temps moyen de 3,2 heures. Une récurrence est survenue dans 7 % des cas. Un saignement a été noté dans 18 % des cas et une hypertension oculaire est apparue dans 7 % des cas. Moon *et al.*, [1] ont obtenu une fibrinolyse complète dans 90 % des cas. Cette fibrinolyse est survenue dans l'heure suivant l'injection dans la moitié des cas. Aucune toxicité endothéliale ou hypertension oculaire n'est survenue. Heiligenhaus *et al.*, [9] ont traité 15 patients pour une membrane fibrineuse postopératoire. Une récurrence est apparue dans 3 cas (20 %) et un cas d'hyphéma modéré a été noté (6,7 %). Par ailleurs, pour Zwaan et Latimer [22] le rt-PA en application topique s'est avéré inefficace pour traiter des exsudats fibrineux post opératoires alors qu'il semblait l'être pour Cellini *et al.*, [23]. Le rt-PA a aussi

été utilisé dans le traitement des hyphémas traumatiques, soit à des doses importantes (de 16 à 25 μg) [20] soit à des doses plus faibles [17].

Depuis près de 10 ans, l'injection intra-oculaire de rt-PA a été proposée dans différentes indications. Dans le traitement du glaucome, il a permis la dissolution d'exsudats fibrino-cruoriques altérant la filtration de l'humeur aqueuse après trabéculéctomie ou après mise en place d'un implant de drainage ou après révision de bulle de filtration [10]. Il a aussi été utilisé dans le traitement des hémorragies sous conjonctivales après trabéculéctomie [21] ou pour maintenir la filtration autour de la bulle [24]. Après chirurgie vitréo-rétinienne, l'injection intracaméculaire de 6 à 12,5 μg rt-PA a permis le maintien de la perméabilité de l'iridectomie périphérique inférieure sur les yeux ayant bénéficié d'un tam-

ponnement interne par huile de silicone [25]. Pour Hesse *et al.*, [26], l'injection intravitréenne préopératoire de 25 µg rt-PA pourrait faciliter la dissection des rétinopathies diabétiques proliférantes en induisant notamment une libération de la hyaloïde postérieure. Cependant, Dabbs *et al.*, [27] ont noté un fort taux d'hémorragies et de réactions inflammatoires oculaires après injection de rt-PA pour lyser des exsudats pupillaires après vitrectomie pour rétinopathie diabétique. L'intérêt du rt-PA pour faciliter le drainage chirurgical des hématomas maculaires a eu des résultats contradictoires, parfois bons [28-34], parfois sans amélioration sur la liquéfaction du caillot ou sur l'acuité visuelle [35-37]. Malgré des résultats préliminaires prometteurs [38], l'injection sous rétinienne de rt-PA ne semble pas améliorer le devenir visuel après chirurgie d'exérèse trans-rétinienne des néovascularisations rétrofovéolaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [39].

Folk *et al.*, [40] et Jaffe *et al.*, [11], ont noté que le rt-PA était peu efficace sur les exsudats fibrineux évoluant depuis plus de trois semaines. C'est pourquoi, à l'exception d'un cas, nous n'avons traité que des hyphémas ou des exsudats fibrineux évoluant depuis moins de 8 jours. Dans ce cas, le rt-PA s'est avéré peu efficace. Il se pourrait que le caillot de fibrine soit plus résistant à la fibrinolyse avec le temps, probablement par rétraction et diminution de la concentration en plasminogène. De plus, ces membranes épaisses pourraient déjà contenir des fibrocytes et du collagène.

Nous avons observé deux échecs. Dans ces deux cas, l'indication était un hyphéma total survenant dans les suites d'une plaie oculaire associée à une hémorragie intra-vitréenne chez un patient ayant expulsé un implant de chambre postérieure. Cet échec pourrait être lié à la faible quantité de rt-PA injectée pour traiter une hémorragie intéressant tout le contenu oculaire. Une administration supplémentaire de rt-PA aurait peut-être pu avoir un effet bénéfique. Nous avons cependant préféré effectuer un lavage chirurgical de l'hémorragie. Par ailleurs, bien que le traitement ait permis la lyse complète, en trois semaines, de l'exsudat fibrineux responsable d'un blocage pupillaire dans deux autres cas, une hypertension tardive est survenue, nécessitant la réalisation d'une iridotomie périphérique dans un cas et d'une trabéculéctomie dans un autre cas.

Nous n'avons constaté aucun effet secondaire directement attribuable à l'administration de rt-PA. Cependant, quelques effets indésirables ont été décrits après injection de rt-PA. Des oedèmes cornéens précoces après administration intracaméculaire de rt-PA ont été décrits par Heiligenhaus *et al.*, [9] et Loffler *et al.*, [12]. Wollensak *et al.*, [41] et Loffler *et al.*, [42] ont rapporté des cas de kératite en bandelette après administration de rt-PA. L'utilisation concomitante de collyres contenant du phosphore pourrait être un facteur de risque de cet effet indésirable. La complication majeure du rt-PA est l'hémorragie [1, 10, 11, 18]. Elle surviendrait le plus souvent au point d'injection [4]. Dans la série de

Lundy *et al.*, [10], après trabéculéctomie, 36 % d'hyphémas sont survenus, tous après injection de 25 µg de rt-PA. Expérimentalement, la dose toxique pour la rétine est estimée entre 50 et 100 µg [4]. Chez le lapin, Johnson *et al.*, [4] ont observé qu'à partir d'une dose injectée de 50 µg, il existait une infiltration cellulaire vitréenne et périvasculaire, une atrophie des photorécepteurs et une vacuolisation des couches internes de la rétine. L'arginine qui sert d'excipient au rt-PA et qui compte pour 75 % du poids sec de la préparation serait le principal agent toxique [4].

L'innocuité du rt-PA pour la cornée aux doses thérapeutique a été étudiée expérimentalement et cliniquement. Après création d'hyphémas expérimentaux chez le lapin, la cornée est précocement œdémateuse, néanmoins, cette augmentation d'épaisseur est significativement moins importante en cas d'injection associée de rt-PA intracaméculaire qui permet une résolution de l'hyphéma dans les 24 heures dans 80 % des cas [43]. Chez le lapin, aucune modification clinique ou histologique de la chambre antérieure n'a été observée après injection de rt-PA à des doses pouvant aller jusqu'à 200 µg [4]. Par ailleurs, Mc Dermott *et al.*, [44], n'ont observé aucune lésion endothéliale *in vitro* après perfusion de cornée humaine par du rt-PA.

Le principal frein à l'utilisation du rt-PA en ophtalmologie reste son coût. Le plus petit dosage actuellement disponible est de 10 mg, ce qui dépasse de beaucoup les quantités nécessaires en ophtalmologie. Le coût par injection pourrait être significativement diminué si la préparation commerciale pouvait être divisée en plusieurs petites doses dont l'activité resterait stable malgré le stockage [45]. La conservation du rt-PA après reconstitution ne doit pas dépasser 8 heures à température inférieure à + 25 °C et 24 heures à température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ainsi, Jaffe *et al.*, [45] ont proposé d'utiliser des doses de rt-PA reconstituées, diluées au quart de la concentration initiale, conservées dans des aliquots et placées dans un congélateur à - 70 °C. Après plus d'un an de conservation, l'activité fibrinolytique est restée stable et aucune contamination bactériologique ou fongique n'est survenue. Ko *et al.*, [46] et Grewing *et al.*, [47] ont aussi démontré la possibilité de conserver le rt-PA fractionné en plusieurs doses sans perte d'activité.

La demi-vie plasmatique du rt-PA est courte (4 à 5 mn), on peut donc supposer que sa demi-vie est aussi courte dans l'œil et que les effets délétères à long terme sont virtuellement inexistantes. Le rt-PA n'a cependant pas d'autorisation de mise sur la marché pour des indications ophtalmologiques. Les seules indications reconnues sont le traitement de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë et l'embolie pulmonaire aiguë avec instabilité hémodynamique.

En induisant une lyse rapide de l'exsudat pré-lenticulaire post opératoire, l'injection intra-caméculaire de rt-PA permet pourtant une réduction du temps d'hospitalisation, il peut éviter le recours à la corticothérapie par

voie générale avec ses risques systémiques et les injections sous conjonctivales à répétition, douloureuses dans un contexte inflammatoire ou post traumatique, source d'hypertonie oculaire, et il autorise un accès plus rapide au segment postérieur.

Malgré la sévérité de l'état oculaire, l'administration d'une faible dose de rt-PA a permis dans notre étude l'éclaircissement rapide des milieux dans la majorité des cas et aucune complication directement imputable au rt-PA n'a été observée. Cette étude démontre que de faibles doses de rt-PA peuvent être efficaces dans le traitement des réactions fibrineuses post opératoires et des hémorragies limitées à la chambre antérieure. Cependant, seule une étude randomisée avec un groupe contrôle permettrait d'affirmer avec certitude l'efficacité du rt-PA.

RÉFÉRENCES

- Moon J, Chung S, Myong Y, Chung S, Park C, Baek N, Rhee S. Treatment of postcataract fibrinous membranes with tissue plasminogen activator. *Ophthalmology*, 1992;99:1256-9.
- Friedman MW. Streptokinase in ophthalmology. *Am J Ophthalmol*, 1952;35:72-8.
- Behar-Cohen F, Nghiem-Buffet MH. Utilisation ophtalmologique de l'activateur tissulaire du plasminogène. *La lettre de la thrombolyse*, 1999;27:182-4.
- Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol*, 1990;108:259-63.
- Leet DM. Treatment of total hyphemas with urokinase. *Am J Ophthalmol*, 1977;84:1184-7.
- Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen activator: an evaluation of clinical efficacy in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*, 1987;257:2912-9.
- Collen D, Lijnen HR. Tissue type plasminogen activator: mechanism of action and thrombolytic properties. *Haemostasis*, 1986;16 (suppl3):25-32.
- Wedrich A, Menapace R, Ries E, Polzer I. Intracameral tissue plasminogen activator to treat severe fibrinous effusion after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, 1997;23:873-7.
- Heiligenhaus A, Schilling H, Mellin KB. Behandlung mit Gewebsplasminogenaktivator (t-PA) bei Risiko Patienten mit Fibrinreaktionen Kataraktoperationen. *Ophthalmologie*, 1996;93:49-53.
- Lundy DC, Sidoti P, Winarko T, Minckler D, Heuer DK. Intracameral tissue plasminogen activator after glaucoma surgery. Indications, effectiveness, and complications. *Ophthalmology*, 1996;103:274-82.
- Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibrin formation. *Ophthalmology*, 1990;97:184-9.
- Loffler KU, Meyer JH, Wollensak G, Funk J. Erfolge und Komplizien der rTPA-Behandlung am vorderen Augenabschnitt. *Ophthalmologie*, 1997;94:50-2.
- Schmitz K, Greite JH, Bartschlagler EM. Tissue plasminogen activator for the treatment of postoperative intraocular fibrinous membranes following cataract surgery. *Ger J Ophthalmol*, 1995;4:75-9.
- Lesser GR, Osher RH, Abrams GW, Cionni RJ. Treatment of anterior chamber fibrin following cataract surgery with tissue plasminogen activator. *J Cataract Surg*, 1993;12:301-5.
- Jaffe GJ, Lewis H, Han DP, Williams GA, Abrams GW. Treatment of postvitrectomy fibrin pupillary block with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*, 1989;108:170-5.
- Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA, Snyder RW, Green GD, Devenyi RG, Abrams GW. Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol*, 1988;106:1055-8.
- Starck T, Hopp L, Held KS, Marouf LM, Yee RW. Low dose intraocular tissue plasminogen activator treatment for traumatic total hyphema, post cataract, and penetrating keratoplasty fibrinous membranes. *J Cataract Refract Surg*, 1995;21:219-24.
- Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, Han DP, Mieler WF, Jaffe GJ, Williams GA. Low dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibrin formation. *Am J Ophthalmol*, 1990;109:606-7.
- Koerner F, Boehnke M. Clinical use of recombinant plasminogen activator for intraocular fibrinolysis. *Ger J Ophthalmol*, 1992;1:354-60.
- Laatikainen L, Mattila J. The use of tissue plasminogen activator in post traumatic total hyphaema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1996;234:67-8.
- Ortiz JR, Walker SD, Mc Manus PE, Martinez LA, Brown RH, Jaffe GJ. Filtering bleb thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*, 1988;106:624-5.
- Zwaan J, Latimer WB. Topical tissue plasminogen activator appears to be ineffective for the clearance of intraocular fibrin. *Ophthalmic Lasers Surg*, 1998;29:476-83.
- Cellini M, Baldi A, Possati GL. Topical treatment of postvitrectomy fibrin formation with tissue plasminogen activator. *Int Ophthalmol*, 1994;18:351-3.
- Piltz JR, Starita RJ. The use of subconjunctivally administered tissue plasminogen activator after trabeculectomy. *Ophthalmic Surg*, 1994;25:51-3.
- Mac Cumber MW, Mac Cuen BW, Toth CA, Ferrone PJ, Jaffe GJ. Tissue plasminogen activator for preserving inferior peripheral iridectomy patency in eyes with silicone oil. *Ophthalmology*, 1996;103:269-73.
- Hesse L, Chofflet J, Kroll P. Tissue plasminogen activator as a biochemical adjuvant in vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ger J Ophthalmol*, 1995;4:323-7.
- Dabbs CK, Aaberg TM, Aguilar HE, Sternberg P, Meredith TA, Ward AR. Complications of tissue plasminogen activator therapy after vitrectomy for diabetes. *Am J Ophthalmol*, 1990;104:354-60.
- Humayun M, Lewis H, Flynn HW, Sternberg P, Blumenkranz MS. Management of submacular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:358-61.
- Moriarty AP, Mc Allister IL, Constable IJ. Initial clinical experience with tissue plasminogen activator (tPA) assisted removal of submacular haemorrhage. *Eye*, 1995;9:582-8.
- Lim JJ, Drews-Botsch C, Sternberg P, Capone A, Aaberg TM. Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology*, 1995;102:1393-9.
- Saika S, Yamanaka A, Minimade A, Kin K, Shirai K, Tanaka S, Kawashima Y, Katoh T, Okada Y, Ohnishi Y. Subretinal administration of tissue plasminogen activator to speed the drainage of subretinal hemorrhage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998;236:196-201.
- Kamei M, Tano Y, Maeno T, Ikuno Y, Mitsuda H, Yuasa T. Surgical removal of submacular hemorrhage using tissue plasminogen activator and perfluorocarbon liquid. *Am J Ophthalmol*, 1995;121:267-75.
- Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol*, 1994;118:559-68.
- Vander JF. Tissue plasminogen activator irrigation to facilitate removal of subretinal hemorrhage during vitrectomy. *Ophthalmic Surg*, 1992;23:361-3.
- Hesse L, Meitingner D, Schmidt J. Little effect of tissue plasminogen activator in subretinal surgery for acute hemorrhage in age related macular degeneration. *Ger J Ophthalmol*, 1996;5:479-83.
- Claes C, Zivojnivic R. Efficacy of tissue plasminogen activator (t-PA) in subretinal hemorrhage removal. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1996;261:115-8.

37. Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, Ruby AJ, Meredith TA, Boniuk I, Grand MG. Surgical management of submacular haemorrhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:62-9.
38. Peyman GA, Nelson CN, Alturki W, Blinder KJ, Paris CL, Desai UR, Harper CA. Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg*, 1991;22:575-82.
39. Lewis H, Vandenburg Medendorp S. Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal neovascularization in age related macular degeneration : a randomized, double-masked trial. *Ophthalmology*, 1997;104:1847-51.
40. Folk JC, Hershey JM, Rivers ML. Lack of effectiveness of tissue plasminogen activator 20 or more days after vitrectomy. *Arch Ophthalmol*, 1991;109:614.
41. Wollensak G, Meyer JH, Loffler KU, Funk J. Bandformige Keratopathie nach Behandlung der postoperativen Fibrinreaktion mit Gewebepasminogenaktivator. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1996; 209:43-6.
42. Althaus C, Schelle C, Sundmacher R. Akute bandformige Keratopathie nach intraokularer Fibrinolyse mit rekombinantem Tissue Plasminogen Aktivator (rt-PA). *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1996;209:318-21.
43. Lambrou FH, Snyder RW, Williams GA. Use of tissue plasminogen activator in experimental hyphema. *Arch Ophthalmol*, 1987;105: 995-7.
44. Mc Dermott ML, Edelhauser HF, Hyndiuk RA, Koenig SB. Tissue plasminogen activator and the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol*, 1989;108:91-2.
45. Jaffe GJ, Green GDJ, Abrams GW. Stability of recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Ophthalmol*, 1989;108:90-1.
46. Ko PC, Wagner DG, Cupples HP. Stability of recombinant plasminogen activator. *Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl)*, 1994;35: 2217.
47. Grewing R, Mester U, Low M. Clinical experience with tissue plasminogen activator at - 20 degrees C. *Ophthalmic Surg*, 1992;2:780-1.