

光动力疗法联合 Bevacizumab 球内注射治疗 CEC 临床观察

肖云, 范银波, 渠岚, 高晓唯, 张燕

作者单位: (830013) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 解放军 474 医院眼科 全军眼科中心

作者简介: 肖云, 男, 主任医师, 主任, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 范银波, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底病. 2012xp@sina.com

收稿日期: 2010-07-27 修回日期: 2010-08-16

Verteporfin photodynamic therapy combined with Bevacizumab therapy in neovascular secondary to central exudative chorioretinopathy

Yun Xiao, Yin-Bo Fan, Lan Qu, Xiao-Wei Gao, Yan Zhang

Department of Ophthalmology, 474 Hospital of Chinese PLA, Urumchi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yin-Bo Fan. Department of Ophthalmology, 474 Hospital of Chinese PLA, Urumchi 830013, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 2012xp@sina.com

Received: 2010-07-07 Accepted: 2010-08-16

Abstract

• AIM: To investigate the therapeutic effect of photodynamic therapy (PDT) combined with bevacizumab on central exudative chorioretinopathy (CEC).

• METHODS: Clinical data of 40 patients who had undergone PDT combined with bevacizumab because of choroidal neovascularisation caused by CEC, diagnosed by examination of best-corrected visual acuity (BCVA), ocular fundus fluorescein angiography (FFA), and optical coherence tomography (OCT), were retrospectively analyzed. The changes of the BCVA, ocular fundus characteristics, and the results of FFA and OCT before and after combined therapy were observed and analyzed. The numeration of the times of retreatment and the safety of the combination therapy were analyzed.

• RESULTS: At the end of the follow-up period after combination therapy, the BCVA improved more than 2 lines in 34 eyes, stabilized in 5 eyes, lost more than 2 lines in 1 eye.

• CONCLUSION: PDT combined with bevacizumab therapy is an effective and safety therapy for most patients with CEC.

• KEYWORDS: combination therapy; choroidal neovascularization; central exudative chorioretinopathy; clinical observation

Xiao Y, Fan YB, Qu L, et al. Verteporfin photodynamic therapy combined with Bevacizumab therapy in neovascular secondary to central exudative chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(9):1777-1780

摘要

目的: 观察光动力疗法(PDT)联合 bevacizumab 治疗中心渗出性脉络膜视网膜病变(CEC)临床疗效与安全性。

方法: 选取 40 例 40 眼患者平均年龄 35.5 岁, 就诊时最佳矫正视力: 0.04 ~ 0.6, 经眼底检查、FFA 与 OCT 检查确诊 CEC, 对比分析治疗前后的视力、眼底像、FFA 及 OCT 检查结果, 统计 1 次 PDT 治疗后 CNV 未完全闭合眼数, bevacizumab 注射次数, 观察治疗的安全性。40 眼 PDT 均治疗 1 次, 1mo 时复查 FFA, OCT, 30 眼 CNV 完全闭合, 10 眼发现 CNV 部分或未完全闭合, 渗漏扩大, CNV 部分或未完全闭合眼给予 bevacizumab 1.5mg 球内注射。第 3mo 复查时, 30 眼 CNV 完全闭合中 5 眼 CNV 再次渗漏并给予 bevacizumab 1.5mg 球内注射, 每月再次复查, 治疗后随访 12mo, 6 眼 bevacizumab 注射 3 次。

结果: 联合治疗视力提高 ≥ 2 行者 34 眼(85%), 视力稳定 5 眼(12.5%), 视力下降 2 行者 1 眼(2.5%), FFA 显示 34 眼 CNV 完全闭合, 5 眼 CNV 部分闭合, 1 眼 CNV 扩大。

结论: 光动力疗法联合 bevacizumab 球内注射治疗 CEC。1 次 PDT 治疗后, 每月复查 FFA 及 OCT, CNV 部分未闭合或扩大者改注射 bevacizumab, 减少了 PDT 治疗次数, 提高 CNV 闭合率是安全经济有效的。

关键词: 联合治疗; 新生血管; 中心渗出性脉络膜视网膜病变; 临床观察

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.09.048

肖云, 范银波, 渠岚, 等. 光动力疗法联合 Bevacizumab 球内注射治疗 CEC 临床观察. 国际眼科杂志 2010;10(9):1777-1780

0 引言

脉络膜新生血管性疾病(CNV)在发达国家是一种主要的致盲眼病^[1]。在老年患者, 最常见的引起脉络膜新生血管病变的疾病是年龄相关性黄斑变性(AMD)。在年龄 < 50 岁的患者, CNV 更多的是由于病理性近视, 可疑组织胞浆菌病, 血管条纹症和其它的一些感染性疾病, 肿瘤或遗传因素^[2]。然而, 还有一些发生 CNV 的年轻患者, 检查不到任何原发的眼部或系统性疾病, 这一类的疾病被称为中心性渗出性脉络膜视网膜病变(CEC)或特发性 CNV^[3]。一般情况下, 与继发于年龄相关性黄斑变性的中心凹下 CNV 相比, 继发于 CEC 的 CNV 的自然病程缓慢, 视力愈后更好一些^[4,5]。但是, 由于这类疾病有很强的个体差异, 所以很多患者的自然愈后很难预测, 而且, 有相当一部分患者还会出现很明显的视力下降^[3]。自 2000 年维

速达尔光动力治疗(PDT)问世以后,国内外很多学者曾经尝试使用PDT治疗CEC,并且在一些患者取得了很好的效果^[6-9]。由于这些病例报告的结果,PDT被认为是一种有效治疗CEC的方法。但是,由于PDT治疗后,激光照射部位会出现暂时的缺血表现,引起局部血管内皮生长因子反应性增高^[10],这给CNV的复发创造了有利的条件。有试验表明,维替泊芬PDT治疗后3a内,大约有一半的患者会出现CNV复发^[5]。目前PDT联合抗新生血管药物的治疗在继发于AMD的CNV患者中取得了很好的疗效,不仅可以令患者的视力提高,还可以有效的阻止CNV的复发,减少PDT的治疗次数^[11]。我们也对PDT联合抗新生血管生长因子治疗继发于CEC的CNV的病例进行了临床观察,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2006-06/2007-12在我院门诊就诊并进行PDT和(或)联合bevacizumab球内注射治疗的CEC患者40例40眼,所有患者均进行常规视力及外眼检查、荧光素眼底血管造影(FFA)、光学相干断层扫描(OCT)检查,患者中男16例,女24例,年龄16~48(平均35.5)岁,就诊时最佳矫正视力:0.04~0.6。全部为单眼发病,眼底表现为黄斑部出现黄白色病灶,周围有出血(图1A),视力0.5,FFA检查早期黄斑部可见边界清晰的强荧光,后期有明显的荧光素渗漏,周围可见出血遮蔽荧光(图1B),OCT检查显示黄斑区水肿,可见CNV、出血及神经上皮层脱离(图1C)。为排除老年性黄斑变性及病理性近视等引起的CNV,将年龄>50岁,眼底检查发现玻璃膜疣改变,以及有脉络膜萎缩、后巩膜葡萄肿或漆裂纹等改变者不纳入本研究。所有患者均在知情同意后进行PDT治疗。

1.2 方法 根据患者体表面积,静脉注入6mg/m²剂量的维替泊芬(维速达尔,瑞士,诺华制药),10min内注射完毕,开始注射药物后15min,用辐照度为600mW/cm²、能量为50J/cm²的689nm半导体激光照射全部病灶83s。患者于治疗后每月进行复查至12mo,随访复查时与初诊时相同条件和标准进行常规视力及矫正视力、FFA及OCT检查,对随访过程中发现FFA检查CNV渗漏的患者给予bevacizumab(avastin,美国,Genentech公司)球内注射治疗。对比分析治疗前后的视力、眼底像、FFA及OCT检查结果,统计1次PDT治疗后CNV未完全闭合眼数和bevacizumab注射次数,观察治疗的安全性。40眼PDT均治疗1次,1mo时复查彩色眼底像(出血吸收,黄斑颞下方有一小的黄白色病灶,图2A),FFA(黄斑颞下方有一小着染荧光,渗漏减弱,图2B),OCT(黄斑区仍可见局部神经上皮脱离,CNV大部分呈瘢痕样高反射,图2C)。30眼CNV完全闭合,10眼发现CNV部分或未完全闭合,渗漏扩大,CNV部分或未完全闭合眼给予bevacizumab 1.5mg球内注射,这10眼1mo后再次复查时8眼CNV完全闭合复查彩色眼底像(出血吸收,黄斑颞下方有一小的黄白色病灶,视力0.8,图3A);FFA像(渗漏消失,只见着染荧光,图3B);OCT像(神经上皮脱离消失,CNV瘢痕化,图3C)。第3mo复查时,30眼CNV完全闭合者中5眼CNV再次渗漏,所有CNV未完全闭合者均给予bevacizumab 1.5mg球内注射,每月再次复查,治疗后随访12mo,6眼bevacizumab注射3次。

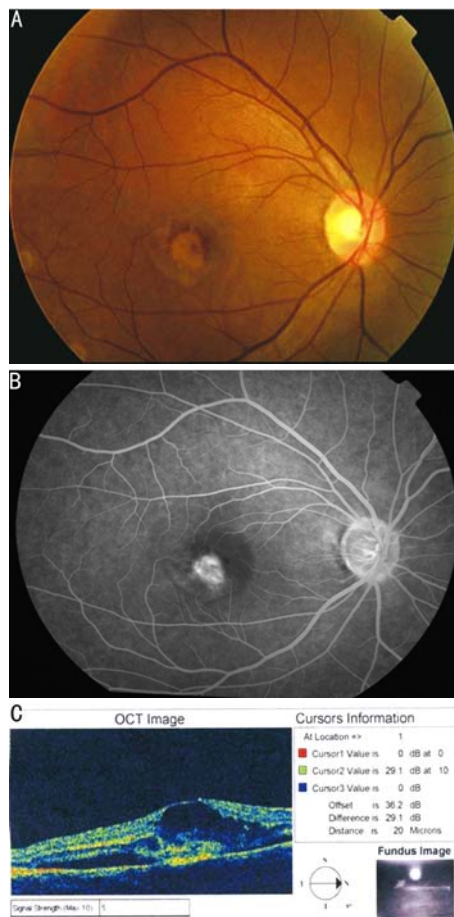


图1 CEC患者右眼PDT治疗前 A:彩色眼底像;B:FFA像;C:OCT像。

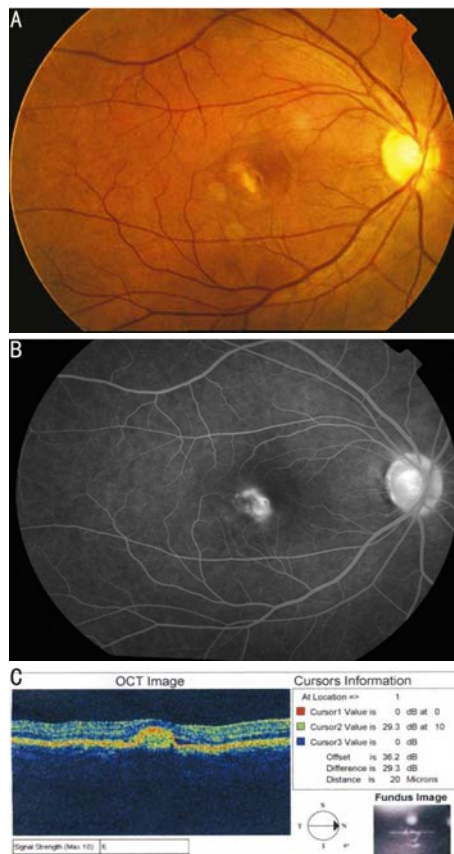


图2 CEC患者右眼PDF治疗后 A:彩色眼底像;B:FFA像;C:OCT像。

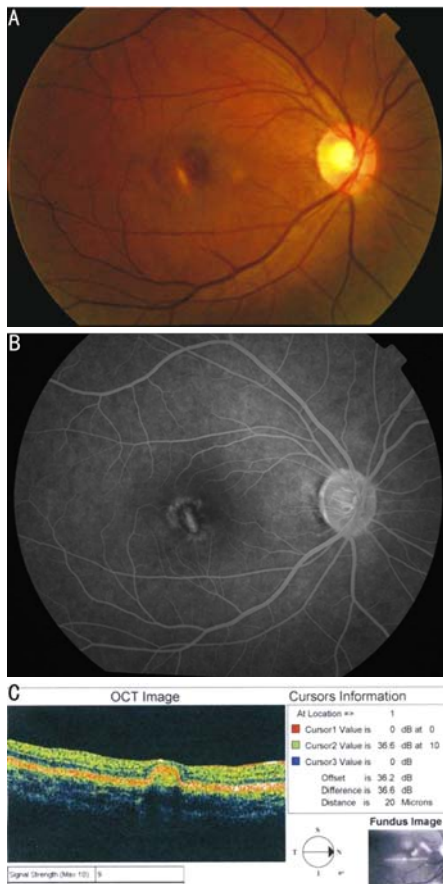


图3 CEC患者右眼 bevacizumab 注射术后 4wk A: 彩色眼底像; B: FFA 像; C: OCT 像。

2 结果

治疗后随访观察以末次随访时矫正视力、FFA 以及 OCT 检查结果作为疗效评价指标。其中视力提高 ≥ 2 行者为视力明显改善, 视力波动在 1 行以内者为视力稳定, 视力下降 ≥ 2 行者为视力下降; FFA 检查对治疗前后 CNV 荧光渗漏, 仅表面为纤维着染者为 CNV 完全闭合, 荧光渗漏面积较治疗前减小, 但未完全消退者为 CNV 部分闭合, 荧光渗漏面积和治疗前相同者为 CNV 渗漏无变化, 荧光渗漏面积超出治疗前者为 CNV 扩大。OCT 检查黄斑视网膜神经上皮和(或)色素上皮、神经上皮脱离高度减低、出血水肿吸收者为黄斑水肿好转, 高度不变或水肿出血无明显变化者为黄斑水肿不变, 高度增加或出血增多者为黄斑水肿恶化。

联合治疗视力提高 ≥ 2 行者 34 眼(85%), 视力稳定 5 眼(12.5%), 视力下降 2 行者 1 眼(2.5%), FFA 显示 34 眼 CNV 完全闭合, 5 眼部分闭合, 1 眼 CNV 扩大。所有患者 PDT 治疗和随访过程中均无光敏剂渗漏, 也未出现皮肤光毒性反应及全身不良反应。3 眼行 bevacizumab 球内注射后 3d 复查测眼压升高, 为 24 ~ 27mmHg, 予以噻吗洛尔治疗复查眼压正常(14 ~ 16mmHg)。1 眼发生角膜上皮脱落, 前房房闪(++), 瞳孔区有少许渗出膜, 玻璃体、视网膜未见异常, 按葡萄膜炎治疗痊愈, 随访 2mo 病情稳定。

3 讨论

黄斑部位的 CNV, 由于新生血管可以破坏视网膜色素上皮细胞, 而且当新生血管发生出血渗出时, 可以引起

患者中心视力不可逆性的损伤^[1]。不同年龄患者发生 CNV 病因不同。对于 CEC 的诊断, 首先要排除其它可以引起 CNV 的相关眼部疾病, 而且 CEC 患者发病年龄多在 20 ~ 40 岁。这是一种严重影响患者视力和生活质量的疾病, 因为患者的年龄相对年轻, 所以对这种疾病的及时有效的治疗就更显得更加重要。评价一种新的治疗方式的有效性和安全性方式就是使用现有的回顾性病例资料与以往文献中所报告的治疗结果相比较。我们询问一些文献报道的 PDT 对继发于 CEC 的 CNV 的治疗结果^[3, 12]。我们的病例治疗视力结果与文献报道中相似。另一项十分重要的评价指标是 PDT 的治疗次数, 以往的文献报道中提到, 在 12mo 的随访过程中平均 PDT 的治疗次数是 1.8 次^[7], 虽然这个治疗次数已经比 PDT 治疗黄斑变性和病理性近视的次数低了很多^[13-15]。但是因为 PDT 的价格昂贵, 这个治疗次数还是有一部分患者不能接受。正是由于出于对经济承受能力的考虑, 很多医生尝试使用 bevacizumab, 一些已经发表的文献证实 bevacizumab 对于继发于 AMD 的 CNV 患者有效^[16-18]。我们的治疗结果显示, 视力提高 ≥ 2 行者 34 眼(85%), 视力稳定 5 眼(12.5%), 视力下降 2 行者 1 眼(2.5%), 这个视力结果好于以往的病例报道结果, 而且我们的患者整个的治疗过程中只接受一次 PDT 治疗, 最少的接受了一次 bevacizumab 治疗, 最多接受 3 次 bevacizumab 治疗。这样的视力的结果是来自于 PDT 治疗对于新生血管的物理性封闭作用, PDT 治疗后利用抗新生血管生成因子 bevacizumab 的作用, 可以减少 PDT 治疗后内环境中新生血管生长因子的反应性增高, 减少 PDT 治疗后 CNV 复发的可能。同时, bevacizumab 的作用还包括减少 CNV 病灶的出血渗出, 所以, 联合治疗后患者的视力效果优于 PDT 单独治疗的视力效果。PDT 还被认为是一种比较安全的治疗 CNV 的方式, 球内注射 bevacizumab 治疗最严重的不良反应就是球内感染, 所以, 联合 PDT 治疗后同样可以减少 bevacizumab 药物球内注射的次数, 减少感染的几率。在我们这组病例中, 没有患者出现严重的眼部和/或全身不良反应。所以, 我们认为联合治疗是一种安全的治疗方式。基于对我们现有病例的分析, 我们认为 PDT 联合 bevacizumab 药物对于继发于 CEC 的 CNV 是一种安全有效的治疗方式。由于我们的报告是基于以往病例的回顾性分析, 所以存在一定的局限性。联合治疗的有效性和安全性仍然需要大样本对照试验的进一步证实。

参考文献

- 1 Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93(2):157-163
- 2 Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103(8):1241-1244
- 3 Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, et al. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1995;102(5):782-789
- 4 Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for idiopathic neovascularization. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1983;101(9):1358-1361
- 5 Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(9): 1200-1209

6 张美霞, 严密, 唐健, 等. 光动力学治疗中心性渗出性脉络膜视网膜病变疗效观察. *中华眼底病杂志* 2007; 23(1):17-20

7 Chan WM, Lam DS, Wong TH, *et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: one-year results from a prospective case series. *Ophthalmology* 2003; 110(12): 2395-2402

8 何守志, 李晓陵, 王玮, 等. 中心性渗出性脉络膜视网膜病变的光动力学治疗. *眼科研究* 2002; 20(4):323-327

9 沈洁, 王竞. 光动力学治疗脉络膜新生血管的临床观察. *中国实用眼科杂志* 2005; 23(19):925-928

10 Schmidt-Erfurth U, Wolf S, PROTECT Study Group. Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(2):1628-1635

11 Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, *et al.* Ranibizumab combination with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5):862-874

12 Lindblom B, Andersson T. The prognosis of idiopathic choroidal neovascularization in persons younger than 50 years of age. *Ophthalmology* 1998; 105(10):1816-1820

13 Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic

therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(10):1329-1345

14 Bressler NM. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1):541-560

15 Spaide RF, Martin ML, Slakter J, *et al.* Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(1):62-68

16 Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(10):363-372

17 Spaide RF, Laud K, Fine HF, *et al.* Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(4):383-390

18 Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *et al.* Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26(5):495-511